

RECOMENDACIONES

Recomendaciones en predicción de diabetes mellitus tipo 1. Detección, estadificación y estrategias para preservar la función de las células beta en niños, niñas y adolescentes con diabetes tipo 1

Recommendations for predicting type 1 diabetes mellitus. Detection, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes

Liliana Trifone¹, Mabel Ferraro², Silvina Valdez³, Gustavo Frechtel⁴, Lidia Caratcoche⁵

RESUMEN

Introducción: la detección de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en etapas preclínicas forma parte del cambio de paradigma mundial en la evolución natural de la enfermedad. En los últimos años la investigación sobre la patogénesis de la DM1 ha generado diferentes modelos predictivos y terapias que pueden retrasar la aparición clínica de la enfermedad y disminuir la pérdida de la función de las células beta después del diagnóstico.

Objetivos: brindar recomendaciones sobre detección, estadificación y preservación de la célula beta de utilidad para el equipo de salud que contribuya al seguimiento de estos pacientes con DM1 en estadios tempranos.

Materiales y métodos: se convocó a un grupo de expertos, miembros del Comité Pediátrico de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y otros miembros de la SAD expertos en el tema, para revisar la evidencia disponible y elaborar las recomendaciones.

Resultados: en el documento se contextualiza la detección oportuna de anticuerpos específicos en la población general o de riesgo genético, y se detalla el seguimiento metabólico en personas con DM1 preclínica. También se elaboran estrategias de prevención primaria y secundaria.

Conclusiones: en concordancia con la evidencia científica en el momento actual, se describen posibles alternativas terapéuticas en estas etapas tempranas de prevención de la enfermedad.

Palabras clave: diabetes tipo mellitus 1; predicción; niños y adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: the detection of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in preclinical stages is part of the global paradigm shift in the natural history of the disease. In recent years, research on the pathogenesis of T1DM has generated different predictive models and therapies that can delay the clinical onset of the disease and reduce the loss of beta cell function after diagnosis.

Objectives: to generate recommendations on detection, staging, and beta cell preservation that is useful for healthcare providers and contributes to the follow-up of these patients with type 1 diabetes in its early stages.

Materials and methods: a group of experts, members of the Pediatric Committee of the Argentine Diabetes Society (ADS) and other members of the ADS who are experts on the subject, was convened to review the available evidence and develop the recommendation.

Results: throughout the document, the timely detection of specific antibodies in the general population or those at genetic risk is contextualized, and metabolic monitoring in people with preclinical type 1 diabetes is detailed. Primary and secondary prevention strategies are developed.

Conclusions: in accordance with current scientific evidence, possible therapeutic alternatives are described in these early stages of disease prevention.

Key words: type 1 diabetes; prediction; children and adolescents.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (176-192)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (176-192)

¹ Médica Pediatra especialista en Nutrición, exdirectora del Posgrado de Médico Pediatra especialista en Nutrición, Universidad de Buenos Aires, Sede Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica Pediatra especialista en Nutrición, Directora del Posgrado de Médico Pediatra especialista en Nutrición, Universidad de Buenos Aires, Sede Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Profesora asociada de la Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Investigadora Independiente del CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Profesor Titular Consulto, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Investigador del CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes Infantil, Sociedad Argentina de Pediatría, Coordinadora del Comité de Pediatría, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Liliana Trifone
E-mail: consulta.ltrifone@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 22/6/2025
Fecha de trabajo aceptado: 24/10/2025

Conflictos de interés: la Dra. Liliana Trifone recibe honorarios del Laboratorio Sanofi y Eli Lilly por protocolos de investigación. El Dr. Gustavo Frechtel recibe honorarios del Laboratorio Sanofi por protocolos de investigación. Las demás autoras declaran no tener conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en el páncreas¹. La progresión a la DM1 es un proceso complejo que implica interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales, lo que provoca disfunción inmunológica y anomalías metabólicas². La heterogeneidad en las causas y los procesos desempeñan un papel importante para explicar la variabilidad en el riesgo de desarrollo de DM1^{3,4}.

La investigación sobre la patogénesis de la DM1 ha generado diferentes modelos predictivos⁵ y terapias que pueden retrasar la aparición clínica de la enfermedad y disminuir la pérdida de la función de las células beta después del diagnóstico^{6,7}. Algunos de estos trabajos han identificado subgrupos de personas que, en teoría, podrían obtener mayores beneficios que otros con terapias específicas^{8,9,10}.

Hasta la fecha, se han identificado más de 60 autoantígenos potencialmente implicados en la respuesta autoinmune¹¹. Sin embargo, los autoantígenos con mayor relevancia clínica son: la insulina y su precursor proinsulina (PI), la isoforma de 65 kDa de la glutamato decarboxilasa (GAD65), la proteína tirosina fosfatasa IA-2 y la isoforma 8 de la proteína transportadora de zinc (ZnT8). La detección de autoanticuerpos (Ac) dirigidos contra estos antígenos (IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A, respectivamente) ha sido ampliamente validada como herramienta diagnóstica y pronóstica, y constituye un marcador precoz de la enfermedad. Los autoanticuerpos son predictores bien validados del riesgo y de la progresión de la enfermedad, y se han propuesto como marcadores diagnósticos de las etapas presintomáticas.

Más del 80% de las personas propensas a desarrollar DM1 presenta signos de autoinmunidad reflejados por la presencia de autoanticuerpos circulantes, mucho antes de la aparición de la hiperglucemia. En función de estos hallazgos, se ha propuesto una nueva definición de la DM1 en la que la fase preclínica se considera parte de la enfermedad.

De este modo, el estadio 1 de la DM1 se define por la presencia de múltiples autoanticuerpos de los islotes y una tolerancia normal a la glucosa. Esto progresa al estadio 2 (múltiples autoanticuerpos de los islotes y disglucemia) y, finalmente, al estadio 3 (cumple con los criterios de la *American Diabetes Association* [ADA] para el diagnóstico de DM), con la aparición de síntomas clínicos que normalmente requieren tratamiento con insulina exógena. Comprender la fisiopatología que impulsa la progresión de la DM1 a través de estos estadios sigue siendo fundamental para desarrollar intervenciones para detener o revertir la progresión de la enfermedad. En la actualidad la identificación de múltiples agentes inmunitarios que influyen en la evolución ha permitido el desarrollo y uso clínico de terapias aprobadas o en investigación.

¿Qué hay que tener en cuenta en la DM1 presintomática?

- La nueva clasificación de los estadios 1, 2a, 2b, 3a, 3b y 4 de la DM1 se utiliza en entornos clínicos, de investigación y regulatorios (Figura 1).
- Existe un incremento de los programas de detección de la DM1 en la población general, tanto en entornos de investigación como clínicos, que demostró beneficios significativos en los pacientes y sus familias.
- Los programas de detección y seguimiento incluyen educación individualizada, apoyo psicológico y vigilancia metabólica para las personas con autoanticuerpos positivos.
- El anticuerpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab) ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para retrasar la progresión de la DM1 del estadio 2 al estadio 3.
- Estos hallazgos refuerzan el concepto actual de que los ensayos clínicos, la detección y los tratamientos en la DM1 en etapa temprana deberían ser inclusivos para todos los niños y jóvenes, independientemente de su ubicación geográfica y de los sistemas de salud.

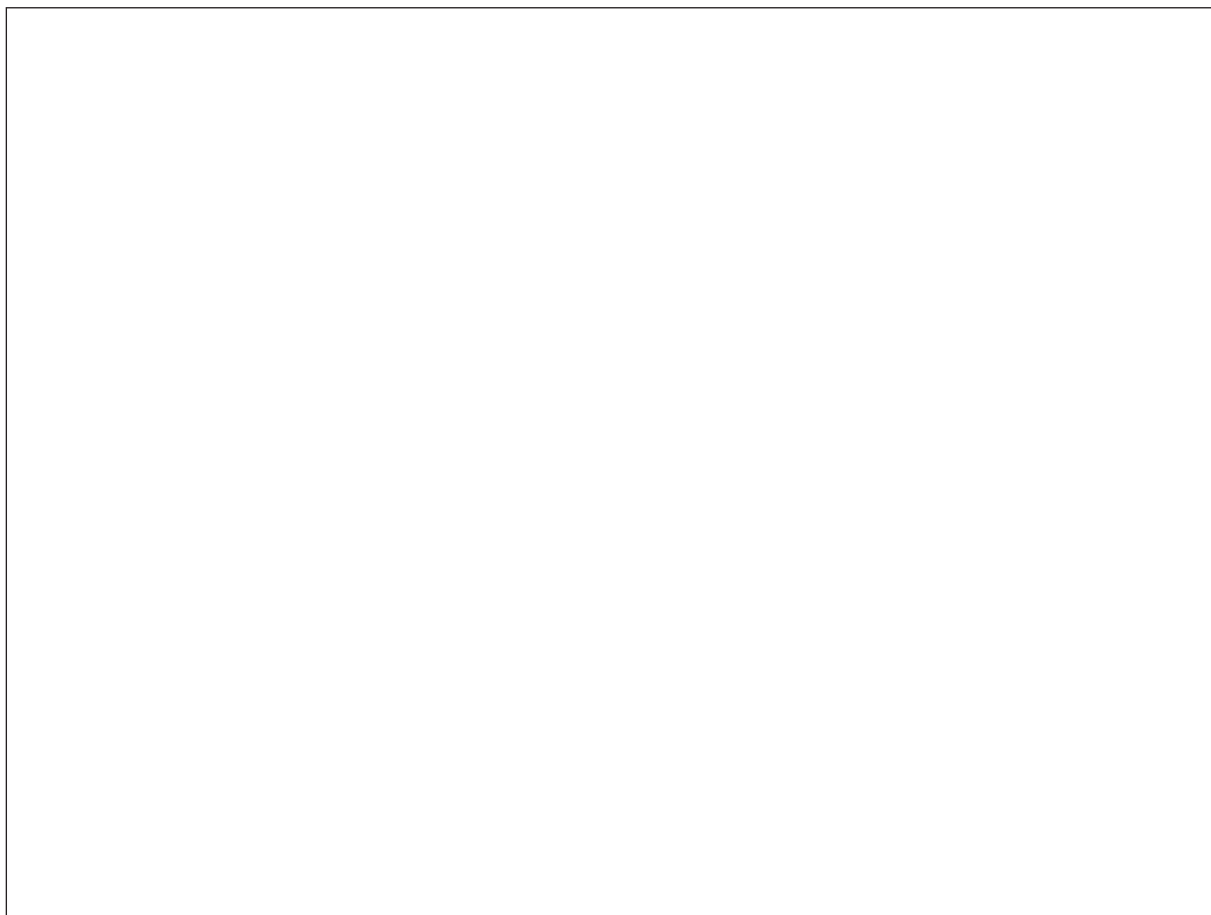


Figura 1: Progresión de la diabetes mellitus tipo 1. Tomada de referencia 12.

Desarrollo y progresión de la DM1

Estadios de DM1

Los estadios de la DM1 se clasifican según la presencia de autoinmunidad y el compromiso de la función de célula beta valorada por la glucemia¹².

- Estadio 1. Dos o más autoanticuerpos de islotes confirmados en al menos dos muestras (mediante ensayos validados), sin síntomas y con normoglucemia.

- Estadio 2. Dos o más autoanticuerpos de islotes confirmados en al menos dos muestras con glucemia elevada en ayunas o intolerancia a la glucosa documentada mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), hemoglobina glicada (HbA1c) del 5,7-6,4% (39-48 mmol/mol) o un cambio $\geq 10\%$ en la HbA1c en un año.

El estadio 2 puede subclasificarse según el nivel de elevación de la glucemia en estadio 2a y estadio 2b. El estadio 2b incluye a quienes presentan niveles de glucosa cercanos a los umbrales del estadio 3 (véase la sección sobre la PTOG para conocer los umbrales glucémicos que definen el estadio)¹³.

- Estadio 3. Hiperglucemia en estadio 3 que cumple con los criterios de diagnóstico glucémico y clínico de la ADA. En este estadio también se considera una subclasificación en estadio 3a y estadio 3b según la presencia o no de síntomas cardinales. En el estadio 3b (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) la necesidad de iniciar insulina es inmediata.

- Estadio 4: DM1 de larga evolución.

Los estadios de la DM1 determinan la progresión de la enfermedad. Entre los niños con DM1 en estadio 1 (normoglucemia), el 44% progresará a DM1 en estadio 3 en 5 años, y entre el 80% y el 90% lo hará en 15 años. Entre los niños con DM1 en estadio 2 (disglucemia), el 75% progresará a estadio 3 en 5 años y casi el 100% a lo largo de su vida^{14,15,16} (Cuadro 1).

Las personas con un solo autoanticuerpo contra los islotes no padecen DM1, pero se consideran “en riesgo” de padecerla. Por el contrario, las personas con dos autoanticuerpos confirmados presentan DM1 en estadio temprano (Figura 1).

Autoanticuerpos en DM1: marcadores de autoinmunidad humoral

Los principales marcadores de autoinmunidad asociados a la DM1 son los autoanticuerpos que reconocen a la GAD65 (denominados GADA), al dominio intracelular de IA-2 (denominados IA-2A), al transportador de zinc 8 (denominados ZnT8A) y a los productos de secreción de la célula beta pancreática: insulina (denominados IAA) y proinsulina (denominados PAA). En la población infantojuvenil, los GADA son los de mayor prevalencia (70-80%), seguidos por ZnT8A (60-80%), IA-2A (50-70%) e IAA/PAA (50-60%). Estos marcadores pueden ser detectados meses o años antes del debut clínico, a partir de los 6 meses de vida, y con un pico máximo cercano a los 2 años, pudiendo persistir en el suero durante décadas. Su aparición en general es secuencial, siendo los IAA/PAA y/o los GADA los primeros en surgir. Por su parte, la detección de IA-2A o ZnT8A como primeros marcadores suele indicar una progresión más rápida hacia la enfermedad, sugiriendo un grado más avanzado del daño tisular¹⁷.

Analizados en conjunto, más del 95% de los pacientes infantojuveniles debutantes con DM1 presenta uno o más de estos marcadores humorales y aproximadamente el 70% posee tres o cuatro autoanticuerpos, mientras que solo un 10% tiene un único marcador. Múltiples trabajos demostraron que existe un nexo entre el número de autoanticuerpos detectados en un individuo y la probabilidad de que este desarrolle la enfermedad. Esto pone en evidencia que el estudio de los autoanticuerpos, además de servir como apoyo diagnóstico para clasificar correctamente la enfermedad, es útil para predecir su desarrollo^{18,19}. Por otro lado, el riesgo de progresión al debut clínico se asocia con la edad de seroconversión del primer marcador, así como con el isotipo, la afinidad y el título de este²⁰.

Hasta la fecha, no se ha comprobado que los autoanticuerpos desempeñen un rol directo en la patogénesis de la DM1. No obstante, su aparición temprana -previa a la manifestación clínica- los convierte en valiosos marcadores predictivos de la enfermedad. En este sentido, su detección precoz podría contribuir a evitar una presentación clínica aguda con potenciales complicaciones graves, permitiendo intervenir antes de se necesite la terapia de reemplazo hormonal²¹. Diversas investigaciones comprobaron que la detección

temprana de autoanticuerpos en niños con predisposición genética permite iniciar el tratamiento en forma oportuna, reduciendo significativamente la incidencia de cetoacidosis (CAD) al momento del diagnóstico²². La Tabla 1 muestra las principales características de los autoanticuerpos vinculados a la DM1.

Técnicas para la detección de autoanticuerpos

La respuesta humoral dirigida contra las células beta pancreáticas y sus componentes en la DM1 es extremadamente baja en términos cuantitativos, lo cual exige que los métodos de detección sean altamente sensibles. Los niveles detectables de autoanticuerpos en DM1 (como los GADA) requieren umbrales de sensibilidad cercanos a los 10^{-12} M. A esto se suma que los autoanticuerpos asociados a la DM1 reconocen epítopes conformacionales, lo cual exige que los antígenos utilizados en los inmunoensayos estén correctamente plegados para conservar su estructura tridimensional^{23,24}.

Durante varias décadas, la evaluación del componente autoinmune estuvo restringida a la detección de anticuerpos anticitoplasma (ANCA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI)²⁵, a pesar de las desventajas intrínsecas de la técnica y a la dificultad de obtener muestras de páncreas humano fresco. Sin embargo, gracias a la identificación y la secuenciación de los principales autoantígenos reconocidos por la respuesta inmune humoral y al avance de la tecnología recombinante, se logró reemplazar a esta metodología por ensayos semicuantitativos que permiten el estudio individual de los marcadores IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A.

El método de referencia para la detección sensible de estos marcadores es el ensayo de unión por radioligando (RBA), que emplea antígenos recombinantes marcados radiactivamente. Si bien ofrece alta sensibilidad y especificidad, presenta importantes limitaciones: el uso de material radiactivo conlleva residuos ambientales que requieren manejo especializado, demanda infraestructura autorizada por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) y personal capacitado, y su implementación rutinaria en laboratorios de mediana o baja complejidad resulta inviable. Además, el alto costo de los reactivos, mayormente importados, restringe aún más su utilización.

Por estas razones, se ha impulsado el desarrollo de métodos alternativos como los enzimoensayos (EIA), en particular el ensayo

por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme linked immuno sorbent assay*, ELISA), ampliamente adoptado por su facilidad de uso, bajo requerimiento instrumental, posibilidad de automatización y menor impacto ambiental. El diseño del ELISA que mejor se adaptó a las características de los autoanticuerpos en DM1 (baja concentración y alta afinidad) se llamó ELISA de doble paratope (ELISAdp), en el cual el antígeno se fija en baja concentración en la fase sólida lo que permite capturar al anticuerpo específico mediante un paratope, dejando libre al segundo que reacciona con el mismo antígeno marcado con biotina en fase fluida. Este revelado antígeno-específico permite alcanzar una alta especificidad gracias a que fuerza al autoanticuerpo a interactuar por sus dos sitios de unión, disminuyendo la posibilidad de obtener señal inespecífica. El uso del sistema avidina-biotina contribuye además a una notable amplificación de la señal. El ELISAdp, con revelado colorimétrico o luminométrico (quimioluminiscencia, QL), mostró un buen desempeño analítico para la detección de GADA, IA-2A y ZnT8A^{26,27,28,29}. En cuanto a los marcadores IAA/PAA, los ensayos tipo ELISA mostraron ser ineficaces, probablemente por la baja concentración del autoanticuerpo y por dificultades técnicas como la desnaturalización del antígeno durante la inmovilización o el ocultamiento de epítopes clave por su bajo peso molecular^{30,31}.

En la última década, los inmunoensayos basados en electroquimioluminiscencia (ECL) han ganado protagonismo. Estos utilizan luminóforos capaces de emitir luz luego de la estimulación eléctrica, lo que permite múltiples ciclos de excitación y una señal altamente amplificada. Liping Yu et al. desarrollaron un inmunoensayo de captura basado en ECL para IAA/PAA, con interacción antígeno-anticuerpo en fase fluida, logrando una sensibilidad comparable al RBA³². Posteriormente,

se publicaron versiones para GADA, IA-2A y ZnT8A bajo el mismo principio³³. A pesar de su excelente rendimiento, su aplicación en la Argentina es extremadamente limitada por la falta de disponibilidad comercial de los *kits* y la necesidad de equipamiento especializado, como el lector “MSD Sector Imager 2400”, no comercializado en el país.

Asimismo, en las últimas décadas, tomaron relevancia las plataformas *multiplex* que permiten evaluar varios autoanticuerpos en un único acto analítico, disminuyendo el volumen de muestra requerido, el número de ensayos necesarios para obtener un perfil serológico completo del paciente y el tiempo operativo. En este contexto, los inmunoensayos basados en ECL mostraron una excelente capacidad de detección de los marcadores de DM1, incluyendo a IAA/PAA^{34,35,36}. Más recientemente, Cortez et al.^{37,38} publicaron un inmunoensayo *multiplex* para la detección combinada de IAA, IA-2A y GADA, basado en la aglutinación de los autoanticuerpos utilizando antígenos recombinantes marcados con secuencias nucleotídicas que luego son amplificadas y detectadas mediante PCR. Este método, además de requerir un volumen muy pequeño de muestra (menos de 5 µL), logró una muy buena sensibilidad y especificidad en el *Islet Autoantibody Standardization Program* (IASP 2018), aunque no incluyó la determinación de ZnT8A. A pesar de que estos ensayos alternativos mostraron cualidades que podrían convertirlos en sustitutos del RBA, todavía no están disponibles de forma comercial en la Argentina y, en particular, los ensayos de ECL implican el uso de equipos especializados, restringiéndose aún más su aplicación.

En la Tabla 2 se resumen las ventajas y limitaciones de las metodologías disponibles para la detección de autoanticuerpos en DM1.

Estadio 1: más de 2 autoanticuerpos con 2 confirmaciones. Normoglucemia.

Glucemia en ayunas ≤ 100 mg/dl o 2 h poscarga ≤ 140 mg/dl. HbA1c $\leq 5,6\%$

a. 44% probabilidad de progresión a estadio 3 en 5 años.

b. 80 a 90% probabilidad de progresión en 15 años.

Estadio 2: más de 2 autoanticuerpos con 2 confirmaciones, con disglucemia.

Glucemia alterada en ayunas (GAA) y/o intolerancia. HbA1c $\geq 5,7\%$ y $\leq 6,4\%$ o un cambio de más del 10% de la HbA1c.

Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y ≤ 125 mg/dl o 2 h poscarga ≥ 140 mg/dl y ≤ 199 mg/dl.

PTOG 30, 60 o 90 minutos ≥ 200 mg/dl.

Estadio 2a: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y ≤ 15 mg/dl

Estadio 2b: glucemia en ayunas ≥ 116 mg/dl y ≤ 125 mg/dl

b. 75% probabilidad de progresión a estadio 3 en 5 años.

c. 100% probabilidad de progresión a lo largo de la vida.

Estadio 3: hiperglucemia que cumple con el criterio glucémico y de diagnóstico de la ADA.

Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o 2 h poscarga ≥ 200 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$. Individuos con síntomas clásicos de hiperglucemia, glucemia al azar ≥ 200 mg/dl.

Estadio 4: diabetes establecida¹³.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; ADA: American Diabetes Association.

Cuadro 1: Estadios de la diabetes mellitus tipo 1. Tomado y adaptado de referencia 13.

Autoanticuerpo	Especificidad del islote	Características típicas
IAA	Insulina	<ul style="list-style-type: none"> . Común como primer autoanticuerpo detectado en niños pequeños . Su aparición es más común en niños más pequeños . La frecuencia de aparición disminuye con la edad . No es informativo en personas tratadas con insulina, ya que suelen desarrollar anticuerpos en respuesta a la insulina inyectada
GADA	Isoforma de 65 kDa de la Glutamato decarboxilasa	<ul style="list-style-type: none"> . Común como primer autoanticuerpo detectado en la infancia, hasta los 15 años . Los casos de DM autoinmune en adultos suelen presentar GADA . Se asocia con una progresión más lenta hacia la DM1 . A menudo se encuentra como único autoanticuerpo positivo, especialmente en adultos
IA-2A (también conocido como ICA512)	Tirosina fosfatasa 2 asociada a insulinoma	Su presencia se asocia con autoinmunidad de islotes más avanzada y una progresión más rápida hacia el estadio 3 de la DM1
ZnT8A	Isoforma 8 del transportador de Zinc, proteína transmembrana del gránulo de la célula beta	Su presencia puede mejorar la estratificación del riesgo en personas con única positividad para GADA, IAA o IA-2A
ICA	Múltiples antígenos, no definidos	Detectado por inmunofluorescencia indirecta en tejido de células de los islotes. Actualmente no se mide con frecuencia salvo en estudios de investigación

ICA: anticuerpos antiislote; DM: diabetes mellitus.

Tabla 1: Autoanticuerpos contra autoantígenos de los islotes detectados en diabetes mellitus tipo 1 en estadio 1-3.

Metodología	Ventajas	Limitaciones
Radioligand Binding Assay (RBA) método de referencia	Semicuantitativo Automatizable Alta sensibilidad, especificidad, consistencia y validez	Alto costo Restringido a laboratorios y operadores habilitados
Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)	Bajo costo Kits comerciales	Se requiere contar con los Ag recombinantes Alto volumen de muestra Menor sensibilidad que RBA No posee buen desempeño analítico para IAA
Electrochemiluminescence (ECL)	Detección simultánea de cuatro autoanticuerpos Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Buena sensibilidad y especificidad	Se necesita un equipo especializado Consumibles son caros
Luciferase Immunoprecipitation Systems (LIPS)	Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Rápido y sensible Mínimo equipamiento	Sensibilidad variable según la ubicación del tag de luciferasa en el antígeno
Antibody Detection by Agglutination-PCR (ADAP)	Detección simultánea de cuatro autoanticuerpos Bajo volumen de muestra Sin radiactividad Buena sensibilidad y especificidad	Se requiere mejorar sensibilidad y especificidad Validación

Tabla 2: Ventajas y limitaciones de las metodologías disponibles para la detección de autoanticuerpos en diabetes mellitus tipo 1.

Riesgo genético

Las personas con un familiar de primer grado con DM1 tienen un riesgo relativo de desarrollar DM1 hasta 15 veces mayor que la población general. La prevalencia de DM1 entre las personas con un familiar de primer grado es del 5% a los 20 años, en comparación con el 0,3% en la población general^{39,40}. Sin embargo, más del 90% de los niños diagnosticados con DM1 no tiene antecedentes familiares de esta afección^{41,42}. Aquellos de la población general que desarrollan DM1 generalmente presentan un mayor riesgo genético.

Se han identificado más de 70 variantes genéticas predisponentes mediante estudios de asociación del genoma completo⁴³. Los locus HLA DR y HLA DQ confieren la mitad del riesgo genético^{44,45}. Los haplotipos HLA de mayor riesgo son DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (también expresado como DR3-DQ2) y DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (también expresado como DR4-DQ8). En la población general, los niños con el genotipo HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 tienen un 5% de riesgo de autoinmunidad de los islotes^{46,47}.

Los familiares de primer grado de personas con DM1 portadores del HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 presentan un riesgo adicional que alcanza aproximadamente el 20%⁴⁸. El riesgo adicional que proporcionan los genes no HLA es aproximadamente equivalente al que proporciona el HLA DR-DQ solo. La mayor contribución genética no HLA proviene de los genes INS y PTPN22⁴⁹. Estas y otras

regiones de riesgo se incluyen en las puntuaciones de riesgo (poli)genético (*genetic risk scores*, GRS) que combinan genes HLA y no HLA para mejorar sustancialmente la predicción genética de la autoinmunidad. Las GRS muestran una sensibilidad (70-80%) y una especificidad (85-90%) cada vez mayores, y pueden utilizarse para identificar a las personas con mayor riesgo de DM1^{50,51,52}. El riesgo de desarrollar autoinmunidad contra los islotes disminuye exponencialmente con la edad, y una vez que una persona joven desarrolla múltiples anticuerpos, el HLA y las GRS ofrecen poco valor predictivo adicional para estratificar la tasa de progresión a DM^{53,54}.

Exposición medioambiental

Se ha descrito un aumento sostenido de la incidencia en algunas poblaciones y en grupos etarios^{55,56}. Aunque la susceptibilidad genética es necesaria para el desarrollo de la DM1, su etiología es multifactorial. Es probable que las exposiciones ambientales interactúen con los genes para determinar la autoinmunidad de los islotes y la disglucemia. Se ha observado una reducción en la proporción de personas con los haplotipos HLA de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Esta observación remarca la contribución que tienen dichas exposiciones ambientales en la patogénesis de la DM1.

Los factores ambientales que podrían influir en el desencadenamiento de la DM -como la alimen-

tación, el nivel de vitaminas, el microbioma, los virus y el uso de vacunas⁵⁷- se han analizado en estudios de cohortes de nacimiento en niños de riesgo como los estudios BABYDIAB Study (BABYDIAB) y *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young* (TEDDY)⁵⁸.

El desarrollo de uno u otro anticuerpo contra la insulina (IAA) o glutamato decarboxilasa (GADA) puede reflejar diferentes endotipos de DM1 definidos por mecanismos fisiopatológicos distintos. El estudio TEDDY demostró que la actividad física podría retrasar la progresión a estadio 3. En el estudio *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (DAISY), la ingesta de azúcar simple y de alimentos con alto índice glucémico favoreció la progresión⁵⁹ y en el estudio alemán Fr1da (*Früherkennung von Diabetes bei Kindern*) los niños que progresaron presentaron como factores de riesgo la obesidad, el anticuerpo antitirosina fosfatasa (IA-2A) y en la PTOG un valor a los 60 minutos en el percentilo superior de lo normal⁶⁰.

Detección de estadios tempranos en DM1

La detección de la DM1 en etapas preclínicas forma parte del cambio de paradigma mundial en la evolución natural de la enfermedad, fundamentalmente a partir de los ensayos clínicos con terapias que modifiquen la progresión de la enfermedad.

Se han realizado múltiples programas de detección, los cuales han evolucionado hasta el punto en que un gran número de niños y adultos en riesgo y con DM1 en estadio temprano ha sido seguido de forma intensiva en estudios de cohorte longitudinales centrados en entender la historia natural de la progresión a la enfermedad sintomática (Tabla 3).

- Los programas de detección en la población general, que utilizan solo pruebas de autoanticuerpos o combinaciones de pruebas genéticas y de autoanticuerpos, pueden identificar a niños y adultos jóvenes con o en riesgo de padecer DM1 (A).

- La detección y el seguimiento deben completarse para identificar a las personas con DM1 en los estadios 1, 2 y 3a, reducir la incidencia de la CAD y la hospitalización, y dirigir a los individuos hacia intervenciones o estudios que busquen retrasar o prevenir la pérdida continua de células beta (A).

- La evidencia disponible sugiere que la detección de autoanticuerpos repetida dos veces durante la infancia es la forma más costo-efectiva de identificar a quienes desarrollarán DM1. La edad

óptima para la detección puede depender del riesgo de la población (B).

- La detección debe acompañarse de programas de educación y vigilancia metabólica para las personas con autoanticuerpos positivos (E).

- Con el aumento de los programas de detección a nivel global, las personas con DM1 en estadios 1, 2a, 2b y 3a se identificarán con mayor frecuencia. Es probable que se adopten subclasificaciones o estadios adicionales a medida que los médicos e investigadores busquen describir subpoblaciones específicas (E).

- Se podrá ofrecer acceso a información sobre los estudios de prevención disponibles a las personas con anticuerpos positivos (E).

- Los programas de detección de DM1 dependerán en gran medida de los recursos disponibles en cada país y del sistema de salud (E).

Objetivos de la detección temprana

Las recomendaciones incluyen:

1. Prevenir la CAD y la morbilidad y mortalidad asociadas a corto y largo plazo. Las tasas de CAD al diagnóstico de la DM1 en estadio 3 se sitúan entre el 15% y el 80% a nivel mundial en la población general^{71,72,73,74,75,76}, mientras que los programas de detección temprana combinados con un seguimiento a largo plazo reducen las tasas de CAD a menos del 5%^{77,78,79}. La prevención de la CAD al diagnóstico tiene posibles beneficios a lo largo de la vida, como la prevención de la morbilidad aguda (edema cerebral, *shock*), el deterioro neurocognitivo y la mortalidad^{80,81}. También existe asociación con controles glucémicos subóptimos a largo plazo^{82,83} y el riesgo de futuras complicaciones relacionadas con la DM⁸⁴.

2. Mejorar la calidad de vida y reducir la carga psicológica al momento del diagnóstico de la DM1. La ansiedad y los síntomas depresivos de los cuidadores aumentan en respuesta a los resultados positivos de la prueba de autoanticuerpos múltiples de su hijo. La preparación para la terapia con insulina, la educación y el apoyo psicológico pueden ayudar a reducir la ansiedad de los cuidadores y facilitar la transición a la DM1 en estadio 3 y el inicio de la terapia con insulina⁸⁵.

3. Brindar oportunidades para que las personas participen en estudios de investigación.

4. Ofrecer tratamiento del proceso autoinmune en estadios tempranos de la enfermedad según las terapias aprobadas en cada país.

Algoritmo de la detección temprana

Las herramientas de detección temprana dependen de varios factores, como los objetivos propios de la detección, el riesgo poblacional subyacente, el sistema sanitario local y los recursos disponibles. Las dos estrategias que se utilizan actualmente para la detección de la DM1 son:

- Detección de autoanticuerpos de islotes basado en el riesgo genético/antecedentes familiares.
- Detección de autoanticuerpos de islotes a nivel poblacional.

Hasta hace poco, la mayoría de los programas de detección temprana se realizaba en personas con antecedentes familiares de DM1, lo que aumentaba la probabilidad de identificar a las personas con autoanticuerpos positivos, pero dejaba sin identificar al 90% de quienes desarrollarán DM1. Por lo tanto, actualmente se utiliza la detección temprana en la población general o en población estratificada por riesgo genético. Además, los avances en los ensayos de autoanticuerpos permiten realizar pruebas de bajo volumen sanguíneo (muestras capilares y gotas de sangre seca,) lo que facilita la recolección. Programas como el *Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes* (GPPAD), Fr1da, el *Autoimmunity Screening for Kids* (ASK), el *Population Level Estimate of type 1 Diabetes risk Genes in Children* (PLEDGE), el *Combined Antibody Screening for Celiac Disease and Diabetes Evaluation* (CASCADE), el Piloto Nacional Australiano de screening de DM1 y el estudio *Translating Research Into Action for Diabetes* (TRIAD) siguen demostrando la viabilidad de los programas de detección temprana y seguimiento estratificados para la población general y el riesgo genético^{86,87}. Se necesitan estudios y análisis adicionales para equilibrar la sensibilidad, la especificidad, las prioridades de salud pública y la rentabilidad al desarrollar programas de detección específicos.

Las edades óptimas para realizar la detección temprana de autoanticuerpos en la población general aún son motivo de estudio en cohortes internacionales. En un análisis de varias investigaciones se ha sugerido que una prueba de detección de autoanticuerpos realizada por una sola vez entre los 3 y 5 años de edad tenía solo un 35% de sensibilidad para diagnosticar la DM1 a los 15 años, mientras que la sensibilidad podría mejorarse a ~82% con pruebas a los 2 y 6 años^{88,89,90}. Modelos alternativos derivados de una compilación de estudios de cohorte prospectivos sugirieron que el momento óptimo para identificar la aparición de la DM1 en la adolescencia (de 10 a 18 años) es realizar una evaluación a los 10 años de edad (sensibilidad del 63%) o un *screening* repetido a los 10 y 14 años (sensibilidad del 72%)⁹¹. Cabe destacar que el muestreo después de los 2 años de edad omite el pequeño pero importante subgrupo de niños que desarrolla rápidamente DM1 en los primeros 2 años de vida y tiene las tasas más altas de CAD^{92,93}.

Detección temprana de autoanticuerpos en niños con mayor riesgo genético

La frecuencia óptima de las pruebas de autoanticuerpos de islotes en niños con riesgo genético sigue sin estar clara. Estudios observacionales han utilizado frecuencias variables de *screening* de autoanticuerpos en niños con mayor riesgo genético. En el estudio TEDDY, el *screening* se realizó cada 3 meses durante los 2 años de vida. Sin embargo, otros estudios usaron pruebas anuales de autoanticuerpos, mientras que otros las realizaron solo una vez entre el año y los 5 años de edad^{94,95}. Realizar pruebas de autoanticuerpos con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6 meses) puede ser beneficioso en niños menores de 3 años dada su progresión más rápida a la DM1 en estadio 3 y su mayor riesgo de CAD grave (Figura 2).

Acrónimo	Nombre de estudio/descripción
ASK	<i>Autoimmunity Screening for Kids</i> (Detección de autoinmunidad para niños) ⁶¹
BABYDIAB	<i>Babydiab Study</i> . Parte del proyecto internacional de Inteligencia de Datos DM1 (T1DI) ⁶²
DAISY	<i>Diabetes Autoimmunity Study in the Young</i> (Estudio de la autoinmunidad en la diabetes en jóvenes) ⁶³
DIPP	<i>Type 1 Diabetes Prediction and Prevention</i> (Estudio de la predicción y prevención de la diabetes tipo 1 basado en Finlandia) ⁶⁴
DPT-1	<i>Diabetes Prevention Trial-1</i> (Ensayo de Prevención de la DM1) ⁶⁵
ENDIT	<i>European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial</i> (Ensayo de intervención con nicotinamida en diabetes de Europa) ⁶⁶
Fr1da	<i>Early Diagnosis & Staging of Type 1 Diabetes, and Phenotyping</i> (Estudio de investigación en salud basado en la población en Baviera, Alemania) ⁶⁷
INNODIA	<i>A Private Public Paternship agaisnt Type 1 Diabetes</i> (Asociación global entre instituciones académicas, socios comerciales y organizaciones de paciente) ⁶⁸
PLEDGE	Population Level Estimate of type 1 Diabetes risk Genes in Children (Estimación a nivel poblacional de genes de riesgo de diabetes tipo 1 en niños) ⁵³
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (Estudio de los determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes) ⁶⁹
Diabetes Tipo 1 TrialNet	<i>TrialNetType 1 Risk Screening</i> (Red de investigación internacional centrada en retrasar o prevenir la DM1) ⁷⁰
Screen Tipo 1	Programa de detección y monitoreo australiano abierto a familiares de individuos con DM1 y personas con autoanticuerpos identificadas a través de otros caminos de detección (número de registro ANZCTR ACTRN12620000510943)

Tener en cuenta que las principales redes de investigación están incluidas en la tabla, pero esta no es una lista exhaustiva ANZCTR, Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda

Tabla 3: Estudios poblacionales establecidos de cribado y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1 en estadio temprano.

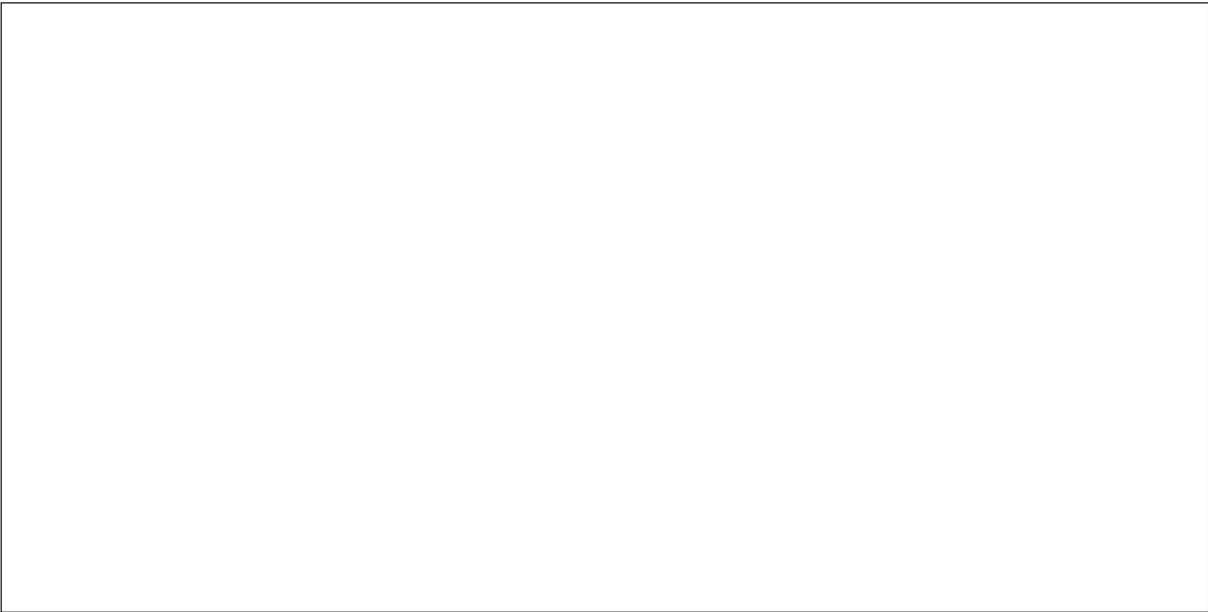


Figura 2: Seguimiento metabólico de la autoinmunidad en diabetes mellitus tipo 1. Tomada de referencia 12.

Seguimiento metabólico

Predecir cuándo una persona con autoanticuerpos positivos puede progresar a DM1 en estadio 3 no es sencillo. Sin embargo, la presencia de dos autoanticuerpos confirmados en dos pruebas de dos muestras diferentes es diagnóstico de DM1 en estadios tempranos y en este contexto el seguimiento de las variables metabólicas es indis-

pensable. En este punto, la velocidad de progresión de la DM es igual en la población general que en las familias de riesgo. Se debe asesorar a todas las familias sobre la progresión esperada a la DM1 del estadio 1 al 3, cómo afrontar el diagnóstico, las opciones para el monitoreo glucémico y cómo identificar los signos y síntomas de la hiperglucemia. Todas las familias deben tener la posibilidad

de contactar a un equipo de seguimiento y acceder a los materiales para el monitoreo glucémico. Deben ser acompañadas en la evolución del proceso, contar con una oportunidad de educación y evitar el debut en CAD.

El seguimiento glucémico también es importante para identificar a las personas que puedan o quieran participar en ensayos de prevención. La participación en programas de prevención generalmente requiere la estadificación precisa⁹⁶.

Metodologías PTOG/HbA1c/MCG/Index 60

- Prueba de tolerancia oral a la glucosa

La PTOG es la prueba patrón oro para determinar la progresión y la estadificación de la DM1. Se realiza luego de la administración oral de 1,75 g/kg (máximo 75 g) de glucosa⁹⁷. Los valores de glucosa en ayunas, intermedios y a las 2 h definen los estadios 1, 2a, 2b y 3 de la DM1 (Cuadro 2). Es importante combinar los datos de glucosa de la PTOG con el valor de otros parámetros como péptido C, la presencia de IA-2A, la HbA1c y el índice de masa corporal (IMC) para valorar el riesgo de progresión.

Glucemia plasmática en ayunas (GPA)

- GPA <5,6 mmol/L (<100 mg/dL) = DM1 en estadio 1
- GPA 5,6-6,4 mmol/L (100-115 mg/dL) = DM1 en estadio 2a
- GPA 6,5-6,9 mmol/L (116-125 mg/dL) = DM1 en estadio 2b
- GPA ≥7,0 mmol/L (≥126 mg/dL) = DM1 en estadio 3*

Puntos intermedios de la PTOG

Puntos de tiempo intermedios de la PTOG (30, 60, 90 minutos):

- Glucosa ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) = DM1 en estadio 2)

Glucemia a las 2 h luego de una carga oral de glucosa (GP):

- GP a las 2 h <7,8 mmol/L (<140 mg/dL) = DM1 en estadio 1 (tolerancia normal a la glucosa)
- GP a las 2 h 7,8-11,1 mmol/L (140-199 mg/dL) = DM1 en estadio 2 (tolerancia alterada a la glucosa)
- GP a las 2 h ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) = DM1 en estadio 3*

*El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en estadio 3 sin síntomas (estadio 3a) requiere pruebas confirmatorias.

Cuadro 2: Métodos alternativos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa para el monitoreo glucémico.

- Hemoglobina glicada

La HbA1c se utiliza ampliamente en la práctica clínica como indicador de la evolución glucémica en personas con DM1 en estadio 3-4 y, por lo general, no se ve afectada por las variaciones a corto plazo en la ingesta de alimentos ni en la actividad física. La HbA1c podría ser también un marcador más práctico para la estadificación de la DM1 que la PTOG⁹⁸. La HbA1c comienza a aumentar aproximadamente 2 años antes del diagnóstico del estadio 3, lo que refleja el deterioro gradual de la secreción endógena de insulina y la creciente fluctuación de los niveles plasmáticos de glucosa. Los datos del estudio de predicción y prevención de la DM1 (DIPP) indicaron que un aumento del 10% en los valores de HbA1c tomados con una diferencia de 3 a 12 meses, un aumento adicional durante los 6 meses posteriores y dos valores consecutivos de ≥5,9% predijeron la progresión a la DM1 en estadio 3 en un año⁹⁹. El estudio TEDDY respaldó estos hallazgos, mostrando que un aumento del

≥10% en la HbA1c desde el inicio predice el paso a estadio 3 en personas jóvenes con riesgo genético y autoanticuerpos de islotes¹⁰⁰.

La ADA en 2024 incluyó una HbA1c del 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) o un aumento ≥10% en la HbA1c como diagnóstico de DM1 en estadio 2¹⁰¹. La HbA1c en niños pequeños, puede no ser confiable ya que pueden progresar rápidamente o detectarse en el contexto de una hemoglobinopatía no diagnosticada.

- Monitoreo continuo de glucosa

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) se utiliza cada vez más como herramienta para predecir la progresión a la DM1 en estadio 3 y para detectar a personas asintomáticas en estadio 2 y estadio 3a. El MCG puede proporcionar datos en tiempo real y es útil para detectar el aumento de la variabilidad. El punto de corte del 10% de tiempo por encima de 140 mg/dl indica un riesgo del 80% de progresión a la DM1 en estadio 3 durante un año (sensibilidad del 88%, especificidad del 91%, valor predictivo posi-

tivo del 67%, valor predictivo negativo del 97%)¹⁰². Si bien el MCG puede ser una alternativa práctica a la PTOG, aún existen controversias en su uso para el monitoreo de la DM1 en etapa temprana y se necesita más evidencia incluyendo su uso en ensayos clínicos. En muchos casos el MCG puede ser una herramienta de educación para guiar cuándo y cómo comenzar la terapia con insulina.

- Glucemia plasmática al azar

En el estudio DIPP, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico clínico después de una glucosa plasmática aleatoria de 140 mg/dl fue de un año en niños con DM1 en estadio 1. La glucosa plasmática aleatoria de 140 mg/dl proporcionó una sensibilidad relativamente baja (21% [IC 95%: 16%-27%]) pero una especificidad alta (94% [IC 95%: 9 %-96%])¹⁰³.

En niños hay poca evidencia de la precisión en el automonitoreo capilar (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) para predecir o monitorear la DM1 en estadio 1 o 2. Los datos de adultos sugieren que la glucosa capilar es un comparador confiable de la glucosa venosa (85->90% de precisión para DM o tolerancia alterada a la glucosa) durante la PTOG¹⁰⁴. Se necesita más evidencia para informar la frecuencia óptima y los valores de glucosa apropiados para utilizar el SMBG en aquellas personas con DM1 en estadio temprano. Según lo recomendado por la guía de la *Juvenile Diabe-*

tes Research Foundation (JDRF)¹⁰⁵ y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), la glucosa venosa o capilar aleatoria debe medirse simultáneamente con la HbA1c en niños y jóvenes con DM1 en etapa temprana.

- Prueba de glucosa en orina

Cuando no se dispone de monitorización de glucosa venosa o capilar, la prueba de glucosa en orina domiciliaria ofrece una forma no invasiva y económica de detectar la hiperglucemia por encima del umbral renal. La prueba de cetonas en orina también puede estar disponible y puede ser útil para descartar cetonuria.

- Índices de riesgo

La medición del péptido C estimulada durante una PTOG se puede utilizar para evaluar el deterioro de la función de las células beta y la predicción de DM1 en estadio 3. Los individuos con DM1 en estadio 3 con función residual de células beta pueden beneficiarse con terapias que pueden optimizar la secreción de insulina. Un péptido C posprandial estimulado con un valor de 0,2 nmol/L y la presencia de autoanticuerpos positivos puede ayudar a clasificar adecuadamente el tipo de DM. Otros índices de riesgo que se utilizan en el ámbito de la investigación incluyen el *Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score* (DPTRS), DPTRS 60, el Index60^{107,108}, entre otros.

Puntos clave: seguimiento metabólico

- La PTOG sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la DM1 en estadio 2 (A).
- Se puede utilizar una prueba de glucosa venosa 2 h después de una comida rica en carbohidratos cuando no sea posible realizar una PTOG (E).
- Monitorizar el metabolismo de la glucosa (HbA1c y glucosa aleatoria) cada 3 meses en niños y adolescentes con DM1 en estadio 2 y cada 6 meses en mayores de 18 años. En adultos, se sugiere combinar HbA1c con MCG a ciegas, PTOG o glucosa al azar(E).
- Considerar la posibilidad de monitorizar la glucosa en casa mediante punción digital o análisis de orina durante la enfermedad o si aparecen síntomas.
- En niños y jóvenes en estadio 1 solicitar la HbA1c y la glucosa capilar/venosa aleatoria cada 3 meses en niños menores de 3 años, cada 6 meses en niños de 3 a 9 años y anualmente en niños mayores de 9 años (E).
- En adultos en estadio 1, el estado glucémico debe ser monitoreado utilizando la HbA1c cada 12 meses, como parte de las visitas rutinarias de atención primaria. Modificar la frecuencia del monitoreo según la evaluación de riesgo individual en función de la edad, el número y tipo de autoanticuerpos de islotes, y métricas glucémicas. Si se mantiene la normoglucemia, monitorear cada 2 años (E).
- En adultos en estadio 2, un cambio en el seguimiento longitudinal de la HbA1c del 10% es indicativo de disglucemia y progresión de la enfermedad y debe realizarse una PTOG para definir estadio y elegibilidad para iniciar un tratamiento (E).
- En adultos con dos o más autoanticuerpos positivos, con disglucemia o hiperglucemia, monitorear péptido C cuando no esté claro el diagnóstico entre DM1 y DM2. Niveles de péptido C de 0,20 nmol/L con autoinmunidad positiva se asocian a DM1, a pesar de que existen adultos con DM1 y valores más elevados de péptido C (B).

Educación en la predicción

En niños, adolescentes y adultos jóvenes con autoanticuerpos positivos se recomienda una educación individualizada, estructurada y continua. El objetivo de la educación es brindar conocimientos prácticos, apoyar a las familias a afrontar el riesgo elevado o el diagnóstico, a menudo inesperado, y evitar el riesgo de aparición de la CAD al llegar al estadio 3¹⁰⁹.

Los factores a tener en cuenta para orientar la intensidad de las intervenciones educativas serán la edad, la tasa de progresión y la dinámica familiar.

Los programas educativos deben incluir estrategias para un afrontamiento saludable, el conocimiento de los síntomas, planes para el control de la glucemia, la consideración de oportunidades de investigación o tratamiento para retrasar la progresión y la introducción de la terapia con insulina.

La educación de la DM debe ser específica, accesible en múltiples entornos, atractiva y centrada en la persona, y debe considerar el marco cultural, lingüístico, emocional, de desarrollo y socioeconómico de cada niño y familia.

Tener en cuenta que los resultados positivos de la detección temprana se han asociado con síntomas parentales de depresión y ansiedad específica de la DM, especialmente en las madres¹¹⁰. Sin embargo, el estudio Fr1da mostró que la gravedad de los síntomas depresivos en los padres de niños diagnosticados con DM1 en estadio 1 o estadio 2 fue significativamente menor que los síntomas depresivos informados por los padres de niños diagnosticados con DM1 en estadio 3 sin participación previa en pruebas de detección¹¹¹. Considerando esta situación, se ha especulado que los programas de detección podrían reducir la carga que experimentan los niños y las familias al momento del diagnóstico clínico. Es necesario considerar también el impacto en los niños que deben realizar seguimiento antes del diagnóstico clínico.

Los miembros de grupos vulnerables pueden responder con mayores síntomas depresivos y de ansiedad ya que suma la incertidumbre en el acceso a los insumos y medicación.

Es necesario que el apoyo psicosocial esté disponible tanto para los niños diagnosticados con DM1 en estadio 1 o estadio 2 como para sus cuidadores.

Prevención primaria y secundaria

Situación actual y desafíos

Hasta el momento no existe cura para la DM1 y la administración crónica de insulina es solo una

terapia de reemplazo que aún se asocia con una disminución de la esperanza de vida debido a complicaciones microvasculares y macrovasculares¹¹². A pesar de los intensos esfuerzos realizados durante los últimos 30 años para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad, ningún ensayo clínico ha logrado hasta ahora inducir la remisión de la DM1 después del inicio clínico.

En los últimos años se ha investigado con inmunoterapias mediante diferentes estrategias, como la depleción de las células beta, la modulación de las células T, la focalización de las citocinas y la inducción de la tolerancia específica a los antígenos. En general, estas estrategias aún no logran beneficios terapéuticos duraderos¹¹³.

Históricamente, los esfuerzos para prevenir el desarrollo de la autoinmunidad se han denominado “prevención primaria”, mientras que los esfuerzos para retrasar la progresión de la DM1 en estadio 1 o estadio 2 a estadio 3 se denominan “prevención secundaria”. Si bien se han estudiado diversas terapias inmunitarias y metabólicas, el teplizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al marcador de superficie de las células T CD3, es la única terapia que, hasta la fecha, ha sido aprobada por una agencia reguladora para su uso en el retraso de la progresión de la DM1 en estadio 2 al estadio 3^{114, 115}. Se están realizando ensayos con otros fármacos dirigidos a: a) las respuestas autoinmunitarias; b) la presentación de antígenos; c) la desregulación glucémica; d) el estrés/disfunción de las células beta.

Deberían considerarse terapias combinadas y personalizadas, teniendo en cuenta la complejidad en la etiopatogenia de las redes inmunitarias involucradas en el desarrollo de la enfermedad. La existencia de varios endotipos de DM1, que presentan características clínicas y biológicas distintivas (edad de aparición, polimorfismos gravedad y composición de los infiltrados inmunitarios, magnitud de la destrucción de las células beta), hacen necesaria la utilización de esta medicina de precisión.

Intervenciones en el estadio 3 de la DM1

Las intervenciones en el estadio 3, o estudios de “nueva aparición”, buscan detener la enfermedad, preservar la función residual de las células beta y, potencialmente, retrasar o prevenir las complicaciones de la DM1 en niños y adultos con diagnóstico reciente (de 6 a 12 semanas). Se han realizado numerosos esfuerzos para intervenir en esta etapa relativamente tardía debido a la facili-

dad para identificar a las personas que aún podrían beneficiarse¹¹⁶. Múltiples agentes mostraron su capacidad para retrasar la disminución del péptido C en la DM1 en estadio 3, a saber: ciclosporina, teplizumab, abatacept, alefacept, rituximab, golimumab, globulina antitimocítica a dosis baja, verapamilo, imantinib y baricitinib¹¹⁷.

Un número creciente de estudios continúa centrándose en el estadio 3 y al respecto un metaanálisis reciente demostró una relación entre el mantenimiento del péptido C residual y resultados clínicos como la reducción de la HbA1c y las dosis de insulina¹¹⁸. Estos estudios no solo tienen la posibilidad de proporcionar un beneficio directo a las personas con DM1 recién diagnosticada, sino que también brindan los datos de seguridad necesarios para respaldar la transición de las terapias a los estadios 1 o 2 de la DM1, especialmente en niños en quienes la disminución del péptido C es más rápida que en adultos. Teplizumab fue el primer tratamiento aprobado por la FDA en personas en estadio 2 para lograr un retraso en la aparición de los síntomas de la DM1 y progresión al estadio 3. A julio de 2025, es el único tratamiento disponible en este estadio de la enfermedad, no estando aún disponible en la Argentina. Adicionalmente, el estudio *Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes* (PROTECT) demostró su eficacia en el estadio 3¹¹⁹, por lo que teplizumab podría convertirse en el primer agente en recibir la aprobación regulatoria para su uso en la DM1 en estadio 3, además de su actual indicación en estadio 2.

En el futuro es probable que el uso de terapias combinadas de inducción y mantenimiento, basadas en el estadio clínico, el riesgo genético y los biomarcadores de respuesta del paciente, proporcione un método más eficaz para preservar la función de las células beta en la DM1¹²⁰. Hasta el momento, ni la eficacia ni los riesgos demostraron diferencias según el origen racial/étnico en los ensayos publicados en el estadio 3.

- Se recomienda a los profesionales de la salud que informen a las personas en todos los estadios de la DM1 acerca de la posibilidad de participar en estudios de investigación (E).

- Los ensayos de intervención en la DM1 en estadio temprano deben ser inclusivos para todos los niños y jóvenes, independientemente de su ubicación geográfica y sistemas de salud (E).

- Es necesario que los registros documenten los resultados a largo plazo en personas que utilizan terapias aprobadas y no aprobadas (E).

CONCLUSIONES

Los esfuerzos de detección están identificando un número cada vez mayor de personas en estadios tempranos de la DM1 que se beneficiarían de la educación y el monitoreo continuo durante la progresión hacia la DM clínica. La detección temprana de la DM1 en estadios tempranos es una herramienta importante para las familias involucradas, los profesionales clínicos y los investigadores.

Como lo demuestra el éxito de los programas dirigidos a la historia familiar y a la población general, la detección temprana y la estadificación ofrecen importantes oportunidades para reducir la CAD, iniciar la educación antes de que se requiera insulina, ofrecer inmunoterapias modificadoras de la enfermedad y fomentar la participación en estudios que buscan retrasar la progresión a la DM1 en estadio 3.

Seguramente en los próximos años, a nivel mundial, se ampliarán los programas de detección temprana para la población general y se identificará una cohorte creciente de personas con DM1 en estadio 1 y 2.

Como se detalla a lo largo de estas recomendaciones, los niños y jóvenes con DM1 en etapa temprana deben recibir tratamiento personalizado para la DM, educación, evaluaciones metabólicas programadas y apoyo psicológico adecuado.

Finalmente, con la aprobación del teplizumab para la DM1 en estadio 2 en los Estados Unidos, la creciente lista de agentes capaces de frenar el deterioro de las células beta y la mejora de las herramientas para la detección y estadificación de la DM1, los programas clínicos y de investigación seguirán evolucionando rápidamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383(9911):60-82.
2. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464 2010; (7293):1293-1300.
3. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020;63(10):2040-2048.
4. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(11):635-650.
5. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022;45:2271-2281.
6. 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;381:603-613.

7. Hekkala AM, et al. 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
8. Smith LB, 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.
9. Houben J, et al, The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1707-1716.
10. O'Donnell HK, et al. Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46(12):2155-2161.
11. Wenzlau JM, et al. New antigenic targets in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:315-20.
12. Besser R, Bell K, Couper J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23:1175-1187.
13. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024. Screening, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024;97(6):529:545. doi: 10.1159/000543035.
14. Ziegler AG, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309(23):2473-9.
15. Krischer JP, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015;58(5):980-987.
16. Anand V, 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):2269-76.
17. Atkinson MA, et al. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383(9911):69-82.
18. Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(5):608-15.
19. Verge DF, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45(7):926-33.
20. Xu P, et al. Prognostic classification factors associated with development of multiple autoantibodies, dysglycemia, and type 1 diabetes. A recursive partitioning analysis. *Diabetes Care* 2016;39(6):1036-44.
21. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015; 38(6):989-96. doi: 10.2337/dc15-0101.
22. Larsson HE, et al. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes* 2014;15(2):118-26.
23. Atkinson MA, et al. Islet cell cytoplasmic autoantibody reactivity to glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1993;91(1):350-6. doi: 10.1172/JCI116192.
24. Tuomi T. Autoantigenic properties of native and denatured glutamic acid decarboxylase: evidence for a conformational epitope. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;71(1):53-9.
25. Bottazzo GF, et al. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2(7892):1279-83.
26. Brooking H, et al. A sensitive non-isotopic assay for GAD65 autoantibodies. *Clin Chim Acta* 2003;331(1-2):55-9.
27. Villalba A, et al. Development of 2 alternative enzyme-linked immunosorbent assays for routine screening of glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Clin Chim Acta.* 2007;376(1-2):82-7
28. Guerra LL, et al. Novel prokaryotic expression of thioredoxin-fused insulinoma associated protein tyrosine phosphatase 2 (IA-2), its characterization and immunodiagnostic application. *BMC Biotechnol.* 2016;16(1):84.
29. Kawasaki E, et al. Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):429-34.
30. Greenbaum CJ, Palmer JP, Kuglin B, Kolb H, Arnaiz-Villena A, Beaufort CDD, et al. Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Results of the Fourth International Workshop on the Standardization of Insulin Autoantibody Measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1040-4.
31. Greenbaum CJ, Wilkin TJ, Palmer JP, Agopian MS, Arnaiz-Villena A, Becker D, et al. Fifth International Serum Exchange Workshop for Insulin Autoantibody (IAA) Standardization. *Diabetologia.* 1992 Aug;35(8):798-800.
32. Yu, L, et al. Distinguishing persistent insulin autoantibodies with differential risk: nonradioactive bivalent proinsulin/insulin autoantibody assay. *Diabetes.* 2012;61(1):179-86.
33. Zhao Z, Yu L. High-throughput screening in general population for type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(11):674-676.
34. Miao D, Guyer KM, Dong F, Jiang L, Steck AK, Rewers M, et al. GAD65 autoantibodies detected by electrochemiluminescence assay identify high risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(12).
35. Steck AK, Fouts A, Miao D, Zhao Z, Dong F, Sosenko J, et al. ECL-IAA and ECL-GADA can identify high-risk single autoantibody-positive relatives in the TrialNet Pathway to Prevention Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(7).
36. Miao D, Steck AK, Zhang L, Guyer KM, Jiang L, Armstrong T, et al. Electrochemiluminescence assays for insulin and glutamic acid decarboxylase autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes risk. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(2).
37. Cortez F de J, Gebhart D, Robinson P V., Seftel D, Pourmandi N, Owyong J, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One.* 2020;15.
38. Cortez F de J, Gebhart D, Tandel D, Robinson PV, Seftel D, Wilson DM, et al. Automation of a multiplex agglutination-PCR (ADAP) type 1 diabetes (T1D) assay for the rapid analysis of islet autoantibodies. *SLAS Technol.* 2022;27(1).
39. Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes* 1991;40(7):831-6.
40. Dahlquist G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years--a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985;28(11):802-8.
41. Parkkola A, et al. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2013;36(2):348-54.
42. Ziegler AG, 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.
43. Robertson CC, 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.
44. Nguyen C, et al. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62(6):2135-40.
45. Lambert AP, 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):4037-43.
46. Erlich H, 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): 1084-92.
47. Hippich M, 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.

48. Laine AP, et al. Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: phase and endotype specific effects. *Front Immunol.* 2022;13:909020.
49. Pociot F, et al. 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.
50. Onengut-Gumuscu S, et al. Type 1 diabetes risk in African-ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care.* 2019;42(3).
51. Patel KA, et al. Type 1 diabetes genetic risk score. A novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65(7):2094-2099.
52. Perry DJ, 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.
53. Redondo MJ, 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.
54. Bonifacio E, et al. 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):403-11.
55. Onen M, Libman I, Laporte R, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. For Diamond Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23.
56. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
57. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1821S-1823S. doi: 10.3945/ajcn.110.000646.
58. Mattilalris Erlund M, et al; for the TEDDY Study Group. Plasma ascorbic acid and the risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2019. doi: 10.1007/s00125-019-05028-z
59. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S43-S51. doi: 10.2337/dc24-S003
60. Sims E, Besser R, Colin-Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022;71:610-623. doi: 10.2337/dbi20-0054.
61. 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):1496-503. doi: 10.2337/dc19-2003.
62. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6 Suppl):S1821-S1823. doi: 10.3945/ajcn.110.000646.
63. Frohnert BI, Ide L, Dong F, et al. Late-onset islet autoimmunity in childhood: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2017;60(6):998-1006. doi: 10.1007/s00125-017-4256-9.
64. Lamichhane S, Ahonen L, Dyrland TS, et al. Dynamics of plasma lipidome in progression to islet autoimmunity and type 1 diabetes. Type 1 Diabetes Prediction and Prevention. Study (DIPP). *Sci Rep.* 2018;8(1):10635. doi: 10.1038/s41598-018-28907-8.
65. Butty V, Campbell C, Mathis D, Benoist C; DPT-1 Study Group. Impact of diabetes susceptibility loci on progression from pre-diabetes to diabetes in at-risk individuals of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). *Diabetes* 2018;57(9):2348-59. doi: 10.2337/db07-1736.
66. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia* 2003;46(3):339-46. doi: 10.1007/s00125-003-1033-8.
67. Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011144. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011144.
68. Dunger DB, Brugggraber SFA, Mander AP, et al. INNODIA Master protocol for the evaluation of investigational medicinal products in children, adolescents and adults with newly diagnosed type 1 diabetes. *Trials* 2023;23(1):414. doi: 10.1186/s13063-022-06259-z15.
69. TEDDY Study Group. The environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150:1-13. doi: 10.1196/annals.1447.062.
70. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, Rafkin LE, Atkinson MA, Greenbaum CJ. Type 1 diabetes TrialNet: a multifaceted approach to bringing disease-modifying therapy to clinical use in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(4):653-61. doi: 10.2337/dc17-0806.
71. Winkler C, et al. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4): 308-13.
72. Hummel S, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia.* 2023; 66(9):1633-1642.
73. Hummel S, et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al [letter]. *Diabetologia* 2023;66(12): 2389-2390.
74. Schneider J, et al. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia.* 2023;66(12):2387-2388.
75. Fredheim S, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013;56(5):995-1003.
76. Duca LM, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1249-1255.
77. Barker JM, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1399-404.
78. Ziegler AG, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA.* 2020;323(4):339-351.
79. Hekkala AM, et al. 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.
80. Smith LB, 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.
81. Houben J, et al. The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1707-1716.
82. O'Donnell HK, et al. Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(12): 2155-2161.
83. Rabbone I, 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.
84. Liberati D, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol.* 2018; 55(3):263-270.
85. Smith LB, 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.

86. Naredi-Scherman M, et al. Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: the TRIAD study. *Front Pediatr*. 2024;12:1386513.
87. Sims EK, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population. A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623.
88. Bonifacio E, et al. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care*. 2021;24;44(10):2260-2268.
89. Beyerlein A, 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.
90. Ghalwash M, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596.
91. Ghalwash M, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(4):261-268.
92. Kao KT, et al. Incidence trends of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173.
93. Dabelea D, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133(4):e938-45.
94. Ziegler AG, 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. *BMJ Open*. 2019;9(6).
95. Ziegler AG, 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.
96. Johnson SB, Smith LB. General population screening for islet autoantibodies: psychosocial challenges. *Diabetes Care*. 2023;46(12):2123-2125
97. Driscoll KA, Tamura R, Johnson S, 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.
98. Vehik K, et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care*. 2022;45(10): 2342-2349.
99. Helminen O, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes* 2015;64(5):1719-27.
100. Salami F, et al. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1586-1593.
101. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-s42.
102. Steck AK, et al. Continuous glucose monitoring predicts progression to diabetes in autoantibody positive children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
103. Bediaga NG, et al., Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11): 2432-2444.
104. Priya M, 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):586-91.
105. Phillip M, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-Stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;1;47(8):1276-1298.
106. Furlanos S, 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):1546-9.
107. Sosenko JM, Skyler J, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPT1RS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-84.
108. Maddaloni E, Bolli G, Frier B, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1912-1926.
109. Hummel S, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023; 66(9):1633-1642.
110. Melin J, et al. 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.
111. Ziegler AG, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020;323(4):339-351
112. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis* 2017;3. Doi: 10.1038/nrdp.2017.16.
113. Sheehy DF, et al. Targeting type 1 diabetes. Selective approaches for new therapies. *Biochemistry*. 2019;58(4):214-233.
114. Herold KC, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382(6):586.
115. Sims EK, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583).
116. Dayan CM, et al. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet*. 2019;394(10205):1286-1296.
117. Herold KC, 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):3766-74.
118. Taylor PN, et al. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(12):915-925.
119. Ramos EL, et al. Teplizumab and -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023.
120. Warshauer JT, et al. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46-61.