

# ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

## बच्चों और किशोरों में टाइप 1 मधुमेह (डायबिटीज) के चरण

टाइप 1 मधुमेह (T1D) के चरण DKA को रोकने के वैश्विक प्रयासों के लिए साझा आधार प्रदान करते हैं और बच्चों और किशोरों में रोग की प्रगति को विलंबित करते हैं: ISPAD सर्वसम्मति दिशानिर्देश।

Rachel E J Besser<sup>\*1</sup> | Kirstine J Bell<sup>\*2</sup> | Jenny J Couper<sup>3,4</sup> | Anette-G Ziegler<sup>5</sup> |  
Diane K Wherrett<sup>6</sup> | Mikael Knip<sup>7</sup> | Cate Speake<sup>8</sup> | Kristina Casteels<sup>9,10</sup> |  
Kimberly A. Driscoll<sup>11,12</sup> | Laura Jacobsen<sup>12</sup> | Maria E Craig<sup>13-15</sup> | Michael J Haller<sup>12@</sup>

\*इन दिशानिर्देशों में सह-प्रथम लेखकों के रूप में समान रूप से योगदान दिया।  
@संबंधित लेखक.

<sup>1</sup>Wellcome Centre for Human Genetics, NIHR Biomedical Research Centre, University of Oxford

<sup>2</sup>Charles Perkins Centre and Faculty Medicine and Health, University of Sydney, Australia

<sup>3</sup>Womens and Childrens Hospital, South Australia.

<sup>4</sup>Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia

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

<sup>6</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>7</sup>Children's Hospital, University of Helsinki, Finland

<sup>8</sup>Center for Interventional Immunology, Benaroya Research Institute at Virginia Mason, USA

<sup>9</sup>Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

<sup>10</sup>Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

<sup>11</sup>Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, USA

<sup>12</sup>Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of Florida, USA

<sup>13</sup>The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

<sup>14</sup>Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia

<sup>15</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales

**हित का संघर्ष**: लेखकों ने हितों का कोई संघर्ष न होने की घोषणा की है।

## 1. परिचय

यह दिशानिर्देश टाइप 1 मधुमेह (T1D) के चरणों पर 2018 ISPAD सर्वसम्मति दिशानिर्देश को अपडेट और बदलने के रूप में कार्य करता है। इसमें, हम T1D जोखिम के लिए बच्चों की जांच हेतु अनुशंसाओं का साक्ष्य-आधारित सारांश प्रदान करते हैं और चरण 3 T1D में प्रगति को विलंबित करने और चरण 3 रोग वाले लोगों में बीटा सेल की कार्यप्रणाली को बनाए रखने के लिए डिज़ाइन किए गए क्लिनिकल परीक्षणों के संभावित अवसरों पर चर्चा करते हैं। हम ग्रेडिंग साक्ष्य A से E तक के लिए फिर से अमेरिकन डायबिटीज एसोसिएशन के मेट्रिक्स का उपयोग करते हैं। हम मानते हैं कि कम आय वाले देशों में स्क्रीनिंग की सुविधा नहीं दी जा सकती, जहां प्राथमिकताएं भिन्न हो सकती हैं।

## 2. नया क्या है

- चरण 1, 2, 3 और 4 T1D का इस्तेमाल क्लिनिकल, अनुसंधान और नियामक परिस्थितियों में किया जा रहा है
- T1D के बढ़ते जोखिम को निर्धारित करने के लिए सामान्य लोगों की स्क्रीनिंग के लिए कार्यक्रम
- रोग के सभी चरणों में बढ़ रही रोग की प्रक्रिया में देरी लाने की कोशिश करने के लिए सहयोगात्मक T1D नेटवर्क परीक्षण से हस्तक्षेप
- T1D का पूर्वानुमान करने के उपकरण और हस्तक्षेपों के प्रत्युत्तर में सुधार हो रहा है
- U.S. फूड एंड ड्रग एडमिनिस्ट्रेशन (FDA) द्वारा एंटी-CD3 मोनोक्लोनल एंटीबॉडी (टेप्लिजुमैब) का चरण 2 से चरण 3 T1D तक प्रगति में देरी के लिए उपयोग हेतु मूल्यांकन किया जा रहा है

### 3. अधिशासी सारांश: अनुशासण और सिद्धांत

- ऐसे लोगों में T1D विकसित होने का ~15 गुना जोखिम बढ़ जाता है, जिनके T1D वाले पहली डिग्री के रिश्तेदार हों। **A**
- दो या दो से अधिक आइलेट स्वप्रतिपिंड और नॉर्मोग्लाइसीमिया वाले लोगों में चरण 1 T1D होता है। **A**
- जिनके पास एक आइलेट स्वप्रतिपिंड है ऐसे ~15% की तुलना में, अनेक आइलेट स्वप्रतिपिंड वाले अधिकांश युवा (80->90%) 15 वर्षों के भीतर चरण 3 में प्रगति करते हैं। **A**
- T1D के पारिवारिक इतिहास वाले लोगों और सामान्य जनसंख्या के बीच प्रगति दर समान है। **A**
- लक्षित जांच और अनुवर्ती कार्रवाई से चरण 1, चरण 2, और पूर्व-लक्षण चरण 3 मधुमेह वाले व्यक्तियों की पहचान करती है, मधुमेह केटोएसिडोसिस (DKA) की घटनाओं को कम करता है, अस्पताल में भर्ती होने की दरों को कम करता है, और लोगों को बीटा सेल के नुकसान को रोकने या विलंबित करने के लिए चल रहे अध्ययन के लिए निर्देशित करता है। **A**
- आनुवंशिक और स्वप्रतिपिंड परीक्षण के संयोजन का उपयोग करते हुए सामान्य जनसंख्या स्क्रीनिंग कार्यक्रम से उच्च जोखिम वाले बच्चों की पहचान की जा सकती है। **A**
- सामान्य जनसंख्या और लक्षित स्क्रीनिंग दोनों को स्वप्रतिपिंड के साथ पहचाने जाने वालों के लिए शिक्षा और चयापचय निगरानी कार्यक्रमों के साथ जोड़ा जाना चाहिए। **B**
- जैसे-जैसे प्रगति में देरी करने की क्षमता वाली इम्यूनोथैरेपी को नियामक निकायों द्वारा स्वीकृत और स्क्रीनिंग से संबंधित आर्थिक मुद्दों को अनुकूलित किया जाएगा, जैसे-जैसे आइलेट ऑटोएंटीबॉडी के लिए सामान्य बाल चिकित्सा हेतु स्क्रीनिंग को कई क्षेत्रों में लागू किए जाने की उम्मीद है। **E**
- उन लोगों की उपलब्ध रोकथाम अध्ययनों के संबंध में जानकारी तक पहुंच होनी चाहिए, जिनकी T1D के आनुवंशिक या प्रतिरक्षात्मक मार्करों के लिए सकारात्मक पहचान होती है, भले ही उनकी अनुसंधान या समुदाय आधारित स्क्रीनिंग कार्यक्रमों के जरिए पहचान हुई हो। **E**

- रोकथाम परीक्षणों में भर्ती से पहले 2 या अधिक आइलेट स्वप्रतिपिंड वाले व्यक्तियों में बीमारी को चरणबद्ध करने के लिए OGTT की सिफारिश की जाती है, और प्रगति के जोखिम पर लोगों को परामर्श देने के लिए इसका उपयोग किया जा सकता है। **E**
- फ़िंगरस्टिक ब्लड ग्लूकोज, HbA1c, और कंटीन्यूअस ग्लूकोज मॉनिटरिंग (CGM) की खुद से मॉनिटरिंग का रोग की प्रगति को बताने के लिए उपयोग किया जा सकता है और इस पर वहां विचार किया जा सकता है, जहां OGTT अव्यावहारिक है या उपलब्ध नहीं है। **E**
- फ़िंगरस्टिक ब्लड ग्लूकोज परीक्षण या CGM सरल उपाय है जिसे परिवारों को सिखाया और प्रदान किया जा सकता है जिससे DKA को रोकने के लिए वास्तविक समय की जानकारी मिल सकती है। **E**
- जैसे-जैसे स्क्रीनिंग कार्यक्रमों का विस्तार बढ़ता है, «प्रारंभिक» और «बाद के» चरण 2 और «बिना लक्षण वाले» या «लक्षणात्मक» चरण 3 मधुमेह वाले व्यक्तियों की अधिक सामान्य रूप से पहचान की जाएगी और अतिरिक्त उप-वर्गीकरण या चरणों को अपनाने की संभावना है (उदाहरण के लिए चरण 3a [बिना लक्षण वाले] या चरण 3b [लक्षणात्मक])। **E**

#### 3.1 T1D के चरण

चित्र 1 में दिखाए गए अनुसार, T1D का चार चरणों में वर्णन किया गया है।

**चरण 1** मल्टीपल आइलेट स्वप्रतिपिंड, सामान्य ब्लड ग्लूकोज, पूर्व-लक्षणात्मक

**चरण 2** मल्टीपल आइलेट स्वप्रतिपिंड, ग्लूकोज के प्रति असामान्य सहिष्णुता, आम तौर पर पूर्व-लक्षणात्मक

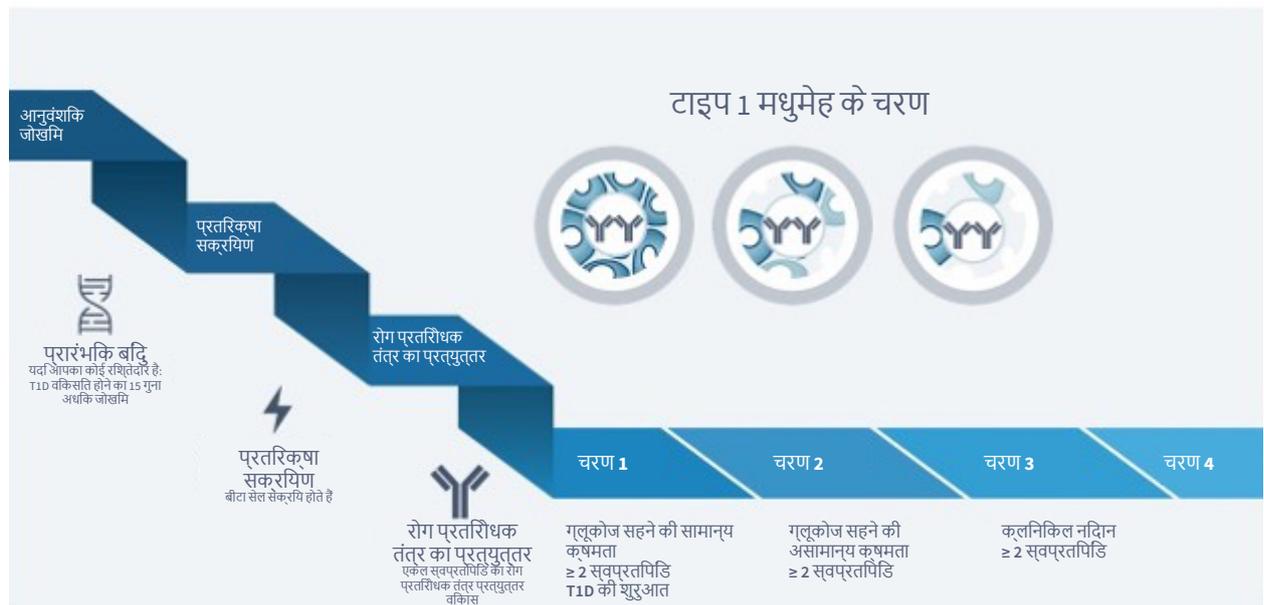
**चरण 3** ADA डायग्नोस्टिक थ्रेशहोल्ड से ऊपर ब्लड ग्लूकोज (उदाहरण के लिए «हाल में T1D का निदान»)

**चरण 4** लंबे समय से T1D

ऐसे लोगों का अनुपात जिनमें प्रतिरक्षा सक्रियण और आइलेट ऑटोइम्यूनिटी के विकास के लिए परिवर्तनीय दरों पर T1D प्रगति का आनुवंशिक तौर पर जोखिम बढ़ा हुआ है। 2 या अधिक आइलेट स्वप्रतिपिंड का विकास (चरण 1), खासकर बच्चों में, जिसके बाद डिस्लाइसीमिया (चरण 2) होता है, हालांकि अगर प्रगति

आकृति 1. T1D के चरण (DiabetesTrialNet.org)।

## टाइप 1 मधुमेह रोग की प्रगति



तेजी से हो तो सभी लोगों में इस अवस्था का पता नहीं लगाया जा सकता। जिन लोगों में चरण 3 T1D विकसित हुआ हो वे बिना लक्षण वाले या लक्षणामक हो सकते हैं। पता लगाए गए T1D को चरण 4 के रूप में वर्णित किया जाता है।<sup>ii</sup>

### 3.2 T1D का जोखिम

आम लोगों की तुलना में ऐसे लोगों को आजीवन जोखिम में लगभग 15 गुना वृद्धि होती है, जिनके T1D वाले पहली डिग्री के संबंधी हों और 20 वर्ष की आयु तक T1D का प्रसार क्रमशः ~0.3% की तुलना में ~5% होता है। 1-3 हालांकि नए निदान किए जाने वाले लगभग 85% बच्चों में T1D का पारिवारिक इतिहास नहीं होता।<sup>4,5</sup>

विभिन्न चरण प्रगति के जोखिम को सूचित करते हैं; एक आइलेट स्वप्रतिपिंड वाले बच्चों में ~10 वर्षों के भीतर चरण 3 T1D का 15% जोखिम होता है। 6 इसके विपरीत, चरण 1 पर बच्चों को 44% तक 5 साल का जोखिम है और 80-90% चरण 3 T1D विकसित होने का 15 साल का जोखिम है और चरण 2 के बच्चों में 75% तक 5 साल का जोखिम होता है और चरण 3 T1D का 100% आजीवन जोखिम होता है।<sup>6,9</sup>

#### 3.2.1 आनुवंशिक जोखिम

जीनोम-वाइड एसोसिएशन अध्ययनों के जरिए 70 से अधिक आनुवंशिक T1D प्रकारों की पहचान की गई है। 10 HLA DR और HLA DQ T1D के लिए लगभग आधा आनुवंशिक जोखिम प्रदान करते हैं।<sup>11-13</sup> उच्चतम जोखिम वाले HLA हैप्लोटाइप हैं DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 (DR3-DQ2 के रूप में भी व्यक्त किया जाता है) और DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (DR4-DQ8 के रूप में भी व्यक्त किया जाता है)। आम लोगों में, HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 जीनोटाइप वाले बच्चों में आइलेट ऑटोइम्यूनटी और T1D के लिए ~5% जोखिम होता है।<sup>14-16</sup> HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 वाले फर्स्ट-डिग्री रिश्तेदारों में जोखिम में और वृद्धि होती है जो ~20% तक पहुंचती है।<sup>15,17</sup> गैर-HLA जोखिम वाले जीन द्वारा प्रदान किया गया अतिरिक्त जोखिम मोटे तौर पर अकेले HLA DR-DQ द्वारा प्रदान किए गए के बराबर होता है।<sup>16</sup> उच्चतम गैर-HLA आनुवंशिक योगदान INS और PTPN22 जीन से उत्पन्न होता है।<sup>18</sup> ये और अन्य जोखिम क्षेत्र पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर में शामिल हैं जो आइलेट ऑटोइम्यूनटी और T1D के लिए, विशेष रूप से लोगों में जोखिम अनुमानों में काफी सुधार करने के लिए HLA और गैर-HLA जीन को मिलाते हैं।<sup>16,19,20</sup> विशेष रूप से, आइलेट ऑटोइम्यूनटी विकसित होने का जोखिम युवाओं में उम्र के साथ तेजी से घटता है जैसा कि आनुवंशिक कारकों के प्रभाव से होता है, हालांकि वयस्कों के डेटा की कमी है।<sup>21-23</sup> इसके अलावा, एक बार जब किसी युवा में कई आइलेट ऑटोएंटीबॉडीज विकसित हो जाते हैं, तो HLA और पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर में मधुमेह की प्रगति की दर को स्तरीकृत करने के लिए पूर्वानुमान बताने वाला मान केवल सीमित होता है।<sup>3,24-26</sup>

#### 3.2.2 पर्यावरणीय जोखिम

T1D विकसित करने वाले उच्चतम जोखिम वाले HLA हैप्लोटाइप वाले लोगों के अनुपात में कमी के साथ विश्व स्तर पर T1D की बढ़ती घटनाएं, T1D के रोगजनन में पर्यावरणीय जोखिम के महत्वपूर्ण योगदान पर प्रकाश डालती हैं।<sup>27</sup> अलग-अलग पर्यावरणीय जोखिमों से आइलेट ऑटोइम्यूनटी के विकास और चरण 3 T1D के विकास को चलाने के लिए कई जोखिम वाले जीनों में परस्पर क्रिया की संभावना है। ख्यात जोखिम लोगों में और विभिन्न जीन – पर्यावरण और पर्यावरण – पर्यावरण की पारस्परिक क्रिया के संयोजन में भिन्न होने की संभावना है। पोषण, विकास और संक्रमण का प्रभाव और 'ओमिक बायोलॉजिकल सिस्टम' के साथ उनकी पारस्परिक क्रिया का महामारी विज्ञान और जोखिम वाले समूहों में, जन्म से और हाल ही में गर्भावस्था से अध्ययन में जांच की गई है।<sup>28</sup> शैशवावस्था से आइलेट ऑटोइम्यूनटी की शुरुआत कुछ बच्चों में बहुत शुरुआती जीवन जोखिम को दर्शाती है।<sup>28</sup>

### 3.3 पूर्व-लक्षणामक T1D के लिए स्क्रीनिंग

T1D के जोखिम के लिए स्क्रीनिंग अंतरराष्ट्रीय स्तर पर गति पकड़ रही है। जबकि स्क्रीनिंग पर अभी भी काफी हद तक कार्यान्वयन विज्ञान के अध्ययन सहित, अनुसंधान परीक्षणों के संदर्भ में ही ध्यान केंद्रित किया गया है, लेकिन यह संभव है कि स्क्रीनिंग स्थानीय स्वास्थ्य प्रणालियों में अंतर्निहित देखभाल का मानक बन जाए।

T1D के लिए स्क्रीनिंग और स्टेजिंग के लिए इष्टतम मॉडल अभी भी अस्पष्ट है और अंततः स्क्रीनिंग के उद्देश्य, स्थानीय स्वास्थ्य देखभाल प्रणाली की संरचना और उपलब्ध संसाधन सहित कई कारकों पर निर्भर रहेगा।

#### 3.3.1 स्क्रीनिंग के लक्ष्य

T1D स्क्रीनिंग कार्यक्रमों के लिए दीर्घकालिक दृष्टिकोण जोखिम वाले लोगों की पहचान करना, या प्रारंभिक अवस्था वाले T1D, को विलंब के लिए हस्तक्षेप प्रदान करना, और आखिरकार स्थिति को पूरी तरह से रोकना। हालांकि, अन्य महत्वपूर्ण और वर्तमान में प्राप्त करने योग्य क्लिनिकल लाभ हैं जो स्क्रीनिंग के लिए वर्तमान अनुशंसाओं को संचालित करते हैं, जिनमें शामिल है:

1. DKA और उससे जुड़ी छोटी और लंबी अवधि की रुग्णता और मृत्यु दर को रोकना ;
2. बच्चों और परिवारों को इंसुलिन थेरेपी के आसान परिवर्तन के लिए तैयार करना, और
3. क्लिनिकल परीक्षण द्वारा भर्ती के जरिए अग्रिम निवारक उपचार.

स्क्रीनिंग कार्यक्रम DKA दरों को काफी कम कर देते हैं, आम तौर पर 5% से कम, और लंबी अवधि की अनुवर्ती कारवाई के साथ अस्पताल में भर्ती होने को कम करते हैं।<sup>3,29-32</sup> निदान पर DKA की दरें 15-80% तक दुनिया भर में<sup>33-38</sup> होती हैं, निदान पर DKA की रोकथाम के संभावित आजीवन लाभ होते हैं, जिसमें तीव्र रुग्णता (सेरेब्रल एडिमा, शॉक), तंत्रिका संबंधी हानि और मृत्यु दर से बचाव शामिल है।<sup>39,40</sup> DKA की शुरुआत और DKA के भविष्य के जोखिम,<sup>37,41</sup> गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया 41 और सबॉप्टीमल दीर्घकालिक ग्लाइसेमिक नियंत्रण के बीच गैर-कारण संबंध भी हैं,<sup>42-44</sup> जो बदले में, भविष्य में मधुमेह संबंधी गंभीर जटिलताओं के जोखिम को बढ़ाते हैं।<sup>45</sup> इसके अलावा, सामान्य समुदाय की तुलना में स्क्रीनिंग कार्यक्रमों में बच्चों के लिए निदान पर माता-पिता की चिंता लगभग आधी होती है।<sup>3</sup> समुदाय या आउट पेशेंट स्थानों में परामर्श, इंसुलिन थेरेपी की तैयारी और शिक्षा के लिए दिया गया अतिरिक्त समय, माता-पिता की चिंता को कम करने और रोगसूचक T1D और इंसुलिन की आवश्यकता के परिवर्तन को सुचारु करने में मदद कर सकता है।<sup>13,46</sup>

स्क्रीनिंग क्लिनिकल रोकथाम परीक्षणों में भर्ती के लिए उपयुक्त बच्चों की पहचान भी करती है, जिसमें T1D TrialNet, Type1Screen, INNODIA और GPPAD (मधुमेह की रोकथाम के लिए वैश्विक मंच) जैसे स्क्रीनिंग प्लेटफॉर्म शामिल हैं।

#### 3.3.2 स्क्रीनिंग के लिए लक्षित लोग

T1D रोग प्रक्रिया में हस्तक्षेप की वर्तमान अक्षमता को देखते हुए, इस बारे में अंतरराष्ट्रीय बहस जारी है कि स्क्रीनिंग जनसंख्या-व्यापी होनी चाहिए या प्रथम श्रेणी के परिवार के सदस्यों तक सीमित होनी चाहिए। विशेष रूप से, वर्तमान साक्ष्य बताते हैं कि चरण 1 मधुमेह की पुष्टि होने पर रोग की प्रगति की दर सामान्य आबादी की तुलना में परिवार के सदस्य वाले लोगों के बीच सांख्यिकीय रूप से काफी भिन्न नहीं होती।<sup>6,47</sup> क्लिनिकल देखभाल के हिस्से के रूप में परिवार के सदस्यों के लिए नियमित स्क्रीनिंग को सामान्य जनसंख्या स्क्रीनिंग की दिशा में एक मध्यस्थ कदम के रूप में प्रस्तावित किया गया है।<sup>48</sup> हालांकि, DKA की दर जिन लोगों के T1D वाले पहले डिग्री के रिश्तेदार होते हैं उनके बिना वालों<sup>41,49</sup> की तुलना में कम है और T1D विकसित करने वाले अधिकांश लोगों (कम से कम 85%) में बीमारी का पारिवारिक इतिहास नहीं है, सार्थक DKA रोकथाम के लिए आखिरकार जनसंख्या-व्यापी स्क्रीनिंग की आवश्यकता होगी।<sup>1,2,50</sup>

### 3.3.3 स्क्रीनिंग के तौर-तरीके

वर्तमान में T1D स्क्रीनिंग के लिए उपयोग की जाने वाली दो प्राथमिक कार्यनीतियाँ हैं।

1. जनसंख्या-व्यापी आइलेट ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग
2. जेनेटिक जोखिम-स्तरीकृत आइलेट ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग

आइलेट ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग का लक्ष्य लक्षित आबादी में पूर्व-लक्षण वाले, चरण 1 या 2 मधुमेह, या T1D वाले लोगों की पहचान करना है। आइलेट ऑटोएंटीबॉडी परीक्षण में हुई प्रगति केशिका नमूनों और सूखे रक्त धब्बों का उपयोग करके परीक्षण सहित अल्ट्रा-लो ब्लड वॉल्यूम को सक्षम कर रही है, जिससे घर या सामुदायिक स्थानों में न्यूनतम घाव से संग्रह की सुविधा मिलती है।<sup>51,52</sup> कई समूहों ने ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग करने के लिए इष्टतम आयु निर्धारित करने का प्रयास किया है; अंतरराष्ट्रीय जलवायु अध्ययनों से इकट्ठा किए गए डेटा से पता चलता है कि 3-5 साल की उम्र के बीच एक बार होने वाली ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग की संवेदनशीलता ~35% है और 2-3 साल और 5-7 साल दोनों में बार-बार जनसंख्या स्क्रीनिंग के साथ ~ 50% तक सुधार किया जा सकता है। 21 विशेष रूप से, 2 वर्ष की आयु से नमूनाकरण उन सभी बच्चों को शामिल नहीं करता है जो T1D विकसित करेंगे और छोटे, लेकिन महत्वपूर्ण, बच्चों के समूह को चूक जाता है जो जीवन के पहले 2 वर्षों में तेजी से T1D का विकास करते हैं और जिनके पास संबद्ध रुग्णता के लिए सबसे बड़े जोखिम के साथ DKA की उच्चतम दर है।<sup>35,36,53,54</sup> विशिष्ट स्क्रीनिंग कार्यक्रम विकसित करते समय संवेदनशीलता, विशिष्टता, सार्वजनिक स्वास्थ्य प्राथमिकताओं, लागत और स्थानीय संसाधनों को संतुलित करने के लिए अतिरिक्त अध्ययन और विश्लेषण की आवश्यकता है।

T1D के बढ़े हुए जोखिम वाले बच्चों के समूह की पहचान करने के लिए आनुवंशिक जोखिम कारकों का उपयोग किया जा सकता है, जो आइलेट ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग से सबसे अधिक लाभान्वित होंगे। रोकथाम परीक्षणों के लिए T1D के विकास के उच्चतम जोखिम वाले बच्चों की कुशलता से पहचान करने के लिए इसका उपयोग GPPAD में भी किया गया है (उदाहरण के लिए, प्राथमिक मौखिक इंसुलिन परीक्षण में)।<sup>55</sup>

T1D के पारिवारिक इतिहास के जरिए आनुवंशिक जोखिम का मोटे तौर पर अनुमान लगाया जा सकता है, जैसे कि T1D TrialNet में, या सामान्य आबादी में पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर का उपयोग करके मूल्यांकन किया जाता है। GPPAD सहित कुछ अंतरराष्ट्रीय कार्यक्रम, मौजूदा नवजात स्क्रीनिंग कार्यक्रम के हिस्से के रूप में एकत्र किए गए सूखे रक्त के धब्बों से पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर का मूल्यांकन करते हैं, जिससे मौजूदा बुनियादी ढांचे का लाभ होता है और अतिरिक्त स्क्रीनिंग हस्तक्षेप की आवश्यकता कम हो जाती है। चूंकि पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर एक निरंतर पैमाना है, स्क्रीनिंग प्रयोजन के अनुरूप 'एट-रिस्क' को परिभाषित करने वाली सीमा को बदला जा सकता है। उदाहरण के लिए, जोखिम के आधार पर शिशुओं के शीर्ष 1% से शीर्ष 10% तक की सीमा को कम करना, उनके T1D के जोखिम को 10% से घटाकर 2.4% कर देता है, लेकिन भविष्य में लिए गए मामलों की संख्या ~ 30% से ~ 80% तक बढ़ा देता है।<sup>16,19</sup> किसी उच्च सीमा को अधिक प्रभावी माना जा सकता है अगर प्राथमिक लक्ष्य बच्चों को रोकथाम परीक्षणों में नामांकित करना है, जबकि कम सीमाएं DKA की रोकथाम को प्राथमिकता देने के प्रयासों के लिए बेहतर अनुकूल हो सकती हैं, बशर्ते वे भविष्य के मामलों के अधिक अनुपात को पकड़ पाए।<sup>35,37,53</sup> वर्तमान में T1D के लिए सभी पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर को बड़े पैमाने पर कोकेशियन डेटासेट का उपयोग करके विकसित किया गया है। जबकि कोकेशियन लोगों में T1D के मामले अधिक हैं, उस पॉलीजेनिक जोखिम स्कोर के लिए जो या तो मान्य है, या विशेष रूप से विविध जातियों के लिए विकसित किया गया हो, जनसंख्या-व्यापी नियमित स्क्रीनिंग की आवश्यकता होगी।<sup>56</sup>

### 3.3.4 उच्च आनुवंशिक जोखिम वाले बच्चों में अनुवर्ती कार्रवाई

आनुवंशिक रूप से उच्च जोखिम वाले लोगों में आइलेट ऑटोएंटीबॉडी परीक्षण

की इष्टतम आवृत्ति अस्पष्ट बनी हुई है। क्लिनिकल परीक्षणों ने उच्च आनुवंशिक जोखिम वाले बच्चों में एंटीबॉडी स्क्रीनिंग की विभिन्न आवृत्तियों का उपयोग किया है। कुछ प्रयासों ने जीवन के 2 वर्ष (TEDDY) के जरिए हर 3 महीने में जांच की है, जबकि कुछ वार्षिक एंटीबॉडी प्राप्त करते हैं, और अन्य ने 1 से 5 वर्ष की आयु के बीच कम से कम एक बार का प्रस्ताव दिया है।<sup>55,57-59</sup> चरण 3 T1D में तेजी से प्रगति और गंभीर DKA के बढ़ते जोखिम को देखते हुए बहुत छोटे बच्चों में अधिक लगातार निगरानी फायदेमंद हो सकती है। फिर भी, बार-बार स्क्रीनिंग के आर्थिक और मनोवैज्ञानिक प्रभावों पर हमेशा विचार किया जाना चाहिए।<sup>3,6</sup>

### 3.3.5 आइलेट ऑटोइम्यूनटीटी वाले लोगों में ग्लाइसेमिक के लिए निगरानी

किसी युवा को अनेक आइलेट ऑटोएंटीबॉडी होने के बाद, उन्हें रोग की प्रगति की पहचान करने के लिए ग्लाइसेमिक स्टेजिंग और निरंतर निगरानी की पेशकश की जानी चाहिए। उन प्रयासों की तीव्रता परिवार के लक्ष्यों या किसी संबंधित शोध अध्ययन पर निर्भर होगी और संसाधन उपलब्धता से प्रभावित होगी। रोकथाम परीक्षण में संभावित समावेश के लिए मंचन करने वालों को आम तौर पर एक OGTT की आवश्यकता होती है (अगला खंड देखें)। जबकि, जिन बच्चों की पहचान या निगरानी किसी शोध स्थान के बाहर की जाती है, उनके लिए कम गहन तरीके उपयुक्त हो सकते हैं। यहां, चरण 3 T1D के भविष्य के जोखिम, ग्लाइसेमिक निगरानी के विकल्प, हाइपरग्लाइसीमिया के संकेतों और लक्षणों की पहचान कैसे करें, इंसुलिन थेरेपी के लिए एक सहज परिवर्तन की तैयारी और DKA को रोकने के बारे में परिवारों को परामर्श देने का लक्ष्य होना चाहिए।

### 3.3.6 ओरल ग्लूकोज टॉलरेंस टेस्ट (OGTT)

अनेक ऑटोएंटीबॉडी की स्थिति में, 1.75 g/kg (अधिकतम 75 g) मौखिक ग्लूकोज देने के बाद मानक 2 घंटे का OGTT रोग की स्टेजिंग के लिए स्वर्ण मानक परीक्षण बना हुआ है<sup>58</sup> (उपयुक्त 'मधुमेह के चरण' अनुभाग को देखें)। इसके साथ ही,  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ) के ग्लूकोज मूल्यों को ग्लूकोज देने के बाद 30, 60, और 90 मिनट के बाद प्राप्त किया जाता है, जिसका प्रगति के जोखिम को बताने के लिए अनुसंधान स्थान में उपयोग किया जाता है।<sup>60,61</sup>

फास्टिंग प्लाज्मा ग्लूकोज (FPG) के लिए श्रेणियां निम्नानुसार परिभाषित की गई हैं:

- FPG  $< 5.6 \text{ mmol/L}$  ( $< 100 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 1 (सामान्य फास्टिंग ग्लूकोज)
- FPG  $5.6\text{--}6.9 \text{ mmol/L}$  ( $100\text{--}125 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 2 (इम्पेयर्ड फास्टिंग ग्लूकोज)
- FPG  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 3 T1D

2-ऑवर प्लाज्मा ग्लूकोज (FPG) के लिए श्रेणियां निम्नानुसार परिभाषित की गई हैं:

- 2-ऑवर ग्लूकोज  $< 7.8 \text{ mmol/L}$  ( $< 140 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 1 (सामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता)
- 2-ऑवर ग्लूकोज  $7.8\text{--}11.1 \text{ mmol/L}$  ( $140\text{--}199 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 2 (इम्पेयर्ड ग्लूकोज सहिष्णुता)
- 2-ऑवर ग्लूकोज  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ) = चरण 3 T1D

अनेक आइलेट ऑटोएंटीबॉडी की उपस्थिति में, उम्र, लिंग, C- पेप्टाइड, इंसुलिनोमा-एसोसिएटेड-2 स्वप्रतिपिंड (IA-2A), HbA1c और BMI जैसे अन्य आंकड़ों को जोड़ने से स्कोर की गणना की सुविधा मिलती है जो चरण 3 T1D में प्रगति के जोखिम के बारे में जानकारी प्रदान करता है। इनमें 5-टाइमपॉइंट डायबिटीज प्रिवेंशन ट्रायल-टाइप 1 रिस्क स्कोर (DPTRS),<sup>62,63</sup> 2-टाइमपॉइंट DPTRS60<sup>64</sup> और इंडेक्स 60<sup>65</sup> और सिंगल टाइमपॉइंट M120<sup>66</sup> शामिल है। इन अंकों की कार्यक्षमता समान स्तर पर होती है और अकेले इम्पेयर्ड ग्लूकोज टॉलरेंस (IGT) का उपयोग करने से बेहतर हैं।<sup>64</sup> हालांकि, वे मुख्य रूप से देशांतरिय प्राकृतिक इतिहास अध्ययन से अनुसरण करके प्रथम श्रेणी के

रिश्तेदारों से डेटा का उपयोग करके विकसित किए गए हैं।<sup>62-68</sup> M120 एक अपवाद है जो सामान्य जनसंख्या से बच्चों के डेटा का अतिरिक्त रूप से उपयोग करता है।<sup>66</sup>

जबकि OGTT की सिफारिश बच्चों और युवाओं के स्टेजिंग के लिए स्वर्ण मानक के रूप में की जाती है, विशेष रूप से वे जो हस्तक्षेप परीक्षणों में प्रवेश चाहते हैं, लेकिन यह हमेशा संभव या स्वीकार्य नहीं होता।<sup>69</sup> वैकल्पिक तरीकों पर आगे चर्चा की गई है (तालिका 1)।

### 3.3.7 ग्लाइकोसिलेटेड हीमोग्लोबिन (HbA1c)

HbA1c मधुमेह की प्रारंभिक शुरुआत का एक विशिष्ट लेकिन असंवेदनशील संकेतक है।<sup>72</sup> प्रगति का जोखिम इसके संदर्भ में बढ़ जाता है: 1) 3-12 महीने तक भिन्न एकत्र किए गए HbA1c में लगातार दो मौकों पर गैर-मधुमेह सीमा में 10% की वृद्धि («क्लिनिकल निदान» का औसत समय: 1.1 वर्ष, खतरे का अनुपात 5.7);<sup>70</sup> 2) दो HbA1c मान > 41mmol/mol (5.9%) («क्लिनिकल निदान» का औसत समय: 0.9 वर्ष, खतरे का अनुपात 11.9); और 3) HbA1c > 39mmol/mol (5.7%), जो प्रगति का एक स्वतंत्र अनुमान लगाता है।<sup>3</sup> छोटे बच्चों में HbA1c पर निर्भर रहने में सावधानी बरतने की आवश्यकता है जो तेजी से प्रगति कर सकते हैं, और HbA1c में वृद्धि देखे जाने से पहले या एक अज्ञात हीमोग्लोबिनोपैथी या हीमोग्लोबिन टर्नओवर को प्रभावित करने वाली अन्य स्थितियों की चूक हो सकती है।<sup>73</sup>

### 3.3.8 कंटीन्यूअस ग्लूकोज मॉनिटरिंग (CGM)

ऐसे बच्चों, युवाओं और वयस्कों से लिया गया सामान्य डेटा CGM का उपयोग करके ग्लूकोज में एक संकीर्ण परिवर्तनशीलता दिखाता है जिनमें आइलेट ऑटोएंटीबॉडी-नेगेटिव हो।<sup>74</sup> CGM वास्तविक समय में डेटा प्रदान करता है और उच्च ब्लड ग्लूकोज के स्तर के अलावा बढ़ी हुई ग्लूकोज परिवर्तनशीलता वाले बच्चों की पहचान करने में उपयोगी हो सकता है।<sup>75</sup> अब तक के सबसे बड़े बाल चिकित्सा अध्ययन में प्रगति का अनुमान लगाने के लिए एक उपकरण के रूप में CGM का आकलन करते हुए, >7.8mmol/L (>140mg/dL) पर खर्च किए गए समय में 10% कमी से एक वर्ष में 3 T1D के चरण में बढ़ने का 80% जोखिम था (91% विशिष्टता, 97% NPV, 88% संवेदनशीलता, 67% PPV)।<sup>71</sup> हालांकि, विशेष रूप से बहुत छोटे बच्चों में, विशेष रूप से इंसुलिन

थेरेपी कब और कैसे शुरू करें, इसका बेहतर प्रमाण प्रदान करने के लिए और अधिक सत्यापन की आवश्यकता है।

### 3.3.9 रैंडम वीनस ग्लूकोज और सेल्फ-मॉनिटरिंग फ़िंगरस्टिक ब्लड ग्लूकोज (SMBG)

फिनिश DIPP अध्ययन में, रैंडम प्लाज्मा ग्लूकोज  $\geq 7.8$  mmol/l (140mg/dl) के बाद निदान का औसत समय, चरण 1 के बच्चों में 1.0 वर्ष था।<sup>67</sup> OGTT-व्युत्पन्न 2 h ग्लूकोज की तुलना में रैंडम प्लाज्मा ग्लूकोज तुलनीय भावी सूचक विशेषताओं के साथ एक सरल और कम लागत वाला माप है, लेकिन 21% (95% CI 16%, 27%) की अपेक्षाकृत खराब संवेदनशीलता और 94% (95% CI 91%, 96%)।<sup>67</sup>

बचपन में पूर्व-लक्षणात्मक T1D में केशिका SMBG की सटीकता के लिए आश्चर्यजनक रूप से बहुत कम साक्ष्य मौजूद हैं, लेकिन यह एक सरल पद्धति है जिसका उपयोग अलग से या अन्य आंकड़ों के साथ किया जा सकता है। वयस्क डेटा से पता चलता है कि OGTT के दौरान कैपिलरी ग्लूकोज वीनस ग्लूकोज (85-> मधुमेह या IG के लिए 90% सटीकता) के लिए एक विश्वसनीय संतुलक है।<sup>76,77</sup>

### 3.3.10 स्टेजिंग और अनुवर्ती क्रिया के लिए अनुशंसाएँ

क्लिनिकल परीक्षण में बच्चों की भर्ती के लिए स्वर्ण मानक के रूप में OGTT की अनुशंसा की जाती है। जब OGTT संभव नहीं होता, तब जोखिम स्तरीकरण के आधार पर, वैकल्पिक तरीकों में 6-12 मासिक HbA1c और 2 घंटे का पोस्टप्रैन्डियल या रैंडम ग्लूकोज शामिल हो सकते हैं। प्रगति के उच्च जोखिम वाले बच्चों को अधिक लगातार निगरानी दी जा सकती है (उदाहरण के लिए, जो उच्च IA-2A, या 3-4 आइलेट ऑटोएंटीबॉडी के साथ कम उम्र में सेरोकनवर्ट होते हैं। 3,6 अगर उपलब्ध हो, तो डिस्लाइसीमिया की पहचान होने पर CGM को जोड़ा जा सकता है। HbA1c और CGM डेटा उन लोगों के बारे में जानकारी प्रदान कर सकते हैं जो लगभग 12 महीनों के भीतर इंसुलिन की आवश्यकता में प्रगति कर रहे हैं, जिससे लोगों/देखभालकर्ताओं को सलाह देने और बाह्य रोगी के रूप में शिक्षा शुरू करने का अवसर प्रदान होगा। होम फ़िंगरस्टिक ग्लूकोज माप से परिवारों को हाइपरग्लेसीमिया का जल्द पता लगाने और DKA की रोकथाम के लिए वास्तविक समय में डेटा प्रदान हो सकता है।

**तालिका 1.** अनेक आइलेट ऑटोएंटीबॉडी वाले बच्चों में मेटाबोलिक निगरानी का तरीका।

मीट्रिक	फायदे	कमियां	प्राप्त जानकारी
OGTT	स्वर्ण मानक जिसका रोग का स्टेजिंग और प्रगति का पूर्वानुमान करने के लिए उपयोग होता है।	ग्लूकोज लोड की आवश्यकता होती है और 2 घंटे में 2 से 5 बार रक्त निकालना पड़ता है	प्रगति के लिए ग्लाइसेमिक स्टेजिंग जोखिम स्कोर (DPTRS, DPTSR60, Index60, M120) <sup>62-66</sup>
रैंडम वीनस ग्लूकोज	कम लागत वाला एक बार का नमूना।	खून निकालने की आवश्यकता है।	2 घंटे के OGTT-व्युत्पन्न ग्लूकोज के समान <sup>67</sup>
HbA1c	अति विशिष्ट केशिका नमूने का उपयोग कर सकते हैं।	असंवेदनशील, बिना लक्षण वाले या हाल ही में शुरू होने वाले चरण 3 मधुमेह में अक्सर रोग की स्थितियों से प्रभावित हो सकता है*	'क्लिनिकल बीमारी' के बढ़ने का जोखिम HbA1c > 5.7%, या 3-12 महीनों में 10% की वृद्धि <sup>70</sup> ।
CGM	घर पर इस्तेमाल	CGM पहनने की इष्टतम अवधि और आवृत्ति अभी तक निर्धारित नहीं हुई। लागत, पहुंच, लगातार पहनने की आवश्यकता	'क्लिनिकल बीमारी' के बढ़ने का जोखिम 10% > 7.8mmol/L (>140mg/dL) <sup>71</sup> रीयलटाइम मॉनिटरिंग 24 घंटे से अधिक।
ब्लड ग्लूकोज की सेल्फ मॉनिटरिंग	सरल घर पर इस्तेमाल	इष्टतम समय और आवृत्ति निर्धारित नहीं की गई है, परिणाम यादृच्छिक है	तुरंत परिणाम।

\* अधिक जानकारी के लिए ग्लाइसेमिक नियंत्रण के लक्ष्य और ग्लूकोज निगरानी अध्याय देखें।

### 3.4 मानसिक बोझ

इंसुलिन की आवश्यकता से पहले चिंता पैदा करना और बीमारी की निगरानी का बोझ डालना स्क्रीनिंग के साथ प्रमुख चिंता का विषय है, खासकर यह देखते हुए कि वर्तमान में कोई स्वीकृत निवारक चिकित्सा उपलब्ध नहीं है। बढ़े हुए आनुवंशिक जोखिम के रूप में जांचे गए अधिकांश बच्चे कभी भी T1D<sup>16,19</sup> को विकसित नहीं करेंगे और प्रारंभिक चरण T1D वालों के लिए, विलंबता अवधि वर्षों तक हो सकती है।<sup>60</sup> 'पॉजिटिव' जेनेटिक और आइलेट ऑटोएंटीबॉडी स्क्रीनिंग के परिणाम माता-पिता के बढ़े हुए तनाव से जुड़े हैं,<sup>3,46,78,79</sup> खासकर माताओं के तनाव से;<sup>3,79</sup> हालांकि यह 3-12 महीनों के भीतर तेजी से घटता है।<sup>3,78</sup> इसके अलावा, जब वह अनुसंधान कार्यक्रम जिसने उच्च आनुवंशिक जोखिम वाले बच्चों और आइलेट ऑटोएंटीबॉडी निगरानी कार्यक्रमों के जरिए पहचाने गए बच्चों का अनुसरण किया है, रिपोर्ट करता है कि<sup>3</sup> सामुदायिक नियंत्रणों की तुलना में इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता होती है ऐसे समय पर वे बच्चों और उनके माता-पिता में कुल मिलाकर तनाव कम होने की जानकारी देते हैं। Fr1da अध्ययन से पता चला है कि अनेक ऑटोएंटीबॉडीज से जुड़ा प्रारंभिक तनाव केवल ~50% उन परिवारों में देखा गया जहां स्क्रीनिंग कार्यक्रम के बाहर बच्चों का निदान किया गया था।<sup>3</sup> जब T1D का निदान किया जाता है और आपातकालीन इंसुलिन उपचार की आवश्यकता होती है तब इन निष्कर्षों को अवसाद और अभिभावकीय तनाव की उच्च दर द्वारा समझाया जा सकता है।<sup>80</sup> उन बच्चों और अभिभावकों में मानसिक बोझ अनिश्चित रहता है, जो कुछ वर्षों तक चरण 3 T1D विकसित किए बिना ग्लाइसेमिक निगरानी से गुजरना जारी रखते हैं।

### 3.5 मुनासिब खर्च

स्क्रीनिंग, शिक्षा और ग्लाइसेमिक निगरानी कार्यक्रमों के लिए कुल लागत और वृद्धिशील मुनासिब खर्च एक महत्वपूर्ण चिंता है। आइलेट ऑटोएंटीबॉडी-ओनली स्क्रीनिंग के लिए US में मुनासिब खर्च विश्लेषण से पता चलता है कि जीवनकाल के दौरान निदान पर DKA में 20% की कमी और HbA1c में 0.1% (1.1mmol/mol) की कमी के साथ स्क्रीनिंग मुनासिब खर्च की हो सकती है।<sup>81,82</sup> अलग-अलग स्वास्थ्य प्रणालियों, T1D के बोझ और स्थानीय स्तर पर उपचार की लागत के कारण, देखभाल के साथ-साथ अलग-अलग देशों में विभिन्न स्क्रीनिंग और निगरानी मॉडल के मूल्यांकन समेत आगे आर्थिक मॉडलिंग की आवश्यकता है। भविष्य में, निवारक उपचारों की स्वीकृति से अतिरिक्त उपचार खर्च होंगे लेकिन इसके परिणामस्वरूप पर्याप्त स्वास्थ्य देखभाल लागत में बचत हो सकती है और बेहतर स्वास्थ्य लाभ भी मिल सकते हैं, जिससे वृद्धिशील मुनासिब खर्च अनुपात में और सुधार होगा।

कुछ कम संसाधन वाले देश में, 83-85 लेकिन सभी नहीं, 86 आइलेट ऑटोइम्यूनैटी और आनुवंशिक जोखिम अधिक विषम हो सकते हैं, जिससे स्क्रीनिंग में और अधिक जटिलता आ सकती है। कम संसाधन वाले देशों में अक्सर DKA और DKA से जुड़ी मृत्यु दर अधिक होती है, हालांकि, इनमें से अधिकांश देशों में T1D की कम घटनाएं स्क्रीनिंग प्रयासों को कम मुनासिब खर्च का बना सकती हैं। ऐसे देशों में प्राथमिकताएं सही एटियलॉजिकल डायग्नोसिस के साथ, चरण 3 T1D के लिए क्लिनिकल देखभाल तक पहुँच और सुधार पर केंद्रित हैं।

### 3.6 रोग की प्रगति को धीमा करने के प्रयास

#### 3.6.1 रोकथाम के प्रमुख और गौण प्रयास

ऑटोइम्यूनैटी के विकास को रोकने के प्रयासों को ऐतिहासिक रूप से प्रमुख रोकथाम के रूप में संदर्भित किया गया है, जबकि चरण 1 या चरण 2 से चरण 3 मधुमेह में प्रगति में देरी के प्रयासों को गौण रोकथाम (तालिका 2) के रूप में जाना जाता है। जबकि कई प्रतिरक्षा और चयापचय-आधारित उपचारों का अध्ययन किया गया है, तब टेप्लिजुमैब, एक मोनोक्लोनल एंटीबॉडी जो T सेल सतह मार्कर CD3 को लक्षित करता है, एकमात्र ऐसी चिकित्सा है जिसने आज तक, चरण 2 से चरण 3 T1D तक प्रगति में देरी करने में प्रभावकारिता दिखाई है।<sup>87,88</sup> इस रैंडमाइज्ड, डबल-ब्लाइंड, प्लेसिबो-नियंत्रित परीक्षण से T1D वाले

लोगों के पहले या दूसरे दर्जे के रिश्तेदारों में नामांकन के समय चरण 2 T1D के साथ, 8-50 वर्ष की आयु वालों की T1D के चरण 3 में औसत शुरुआत 2 साल की देरी से देखी गई।<sup>87-89</sup> बाद के विश्लेषण ने प्रदर्शित किया कि औसत शुरुआत में देरी वास्तव में 3 साल तक हो सकती है, जो कि टेप्लिजुमैब के सामने प्लेसिबो के साथ इलाज किए गए विषयों में हो सकती है।<sup>88</sup> वर्तमान में टेप्लिजुमैब की U.S. FDA द्वारा समीक्षा की जा रही है। अगर मंजूरी मिल जाती है, तो प्रारंभिक चरण के T1D वाले लोगों के लिए इस तरह के नाम के साथ टेप्लिजुमैब पहला इम्यूनोथेरेप्यूटिक बन जाएगा। 1) ऑटोइम्यून प्रत्युत्तर; 2) एंटीजन प्रेजेंटेशन; 3) ग्लाइसेमिक डिसरेगुलेशन; और 4) बीटा सेल स्ट्रेस/डिसफंक्शन को लक्षित करने वाली अन्य दवाओं के साथ भी परीक्षण किया जा रहा है।

#### 3.6.2 चरण 3 T1D हस्तक्षेप

चरण 3 हस्तक्षेप या «नया शुरुआती» अध्ययन बीमारी को रोकने, शेष β-कोशिका कार्य को संरक्षित करने, और नए निदान (6-12 सप्ताह) चरण 3 T1D वाले बच्चों और वयस्कों में T1D की संभावित देरी या रोकथाम की संभावनाएं तलाशता है। रोग के इस अपेक्षाकृत अंतिम चरण में हस्तक्षेप करने के लिए कई प्रयास किए गए हैं, क्योंकि ऐसे लोगों की पहचान करना आसान है जो अभी भी लाभ प्राप्त कर सकते हैं।<sup>129</sup> आखिरकार, चरण 3 रोग में C-पेप्टाइड गिरावट में देरी करने के लिए एजेंटों की एक अपेक्षाकृत छोटी सूची को क्षमता का प्रदर्शन करने वाले माने जाते हैं; जिनके नाम हैं साइक्लोस्पोरिन, टेप्लिजुमैब, एबेटासेप्ट, एलीफेसेप्ट, रिटुक्सीमैब, गोलिमुमैब और लो-डोज़ एंटी-थाइमोसाइट ग्लोब्युलिन।<sup>89,117,121,122,130,131</sup> हालाँकि, अध्ययनों की बढ़ती संख्या सामने आना जारी है और चरण 3 पर ध्यान केंद्रित करती है। इन अध्ययनों में न केवल नए निदान किए गए रोगियों को प्रत्यक्ष लाभ प्रदान करने की संभावना है, बल्कि चरण 1 या चरण 2 रोग में चलती चिकित्सा का समर्थन करने के लिए, आवश्यक सुरक्षा डेटा भी प्रदान करते हैं, विशेष रूप से बच्चों में, जहां C-पेप्टाइड गिरावट वयस्कों की तुलना में तेज होती है। आखिरकार व्यक्तिगत रोगी के आनुवंशिक जोखिम और प्रत्युत्तर बायोमार्कर द्वारा संचालित, लक्षित संयोजन चिकित्सा और उपचार के समय का उपयोग करके वैयक्तिकृत चिकित्सा पद्धति में रोग की प्रक्रिया में हस्तक्षेप करने का सबसे प्रभावी साधन होने की संभावना है।<sup>131</sup>

कम आय वाले देशों में ऐतिहासिक रूप से बीमारी के चरण 3 पर क्लिनिकल परीक्षण उपलब्ध नहीं हैं। इन परीक्षणों ने उस अध्ययन आबादी को भी दर्शाया है जो भारी तौर पर कोकेशियन थी, क्योंकि अध्ययन स्थल मुख्य रूप से US, UK, यूरोप और ऑस्ट्रेलिया में स्थित हैं। अब तक, प्रकाशित चरण 3 परीक्षणों में न तो प्रभावकारिता और न ही जोखिमों को नस्लीय/जातीय बैकग्राउंड से भिन्न होता देखा गया है; हालाँकि, यह संभव है कि कोकेशियन प्रतिभागियों की प्रधानता के कारण इस तरह के मतभेद छूट गए हों। इसके अलावा, इस बात के प्रमाण मिलते हैं कि GRS जातीयता से भिन्न नहीं है।

## 4. निष्कर्ष और अनुशंसाएँ

स्क्रीनिंग और इंटरवेंशन नेटवर्क का पिछले 5 वर्षों में, चरण 3 मधुमेह की प्रगति को रोकने और बीटा सेल के कार्यों को संरक्षित रखने के समग्र लक्ष्य के साथ तेजी से विस्तार हुआ है। T1D के लिए सामान्य लोगों की स्क्रीनिंग आनुवंशिक जोखिम का पूर्वानुमान, कम मात्रा स्वप्रतिपिंड वाले परीक्षण, और बीटा-सेल डिसफंक्शन की प्रगति को धीमा करने के लिए हस्तक्षेपों के परीक्षणों में तकनीकी विकास द्वारा प्रेरित है। जोखिम वाले बच्चों का पता लगाने के लिए स्क्रीनिंग से देखे जाने पर DKA की रोकथाम की संभावना, और क्लिनिकल परीक्षणों के लिए बेहतर भर्ती के जरिए निवारक हस्तक्षेपों की त्वरित खोज की सुविधा मिलती है। इसलिए पहले DKA के जोखिम को कम करने के लिए स्क्रीनिंग के साथ क्लिनिकल देखभाल का मार्ग भी होने चाहिए, और दूसरा, उनके क्षेत्रीय स्थान के अनुसार साबित किया हुआ हस्तक्षेप प्राप्त करने के लिए या हस्तक्षेप परीक्षणों में प्रवेश करने के लिए युवा या वयस्क को आयु और चरण-उपयुक्त विकल्प प्रदान किए

जाने चाहिए। अगर प्रगति में देरी करने और बीटा सेल के कार्य को बनाए रखने के लिए प्रभावी इम्यूनोथैरेपी को नियामक निकायों द्वारा स्वीकृत किया जाता है, और स्क्रीनिंग से संबंधित लागत/लाभ अनुपात अनुकूलित किया जाता है, तो यह उम्मीद की जाती है कि आम लोगों के भीतर स्क्रीनिंग तेजी से मानक प्रथा बन जाएगी। प्रोबायोटिक्स के साथ पूरक या पुटेटिव एंटेरोवायरस (कॉक्ससेस्की B) जीनोटाइप के खिलाफ टीकाकरण करके, प्रतिरक्षा सहिष्णुता विकसित करने के लिए, शिशुओं और प्री-स्कूलर्स में प्राथमिक रोकथाम परीक्षणों की योजना बनाई गई है या चल रही है। चरण 1, 2, और 3 में चल रहे हस्तक्षेप संयुक्त उपचारों के

संभावित लाभों की पहचान के साथ प्रत्यक्ष और अप्रत्यक्ष रूप से T कोशिकाओं पर कार्य करने वाले प्रतिरक्षा-मॉड्यूलेटर्स के प्रभावों और प्रतिजन विशिष्ट उपचारों का परीक्षण करते हैं। चरण 2 से 3 T1D की प्रगति में देरी करने के लिए पहला चिकित्सीय एजेंट (एंटी-CD3 मोनोक्लोनल एंटीबाँडी, टेप्लिजुमैब) नियामक निकायों द्वारा विचाराधीन है। बढ़ते हुए उपचार से ल्यूपस और रूमेटाइड ऑर्थराइटिस जैसी अन्य ऑटोइम्यून बीमारियों के उपचार के समान, रोग मार्ग में विभिन्न तंत्रों को लक्षित करने के लिए अधिक वैयक्तिकृत हो जाएंगे।

**तालिका 2.** मुख्य<sup>55,59,90-94</sup> और गौण<sup>88,95-108</sup> प्री-T1D और हस्तक्षेप में रोकथाम परीक्षण<sup>89,109-128</sup> नई शुरुआत वाले T1D में परीक्षण।

परीक्षण	मार्ग	हस्तक्षेप	जनसंख्या	मुख्य परिणाम	परिणाम प्राप्त किया
<b>मुख्य रोकथाम</b>					
BABYDIET	PO	देर से हुआ ग्लूटेन एक्सपोजर	आनुवंशिक रूप से जोखिम होने वाले शिशु	आइलेट ऑटोइम्यूनिति	असफल
FINDIA	PO	बोवाइन इंसुलिन- मुक्त सूत्र	आनुवंशिक रूप से जोखिम होने वाले शिशु	आइलेट ऑटोइम्यूनिति	<b>सफल</b>
TRIGR	PO	हाइड्रोलाइज्ड कैसिइन सूत्र	सापेक्ष, आनुवंशिक रूप से जोखिम होने वाले शिशु	चरण 3	असफल
Pre-POInT	PO	इंसुलिन	सापेक्ष, HLA जोखिम, AAb-, 3-7y	AAb और T कोशिका प्रत्युत्तर	<b>सफल</b>
Pre-POInT-early	PO	इंसुलिन	सापेक्ष, HLA जोखिम, AAb-, 6m-2y	AAb और T कोशिका प्रत्युत्तर	असफल*
POInT	PO	इंसुलिन	सापेक्ष, HLA जोखिम, AAb-, 4-7m	आइलेट ऑटोइम्यूनिति	जारी
SINT1A	PO	बी. इन्फेंटिस प्रोबायोटिक	सापेक्ष, आनुवंशिक जोखिम, 7d-6wk	आइलेट ऑटोइम्यूनिति	जारी
<b>गौण रोकथाम</b>					
ENDIT	PO	निकोटिनामाइड	सापेक्ष, ICA+, सामान्य OGTT	चरण 3	असफल
DPT-1	IV/ SC	इंसुलिन	सापेक्ष, ICA+, IAA+, FPIR सीमा के नीचे, 3-45y	चरण 3	असफल
DPT-1	PO	इंसुलिन	सापेक्ष, ICA+, IAA+, FPIR सीमा के ऊपर, 3-45y	चरण 3	असफल*
DIPP	IN	इंसुलिन	HLA जोखिम, ≥2 AAb+ 1, 1-15y	चरण 3	असफल
INIT-I	IN	इंसुलिन	सापेक्ष, ≥1 Ab, सामान्य FPIR, 4-32y	FPIR परिवर्तन	असफल
INIT-II	IN	इंसुलिन	सापेक्ष, चरण 1, FPIR सीमा के ऊपर, 4-30y	चरण 3	असफल
Registre belge	SC	इंसुलिन	सापेक्ष, IA-2A+, 5- 40y	चरण 3	असफल
EPPSCIT	SC	इंसुलिन	सापेक्ष, ≥2 AAb, 7-14y	चरण 3	असफल
TN-07	PO	इंसुलिन	सापेक्ष, चरण 1 (IAA+ आवश्यक), 3- 45y	चरण 3	असफल*
Fr1da	PO	इंसुलिन	चरण 1, 2-12y	इम्यून रिस्पॉन्डर फिर चरण 2/3	जारी
DiAPREV-IT	SC	GAD	चरण 1, (GADA+ आवश्यक), 4-17y	चरण 3	असफल
TN-10	IV	टेप्लिजुमैब	चरण 2, 8-45y	चरण 3	<b>सफल</b>

TN-18	IV	एबेटासेट	चरण 1, 6-45y	चरण 2	जारी
TN-22	PO	हाइड्रॉक्सी-क्लोरोक्वीन	चरण 1, 3-45y	चरण 2 या चरण 3	जारी
<b>Intervention</b>					
TN-05	IV	रिट्क्सिमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 8-40y	AUC C- पेप्टाइड	<b>सफल</b>
AbATE	IV	टेप्लिजुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 8-30y	AUC C- पेप्टाइड	<b>सफल</b>
Protégé	IV	टेप्लिजुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 8-35y	इंसुलिन की खुराक+HbA1c	असफल*
T1DAL	IM	एलेफेसेट	चरण 3, नया ऑनसेट, 12-35y	AUC C-पेप्टाइड	असफल*
EXTEND	IV	टोसीलिजुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 6-17y	AUC C-पेप्टाइड	असफल
T-Rex	IV	ऑटोलॉग्स ट्रेक्स	चरण 3, नया ऑनसेट, 8-17y	AUC C-पेप्टाइड	असफल
TN-09	IV	एबेटासेट	चरण 3, नया ऑनसेट, 6-45y	AUC C-पेप्टाइड	<b>सफल</b>
START	IV	उच्च खुराक ATG	चरण 3, नया ऑनसेट, 12-35y	AUC C- पेप्टाइड	असफल*
TN-19	IV	अल्प खुराक ATG	चरण 3, नया ऑनसेट, 12-45y	AUC C-पेप्टाइड	<b>सफल</b>
T1GER	SC	गोलिमुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 6-21y	AUC C-पेप्टाइड	<b>सफल</b>
TN-14	SC	कनाकिनुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 6-36y	AUC C- पेप्टाइड	असफल
PROTECT	IV	टेप्लिजुमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 8-17y	AUC C- पेप्टाइड	जारी
TN-08	SC	GAD	चरण 3, नया ऑनसेट, 3-45y	AUC C- पेप्टाइड	असफल
Diamyd	SC	GAD	चरण 3, नया ऑनसेट, 10-20y	AUC C- पेप्टाइड	असफल
DIAGNODE-3	IL	GAD	चरण 3, ≤6 माह की अवधि, 12-28y	AUC C- पेप्टाइड	जारी
Anti-CD40	SC	इस्कालिमैब	चरण 3, नया ऑनसेट, 6-21y	AUC C- पेप्टाइड	जारी

\*पोस्ट-हॉक सबपॉपुलेशन रिस्पॉन्स

HLA, हलमन ल्यूकोसाइट एंटीजन; AAb, ऑटोएंटीबॉडी; y, वर्ष; m, महीने; PO, प्रति os (मौखिक); IV, नसों के द्वारा; SC, त्वचा के नीचे; IN, इंटरनेजल; IM, इंटरमस्क्युलर; IL, इंटर-लिम्फेटिक; FPIR, पहले चरण की इंसुलिन प्रत्युत्तर

चरण 1=सामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता के साथ अनेक AAb-पॉजिटिव (OGTT के जरिए); चरण 2=असामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता के साथ अनेक AAb-पॉजिटिव; चरण 3=T1D का क्लिनिकल निदान

## सन्दर्भ

- Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*. 1991;40(7):831-836.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years--a six-year prospective study. *Diabetologia*. 1985;28(11):802-808.
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351.
- Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes R. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354.
- Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab*. 2016;5(4):255-262.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987.
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):542-549.
- Anand V, Li Y, Liu B, et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2269-2276.
- Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(7):962-971.
- Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4037-4043.
- Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-2140.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *American journal of human genetics*. 1996;59(5):1134-1148.
- Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-1092.
- Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et al. Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857.
- Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002548.
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(38):14074-14079.
- Pociot F, Nørgaard K, Hobolth N, Andersen O, Nerup J. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia*. 1993;36(9):870-875.
- Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200-207.
- Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2521-2529.
- Bonifacio E, Weiss A, Winkler C, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021.
- Hoffmann VS, Weiss A, Winkler C, et al. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med*. 2019;17(1):125.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia*. 2021;64(10):2247-2257.
- Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, et al. Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet*. 2019;56(9):602-605.
- Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):403-411.
- Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1887-1894.
- Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549.
- Penno MA, Couper JJ, Craig ME, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2013;13:124.
- Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404.
- Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):314-319.
- Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313.
- Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347-2352.
- Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-222.
- Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-1578.
- Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173 e162.
- Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
- Ampt A, van Gemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):901-908.
- Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653519.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562.
- Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-2775.
- Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124.
- Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172-179.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255.

44. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, et al. Effect of early glyemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):494-509.
45. Samuelsson J, Samuelsson U, Hanberger L, Bladh M, Akesson K. Poor metabolic control in childhood strongly correlates to diabetes-related premature death in persons <30 years of age-A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):479-485.
46. Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1025-1033.
47. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-3129.
48. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes*. 2021;70(5):1029-1037.
49. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2022;45(3):624-633.
50. Familial risk of type 1 diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156.
51. Cortez FJ, Gebhart D, Robinson PV, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242049.
52. Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol*. 2018;55(3):263-270.
53. Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child*. 2020;105(4):363-366.
54. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-945.
55. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578.
56. Perry DJ, Wasserfall CH, Oram RA, et al. Application of a Genetic Risk Score to Racially Diverse Type 1 Diabetes Populations Demonstrates the Need for Diversity in Risk-Modeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):4529.
57. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020;26(8):1247-1255.
58. Hommel A, Haupt F, Delivani P, et al. Screening for Type 1 Diabetes Risk in Newborns: The Frederik Pilot Study in Saxony. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):44-49.
59. Ziegler AG, Arnolds S, Kolln A, et al. Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVCO01 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052449.
60. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974.
61. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-1607.
62. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-984.
63. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Diabetes Type T, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study G. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS). *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):49.
64. Simmons KM, Sosenko JM, Warnock M, et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Tests for the Prediction and Diagnostic Surveillance of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11).
65. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38(2):271-276.
66. Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et al. Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11):2432-2444.
67. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58(8):1787-1796.
68. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. The development and utility of a novel scale that quantifies the glyemic progression toward type 1 diabetes over 6 months. *Diabetes Care*. 2015;38(5):940-942.
69. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):360-368.
70. 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.
71. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):365-371.
72. Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, et al. Performance of HbA1c as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1821-1825.
73. Stene LC, Hyoty H. A novel approach to the investigation of potential precipitating factors in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(3):143-145.
74. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4356-4364.
75. Steck AK, Dong F, Taki I, et al. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
76. Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-591.
77. Dunseath GJ, Bright D, Jones C, Dowrick S, Cheung WY, Luzio SD. Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(7):862-867.
78. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, Group TS. My Child Is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1167-1172.
79. Melin J, Maziarz M, Andren Aronsson C, Lundgren M, Elding Larsson H. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):878-889.
80. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562-579.
81. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1496-1503.
82. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;45(4):837-844.
83. Fawwad A, Govender D, Ahmedani MY, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;149:9-17.
84. Ibrahim TAM, Govender D, Abdullah MA, et al. Clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Sudan. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):749-757.
85. Zabeen B, Govender D, Hassan Z, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107894.
86. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:252-259.
87. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382(6):586.
88. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*.

- 2021;13(583).
89. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-3774.
  90. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(22):2279-2287.
  91. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1301-1305.
  92. Vaarala O, Ilonen J, Ruotula T, et al. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(7):608-614.
  93. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(15):1541-1549.
  94. Assfalg R, Knoop J, Hoffman KL, et al. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(5):1079-1092.
  95. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613.
  96. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1685-1691.
  97. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1068-1076.
  98. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9651):1746-1755.
  99. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(19):1891-1902.
  100. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9413):925-931.
  101. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2348-2355.
  102. Jacobsen LM, Schatz DA. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2021;28(4):390-396.
  103. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(4):319-327.
  104. Carel JC, Landais P, Bognères P. Therapy to prevent type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;347(14):1115-1116.
  105. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of aluminum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):410-419.
  106. Hydroxychloroquine for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Individuals At-risk for Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03428945>. 2018.
  107. CTLA4-Ig (Abatacept) for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Relatives At -Risk for Type 1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773707. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01773707>. 2013.
  108. Fr1da-/Fr1da-Plus-Study in Bavaria: Early Detection for Early Care of Type 1 Diabetes (Fr1da-Plus). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039945. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039945>.
  109. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37(2):453-459.
  110. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2143-2152.
  111. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9790):487-497.
  112. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901-3908.
  113. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (TIDAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(4):284-294.
  114. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, et al. IL-6 receptor blockade does not slow  $\beta$  cell loss in new-onset type 1 diabetes. *JCI insight*. 2021;6(21).
  115. Safety and Efficacy of CLBS03 in Adolescents With Recent Onset Type 1 Diabetes (The Sanford Project T-Rex Study). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02691247 Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02691247>.
  116. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes*. 2014;63(10):3449-3457.
  117. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-419.
  118. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(4):306-316.
  119. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(6):1153-1161.
  120. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves  $\beta$ -Cell Function and Improves HbA(1c) in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1917-1925.
  121. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes*. 2019;68(6):1267-1276.
  122. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2007-2017.
  123. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-1915.
  124. Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875729 . Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875729>.
  125. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2011;378(9788):319-327.
  126. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(5):433-442.
  127. Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype (DIAGNODE-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05018585. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018585>.
  128. Study of Safety and Efficacy of CFZ533 in Type 1 Diabetes Pediatric and Young Adult Subjects (CCFZ533X2207). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129528. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129528>.
  129. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet*. 2019;394(10205):1286-1296.
  130. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3285-3296.
  131. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46-61.