

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Définition, épidémiologie et classification du diabète chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰University of Sydney Children's Hospital Westmead Clinical School; The University of New South Wales, School of Women's and Children's Health, Sydney, Australia; Institute of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

Conflits d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt.

Mots clés: Diabète de type 1, diabète de type 2, épidémiologie, incidence, définition, classification

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

1. INTRODUCTION

Ce chapitre sert de mise à jour et remplace les recommandations de consensus 2018 de l'ISPAD sur la définition, l'épidémiologie et la classification du diabète chez l'enfant et l'adolescent.¹ Il offre, sur la base de données probantes, une synthèse des recommandations actuelles pour la définition et la classification du diabète chez les jeunes, ainsi qu'une description des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de cette maladie, soulignant son hétérogénéité.

monde entier pour combiner les caractéristiques génétiques, cliniques et physiopathologiques afin de mieux définir les différents types de diabète chez l'enfant et mieux comprendre les sous-types, actuellement regroupés en deux types les plus courants : le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

- La définition précise du type de diabète a pour objectif d'optimiser les approches thérapeutiques personnalisées.
- On continue d'observer des variations géographiques importantes dans l'incidence et la prévalence du DT1 et du DT2 chez l'enfant.

2. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Le diabète juvénile est une affection hétérogène dont le tableau clinique et la progression peuvent considérablement varier.
- La classification est importante pour déterminer le traitement, mais peut ne pas être évidente au moment du diagnostic.
- Ces dernières années, des recherches ont été menées dans le

3. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

- Les critères diagnostiques de tous les types de diabète chez l'enfant et l'adolescent reposent sur la mesure de la glycémie en laboratoire et la présence ou l'absence de symptômes. Les tests réalisés à l'aide d'un glucomètre ne doivent pas servir à établir un diagnostic de diabète. **E**

- Une élévation nette de la concentration plasmatique en glucose confirme le diagnostic de diabète, y compris une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ou une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) en présence de symptômes manifestes. **B**
- Si la cétonémie ou la cétonurie augmente de manière significative, le traitement est urgent et l'enfant doit être orienté vers un spécialiste du diabète le jour même afin d'éviter le développement d'une acidocétose diabétique (ACD). **A**
- Le diagnostic de diabète ne doit pas reposer sur la mesure d'une seule glycémie en l'absence de symptômes manifestes. En cas de doute sur le diagnostic, il peut être nécessaire de poursuivre l'observation avec les taux de glucose plasmatiques à jeun et/ou deux heures après le repas et/ou une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). **E** Cependant, une HGPO n'est pas nécessaire et ne doit pas être effectuée si le diabète peut être diagnostiqué à l'aide des critères à jeun, aléatoires ou postprandiaux. **E**
- L'hyperglycémie détectée en conditions de stress (lié entre autres à une infection aiguë, un traumatisme, une intervention chirurgicale, une détresse respiratoire, des troubles circulatoires ou métaboliques rares) peut être transitoire et nécessiter un traitement, mais ne doit pas être considérée en soi comme un diagnostic de diabète. **E**
- La différenciation entre les formes de diabète de type 1, de type 2, monogénique et autre a des implications importantes tant pour le traitement que pour l'éducation. **E**
- Les outils de diagnostic, qui peuvent aider à confirmer le type de diabète si le diagnostic n'est pas clair, comprennent :
 - les auto-anticorps associés au diabète : les auto-anticorps anti-GAD (acide glutamique décarboxylase 65) ; les anticorps anti-IA2 (*insulinoma-associated protein 2* qui s'apparente à une tyrosine phosphatase) ; les auto-anticorps anti-insuline (IAA) et les auto-anticorps anti-ZnT8 (transporteur de zinc 8) spécifiques aux cellules β . La présence d'un ou plusieurs de ces anticorps confirme le diagnostic de DT1 juvénile. **A**
- La possibilité d'autres types de diabète doit être envisagée chez l'enfant dont le test des auto-anticorps associés au diabète est négatif et qui présente les conditions suivantes : **B**
 - antécédents familiaux autosomiques dominants de diabète (syndrome de MODY [Maturity-Onset Diabetes of the Youth]),
 - âge inférieur à 12 mois et plus particulièrement dans les six premiers mois de vie (diabète sucré néonatal),
 - hyperglycémie modérée à jeun (5,5-8,5 mmol/l [100-150 mg/dl]), surtout si le patient est jeune, non obèse et asymptomatique (MODY),
 - période de lune de miel qui se prolonge au-delà d'un an ou besoin exceptionnellement faible en insuline $\leq 0,5$ U/kg/jour après une année de diabète (MODY),
 - affections associées telles que surdité, atrophie optique ou caractéristiques syndromiques (maladie mitochondriale),
 - antécédents d'exposition à des médicaments connus pour être toxiques pour les cellules β ou causer une insulino-résistance (par exemple, immunosuppresseurs tels que le tacrolimus ou la cyclosporine, glucocorticoïdes ou certains antidépresseurs).

- Les tests génétiques moléculaires peuvent aider à définir la cause spécifique du diabète et éclairer le traitement approprié des enfants en cas de suspicion de diabète monogénique. **C** Bien que certaines caractéristiques cliniques devraient alerter les cliniciens sur la possibilité d'un diabète monogénique, l'absence de ces caractéristiques n'exclut pas le diabète monogénique.

4. DÉFINITION ET DESCRIPTION

Le terme « diabète sucré » décrit un trouble métabolique complexe caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Une sécrétion insulinaire inadéquate et/ou une diminution des réponses tissulaires à l'insuline entraînent un déficit d'action de l'insuline sur les tissus cibles, ce qui conduit à des anomalies du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. Une altération de la sécrétion insulinaire et un déficit d'action de l'insuline peuvent coexister chez la même personne.^{2,3} Bien que l'étiologie du diabète soit hétérogène, la plupart des cas de diabète peuvent être classés en deux grandes catégories étiopathogéniques (détaillées plus loin) : DT1 qui se caractérise par la destruction des cellules β , généralement par un processus auto-immun, entraînant une perte de production d'insuline endogène, ou DT2, caractérisé par une réponse insulinaire inadéquate en présence d'une insulino-résistance croissante. Alors que le DT1 demeure la forme de diabète juvénile la plus fréquente dans de nombreuses populations, en particulier celles d'ascendance européenne, le DT2 est un problème de santé publique mondial de plus en plus important chez les jeunes, les adolescents en particulier, dans les populations ethniques à haut risque ainsi que chez les personnes obèses.^{4,5} (Voir le chapitre 3 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent.) En outre, il est désormais reconnu que les personnes atteintes de diabète monogénique (un diabète autosomique dominant initialement désigné par l'acronyme « MODY ») peuvent représenter 1 à 6 % des personnes négatives en termes d'auto-anticorps pouvant être considérées au départ comme ayant soit un DT1 soit un DT2 avec une diminution de la sécrétion d'insuline.^{6,7}

5. CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Les critères diagnostiques du diabète reposent sur la mesure de la glycémie et la présence ou l'absence de symptômes.^{1,2,3} Différentes stratégies peuvent être utilisées pour mesurer la glycémie, y compris une valeur de glycémie à jeun (GAJ), le taux de glucose plasmatique à deux heures lors d'une épreuve d'HGPO ou des critères d'hémoglobine A1c (HbA1c) (tableau 1) et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, le diagnostic doit être confirmé par des tests répétitifs.

- Le diabète juvénile présente habituellement des symptômes caractéristiques tels que la polyurie, la polydipsie, la nycturie, l'énurésie et la perte de poids, qui peuvent s'accompagner de polyphagie, de fatigue, de troubles du comportement (y compris

une diminution des performances scolaires) et d'une vision floue. Une altération de la croissance et une prédisposition à la candidose périnéale peuvent également accompagner l'hyperglycémie chronique. Ce n'est cependant pas toujours le cas, en particulier chez les jeunes diabétiques de type 2.

- Dans la forme la plus sévère, une ACD ou un syndrome hyperosmolaire non cétosique (plus rare) peut se développer et conduire à la stupeur, au coma et, en l'absence de traitement efficace, à la mort.

Tableau 1. Critères pour le diagnostic de diabète

<p>1. Symptômes classiques de diabète ou de crise hyperglycémique avec concentration plasmatique en glucose $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).</p>
<p>Ou</p>
<p>2. Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl). Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins huit heures.^a</p>
<p>Ou</p>
<p>3. Glycémie deux heures après la charge de glucose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).^a</p> <p>L'HGPO doit être effectuée à l'aide d'une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau ou 1,75 g/kg de poids corporel jusqu'à concurrence de 75 g.</p>
<p>Ou</p>
<p>4. HbA1c $\geq 6,5$ %.^b</p> <p>Le test doit être effectué dans un laboratoire à l'aide d'une méthode certifiée par le <i>National Glycohemoglobin Standardized Program</i> (NGSP) et normalisée selon les valeurs de référence du DCCT (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>).</p>

^a.En l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, le diagnostic de diabète nécessite deux résultats anormaux provenant du même échantillon ou de deux échantillons distincts.

^b.Une valeur inférieure à 6,5 % n'exclut pas le diabète diagnostiqué à l'aide de tests glycémiques. Le rôle de l'HbA1c seule dans le diagnostic de DT1 juvénile n'est pas clair.

- En cas de symptômes, la mesure de la glycémie et de la cétonémie en présence du patient à l'aide d'un lecteur ou le test urinaire par bandelette pour la glycosurie et la cétonurie (s'il n'y a pas de lecteur disponible) constitue un outil de dépistage simple et sensible. Si la glycémie est élevée, il est alors essentiel d'orienter rapidement le patient vers un centre ou un établissement ayant de l'expérience dans la prise en charge des enfants diabétiques. Attendre un jour de plus, pour confirmer l'hyperglycémie notamment, est inutile et si des cétones sont présentes dans le sang ou les urines, le traitement est urgent, car l'ACD peut évoluer rapidement.
- Une mesure formelle de la glycémie est requise pour confirmer le diagnostic. Elle doit être effectuée dans un laboratoire à l'aide d'un instrument d'analyse plutôt que d'un glucomètre. Consultez

le tableau 1 pour la comparaison des seuils diagnostiques de la glycémie à jeun et de la glycémie prandiale.

- Les scénarios où le diagnostic de diabète peut ne pas être évident sont notamment les suivants :
 - absence de symptômes, par exemple, hyperglycémie détectée par hasard ou chez des enfants participant à des études de dépistage,
 - présence de symptômes légers/atypiques du diabète,
 - hyperglycémie détectée en conditions de stress infectieux, traumatique, circulatoire ou autre, qui peut être transitoire et ne doit pas être considérée comme un diagnostic de diabète.
 - Dans ces situations, le diagnostic de diabète ne doit pas reposer sur une seule concentration de glucose plasmatique et une observation continue avec une glycémie à jeun et deux heures après le repas et/ou une HGPO peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.
- Une HGPO n'est généralement pas requise et ne doit pas être effectuée si le diabète peut être diagnostiqué à l'aide des critères à jeun, aléatoires ou postprandiaux. Elle est rarement indiquée pour établir le diagnostic de DT1 chez l'enfant et l'adolescent, mais peut être utile dans le diagnostic d'autres formes telles que le DT2, le diabète monogénique ou le diabète lié à la mucoviscidose. Si le doute persiste, des épreuves régulières d'HGPO doivent être effectuées jusqu'à ce que le diagnostic soit établi. Il est important de suivre un régime mixte avec au moins 150 g de glucides au cours des trois jours précédant le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale.^{3,8} Le jeûne et la restriction glucidique peuvent provoquer une fausse élévation de la glycémie lors d'une épreuve de tolérance au glucose par voie orale.
- L'HbA1c peut servir de test diagnostique pour le diabète, en particulier pour le prédiabète ou le DT2 dans la population jeune⁴ à condition que des tests d'assurance qualité rigoureux soient en place et que les analyses soient normalisées selon des critères en adéquation avec les valeurs de référence internationales et qu'il n'existe aucune condition empêchant sa mesure précise.^{3,4} Par ailleurs, les hémoglobinopathies, certaines formes d'anémie ou toute autre affection ayant une incidence sur le renouvellement normal des globules rouges influent sur la validité de l'HbA1c comme mesure glycémique moyenne. Elles peuvent suivre des distributions ethniques et géographiques spécifiques et constituent donc un aspect critique à prendre en considération dans les régions de carence en fer et d'anémie. Pour les affections où le renouvellement des globules rouges est anormal, telles que les anémies dues à l'hémolyse et à la carence en fer, ainsi que la mucoviscidose, le diagnostic de diabète doit exclusivement faire appel aux critères glycémiques.³ Voir le chapitre 5 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose chez l'enfant et l'adolescent.

Dans les études de cohorte à risque, une augmentation de l'HbA1c dans la plage normale est cependant fréquemment observée chez les personnes qui évoluent ensuite vers un DT1.⁹ Les données de quatre études prospectives distinctes sur des sujets à risque élevé âgés

de moins de 21 ans (Diabetes Prevention Trial–Type 1 [DPT-1], The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) et T1D TrialNet Natural History Study (HbA1C mesurée dans les 90 jours suivant une HGPO de diagnostic ou glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl) montrent qu'une HbA1C $\geq 6,5$ % est un indicateur précoce très spécifique mais peu sensible de DT1 diagnostiqué par HGPO ou hyperglycémie asymptomatique.¹⁰ L'HbA1c, lorsqu'elle fait l'objet d'une surveillance longitudinale, même si elle se situe dans la plage normale, peut avoir une valeur ajoutée dans la prédiction de DT1.¹¹ Les dosages d'HbA1c en présence du patient ne sont pas recommandés à des fins diagnostiques.

6. INTOLÉRANCE AU GLUCOSE ET ANOMALIE DE LA GLYCÉMIE À JEUN

L'intolérance au glucose et l'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) sont des étapes intermédiaires dans l'histoire naturelle des troubles du métabolisme glucidique entre homéostasie glucidique normale et diabète. L'AGJ et l'intolérance au glucose ne sont pas interchangeables et représentent différentes anomalies de la régulation glucidique ou différents stades dans la progression de la dysglycémie.³ L'AGJ est une mesure de la perturbation du métabolisme des glucides à l'état basal, alors que l'intolérance au glucose est une mesure dynamique de l'intolérance aux glucides après une charge de glucose normalisée. L'AGJ et l'intolérance au glucose ne sont pas des entités cliniques à part entière ; les personnes ayant une AGJ et/ou une intolérance au glucose sont appelées « prédiabétiques », ce qui indique qu'elles présentent un risque relativement élevé de développer un diabète et une maladie cardiovasculaire, en particulier en contexte d'obésité.¹² Les critères diagnostiques de prédiabète et de diabète chez l'enfant, y compris GAJ, HGPO et HbA1c comprise entre 5,7 et 6,4 % (39-47 mmol/mol), sont les mêmes pour la population pédiatrique et adulte (tableau 1). Ces critères sont extrapolés à partir des adultes et les études épidémiologiques ayant servi de base à ces définitions n'incluaient pas de populations pédiatriques. Par conséquent, la pertinence exacte de ces définitions pour les populations pédiatriques reste incertaine dans l'attente de davantage de données.⁴ Les personnes qui répondent aux critères d'intolérance au glucose ou d'AGJ peuvent être euglycémiques dans leur vie quotidienne, comme le montrent les taux d'HbA1c normaux ou proches de la normale, et celles ayant une intolérance au glucose peuvent manifester une hyperglycémie uniquement lors d'une épreuve d'HGPO. Le dépistage par la glycémie à jeun, l'HGPO ou l'HbA1c est une approche acceptable, mais l'interprétation des résultats doit reposer sur un jugement clinique solide, la reconnaissance des forces et des faiblesses de chaque test, ainsi que les installations et les ressources disponibles.

Chacun des tests mentionnés présente une certaine variabilité ; il est ainsi possible qu'un test produisant un résultat anormal (c'est-à-dire supérieur au seuil diagnostique) produise une valeur inférieure au seuil lorsqu'il est répété.^{3,13} Cela pourrait s'expliquer par le fait que les échantillons de mesure de la glycémie sont conservés à température ambiante et ne sont pas immédiatement centrifugés. En raison de la variabilité pré-analytique potentielle, il est crucial que les échantillons

soient centrifugés et séparés immédiatement après leur prélèvement. Si les résultats de test sont proches des marges du seuil diagnostique, le professionnel de santé doit discuter des signes et des symptômes avec ses patients et répéter le test dans les trois à six mois.

7. STADES DU DIABÈTE DE TYPE 1

La caractérisation de la physiopathologie sous-jacente du DT1 à partir d'études prospectives menées partout dans le monde a donné lieu à ce qui est décrit comme la classification du diabète de type 1 par stades cliniques. Trois stades distincts du DT1 peuvent être identifiés et servir de cadre à la prise de décisions futures en matière de recherche et de réglementation.¹⁴ Cette classification repose sur la présence d'auto-anticorps anti-cellules β et de dysglycémie comme facteurs prédictifs de diabète clinique (stade 1 caractérisé par une positivité multiple aux auto-anticorps anti-cellules β avec glucose normal, stade 2 correspondant à une positivité multiple aux auto-anticorps anti-cellules β avec dysglycémie et stade 3 répondant aux critères de diagnostic clinique du DT1) et est décrite en détail dans le chapitre 2 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les stades du diabète.

8. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

À moins d'un diagnostic clinique clair (par exemple, personnes symptomatiques présentant une hyperglycémie manifeste), le diagnostic nécessite deux résultats de dépistage anormaux, provenant soit du même échantillon (deux tests différents), soit de deux échantillons distincts.³ Si deux échantillons distincts sont utilisés, il est recommandé d'effectuer dans les meilleurs délais un deuxième test qui peut être une répétition du test initial ou un test différent. Si deux tests différents (HbA1c et GAJ par exemple) sont tous deux au-dessus du seuil diagnostique lorsqu'ils sont effectués à partir du même échantillon ou de deux échantillons différents, le diagnostic est confirmé. En revanche, si les résultats de deux tests différents sont discordants, alors le résultat au-dessus du seuil diagnostique doit être répété, en tenant compte en particulier de la possibilité d'interférence du dosage de l'HbA1c. Le diagnostic est posé sur la base du test de dépistage de confirmation.

9. CLASSIFICATION DU DIABÈTE ET AUTRES CATÉGORIES DE RÉGULATION DU GLUCOSE

C'est à la fin des années 1970 que la communauté scientifique a établi des classifications formelles du diabète pouvant servir à orienter le traitement. La première, introduite en 1976 par le National Diabetes Data Group¹⁵ aux États-Unis et approuvée par le Comité d'experts sur le diabète sucré¹⁶ de l'Organisation mondiale de la santé, reposait sur la nécessité d'une insulinothérapie pour survivre. L'apparition juvénile, habituellement de type cétosique, a été rebaptisée « diabète sucré insulino-dépendant » (DSID), tandis que l'apparition à l'âge

adulte, généralement de type non cétosique, a été nommée « diabète sucré non insulino-dépendant » (DSNID). La classification a été revue en 1997 sur la base de la physiopathologie plutôt que des besoins en insuline, facilitée par la distinction entre l'auto-immunité conduisant à la carence en insuline dans le DSID et l'insulinorésistance contribuant au DSNID. Les états de carence absolue en insuline ont pris le nom de DT1, tandis que le DNID, généralement associé à l'insulinorésistance, a été rebaptisé DT2.

La classification étiologique actuelle du diabète est présentée dans le tableau 2, qui repose sur la classification de l'*American Diabetes Association* (ADA).³ Aujourd'hui, la plupart des personnes atteintes de diabète sont regroupées en deux types principaux : le DT1, qui se caractérise par la destruction des cellules β , généralement par un processus auto-immun, entraînant une perte de production d'insuline endogène, ou le DT2, caractérisé par une réponse insulinaire inadéquate en présence d'une insulinorésistance croissante. Le type de diabète attribué à une personne jeune au moment du diagnostic est généralement fondé sur les caractéristiques du tableau clinique ; cependant, des facteurs tels que la prévalence croissante du surpoids chez les jeunes diabétiques de type 1^{17,18} et la présence d'ACD chez certains patients jeunes au moment du diagnostic de DT2 font de plus en plus obstacle à la capacité à établir un diagnostic clinique.^{19,20} En outre, une forme familiale de diabète « léger » (hyperglycémie modérée) au cours de l'adolescence devrait soulever la suspicion d'un diabète monogénique, qui représente 1 à 6 % des cas de diabète pédiatrique.^{6,7,21,22,23}

Tableau 2. Classification étiologique du diabète

I. Type 1
Destruction des cellules β entraînant généralement une carence absolue en insuline
À médiation immunitaire (caractérisée par la présence d'un ou plusieurs marqueurs auto-immuns)
Idiopathique
II. Type 2
Insulinorésistance avec déficit relatif en insuline et hyperglycémie subséquente
III. Autres types spécifiques
A. Formes courantes de diabète monogénique^a
MODY
• MODY HNF4A
• MODY GCK
• MODY HNF1A
• MODY HNF1B
Diabète néonatal
• KCNJ11
• INS
• ABCC8
• 6q24 (PLAGL1, HYMA1)
• GATA6
• EIF2AK3
• FOXP3

B. Anomalies génétiques de l'action de l'insuline
INSR
Lipodystrophie généralisée congénitale
Lipodystrophie partielle familiale
PIK3R1 (syndrome SHORT)
C. Maladies du pancréas exocrine
Pancréatite
Trauma/pancréatectomie
Néoplasie
Diabète lié à la mucoviscidose
Hémochromatose
Surcharge en fer liée aux transfusions
D. Endocrinopathies
Acromégalie
Syndrome de Cushing
Hyperthyroïdie
Phéochromocytome
Glucagonome
Somatostatine
E. Induction médicamenteuse ou chimique
Insulinorésistance et déficit en insuline
• Glucocorticoïdes
• Acide nicotinique
• Antipsychotiques atypiques
• Inhibiteurs de protéases (première génération)
• Statines
Déficit insulinaire
• β -bloquants
• Inhibiteurs de la calcineurine
• Diazoxide
• Phénytoïne
• L-asparaginase
• Pentamidine
• Diurétiques thiazidiques
Insulinorésistance
• Agonistes β -adrénergiques
• Hormone de croissance
F. Infections
Rubéole congénitale
Entérovirus
Cytomégalovirus
G. Formes peu fréquentes de diabète à médiation immunitaire
Anticorps anti-récepteur de l'insuline
Syndromes poly-endocriniens auto-immuns de type 1 et 2 (APS-1 et 2)
H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète
Syndrome de Down

Syndrome de Klinefelter
Syndrome de Turner
Ataxie de Friedreich
Dystrophie myotonique
Porphyrie
Syndrome de Prader-Willi
IX. Diabète gestationnel (DG)

Abréviations : HNF, facteur nucléaire hépatique ; GCK, glucokinase.³ Voir aussi la recommandation 2022 de l'ISPAD sur le diabète monogénique.

En adoptant une approche étiologique pour la classification des types de diabète juvénile sur la base du cadre de l'ADA datant de 1997, la majorité des patients jeunes de l'étude SEARCH for Diabetes in Youth aux États-Unis tombait dans les catégories auto-immune plus sensibilité à l'insuline (54,5 %) ou non auto-immune plus insulino-résistance (15,9 %), conformément aux descriptions traditionnelles des diabètes de type 1 ou 2.²⁴ Les autres groupes représentaient l'obésité venant s'ajouter au DT1 (auto-immun plus insulino-résistance, 19,5 %) ou des formes atypiques de diabète (non auto-immun plus sensibilité à l'insuline, 10,1 %), ce qui nécessite une caractérisation plus poussée, y compris des tests génétiques pour détecter des anomalies monogéniques spécifiques.²⁵ Étant donné que la prévalence de l'obésité infantile continue d'augmenter dans la population générale et chez les jeunes diabétiques, il faut veiller à bien différencier le type de diabète en contexte d'obésité,²⁶ en particulier en ce qui concerne les jeunes atteints de DT1 et de diabète à anticorps négatifs qui présentent des signes cliniques de DT2 tels que l'obésité et l'insulino-résistance.^{27,28}

Après l'étape initiale du diagnostic de diabète, la différenciation entre le type 1, le type 2, le diabète monogénique et d'autres formes de diabète a des implications importantes aussi bien pour les décisions thérapeutiques que les approches éducatives. Les personnes atteintes d'une forme quelconque de diabète peuvent avoir ou non besoin d'un traitement par insuline aux divers stades de la maladie. Le recours à l'insuline ne permet pas, en soi, de classer le type de diabète. Les auto-anticorps associés au diabète constituent un outil diagnostique important. La présence de GAD, d'IA2, d'IAA et/ou de ZnT8 confirme le diagnostic de DT1 juvénile.²⁸ Les mesures des marqueurs auto-immuns sont utiles pour confirmer le DT1 lorsque le tableau clinique n'est pas clair, en particulier chez les adolescents atteints d'obésité.

La possibilité d'autres types de diabète doit être envisagée chez l'enfant n'ayant pas d'auto-anticorps spécifiques au diabète et présentant les conditions suivantes :

- antécédents familiaux autosomiques dominants de diabète sur trois générations avec apparition avant l'âge de 35 ans,
- diabète diagnostiqué dans les 12 premiers mois de vie, en particulier dans les six premiers (diabète sucré néonatal),
- hyperglycémie modérée à jeun (5,5-8,5 mmol/l [100-150 mg/dl]) ; c'est-à-dire AGJ, surtout si le patient est jeune, non obèse et asymptomatique,
- affections associées telles que surdité, atrophie optique ou caractéristiques syndromiques (maladie mitochondriale),

- antécédents d'exposition à des médicaments connus pour être toxiques pour les cellules β (cyclosporine ou tacrolimus)²⁹ ou causer une insulino-résistance (glucocorticoïdes et certains antidépresseurs).^{30,31}

Le DT2 et le diabète monogénique sont abordés plus en détail dans les recommandations de l'ISPAD à ce sujet. Voir le chapitre 3 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent et le chapitre 4 sur le diagnostic et la prise en charge du diabète monogénique chez l'enfant et l'adolescent. Néanmoins, quel que soit le type de diabète, l'enfant qui présente une hyperglycémie sévère, une cétonémie et des troubles métaboliques nécessitera initialement une insulinothérapie pour inverser les anomalies métaboliques.

Certaines formes de diabète, y compris des formes spécifiques induites par des médicaments, des hormones ou des toxines, sont moins fréquemment observées chez l'enfant et l'adolescent. Des formes atypiques de diabète peuvent survenir chez les enfants plus âgés, les adolescents et les jeunes adultes, y compris le diabète atypique avec tendance à la cétose, le diabète lié à la malnutrition et la pancréatopathie fibro-calculeuse.^{32,33}

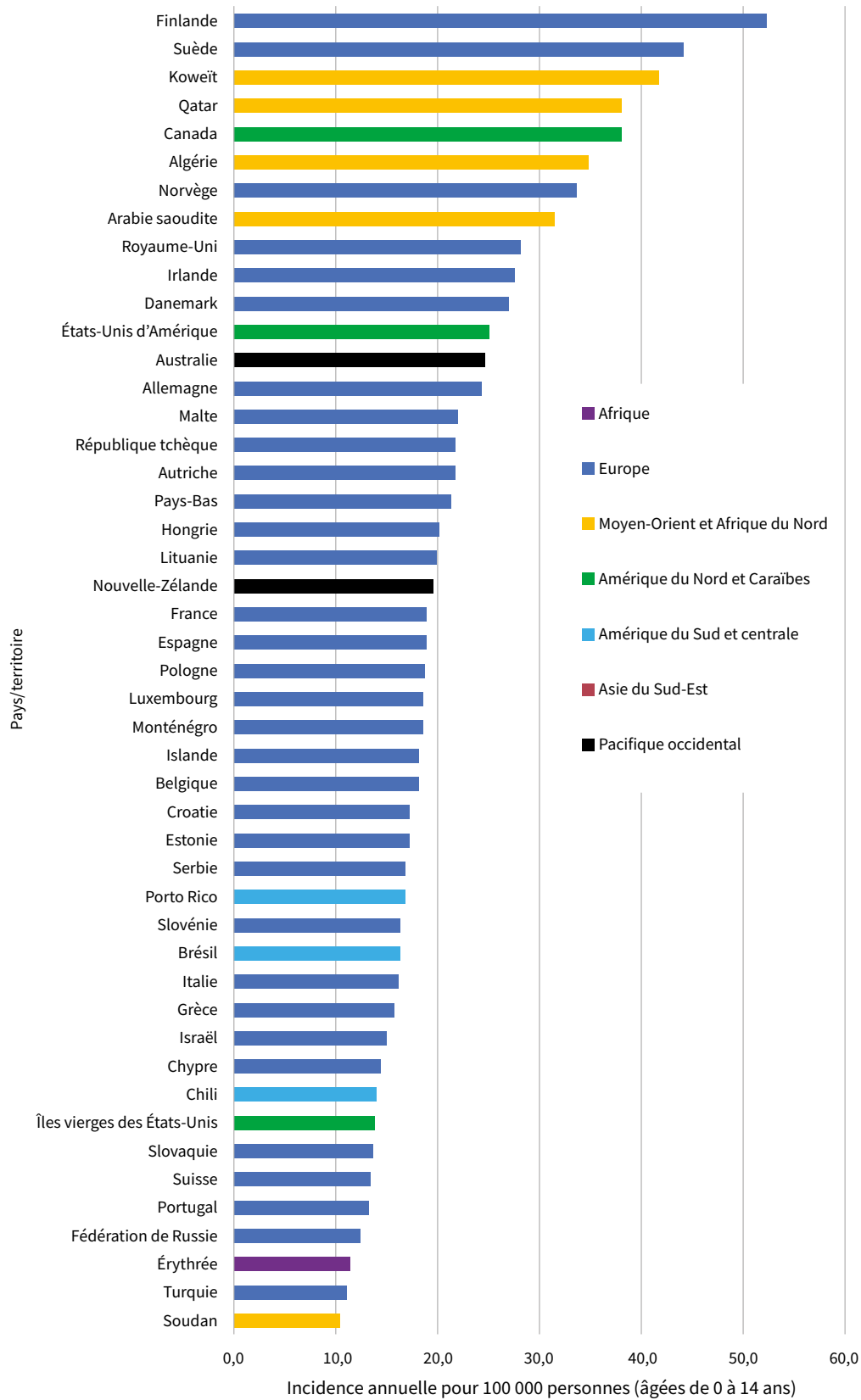
10. PATHOGENÈSE DU DIABÈTE DE TYPE 1

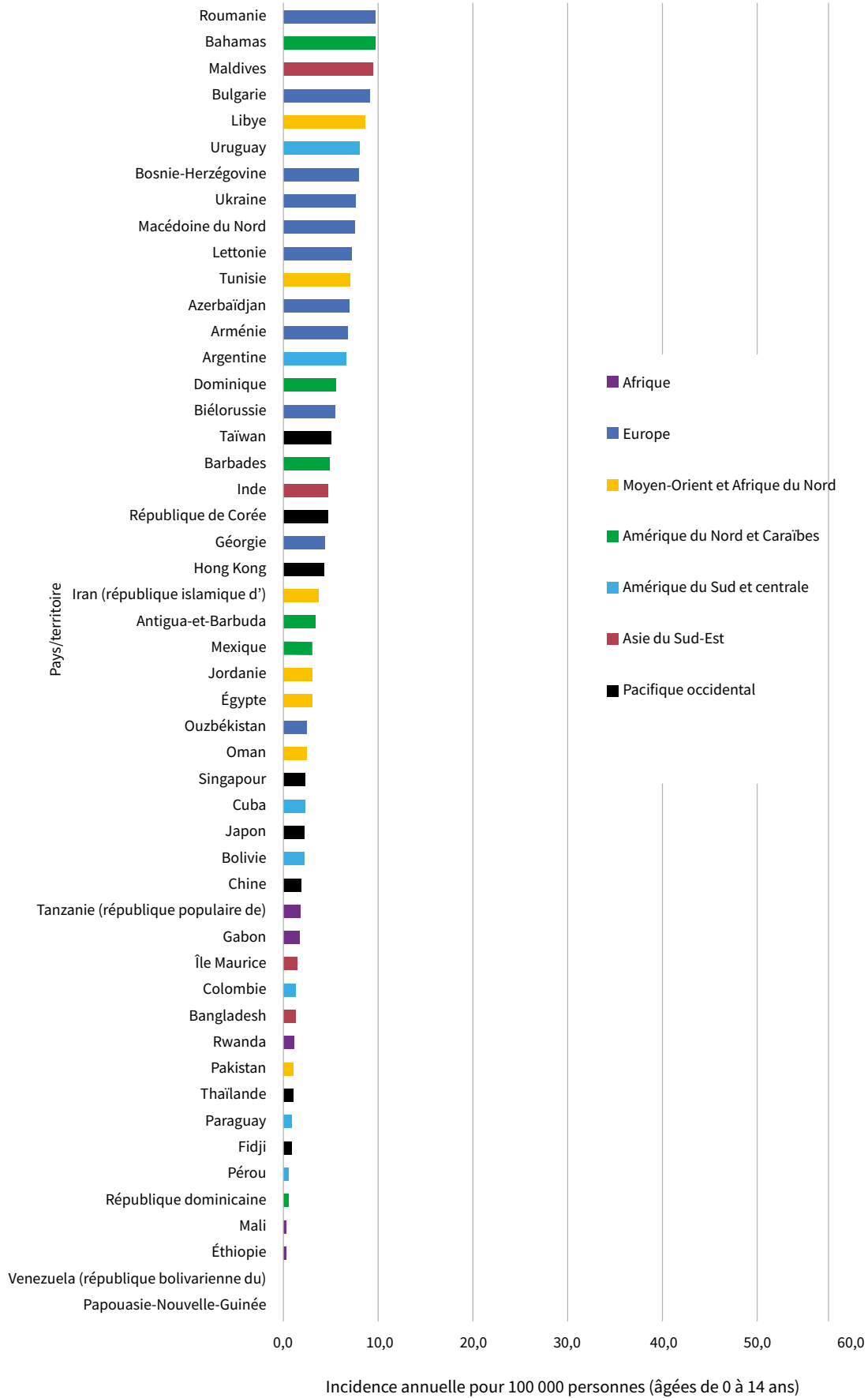
Le DT1 se caractérise par une destruction à médiation immunitaire chronique des cellules β du pancréas, conduisant à une carence en insuline partielle ou, dans la plupart des cas, absolue. Dans la majorité des cas, la destruction des cellules β du pancréas à médiation auto-immune se produit à une vitesse variable et est influencée par différents facteurs, y compris les gènes, l'âge et l'origine ethnique.^{34,35} De nouveaux éclairages sur la population jeune à risque de développer un DT1 suggèrent que la maladie précoce est un continuum qui suit des stades identifiables distincts avant l'apparition des symptômes cliniques.¹⁴ Chez les patients jeunes, l'évolution de la maladie d'un stade à l'autre est plus ou moins rapide : le stade 1, qui peut durer de plusieurs mois à de nombreuses années, se caractérise par la présence d'une auto-immunité des cellules β avec normoglycémie et l'absence de symptômes cliniques. Le stade 2 progresse vers la dysglycémie mais reste asymptomatique et le stade 3 se définit comme l'apparition d'une maladie symptomatique.¹⁴ Les phases du diabète sont abordées dans le chapitre 2 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les stades du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent.

L'étiologie du DT1 est multifactorielle ; les rôles spécifiques de la prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, du système immunitaire et des cellules β dans les processus pathogènes sous-jacents du DT1 restent néanmoins flous.

Le risque global de DT1 dans la population générale est de 0,4 %. Les membres de la famille de diabétiques de type 1 présentent un risque plus élevé. Dans la fratrie, le risque à vie est de 6 à 7 % ; de 1,3 à 4 % chez les enfants d'une mère ayant un DT1 et de 6 à 9 % chez les enfants dont le père a un DT1.^{36,37} Alors que le risque de DT1 chez les jumeaux dizygotes est identique à celui chez les frères et les sœurs, il dépasse 70 % chez les jumeaux monozygotes avec suivi à long

Figure 1. Incidence normalisée selon l'âge de DT1 publiée chez les enfants âgés de 0 à 14 ans.^{2*}





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

terme.^{38,39} Des preuves supplémentaires de la contribution des facteurs génétiques à l'étiologie du DT1 sont la rareté du diabète auto-immun en association avec des mutations affectant les gènes clés qui régulent la fonction immunitaire. Citons l'exemple du syndrome polyglandulaire auto-immun de type 1 (APS-1) causé par des mutations dans le gène régulateur auto-immun (AIRE), qui est essentiel pour l'établissement de la tolérance immunologique.^{40,41}

Les études portant essentiellement sur des populations d'ascendance européenne ont montré que de multiples gènes déterminaient la prédisposition au DT1. La région HLA sur le chromosome 6p21 représente environ 30 à 50 % de l'agrégation familiale du DT1, et son association avec le DT1 est connue depuis plus de 40 ans.^{42,43} L'association avec HLA-DR et -DQ est la plus forte. HLA-DR et -DQ sont des récepteurs de surface cellulaire qui présentent des antigènes pour les lymphocytes T. DR et DQ sont tous deux des hétérodimères alpha-bêta. La chaîne DR alpha est codée par le locus DR α et la chaîne DR bêta par les loci DR β . De même, les loci DQA1 et DQB1 codent respectivement pour les chaînes alpha et bêta de la molécule DQ. Les loci DR et DQ sont fortement liés l'un à l'autre et, dans une moindre mesure, à d'autres loci HLA.^{44,45}

Les haplotypes ayant le risque le plus élevé sont DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 et DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (également exprimés sous la forme DR3/DR4 ou DQ2/DQ8 selon l'ancienne désignation sérologique). Chez les personnes hétérozygotes pour les deux haplotypes HLA à risque le plus élevé (DR3/4), le rapport de cotes est de 30 pour le développement de l'auto-immunité des îlots et du DT145 ; cependant, moins de 10 % de celles ayant des gènes de prédisposition au diabète conférés par HLA progressent vers la maladie clinique.⁴⁶ Étant donné que la combinaison d'allèles HLA présentant le risque le plus élevé est relativement rare (< 5 %) dans les populations européennes, la majorité des cas de DT1 est associée à d'autres combinaisons de ces allèles qui confèrent un risque plus modéré mais qui, au global, représentent une fréquence supérieure à 75 %.⁴⁷ Par exemple, les allèles DRB3, DRB4 et DRB5 modifient le risque conféré par DRB1.⁴⁸ Bien que l'association soit moins forte qu'avec HLA-DR et -DQ, HLA-DPB1 et DPA1 sont également associés au DT1.⁴⁹

Le risque génétique résiduel de DT1 peut être attribué aux autres gènes ou loci non-HLA identifiés dont la contribution au risque de maladie est moindre. Des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont identifié plus de 60 loci de risque.⁴⁴ Parmi ceux-ci, la contribution génétique non-HLA la plus importante provient du gène de l'insuline (*INS*) sur le chromosome 11p^{15,50,51} de la protéine tyrosine phosphatase, non-récepteur de type 22 (*PTPN22*) sur le chromosome 1p^{13,52} de la protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques (*CTLA-4*)⁵³ qui est un régulateur négatif des lymphocytes T cytotoxiques et des gènes *IL2RA*,⁵⁴ qui sont tous impliqués dans la régulation immunitaire ou y contribuent dans diverses populations de cellules immunitaires et/ou les cellules β du pancréas.

Il a été démontré que d'autres gènes qui ne sont pas directement impliqués dans la fonction immunitaire peuvent contribuer à la diabétogénèse chez un sous-ensemble d'individus présentant une auto-immunité des îlots. Les variants génétiques dans le locus du facteur de transcription 7-like 2 (*TCF7L2*) sont le facteur génétique le plus puissant dans le DT2.⁵⁵ Bien que ce locus ne soit pas globalement

associé au DT1, les diabétiques de type 1 présentant une auto-immunité plus modérée, comme le suggère l'expression d'un seul auto-anticorps des îlots et/ou l'absence de types HLA à haut risque, sont plus susceptibles de porter le variant génétique *TCF7L2* associé au DT2 comparativement aux diabétiques de type 1 présentant une auto-immunité plus forte.⁵⁶

L'un des défis actuels consiste à intégrer la richesse des connaissances sur la génétique du DT1 et à les appliquer de manière significative au diagnostic et à l'évaluation des risques. Des travaux récents ont étudié l'utilisation des scores de risque génétique du DT1 pour distinguer les personnes atteintes de DT1 de celles ayant d'autres formes de diabète,^{57,58} dont l'étude DAISY^{59,60,61} et l'étude BABYDIAB.^{62,63} Plus récemment, le groupe Exeter a développé un score génétique du DT1 pour identifier les personnes devenues insulinodépendantes chez les jeunes adultes diabétiques⁶⁴ et distinguer le DT1 du diabète monogénique.⁶⁵ Ce score a été élaboré en étudiant les participants au Wellcome Trust Case Control Consortium (n = 3 887), où la distinction du DT1 par rapport au DT2 était très importante. Ce score a été validé dans la South West England Cohort, où il prédisait une carence en insuline dans un groupe d'adultes diabétiques âgés de 20 à 40 ans (n = 223, excluant le diabète monogène et secondaire). Un score de risque génétique GRS2⁶⁶ du DT1 élaboré plus récemment a montré une meilleure prédiction du diabète de type 1^{66,67} ainsi qu'une meilleure discrimination du type 1 par rapport au type 2 chez de jeunes américains qui se déclarent eux-mêmes être noirs ou hispaniques.⁶⁸ Alors qu'apparaissent de plus en plus de données sur les associations génétiques dans les ascendances non européennes,⁶⁹ il reste à savoir si les scores spécifiques à l'ascendance ou les scores de transascendance potentiellement combinés avec des seuils de score ajustables par ascendance seront la méthode optimale pour agréger le risque génétique pour les applications cliniques.

Les déclencheurs environnementaux (infections, nutrition, obésité, changements dans le microbiome, chimie) supposés associés au DT1 et à la destruction des cellules β du pancréas restent largement inconnus, mais le processus de destruction des cellules β commence généralement des mois voire des années avant la manifestation des symptômes cliniques.^{70,71,72,73,74,75,76} L'infection à entérovirus pendant la grossesse, la petite enfance, l'enfance et l'âge adulte a été associée au développement de l'auto-immunité des îlots dans de nombreuses populations,^{77,78} en particulier lorsque l'infection survient tôt dans l'enfance,⁷⁹ et des entérovirus ont été détectés dans les îlots des personnes diabétiques.^{80,81,82} Le syndrome de rubéole congénitale a été lié au développement ultérieur d'un DT1.⁸³ Il existe peu de données étayant le rôle d'autres virus, tels que le CMV, les oreillons, la grippe, le rotavirus et le H1N1, dans le développement du DT1.⁷⁴

11. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 est la forme la plus courante de diabète chez l'enfant et l'adolescent, représentant plus de 90 % du diabète juvénile dans la plupart des pays occidentalisés, mais d'autres types de diabète sont également présents, dont le type 2 et le diabète monogénique.⁸⁴ Dans le monde, le DT1 est également l'une des maladies chroniques

les plus courantes de l'enfance. En 2021, on estimait à 108 300 le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de moins de 15 ans recevant un diagnostic de diabète de type 1, et à 651 700 le nombre d'enfants et d'adolescents vivant avec cette maladie dans le monde.^{85,86}

On continue d'observer des variations géographiques importantes dans l'incidence de DT1 juvénile (figure 1),^{85,86,87,88} de 1,9 à 2,2 pour 100 000 années-personnes en Chine⁸⁹ et au Japon,^{87,90} respectivement, à 52,2 pour 100 000 en Finlande,⁹¹ où l'incidence la plus élevée est observée depuis plusieurs décennies.⁹² À noter que quatre des dix principaux pays où l'incidence de DT1 juvénile est la plus élevée mentionnés dans la dernière édition de l'Atlas mondial du diabète de la Fédération internationale du diabète, comprennent les populations non européennes de l'Algérie, de l'Arabie saoudite, du Koweït et du Qatar.⁸⁶ Si l'on tient compte des tendances mondiales du DT1 juvénile, il est important de noter que malgré les améliorations récentes quant aux données disponibles en provenance des pays à revenus faibles et intermédiaires,^{93,94} la plupart des données disponibles sur l'incidence mondiale du DT1 proviennent de pays très développés,⁸⁶ et l'incidence relativement faible de DT1 dans les pays à revenus faibles et intermédiaires doit être évaluée dans le contexte de taux de mortalité plus élevés et de détection de cas plus faible.^{85,95}

Outre les différences marquées en matière d'incidence entre les pays, d'importantes variations géographiques ont également été observées au sein des pays eux-mêmes.^{96,97,98,99,100} Des études menées auprès de populations hétérogènes ont fait apparaître des différences significatives dans l'incidence par origine ethnique, ce qui pourrait contribuer à la variation géographique à l'intérieur des pays et entre les pays. Par exemple, dans l'étude SEARCH menée aux États-Unis, une incidence plus élevée de DT1 a été systématiquement observée chez les Blancs non hispaniques par rapport aux jeunes hispaniques, noirs et amérindiens âgés de moins de 20 ans.^{101,102}

Cependant, une étude portant sur des populations génétiquement similaires vivant dans des pays dont l'environnement était différent a révélé que ces populations avaient des taux d'incidence de DT1 juvénile différents,^{96,103} ce qui suggère qu'une combinaison de différences environnementales et génétiques est plus susceptible d'expliquer la variation géographique. Des résultats divergents ont été rapportés sur l'association entre une incidence plus élevée de DT1 juvénile et des caractéristiques environnementales comme le degré d'urbanité, la densité de population, le statut socio-économique du quartier, la latitude plus importante ou la distance à l'équateur.^{97,98,99,100,103} Les facteurs qui sous-tendent les différences géographiques dans l'incidence de DT1 juvénile restent mal compris.^{104,105}

Dans l'ensemble, il n'y a pas de différence significative dans l'incidence de DT1 juvénile selon le sexe,^{106,107,108} bien qu'une incidence légèrement plus élevée ait été signalée chez les garçons dans certaines populations à incidence modérée à élevée.^{93,109} Pourtant, au-delà de l'âge de 15 ans, il y a une prépondérance masculine dans l'incidence de DT1.¹¹⁰

L'incidence de DT1 juvénile varie selon l'âge, de nombreuses populations signalant un pic d'apparition dans la tranche de 10 à 14 ans.^{94,95,108,109} Néanmoins, en Finlande, le pic d'apparition se situe entre les âges de cinq et neuf ans, et dans certains pays, une baisse du pic d'âge de l'incidence a été observée ces dernières années.⁸⁵

En dépit d'une variation mondiale importante de l'incidence de DT1 juvénile, une tendance à la hausse a été observée dans la plupart des populations, avec une augmentation de l'incidence de 3 à 4 % par an en moyenne.^{85,94,100,111} Toutefois, plus récemment, un ralentissement de cette tendance haussière et un plateau ont été signalés par plusieurs pays à incidence modérée à élevée, dont l'Allemagne,¹¹³ l'Australie,¹⁰⁸ l'Autriche,¹¹² la Finlande,⁹¹ l'Irlande,¹⁰⁹ la Nouvelle-Zélande¹¹⁴ et la Suède.^{110,111} Il est intéressant de noter qu'un schéma sinusoïdal avec des intervalles de quatre à six ans entre les pics d'incidence a été rapporté dans certains pays européens et en Australie,^{17,111,115,116} sans pouvoir expliquer ce schéma non linéaire. Remarquons que la tendance cyclique de l'incidence observée dans ces pays est distincte de la saisonnalité bien établie de l'incidence de DT1 juvénile, des pics annuels étant depuis longtemps observés pendant les mois d'automne et d'hiver plus froids.^{109,117,118,119,120}

Une analyse plus approfondie des tendances temporelles de l'incidence de DT1 juvénile selon le sexe, le groupe d'âge au moment du diagnostic et l'origine ethnique ajoute de la complexité à l'évolution de l'épidémiologie de DT1 juvénile. Dans de nombreuses populations, une tendance à la hausse similaire a été observée tant chez les garçons que chez les filles et dans toutes les tranches d'âge.⁸⁵ Toutefois, on a constaté en Irlande un taux d'augmentation plus élevé chez les filles que chez les garçons, en particulier chez les 10-14 ans par rapport aux tranches d'âge plus jeunes.¹⁰⁹ Depuis les premiers rapports à la fin des années 1990, faisant état d'un taux d'augmentation plus élevé chez les moins de cinq ans,^{121,122} un taux d'incidence décroissant chez les plus jeunes a récemment été signalé en Australie¹⁰⁸, en Autriche¹¹² et en Finlande.⁹¹ La tendance à la baisse de l'incidence chez les enfants jusqu'à quatre ans a été suggérée pour expliquer le nivellement de l'incidence globale de DT1 juvénile observée en Autriche¹¹² et en Finlande.⁹¹ Remarquons notamment que l'étude SEARCH menée aux États-Unis, l'une des rares études mondiales à examiner les tendances des taux d'incidence de DT1 juvénile selon l'origine ethnique, a récemment montré que le taux d'augmentation est plus élevé chez les jeunes noirs et hispaniques que chez les jeunes blancs non hispaniques.¹⁰² Des différences d'incidence selon l'appartenance ethnique ont également été observées en Nouvelle-Zélande.¹¹⁴

L'épidémiologie du DT1 juvénile continue de changer et d'évoluer, des différences marquées étant toujours observées entre les différents pays et les groupes démographiques dans ces pays. La collecte systématique et harmonisée de données basées sur la population fiables est essentielle pour le suivi continu des modèles et des tendances mondiaux du DT1 juvénile.

Par exemple, des études épidémiologiques récentes menées pendant la pandémie de COVID-19 ont optimisé l'utilisation de méthodes de collecte de données robustes bien établies et permis de signaler rapidement les changements concomitants dans l'épidémiologie du DT1. Une incidence accrue de DT1 pédiatrique simultanément à la pandémie de COVID-19 a été signalée en Allemagne et aux États-Unis,^{123,124,125} fournissant de nouvelles indications mécanistes biologiquement plausibles sur l'étiologie et/ou le tableau clinique de la maladie.¹²⁶ Il est possible que la hausse de l'incidence soit due à une maladie concomitante précipitant le

diagnostic clinique de DT1 plutôt qu'à une évolution du risque de développer un DT1, car cela prend souvent des années.

Ces données et l'analyse des tendances et des modèles d'incidence sont essentielles pour éclairer la planification des services de santé locaux et les modèles de soins dans chaque pays, et fournir des indices concomitants spécifiques à la population afin d'aider à mieux comprendre les déterminants environnementaux potentiellement modifiables du DT1 juvénile et orienter les efforts visant à réduire son incidence. Récemment, un nouveau modèle, le Type 1 Diabetes Index, a été élaboré sur la base des données disponibles pour estimer la prévalence, l'incidence, la mortalité associée et l'espérance de vie dans le DT1. Les prévisions pour 2040, sur la base de résultats de 2021, incluent une augmentation des cas prévalents de 8,4 millions d'individus dans le monde à 13,5-17,4 millions, la plus forte augmentation relative étant dans les pays à revenus faibles et intermédiaires inférieurs. Cet outil pourrait jouer un rôle essentiel dans le soutien aux prestations de santé, la sensibilisation et les décisions de financement pour le DT1.¹²⁷

Les recherches futures sur l'épidémiologie des facteurs de la petite enfance et leur association avec l'incidence de DT1 juvénile¹²⁸ et l'application de nouvelles méthodes et technologies¹²⁹ fourniront des connaissances nouvelles et compléteront la surveillance continue de l'incidence de DT1 juvénile.

12. PATHOGENÈSE DU DT2

Le DT2 se caractérise par une hyperglycémie causée par une insulino-résistance et une altération relative de la sécrétion d'insuline ayant pour origine un dysfonctionnement des cellules β dû à une anomalie génétique innée ou acquise suite à une toxicité du glucose, une lipotoxicité ou d'autres mécanismes. L'étiologie comprend la contribution de composantes génétiques et physiologiques, des facteurs liés au mode de vie tels qu'un apport énergétique excessif, une activité physique insuffisante et un comportement sédentaire accru.⁴ La pathogenèse du diabète de type 2 varie d'un individu à l'autre et est compliquée par l'hétérogénéité du degré d'insulino-résistance et de carence en insuline, les influences génétiques et environnementales, ainsi que les comorbidités (hypertension, hyperlipidémie et obésité notamment).¹³⁰ L'insulino-résistance périphérique est une caractéristique clé qui survient au début de l'évolution de la maladie et est initialement compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline qui se reflète dans l'hyperinsulinémie.¹³⁰ Une hyperglycémie prolongée dans le temps entraîne l'épuisement des cellules β et un déclin de la sécrétion d'insuline (toxicité du glucose). En général, le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent se caractérise sur le plan clinique par l'insulino-résistance, ainsi que d'autres caractéristiques du syndrome métabolique qui sont communément présents, y compris l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'acanthosis nigricans, la stéatose hépatique et le syndrome des ovaires polykystiques.¹³¹ De plus amples détails sur la pathogenèse et la prise en charge sont abordés dans le chapitre 3 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent.

13. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DT2

Autrefois une maladie rare chez les personnes jeunes, le diabète de type 2 devient de plus en plus fréquent et représente une proportion importante du diabète juvénile chez certaines populations à risque. L'incidence et la prévalence mondiales du DT2 chez l'enfant et l'adolescent varient considérablement d'un pays, d'une catégorie d'âge et d'un groupe ethnique à l'autre.^{132,133,134,135,136,137} L'incidence et la prévalence du DT2 sont les plus élevées chez les jeunes d'origines ethniques minoritaires,¹⁰² probablement en raison de nombreux facteurs dont la génétique, les caractéristiques métaboliques, les influences culturelles/environnementales, l'accès aux soins de santé ainsi que leur qualité.^{138,139}

14. DIABÈTE MONOGÉNIQUE

Une forme familiale de diabète « léger » (hyperglycémie modérée) non cétosique se manifestant au cours de l'adolescence ou à l'entrée dans l'âge adulte,^{140,141} initialement désignée par le terme « MODY », est maintenant reconnue comme un groupe de troubles qui résultent de mutations hétérozygotes dominantes dans les gènes importants pour le développement ou la fonction des cellules β .^{141,142} Malgré la description classique du MODY comme un trouble avec une apparition avant l'âge de 25 ans, un héritage autosomique dominant et un diabète non cétosique,^{142,143} les tableaux cliniques du DT1, du DT2 et du diabète monogénique se chevauchent clairement. En conséquence, le diabète monogénique peut être mal diagnostiqué et mal traité. L'étiologie, le diagnostic et la prise en charge du diabète monogénique sont décrits en détail dans le chapitre 5 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diagnostic et la prise en charge du diabète monogénique chez l'enfant et l'adolescent.

15. DIABÈTE SUCRÉ NÉONATAL (DSN)

Le DT1 se présente rarement dans la première année de vie, particulièrement avant l'âge de six mois.^{144,145} Chez les très jeunes nourrissons de moins de six mois, il est probable que la cause soit monogénique à plus de 80 %, ¹⁴⁶ les mutations des cellules β /canaux potassiques étant les plus fréquentes. Une petite minorité de DSN s'explique par des mutations rares dans les gènes du système immunitaire, y compris des mutations du facteur de transcription FOXP3 dans le cadre du syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX).¹⁴⁷ Les tests génétiques sont indiqués chez les personnes de moins de six mois diagnostiqués, car ils sont susceptibles de détecter la cause et peuvent permettre de changer de traitement.^{147,148,149,150} De plus amples détails sur la base génétique du diabète sucré néonatal sont fournis dans le chapitre 4 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diagnostic et la prise en charge du diabète monogénique chez l'enfant et l'adolescent.

16. DIABÈTE MITOCHONDRIAL

Le diabète mitochondrial est couramment associé à la surdité neurosensorielle (ou perte d'audition sensorineurale) et se caractérise par une défaillance progressive non auto-immune des cellules β .^{151,152} La transmission de mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) maternel peut résulter en un diabète d'hérédité maternelle. La mutation la plus fréquente se produit à la position 3243 dans le gène de la leucine de l'ARNt, conduisant à une transition de A à G.^{153,154} Le diabète mitochondrial peut présenter des phénotypes variables, allant de l'apparition aiguë avec ou sans ACD à une apparition plus progressive ressemblant à un DT2. La maladie se manifeste généralement chez les jeunes adultes, mais peut survenir chez les enfants et les adolescents, dont la prévalence de perte auditive est inférieure à celle des adultes.¹⁵⁵

17. DIABÈTE LIÉ À LA MUCOVISCIDOSE

Le diabète lié à la mucoviscidose est la comorbidité la plus fréquente associée à la mucoviscidose. La physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose est principalement due à une carence insulinaire, ainsi qu'à une carence en glucagon et à une insulino-résistance variable (en particulier pendant une maladie aiguë, secondaire aux infections et aux médicaments tels que bronchodilatateurs et glucocorticoïdes). Les autres facteurs contributifs sont notamment : nécessité d'un apport calorique élevé, gastroparésie, altération de la motilité intestinale et maladie hépatique.¹⁵⁶ La mucoviscidose est associée à une détérioration progressive de la tolérance au glucose avec l'âge, y compris une glycémie intermédiaire (INDET) suivie d'une intolérance au glucose et enfin d'un diabète. Un diabète lié à la mucoviscidose précoce se caractérise par une glycémie à jeun normale, mais une hyperglycémie à jeun se développe au fil du temps. Il survient habituellement à l'adolescence et à l'entrée dans l'âge adulte,¹⁵⁷ mais peut survenir à tout âge. Le tableau peut être asymptomatique, insidieux, associé à un faible gain de poids¹⁵⁸ ou précipité par une insulino-résistance associée à une infection/au recours aux glucocorticoïdes. Les taux de détection du diabète lié à la mucoviscidose varient selon les pratiques de dépistage.¹⁵⁹ Le diagnostic de ce type de diabète est posé dès qu'une personne atteinte de mucoviscidose remplit pour la première fois les critères diagnostiques du diabète, même si l'hyperglycémie diminue par la suite. Il est un mauvais signe pronostique et est associé à une morbidité et une mortalité accrues notamment avant la mise en œuvre d'un dépistage systématique de ce type de diabète et le recours précoce à l'insulinothérapie.¹⁶⁰ Un diabète lié à la mucoviscidose mal contrôlé interfère avec les réponses immunitaires à l'infection et favorise le catabolisme protéique.^{159,161} Le dépistage annuel du diabète lié à la mucoviscidose devrait débuter au moins dès dix ans chez toutes les personnes ayant une mucoviscidose et qui ne présentent pas un diabète lié à la mucoviscidose. Il doit être effectué par une HGPO à deux heures avec 75 g de glucose (1,75 g/kg).³ Vous trouverez une discussion plus complète sur le diabète lié à la mucoviscidose au chapitre 5 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète lié à la mucoviscidose chez l'enfant et l'adolescent.

18. HÉMOCHROMATOSE ET DIABÈTE

L'hémochromatose est un trouble héréditaire ou secondaire causé par un stockage excessif de fer entraînant des lésions multiples des organes.¹⁶² L'hémochromatose primaire est une maladie autosomique récessive qui se manifeste par une cirrhose du foie, un dysfonctionnement cardiaque, une hypothyroïdie, un diabète et un hypogonadisme. L'hémochromatose secondaire peut se développer chez les personnes ayant reçu plusieurs transfusions de globules rouges.¹⁶³ Le diabète associé à l'hémochromatose est principalement dû à la perte de la capacité de sécrétion d'insuline des cellules β lésées, l'insulino-résistance jouant un rôle secondaire. La prévalence du diabète dans cette population n'est pas bien caractérisée et a probablement été sous-estimée.¹⁶⁴

19. DIABÈTE INDUIT PAR DES MÉDICAMENTS ET DES TOXINES

Une gamme d'agents pharmacologiques inhibent la sécrétion d'insuline (par exemple, propranolol) et/ou son action (par exemple, glucocorticoïdes, agents antipsychotiques), tandis que d'autres (inhibiteurs de la calcineurine, pentamidine, etc.) peuvent causer des dommages permanents aux cellules β .^{3,165,166,167}

En neurochirurgie, de fortes doses de dexaméthasone sont fréquemment utilisées pour prévenir l'œdème cérébral. Le stress supplémentaire d'une intervention chirurgicale peut s'ajouter à l'insulino-résistance induite par les médicaments et provoquer une carence relative en insuline, suffisante pour provoquer un diabète transitoire. L'hyperglycémie peut être exacerbée si d'importants volumes de dextrose intraveineux sont administrés pour la prise en charge du diabète insipide. Une perfusion intraveineuse d'insuline est la méthode optimale pour contrôler l'hyperglycémie, qui est habituellement transitoire. En oncologie, les protocoles qui emploient la L-asparaginase, les glucocorticoïdes à forte dose, la cyclosporine ou le tacrolimus (FK506) peuvent être associés à un diabète secondaire ou transitoire. La L-asparaginase provoque habituellement une forme de diabète réversible.¹⁶⁸ Le tacrolimus et la cyclosporine peuvent causer une forme de diabète permanente, probablement en raison de la destruction des cellules des îlots.¹⁶⁹ Souvent, le diabète est cyclique et lié aux cures de chimiothérapie, surtout si celles-ci sont associées à de fortes doses de glucocorticoïdes. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires peuvent provoquer une forme particulière de diabète auto-immun caractérisé par une perte rapide de la fonction des cellules β .¹⁷⁰ Après une greffe d'organe, le diabète survient le plus souvent avec la prise de glucocorticoïdes à forte dose et de tacrolimus ; le risque est accru chez les personnes souffrant d'obésité préexistante.^{171,172,173} Le diabète peut également être induit par des antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, quétiapine et ziprasidone notamment) qui peuvent être associés à la prise de poids. Chez l'enfant et l'adolescent, le recours aux antipsychotiques a été associé à un risque de diabète non auto-immun plus de trois fois plus élevé et le risque était significativement plus élevé avec l'augmentation de la dose cumulée.¹⁷⁴ Chez les jeunes canadiens atteints de diabète

médicamenteux, les facteurs de risque de DT2 (antécédents familiaux de DT2, obésité, origine ethnique non caucasienne, acanthosis nigricans) étaient moins fréquemment observés que chez les jeunes atteints de DT2.¹⁷⁵

20. HYPERGLYCÉMIE DE STRESS

L'hyperglycémie qui survient en réponse au stress est transitoire chez les personnes sans diabète connu. Les cas d'hyperglycémie de stress rapportés chez des enfants se présentant aux urgences pouvaient atteindre 5 %, et étaient associés à une pathologie aiguë ou une septicémie, des blessures traumatiques, des crises fébriles, des brûlures et une température corporelle élevée (> 39 °C).^{176,177,178,179}

Cependant, l'incidence d'hyperglycémie sévère ($\geq 16,7$ mmol/l ou 300 mg/dl) était < 1 % et près des deux tiers des personnes avaient bénéficié d'interventions influençant le métabolisme du glucose avant l'évaluation, suggérant une étiologie en partie iatrogène.¹⁸⁰

L'incidence signalée de la progression vers un diabète manifeste varie de 0 à 32 %.^{181,182,183,184,185,186,187} Les enfants présentant une hyperglycémie secondaire sans maladie grave concomitante étaient plus susceptibles de développer un diabète que ceux présentant une maladie grave.¹⁸⁸ Comme on pouvait s'y attendre, le dépistage des auto-anticorps associés au diabète avait une valeur prédictive positive et négative élevée pour le développement de DT1 chez les enfants présentant une hyperglycémie de stress.¹⁸⁵ Chez les enfants ayant subi de graves brûlures, l'insulinorésistance peut persister jusqu'à trois ans.¹⁷⁸

21. CONCLUSION

Le diabète juvénile est une affection hétérogène dont le tableau clinique et la progression peuvent considérablement varier. La classification est importante pour déterminer le traitement mais, chez certaines personnes, le chevauchement de caractéristiques cliniques ne permet pas de déterminer le type de diabète au moment du diagnostic. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie ainsi que des caractéristiques génétiques des différents types de diabète juvénile et des marqueurs sont disponibles pour faciliter cette tâche. Ces dernières années, des recherches ont été menées dans le monde entier pour combiner les caractéristiques génétiques, cliniques et physiopathologiques afin de mieux définir les différents types de diabète juvénile, ce qui nous rapproche de l'objectif d'optimisation des approches thérapeutiques personnalisées. Le défi à relever dans les années à venir consiste à faire en sorte que ces progrès touchent les jeunes du monde entier.

Références:

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

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

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

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