

Guías de práctica clínica de la ISPAD 2022

Estadios de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes

Los estadios de la diabetes tipo 1 (DT1) ofrecen un terreno común para implementar estrategias globales de cara a evitar la CAD y retrasar la evolución a la enfermedad en niños y adolescentes: Guías de Práctica Clínica de la ISPAD.

Rachel E J Besser^{*1} | Kirstine J Bell^{*2} | Jenny J Couper^{3,4} | Anette-G Ziegler⁵ |
Diane K Wherrett⁶ | Mikael Knip⁷ | Cate Speake⁸ | Kristina Casteels^{9,10} |
Kimberly A. Driscoll^{11,12} | Laura Jacobsen¹² | Maria E Craig¹³⁻¹⁵ | Michael J Haller^{12@}

* Contribuyeron de manera equivalente a estas pautas como coautores principales.

@ Autor correspondiente.

¹ Wellcome Centre for Human Genetics, NIHR Biomedical Research Centre, University of Oxford

² Charles Perkins Centre and Faculty Medicine and Health, University of Sydney, Australia

³ Womens and Childrens Hospital, South Australia.

⁴ Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia

⁵ Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München, and Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany

⁶ Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

⁷ Children's Hospital, University of Helsinki, Finland

⁸ Center for Interventional Immunology, Benaroya Research Institute at Virginia Mason, USA

⁹ Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

¹⁰ Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

¹¹ Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, USA

¹² Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of Florida, USA

¹³ The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

¹⁴ Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia

¹⁵ School of Women's and Children's Health, University of New South Wales

Conflictos de intereses: Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses.

1. INTRODUCCIÓN

Estas guías tienen utilidad a modo de actualización y reemplazo de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD de 2018 sobre los estadios clínicos de la diabetes tipo 1 (DT1). A continuación, presentamos un resumen basado en la evidencia de las recomendaciones de evaluación de niños para la detección de riesgo de DT1 y mencionamos las oportunidades potenciales de ensayos clínicos diseñados para retrasar la evolución al estadio 3 de la DT1 y preservar la función de las células beta en quienes tienen la enfermedad en estadio 3. Una vez más, utilizamos los parámetros de la Asociación Estadounidense de la Diabetes (*American Diabetes Association, ADA*)

para calificar la evidencia de A a E. Reconocemos que los países de renta baja podrían no tener la capacidad de ofrecer intervenciones de detección, ya que las prioridades podrían ser diferentes.

2. QUÉ HAY DE NUEVO

- Los estadios clínicos 1, 2, 3 y 4 de la DT1 se están usando en entornos clínicos de investigación y regulatorios.
- Los programas de evaluación de la población en general para determinar el riesgo de DT1 se están ampliando.
- Las intervenciones para hacer pruebas, a cargo de redes de

colaboración sobre la DT1, que intentan retrasar la evolución de la enfermedad en todos sus estadios, están aumentando.

- Las herramientas de predicción de la DT1 y la respuesta a las intervenciones están mejorando.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. está evaluando el uso de un anticuerpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab) para retrasar la evolución de la DT1 del estadio 2 al estadio 3.

3. RESUMEN: RECOMENDACIONES Y PRINCIPIOS

- Las personas con un familiar directo que tenga DT1 tienen un riesgo relativo aproximadamente 15 veces mayor de desarrollar DT1. **A**
- Las personas con dos o más autoanticuerpos contra islotes y normoglicemia tienen DT1 en estadio 1. **A**
- La amplia mayoría de las personas jóvenes (80-90 %) con múltiples autoanticuerpos contra islotes evoluciona al estadio 3 de la enfermedad en un lapso de 15 años, en comparación con el 15 % aproximado de los que tienen un único autoanticuerpo contra islotes. **A**
- Los índices de evolución son similares entre las personas con antecedentes familiares de DT1 y la población en general. **A**
- La evaluación de detección y el seguimiento identifican a las personas con diabetes en estadio 1, estadio 2 y estadio 3 presintomática, reducen la incidencia de la cetoacidosis diabética (CAD), reducen los índices de hospitalización y dirigen a las personas a los estudios que buscan retrasar o prevenir la pérdida constante de células beta. **A**
- Los programas de detección de la población en general que usan combinaciones de pruebas genéticas y de autoanticuerpos pueden

identificar a los niños con alto riesgo. **A**

- Tanto las evaluaciones de la población general como las evaluaciones con objetivo deben ir acompañadas de programas de educación y vigilancia metabólica para quienes se identificaron con autoanticuerpos. **B**
- A medida que los organismos reguladores aprueban inmunoterapias con capacidad para retrasar la evolución y se resuelven las complicaciones económicas relacionadas con la detección, se espera que en muchas regiones se implemente la evaluación para detectar autoanticuerpos contra islotes en la población pediátrica en general. **E**
- Las personas que obtengan un resultado positivo en los estudios de marcadores genéticos o inmunitarios, ya sea a través de programas de detección experimental o basados en la comunidad, deben tener acceso a la información acerca de los estudios de prevención disponibles. **E**
- Se recomienda hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para determinar el estadio de la enfermedad en las personas con dos o más autoanticuerpos contra islotes previo a su reclutamiento en ensayos de prevención, y esta prueba se puede usar para asesorar a las personas en riesgo de evolución. **E**
- Se pueden utilizar el control personal de glucosa en sangre por pinchazo en el dedo, la medición de HbA1c y la vigilancia constante de la glucosa (VCG) para establecer la evolución de la enfermedad, también se pueden tener en cuenta cuando la TTOG no sea práctica de hacer o no esté disponible. **E**
- La prueba de glucosa en sangre por pinchazo en el dedo o la VCG son mediciones sencillas que se pueden enseñar y cuyos insumos se pueden proporcionar a las familias. Esto les permitirá obtener información en tiempo real para evitar la CAD. **E**
- A medida que se expanden los programas de evaluación, las personas con diabetes en estadio 2 “precoz” y “tardía”, o diabetes en

Figure 1. Estadios clínicos de la DT1 (DiabetesTrialNet.org).

Progresión a diabetes tipo 1



estadio 3 “asintomática” o “sintomática”, se identificarán de manera más común y, probablemente, se adopten subclasificaciones o subestadios (p. ej. estadio 3A [asintomática] o estadio 3B [sintomática]). **E**

3.1 Estadios de la DT1

La DT1 se caracteriza por cuatro estadios, tal como se muestra en la Figura 1.

Estadio 1 Múltiples autoanticuerpos contra islotes, glucosa en sangre normal, presintomática

Estadio 2 Múltiples autoanticuerpos contra islotes, tolerancia anormal a la glucosa, generalmente presintomática

Estadio 3 Glucosa en sangre por encima de los umbrales de diagnóstico de la ADA (p. ej. “DT1 recién diagnosticada”)

Estadio 4 DT1 de larga duración

La DT1 en personas con riesgo genético elevado avanza, a distintas velocidades, hacia la activación inmunitaria y el desarrollo de autoinmunidad contra los islotes. Tras el desarrollo de dos o más autoanticuerpos contra islotes (estadio 1), en especial en niños, tiene lugar la situación de disglucemia (estadio 2), aunque este estadio podría no detectarse en todas las personas si la evolución es rápida. Las personas que desarrollan DT1 en estadio 3 podrían ser asintomáticas o sintomáticas. La DT1 establecida se describe como el estadio 4.

3.2 Riesgo de DT1

Las personas con un familiar directo con DT1 tienen un riesgo relativo alrededor de 15 veces mayor de tener DT1 durante su vida, en comparación con la población general, y la prevalencia de la DT1 a los 20 años de edad es de aproximadamente 5 % en comparación con aproximadamente el 0.3 %, respectivamente.¹³ No obstante, alrededor del 85 % de los niños con diagnóstico nuevo no tienen antecedentes familiares de DT1.^{4,5}

Los distintos estadios dan información acerca del riesgo de evolución; los niños con un único autoanticuerpo contra islotes tienen aproximadamente un 15 % más de riesgo de padecer DT1 en un lapso de 10 años.⁶ Por otro lado, los niños en estadio 1 tienen un riesgo de 44 % de desarrollar DT1 en estadio 3 en un lapso de 5 años y un riesgo de 80-90 % de desarrollarla en un lapso de 15 años, y los niños en estadio 2 tienen un riesgo de 75 % de desarrollar la DT1 en estadio 3 en un lapso de 5 años y un riesgo del 100 % durante toda la vida.^{6,9}

3.2.1 Riesgo genético

Se han identificado más de 70 variantes genéticas de la DT1 a través de estudios de asociación de genoma completo.¹⁰ Los locus HLA DR y HLA DQ confieren alrededor de la mitad del riesgo genético de padecer DT1.¹¹⁻¹³ Los haplotipos de HLA de mayor riesgo son DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (que también se expresa como DR3-DQ2) y DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (que también se expresa como DR4-DQ8). En la población general, los niños con el genotipo de HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 tienen alrededor de un 5 % de riesgo de tener autoinmunidad contra islotes y DT1.¹⁴⁻¹⁶ Los familiares directos que sean portadores de DR3-DQ2/DR4-DQ8 de HLA tienen un riesgo aún mayor, que llega hasta alrededor de un 20 %.^{15,17} El riesgo adicional que confieren los genes

de riesgo no HLA equivale, a grandes rasgos, al que confiere HLA DR-DQ por sí solo.¹⁶ El aporte genético no HLA más elevado proviene de los genes INS y PTPN22.¹⁸ Estas y otras regiones de riesgo se incluyen en los puntajes de riesgo poligénicos que combinan genes HLA y no HLA para mejorar sustancialmente las estimaciones de riesgo de autoinmunidad contra islotes y DT1, en especial en la población general.^{16,19,20} En particular, el riesgo de desarrollar autoinmunidad contra islotes disminuye de manera exponencial con la edad en personas jóvenes, tal como ocurre con la influencia de los factores genéticos, aunque hay escasez de datos en adultos.²¹⁻²³ Además, una vez que una persona joven desarrolla múltiples anticuerpos contra islotes, los puntajes de riesgo de HLA y poligénicos tienen un valor predictivo limitado en cuanto a la estratificación del índice de evolución a una diabetes.^{3,24-26}

3.2.2 Exposiciones ambientales

La incidencia en aumento de la DT1 a nivel global, junto con una reducción en la proporción de personas con los haplotipos de HLA de mayor riesgo que desarrollan DT1, resalta la importancia que tienen las exposiciones ambientales en la patogénesis de la DT1.²⁷ Es probable que las distintas exposiciones ambientales interactúen con varios genes de riesgo para impulsar el desarrollo de autoinmunidad contra islotes y la evolución a la DT1 en estadio 3. También es probable que las exposiciones aparentes varíen entre personas y en combinación con distintas correlaciones genes-ambiente y ambiente-ambiente. El impacto de la nutrición, el crecimiento y las infecciones y sus interacciones con los sistemas biológicos ómicos se han investigado en estudios epidemiológicos y en cohortes en riesgo desde el momento del nacimiento y, más recientemente, desde el embarazo.²⁸ La aparición de autoinmunidad contra islotes desde la primera infancia implica, en algunos niños, una exposición desde los comienzos de su vida.²⁸

3.3 Evaluación para detectar DT1 presintomática

La evaluación de riesgo de DT1 está adquiriendo impulso a nivel internacional. Si bien el foco sigue siendo mayoritariamente la evaluación en el contexto de los ensayos clínicos que incluyen estudios de implementación, es posible que la detección se convierta en un estándar de atención incorporado a los sistemas de salud locales.

Los modelos ideales de detección y estadificación de la DT1 siguen sin estar muy claros, y en última instancia dependerán de varios factores, entre los que se incluyen el objetivo de detección, la estructura del sistema de atención médica local y los recursos disponibles.

3.3.1 Objetivos de la evaluación

La visión a largo plazo de los programas de evaluación para detectar la DT1 es identificar a personas en riesgo de padecer DT1 o que se encuentren en las primeras etapas de la enfermedad para ofrecerles intervenciones para retrasar y, en última instancia, prevenir, la enfermedad. No obstante, hay otros beneficios clínicos importantes y viables en este momento que impulsan las actuales recomendaciones de evaluación, los que incluyen:

- Prevenir la CAD y su morbilidad asociada a corto y largo plazo.
- Preparar a los niños y a sus familias para una transición menos complicada al tratamiento con insulina.

- Hacer avanzar los tratamientos preventivos a través de reclutamientos en ensayos clínicos.

Los programas de prevención reducen significativamente los índices de CAD, por lo general a menos del 5 %, y reducen la hospitalización cuando se combinan con un seguimiento a largo plazo.^{3,29-32} Los índices de CAD en el momento del diagnóstico varían entre 15 y 80 % en todo el mundo;³³⁻³⁸ la prevención de la CAD en el momento del diagnóstico tiene posibles beneficios para toda la vida, lo que incluye evitar la morbilidad aguda (edema cerebral, shock), las deficiencias neurocognitivas y la mortalidad.^{39,40} También hay asociaciones no causales entre la CAD en el momento de aparición y el riesgo futuro de padecer CAD,^{37,41} hipoglucemia grave⁴¹ y control glucémico subóptimo a largo plazo,⁴²⁻⁴⁴ lo que, a su vez, aumenta el riesgo de complicaciones graves futuras relacionadas con la diabetes.⁴⁵ Además, la ansiedad de los padres en el momento del diagnóstico se reduce más o menos a la mitad en el caso de niños en programas de evaluación en comparación con la comunidad general.³ El tiempo adicional destinado a la orientación, la preparación para el tratamiento con insulina y la educación, transmitidas durante determinado período en la comunidad o en un entorno ambulatorio, puede ayudar a reducir la ansiedad de los padres y a hacer más sencilla la transición a una DT1 sintomática y a la necesidad de insulina.^{3,46}

La evaluación también identifica a los niños aptos para reclutar en ensayos clínicos de prevención, entre los que se incluyen plataformas de detección tales como T1D TrialNet, Type1Screen, INNODIA y GPPAD (Global Platform for the Prevention of Diabetes).

3.3.2 Población objetivo para la evaluación

Dada la actual imposibilidad de intervenir en el proceso de progresión a DT1 en estadio de enfermedad, sigue el debate internacional respecto a si la evaluación para la detección debería aplicarse a toda la población o limitarse a familiares directos. En particular, la evidencia actual sugiere que el índice de evolución de la enfermedad una vez que se confirma la diabetes en estadio 1 no tiene una diferencia de relevancia estadística si se compara a personas con un familiar directo respecto a la población general.^{6,47} Se ha propuesto la evaluación de rutina a familiares directos como paso intermedio en la atención clínica antes de la evaluación de la población general.⁴⁸ No obstante, como los índices de CAD son inferiores en las personas con un familiar directo con DT1 en comparación con quienes no lo tienen^{41,49} y la amplia mayoría de las personas (al menos el 85 %) que desarrollan DT1 no tienen antecedentes familiares de la enfermedad, la prevención significativa de la CAD requerirá, en última instancia, de la evaluación de toda la población.^{1,2,50}

3.3.3 Modalidades de evaluación

Actualmente existen dos estrategias principales que se utilizan para evaluar la DT1.

- Detección de autoanticuerpos contra islotes en toda la población.
- Detección de autoanticuerpos contra islotes estratificada según el riesgo genético.

La detección de autoanticuerpos contra islotes apunta a identificar

personas en la población objetivo con diabetes presintomática, en estadio 1 o 2, o DT1. Los adelantos en los ensayos de autoanticuerpos contra islotes están permitiendo el uso de volúmenes de sangre sumamente escasos, incluyendo pruebas que usan muestras capilares y gotas de sangre seca, lo que facilita una obtención mínimamente invasiva, en casa o en entornos comunitarios.^{51,52} Varios grupos han intentado determinar las edades ideales para hacer la detección de autoanticuerpos; los datos modelizados de estudios de cohorte internacionales sugieren que la sensibilidad de una evaluación única de autoanticuerpos entre los 3 y los 5 años de edad es de alrededor del 35 % y que puede mejorar al entorno del 50 % repitiendo la evaluación en la misma población tanto luego de 2 a 3 años como luego de 5 a 7 años.²¹ En particular, la toma de muestras a partir de los 2 años de edad no detecta a todos los niños que desarrollarán DT1 y pasa por alto al pequeño pero importante subgrupo de niños que desarrollarán DT1 rápidamente durante los dos primeros años de su vida y que tienen los índices más altos de CAD con el mayor riesgo de morbilidades asociadas.^{35,36,53,54} Es preciso hacer más estudios y análisis para equilibrar la sensibilidad, la especificidad, las prioridades de salud pública, los costos y los recursos locales al desarrollar programas de evaluación específicos.

Se pueden usar los factores de riesgo genético para identificar el subgrupo de niños con riesgo aumentado de padecer DT1 al que beneficiaría más una detección de autoanticuerpos contra islotes. Esta aproximación se ha utilizado en la plataforma GPPAD para identificar de manera eficiente a los niños con mayor riesgo de desarrollar DT1 para ensayos de prevención (p. ej. en el ensayo primario de insulina oral).⁵⁵

El riesgo genético se puede deducir, a grandes rasgos, de los antecedentes familiares de DT1, como en T1D TrialNet, o evaluarse utilizando un puntaje de riesgo poligénico en la población general. Algunos programas internacionales, incluida la plataforma GPPAD, evalúan los puntajes de riesgo poligénico a partir de gotas de sangre seca obtenidas como parte del Programa de Evaluación de Recién Nacidos ya existente, por lo que aprovechan la infraestructura existente y reducen la necesidad de una intervención de evaluación adicional. Como los puntajes de riesgo poligénico son una escala continua, el umbral que define los casos “en riesgo” se puede alterar para adaptarlo al objetivo de la evaluación. Por ejemplo, bajar el umbral del 1 % superior al 10 % superior de los bebés según el riesgo reduce su riesgo de tener DT1 de 10 % a 2.4 % pero aumenta la cantidad de casos futuros que se detectan, desde alrededor de un 30 % a aproximadamente un 80 %.^{16,19} Un umbral alto podría considerarse más eficaz si el objetivo primario fuera inscribir niños en ensayos de prevención, mientras que los umbrales más bajos podrían adaptarse mejor a los esfuerzos que priorizan la prevención de la CAD, dado que captan a una mayor proporción de futuros casos.^{35,37,53} En la actualidad, todos los puntajes de riesgo poligénico de DT1 se han desarrollado usando, sobre todo, conjuntos de datos caucásicos. Si bien la incidencia de DT1 es mayor entre las personas caucásicas, para la evaluación de rutina de toda la población se necesitará un puntaje de riesgo poligénico que se valide o desarrolle específicamente para grupos étnicos diversos.⁵⁶

3.3.4 Seguimiento en niños con alto riesgo genético

Todavía no está claro cuál es la frecuencia ideal para hacer pruebas de autoanticuerpos contra islotes en personas con alto riesgo genético. Los ensayos clínicos han utilizado varias frecuencias para la detección de autoanticuerpos en niños con riesgo genético alto. Algunas iniciativas han realizado pruebas de detección cada tres meses hasta los 2 años de vida (TEDDY), mientras que otras han propuesto realizarlas una vez al año, y otros al menos una vez entre las edades de 1 y 5 años.^{55,57-59} Los controles más frecuentes podrían resultar beneficiosos en niños muy pequeños, dada su rápida evolución a DT1 en estadio 3 y su mayor riesgo de padecer una CAD grave. No obstante, siempre deben tenerse en cuenta los impactos económicos y psicológicos de las evaluaciones reiteradas.^{3,6}

3.3.5 Vigilancia glucémica en personas con autoinmunidad contra islotes

Una vez que una persona joven tiene varios autoanticuerpos contra islotes, hay que ofrecerle una valoración del estadio glucémico y un control constante para identificar la evolución de la enfermedad. La intensidad de dichas iniciativas dependerá de los deseos de la familia, y recibirá información acerca de la disponibilidad de recursos. Quienes busquen estadificar para una posible inclusión en un ensayo de prevención por lo general necesitarán una TTOG (ver la próxima sección). Mientras tanto, en niños identificados o controlados fuera de un entorno de investigación, probablemente sean adecuados métodos menos invasivos. En este caso, el objetivo debe ser orientar a las familias en relación con el riesgo futuro de padecer DT1 en estadio 3, las opciones de control glucémico, cómo identificar signos y síntomas de hiperglucemia, la preparación para una transición sin complicaciones al tratamiento con insulina y la prevención de la CAD.

3.3.6 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

En el entorno de múltiples anticuerpos, la TTOG a 2 horas estándar luego de la administración de 1.75 g/kg (75 g como máximo) de glucosa oral sigue siendo la prueba por excelencia para la estadificación de la enfermedad⁵⁸ (ver la sección que antecede, “Estadios de la diabetes”). Además, los valores de glucosa de ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) obtenidos a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración de la glucosa se

han utilizado en el ámbito de la investigación para determinar el riesgo de evolución.^{60,61}

Las categorías de glucosa en plasma en ayunas (GPA) se definen de la siguiente manera:

- GPA <5.6 mmol/l (<100 mg/dl) = estadio 1 (glucosa en ayunas normal)
- GPA 5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl) = estadio 2 (glucosa en ayunas alterada)
- GPA ≥ 7.0 mmol/l (≥ 125 mg/dl) = DT1 en estadio 3

Las categorías de glucosa en plasma a 2 horas luego de una TTOG se definen de la siguiente manera:

- Glucosa a 2 horas <7.8 mmol/l (<140 mg/dl) = estadio 1 (tolerancia normal a la glucosa)
- Glucosa a 2 horas 7.8-11.1 mmol/l (140-199 mg/dl) = estadio 2 (intolerancia parcial a la glucosa)
- Glucosa a 2 horas ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) = estadio en estadio 3

En presencia de múltiples autoanticuerpos contra islotes, la adición de otras métricas, tales como edad, sexo, péptido C, autoanticuerpo asociado a insulino 2 (IA-2A), HbA1c e IMC permiten calcular puntajes que proporcionen información sobre el riesgo de evolución a una DT1 en estadio 3. Estos incluyen el puntaje de riesgo del Ensayo de prevención de la diabetes tipo 1 con 5 puntos temporales (Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score, DPTRS),^{62,63} el DPTRS60⁶⁴ y el Index60⁶⁵, de 2 puntos temporales, y el M120, de un solo punto temporal.⁶⁶ Estos puntajes tienen niveles de desempeño similares y son mejores que el uso exclusivo de la intolerancia parcial a la glucosa (IPG) por sí sola.⁶⁴ Sin embargo, se han desarrollado utilizando sobre todo datos de familiares directos sometidos a seguimiento en estudios de historia natural longitudinales.⁶²⁻⁶⁸ La excepción es el M120, que utiliza además datos de niños de la población general.⁶⁶

Mientras que la TTOG se recomienda como la prueba por excelencia para estadificar a niños y jóvenes, en especial los que están procurando ingresar en ensayos de intervención, no siempre es viable o aceptable.⁶⁹ Los abordajes alternativos se comentan a continuación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Herramientas de vigilancia metabólica en niños con múltiples autoanticuerpos contra islotes.

Métrica	Elementos a favor	Elementos en contra	Información obtenida
TTOG	Prueba por excelencia usada para estadificar la enfermedad y predecir la evolución	Requiere de una carga de glucosa y entre dos y cinco extracciones de sangre en un lapso de 2 horas	Estadificación glucémica Puntajes de riesgo de evolución (DPTRS, DPTRS60, Index60, M120) ⁶²⁻⁶⁶
Glucosa venosa aleatoria	Muestra única Bajo costo	Requiere de una extracción de sangre	Similar a la glucosa derivada de la TTOG a 2 horas ⁶⁷
HbA1c	Sumamente específico Se puede usar una muestra capilar	Insensible, a menudo normal en diabetes en estadio 3 asintomática o de aparición reciente, podría verse afectada por los estadios de la enfermedad*	Riesgo de evolución a “enfermedad clínica”: HbA1c >5.7 %, o un aumento del 10 % en un lapso de 3 a 12 meses ⁷⁰

VCG	Uso en casa	Todavía no se han determinado la duración y la frecuencia óptimas del uso de la VCG Costo, acceso, requisito de uso constante	Riesgo de evolución a “enfermedad clínica”: 10 % >7.8 mmol/l (>140 mg/dl) ⁷¹ Control en tiempo real durante 24 horas
Control personal de glucosa en sangre	Simple Uso en casa	Todavía no se han determinado la duración y la frecuencia óptimas; resultado aleatorio	Resultado inmediato

* Ver más detalles en el capítulo sobre objetivos de control glucémico y vigilancia de la glucosa.

3.3.7 Hemoglobina glicada (HbA1c)

La HbA1c es un indicador específico pero insensible de la diabetes de inicio temprano.⁷² El riesgo de evolución aumenta en el contexto de: 1) 10 % de aumento de la HbA1c en el rango no diabético en dos ocasiones consecutivas, en muestras obtenidas con entre 3 y 12 meses de separación (tiempo medio hasta el “diagnóstico clínico”: 1.1 años, cociente de riesgo instantáneo 5.7);⁷⁰ 2) dos valores de HbA1c >41 mmol/mol (5.9 %) (tiempo medio hasta el “diagnóstico clínico”: 0.9 años, cociente de riesgo instantáneo 11.9), y 3) HbA1c >39 mmol/mol (5.7 %), lo cual es un predictor independiente de la evolución.³ Es preciso tener cuidado al confiar en la HbA1c en niños pequeños que podrían evolucionar rápidamente, que podrían pasarse por alto antes de que se pueda observar un aumento de la HbA1c o en el marco de una hemoglobinopatía u otra afección sin diagnosticar que pudieran afectar el ciclo metabólico de la hemoglobina.⁷³

3.3.8 Vigilancia constante de la glucosa (VCG)

Los datos normativos obtenidos de niños, jóvenes y adultos con resultados negativos para autoanticuerpos contra islotes demuestran una variabilidad estrecha en la glucosa al utilizar VCG.⁷⁴ La VCG proporciona datos en tiempo real y puede ser útil para identificar niños con una mayor variabilidad de la glucosa además de altos niveles de glucosa en sangre.⁷⁵ En el estudio pediátrico más extenso realizado hasta la fecha para evaluar la VCG como herramienta de predicción de la evolución, un valor de corte de 10 % de tiempo transcurrido a >7.8 mmol/l (>140 mg/dl) tuvo un 80 % de riesgo de evolución a DT1 en estadio 3 en el transcurso de un año (91 % de especificidad, 97 % de VPN [valor predictivo negativo], 88 % de sensibilidad, 67 % de VPP [valor predictivo positivo]).⁷¹ No obstante, se necesita una mayor validación, en especial en niños muy pequeños y en particular para proporcionar una mejor evidencia de cuándo y cómo empezar el tratamiento con insulina.

3.3.9 Pruebas de glucosa venosa aleatoria y control personal de glucosa en sangre (CPGS) por pinchazo en el dedo

En el estudio finlandés DIPP, el tiempo promedio hasta el diagnóstico después de un análisis aleatorio de glucosa en plasma ≥ 7.8 mmol/l (140 mg/dl) fue de 1.0 año en niños en estadio 1.⁶⁷ La glucosa en plasma aleatoria es una medición sencilla y de bajo costo con características de predicción similares a las de la glucosa a 2 horas derivada de la TTOG, pero con una sensibilidad relativamente escasa de 21 % (IC de 95 %, 16 %, 27 %) y una especificidad de 94 % (IC de 95 %, 91 %, 96 %).⁶⁷

Sorprendentemente, existe muy poca evidencia de la precisión

del CPGS capilar en DT1 presintomática en la infancia, pero es un método simple que debe usarse en forma aislada o junto con otras métricas. Los datos en adultos sugieren que la glucosa capilar es un elemento fiable para comparar con la glucosa venosa (85->90 % de precisión para diabetes o IPG) durante la TTOG.^{76,77}

3.3.10 Recomendaciones para la estadificación y el seguimiento

Se recomienda una TTOG como la prueba por excelencia para la estadificación de niños a fin de reclutarlos en ensayos clínicos. Cuando no sea viable una TTOG, entre los abordajes alternativos podrían incluirse una prueba de HbA1c cada 6 o 12 meses y una prueba de glucosa posprandial o aleatoria a las 2 horas, dependiendo de la estratificación de riesgo. Se puede ofrecer una vigilancia más frecuente a los niños en alto riesgo de evolución (p. ej. los seroconvertidos a temprana edad, con autoanticuerpo asociado con insulinooma 2 [IA-2A] alto o con tres o cuatro autoanticuerpos contra islotes).^{3,6} Si estuviera disponible, se puede agregar una VCG en casos de identificación de disglucemia. Los datos de la HbA1c y la VCG pueden proporcionar información sobre los que evolucionan al punto de necesitar insulina en un lapso aproximado de 12 meses, proporcionando así una oportunidad de asesorar a personas y cuidadores y de empezar con la educación como paciente ambulatorio. Las mediciones de glucosa en casa con un pinchazo en el dedo pueden brindar a las familias datos en tiempo real que permitan la detección precoz de la hiperglucemia y la prevención de la CAD.

3.4 Carga psicológica

Una preocupación importante respecto a la detección es la generación de ansiedad e imponer la carga del control de la enfermedad antes de que sea necesaria la insulina, en especial dado que no existe actualmente un tratamiento de prevención aprobado. La mayoría de los niños cuya evaluación da como resultado que corren un mayor riesgo genético nunca desarrollarán DT1,^{16,19} y en aquellos con DT1 en estadios precoces el período de latencia podría durar años.⁶⁰ Los resultados “positivos” de una evaluación genética y detección de autoanticuerpos contra islotes se asocian con un mayor nivel de estrés de los padres,^{3,46,78,79} en particular de las madres;^{3,79} no obstante, esto disminuye rápidamente en el transcurso de 3 a 12 meses.^{3,78} Además, los programas de investigación que hicieron seguimiento de niños tanto con alto riesgo genético como en los identificados a través de programas de vigilancia de autoanticuerpos contra islotes³ reportan una reducción del estrés en general, tanto en los niños como en sus padres, en el momento en que se torna necesario el tratamiento

con insulina, en comparación con los controles comunitarios. El estudio Fr1da mostró que el estrés inicial asociado con la presencia de múltiples anticuerpos constituyó solamente alrededor del 50 % en familias cuyos niños fueron diagnosticados fuera del programa de evaluación.³ Es probable que la explicación de estas conclusiones se corresponda con los altos índices de depresión y estrés de los padres cuando se diagnostica DT1 que requiere el tratamiento de emergencia con insulina.⁸⁰ La carga psicológica en los niños y padres que siguen sometidos a la vigilancia glucémica sin desarrollar DT1 en estadio 3 durante varios años sigue siendo incierta.

3.5 Relación entre costo y eficacia

Un punto muy importante a tener en cuenta es el costo total y la relación creciente entre costo y eficacia de los programas de detección, educación y vigilancia glucémica. Los análisis de relación entre costo y eficacia en EE. UU. para la detección exclusiva de autoanticuerpos contra islotes sugiere que dicha detección puede ser conveniente con una reducción del 20 % en la CAD en el momento del diagnóstico y una reducción de 0.1 % (1.1 mmol/mol) de la HbA1c a lo largo de la vida.^{81,82} Además, se necesitan más modelos económicos, incluyendo un análisis de distintos modelos de detección y vigilancia en cada país individual debido a los distintos sistemas de salud, la carga de la DT1 y los costos del tratamiento a nivel local. En el futuro, la aprobación de terapias de prevención derivará en costos de tratamiento adicionales, pero probablemente también tenga como resultado un ahorro sustancial en los costos de la atención médica y una mejora de los beneficios de salud, mejorando aún más la relación creciente entre costo y eficacia.

En algunos países de menos recursos,⁸³⁻⁸⁵ pero no en todos,⁸⁶ la autoinmunidad contra islotes y el riesgo genético podrían ser más heterogéneos, lo que añade complejidad a la detección. Los países de menos recursos suelen tener índices más elevados de CAD y

mortalidad asociada con la CAD; no obstante, las incidencias más bajas de la DT1 en la mayoría de estos países podrían hacer que los esfuerzos de evaluación tengan una peor relación entre costo y eficacia. En esos países, las prioridades siguen siendo el acceso y la mejora de la atención clínica para la DT1, junto con un diagnóstico etiológico correcto.

3.6 Esfuerzos por ralentizar la evolución de la enfermedad

3.6.1 Esfuerzos de prevención primaria y secundaria

Los esfuerzos por prevenir el desarrollo de autoinmunidad se han denominado, históricamente, prevención primaria, mientras que los esfuerzos por retrasar la evolución de la diabetes de estadio 1 a estadio 2 o estadio 3 se han denominado prevención secundaria (**Tabla 2**). Si bien se han estudiado varias inmunoterapias y tratamientos de base metabólica, hasta ahora solo el teplizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al marcador de superficie de las células T llamado CD3, es el único tratamiento que demostró ser eficaz en el retraso de la evolución de la DT1 de estadio 2 a estadio 3.^{87,88} Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo demostró que el tiempo medio de aparición de la DT1 en estadio 3 se retrasaba 2 años en los familiares directos o indirectos de personas con DT1 de entre 8 y 50 años de edad que tenían DT1 en estadio 2 en el momento de la inscripción.⁸⁷⁻⁸⁹ El análisis posterior demostró que el retraso del tiempo medio de aparición podría, de hecho, haber sido de hasta 3 años en las personas tratadas con teplizumab en comparación con las tratadas con placebo.⁸⁸ Al día de hoy, el teplizumab está bajo revisión en la FDA de EE. UU. Si obtuviera aprobación, el teplizumab se convertirá en la primera inmunoterapia con dicha designación para personas con DT1 en estadio precoz. También hay en proceso ensayos con otros fármacos dirigidos a 1) las respuestas autoinmunes, 2) la presentación de antígenos, 3) la desregulación glucémica y 4) el estrés/la disfunción de las células beta.

Tabla 2: Ensayos de prevención primaria^{55,59,90-94} y secundaria^{88,95-108} en casos de pre-DT1 y ensayos de intervención^{89,109-128} en DT1 de aparición nueva.

Ensayo	Ruta	Intervención	Población	Resultado primario	Resultado logrado
Prevención primaria					
BABYDIET	PO	Exposición tardía al gluten	Bebés con riesgo genético	Autoinmunidad contra islotes	Fallido
FINDIA	PO	Fórmula sin insulina bovina	Bebés con riesgo genético	Autoinmunidad contra islotes	Exitoso
TRIGR	PO	Fórmula con caseína hidrolizada	Familiares, bebés con riesgo genético	Estadio 3	Fallido
Pre-POInT	PO	Insulina	Familiares, riesgo de HLA, AAC-, 3-7 a	AAC y respuestas de células T	Exitoso
Pre-POInT-early	PO	Insulina	Familiares, riesgo de HLA, AAC-, 6 m - 2 a	AAC y respuestas de células T	Fallido*
POInT	PO	Insulina	Familiares, riesgo de HLA, AAC-, 4-7 m	Autoinmunidad contra islotes	En proceso
SINT1A	PO	Probiótico B. Infantis	Familiares, riesgo genético, 7 d-6 sem.	Autoinmunidad contra islotes	En proceso

Prevencción secundaria					
ENDIT	PO	Nicotinamida	Familiares, ICA+, TTOG normal	Estadio 3	Fallido
DPT-1	IV/SC	Insulina	Familiares, ICA+, IAA+, FPIR por debajo del umbral, 3-45 a	Estadio 3	Fallido
DPT-1	PO	Insulina	Familiares, ICA+, IAA+, FPIR por encima del umbral, 3-45 a	Estadio 3	Fallido*
DIPP	IN	Insulina	Riesgo de HLA, ≥AAC+ 1, 1-15 a	Estadio 3	Fallido
INIT-I	IN	Insulina	Familiares, anticuerpos ≥1, FPIR normal, 4-32 a	Cambio en la FPIR	Fallido
INIT-II	IN	Insulina	Familiares, estadio 1, FPIR por encima del umbral, 4-30 a	Estadio 3	Fallido
Registro belga	SC	Insulina	Familiares, IA-2A+, 5-40 a	Estadio 3	Fallido
EPPSCIT	SC	Insulina	Familiares, ≥2 AAC, entre 7-14 a	Estadio 3	Fallido
TN-07	PO	Insulina	Familiares, estadio 1 (IAA + necesarios), 3-45 a	Estadio 3	Fallido*
Fr1da	PO	Insulina	Estadio 1, 2-12 a	Con respuesta inmunitaria, luego en estadios 2/3	En proceso
DiAPREV-IT	SC	GAD	Estadio 1 (GADA+), 4-17 a	Estadio 3	Fallido
TN-10	IV	Teplizumab	Estadio 2, 8-45 a	Estadio 3	Exitoso
TN-18	IV	Abatacept	Estadio 1, 6-45 a	Estadio 2	En proceso
TN-22	PO	Hidroxicloroquina	Estadio 1, 3-45 a	Estadio 2 o 3	En proceso
Intervención					
TN-05	IV	Rituximab	Estadio 3, aparición nueva, 8-40 a	ABC de péptido C	Exitoso
AbATE	IV	Teplizumab	Estadio 3, aparición nueva, 8-30 a	ABC de péptido C	Exitoso
Protégé	IV	Teplizumab	Estadio 3, aparición nueva, 8-35 a	Dosis de insulina + HbA1c	Fallido*
T1DAL	IM	Alefacept	Estadio 3, aparición nueva, 12-35 a	ABC de péptido C	Fallido*
EXTEND	IV	Tocilizumab	Estadio 3, aparición nueva, 6-17 a	ABC de péptido C	Fallido
T-Rex	IV	Células T reguladoras (Tregs) autólogas	Estadio 3, aparición nueva, 8-17 a	ABC de péptido C	Fallido
TN-09	IV	Abatacept	Estadio 3, aparición nueva, 6-45 a	ABC de péptido C	Exitoso
START	IV	Dosis alta de globulina antitumoral (ATG)	Estadio 3, aparición nueva, 12-35 a	ABC de péptido C	Fallido*
TN-19	IV	Dosis baja de globulina antitumoral (ATG)	Estadio 3, aparición nueva, 12-45 a	ABC de péptido C	Exitoso
T1GER	SC	Golimumab	Estadio 3, aparición nueva, 6-21 a	ABC de péptido C	Exitoso
TN-14	SC	Canakinumab	Estadio 3, aparición nueva, 6-36 a	ABC de péptido C	Fallido
PROTECT	IV	Teplizumab	Estadio 3, aparición nueva, 8-17 a	ABC de péptido C	En proceso

TN-08	SC	GAD	Estadio 3, aparición nueva, 3-45 a	ABC de péptido C	Fallido
Diamyd	SC	GAD	Estadio 3, aparición nueva, 10-20 a	ABC de péptido C	Fallido
DIAGNODE-3	IL	GAD	Estadio 3, ≤6 meses de duración, 12-28 a	ABC de péptido C	En proceso
Anti-CD40	SC	Ischimab	Estadio 3, aparición nueva, 6-21 a	ABC de péptido C	En proceso

* Respuesta de subpoblación a posteriori.

HLA: antígeno leucocitario humano, AAC: autoanticuerpo, a: años, m: meses, d: días, sem: semanas; PO: per os (oral); IV: intravenoso, SC: subcutáneo, IN: intranasal, IM: intramuscular, IL: intralinfático, FPIR: respuesta a la insulina de primera fase; ABC: área bajo la curva; GADA: anticuerpos de ácido glutámico descarboxilasa; IAA: autoanticuerpos contra la insulina; ICA: autoanticuerpos contra islotes.

Estadio 1 = múltiples AAC positivos, con tolerancia normal a la glucosa (por TTOG). Estadio 2 = múltiples AAC positivos, con tolerancia anormal a la glucosa. Estadio 3 = diagnóstico clínico de DT1.

3.6.2 Intervenciones en casos de DT1 en estadio 3

Las intervenciones en casos de estadio 3 o los estudios de "aparición nueva" buscan detener la enfermedad, conservar la función residual de las células beta y, potencialmente, retrasar o prevenir las complicaciones de la DT1 en niños y adultos con DT1 en estadio 3 recién diagnosticada (de 6 a 12 semanas desde el diagnóstico). Se han llevado a cabo varias iniciativas por intervenir en este estadio relativamente tardío de la enfermedad debido a la facilidad para identificar a personas que todavía pudieran beneficiarse.¹²⁹ En última instancia, se considera que una lista relativamente pequeña de agentes ha demostrado la capacidad de retrasar la disminución del péptido C en enfermedad en estadio 3; ellos son la ciclosporina, el teplizumab, el abatacept, el alefacept, el rituximab, el golimumab y dosis bajas de globulina antitumoral.^{89,117,121,122,130,131} Sin embargo, siguen surgiendo cada vez más estudios que se enfocan en el estadio 3. Estos estudios no solo tienen la perspectiva de proporcionar un beneficio directo a los pacientes recién diagnosticados sino que también proporcionan datos de seguridad necesarios, en particular en niños, en quienes la disminución del péptido C es más rápida que en los adultos, para respaldar el cambio de las terapias a las de la enfermedad de estadio 1 o estadio 2. En última instancia, un abordaje de medicina personalizada que utilice tratamientos combinados y una programación de los tratamientos, impulsado por el riesgo genético y los biomarcadores de respuesta individuales del paciente, probablemente sea el medio más eficaz de intervenir en el proceso de la enfermedad.¹³¹

Tradicionalmente, los ensayos clínicos en el estadio 3 de la enfermedad no han estado disponibles en los países de bajos ingresos. Estos ensayos se han circunscrito, además, a poblaciones de estudio mayoritariamente caucásicas, en parte debido a que los centros de estudio se encuentran principalmente en EE. UU., el Reino Unido, Europa y Australia. Hasta ahora no se han demostrado diferencias de eficacia ni de riesgo entre los grupos con distintos antecedentes raciales o étnicos en ensayos de estadio 3 publicados; no obstante, es posible que dichas diferencias puedan pasarse por alto debido a la preponderancia de los participantes caucásicos. Además, hay nuevas evidencias respecto a que el puntaje de riesgo genético (PRG) no difiere entre grupos étnicos.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En los últimos cinco años ha habido una rápida expansión de las redes de detección e intervención con el objetivo general de prevenir la evolución a una diabetes en estadio 3 y preservar la función de las células beta. La detección de la DT1 en la población general se ha visto impulsada por los adelantos tecnológicos en la predicción del riesgo genético, los ensayos de autoanticuerpos con bajo volumen y los adelantos en los ensayos de intervención para ralentizar la evolución de la disfunción de las células beta. La evaluación para detectar niños en riesgo ofrece la posibilidad de prevenir la CAD cuando se presenta y el descubrimiento acelerado de las intervenciones de prevención a través de mejores grupos de reclutamiento para ensayos clínicos. Por lo tanto, la evaluación debe ir acompañada de vías de atención clínica que en primer lugar reduzcan el riesgo de CAD y que, en segundo lugar, proporcionen a la persona joven o adulta opciones adecuadas para su edad y su estadio de recibir intervenciones comprobadas o el ingreso a ensayos de intervención, según la región donde se encuentren. Si los organismos reguladores aprueban las inmunoterapias eficaces para retrasar la evolución y conservar la función de las células beta, y si se optimiza la relación entre costo y beneficio vinculada con la detección, es de esperar que la detección se convierta cada vez más en parte de la práctica estándar entre la población general. Hay ensayos de prevención primaria en bebés y preescolares planificados o en proceso, para desarrollar tolerancia inmunitaria, complementar con probióticos o vacunar contra genotipos de enterovirus aparentes (Coxsackie B). Las intervenciones en curso en estadios 1, 2 y 3 someten a prueba los efectos de los inmunomoduladores que actúan directa e indirectamente sobre las células T y los tratamientos con antígenos específicos, reconociendo los beneficios probables de los tratamientos combinados. El primer agente terapéutico (el anticuerpo monoclonal anti-CD3 teplizumab) está siendo valorado por los organismos reguladores para el retraso de la evolución de la DT1 del estadio 2 al estadio 3. Cada vez más los tratamientos serán más personalizados para apuntar a distintos mecanismos de la evolución de la enfermedad, análogos a los tratamientos de otras enfermedades autoinmunes tales como el lupus y la artritis reumatoide.

Referencias:

- Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*. 1991;40(7):831-836.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years—a six-year prospective study. *Diabetologia*. 1985;28(11):802-808.
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351.
- Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes R. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354.
- Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab*. 2016;5(4):255-262.
- 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.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987.
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):542-549.
- Anand V, Li Y, Liu B, et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2269-2276.
- Robertson CC, Inshaw JR, Onengut-Gumusc S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(7):962-971.
- Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4037-4043.
- Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-2140.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *American journal of human genetics*. 1996;59(5):1134-1148.
- Erlich 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.
- Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et al. Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857.
- Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002548.
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(38):14074-14079.
- Pociot F, Nørgaard K, Hobolth N, Andersen O, Nerup J. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia*. 1993;36(9):870-875.
- 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):200-207.
- 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(12):2521-2529.
- Bonifacio E, Weiss A, Winkler C, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021.
- Hoffmann VS, Weiss A, Winkler C, et al. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and

- adolescence. *BMC Med*. 2019;17(1):125.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia*. 2021;64(10):2247-2257.
- Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, et al. Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet*. 2019;56(9):602-605.
- Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):403-411.
- Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1887-1894.
- Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549.
- Penno MA, Couper JJ, Craig ME, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2013;13:124.
- Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404.
- Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):314-319.
- Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313.
- Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347-2352.
- Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-222.
- Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-1578.
- Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173 e162.
- Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
- Ampt A, van Gemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):901-908.
- Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653519.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562.
- Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-2775.
- Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124.
- Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172-179.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255.

- Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, et al. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):494-509.
- Samuelsson J, Samuelsson U, Hanberger L, Bladh M, Akesson K. Poor metabolic control in childhood strongly correlates to diabetes-related premature death in persons <30 years of age—A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):479-485.
- Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1025-1033.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-3129.
- Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes*. 2021;70(5):1029-1037.
- Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2022;45(3):624-633.
- Familial risk of type 1 diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156.
- Cortez FJ, Gebhart D, Robinson PV, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242049.
- Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol*. 2018;55(3):263-270.
- Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child*. 2020;105(4):363-366.
- 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):e938-945.
- Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578.
- Perry DJ, Wasserfall CH, Oram RA, et al. Application of a Genetic Risk Score to Racially Diverse Type 1 Diabetes Populations Demonstrates the Need for Diversity in Risk-Modeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):4529.
- Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020;26(8):1247-1255.
- Hommel A, Haupt F, Delivani P, et al. Screening for Type 1 Diabetes Risk in Newborns: The Freder1k Pilot Study in Saxony. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):44-49.
- Ziegler AG, Arnolds S, Kolln A, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052449.
- 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):1964-1974.
- Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-1607.
- Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-984.
- Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Diabetes Type T, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study G. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS). *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):49.
- Simmons KM, Sosenko JM, Warnock M, et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Tests for the Prediction and Diagnostic Surveillance of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11).
- Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction

- and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38(2):271-276.
- Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et al. Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11):2432-2444.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58(8):1787-1796.
- Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. The development and utility of a novel scale that quantifies the glycemic progression toward type 1 diabetes over 6 months. *Diabetes Care*. 2015;38(5):940-942.
- Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):360-368.
- 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.
- Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):365-371.
- Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, et al. Performance of HbA1c as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1821-1825.
- Stene LC, Hyoty H. A novel approach to the investigation of potential precipitating factors in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(3):143-145.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4356-4364.
- Steck AK, Dong F, Taki I, et al. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
- Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-591.
- Dunseath GJ, Bright D, Jones C, Dowrick S, Cheung WY, Luzio SD. Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(7):862-867.
- Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, Group TS. My Child Is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1167-1172.
- Melin J, Maziarz M, Andren Aronsson C, Lundgren M, Elding Larsson H. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):878-889.
- Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562-579.
- McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1496-1503.
- Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;45(4):837-844.
- Fawwad A, Govender D, Ahmedani MY, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;149:9-17.
- Ibrahim TAM, Govender D, Abdullah MA, et al. Clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Sudan. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):749-757.
- Zabeen B, Govender D, Hassan Z, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107894.
- 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;144:252-259.
- An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382(6):586.

88. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody- positive high-risk individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(583).
89. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C- peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes.* 2013;62(11):3766-3774.
90. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(22):2279-2287.
91. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1301-1305.
92. Vaarala O, Ilonen J, Ruotula T, et al. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2012;166(7):608-614.
93. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(15):1541-1549.
94. Assfalg R, Knoop J, Hoffman KL, et al. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2021;64(5):1079-1092.
95. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613.
96. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1685-1691.
97. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-1076.
98. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9651):1746-1755.
99. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(19):1891-1902.
100. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004;363(9413):925-931.
101. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2348-2355.
102. Jacobsen LM, Schatz DA. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2021;28(4):390-396.
103. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism.* 2009;35(4):319-327.
104. Carel JC, Landais P, Bougnères P. Therapy to prevent type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1115-1116.
105. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):410-419.
106. Hydroxychloroquine for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Individuals At-risk for Type 1 Diabetes Mellitus (T1D). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03428945>. 2018.
107. CTLA4-Ig (Abatacept) for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Relatives At -Risk for Type 1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773707. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01773707>. 2013.
108. Fr1da-/Fr1da-Plus-Study in Bavaria: Early Detection for Early Care of Type 1 Diabetes (Fr1da-Plus). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039945. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039945>.
109. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care.* 2014;37(2):453-459.
110. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2143-2152.
111. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9790):487-497.
112. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes.* 2013;62(11):3901-3908.
113. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo- controlled phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):284-294.
114. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, et al. IL-6 receptor blockade does not slow β cell loss in new-onset type 1 diabetes. *JCI insight.* 2021;6(21).
115. Safety and Efficacy of CLB503 in Adolescents With Recent Onset Type 1 Diabetes (The Sanford Project T-Rex Study). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02691247 Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02691247>.
116. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes.* 2014;63(10):3449-3457.
117. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9789):412-419.
118. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):306-316.
119. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(6):1153-1161.
120. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β -Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1917-1925.
121. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes.* 2019;68(6):1267-1276.
122. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2007-2017.
123. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2013;381(9881):1905-1915.
124. Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875729 . Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875729>.
125. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2011;378(9788):319-327.
126. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(5):433-442.
127. Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype (DIAGNODE-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05018585. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018585>.
128. Study of Safety and Efficacy of CFZ533 in Type 1 Diabetes Pediatric and Young Adult Subjects (CCFZ533X2207). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129528. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129528>.
129. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet.* 2019;394(10205):1286-1296.
130. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296.
131. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(1):46-61.