

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Definição, epidemiologia e classificação da diabetes em crianças e adolescentes

Ingrid Libman¹ | Aveni Haynes² | Sarah Lyons³ | Praveen Pradeep⁴ |
Edson Rwagasor⁵ | Joanna Yuet-ling Tung⁶ | Craig A Jefferies⁷ |
Richard A Oram⁸ | Dana Dabelea⁹ | Maria E Craig^{10,11,12}

¹ Division of Pediatric Endocrinology, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

² Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, Perth, Western Australia, Australia

³ Pediatric Diabetes and Endocrinology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁴ Department of Endocrinology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

⁵ Rwanda Biomedical Center, Rwanda Ministry of Health, Kigali, Rwanda

⁶ Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Hong Kong Children's Hospital, Hong Kong

⁷ Starship Children's Health, Te Whatu Ora Health New Zealand, Auckland, New Zealand

⁸ Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter, United Kingdom

⁹ Department of Epidemiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

¹⁰ University of Sydney Children's Hospital Westmead Clinical School; The University of New South Wales, School of Women's and Children's Health, Sydney, Australia; Institute of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia
Conflicts of interest: The authors have declared no conflicts of interest.

Conflito de interesses: Os autores não declararam qualquer conflito de interesses.

Palavras-chave: Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, epidemiologia, incidência, definição, classificação

ORCID IDs: MC 0000-0001-6004-576X

1. INTRODUÇÃO

Este capítulo serve como atualização e substitui as Orientações de consenso da ISPAD de 2018 no que diz respeito à definição, epidemiologia e classificação da diabetes em crianças e adolescentes.¹ Apresenta um resumo baseado na evidência no que diz respeito às atuais recomendações para a definição e classificação da diabetes nos jovens, bem como uma descrição do que se conhece atualmente acerca da epidemiologia desta doença, com ênfase na sua heterogeneidade.

- Pesquisas foram conduzidas em todo o mundo durante os últimos anos, combinando as características genéticas, clínicas e patofisiológicas, para definir melhor os diferentes tipos de diabetes na infância e compreender melhor os subtipos, que atualmente se encontram agrupados nos dois tipos mais comuns: a diabetes tipo 1 (DM1) e a diabetes tipo 2 (DM2).
- O objetivo de definir com rigor o tipo de diabetes é otimizar abordagens de tratamento personalizado.
- Uma variação geográfica significativa continua sendo observada na incidência e na prevalência da DM1 e da DM2 na infância.

2. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

- A diabetes na juventude constitui uma doença heterogênea em que a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar de modo considerável.
- A classificação é importante para a determinação da terapêutica, mas alguns indivíduos não podem ser classificados com clareza no momento do diagnóstico.

3. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

- Os critérios de diagnóstico para todos os tipos de diabetes em crianças e adolescentes se baseiam na determinação laboratorial dos valores de glicemia (GS) e na presença ou ausência de sintomas. Testes isolados com a GS efetuados através de um glicômetro não devem ser usados para diagnosticar a diabetes. **E**

- Um aumento acentuado da concentração de glicose plasmática confirma o diagnóstico de diabetes, incluindo uma glicose plasmática aleatória $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ou uma glicose plasmática em jejum $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) na presença de sintomas claros. **B**
- Se os níveis de cetonas no sangue ou na urina apresentarem um aumento significativo, o tratamento se torna urgente e a criança deve ser referenciada para uma consulta de Endocrinologia nesse mesmo dia, de modo a evitar o desenvolvimento de cetoacidose diabética (CAD). **A**
- O diagnóstico da diabetes não deve ser baseado numa única determinação de GS na ausência de sintomas claros. Se o diagnóstico for duvidoso, pode ser necessária uma observação continuada com testes de glicemia em jejum e/ou glicemia pós-prandial de 2 horas e/ou um teste oral de tolerância à glicose (TOTG). E No entanto, um teste TOTG não é necessário, e não deve ser efetuado se a diabetes puder ser diagnosticada através dos critérios de jejum, aleatória ou pós-prandial. **E**
- Uma hiperglicemia detectada sob condições de estresse, tais como uma infecção aguda, trauma, cirurgia, dificuldades respiratórias, problemas circulatórios, doenças metabólicas raras ou outro tipo de estresse, pode ser transitória e requer tratamento, mas não deve em si mesma ser considerada um diagnóstico para a diabetes. **E**
- A diferenciação entre DM1, DM2, diabetes monogênica e outras formas de diabetes tem importantes implicações, tanto no tratamento como na educação. **E**
- As ferramentas de diagnóstico que podem ajudar a confirmar o tipo de diabetes no caso de um diagnóstico pouco claro, incluem:
 - Autoanticorpos associados à diabetes: os autoanticorpos da descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD); o insulinooma antígeno 2 da família das proteínas tirosina-fosfatases (IA2); os autoanticorpos à insulina (IAA); e os autoanticorpos transportadores 8 de zinco, específicos das células β (ZnT8). A presença de um ou mais destes anticorpos confirma o diagnóstico de DM1 nas crianças. **A**
- Deve ser considerada a possibilidade de outros tipos de diabetes nas crianças negativas aos autoanticorpos associados à diabetes, e: **B**
 - Uma história familiar de diabetes dominante autossômica (MODY “maturity onset diabetes of the young”)
 - Idade inferior a 12 meses, e especialmente nos primeiros 6 meses de vida (DMN – diabetes mellitus neonatal)
 - Hiperglicemia leve de jejum (5,5-8,5 mmol/l [100-150 mg/dl]), especialmente no caso de jovens, não obesos e assintomáticos (MODY)
 - um período de lua-de-mel prolongado de mais de 1 ano ou uma necessidade de insulina anormalmente baixa $\leq 0,5$ U/kg/dia após 1 ano com diabetes (MODY)
 - estados associados como surdez, atrofia ótica, ou estados com características sindrômicas (doença mitocondrial)
 - uma história de exposição a medicamentos reconhecidamente tóxicos para as células β ou que possam causar resistência à insulina (p. ex., medicamentos imunossupressores como tacrolimus ou ciclosporina, glicocorticoides ou alguns antidepressivos).

- Os testes genéticos moleculares podem ajudar a definir a causa específica da diabetes e dar informações relativas ao tratamento apropriado das crianças com suspeita de diabetes monogênico. C Ao mesmo tempo que certas características clínicas devem alertar os clínicos para a possibilidade de diabetes monogênica, a ausência destas características não exclui a diabetes monogênica.

4. DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO

O termo “diabetes mellitus” descreve uma alteração metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de uma perturbação na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambas. Uma secreção inadequada de insulina e/ou uma diminuição das respostas dos tecidos à insulina, resultam numa deficiente ação da insulina sobre os tecidos alvo, o que conduz a alterações no metabolismo dos carboidratos, da gordura e das proteínas.

Uma secreção deficiente de insulina e uma ação insuficiente da insulina podem coexistir no mesmo indivíduo.^{2,3} Ao mesmo tempo que a etiologia da diabetes é heterogênea, a maioria dos casos de diabetes podem ser classificados em duas grandes categorias etiopatogênicas (abordadas mais adiante, com maior detalhe): A DM1, caracterizada pela destruição das células β , normalmente através de um processo autoimune que resulta na perda da produção de insulina endógena, ou a DM2, caracterizada pela falta de uma resposta insulínica adequada, na presença de um aumento da resistência à insulina. Ao mesmo tempo que a DM1 continua sendo a forma mais comum de diabetes com início na juventude em muitas populações, especialmente as de origem europeia, a DM2 constitui uma preocupação de saúde pública global cada vez mais significativa entre a população jovem, em particular entre os adolescentes das populações étnicas de alto risco, bem como entre os adolescentes com obesidade.^{4,5} (Consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 3, Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes). Além disso, reconhece-se atualmente que as pessoas com diabetes monogênica, um padrão de diabetes dominante autossômica acima denominado como MODY, podem constituir até 1 a 6% dos indivíduos com autoanticorpos negativos, que podem inicialmente ter sido considerados como tendo DM1 ou DM2 com uma diminuição da secreção de insulina.^{6,7}

5. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA A DIABETES NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Os critérios de diagnóstico da diabetes se baseiam nas determinações da GS e na presença ou ausência de sintomas.^{1,2,3} Podem ser usadas diferentes estratégias para determinar a GS, que incluem medidas através do valor da glicemia plasmática em jejum (GPJ), do valor da glicemia plasmática após 2 horas (GP-2h) durante um TOTG, ou pelos critérios da hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Tabela 1), na ausência de hiperglicemia inequívoca, sempre e quando o diagnóstico seja confirmado através da repetição dos testes.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico da diabetes mellitus

<p>1. Sintomas clássicos de diabetes ou crise hiperglicêmica, com uma concentração de glicemia plasmática $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).</p>
Ou
<p>2. Glicemia plasmática em jejum $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl). Jejum sendo definido como nenhum aporte calórico durante pelo menos 8 horas.^a</p>
Ou
<p>3. Valor de glicose duas horas após a dose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG).^a</p> <p>O TOTG deve ser efetuado utilizando uma dose quantificada de glicose, contendo o equivalente a 75 gramas de glicose anidra dissolvida em água ou 1,75 g/kg de peso corporal, até um máximo de 75 g.</p>
Ou
<p>4. HbA1c $\geq 6,5\%$.^b</p> <p>O teste deve ser efetuado em laboratório, através do método NGSP (“National Glycohemoglobin Standardized Program”) certificado e padronizado para o estudo DCCT (“Diabetes Control and Complications Trial”).</p>

^aNa ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico da diabetes exige dois testes com resultados alterados na mesma amostra ou em duas amostras separadas.

^bA obtenção de um valor inferior a 6,5% não exclui o diagnóstico da diabetes através dos testes de glicose. O papel da HbA1c isoladamente, no diagnóstico da DM1 em crianças, não está claro.

- O início da diabetes na juventude normalmente se apresenta com sintomas característicos, tais como poliúria, polidipsia, noctúria, poliúria (enurese) e perda de peso – que podem aparecer acompanhados por polifagia, fadiga, perturbações do comportamento, incluindo baixo rendimento escolar, e visão turva. Perturbações do crescimento e suscetibilidade à candidíase perineal podem também acompanhar a hiperglicemia crônica. No entanto, nem sempre é o caso, particularmente nos jovens com DM2.
- Na sua forma mais grave, podem desenvolver uma CAD ou (mais raramente) síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH), conduzindo à perda de reação, coma e, na ausência de tratamento eficaz, à morte.
- Na presença de sintomas, a determinação ambulatoria da GS e de cetonas através de um medidor, ou a pesquisa de glicosúria e cetonúria através de uma tira de teste à urina (caso o anterior não se encontre disponível) constituem ferramentas de rastreio simples e sensíveis. Se a GS estiver elevada, então é essencial fazer uma referenciação imediata para um centro ou instituição com experiência na monitorização de crianças com diabetes. Esperar mais um dia especificamente para confirmar a hiperglicemia é desnecessário, e se estiverem presentes cetonas no sangue ou na urina o tratamento deve ser urgente, uma vez que a CAD pode evoluir rapidamente.

- É necessária uma determinação de glicose plasmática formal para confirmar o diagnóstico. Esta deve ser obtida em laboratório, através de um dispositivo analítico e não com um monitor de glicose capilar. Consulte a Tabela 1 relativamente aos valores limite de GS em jejum vs. sem jejum.
- Os cenários em que o diagnóstico de diabetes pode ser pouco claro, incluem:
 - Ausência de sintomas, por exemplo, hiperglicemia detectada incidentalmente ou em crianças que participam em estudos de rastreio
 - Presença de sintomas leves/atípicos de diabetes
 - Hiperglicemia detectada em condições de infeção aguda, traumáticas, problemas circulatórios, ou outras, que podem ser transitórias e não devem ser consideradas como diagnóstico de diabetes.
 - Nestas situações, o diagnóstico de diabetes não deve ser baseado numa única concentração de glicose plasmática e a observação continuada com determinações de GS em jejum e pós-prandial após 2 horas e/ou um TOTG, podem ser necessários para confirmar o diagnóstico.
- Normalmente não é necessário um TOTG e este não deve ser efetuado se a diabetes puder ser diagnosticada através dos critérios de glicose em jejum, aleatória ou pós-prandial. Raramente o TOTG é indicado para o diagnóstico de DM1 na infância e na adolescência, mas pode ser útil no diagnóstico de outras formas, tais como a DM2, diabetes monogênica ou diabetes relacionada com fibrose cística (DRFC). Se ainda restarem dúvidas, devem ser efetuados novos TOTGs periódicos até que o diagnóstico seja estabelecido. É importante que as pessoas consumam uma dieta variada com pelo menos 150 g de carboidratos nos 3 dias anteriores ao teste oral de tolerância à glicose.^{3,8} O jejum e a restrição de carboidratos podem mascarar os resultados elevando a GS, se for efetuado um teste oral de tolerância à glicose.
- A HbA1c pode ser usada como teste de diagnóstico para a diabetes, particularmente para testar estados pré-diabéticos ou de DM2 nos jovens,⁴ desde que estejam disponíveis testes com uma segurança de qualidade inquestionável e que os exames estejam padronizados para critérios alinhados com os valores de referência internacionais estabelecidos, e que não existam doenças atuais que possam colocar em dúvida o rigor dos resultados obtidos.^{3,4} Adicionalmente, a validade da HbA1c enquanto determinação das GS média é afetada pelas hemoglobinopatias, certas formas de anemia, ou quaisquer outras doenças que possam afetar a produção normal de glóbulos vermelhos no sangue. Estas doenças podem acompanhar distribuições étnicas e geográficas específicas, tornando-se assim uma consideração importante em áreas com deficiência de ferro e anemia. No caso das doenças em que existe uma produção anormal de glóbulos vermelhos no sangue, tais como anemias devidas a hemólise e deficiência de ferro, bem como fibrose cística, o diagnóstico de diabetes deve incluir exclusivamente os critérios da GS.³ Consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 5, Monitorização da diabetes relacionada com a fibrose cística em crianças e adolescentes.

No entanto, nos estudos dirigidos aos grupos de risco, é frequentemente observada uma elevação da HbA1c, dentro dos limites normais, entre os indivíduos que subsequentemente progridem para DM1.⁹ Dados de quatro diferentes estudos prospectivos, conduzidos em sujeitos com risco elevado e idades <21 anos – “Diabetes Prevention Trial–Type 1”/Estudo de Prevenção da Diabetes Tipo 1 (DM1), “The Environmental Determinants of Diabetes in the Young”/Os determinantes Ambientais da Diabetes nos Jovens, TEDDY, “Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk”/Estudo para redução da DM1 na população de risco comprovado geneticamente (TRIGR) e o “T1D TrialNet Natural History Study”/Estudo da História Natural da Rede de Ensaios Clínicos na DM1 (com a HbA1C avaliada no espaço de 90 dias após diagnóstico através de TOTG ou dos valores de glicemia plasmática em jejum ≥ 126 mg/dl) – demonstraram que a HbA1C $\geq 6,5\%$ constitui um indicador precoce altamente específico, mas não um indicador precoce sensível da DM1 diagnosticada através de TOTG ou hiperglicemia assintomática.¹⁰ No caso da HbA1C monitorizada longitudinalmente em indivíduos, mesmo que esta esteja dentro do intervalo de valores normais, poderá ter um valor acrescentado na previsão da ocorrência de DM1.¹¹ Os testes da HbA1C em ambulatório não são recomendados, se o propósito for obter um diagnóstico.

6. TOLERÂNCIA DIMINUÍDA À GLICOSE E ALTERAÇÃO DA GLICOSE EM JEJUM

A Tolerância Diminuída à Glicose (TDG) e a Alteração da Glicemia em Jejum (AGJ) constituem estágios intermediários na história natural das alterações do metabolismo dos carboidratos, estando entre o estado euglicêmico e a diabetes. A AGJ e a TDG não são intermutáveis e representam diferentes anomalias da regulação da glicose ou diferentes estágios de progressão da disglícemia.³ A AGJ é o resultado da dosagem alterada da glicemia no seu estado basal, enquanto a TDG constitui uma medida dinâmica da intolerância aos carboidratos, após uma carga padronizada de glicose. A AGJ e a TDG não são entidades clínicas de direito próprio; os indivíduos com AGJ e/ou TDG são referenciados como sendo “pré-diabéticos”, o que indica o seu risco relativamente elevado de desenvolverem diabetes e doença cardiovascular, especialmente em contexto de obesidade.¹² Os critérios de diagnóstico de pré-diabetes e diabetes em crianças, incluindo a GPJ, o TOTG e uma HbA1C situada entre os 5,7% e 6,4% (39–47 mmol/mol) são os mesmos para a população pediátrica e para os adultos (Tabela 1). Estes critérios são extrapolados dos adultos, e os estudos epidemiológicos que formaram a base para estas definições não incluíram as populações pediátricas. Por consequência, a relevância exata destas definições para as populações pediátricas continua por ser esclarecida até que sejam disponibilizados mais dados.⁴ Os indivíduos que cumprem os critérios para a TDG ou a AGJ podem manter-se euglicêmicos na sua vida diária, enquanto os valores de HbA1c estiverem normais ou no limite do normal, e os que apresentam TDG podem manifestar hiperglicemia apenas quando esta é provocada através de um TOTG. O rastreio através da determinação da glicose em jejum, do TOTG ou da determinação da HbA1c constitui

uma abordagem aceitável, mas a interpretação dos resultados deve ser baseada numa avaliação clínica sólida, reconhecendo os pontos fortes e os pontos fracos de cada teste, e dentro das instalações e recursos disponíveis.

Cada um dos testes mencionados apresenta alguma variabilidade, pelo que é possível que um teste que apresente um resultado anormal (p. ex., um valor acima do valor limite para o diagnóstico), ao ser repetido, venha a produzir um valor abaixo do valor de cabimento para o mesmo diagnóstico.^{3,13}

Uma das hipóteses poderia ser que as amostras de GS ficassem guardadas à temperatura ambiente e não fossem centrifugadas de imediato. Devido ao potencial de variabilidade pré-analítica, é importante que as amostras de glicose plasmáticas sejam processadas e separadas imediatamente após a sua coleta. Se houver indivíduos com resultados de testes perto dos valores definidos como limite para o diagnóstico, o profissional de saúde deverá reavaliar através dos sinais e sintomas, e repetir o teste num intervalo de 3 a 6 meses.

7. ESTÁGIOS DA DIABETES TIPO 1

A caracterização da patofisiologia subjacente à DM1 obtida a partir de estudos prospectivos em todo o mundo deu origem ao que está descrito como os estágios da diabetes tipo 1. Podem ser identificados três estágios distintos da DM1, servindo estes como base para futuras pesquisas e tomada de decisões regulamentares.¹⁴ Este estadiamento baseia-se na presença de autoanticorpos contra as células β e disglícemia como indicadores da diabetes clínica (sendo o estágio 1 caracterizado por múltipla positividade para os autoanticorpos contra as células β com glicose normal, o estágio 2 por múltipla positividade para os autoanticorpos contra as células β com disglícemia, e o estágio 3 cumprindo os critérios para o diagnóstico clínico de DM1, está descrito em detalhe nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 2, Estágios da diabetes.

8. CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

A não ser que haja um diagnóstico clínico inequívoco (p. ex., no caso de indivíduos sintomáticos com hiperglicemia confirmada) o diagnóstico irá requerer dois resultados com valores anormais nos testes de rastreio, seja a partir da mesma amostra (dois testes diferentes), ou em duas amostras separadas.³ No caso de serem usadas duas amostras separadas, recomenda-se que o segundo teste, que pode ser uma repetição do teste inicial ou um teste diferente, seja efetuado sem demora. No caso de dois testes diferentes (tais como HbA1c e GPJ) estarem ambos acima do valor limite para o diagnóstico, quando analisados a partir da mesma amostra ou a partir de duas amostras diferentes, também confirmam o diagnóstico. Por outro lado, se um indivíduo obtiver resultados contraditórios a partir de dois testes diferentes, então o resultado do teste que estiver acima do limite para o diagnóstico deve ser repetido, considerando cuidadosamente a possibilidade de interferência no teste da HbA1c. O diagnóstico é confirmado com base no teste de rastreio confirmatório.

9. CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES E OUTRAS CATEGORIAS DE REGULAÇÃO DA GLICOSE

Estávamos no final da década de 1970, quando a comunidade científica estabeleceu as classificações formais para a diabetes que podiam ser usadas para orientar a terapêutica. A primeira, introduzida em 1976 pelo “United States National Diabetes Data Group”¹⁵ e apoiada pela Comissão de peritos em Diabetes Mellitus¹⁶ da Organização Mundial de Saúde, baseava-se na necessidade de uma terapêutica com insulina para sobreviver. O início da diabetes juvenil, normalmente do tipo cetótico, foi renomeada diabetes mellitus insulino dependente (DMID), enquanto a de início na idade adulta, normalmente do tipo não-cetótico, foi denominada diabetes não insulino dependente (DNID). A classificação foi revista em 1997, mais com base na fisiologia do que nas necessidades de insulina, facilitada pela distinção entre a autoimunidade que conduzia a deficiência insulínica na DMID e na resistência à insulina que contribuía para a DNID. Os estados de absoluta deficiência de insulina tornaram-se conhecidos como DM1, ficando a DNID, normalmente associada à resistência à insulina, renomeada como DM2.

A classificação etiológica atual da diabetes é apresentada na Tabela 2, que se baseia na classificação da ADA.³ Atualmente, a maioria das pessoas com diabetes encontra-se agrupada em dois tipos principais: a DM1, caracterizada pela destruição das células β , normalmente provocada por um processo autoimune resultante da perda de produção de insulina endógena, ou a DM2, caracterizada pela perda de uma resposta adequada à insulina, na presença de um aumento da resistência à insulina. O tipo de diabetes atribuído a uma pessoa jovem na altura do diagnóstico é tipicamente baseado nas suas características quando estas se apresentam. No entanto, cada vez mais a capacidade para fazer um diagnóstico clínico encontra entraves em fatores que incluem o aumento da prevalência da obesidade entre os jovens com DM1^{17,18} e a presença de CAD em alguns jovens na altura do diagnóstico de DM2.^{19,20} Adicionalmente, a existência de uma forma familiar de diabetes leve durante a adolescência deve levantar a suspeita de diabetes monogênica, o que representa cerca de 1 a 6% dos casos de diabetes pediátrica.^{6,7,21,22,23}

Tabela 2. Classificação etiológica da diabetes

I. Tipo 1
Destrução das células β , conduzindo normalmente a uma deficiência absoluta de insulina
Imunomediada (caracterizada pela presença de um ou mais marcadores autoimunes)
Idiopática
II. Tipo 2
Resistência à insulina com deficiência relativa de insulina e hiperglicemia subsequente
III. Outros tipos específicos
A. Formas comuns de diabetes monogênica.^a
MODY
<ul style="list-style-type: none"> MODY HNF4-A

<ul style="list-style-type: none"> MODY GCK MODY HNF1A MODY HNF1B
Diabetes neonatal
<ul style="list-style-type: none"> KCNJ11 INS ABCCB 6q24 (PLAGL1, HYMA1) GATA6 EIF2AK3 FOXP3
B. Defeitos genéticos na ação da insulina
INSR
Lipodistrofia congênita generalizada
Lipodistrofia familiar parcial
PIK3R1 (Síndrome de SHORT)
C. Doenças do pâncreas exócrino
Pancreatite
Trauma/pancreatectomia
Neoplasia
Diabetes relacionada com fibrose cística
Hemocromatose
Sobrecarga de ferro após transfusões
D. Endocrinopatias
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Glucagonoma
Somatostatinoma
E. Resistência à insulina e deficiência de insulina
Induzida por medicamentos ou químicos
<ul style="list-style-type: none"> Glicocorticoides Ácido nicotínico Antipsicóticos atípicos Inibidores da protease (de primeira geração) Estatinas
Deficiência de insulina
<ul style="list-style-type: none"> β-bloqueadores Inibidores da calcineurina Diazóxido Fenitoína L-asparaginase Pentamidina Tiazidas diuréticas
Resistência à insulina
<ul style="list-style-type: none"> Agonistas β-adrenérgicos Hormônio do crescimento
F. Infecções

Rubéola congênita
Enterovírus
Citomegalovírus
G. Formas incomuns de diabetes imunomediada
Anticorpos antirreceptores de insulina
Deficiências autoimunes poliendócrinas APS I e II
H. Outras síndromes genéticas por vezes associadas à diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Ataxia de Friedreich
Distrofia miotônica
Porfíria
Síndrome de Prader-Willi
IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Abreviaturas: HNF, fator nuclear hepático; GCK, glucoquinase.

^aConsulte também as Orientações da ISPAD de 2022, Capítulo 4, acerca da diabetes monogênica.

Tendo em conta a abordagem etiológica para a classificação dos tipos de diabetes nos jovens, com base no trabalho estrutural da ADA de 1997, a maioria dos jovens participantes no estudo “SEARCH for Diabetes in Youth” (BUSCA pela Diabetes na Juventude) conduzido nos EUA, foram classificados nas categorias “autoimune com sensibilidade à insulina” (54,5%) ou “não autoimune com resistência à insulina” (15,9%), cuja classificação é consistente com as descrições tradicionais da DM1 e DM2.²⁴ Os demais grupos representavam obesidade associada à DM1 (“autoimune com resistência à insulina”, 19,5%) ou formas atípicas de diabetes (“não autoimune com sensibilidade à insulina”, 10,1%), que requerem uma caracterização mais completa, incluindo testes genéticos para detectar alterações monogênicas específicas.²⁵ Uma vez que a prevalência da obesidade infantil continua aumentando na população em geral e nos jovens com diabetes, deve-se tomar especial cuidado de modo que se diferencie corretamente o tipo de diabetes no contexto da obesidade,²⁶ particularmente no que diz respeito aos jovens com DM1 e diabetes com anticorpos negativos, que apresentam sinais clínicos de DM2 como obesidade e resistência à insulina.^{27,28}

Após o passo inicial do diagnóstico de diabetes, a diferenciação entre a diabetes tipo 1, tipo 2, a diabetes monogênica e outras formas de diabetes, tem importantes implicações tanto nas decisões terapêuticas como nas abordagens educacionais. Os indivíduos com qualquer forma de diabetes podem ou não necessitar de tratamento com insulina em vários estágios da doença. A utilização da insulina não classifica, em si mesma, o tipo de diabetes. Os autoanticorpos associados à diabetes são uma importante ferramenta de diagnóstico.

A presença de GAD, IA2, IAA e/ou ZnT8 confirma o diagnóstico de DM1 em crianças.²⁸ A determinação dos marcadores autoimunes é útil na confirmação da DM1 nos casos em que a apresentação da doença não é clara, particularmente nos adolescentes obesos.

A possibilidade de outros tipos de diabetes deve ser considerada nos casos em que as crianças não apresentam autoanticorpos específicos da diabetes, e:

- Uma história familiar dominante autossômica de diabetes ao longo de três gerações, com início em idade anterior aos 35 anos.
- Diabetes diagnosticada durante os primeiros 12 meses de vida, especialmente durante os primeiros 6 meses (DMN).
- Hiperglicemia leve em jejum (5,5-8,5 mmol [100-150 mg/dl]); isto é, AGJ, especialmente no caso dos jovens não obesos e assintomáticos.
- Condições associadas como surdez, atrofia óptica ou características sindrômicas (doença mitocondrial).
- Uma história de exposição a medicamentos reconhecidamente tóxicos para as células β (ciclosporina ou tacrolimus)²⁹ ou que possam causar resistência à insulina (glicocorticoides e determinados antidepressivos).^{30,31}

A DM2 e a diabetes monogênica são discutidas em maior detalhe nas orientações da ISPAD acerca destas doenças. Consulte, por favor, as Orientações da ISPAD de 2022, Capítulo 3, Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes, e Capítulo 4, Diagnóstico e monitorização da diabetes monogênica em crianças e adolescentes. No entanto, independentemente do tipo de diabetes, se a criança apresentar hiperglicemia grave, cetonemia e perturbações metabólicas, irá necessitar inicialmente de terapêutica insulínica para reverter as alterações metabólicas.

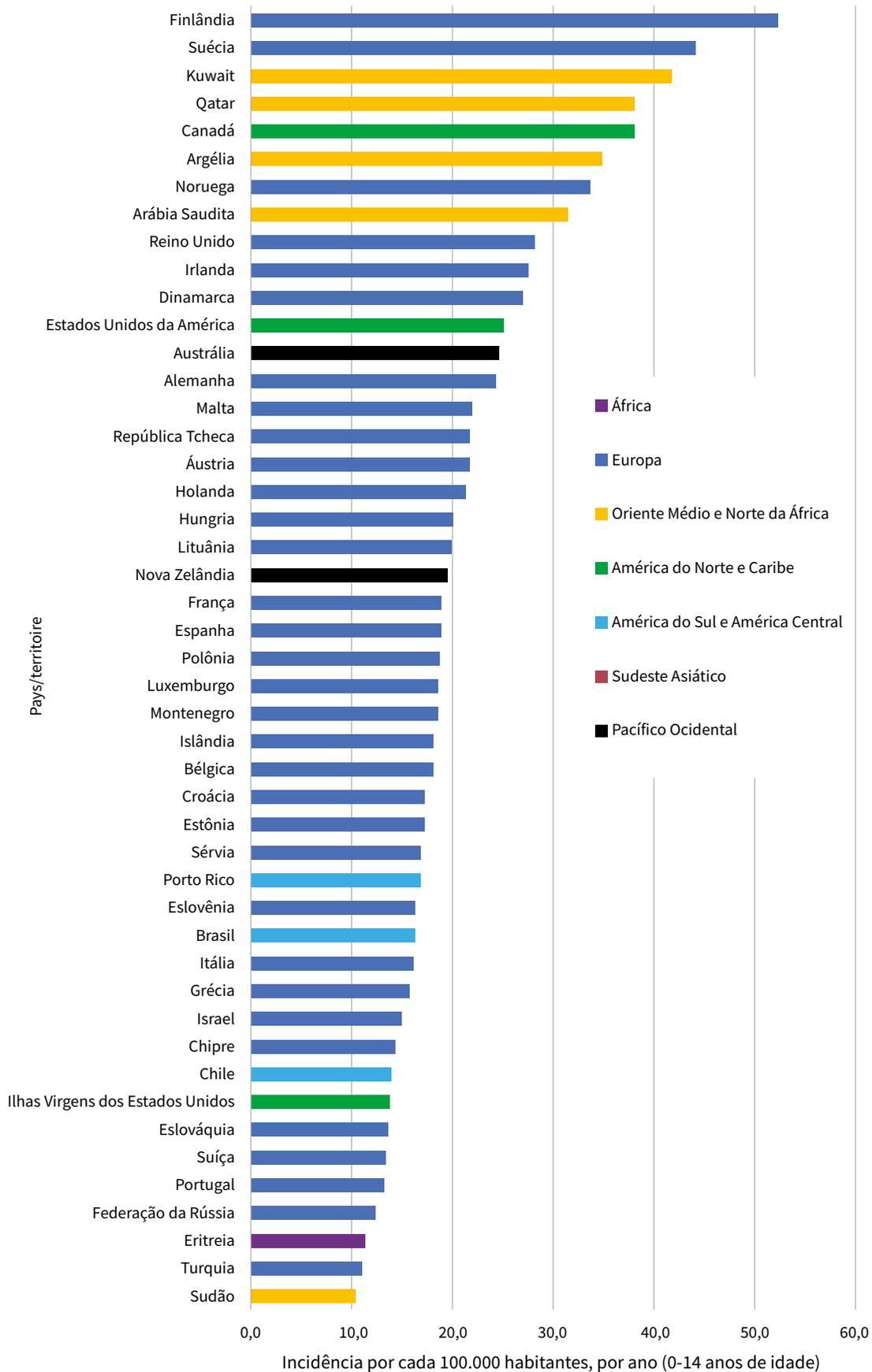
Algumas formas de diabetes, incluindo as induzidas por medicamentos, hormônios ou toxinas, são observadas com menor frequência entre a população jovem. Formas atípicas de diabetes podem ocorrer em crianças mais velhas, adolescentes e jovens adultos, incluindo cetoacidose diabética atípica, diabetes associada à desnutrição e diabetes pancreática fibrocalculosa.^{32,33}

10. PATOGENESE DA DM1

ADM1 caracteriza-se pela destruição crónica imunomediada das células β pancreáticas, conduzindo a uma deficiência de insulina parcial, ou, na maioria dos casos, absoluta. Na maioria dos casos, a destruição das células β pancreáticas por via autoimune ocorre com uma frequência variável, influenciada por diferentes fatores, incluindo genes, idade e etnicidade.^{34,35} Novas descobertas naqueles jovens que se encontram em risco de desenvolverem DM1 sugerem que o início da doença consiste num continuum que progride ao longo dos distintos estágios identificáveis, antes do aparecimento dos sintomas clínicos.¹⁴ Os jovens progridem ao longo de três estágios que variam com o tempo: O estágio 1, que pode durar desde meses até vários anos, é caracterizado pela presença da autoimunidade das células β com normoglicemia e ausência de sintomas clínicos; o estágio 2 progride para a disglucemia mas mantém-se assintomático; e o estágio 3 é definido como o início da doença sintomática.¹⁴ Os estágios da diabetes são discutidos nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 2, Estágios da diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes.

A etiologia da DM1 é multifatorial. No entanto, continuam sendo pouco claros os papéis específicos para a suscetibilidade genética, os fatores ambientais, o sistema imunitário e as células β nos processos patogênicos subjacentes da DM1.

Figura 1. Incidência de DM1 publicada, padronizada por idade, reportada em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos de idade.^{2 *}





* Reimpressão do Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 183, Graham D. Ogle, Steven James, Dana Dabelea, Catherine Pihoker, Jannet Svensson, Jayanthi Maniam, Emma L. Klatman, Chris C. Patterson, Global estimates of incidence of T1D in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition, Copyright (2022) with permission from Elsevier (License Number: 5264490510252)]

O risco generalizado de DM1 na população em geral é de 0,4%. Os familiares de pessoas com DM1 têm um risco aumentado. No caso dos irmãos, o risco durante toda a vida é de 6 a 7%; 1,3 a 4% dos descendentes de uma mãe com DM1, e 6 a 9% para os que têm um pai com DM1.^{36,37} Ao mesmo tempo que o risco de ocorrência de DM1 em gêmeos não-identícios é semelhante ao dos irmãos, o risco é de mais de 70% nos gêmeos idênticos, quando são monitorizados a longo prazo.^{38,39} Uma prova adicional da contribuição dos fatores genéticos para a etiologia da DM1 é a ocorrência rara da diabetes autoimune em associação a mutações que afetam genes chave que regulam a função imunitária. Um exemplo disto é a ocorrência da síndrome poliglandular autoimune de tipo 1 (APS1) causada por mutações do gene regulador autoimune (AIRE), que é fundamental no estabelecimento da autotolerância imunológica.^{40,41}

Estudos predominantemente levados a cabo em populações de origem europeia demonstraram que a suscetibilidade à DM1 é determinada por múltiplos genes. A região dos HLA no cromossoma 6p21 é responsável por aproximadamente 30 a 50% da agregação familiar da DM1, e a sua associação à DM1 é conhecida há mais de 40 anos.^{42,43} A associação mais forte é com os HLA DR e DQ. Os HLA DR e DQ são receptores da superfície das células que apresentam antígenos aos linfócitos T. Tanto o DR como o DQ são heterodímeros alfa-beta. A cadeia alfa do DR é codificada pelo locus DRA e a cadeia beta do DR é codificada pelos loci DRB. De modo semelhantes, os loci DQA1 e DQB1 codificam as cadeias alfa e beta, respetivamente, da molécula DQ. Os loci DR e DQ estão fortemente ligados um ao outro e, em menor grau, a outros loci do HLA.^{44,45}

Os haplótipos que representam maior risco são o DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 e o DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (também expresso como DR3/DR4 ou DQ2/DQ8, se usarmos a antiga designação serológica). No caso dos indivíduos que são heterozigotos, para os dois haplótipos do HLA de maior risco (DR3/4), a razão de probabilidades é de 30 para o desenvolvimento da autoimunidade das ilhotas e da DM1⁴⁵; no entanto, <10% da população com genes suscetíveis à diabetes ativados pelo HLA progridem para a doença clínica.⁴⁶ Uma vez que a combinação de alelos do HLA de risco mais elevado é relativamente rara (<5%) nas populações europeias, a maioria dos casos de DM1 é associada a outras combinações destes alelos que apresentam um risco mais moderado, mas que, em agregação, são mais comuns do que 3/4.⁴⁷ Por exemplo, os alelos DRB3, DRB4 e DRB5 modificam o risco apresentado pelo DRB1.⁴⁸ Apesar de a força de associação ser inferior à do HLA DR e DQ, o HLA-DPB1 e o DPA1 também são associados à DM1.⁴⁹

O risco genético restante para a DM1 pode ser atribuído aos outros genes não-HLA ou a loci identificados, que contribuem com efeitos menores para o risco da doença. Estudos na área do genoma ("Genome-wide association studies" (GWAS)) identificaram mais de 60 loci de risco.⁴⁴ Destes, a maior contribuição genética não relacionada com o HLA vem do gene da insulina (INS) no cromossoma 11p15,^{50,51} da proteína tirosina fosfatase não receptora do tipo 22 (PTPN22) no cromossoma 1p13,⁵² da proteína associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4),⁵³ que é um regulador negativo das células T citotóxicas, e dos genes IL2RA,⁵⁴ sendo que todos estão envolvidos em, ou contribuem para, a regulação imune em várias populações de células imunes e/ou nas células-β pancreáticas.

Outros genes, não diretamente envolvidos na função imune, demonstraram que podem contribuir para a diabetogênese num subgrupo de indivíduos com autoimunidade das ilhotas. As variantes genéticas que ocorrem no locus do fator de transcrição 7 semelhante ao 2 (TCF7L2) são o fator genético com maior peso na DM2.⁵⁵ Apesar de este locus não estar associado à DM1 de um modo geral, é mais provável que sejam as pessoas com DM1 com autoimunidade mais leve (conforme sugerido pela expressão de um único autoanticorpo contra as ilhotas e/ou a ausência de tipos de HLA de alto risco) a serem portadores da variante genética TCF7L2 associada à DM2, comparativamente a pessoas com DM1 com autoimunidade de maior expressão.⁵⁶

Um dos atuais desafios é perceber de que modo se pode integrar este extenso conhecimento acerca da genética da DM1 e aplicá-lo de modo que faça sentido no diagnóstico e na avaliação do risco de diabetes. Trabalhos recentes estudaram a utilização das pontuações de risco genético da DM1 no sentido de distinguir pessoas com DM1 de outras formas de diabetes,^{57,58} entre eles o Estudo DAISY,^{59,60,61} o Estudo BABYDIAB^{62,63} e mais recentemente o Grupo Exeter. Estes estudos desenvolveram uma "Pontuação Genética para a DM1", de modo a identificar indivíduos que se tornaram insulino-dependentes entre jovens adultos com diabetes⁶⁴ e diferenciaram a DM1 da diabetes monogênica.⁶⁵ Esta pontuação foi desenvolvida através da observação dos participantes do Estudo "Wellcome Trust Case Control Consortium" (n=3887), em que estas formas de diabetes se apresentaram bastante diferenciadas da DM2. Esta pontuação foi validada no "South West England Cohort", onde através dela foi possível prever uma deficiência insulínica num grupo de adultos diabéticos entre os 20 e os 40 anos de idade (n=223, excluindo a diabetes monogênica e a diabetes secundária). Uma versão da GRS2⁶⁶ para a DM1 desenvolvida mais recentemente, apresentou um melhor desempenho na previsão da DM1^{66,67} e também apresentou uma melhoria na diferenciação entre a DM1 e a DM2 conforme informes voluntários realizados por jovens de etnia negra ou hispânica habitantes dos EUA.⁶⁸ À medida que vão aparecendo mais dados que confirmam a associação genética entre populações não originárias da Europa,⁶⁹ há uma questão que começa a surgir sobre se as pontuações especificamente relacionadas com a ancestralidade, ou as pontuações que incluem uma combinação de transancestralidades, potencialmente com limites de pontuação ajustáveis por origem, podem ou não ser o melhor método para agregar o risco genético a ser considerado na prática clínica.

Até o momento se desconhecem totalmente os gatilhos ambientais (infeciosos, nutricionais, obesidade, alterações da microbiota, químicos) que podem estar associados à DM1 e à destruição das células-β pancreáticas; mas se sabe que o processo de destruição das células-β começa normalmente meses a anos antes da manifestação dos sintomas clínicos.^{70,71,72,73,74,75,76} A infeção por enterovírus durante a gravidez, a primeira infância, a infância e a fase adulta, tem sido associada ao desenvolvimento de autoimunidade das ilhotas em muitas populações,^{77,78} particularmente quando as infeções ocorrem nos primeiros anos da infância,⁷⁹ sendo o enterovírus detectado nas ilhotas de pessoas com diabetes.^{80,81,82} A síndrome da rubéola congênita foi relacionada com o subsequente desenvolvimento de DM1.⁸³ São muito escassos os dados que suportam o papel de outros vírus como

o CMV, o vírus da papeira (caxumba), o Influenza, o rotavírus e o H1N1, no desenvolvimento da DT1.⁷⁴

11. A EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES TIPO 1

A DM1 é a forma mais comum de diabetes em crianças e adolescentes, representando cerca de >90% dos casos de diabetes infantil na maioria dos países ocidentais, mas também podem existir outros tipos de diabetes incluindo a DM2 e a diabetes monogênica.⁸⁴ A DM1 é também uma das doenças crônicas mais comuns na infância em todo o mundo. Estima-se que em 2021 houve cerca de 108.300 novos diagnósticos de diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes com idades inferiores a 15 anos e 651.700 crianças e adolescentes começaram a viver com a doença em todo o mundo.^{85,86}

Observa-se continuamente uma variação geográfica significativa na incidência da DM1 na infância (Figura 1),^{85,86,87,88} situando-se entre 1,9 e 2,2 por cada 100.000 pessoas por ano na China⁸⁹ e no Japão^{87,90} respectivamente, e 52,2 por cada 100.000 pessoas por ano na Finlândia,⁹¹ onde foi observada a incidência mais elevada das últimas décadas.⁹² É de salientar que quatro dos 10 países com a maior incidência de DM1 na infância mencionados na última edição do “International Diabetes Federation Global Atlas of Diabetes” incluem as populações não europeias do Kuwait, Qatar, Arábia Saudita e Argélia.⁸⁶ Ao considerarmos os padrões globais da DM1 na infância, é importante notar que, apesar das recentes melhorias na disponibilidade dos dados relativamente aos países com rendimentos baixos-médios,^{93,94} a maioria dos dados disponíveis acerca da incidência global da DM1 vem dos países desenvolvidos,⁸⁶ e a incidência relativamente baixa da DM1 nos países com rendimentos baixos-médios precisa de ser avaliada no contexto de uma mortalidade mais elevada e menores taxas de casos confirmados.^{85,95}

Além das grandes diferenças nas taxas de incidência entre países, também foi observada uma variação geográfica significativa dentro dos próprios países.^{96,97,98,99,100} Nos estudos levados a cabo em populações heterogêneas foram observadas diferenças significativas na incidência por raça/etnicidade, o que pode contribuir para uma variação geográfica dentro e entre países. Por exemplo, no Estudo “United States SEARCH”, foi observada consistentemente uma incidência mais elevada de DM1 entre a população branca não-hispânica, comparativamente aos jovens hispânicos, negros e índios americanos, com idades <20 anos.^{101,102}

No entanto, um estudo com populações geneticamente semelhantes que vivem em países com diferentes entornos, concluiu que estas populações tinham diferentes taxas de incidência de DM1 na infância,^{96,103} o que sugeriu que é mais provável que seja uma combinação das diferenças ambientais e genéticas que explicam a variação geográfica. Foram relatados dados inconsistentes relativamente à associação entre a maior incidência de DM1 na infância e as características ambientais como o grau de urbanização, a densidade populacional, a situação socioeconômica dos bairros, e a maior latitude ou distância da linha do Equador.^{97,98,99,100,103} A influência dos fatores subjacentes às diferenças geográficas sobre a incidência de DM1 na infância continua a ser pouco compreendida.^{104,105}

De um modo geral, não há uma diferença significativa na incidência de DM1 na infância relacionada com o sexo,^{106,107,108} apesar de ter sido relatada uma incidência ligeiramente superior nos meninos, em algumas populações com incidência moderada a alta.^{93,109} No entanto, há uma preponderância da incidência de DM1 entre a população masculina, em idades acima dos 15 anos.¹¹⁰

A incidência da DM1 na infância varia por faixa etária, com muitas populações relatando uma idade máxima de início da doença entre os 10 e os 14 anos de idade.^{94,95,108,109} No entanto, na Finlândia, a idade máxima para o início da diabetes situa-se entre os 5 e os 9 anos de idade, e recentemente, foi observada em alguns países uma diminuição da idade máxima de incidência.⁸⁵

Apesar da grande variação global na incidência da DM1 na infância, foram observadas tendências crescentes da incidência na maioria das populações, com um aumento médio da incidência na ordem de 3 a 4% ao ano.^{85,94,100,111} No entanto, mais recentemente, foram relatados por vários países com incidência moderada a alta, a desaceleração desta tendência de aumento e mesmo uma estabilização da incidência, incluindo a Finlândia,⁹¹ a Áustria,¹¹² a Alemanha,¹¹³ a Irlanda,¹⁰⁹ a Austrália,¹⁰⁸ a Nova Zelândia¹¹⁴ e a Suécia.^{110,111} Curiosamente, o mesmo foi relatado por alguns países europeus e na Austrália,^{17,111,115,116} a existência de um padrão sinusoidal com intervalos de 4 a 6 anos entre picos de incidência sem haver uma explicação para este padrão não linear. Chama atenção que o padrão cíclico da incidência observado nestes países é distinto da já bem conhecida sazonalidade da incidência da DM1 na infância, com picos anuais de incidência já há muito observados durante os meses mais frios do outono e inverno.^{109,117,118,119,120}

Uma análise mais aprofundada das tendências temporais na incidência da DM1 na infância por sexo, faixa etária no momento do diagnóstico e raça/etnicidade, revela uma complexidade adicional da epidemiologia da DM1 na infância. Em muitas populações foi observada uma tendência semelhante de aumento, tanto nos meninos como nas meninas, e transversalmente em todas as faixas etárias.⁸⁵ No entanto, na Irlanda, foi reportada uma frequência mais elevada de aumentos nas meninas, comparativamente aos meninos, especialmente naqueles entre os 10 e os 14 anos de idade, comparativamente aos grupos com menos idade.¹⁰⁹ Desde os informes iniciais, divulgados no final da década de 90, em que a frequência de aumento mais elevada foi observada nas crianças com idades inferiores a 5 anos de idade,^{121,122} foi recentemente reportada uma diminuição da taxa de incidência na faixa etária dos mais jovens na Finlândia,⁹¹ Áustria¹¹² e Austrália.¹⁰⁸ A tendência de diminuição da incidência nas crianças entre os 0 e os 4 anos de idade pareceu ter sido motivada pelo nivelamento da incidência geral da DM1 na infância que tem sido observada na Finlândia⁹¹ e na Áustria.¹¹² É curioso que, recentemente, o estudo “United States SEARCH”, um dos poucos estudos globais que examinou as tendências das taxas de incidência da DM1 com início na juventude por raça/etnicidade, demonstrou que a taxa de aumento é superior nos jovens negros e hispânicos, comparativamente aos jovens brancos, não hispânicos.¹⁰² Foram também observadas diferenças na incidência por etnia na Nova Zelândia.¹¹⁴

A epidemiologia da DM1 na infância continua mudando e evoluindo, continuando a ser observadas diferenças acentuadas entre

diferentes países e diferentes grupos demográficos dentro dos países. A pesquisa sistemática e harmônica de dados robustos baseados na população é vital para a monitorização continuada dos padrões e tendências globais da DM1 na infância.

Por exemplo, recentes estudos epidemiológicos conduzidos durante a pandemia da COVID-19 otimizaram o uso de métodos de coleta de dados robustos bem estabelecidos e permitiram a rápida informação de alterações contemporâneas na epidemiologia da DM1. Na Alemanha e nos Estados Unidos foi reportado um aumento da incidência de DM1 pediátrica que ocorreu coincidentemente com a pandemia da COVID-19^{123,124,125} fornecendo novas descobertas mecanísticas biologicamente plausíveis quanto à etiologia e/ou apresentação clínica desta doença.¹²⁶ É mais plausível que o aumento da incidência possa ter sido devido a doenças concomitantes, que teriam precipitado o diagnóstico clínico de DM1 do que ter-se tratado de uma alteração no risco de desenvolver DM1, uma vez que frequentemente a doença demora anos a desenvolver-se.

Estes dados, e a análise das tendências e padrões da incidência, são essenciais para fornecer informações ao planeamento dos serviços locais de saúde e aos modelos de cuidados de cada país, e para fornecer pistas contemporâneas a populações específicas que as ajudem a compreender melhor os determinantes ambientais potencialmente modificáveis da DM1 na infância, bem como para apoiarem na redução da sua incidência. Recentemente foi desenvolvido o “Type 1 Diabetes Index” (Índice da Diabetes Tipo 1), um novo modelo criado com base nos dados disponíveis para estimar a prevalência, a incidência, a mortalidade e a esperança de vida associadas à DM1. As previsões para 2040, com base nos dados obtidos durante o ano de 2021, incluem um aumento dos casos prevalentes de 8,4 milhões de indivíduos em todo o mundo para entre 13,5 e 17,4 milhões, com o maior aumento relativo acontecendo nos países de baixo e de baixo-médio rendimento. Esta ferramenta pode desempenhar um importante papel no apoio aos cuidados de saúde, defesa e às decisões de atribuição de fundos para a DM1.¹²⁷

As futuras pesquisas epidemiológicas sobre os fatores relacionados ao início da vida e a sua associação com a incidência da DM1 na infância¹²⁸ e a aplicação de novos métodos e tecnologias¹²⁹ irão fornecer novo conhecimento e complementar a atual vigilância sobre a incidência de DM1 na infância.

12. PATOGENESE DA DM2

A DM2 é caracterizada por uma hiperglicemia causada pela resistência à insulina, e uma incapacidade relativa da secreção de insulina devido a uma disfunção das células β causada, quer por um defeito genético inato ou adquirido por toxicidade à glicose, lipotoxicidade ou outros mecanismos. À sua etiologia, incluem componentes genéticos e fisiológicos, fatores de estilo de vida como o excesso de consumo energético, atividade física insuficiente e o aumento dos comportamentos sedentários.⁴ A patogênese da DM2 é variável entre indivíduos e complicada pela metodologia heterogênea das medidas da resistência à insulina e da deficiência de insulina, influências genéticas e ambientais, e comorbilidades incluindo hipertensão,

hiperlipidemia e obesidade.¹³⁰ A resistência à insulina periférica é uma característica chave que ocorre no início do decurso da doença e que é inicialmente compensada por um aumento na secreção de insulina refletido em hiperinsulinemia.¹³⁰ Uma hiperglicemia mantida ao longo do tempo resulta na exaustão das células- β e num declínio da secreção de insulina (toxicidade à glicose). A DM2 na juventude é tipicamente caracterizada por uma resistência à insulina, bem como por outras características de síndrome metabólica que se encontram normalmente presentes, incluindo hipertensão, hiperlipidemia, acantose nigricans, esteatose hepática e doença do ovário policístico.¹³¹ Poderá encontrar mais detalhes acerca da patogênese e da monitorização da doença nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 3, Diabetes em crianças e adolescentes.

13. EPIDEMIOLOGIA DA DM2

Tendo já sido uma doença rara durante a juventude, a DM2 está tornando-se mais comum e representa uma proporção significativa da diabetes na juventude entre certas populações de risco. A incidência e a prevalência de DM2 em crianças e adolescentes em todo o mundo varia substancialmente entre países, faixas etárias e grupos étnicos.^{132,133,134,135,136,137} A incidência e prevalência de DM2 são mais elevadas entre os jovens de minorias raciais/étnicas¹⁰², provavelmente devido a muitos fatores, incluindo genéticos, características metabólicas, influências culturais/ambientais e à qualidade dos cuidados de saúde, bem como o acesso aos mesmos.^{138,139}

14. DIABETES MONOGÊNICA

Uma forma familiar de diabetes leve não-cetótica, que aparece durante a adolescência ou no início da idade adulta^{140,141} e originalmente chamada MODY, é agora reconhecida como um conjunto de perturbações que resultam de mutações heterozigóticas predominantemente ativas nos genes importantes para o desenvolvimento da função das células β .^{141,142} Apesar da descrição clássica da MODY como sendo uma condição que tem início antes dos 25 anos de idade, com herança predominantemente autossômica, e uma diabetes mellitus não cetótica,^{142,143} está claro que existe uma sobreposição considerável no modo como a DM1, a DM2 e a diabetes monogênica se apresentam. Como resultado, a diabetes monogênica pode ser mal diagnosticada e tratada de modo incorreto. A etiologia, o diagnóstico e a monitorização da diabetes monogênica encontram-se descritos em maior detalhe nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 5, Diagnóstico e monitorização da diabetes monogênica em crianças e adolescentes.

15. DIABETES MELLITUS NEONATAL

ADM1 raramente se apresenta no primeiro ano de vida, particularmente antes dos 6 meses.^{144,145} Em crianças muito pequenas, abaixo dos 6 meses de idade, é provável que mais de 80% delas tenham uma causa

monogênica,^{144,145} sendo mais comum ocorrerem mutações nas células β /canais de potássio. Em uma pequena minoria de DMN, se considera uma mutação genética rara nos genes do sistema imune, incluindo mutações no fator de transcrição FOXP3 como uma manifestação da Síndrome IPEX (uma desregulação imunitária, poliendocrinopatia e enteropatia ligadas ao cromossoma X).¹⁴⁷ Estão indicados os testes genéticos no caso das crianças diagnosticadas antes dos 6 meses de idade; por via destes é provável encontrar a causa, fato este que pode mudar o tratamento.^{147,148,149,150} Poderá encontrar mais detalhes no que diz respeito à base genética da DMN nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 5, Diagnóstico e monitorização da diabetes monogênica em crianças e adolescentes.

16. DIABETES MITOCONDRIAL

A diabetes mitocondrial é normalmente associada a uma surdez neurossensorial e é caracterizada por uma falha progressiva não-autoimune das células- β .^{151,152} A transmissão do DNA mitocondrial (mtDNA) com mutações por parte da mãe pode resultar em diabetes hereditária por via materna. A mutação mais comum ocorre na posição 3243 do gene da leucina do tRNA, que provoca uma transição A-para-G.^{153,154} A diabetes mitocondrial pode apresentar-se com fenótipos variáveis, desde um início agudo com ou sem CAD, até um início mais gradual, semelhante ao da DM2. A doença apresenta-se tipicamente em jovens adultos, mas pode ocorrer em crianças e adolescentes, que apresentam uma menor prevalência de perda auditiva comparativamente aos adultos.¹⁵⁵

17. DIABETES RELACIONADA COM FIBROSE CÍSTICA

A diabetes relacionada com fibrose cística (DRFC) é a comorbidade mais comum associada à fibrose cística (FC). A fisiopatologia da DRFC é primariamente devida à deficiência de insulina, acompanhada de uma deficiência de glucagon e uma resistência variável à insulina (particularmente durante a fase aguda da doença, secundária a infecções e medicamentos como broncodilatadores e glicocorticoides). Outros fatores que contribuem para esta doença incluem a necessidade de uma elevada ingestão calórica, um esvaziamento gástrico demorado, alterações na motilidade intestinal e doença hepática.¹⁵⁶ A FC está associada a uma progressiva deterioração da tolerância à glicose à medida que os indivíduos vão envelhecendo, incluindo glicemia indeterminada, seguida de IGT e finalmente diabetes. No seu início, a DRFC caracteriza-se por uma GS normal em jejum, mas ao longo do tempo, desenvolve-se uma hiperglicemia em jejum. A DRFC surge tipicamente na adolescência e no início da idade adulta,¹⁵⁷ mas pode ocorrer em qualquer idade. O seu início pode ser assintomático, insidioso, associado a um baixo aumento de peso¹⁵⁸ ou precipitado por uma resistência à insulina associada a uma infecção/uso de glicocorticoides. As taxas de detecção da DRFC variam com as práticas de rastreio.¹⁵⁹ O início da DRFC é definido a partir da data em que uma pessoa com FC tem pela primeira vez critérios para

ser diagnosticada com diabetes, mesmo que a hiperglicemia venha subsequentemente a ficar menos intensa. O início da DRFC é um sinal com mau prognóstico e está associado a um aumento da morbidade e da mortalidade, reportadas antes da implementação do rastreio de rotina da DRFC e o uso prematuro de insulinoaterapia.¹⁶⁰ A DRFC mal controlada interfere com as respostas imunes à infeção e promove o catabolismo das proteínas.^{159,161} O rastreio anual da DRFC deve ser iniciado o mais tardar aos 10 anos de idade em todas as pessoas com FC que não têm DRFC. O rastreio deve ser realizado usando o TOTG após 2 horas de sobrecarga de 75 g (1,75 g/kg).³ Uma discussão mais completa acerca da DRFC pode ser encontrada nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 5, Diabetes relacionada com fibrose cística em crianças e adolescentes.

18. HEMOCROMATOSE E DIABETES

A hemocromatose é uma doença hereditária ou secundária, causada por uma acumulação excessiva de ferro que origina danos em múltiplos órgãos.¹⁶² A hemocromatose primária é uma doença autossômica recessiva que se apresenta como uma cirrose hepática, disfunção cardíaca, hipotiroidismo, diabetes e hipogonadismo. A hemocromatose secundária pode desenvolver-se nos indivíduos que receberam múltiplas transfusões de glóbulos vermelhos.¹⁶³ A diabetes associada à hemocromatose é primariamente devida à perda da capacidade secretora de insulina por parte das células β danificadas, sendo que a resistência à insulina desempenha aqui um papel secundário. A prevalência da diabetes nesta população não está bem caracterizada e, provavelmente, está sendo subestimada.¹⁶⁴

19. DIABETES INDUZIDA POR DROGAS E TOXINAS

Existe um conjunto de agentes farmacológicos que interfere com a secreção de insulina (como p. ex., o propranolol) e/ou com a sua ação (p. ex., glicocorticoides, agentes antipsicóticos), enquanto outros (p. ex., os inibidores da calcineurina, a pentamidina) podem causar danos permanentes nas células β .^{3,165,166,167}

Em neurocirurgia são frequentemente usadas doses elevadas de dexametasona para prevenir os edemas cerebrais. O stress adicional da cirurgia pode juntar-se à resistência à insulina induzida pela medicação e causar uma deficiência de insulina relativa, suficiente para originar uma diabetes transitória. A hiperglicemia pode ser exacerbada se forem administrados grandes volumes de dextrose intravenosa para a monitorização da diabetes insipidus. Uma infusão de insulina intravenosa é o método ótimo para controlar a hiperglicemia, que é normalmente transitória. Em oncologia, os protocolos que incluem L-asparaginase, doses elevadas de glicocorticoides, ciclosporina ou tacrolimus (FK506) podem estar associados a diabetes secundária ou transitória. A L-asparaginase causa normalmente uma forma reversível de diabetes.¹⁶⁸ O tacrolimus e a ciclosporina podem causar uma forma permanente de diabetes, possivelmente devido à destruição dos ilhéus.¹⁶⁹ A diabetes é frequentemente cíclica e associada aos ciclos de

quimioterapia, especialmente se estes estiverem associados a doses elevadas de glicocorticoides. Os inibidores de checkpoint imunológico podem causar uma forma especial de diabetes autoimune, caracterizada por uma rápida perda da função das células β .¹⁷⁰ Após um transplante de órgãos, a diabetes ocorre mais frequentemente se associada ao uso de doses elevadas de glicocorticoides e tacrolimus; o risco aumenta nos indivíduos com obesidade pré-existente.^{171,172,173} A diabetes também pode ser induzida pelo uso de antipsicóticos atípicos, incluindo olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona, que podem estar associados ao aumento de peso. Nas crianças e adolescentes, o uso de antipsicóticos esteve associado a um risco aumentado em mais de 3 vezes de iniciar diabetes não-autoimune, e o risco foi significativamente mais elevado com o aumento da dose cumulativa.¹⁷⁴ Entre os jovens canadenses com diabetes induzida pela medicação, os fatores de risco para a DM2 (história familiar de DM2, obesidade, etnicidade não caucasiana, acantose nigricans) foram menos comuns do que nos jovens com DM2.¹⁷⁵

disponíveis marcadores para facilitar esta tarefa. Ao longo dos últimos anos, foi conduzida investigação em todo o mundo que combinou características genéticas, clínicas e patofisiológicas para melhor definir os diferentes tipos de diabetes na infância, o que nos leva mais perto do objetivo de otimizar abordagens de tratamento personalizado. O desafio para os anos vindouros será assegurar que estes avanços atinjam todos os jovens em redor do mundo.

20. HIPERGLICÊMIA DE ESTRESSE

A hiperglicemia que ocorre como resposta ao estresse é transitória nos indivíduos sem diabetes conhecida. A hiperglicemia de estresse foi reportada em até 5% das crianças que atenderam a um serviço de urgência, em associação com uma doença aguda ou sepse; feridas traumáticas, convulsões febris, queimaduras e temperatura corporal aumentada ($>39^{\circ}\text{C}$).^{176,177,178,179}

No entanto, a incidência de hiperglicemia grave ($\geq 16,7$ mmol/l ou 300 mg/dl) foi $<1\%$ e quase dois terços dos indivíduos tinham recebido intervenções que influenciaram o metabolismo da glicose antes da avaliação, sugerindo que a etiologia pode, pelo menos em parte, ser iatrogênica.¹⁸⁰

A incidência reportada de progressão para uma diabetes confirmada varia entre os 0% e os 32%.^{181,182,183,184,185,186,187} As crianças com hiperglicemia incidental, sem uma doença concomitante grave, foram mais propensas a desenvolver diabetes do que as que apresentavam uma doença grave.¹⁸⁸ Conforme seria de esperar, a pesquisa de autoanticorpos associados à diabetes teve um elevado valor preditivo, tanto positivo como negativo, para o desenvolvimento de DM1 nas crianças com hiperglicemia de estresse.¹⁸⁵ Nas crianças que tenham sofrido queimaduras graves, a resistência à insulina pode persistir durante até 3 anos.¹⁷⁸

21. CONCLUSÃO

A diabetes na juventude é uma doença heterogênea em que a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente. A classificação é importante para a determinação da terapêutica, mas em alguns indivíduos, a sobreposição das características clínicas não permite que o tipo de diabetes seja determinado na altura do diagnóstico. Já foi feito progresso na compreensão da patofisiologia, bem como das características genéticas dos diferentes tipos de diabetes na infância e estão

Referências bibliográficas:

- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. Chapter 1: Definition, epidemiology, diagnosis and classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27):7–19.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (suppl 1):S17-38.
- Arslanian S, Bacha F, Grey M et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2648-2668.
- Dabelea D, Sauder K, Jensen E et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann NY Acad Sci*. 2021; 1495(1):99-120.
- Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022; Epub ahead of print.
- Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H et al. Monogenic diabetes in Youth with presumed type 2 diabetes: Results from the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care*. 2021; 44(10):2312–9.
- Klein KR, Walker CP, McFerren AL et al. Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc*. 2021; 29;5(5):bvab049.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015;64(5): 1719-1727.
- Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ et al. Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatric Diabetes*. 2021; 22(7):974-981.
- Vehik K, Boulware D, Killian M et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2022; 45(10):2342-2349.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, et al. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(1):40-5.
- Libman I, Barinas-Mitchell E, Bartucci A et al. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4231-7.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10): 1964-74.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979; 28(12):1039-57.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1980; 646:1-80.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S et al Changing prevalence of overweight in children and adolescent with insulin treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2871-5.
- Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3–4):209-214. 22.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1258-e1266. 23.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014; 133(4):e938-e945.
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012; 55(10):2631-2635.
- Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013; 56(7):1512-1519.
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10): 4055-4062.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1628-1633.
- Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016; 39(3):337-344.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, et al. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(10):92.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S, et al. Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2876-82.
- Genuth S, Palmer J, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. In: *Diabetes in America*, 3rd edition. National Institutes of Health. 2018.
- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3):396-402.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999; 96(5):513-523.
- Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012; 122 (11):3854-3857
- Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, et al. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(1):8-16.
- Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2003; 79(937):606-615.
- Leete P, Mallone R, Richardson SJ et al. The effect of age on the progression and severity of type 1 diabetes: Potential effects on disease mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(11):115.
- Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(4): 181-7.
- Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, et al. Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children. *Diabetes Care*. 2006; 29:662–7.
- Dorman JS, Steenkiste AR, O’Leary LA, et al. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatric Diabetes*. 2000; 1:17–22.
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008; 359:2849–50.
- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698–702.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics*. 1997; 17:393–8.
- Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature genetics*. 1997; 17:399–403.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(5):1134-1148.
- Cudworth AG, Woodrow JC. Letter: HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*. 1974; 2:1153.
- Redondo M, Steck A, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 346-53.
- Erlach H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57(4):1084-1092.
- Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(suppl 1):57-64.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985; 14(1): 32-8.
- Zhao LP, Alshiekh S, Zhao M, et al. Next-Generation Sequencing Reveals That HLA-DRB3, -DRB4, and -DRB5 May Be Associated With Islet Autoantibodies and Risk for Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:710–8.
- Noble JA, Valdes AM, Thomson G, et al. The HLA class II locus DPB1 can influence susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49:121–5.
- Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nature Genetics*. 1997; 15:289–92.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, et al. The insulin gene is transcribed in

- the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 1997; 15:293–7
52. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, et al. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families. *Genes and immunity*. 2004;5: 678–80.
 53. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Human Molecular Genetics*. 1996; 5: 1075–80.
 54. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 2007; 39:857–64.
 55. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2006; 38:320–3.
 56. Redondo MJ, Muniz J, Rodriguez LM, et al. Association of TCF7L2 variation with single islet autoantibody expression in children with type 1 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*. 2014; 2:e000008.
 57. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):2094–2099.
 58. Sharp S, Rich S, Wood A, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–207.
 59. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) *JAMA*. 1996; 276:609–14.
 60. Steck AK, Dong F, Wong R, et al. Improving prediction of type 1 diabetes by testing non-HLA genetic variants in addition to HLA markers. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15:355–62.
 61. Frohnert BI, Laimighofer M, Krumsiek J, et al. Prediction of type 1 diabetes using a genetic risk model in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2): 277–283.
 62. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes and Immunity*. 2012; 13:549–55.
 63. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57:2521–9.
 64. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care*. 2016; 39:337–44.
 65. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: A Novel Tool to Discriminate Monogenic and Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:2094–9.
 66. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–07.
 67. Ferrat L, Vehik K, Sharp S, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020; 26(8): 1247–55.
 68. Oram R, Sharp S, Pihoker C, et al. Utility of diabetes type-specific genetic risk scores for the classification of diabetes type among multiethnic youth. *Diabetes Care* 45(5): 1124–31.
 69. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al. Type 1 diabetes risk in African-Ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 406–15.
 70. Rewers M, Hyoty H, Lernmark A, et al. The environmental determinants of diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 update. *Curr Diab Rep* 2018; 18(12): 136.
 71. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996; 45(7):926–933.
 72. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23): 2473–2479.
 73. Craig M, Wook Kim K, Isaacs SR et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(10): 1823–34.
 74. Rewers M, Stene LC, Norris JM. Risk factors for type 1 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd Edition, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Chapter 11.
 75. March C, Becker D, Libman I. Nutrition and obesity in the pathogenesis of youth-onset type 1 diabetes and its complications. *Frontiers in Endocrinology*. March 2021; 12: 622901.
 76. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. Aug 2019; 46:512–521.
 77. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ*. 2011; 342:d35.
 78. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(2):446–455.
 79. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2):293–299.
 80. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1143–1151.
 81. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(12):5115–5120.
 82. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013; 56(1):185–193.
 83. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008; 51(9):1559–1566.
 84. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(4):683–91.
 85. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10(th) Edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021:109083.
 86. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. Available at www.diabetesatlas.org Accessed 14 Jan 2022. 2021.
 87. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988; 37:1113–19.
 88. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B75–80.
 89. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010–13: population-based study. *BMJ*. 2018; 360:j5295.
 90. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiales (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1516–26.
 91. Parviainen A, But A, Siljander H, Knip M, Register TFPD. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2953–8.
 92. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(5):259–260.
 93. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144:252–9.
 94. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, et al. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(Suppl 1):198–209.
 95. Jasem D, Majaliwa ES, Ramaiya K, et al. Incidence, prevalence and clinical manifestations at onset of juvenile diabetes in Tanzania. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 156:107817.
 96. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Annals of Medicine*. 2005; 37(1):67–72.
 97. Skrivarhaug T, Stene L, Drivvoll A, et al. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2014; 57(1):57–62.

98. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(2): e2962.
99. Castillo-Reinado K, Maier W, Holle R, et al. Associations of area deprivation and urban/rural traits with the incidence of type 1 diabetes: analysis at the municipality level in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabet Med.* 2020; 37(12):2089-97.
100. Willis J, Cunningham-Tisdall C, Griffin C, et al. Type 1 Diabetes diagnosed before age 15 years in Canterbury, New Zealand: A fifty-year record of increasing incidence. *Pediatr Diabetes.* 2022. 23(3):301-309.
101. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths — Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(161-165).
102. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA.* 2021; 326(8):717-27.
103. Samuelsson U, Westerberg L, Akesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):259-65.
104. Xia Y, Xie Z, Huang G, et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35(1): e3075.
105. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, et al. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia.* 2020; 63(5): 964-976.
106. Gale EAM, Gillespie K. Diabetes and gender. *Diabetologia.* 2001; 44:3-15.
107. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, et al. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatric Diabetes.* 2018;19(8):1416-21.
108. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):707-12.
109. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr.* 2021; 110(7):2142-8.
110. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013; Jul 9(4): 342-9.
111. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: a multicenter prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-17.
112. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, et al. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989–2017). *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):720-6.
113. Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *PLoS One.* 2021;16(12):e0262171.
114. Flint SA, Gunn AJ, Hofman PL, et al. Evidence of a plateau in the incidence of type 1 diabetes in children 0-4 years of age from a regional pediatric diabetes center; Auckland, New Zealand: 1977–2019. *Pediatric Diabetes.* 2021 Sep;22(6):854-860.
115. Haynes A, Bulsara M, Bower C, et al. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000–2011). *Diabetologia.* 2015; 58(11):2513-6.
116. McNally RJQ, Court S, James PW, et al. Cyclical Variation in Type 1 Childhood Diabetes. *Epidemiology.* 2010; 21(6):914.
117. Siemiatycki J, Colle E, Aubert D, et al. The distribution of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by age, sex, secular trend, seasonality, time clusters, and space-time clusters: evidence from Montreal, 1971–1983. *American Journal of Epidemiology.* 1986; 124:545-60.
118. Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, et al. Seasonality in the Clinical Onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Finnish Children. *American Journal of Epidemiology.* 1996; 143:167-76.
119. Szybowska A, Ramotowska A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Seasonal Variation in Month of Diagnosis of Polish Children with Type 1 Diabetes - A Multicenter Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(05):331-5.
120. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes—Lessons from the SWEET database. *Pediatric Diabetes.* 2016; 17:32-7.
121. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA, the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *British Medical Journal.* 1997; 315:713-7.
122. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes.* 2011;60(2):577-81.
123. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care.* 2022.
124. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020–June 28, 2021. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7102e2.htm> Accessed 14 Jan 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59-65.
125. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020; 43(11): e170-e1.
126. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism.* 2021; 3(2):123-5.
127. Gregory G, Robinson T, Linklater S, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projections to 2040: a modelling study. *Lancet.* 2022; 10:741-60.
128. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3):226-38.
129. Franks PW, Pomares-Millan H. Next-generation epidemiology: the role of high-resolution molecular phenotyping in diabetes research. *Diabetologia.* 2020;63(12):2521-32.
130. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922):1068-1083.
131. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care -2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Supplement 1): S208–S231.
132. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-1488
133. Haynes A., Kalic R., Cooper M., et al. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990–2012. *Med J Aust.* 2016; 204: pp. 303.
134. Shulman R, Slater M, Khan S, et al.: Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2020; 8: pp. E48-E55.
135. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., et al. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med.* 2018; 35: pp. 737-744.
136. Wang J, Wu W, Dong G et al. Pediatric diabetes in China: Challenges and actions. *Pediatric Diabetes.* 2022; 23(5):545-50.
137. Baechle C, Stahl-Pehe A, Prinz N et al. Prevalence trends of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, the most populous federal state in Germany, 2002–2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 16: 190:109995.
138. Bacha F, Gungor N, Lee S, et al. Type 2 diabetes in youth: are there racial differences in β -cell responsiveness relative to insulin sensitivity? *Pediatric Diabetes.* 2012; 13:259–265.
139. Malik FS, Liese AD, REboussin BA et al. Prevalence and predictors of household food insecurity and supplemental nutrition assistance program use in youth and young adults with diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;19: dc210790. doi: 10.2337/dc21-0790.
140. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med.* 1998; 15(1):11-14.
141. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1878-1884.
142. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001; 345(13):971-980.
143. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975; 24(1):44-53.

144. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006; 55(6):1895-1898.
145. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
146. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997): 957-63.
147. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):111-116.
148. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatric Diabetes*. 2012;13(4):322-325.
149. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10): 1070-1074.
150. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11 (3):203-207.
151. Yang M, Xu L, Xu C et al. The mutations and clinical variability in maternally inherited diabetes and deafness: An analysis of 161 patients. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 728043.
152. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8): 3025-3030.
153. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832): 1376-1379.
154. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5): 368-371.
155. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4): e34956.
156. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(7): 371-378.
157. Khare S, Desimone M, Kasim N et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening and diagnosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021; 27:100290.
158. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 221-226.
159. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16 (24):iii-iv:1-179.
160. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
161. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6):1336-1343.
162. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2):191-201.
163. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5 (2):642-648.
164. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):488.
165. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14(suppl 4):39-47.
166. Galling B, Roldán A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(3): 247-59.
167. Tosur M, Vlau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: Pediatric Perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020, 8 (1) e000801.
168. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*. 1981; 99(1): 46-50.
169. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3): 396-402.
170. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019; 36(9): 1075-1081.
171. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001;72(6):1020-1024.
172. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Post-transplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-1661.
173. First MR, Gerber DA, Hariharan S, et al. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
174. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1067-1075.
175. Amed S, Dean H, Sellers EA, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2011;159(2):291-296.
176. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, et al. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-551.
177. Fattoruso V, Gugnes R, Casertano A, et al. Non -diabetic hyperglycemia in the pediatric age: Why how and when to treat? *Curr Diab Rep*. 2018; 29: 18 (12): 140.
178. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1656-1664.
179. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, et al. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol*. 2011; 36(2): 99-105.
180. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626-632.
181. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT, et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988; 9(4): 161-167.
182. Schatz DA, Kowa H, Winter WE et al. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989; 115(5 Pt 1): 676-680.
183. Vardi P, Shehade N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high-risk group for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr*. 1990; 117(1 Pt 1): 75-77.
184. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, et al. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin- dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993; 123(3): 347-354.
185. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150 (9): 936-941.
186. Shehadeh N, On A, Kessel I, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997; 10(3): 283-286.
187. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care*. 2001; 24(7): 1210-6.
188. Argyropoulos T, Korakas E, Gikas A et al. Stress hyperglycemia in children and adolescents as a prognostic indicator for the development of type 1 diabetes. *Front Pediatr*. 2021; 9:670976.