

## ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

# बच्चों और किशोरों में मधुमेह की परिभाषा, महामारी विज्ञान और वर्गीकरण

Ingrid Libman<sup>1</sup> | Aveni Haynes<sup>2</sup> | Sarah Lyons<sup>3</sup> | Praveen Pradeep<sup>4</sup> |  
Edson Rwagator<sup>5</sup> | Joanna Yuet-ling Tung<sup>6</sup> | Craig A Jefferies<sup>7</sup> |  
Richard A Oram<sup>8</sup> | Dana Dabelea<sup>9</sup> | Maria E Craig<sup>10,11,12</sup>

<sup>1</sup> Division of Pediatric Endocrinology, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup> Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, Perth, Western Australia, Australia

<sup>3</sup> Pediatric Diabetes and Endocrinology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

<sup>4</sup> Department of Endocrinology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

<sup>5</sup> Rwanda Biomedical Center, Rwanda Ministry of Health, Kigali, Rwanda

<sup>6</sup> Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Hong Kong Children's Hospital, Hong Kong

<sup>7</sup> Starship Children's Health, Te Whatu Ora Health New Zealand, Auckland, New Zealand

<sup>8</sup> Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter, United Kingdom

<sup>9</sup> Department of Epidemiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

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

**हितों के टकराव:** लेखकों ने हितों के कोई टकराव न होने की घोषणा की है।

**संकेतशब्द:** टाइप 1 मधुमेह, टाइप 2 मधुमेह, महामारी विज्ञान, घटना, परिभाषा, वर्गीकरण

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

## 1. परिचय

यह अध्याय अद्यतन के रूप में कार्य करता है और बच्चों और किशोरों में मधुमेह की परिभाषा, महामारी विज्ञान और वर्गीकरण पर 2018 ISPAD सर्वसम्मति दिशानिर्देश को प्रतिस्थापित करता है।<sup>1</sup> यह युवाओं में मधुमेह को परिभाषित करने और वर्गीकृत करने के लिए वर्तमान सिफारिशों का साक्ष्य आधारित सारांश प्रदान करता है, साथ ही इसकी विषमता पर जोर देते हुए, इस बीमारी के महामारी विज्ञान के बारे में वर्तमान ज्ञान का विवरण देता है।

## 2. नया या अलग क्या है

- युवाओं में मधुमेह विषम विकार है जिसमें नैदानिक प्रस्तुति और रोग की प्रगति काफी भिन्न हो सकती है।
- चिकित्सा उपचार का निर्धारण करने के लिए वर्गीकरण महत्वपूर्ण है, लेकिन निदान के समय कुछ व्यक्तियों को स्पष्ट रूप से वर्गीकृत नहीं किया जा सकता।

- बचपन में विभिन्न प्रकार के मधुमेह को बेहतर ढंग से परिभाषित करने और उन उपप्रकारों को बेहतर ढंग से समझने के लिए आनुवंशिक, नैदानिक और पैथोफिजियोलॉजिकल विशेषताओं के संयोजन से दुनिया भर में शोध किया गया है जो वर्तमान में दो सबसे आम प्रकारों, टाइप 1 मधुमेह (T1D) और टाइप 2 मधुमेह (T2D) में समूहीकृत हैं।
- मधुमेह के प्रकार को सटीक रूप से परिभाषित करने का लक्ष्य व्यक्तिगत उपचार उपागमों को इष्टतम करना है।
- बचपन के T1D और T2D की घटनाओं और प्रसार में महत्वपूर्ण भौगोलिक भिन्नता देखी जा रही है।

## 3. अधिशासी सारांश और सिफारिशें

- बच्चों और किशोरों में सभी प्रकार के मधुमेह के लिए नैदानिक मानदंड रक्त शर्करा के स्तर (BGL) और लक्षणों की उपस्थिति या अनुपस्थिति के प्रयोगशाला माप पर आधारित हैं। ग्लूकोमीटर से BGL परीक्षण का उपयोग मधुमेह के निदान के लिए नहीं किया जाना चाहिए। **E**

- प्लाज्मा ग्लूकोज सांद्रता की चिह्नित ऊंचाई मधुमेह के निदान की पुष्टि करती है, जिसमें यादृच्छिक प्लाज्मा ग्लूकोज  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) या उपवास प्लाज्मा ग्लूकोज  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) शामिल हैं। **B**
- यदि रक्त या मूत्र कीटोन का स्तर काफी बढ़ जाता है, तो इलाज की आवश्यकता तत्काल है और बच्चे को मधुमेह केटोएसिडोसिस (DKA) के विकास से बचने के लिए उसी दिन मधुमेह विशेषज्ञ के पास रेफर करना चाहिए। **A**
- मधुमेह का निदान लक्षणों की अनुपस्थिति में BGL पर आधारित नहीं होना चाहिए। यदि निदान संदेह में है, तो फास्टिंग और/या 2 घंटे के पोस्टप्रांडियल प्लाज्मा ग्लूकोज और/या मौखिक ग्लूकोज सहिष्णुता परीक्षण (OGTT) के साथ निरंतर अवलोकन की आवश्यकता हो सकती है। **E** हालांकि, OGTT की आवश्यकता नहीं है और यदि फास्टिंग, यादृच्छिक या पोस्टप्रांडियल मानदंडों का उपयोग करके मधुमेह का निदान किया जा सकता है तो इसका निष्पादन नहीं किया जाना चाहिए। **E**
- तीव्र संक्रमण, आघात, सर्जरी, श्वसन संकट, परिसंचरण, दुर्लभ चयापचय स्थितियों या अन्य तनाव जैसे तनाव की स्थितियों के तहत पाए जाने वाला हाइपरग्लाइसेमिया क्षणिक हो सकता है और इसके इलाज की आवश्यकता होती है लेकिन इसे अपने आपमें मधुमेह के निदान के रूप में नहीं माना जाना चाहिए। **E**
- T1D, T2D, मोनोजेनिक और मधुमेह के अन्य रूपों के बीच भेदभाव उपचार और शिक्षा दोनों के लिए महत्वपूर्ण निहितार्थ है। **E**
- निदान अस्पष्ट होने पर मधुमेह के प्रकार की पुष्टि करने में सहायता कर सकने वाले, नैदानिक उपकरणों में शामिल हैं:
  - मधुमेह से जुड़े ऑटोएंटीबॉडीज: ग्लूटामिक एसिड डीकार्बोक्सिलेज 65 ऑटोएंटीबॉडीज (GAD); इंसुलिनोमा एंटीजन 2 (IA2) की तरह टायरोसिन फॉस्फेट; इंसुलिन ऑटोएंटीबॉडीज (IAA); और -सेल विशिष्ट जस्ता ट्रांसपोर्टर 8 ऑटोएंटीबॉडीज (ZnT8)। इन एंटीबॉडीज में से एक की उपस्थिति बच्चों में T1D के निदान की पुष्टि करती है। **A**
- उस बच्चे में अन्य प्रकार के मधुमेह की संभावना को माना जाना चाहिए जिसमें नकारात्मक मधुमेह से जुड़े ऑटोएंटीबॉडीज पाई जाती हैं, और: **B**
  - मधुमेह का ऑटोसोमल प्रभावी पारिवारिक इतिहास (युवाओं में परिपक्वता शुरूआत मधुमेह (MODY))
  - 12 महीने से कम उम्र और विशेष रूप से जीवन के पहले 6 महीनों में (जन्मजात मधुमेह मेलिटस (NDM))
  - सौम्य फास्टिंग हाइपरग्लाइसेमिया (5.5-8.5 mmol/L [100-150 mg/dL]), खासकर यदि युवा, मोटापे से ग्रस्त न हो और लक्षणहीन (MODY)
  - -1 वर्ष से अधिक समय तक चलने वाली लंबी हनीमून अवधि या मधुमेह के 1 वर्ष के बाद  $\leq 0.5$  U/kg/day के इंसुलिन के लिए असामान्य रूप से कम आवश्यकता (MODY)
  - -बहरापन, ऑप्टिक एट्रोफी, या सिंड्रोमिक विशेषताओं (माइटोकॉन्ड्रियल रोग) जैसी संबंधित स्थितियां
  - - $\beta$ -कोशिकाओं के लिए विषाक्त होने या इंसुलिन प्रतिरोध का कारण बनने वाली दवाओं के संपर्क का इतिहास (उदाहरण के लिए, प्रतिरक्षा-प्रेरक ड्रग्स जैसे टैक्रोलिमस या साइक्लोस्पोरिन; ग्लूकोकार्टिकोइड्स या कुछ अवसादरोधी)।
- आणविक आनुवंशिक परीक्षण मधुमेह के विशिष्ट कारण को परिभाषित करने में मदद कर सकता है और संदिग्ध मोनोजेनिक मधुमेह वाले बच्चों के उचित उपचार को सूचित कर सकता है। **C** जबकि कुछ रोग-विषयक विशेषताओं को चिकित्सकों को मोनोजेनिक मधुमेह की संभावना के प्रति सचेत करना चाहिए, इन विशेषताओं की अनुपस्थिति मोनोजेनिक मधुमेह को वर्जित नहीं करती।

## 4. परिभाषा और विवरण

'डायबिटीज मेलिटस' शब्द जटिल चयापचय विकार का वर्णन करता है जो, इंसुलिन स्राव, इंसुलिन कार्रवाई या दोनों में दोषों के परिणामस्वरूप चिरकालिक हाइपरग्लाइसेमिया से अभिलक्षित है। अपर्याप्त इंसुलिन स्राव और/या इंसुलिन के लिए कम ऊतक प्रतिक्रियाओं के परिणामस्वरूप लक्षित ऊतकों पर इंसुलिन कार्रवाई की कमी होती है, जिससे कार्बोहाइड्रेट, वसा और प्रोटीन चयापचय की असामान्यताएं होती हैं। क्षीण इंसुलिन स्राव और कम इंसुलिन क्रिया एक ही व्यक्ति में सह-अस्तित्व में हो सकती है।<sup>2,3</sup> जबकि मधुमेह का एटियोलॉजी विषम है, मधुमेह के अधिकांश मामलों को दो व्यापक एटियोलॉजिक श्रेणियों में वर्गीकृत किया जा सकता है (आगे और विस्तार से चर्चा की गई है): T1D, जिसकी विशेषता आम तौर पर स्वरोक्ष क्षमता प्रक्रिया द्वारा  $\beta$ -कोशिकाओं के विनाश की विशेषता है, जिसके परिणामस्वरूप अंतर्जात इंसुलिन उत्पादन का नुकसान होता है, या T2D जिसकी विशेषता इंसुलिन प्रतिरोध में वृद्धि की उपस्थिति में पर्याप्त इंसुलिन प्रतिक्रिया की कमी है। जबकि T1D कई आबादियों में, विशेष रूप से यूरोपीय वंश के लोगों में, युवाओं में प्रारंभिक मधुमेह का सबसे आम रूप बना हुआ है, T2D युवाओं, विशेष रूप से किशोरों में, उच्च जोखिम वाली जातीय आबादियों के साथ-साथ मोटापे वाले लोगों में तेजी से महत्वपूर्ण वैश्विक सार्वजनिक स्वास्थ्य चिंता का विषय है।<sup>4,5</sup> (ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 3 on Type 2 diabetes in children and adolescents देखें)। इसके अलावा, अब यह मान्यता प्राप्त है कि मोनोजेनिक मधुमेह वाले लोग, ऑटोसोमल प्रमुख मधुमेह पैटर्न जिसे पहले MODY कहा जाता है, ऑटोएंटीबॉडी नकारात्मक व्यक्तियों का 1-6% हिस्सा बन सकता है, जिन्हें शुरू में इंसुलिन स्राव में कमी के साथ T1D या T2D माना जा सकता है।<sup>6,7</sup>

## 5. बचपन और किशोरावस्था में मधुमेह के लिए नैदानिक मानदंड

- मधुमेह के लिए नैदानिक मानदंड BGL माप और लक्षणों की उपस्थिति या अनुपस्थिति पर आधारित होते हैं।<sup>1,2,3</sup> BGL को मापने के लिए विभिन्न रणनीतियों का उपयोग किया जा सकता है, जिसमें फास्टिंग प्लाज्मा ग्लूकोज (FPG) मूल्य, OGTT के दौरान 2-h प्लाज्मा ग्लूकोज (2-h PG) मूल्य, या हीमोग्लोबिन A1c (HbA1c) मानदंड (तालिका 1) और असमान हाइपरग्लाइसेमिया की अनुपस्थिति में शामिल है, निदान की पुष्टि दोहराए जाने वाले परीक्षण द्वारा की जानी चाहिए।
- युवाओं में प्रारंभिक मधुमेह आम तौर पर पॉलीउरिया, पॉलीडिप्सिया, नोक्टुरिया, एनुरेसिस और वेट लॉस जैसे विशिष्ट लक्षणों के साथ करता है - जो कि पॉलीफेगिया, थकान, व्यवहार संबंधी समस्याएं, स्कूली निष्पादन में कमी और धुंधली दृष्टि के साथ हो सकता है। पैरीनियल कैन्डिडिएसिस के लिए विकास और संवेदनशीलता की हानि भी चिरकालिक हाइपरग्लाइसेमिया के साथ हो सकती है। हालांकि, हमेशा यह स्थिति नहीं होती, खासकर T2D वाले युवाओं में।
- अपने सबसे गंभीर रूप में, DKA या (दुर्लभ) गैर-केटोटिक हाइपरऑस्मोलर सिंड्रोम विकसित हो सकता है और अचेतनता, कोमा और प्रभावी उपचार के अभाव में मृत्यु का कारण बन सकता है।

**तालिका 1.** मधुमेह मेलिटस के निदान के लिए मानदंड

1. प्लाज्मा ग्लूकोज सांद्रता के साथ मधुमेह या हाइपरग्लाइसेमिक संकट के क्लासिक लक्षण  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dl)।

या

2. फास्टिंग प्लाज्मा ग्लूकोज  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl)। फास्टिंग को कम से कम 8 घंटे के लिए कोई कैलोरी सेवन न करना के रूप में परिभाषित किया गया है।<sup>a</sup>

या

3. मौखिक ग्लूकोज सहिष्णुता परीक्षण (OGTT) के दौरान दो घंटे पोस्टलोड ग्लूकोज  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dl)।<sup>a</sup>

OGTT को ग्लूकोज लोड का उपयोग करके किया जाना चाहिए जो पानी में घुलने वाले 75 ग्राम निर्जल ग्लूकोज या शरीर के वजन के 1.75 ग्राम/किलोग्राम अधिकतम 75 ग्राम के बराबर होता है।

या

4. HbA1c  $\geq 6.5$  %.<sup>b</sup>

परीक्षण प्रयोगशाला में ऐसी विधि का उपयोग करके किया जाना चाहिए, जो राष्ट्रीय ग्लाइकोहेमोग्लोबिन मानकीकृत कार्यक्रम (NGSP) प्रमाणित है और मधुमेह नियंत्रण और जटिलता परीक्षण (DCCT) परख के लिए मानकीकृत है।

<sup>a</sup> स्पष्ट हाइपरग्लाइसेमिया की अनुपस्थिति में, मधुमेह के निदान के लिए एक ही नमूने से या दो अलग-अलग परीक्षण नमूनों में दो असामान्य परीक्षण परिणामों की आवश्यकता होती है।

<sup>b</sup> ग्लूकोज परीक्षणों का उपयोग करके 6.5% से कम मूल्य पाए जाने पर मधुमेह का निदान वार्जित नहीं करता। बच्चों में T1D के निदान में केवल HbA1c को भूमिका अस्पष्ट है।

- यदि लक्षण मौजूद हैं, तो मीटर का उपयोग करके BGL और कीटोन्स की देखभाल माप का बिंदु, या ग्लाइकोसुरिया और केटोनुरिया के लिए मूत्र «डिपस्टिक» परीक्षण (यदि पूर्व उपलब्ध नहीं है) सरल और संवेदनशील स्क्रीनिंग टूल प्रदान करता है। यदि BGL बढ़ा हुआ है, तो मधुमेह वाले बच्चों को संभालने के अनुभव वाले केंद्र या सुविधा के लिए त्वरित रेफरल आवश्यक है। एक और दिन इंतजार करना, विशेष रूप से हाइपरग्लाइसेमिया की पुष्टि करने के लिए, अनावश्यक है और यदि रक्त या मूत्र में कीटोन मौजूद हैं, तो उपचार जरूरी है, क्योंकि DKA तेजी से विकसित हो सकता है।
- निदान की पुष्टि करने के लिए औपचारिक प्लाज्मा ग्लूकोज माप की आवश्यकता होती है। यह केशिका ग्लूकोज मॉनिटर के बजाय विश्लेषणात्मक उपकरण का उपयोग करके प्रयोगशाला में प्राप्त किया जाना चाहिए। फास्टिंग बनाम बगैर फास्टिंग BGL नैदानिक कट पॉइंट के लिए तालिका 1 देखें।
- जिन परिदृश्यों में मधुमेह का निदान अस्पष्ट हो सकता है, उनमें शामिल हैं:
  - -लक्षणों की अनुपस्थिति, उदाहरण के लिए, संयोग से या स्क्रीनिंग अध्ययन में भाग लेने वाले बच्चों में हाइपरग्लाइसेमिया का पाया जाता है
  - -मधुमेह के सौम्य/अप्ररूपी लक्षणों की उपस्थिति
  - -हाइपरग्लाइसेमिया तीव्र संक्रामक, दर्दनाक, परिसंचरण, या अन्य तनाव की स्थितियों के तहत पाया जाता है, जो क्षणिक हो सकता है और इसे मधुमेह के निदान के रूप में नहीं माना जाना चाहिए।
  - इन स्थितियों में, मधुमेह का निदान एकल प्लाज्मा ग्लूकोज सांद्रता पर आधारित नहीं होना चाहिए और निदान की पुष्टि करने के लिए उपवास और 2 घंटे के पोस्टप्रेडियल BGL और/या OGTT के साथ निरंतर अवलोकन की आवश्यकता हो सकती है।
- आम तौर पर OGTT की आवश्यकता नहीं होती और इसे नहीं किया जाना चाहिए यदि उपवास, यादृच्छिक, या भोजन के बाद के मानदंडों का उपयोग करके मधुमेह का निदान किया जा सकता है। बचपन और किशोरावस्था में T1D का निदान करने के लिए शायद ही इसका संकेत दिया जाता है, लेकिन T2D, मोनोजेनिक मधुमेह, या सिस्टिक फाइब्रोसिस-संबंधी मधुमेह (CFRD) जैसे अन्य रूपों के निदान में उपयोगी हो सकता है। यदि संदेह बना रहता है,

तो निदान स्थापित होने तक आवधिक OGTT पुनः परीक्षण किया जाना चाहिए। यह महत्वपूर्ण है कि मौखिक ग्लूकोज सहिष्णुता परीक्षण से 3 दिन पहले लोग कम से कम 150 g कार्बोहाइड्रेट के साथ मिश्रित आहार का सेवन करें।<sup>3,8</sup> फास्टिंग और कार्बोहाइड्रेट प्रतिबंध मौखिक ग्लूकोज चुनौती के साथ बीजीएल को गलत तरीके से बढ़ा सकते हैं।

- HbA1c का उपयोग मधुमेह के लिए नैदानिक परीक्षण के रूप में किया जा सकता है, विशेष रूप से युवाओं में प्रीडायबिटीज या T2D के परीक्षण के लिए।<sup>4</sup> बशर्ते कठोर गुणवत्ता आश्वासन परीक्षण लागू हैं और परख को अंतरराष्ट्रीय संदर्भ मानों के अनुरूप मापदंड के लिए मानकीकृत किया गया है और ऐसी कोई स्थितियाँ मौजूद नहीं हैं जो इसकी सटीक माप को बाधित करती हैं।<sup>3,4</sup> इसके अलावा, औसत BGL के माप के रूप में HbA1c की वैधता हीमोग्लोबिनोपैथी, एनीमिया के कुछ रूपों, या किसी अन्य स्थिति से प्रभावित होती है जो सामान्य लाल रक्त कोशिका टर्नओवर को प्रभावित करती है। ये स्थितियाँ विशिष्ट जातीय और भौगोलिक वितरण का अनुसरण कर सकती हैं और इस प्रकार लौह की कमी और एनीमिया के क्षेत्रों में एक महत्वपूर्ण विचार है। असामान्य रेड सेल टर्नओवर वाली स्थितियों के लिए, जैसे हेमोलिसिस और आयरन की कमी से एनीमिया, साथ ही सिस्टिक फाइब्रोसिस, मधुमेह के निदान में विशेष रूप से BGL मानदंड को नियोजित करना चाहिए।<sup>13</sup> ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 5 on Management of Cystic Fibrosis-Related Diabetes in children and adolescents देखें।

हालांकि, जोखिम वाले कॉहोर्ट अध्ययनों में, सामान्य सीमा के भीतर HbA1c में वृद्धि अक्सर उन व्यक्तियों में देखी जाती है जो बाद में T1D में प्रगति करते हैं।<sup>9</sup> उच्च जोखिम वाले विषयों के चार अलग-अलग भावी अध्ययनों से डेटा <21 वर्ष की आयु (मधुमेह निवारण परीक्षण-प्रकार 1 (DPT-1), युवा लोगों में मधुमेह के पर्यावरणीय निर्धारक (TEDDY), आनुवंशिक रूप से IDDM को कम करने के लिए परीक्षण रिस्क (TRIGR), और T1D ट्रायलनेट नेचुरल हिस्ट्री स्टडी (HbA1c को डायग्नोस्टिक OGTT या फास्टिंग PG  $\geq 126$  mg/dL के 90 दिनों के भीतर मापा जाता है) से पता चलता है कि HbA1c  $\geq 6.5\%$  अत्यधिक विशिष्ट है लेकिन OGTT या लक्षणहीन हाइपरग्लाइसेमिया द्वारा निदान किया गया T1D का संवेदनशील शुरुआती संकेतक नहीं है।<sup>10</sup> HbA1c जब व्यक्तियों में अनुदैर्घ्य रूप से निगरानी की जाती है, भले ही सामान्य सीमा के भीतर हो, T1D अनुमान में मूल्य जोड़ा गया हो सकता है।<sup>11</sup> नैदानिक उद्देश्यों के लिए HbA1c के लिए प्वाइंट-ऑफ-केयर जांच की अनुशंसा नहीं की जाती।

## 6. क्षीण ग्लूकोज सहनशीलता और क्षीण फास्टिंग ग्लूकोज

क्षीण ग्लूकोज सहनशीलता (IGT) और क्षीण फास्टिंग ग्लूकोज (IFG) सामान्य ग्लूकोज होमियोस्टेसिस और मधुमेह के बीच अव्यवस्थित कार्बोहाइड्रेट चयापचय के प्राकृतिक इतिहास में मध्यवर्ती चरण हैं। IFG और IGT इंटरचेंज योग्य नहीं हैं और डिग्लाइसेमिया की प्रगति में ग्लूकोज विनियमन या विभिन्न चरणों की विभिन्न असमानताओं का प्रतिनिधित्व करते हैं।<sup>13</sup> IFG बेसल अवस्था में अशांत कार्बोहाइड्रेट चयापचय का एक उपाय है, जबकि IGT मानकीकृत ग्लूकोज लोड के बाद कार्बोहाइड्रेट असहिष्णुता का गतिशील उपाय है। IFG और IGT अपने आपमें नैदानिक संस्थाएं नहीं हैं; IFG और/या IGT वाले व्यक्तियों को «प्रीडायबिटीज» होने के रूप में संदर्भित किया जाता है, जो विशेष रूप से मोटापे के संदर्भ में मधुमेह और हृदय रोग के विकास के लिए उनके अपेक्षाकृत उच्च जोखिम का संकेत देता है।<sup>12</sup> FPG, OGTT, और HbA1c 5.7% से 6.4% (39-47 mmol/mol) सहित बच्चों में प्रीडायबिटीज और मधुमेह के लिए नैदानिक मानदंड बाल चिकित्सा और वयस्क आबादी (तालिका 1) के लिए

समान हैं। इन मानदंडों को व्यस्कों से अलग किया गया है, और इन परिभाषाओं के लिए आधार बनाने वाले महामारी विज्ञान के अध्ययन में बाल चिकित्सा आबादी शामिल नहीं है। इसलिए, अधिक डेटा उपलब्ध होने तक बाल चिकित्सा आबादी के लिए इन परिभाषाओं की सटीक प्रासंगिकता अस्पष्ट बनी हुई है।<sup>4</sup> जो व्यक्ति IGT या IFG के मानदंडों को पूरा करते हैं, वे अपने दैनिक जीवन में यूलाइसेमिक हो सकते हैं जैसा कि सामान्य या लगभग सामान्य HbA1c स्तरों द्वारा दिखाया गया है, और IGT वाले लोग केवल OGTT के साथ चुनौती देने पर हाइपरग्लाइसेमिया प्रकट कर सकते हैं। फास्टिंग ग्लूकोज, OGTT, या HbA1C के साथ स्क्रीनिंग स्वीकार्य उपागम है लेकिन परिणामों की व्याख्या ध्वनि नैदानिक निर्णय, प्रत्येक परीक्षण की ताकत और कमजोरियों की पहचान, और उपलब्ध सुविधाओं और संसाधनों पर आधारित होनी चाहिए।

उल्लिखित प्रत्येक परीक्षण में कुछ परिवर्तनशीलता होती है, इसलिए यह संभव है कि जब असामान्य परिणाम देने वाला परीक्षण (यानी, नैदानिक थ्रेशोल्ड से ऊपर) दोहराया जाता है, तो नैदानिक कट पॉइंट के नीचे मान उत्पन्न करेगा।<sup>3,13</sup> संभावनाओं में से एक यह हो सकता है कि BGL के नमूनों को कमरे के तापमान पर रखा जाए और तुरंत सेंट्रीफ्यूज न किया जाए। पूर्व-विश्लेषणात्मक परिवर्तनशीलता की संभावना के कारण, यह महत्वपूर्ण है कि प्लाज्मा ग्लूकोज के नमूने लिए जाने के तुरंत बाद काटे और अलग किए जाएं। यदि व्यक्तियों के परीक्षण के परिणाम नैदानिक सीमा के हाशिये के पास हैं, तो स्वास्थ्य देखभाल पेशेवर को उनके साथ संकेतों और लक्षणों पर चर्चा करनी चाहिए और 3-6 महीनों में परीक्षण को दोहराना चाहिए।

## 7. टाइप 1 मधुमेह की स्टेजिंग

दुनिया भर में संभावित अध्ययनों से T1D के अंतर्निहित पैथोफिज़ियोलॉजी की विशेषता ने टाइप 1 मधुमेह की स्टेजिंग के रूप में वर्णित किया है। T1D के तीन अलग-अलग चरणों की पहचान की जा सकती है और भविष्य के अनुसंधान और नियामक निर्णय लेने के लिए रूपरेखा के रूप में कार्य किया जा सकता है।<sup>14</sup> यह स्टेजिंग नैदानिक मधुमेह के अनुमान लगाने वालों के रूप में  $\beta$ -कोशिका स्वप्रतिपिंडों और डिस्लाइसीमिया की उपस्थिति पर आधारित है (पहले चरण में सामान्य ग्लूकोज के साथ बहु  $\beta$ -कोशिका स्वप्रतिपिंड सकारात्मकता, चरण 2 डिस्लाइकेमिया के साथ बहु  $\beta$ -कोशिका स्वप्रतिपिंड धनात्मकता, और चरण 3 बैठक मानदंड) T1D के नैदानिक निदान के लिए) और ISPAD 2022 Consensus guidelines Chapter 2 on Stages of Diabetes में विस्तार से वर्णित है।

## 8. निदान की पुष्टि करना

जब तक स्पष्ट नैदानिक निदान नहीं होता (उदाहरण के लिए, स्पष्ट हाइपरग्लाइसेमिया वाले रोगसूचक व्यक्ति) निदान के लिए दो असामान्य स्क्रीनिंग परीक्षण परिणामों की आवश्यकता होती है, या तो एक ही नमूने से (दो अलग-अलग परीक्षण) या दो अलग-अलग परीक्षण नमूनों से।<sup>3</sup> यदि दो अलग-अलग परीक्षण नमूनों का उपयोग किया जाता है, तो यह अनुशंसा की जाती है कि दूसरा परीक्षण बिना किसी देरी के किया जाना चाहिए, जो या तो प्रारंभिक परीक्षण का दोहराव हो या अलग परीक्षण हो। यदि दो अलग-अलग परीक्षण (जैसे HbA1c और FPG) दोनों एक ही नमूने से या दो अलग-अलग परीक्षण नमूनों से विश्लेषण किए जाने पर नैदानिक सीमा से ऊपर हैं, तो यह भी निदान की पुष्टि करता है। दूसरी ओर, यदि किसी व्यक्ति के दो अलग-अलग परीक्षणों से अलग-अलग परिणाम हैं, तो HbA1c परख हस्तक्षेप की संभावना पर सावधानीपूर्वक विचार करने के साथ, नैदानिक कट बिंदु से ऊपर के परीक्षण

परिणाम को दोहराया जाना चाहिए। इसका निदान पुष्टि स्क्रीनिंग परीक्षण के आधार पर किया जाता है।

## 9. मधुमेह और ग्लूकोज विनियमन की अन्य श्रेणियों का वर्गीकरण

1970 के दशक के अंत में वैज्ञानिक समुदाय ने औपचारिक मधुमेह वर्गीकरणों की स्थापना की, जिनका उपयोग चिकित्सा को निर्देशित करने के लिए किया जा सकता था। पहला, 1976 में संयुक्त राज्य अमेरिका के राष्ट्रीय मधुमेह डेटा समूह<sup>15</sup> द्वारा पेश किया गया और मधुमेह मेलिटस पर विश्व स्वास्थ्य संगठन विशेषज्ञ समिति द्वारा समर्थित<sup>16</sup>, जीवित रहने के लिए इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता पर आधारित था। किशोरावस्था प्रारंभिक, आम तौर पर केटोटिक प्रकार, का नाम बदलकर इंसुलिन निर्भर मधुमेह मेलिटस (IDDM) कर दिया गया, जबकि व्यस्क शुरुआत, आम तौर पर गैर-केटोटिक प्रकार, को गैर-इंसुलिन निर्भर मधुमेह (NIDDM) कहा गया। 1997 में इंसुलिन आवश्यकताओं के बजाय पैथोफिज़ियोलॉजी के आधार पर वर्गीकरण को संशोधित किया गया था, जो कि IDDM में स्वरोगक्षमता ड्राइविंग इंसुलिन की कमी और NIDDM में योगदान करने वाले इंसुलिन प्रतिरोध के बीच के अंतर से सुगम था। पूर्ण इंसुलिन की कमी वाली स्थितियों को NIDDM के साथ T1D के रूप में जाना जाता है, जो आम तौर पर इंसुलिन प्रतिरोध से जुड़ा होता है, जिसका नाम बदलकर T2D कर दिया जाता है।

मधुमेह का वर्तमान एटिऑलॉजिकल वर्गीकरण तालिका 2 में दिखाया गया है, जो अमेरिकन डायबिटीज़ एसोसिएशन (एडीए) वर्गीकरण पर आधारित है।<sup>3</sup> आज, मधुमेह वाले अधिकांश लोगों को दो मुख्य प्रकारों में बांटा गया है: T1D, जिसकी विशेषता आम तौर पर स्वरोगक्षमता प्रक्रिया द्वारा  $\beta$ -कोशिकाओं के विनाश की विशेषता है, जिसके परिणामस्वरूप अंतर्जात इंसुलिन उत्पादन का नुकसान होता है, या T2D जिसकी विशेषता इंसुलिन प्रतिरोध में वृद्धि की उपस्थिति में पर्याप्त इंसुलिन प्रतिक्रिया की कमी है। निदान पर युवा व्यक्ति को दिया गया मधुमेह का प्रकार आम तौर पर प्रस्तुति में उनकी विशेषताओं पर आधारित होता है; हालांकि, T1D<sup>17,18</sup> के साथ युवा लोगों में अधिक वजन के बढ़ते प्रसार और T2D के निदान में कुछ युवाओं में डीकेए की उपस्थिति सहित कारकों द्वारा नैदानिक निदान करने की क्षमता में तेजी से बाधा आ रही है।<sup>19,20</sup> इसके अलावा, किशोरावस्था के दौरान हल्के मधुमेह के पारिवारिक रूप की प्रस्तुति से मोनोजेनिक मधुमेह का संदेह पैदा होना चाहिए, जो बाल मधुमेह के 1% से 6% मामलों में होता है।<sup>6,7,21,22,23</sup>

### तालिका 2. मधुमेह का एटियोलॉजिकल वर्गीकरण

#### I. टाइप 1

$\beta$ -कोशिका विनाश, आम तौर पर पूर्ण इंसुलिन की कमी का कारण बनता है प्रतिरक्षा मध्यस्थता (एक या अधिक स्वरोगक्षमता मार्करों की उपस्थिति से अभिलक्षित है)

अज्ञातहेतुक

#### II. टाइप 2

सापेक्ष इंसुलिन की कमी और बाद में हाइपरग्लाइसेमिया के साथ इंसुलिन प्रतिरोध

#### III. अन्य विशिष्ट प्रकार

A. मोनोजेनिक मधुमेह के सामान्य रूप<sup>a</sup>

MODY

- HNF4-A MODY
- GCK MODY
- HNF1A MODY

• HNF1B MODY
जन्मजात मधुमेह।
• KCNJ11
• INS
• ABCC8
• 6q24 (PLAGL1, HYMA1))
• GATA6
• EIF2AK3
• FOXP3
<b>B.</b> इंसुलिन क्रिया में आनुवंशिक दोष
INSR
जन्मजात सामान्यीकृत लिपोडिस्ट्रॉफी
पारिवारिक आंशिक लिपोडिस्ट्रॉफी
PIK3R1 (लघु सिंड्रोम)
<b>C.</b> एक्सोक्राइन अग्राशय के रोग
अग्राशयशोथ
ट्रोमा/अग्राशयोच्छेदन
रसौली
सिस्टिक फाइब्रोसिस-संबंधी रोग
हेमोक्रोमेटोसिस
आधानों से संबंधित लौह का अधिभार
<b>D.</b> एंडोक्रिनोपैथिस
एक्रोमिगेली
कुशिंग्स सिंड्रोम
अतिगलग्रथिता
फीयोक्रोमोसाइटोमा
ग्लूकोनोमा
सोमाटोस्टेटिनोमा
<b>E.</b> दवा- या रसायन- प्रेरित
इंसुलिन प्रतिरोध और कमी
• ग्लूकोकोर्टिकोइड
• निकोटिनिक अम्ल
• अप्ररूपी एंटीसाइकोटिक्स
• प्रोटियाज अवरोधक (प्रथम जेनरेशन)
• स्टैटिन्स
इंसुलिन की कमी
• $\beta$ -अवरोधक
• कैलिन्यूरिन अवरोधक
• डायजॉक्साइड
• फेनिटॉइन
• एल-एस्पिरिजिनेस
• पेन्टैमिडीन
• थेजाइड डायरेक्टिक्स
इंसुलिन प्रतिरोध
• एड्रेनार्जिक एगोनिस्ट
• ग्रोथ हार्मोन
<b>F.</b> संक्रमण
जन्मजात रुबेला

#### आंत्रविषाणु

साइटोमगलोवायरस

**G.** प्रतिरक्षा-युक्त मधुमेह के असामान्य रूप

एंटी-इंसुलिन रिसेप्टर एंटीबॉडीज

पॉलीएंडोक्राइन स्वरोगक्षमता कमियां APS I और II

**H.** अन्य आनुवंशिक सिंड्रोम कभी-कभी मधुमेह से जुड़े होते हैं

डाउन सिंड्रोम

क्लाइनफेल्टर सिंड्रोम

टर्नर सिंड्रोम

फ्रेडरिक्स गतिविभ्रम

मायोटोनिक डायस्ट्रोपिया

पॉर्फिरिया

प्रेडर-विल्ली सिंड्रोम

**IX.** गेस्टेशनल मधुमेह मेलिटस (GDM)

संक्षेप: HNF, यकतीय नाभिक्य कारक; GCK, ग्लूकोकिनेज। a ISPAD 2022 Guideline on Monogenic Diabetes भी देखें।

1997 ADA ढांचे के आधार पर युवाओं में मधुमेह के प्रकारों के वर्गीकरण के लिए एटियोलॉजिकल उपागमों का उपयोग करते हुए, अमेरिका स्थित खोज युवा में मधुमेह के लिए अध्ययन के लिए अधिकांश युवा या तो स्वप्रतिरक्षी प्लस इंसुलिन संवेदनशीलता (54.5%) या गैर-स्वप्रतिरक्षी प्लस इंसुलिन प्रतिरोध श्रेणियों (15.9%) में आ गए, जो टाइप 1 या T2D के पारंपरिक विवरणों के अनुरूप हैं।<sup>24</sup> शेष समूहों ने T1D (स्वप्रतिरक्षी प्लस इंसुलिन प्रतिरोध, 19.5%) या मधुमेह के अप्ररूपी रूपों (गैर-स्वप्रतिरक्षी प्लस इंसुलिन संवेदनशीलता, 10.1%) पर सुपरइम्पोज किए गए मोटापे का प्रतिनिधित्व किया, जिन्हें विशिष्ट मोनोजेनिक दोषों के लिए आनुवंशिक परीक्षण सहित आगे के लक्षण वर्णन की आवश्यकता होती है।<sup>25</sup> चूंकि सामान्य आबादी और मधुमेह वाले युवाओं में बचपन के मोटापे की व्यापकता में वृद्धि जारी है, मोटापे<sup>26</sup> की सेटिंग में मधुमेह के प्रकार को सही ढंग से अलग करने के लिए बहुत सावधानी बरतनी चाहिए, विशेष रूप से T1D और एंटीबॉडी नकारात्मक मधुमेह वाले युवाओं के संबंध में जो मोटापे और इंसुलिन प्रतिरोध जैसे T2D के नैदानिक लक्षण दिखाते हैं।<sup>27,28</sup>

मधुमेह के निदान के प्रारंभिक चरण के बाद, टाइप 1, टाइप 2, मोनोजेनिक और मधुमेह के अन्य रूपों के चिकित्सीय निर्णयों और शैक्षिक उपागम दोनों बीच भेदभाव में महत्वपूर्ण निहितार्थ हैं। किसी भी रूप के मधुमेह से ग्रसित व्यक्तियों को अपनी बीमारी के विभिन्न चरणों में इंसुलिन उपचार की आवश्यकता हो सकती है या नहीं भी हो सकती। इंसुलिन का ऐसा उपयोग, अपने आपमें, मधुमेह के प्रकार को वर्गीकृत नहीं करता। मधुमेह से जुड़े ऑटोएंटीबॉडी महत्वपूर्ण नैदानिक उपकरण हैं। GAD, IA2, IAA, और/या ZnT8 की उपस्थिति बच्चों में T1D के निदान की पुष्टि करती है।<sup>28</sup> स्वप्रतिरक्षी मार्करों के माप उन लोगों में T1D की पुष्टि करने में उपयोगी हैं, विशेष रूप से मोटापे से ग्रस्त किशोरों में जहां प्रस्तुति स्पष्ट नहीं है।

अन्य प्रकार के मधुमेह की संभावना को उस बच्चे में माना जाना चाहिए जिसमें मधुमेह विशिष्ट ऑटोएंटीबॉडीज नहीं हैं और

- 35 साल की उम्र से पहले तीन पीढ़ियों में मधुमेह का ऑटोसोमल प्रमुख पारिवारिक इतिहास।
- जीवन के पहले 12 महीनों में, विशेष रूप से पहले 6 महीने (NDM) मधुमेह का निदान किया जाता है।
- सौम्य फास्टिंग हाइपरग्लाइसेमिया (5.5-8.5 mmol/L [100-150 mg/dL]), खासकर यदि युवा, मोटापे से ग्रस्त न हो और लक्षणहीन।
- बहरापन, ऑप्टिक एटॉफी, या सिंड्रोमिक विशेषताओं (माइटोकोण्ड्रियल रोग) जैसी संबंधित स्थितियां
- $\beta$ -कोशिकाओं (साइक्लोस्पोरिन या टैक्रोलिमस) जैसे विषाक्त होने वाली

दवाओं के संपर्क में आने का इतिहास<sup>29</sup> या इंसुलिन प्रतिरोध (ग्लूकोकार्टोइकोड्स और कुछ एंटीडिपेटेंट्स) का कारण बनता है।<sup>30,31</sup>

इन स्थितियों पर ISPAD दिशानिर्देशों में T2D और मोनोजेनिक मधुमेह पर अधिक पूरी तरह से चर्चा की गई है। ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 3 on Type 2 diabetes in children and adolescents and Chapter 4 on The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents देखें। हालांकि, मधुमेह के प्रकार के बावजूद, जो बच्चा गंभीर हाइपरग्लाइसेमिया, केटोनिमिया और चयापचय विकृति दिखाता है, उसे शुरू में चयापचय संबंधी असामान्यताओं को उलटने के लिए इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता होगी।

मधुमेह के विशिष्ट दवा, हार्मोन, या विषैले तत्वों से प्रेरित रूपों सहित कुछ रूप, युवाओं में कम देखे जाते हैं। मधुमेह के असामान्य रूप बड़े बच्चों, किशोरों और युवा वयस्कों में हो सकते हैं जिनमें किटोसिस प्रवण अप्ररूपी मधुमेह, कुपोषण से संबंधित मधुमेह और फाइब्रो कैलकुलस अग्राशय रोग शामिल हैं।<sup>32,33</sup>

## 10. T1D का रोगजनन

T1D अग्राशय  $\beta$ -कोशिकाओं के चिरकालिक प्रतिरक्षा मध्यस्थता विनाश की विशेषता है, आंशिक, या ज्यादातर मामलों में, पूर्ण इंसुलिन की कमी के लिए अग्रणी है। अधिकांश मामलों में, स्वरोगक्षमता मध्यस्थ अग्राशयी  $\beta$ -कोशिका विनाश परिवर्तनीय दर पर होता है और जीन, आयु और जातीयता सहित विभिन्न कारकों से प्रभावित होता है।<sup>34,35</sup> T1D विकसित करने के लिए जोखिम वाले युवाओं में नई अंतर्दृष्टि बताती है कि प्रारंभिक बीमारी निरंतरता है जो नैदानिक लक्षणों की उपस्थिति से पहले अलग-अलग पहचान योग्य चरणों के माध्यम से प्रगति करती है।<sup>14</sup> परिवर्तनीय दरों पर तीन चरणों के माध्यम से युवा प्रगति: चरण 1, जो महीनों से कई वर्षों तक रह सकता है, मानक कोशिका और नैदानिक लक्षणों की कमी के साथ  $\beta$ -कोशिका स्वरोगक्षमता की उपस्थिति की विशेषता है; चरण 2 डिस्लिसेमिया की प्रगति करता है लेकिन स्पर्शान्मुख रहता है, और चरण 3 को रोगसूचक बीमारी की शुरुआत के रूप में परिभाषित किया जाता है।<sup>14</sup> मधुमेह के चरणों पर विस्तार से चर्चा ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 2 on Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents में की गई है।

T1D के एटियोलॉजी बहुक्रियाशील है; हालांकि, आनुवंशिक संवेदनशीलता, पर्यावरणीय कारकों, प्रतिरक्षा प्रणाली, और T1D अंतर्निहित रोगजनक प्रक्रियाओं में  $\beta$ -कोशिकाओं के लिए विशिष्ट भूमिकाएं अस्पष्ट बनी हुई हैं।

सामान्य जनसंख्या में T1D का समग्र जोखिम 0.4% है। T1D के साथ व्यक्तियों के रिश्तेदारों को उच्च जोखिम होती है। भाई-बहनों में, जीवनकाल जोखिम 6 से 7% है; T1D से प्रसित माँ के बच्चों में 1.3-4%, और T1D से प्रसित पिता वाले बच्चों में 6-9%।<sup>36,37</sup> जबकि गैर-समान जुड़वाँ में T1D का जोखिम भाई-बहनों के समान होता है, यह समान जुड़वाँ में दीर्घकालिक अनुवर्ती कार्रवाई के साथ 70% से अधिक होता है।<sup>38,39</sup> T1D के एटियोलॉजी के लिए आनुवंशिक कारकों के योगदान के लिए अतिरिक्त साक्ष्य स्वप्रतिरक्षी मधुमेह की दुर्लभ घटना है, जो प्रमुख जीनों को प्रभावित करने वाले उत्परिवर्तन के साथ होता है जो प्रतिरक्षा कार्य को नियंत्रित करते हैं। इसका एक उदाहरण ऑटोइम्यून पॉलीग्लैंडुलर सिंड्रोम टाइप 1 (APS1) है, जो ऑटोइम्यून रेगुलेटर (AIRE) जीन में उत्परिवर्तन के कारण होता है, जो प्रतिरक्षात्मक आत्म-सहिष्णुता की स्थापना के लिए महत्वपूर्ण है।<sup>40,41</sup>

मुख्य रूप से यूरोपीय पूर्वजों की आबादी के अध्ययन से पता चला है कि T1D के प्रति संवेदनशीलता कई जीनों द्वारा निर्धारित की जाती है। गुणसूत्र 6p21 पर HLA क्षेत्र T1D के पारिवारिक एकत्रीकरण के लगभग 30 से 50% के लिए

जिम्मेदार है, और T1D के साथ इसका सहयोग 40 से अधिक वर्षों से जाना जाता है।<sup>42,43</sup> सबसे मजबूत सम्बन्ध HLA DR और DQ के साथ है। HLA DR और DQ कोशिका सतह रिसेप्टर्स हैं जो T-लिम्फोसाइट्स के लिए एंटीजन पेश करते हैं। DR और DQ दोनों अल्फा-बीटा हेटरोडिमेर हैं। DR अल्फा शृंखला DRA लोकोस द्वारा एन्कोड की गई है, और DR बीटा शृंखला DRB लोकी द्वारा एन्कोड की गई है। इसी तरह, DQA1 और DQB1 लोकी क्रमशः DQ अणु के अल्फा और बीटा शृंखलाओं को एन्कोड करते हैं। DR और DQ लोकी एक - दूसरे से अत्यधिक जुड़े हुए हैं और कुछ हद तक अन्य HLA लोकी से भी जुड़े हुए हैं।<sup>44,45</sup>

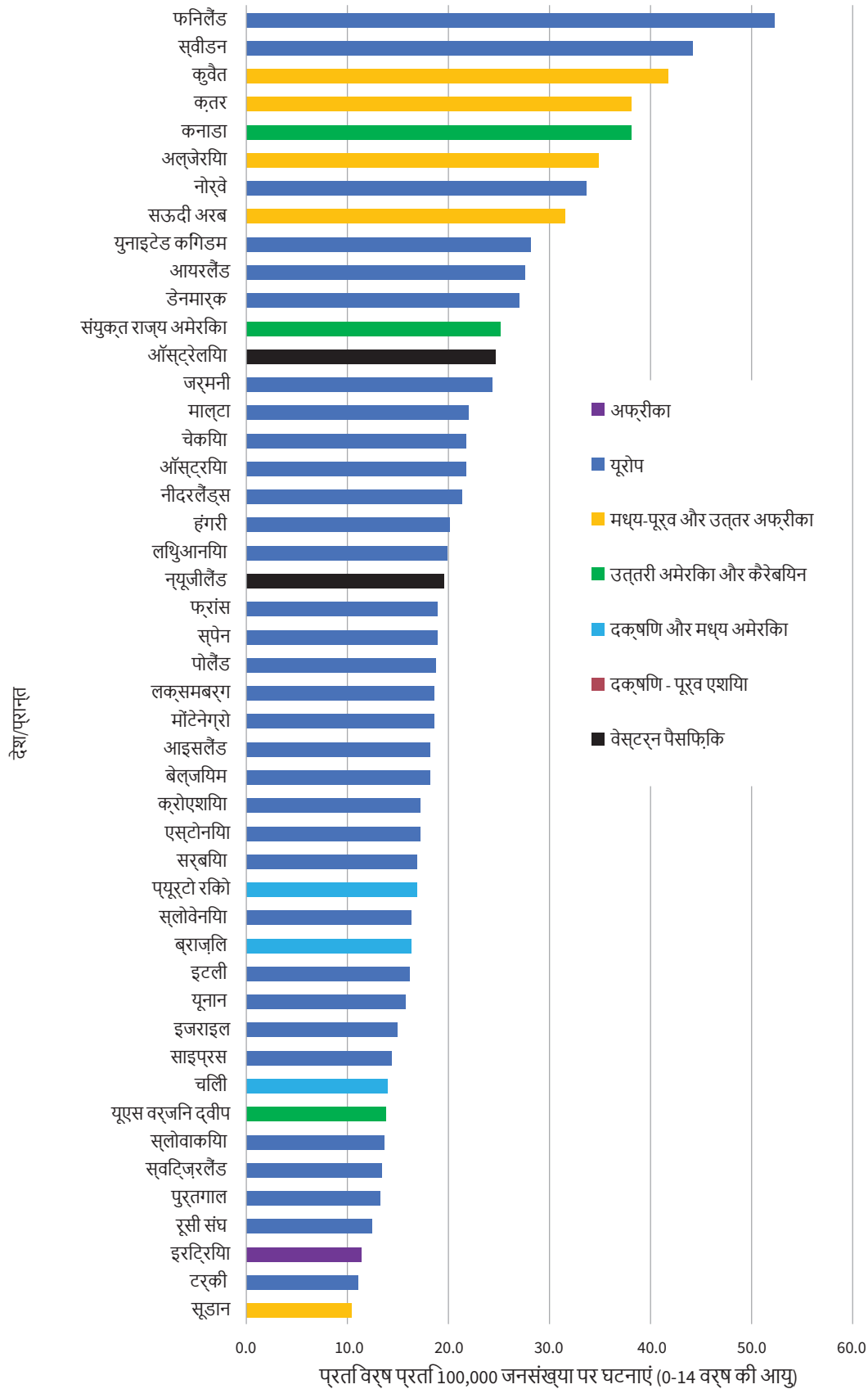
उच्चतम जोखिम वाले हैप्लोटाइप DRB1\*03:01 DQA1\*05:01 DQB1\*02:01 और DRB1\*04 DQA1\*03:01 DQB1\*03:02 (पूर्व सीरोलॉजिकल पदनाम का उपयोग करके DR3/DR4 या DQ2/DQ8 के रूप में भी व्यक्त किया गया है)। उन व्यक्तियों के लिए जो दो उच्चतम जोखिम वाले एचएलए हैप्लोटाइप (DR3/4) के लिए हेटरोज़ीगोट्स हैं, आइलेट स्वरोगक्षमता और T1D<sup>45</sup> के विकास के लिए ऑड्स अनुपात 30 है; हालांकि, HLA वाले < 10% लोगों को नैदानिक बीमारी के लिए मधुमेह संवेदनशीलता जीन प्रगति प्रदान की गई है।<sup>46</sup> चूंकि यूरोपीय आबादी में उच्चतम जोखिम HLA एलील संयोजन अपेक्षाकृत दुर्लभ (<5%) है, T1D मामलों का बहुमत इन एलील के अन्य संयोजनों से जुड़ा हुआ है जो अधिक मध्यम जोखिम प्रदान करते हैं लेकिन कुल मिलाकर सामान्य से अधिक हैं।<sup>47</sup> उदाहरण के लिए, DRB3, DRB4, और DRB5 एलील DRB1 द्वारा प्रदत्त जोखिम को संशोधित करते हैं।<sup>48</sup> हालांकि एसोसिएशन की ताकत HLA DR और DQ की तुलना में कम है, HLA DPB1 और DPA1 भी T1D से जुड़े हैं।<sup>49</sup>

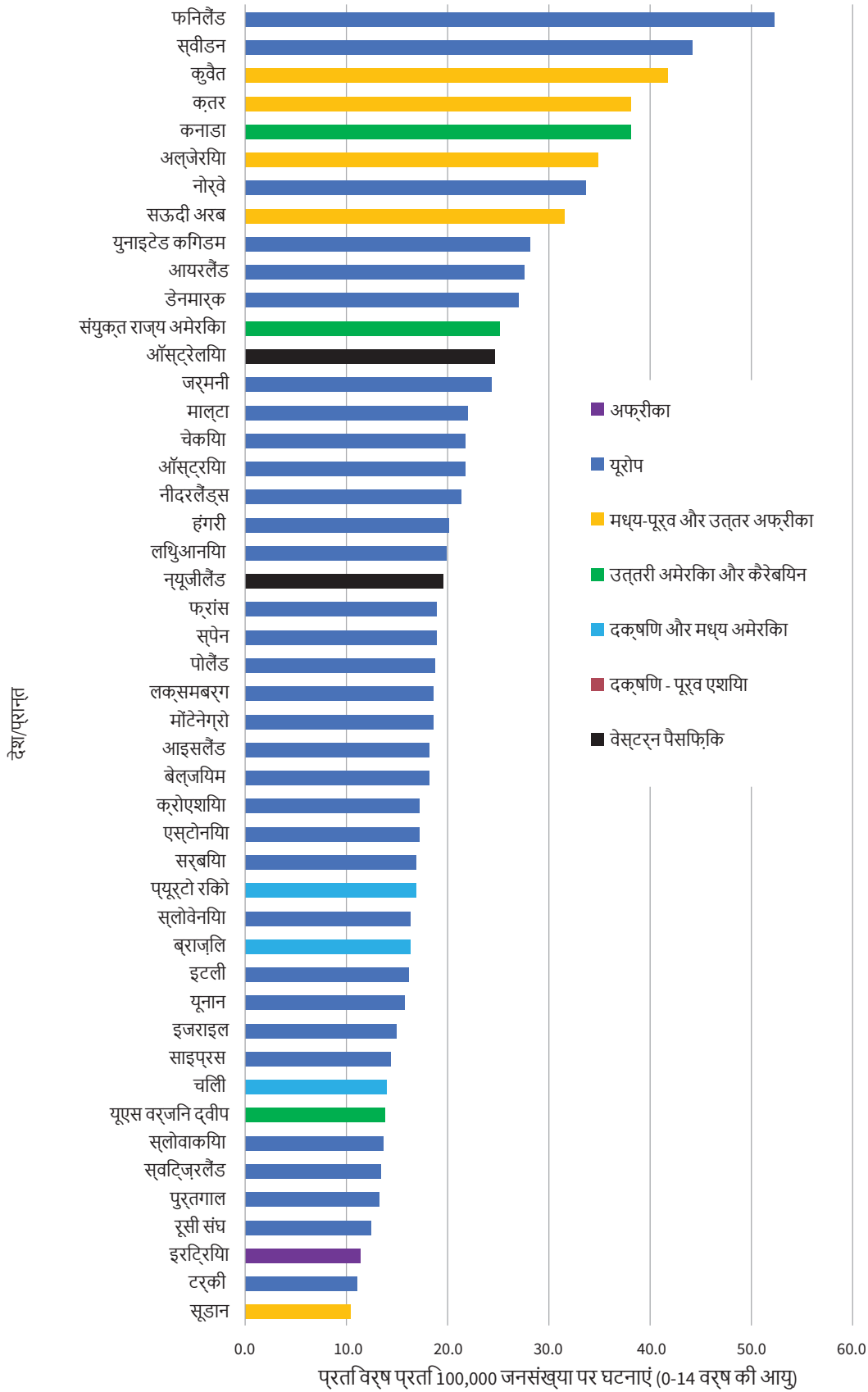
T1D के लिए शेष आनुवंशिक जोखिम को अन्य गैर-HLA जीन या लोकी की पहचान के लिए जिम्मेदार ठहराया जा सकता है जो रोग के जोखिम में छोटे प्रभाव का योगदान करते हैं। जीनोम वाइड एसोसिएशन अध्ययन (GWAS) ने 60 से अधिक जोखिम स्थलों की पहचान की है।<sup>44</sup> इनमें से, उच्चतम गैर-HLA आनुवंशिक योगदान गुणसूत्र 11p<sup>15,50,51</sup> प्रोटीन टायरोसिन फॉस्फेट, गैर-रिसेप्टर प्रकार 22 (PTPN22) पर इंसुलिन जीन (INS) से उत्पन्न होता है, गुणसूत्र 1p<sup>13,52</sup> साइटोटोक्सिक T- लिम्फोसाइट संबद्ध प्रोटीन (CTLA-4),<sup>53</sup> जो साइटोटोक्सिक टी कोशिकाओं का नकारात्मक नियामक है, और IL2RA जीन,<sup>54</sup> जो सभी में शामिल हैं, या विभिन्न प्रतिरक्षा कोशिका आबादी और/या अग्राशयी  $\beta$ -कोशिका में प्रतिरक्षा विनियमन में योगदान करते हैं।

अन्य जीन जो सीधे प्रतिरक्षा समारोह में शामिल नहीं हैं, संभवतः आइलेट स्वरोगक्षमता वाले व्यक्तियों के सबसेट में मधुमेह जनन में योगदान करने के लिए दिखाए गए हैं। प्रतिलेखन कारक 7 में आनुवंशिक रूप जैसे 2 (TCF7L2) लोकोस T2D में सबसे मजबूत आनुवंशिक कारक हैं।<sup>55</sup> यद्यपि यह स्थान कुल मिलाकर T1D से जुड़ा नहीं है, लेकिन T1D वाले व्यक्ति हल्के स्वरोगक्षमता के साथ, जैसा कि आइलेट ऑटोइटीबॉडीज की अभिव्यक्ति और/या उच्च जोखिम वाले HLA प्रकारों की अनुपस्थिति से सुझाव दिया गया है, मजबूत स्वरोगक्षमता वाले T1D वाले व्यक्तियों की तुलना में T2D से जुड़े TCF7L2 आनुवंशिक संस्करण को ले जाने की अधिक संभावना है।<sup>56</sup>

वर्तमान चुनौतियों में से एक यह है कि T1D आनुवंशिकी के बारे में ज्ञान के धन को कैसे एकीकृत किया जाए और निदान और जोखिम मूल्यांकन के लिए इसे सार्थक रूप से लागू किया जाए। हाल के काम ने मधुमेह के अन्य रूपों से T1D वाले व्यक्तियों को अलग करने के लिए T1D आनुवंशिक जोखिम स्कोर के उपयोग का अध्ययन किया है।<sup>57,58</sup> उनमें से DAISY अध्ययन,<sup>59,60,61</sup> BABYDIAB अध्ययन<sup>62,63</sup> और, हाल ही में, एक्सरेट समूह ने उन व्यक्तियों की पहचान करने के लिए T1D आनुवंशिक स्कोर विकसित किया है जो मधुमेह वाले युवा वयस्कों के बीच इंसुलिन निर्भर हो गए थे और मोनोजेनिक मधुमेह से T1D को भेदभाव करते थे।<sup>65</sup> यह स्कोर वेलकम ट्रस्ट केस कंट्रोल कॉहोर्ट में मान्य किया गया था, जहां इसने मधुमेह वाले 20-40 वर्ष के वयस्कों के समूह में इंसुलिन की कमी की अनुमान की थी (n=223), मोनोजेनिक और माध्यमिक मधुमेह को

चित्र 1. 0-14 वर्ष की आयु के बच्चों में T1D की प्रकाशित आयु मानकीकृत घटनाएं रिपोर्ट की गईं।<sup>2</sup> \*





\*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)* से पुनर्मुद्रित



छोड़कर)। हाल ही में विकसित T1D GRS2<sup>66</sup> ने टाइप 1 मधुमेह<sup>66,67</sup> की बेहतर अनुमान दिखाए हैं और संयुक्त राज्य अमेरिका में टाइप 2 मधुमेह से टाइप 1 के बेहतर भेदभाव का भी निष्पादन किया है।<sup>68</sup> जैसा कि गैर-यूरोपीय वंशों<sup>69</sup> से अधिक आनुवंशिक एसोसिएशन डेटा उभरता है, एक उत्कृष्ट सवाल है कि क्या वंश विशिष्ट स्कोर, या संयुक्त ट्रांसनेस्ट्री स्कोर संभावित रूप से प्रति वंश समायोज्य स्कोर थ्रेसहोल्ड के साथ, नैदानिक अनुप्रयोगों के लिए आनुवंशिक जोखिम एकत्र करने का इष्टतम तरीका होगा।

पर्यावरणीय ट्रिगर्स (संक्रामक, पोषण, मोटापा, माइक्रोबायोम, रसायन में परिवर्तन) जिन्हें T1D और अग्राशयी  $\beta$ -कोशिका विनाश से जुड़ा माना जाता है, काफी हद तक अज्ञात रहते हैं, लेकिन  $\beta$ -कोशिका विनाश की प्रक्रिया आम तौर पर नैदानिक लक्षणों की अभिव्यक्ति से पहले महीने से साल पहले शुरू होती है।<sup>70,71,72,73,74,75,76</sup> अनेक आबादियों से आइलेट स्वरोक्षमता का विकास गर्भावस्था, शैशवावस्था, बचपन और वयस्कता के दौरान एंटीरोवायरस संक्रमण से जुड़ा हुआ है,<sup>77,78</sup> विशेष रूप से जब बचपन में संक्रमण होता है,<sup>79</sup> और एंटीरोवायरस मधुमेह वाले व्यक्तियों के आइलेट में पाए गए हैं।<sup>80,81,82</sup> जन्मजात रुबेला सिंड्रोम T1D<sup>83</sup> के बाद के विकास से जुड़ा हुआ है। T1D के विकास में अन्य वायरस, जैसे CMV, कंठमाला, इन्फ्लुएंजा, रोटावायरस और H1N1 की भूमिका का समर्थन करने के लिए डेटा की कमी है।<sup>74</sup>

## 11. टाइप 1 मधुमेह का महामारी विज्ञान

बच्चों और किशोरों में T1D मधुमेह का सबसे आम रूप है, जो अधिकांश पश्चिमी देशों में बचपन के मधुमेह के 90% के लिए जिम्मेदार है, लेकिन T2D और मोनोजेनिक मधुमेह सहित अन्य प्रकार के मधुमेह भी होते हैं।<sup>84</sup> दुनिया भर में, T1D बचपन की सबसे आम पुरानी बीमारियों में से एक है। 2021 में, अनुमानित 108,300 बच्चे और किशोर 15 वर्ष से कम आयु के थे, जिन्हें टाइप 1 मधुमेह का निदान किया गया था, और 651,700 बच्चे और किशोर दुनिया भर में इस स्थिति के साथ रह रहे थे।<sup>85,86</sup>

बचपन के T1D की घटनाओं में महत्वपूर्ण भौगोलिक भिन्नता देखी जा रही है (चित्र 1),<sup>85,86,87,88</sup> प्रति 100,000 व्यक्ति वर्ष में 1.9 और 2.2 से लेकर क्रमशः चीन<sup>89</sup> और जापान<sup>87,90</sup>, फिनलैंड<sup>91</sup> में 52.2 प्रति 100,000 तक, जहां कई दशकों तक सबसे अधिक घटनाएं देखी गई हैं।<sup>92</sup> विशेष रूप से, इंटरनेशनल डायबिटीज फैडरेशन ग्लोबल एटलस ऑफ डायबिटीज के नवीनतम संस्करण में सूचीबद्ध बचपन के T1D के लिए उच्चतम घटनाओं वाले शीर्ष 10 देशों में से चार में कुवैत, कतर, सऊदी अरब और अल्जीरिया की गैर-यूरोपीय आबादी शामिल है।<sup>86</sup> बचपन T1D में वैश्विक पैटर्न पर विचार करते समय, यह ध्यान रखना महत्वपूर्ण है कि कम मध्यम आय वाले देशों से डेटा उपलब्धता में हाल ही में सुधार के बावजूद,<sup>93,94</sup> अधिकांश उपलब्ध वैश्विक T1D घटना डेटा अत्यधिक विकसित देशों से है,<sup>86</sup> और कम मध्यम आय वाले देशों में T1D की अपेक्षाकृत कम घटनाओं का मूल्यांकन उनकी उच्च मृत्यु दर और कम मामलों की पहचान दर के संदर्भ में किया जाना चाहिए।<sup>85,95</sup>

देशों के बीच घटनाओं में बड़े अंतर के अलावा, देशों के भीतर भी महत्वपूर्ण भौगोलिक परिवर्तन देखे गए हैं।<sup>96,97,98,99,100</sup> विषम आबादी में अध्ययन ने नस्ल/जातीयता द्वारा घटनाओं में महत्वपूर्ण अंतर देखा है, जो देशों के भीतर और उनके बीच भौगोलिक परिवर्तन में योगदान कर सकता है। उदाहरण के लिए, संयुक्त राज्य अमेरिका के खोज अध्ययन में, <20 साल की उम्र के हिस्पैनिक, अश्वेत और अमेरिकी भारतीय युवाओं की तुलना में गैर-हिस्पैनिक श्वेत में T1D की उच्च घटना लगातार देखी गई है।<sup>101,102</sup>

हालांकि, विभिन्न पर्यावरण वाले देशों में रहने वाली आनुवंशिक रूप से समान आबादी के एक अध्ययन में पाया गया कि इन आबादी में बचपन के T1D<sup>96,103</sup> की अलग-अलग घटना दर थी, यह सुझाव देते हुए कि पर्यावरणीय और आनुवंशिक अंतर दोनों का संयोजन भौगोलिक भिन्नता की व्याख्या करने की

अधिक संभावना है। असंगत निष्कर्ष उच्च बचपन T1D घटनाओं और शहरीकरण की डिग्री, जनसंख्या घनत्व, पड़ोस सामाजिक आर्थिक स्थिति, उच्च अक्षांश, या भूमध्य रेखा से दूरी जैसे पर्यावरणीय विशेषताओं के बीच संबंध पर रिपोर्ट किया गया है।<sup>97,98,99,100,103</sup> बचपन के T1D की घटनाओं में भौगोलिक अंतर के कारक ठीक से नहीं समझे गए।<sup>104,105</sup>

कुल मिलाकर, सेक्स द्वारा बचपन के T1D की घटनाओं में कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं है,<sup>106,107,108</sup> हालांकि कुछ मध्यम उच्च घटनाओं की आबादी में लड़कों में थोड़ी अधिक घटनाएं दर्ज की गई हैं।<sup>93,109</sup> हालांकि, 15 साल की उम्र से ऊपर, T1D घटनाओं में पुरुष प्रबलता है।<sup>110</sup>

बचपन के T1D की घटनाएं उम्र के अनुसार बदलती हैं, कई आबादी 10-14 वर्ष के बच्चों में चरम आयु की शुरुआत की रिपोर्ट करती है।<sup>94,95,108,109</sup> हालांकि, फिनलैंड में, इसकी शुरुआत की अधिकतम उम्र 5-9 साल है, और कुछ देशों में, हाल के वर्षों में घटनाओं की घटती हुई अधिकतम उम्र देखी गई है।<sup>85</sup>

बचपन के प्रारंभिक T1D की घटनाओं में व्यापक वैश्विक भिन्नता के बावजूद, अधिकांश आबादी में घटनाओं में बढ़ते रुझान देखे गए हैं, प्रति वर्ष औसतन 3-4% की वृद्धि के साथ घटनाएं।<sup>85,94,100,111</sup> हालांकि, हाल ही में, इस बढ़ती प्रवृत्ति की धीमी गति और घटनाओं के पठार को फिनलैंड,<sup>91</sup> ऑस्ट्रिया,<sup>112</sup> जर्मनी,<sup>113</sup> आयरलैंड,<sup>109</sup> ऑस्ट्रेलिया,<sup>108</sup> न्यूजीलैंड,<sup>114</sup> स्वीडन सहित कई मध्यम उच्च घटनाओं वाले देशों द्वारा रिपोर्ट किया गया है।<sup>110,111</sup> शिखर घटनाओं के वर्षों के बीच 4-6 साल के अंतराल के साथ ज्यावक्रीय पैटर्न कुछ यूरोपीय देशों और ऑस्ट्रेलिया,<sup>17,111,115,116</sup> में इस गैर-रेखीय पैटर्न के लिए कोई स्पष्टीकरण के साथ सूचित नहीं किया गया। ध्यान दें, इन देशों में घटनाओं में चक्रीय पैटर्न बचपन T1D की घटनाओं की अच्छी तरह से स्थापित मौसमी से अलग है, जिसमें अधिक ठंडी शरद ऋतु और सर्दियों के महीनों में लंबे समय तक घटनाओं में वार्षिक चोटियों का अवलोकन किया गया है।<sup>109,117,118,119,120</sup>

सेक्स द्वारा बचपन के T1D की घटनाओं में अस्थायी रुझानों का आगे विश्लेषण, निदान और जाति/जातीयता पर आयु समूह बचपन T1D के बदलते महामारी विज्ञान के लिए अतिरिक्त जटिलता दिखाते हैं। कई आबादी में लड़कों और लड़कियों और सभी आयु वर्ग में एक समान बढ़ते रुझान देखे गए हैं।<sup>85</sup> हालांकि, कम आयु वर्ग की तुलना में, खासकर 10-14 वर्ष के बच्चों में आयरलैंड में लड़कों की तुलना में लड़कियों में वृद्धि की उच्च दर दर्ज की गई है।<sup>109</sup> 1990 के दशक के अंत में 5 साल से कम उम्र के लोगों में वृद्धि की उच्च दर की प्रारंभिक रिपोर्ट<sup>21,122</sup> के बाद से, सबसे कम उम्र के समूह में घटती घटना दर हाल ही में फिनलैंड,<sup>91</sup> ऑस्ट्रिया,<sup>112</sup> और ऑस्ट्रेलिया<sup>108</sup> में बताई गई है। 0-4 वर्ष के बच्चों में घटती घटनाओं की प्रवृत्ति को फिनलैंड,<sup>91</sup> और ऑस्ट्रिया<sup>112</sup> में बचपन के T1D की समग्र घटनाओं में कमी के लिए जिम्मेदार ठहराया गया है। दिलचस्प बात यह है कि संयुक्त राज्य अमेरिका खोज अध्ययन, नस्ल/जातीयता द्वारा प्रारंभिक T1D पर युवाओं की घटना दर रुझानों की जांच करने के लिए कुछ वैश्विक अध्ययनों में से एक ने हाल ही में दिखाया कि गैर-हिस्पैनिक श्वेत युवाओं की तुलना में काले और हिस्पैनिक युवाओं में वृद्धि की दर सबसे अधिक है।<sup>1102</sup> न्यूजीलैंड में भी जातीयता के आधार पर अलग-अलग घटनाएं देखी गई हैं।<sup>114</sup>

बचपन के T1D के महामारी विज्ञान में बदलाव और विकास, विभिन्न देशों और देशों के भीतर जनसांख्यिकीय समूहों के बीच चिह्नित अंतरों के साथ निरंतर जारी है। मजबूत, जनसंख्या आधारित डेटा का व्यवस्थित, सामंजस्यपूर्ण संग्रह बचपन के T1D में वैश्विक पैटर्न और रुझानों की निरंतर निगरानी के लिए महत्वपूर्ण है।

उदाहरण के लिए, COVID-19 महामारी के दौरान किए गए हालिया महामारी विज्ञान अध्ययनों ने अच्छी तरह से स्थापित मजबूत डेटा संग्रह विधियों के उपयोग को इष्टतम किया है और T1D महामारी विज्ञान में समकालीन परिवर्तनों की त्वरित रिपोर्टिंग को सक्षम किया है। जर्मनी और अमेरिका में COVID-19 महामारी के साथ समवर्ती बाल चिकित्सा प्रारंभिक T1D की बढ़ती घटनाओं की दी गई<sup>123,124,125</sup> सूचना ने एटियलॉजि और/या स्थिति की नैदानिक प्रस्तुति में नई जैविक रूप से प्रशंसनीय यंत्रवत अंतर्दृष्टि प्रदान की है।<sup>126</sup> यह संभव है कि घटनाओं में वृद्धि T1D विकसित करने के

जोखिम में बदलाव के बजाय T1D के चिकित्सा निदान को कम करने वाली समवर्ती बीमारी के कारण हो सकती है क्योंकि इसमें अक्सर वर्षों लगते हैं।

स्थानीय स्वास्थ्य सेवा योजना और प्रत्येक देश में देखभाल के मॉडल को सूचित करने के लिए और समकालीन जनसंख्या विशिष्ट सुराग प्रदान करने के लिए इन आंकड़ों और घटनाओं के रुझानों और पैटर्न का विश्लेषण आवश्यक है ताकि बचपन के T1D के संभावित परिवर्तनीय पर्यावरणीय निर्धारकों की समझ को आगे बढ़ाया जा सके और इसकी घटनाओं को कम करने के प्रयासों को सूचित किया जा सके। हाल ही में, एक नया मॉडल, टाइप 1 मधुमेह सूचकांक, T1D प्रसार, घटना, संबंधित मृत्यु दर और जीवन प्रत्याशा का अनुमान लगाने के लिए उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर विकसित किया गया था। 2040 में निष्कर्षों के आधार पर 2021 के अनुमान में दुनिया भर में, कम आय और निम्न मध्यम आय वाले देशों में सबसे बड़ी सापेक्ष वृद्धि के साथ, 8.4 मिलियन व्यक्तियों से 13.5 17.4 मिलियन तक प्रचलित मामलों में वृद्धि शामिल है। यह उपकरण T1D के लिए स्वास्थ्य वितरण, समर्थन और वित्त पोषण निर्णयों का समर्थन करने के लिए महत्वपूर्ण भूमिका निभा सकता है।<sup>127</sup>

प्रारंभिक जीवन कारकों के महामारी विज्ञान में भविष्य के अनुसंधान और बचपन के T1D घटना<sup>28</sup> और नए तरीकों और प्रौद्योगिकियों<sup>29</sup> के उपयोग के साथ उनका नवीनतम ज्ञान प्रदान करेगा और बचपन के T1D घटनाओं की चल रही निगरानी को पूरक सहयोग करेगा।

## 12. T2D का रोगजनन

T2D को इंसुलिन प्रतिरोध के कारण हाइपरग्लाइसेमिया से अभिलक्षित किया जाता है, और  $\beta$ -कोशिका डिसफंक्शन के कारण इंसुलिन स्राव में सापेक्ष हानि या तो ग्लूकोज विषाक्तता, लिपोटॉक्सिसिटी या अन्य तंत्रों से अधिगृहीत जन्मजात आनुवंशिक दोष के रूप में होती है। एटियोलॉजि में आनुवंशिक और शारीरिक घटकों, जीवनशैली कारकों जैसे अतिरिक्त ऊर्जा का सेवन, अपर्याप्त शारीरिक गतिविधि और गतिहीन व्यवहार में वृद्धि शामिल है।<sup>14</sup> टाइप 2 मधुमेह का रोगजनन व्यक्तियों के बीच परिवर्तनशील है और इंसुलिन प्रतिरोध और कमी, आनुवंशिक और पर्यावरणीय प्रभावों की डिग्री में विविधता और उच्च रक्तचाप, हाइपरलिपिडिमिया और मोटापे सहित सहविकृती से जटिल है।<sup>130</sup> परिधीय इंसुलिन प्रतिरोध प्रमुख विशेषता है जो रोग के दौरान जल्दी होती है, और शुरू में हाइपरइन्सुलिनमिया में परिलक्षित इंसुलिन स्राव में वृद्धि से क्षतिपूर्ति की जाती है।<sup>130</sup> समय के साथ निरंतर हाइपरग्लाइसेमिया के परिणामस्वरूप  $\beta$ -कोशिका समापन और इंसुलिन स्राव (ग्लूकोज विषाक्तता) में गिरावट आती है। युवाओं में टाइप 2 मधुमेह आम तौर पर इंसुलिन प्रतिरोध से अभिलक्षित होता है, साथ ही चयापचय सिंड्रोम की अन्य विशेषताएं जो आम तौर पर मौजूद होती हैं, जिनमें उच्च रक्तचाप, हाइपरलिपिडिमिया, एकैंथोसिस निग्रिकन, फैटी यकृत रोग और पॉलीसिस्टिक अंडाशय रोग शामिल हैं।<sup>131</sup> पैथोजेनेटिक्स, और प्रबंधन पर अधिक विवरण पर ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 3 on Type 2 Diabetes in Children and Adolescents में चर्चा की गई है।

## 13. T2D का महामारी विज्ञान

कभी युवाओं में दुर्लभ बीमारी के कहलाया जाने वाला T2D अधिक आम होता जा रहा है और कुछ जोखिम वाली आबादी में युवाओं में प्रारंभिक मधुमेह का महत्वपूर्ण अनुपात है। दुनिया भर के देशों में बच्चों और किशोरों में T2D की घटना और प्रसार, आयु श्रेणियों और जातीय समूहों के बीच काफी भिन्न होता है।<sup>132,133,134,135,136,137</sup> संभवतः आनुवंशिकी, चयापचय विशेषताओं, सांस्कृतिक/

पर्यावरणीय प्रभावों, और स्वास्थ्य देखभाल की गुणवत्ता और पहुंच सहित कई कारकों के कारण, अल्पसंख्यक वर्ग/जातीयता<sup>102</sup> के युवाओं में T2D की घटनाएं और प्रसार सबसे अधिक हैं।<sup>138,139</sup>

## 14. मोनोजेनिक मधुमेह

किशोरावस्था या प्रारंभिक वयस्कता<sup>140,141</sup> के दौरान पेश होने वाले हल्के, गैर-केटोटिक मधुमेह का पारिवारिक रूप मूल रूप से MODY कहा जाता है, अब विकारों के एक समूह के रूप में मान्यता प्राप्त है जो  $\beta$ -कोशिकाओं के विकास या कार्य के लिए महत्वपूर्ण जीन में प्रमुख रूप से विषम म्यूटेशन के परिणामस्वरूप होता है।<sup>141,142</sup> 25 साल की उम्र से पहले शुरुआत के साथ विकार के रूप में MODY के शास्त्रीय वर्णन के बावजूद, ऑटोसोमल प्रमुख वंशानुक्रम, और गैर-केटोटिक मधुमेह मेलिटस,<sup>142,143</sup> यह स्पष्ट है कि T1D, T2D और मोनोजेनिक मधुमेह की प्रस्तुतियों में काफी ओवरलैप है। नतीजतन, मोनोजेनिक मधुमेह का गलत निदान और गलत तरीके से इलाज किया जा सकता है। मोनोजेनिक मधुमेह के एटियोलॉजी, निदान और प्रबंधन को विस्तार से ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 5 on The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents में वर्णित किया गया है।

## 15. जन्मजात मधुमेह मेलिटस

T1D शायद ही कभी जीवन के पहले वर्ष में, खासकर 6 महीने की उम्र से पहले प्रस्तुत होता है।<sup>144,145</sup> 6 महीने से कम उम्र के बहुत छोटे शिशुओं में, यह संभावना है कि 80% से अधिक में मोनोजेनिक कारण होता है,<sup>146</sup> जिसमें सबसे आम  $\beta$ -कोशिका/पोटेशियम चैनल म्यूटेशन होता है। NDM के छोटे से अल्पसंख्यक को प्रतिरक्षा प्रणाली जीन में आनुवंशिक उत्परिवर्तन दर के लिए जिम्मेदार ठहराया जाता है, जिसमें प्रतिरक्षा डिसरेग्यूलेशन पॉली एंडोक्रिनोपैथी एंटरोपैथी एक्स लिंकड (IPEX) सिंड्रोम के हिस्से के रूप में प्रतिलेखन कारक FOXP3 में उत्परिवर्तन शामिल हैं।<sup>147</sup> 6 महीने से कम उम्र के निदान वाले लोगों में आनुवंशिक परीक्षण का संकेत दिया जाता है, कारण खोजने की संभावना है, और उपचार बदल सकता है।<sup>147,148,149,150</sup> NDM के आनुवंशिक आधार के बारे में अधिक जानकारी निम्नलिखित ISPAD 2022 Consensus Guidelines Chapter 5 on The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents में दी गई है।

## 16. माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह

माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह आम तौर पर सैन्सरीन्यूरल बहरेपन से जुड़ा होता है और प्रगतिशील गैर-स्वप्रतिरक्षी  $\beta$ -कोशिकाओं की विफलता से अभिलक्षित है।<sup>151,152</sup> मातृ उत्परिवर्तित माइटोकॉन्ड्रियल DNA (mtDNA) के संचरण के परिणामस्वरूप मातृक विरासत में मिला मधुमेह हो सकती है। सबसे आम म्यूटेशन tRNA ल्यूसीन जीन में स्थिति 3243 पर होता है, जिससे A से G संक्रमण होता है।<sup>153,154</sup> माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह, DKA के साथ या उसके बिना तीव्र शुरुआत से लेकर T2D के समान अधिक क्रमिक शुरुआत तक परिवर्तनीय समलक्षणी के साथ मौजूद हो सकता है। रोग आम तौर पर युवा वयस्कों में होता है, लेकिन बच्चों और किशोरों में हो सकता है, जिनके पास वयस्कों की तुलना में सुनवाई हानि का कम प्रसार होता है।<sup>155</sup>

## 17. सिस्टिक फाइब्रोसिस से संबंधित मधुमेह

सिस्टिक फाइब्रोसिस से संबंधित मधुमेह (CFRD) सिस्टिक फाइब्रोसिस (CFRD) से जुड़ी सबसे आम सहविकृती है। CFRD के पैथोफिजियोलॉजी मुख्य रूप से इंसुलिन की कमी, साथ ही ग्लूकागन की कमी और परिवर्तनीय इंसुलिन प्रतिरोध के कारण होती है (विशेष रूप से तीव्र बीमारी के दौरान, संक्रमण और ब्रॉकोडायलेटर्स और ग्लूकोकार्टिकोइड्स जैसी दवाओं का द्वितीयक)। अन्य योगदान करने वाले कारकों में उच्च कैलोरी सेवन की आवश्यकता, गैस्ट्रिक खाली होने में देरी, आंतों की गतिशीलता में बदलाव और यकृत रोग शामिल हैं।<sup>156</sup> CF व्यक्ति की बढ़ती उम्र के साथ लगातार कम होने वाली ग्लूकोज सहिष्णुता के साथ जुड़ा हुआ है, जिसमें IGTT और अंत में मधुमेह के बाद अनिश्चित ग्लाइसेमिया शामिल है। प्रारंभिक CFRD को सामान्य फास्टिंग BGL की विशेषता है, लेकिन समय के साथ फास्टिंग हाइपरग्लाइसेमिया विकसित होता है। CFRD आम तौर पर किशोरावस्था और प्रारंभिक वयस्कता<sup>157</sup> में होता है लेकिन, किसी भी उम्र में हो सकता है। प्रस्तुति लक्षणहीन, घटक, जो खराब वजन बढ़ने के साथ जुड़ी हो सकती है<sup>158</sup> या ग्लूकोकार्टिकोइड्स के संक्रमण/उपयोग से जुड़े इंसुलिन प्रतिरोध द्वारा उपजी हो सकती है। CFRD के लिए पहचान दर स्क्रीनिंग प्रथाओं के साथ भिन्न होती है।<sup>159</sup> CFRD की शुरुआत को उस तारीख के रूप में परिभाषित किया जाता है जब CF वाला व्यक्ति पहली बार मधुमेह के लिए नैदानिक मानदंडों को पूरा करता है, भले ही हाइपरग्लाइसेमिया बाद में कम हो जाए। CFRD का प्रारंभ खराब रोगसूचक संकेत है और CFRD के लिए नियमित स्क्रीनिंग के कार्यान्वयन और इंसुलिन थेरेपी के प्रारंभिक उपयोग के पहले रिपोर्ट की गई विकृति और मृत्यु दर में वृद्धि के साथ जुड़ा हुआ है।<sup>160</sup> बुरी तरह से नियंत्रित CFRD संक्रमण के लिए प्रतिरक्षा प्रतिक्रियाओं में हस्तक्षेप करता है और प्रोटीन अपचय को बढ़ावा देता है।<sup>159,161</sup> CFRD के लिए वार्षिक स्क्रीनिंग, जिन्हें CFRD नहीं है ऐसे CF वाले सभी व्यक्तियों में कम से कम 10 साल की उम्र तक शुरू होनी चाहिए। स्क्रीनिंग 2 घंटे 75 g (1.75 g/kg) OGTT का उपयोग करके की जानी चाहिए।<sup>13</sup> CFRD पर अधिक व्यापक चर्चा ISPAD 2022 Consensus guidelines Chapter 5 on Cystic Fibrosis Related Diabetes in Children and Adolescents में मिल सकती है

## 18. हेमोक्रोमैटोसिस और मधुमेह

हेमोक्रोमैटोसिस वंशानुगत या द्वितीयक विकार है जो अत्यधिक लौह के भंडारण के कारण होता है जिससे एकाधिक अंगों की क्षति होती है।<sup>162</sup> प्राथमिक हेमोक्रोमैटोसिस ऑटोसोमल अप्रभावी रोग है जो यकृत सिरोसिस, हृदय रोग, हाइपथाइरॉइडिज्म, मधुमेह और हाइपोगोनैडिज्म के रूप में होता है। द्वितीयक हेमोक्रोमैटोसिस उन व्यक्तियों में विकसित हो सकता है जिन्होंने कई लाल रक्त कोशिका संक्रमण प्राप्त किए हैं।<sup>163</sup> हेमोक्रोमैटोसिस से जुड़ा मधुमेह मुख्य रूप से क्षतिग्रस्त -8-कोशिकाओं द्वारा इंसुलिन स्रावी क्षमता के नुकसान के कारण होता है, जिसमें इंसुलिन प्रतिरोध द्वितीयक भूमिका निभाता है। इस आबादी में मधुमेह की व्यापकता अच्छी तरह से अभिलक्षित नहीं है और संभवतः इसे कम करके आंका गया है।<sup>164</sup>

## 19. दवाओं और विषैले तत्वों से प्रेरित मधुमेह

फार्माकोलॉजिकल एजेंटों की श्रृंखला इंसुलिन स्राव (जैसे, प्रोप्रानोलॉल), और/या

कार्रवाई (जैसे, ग्लूकोकार्टिकोइड्स, एंटीसाइकोटिक एजेंट) को क्षीण करती है, जबकि अन्य (जैसे, कैल्सीनयूरिन इनहिबिटर, पेंटा मिडीन) स्थायी  $\beta$ -सेल क्षति का कारण बन सकते हैं।<sup>13,165,166,167</sup>

न्यूरोसर्जरी में, सेरेब्रल एडिमा को रोकने के लिए डेक्सामेथासोन की बड़ी खुराक का अक्सर उपयोग किया जाता है। सर्जरी का अतिरिक्त तनाव दवा प्रेरित इंसुलिन प्रतिरोध को बढ़ा सकता है और सापेक्ष इंसुलिन की कमी का कारण बन सकता है, जो क्षणिक मधुमेह का कारण बनने के लिए पर्याप्त है। हाइपरग्लाइसेमिया बढ़ सकता है यदि मधुमेह इन्सिपिडस के प्रबंधन के लिए अंतःशिरा द्राक्षा-शर्करा की बड़ी मात्रा दी जाती है। अंतःशिरा इंसुलिन क सेवन हाइपरग्लाइसेमिया को नियंत्रित करने के लिए इष्टतम विधि है, जो आम तौर पर क्षणिक होता है। ऑन्कोलॉजी में, प्रोटोकॉल जो एल-एस्पैरिजिनेस, उच्च खुराक ग्लूकोकार्टिकोइड्स, साइक्लोस्पोरिन, या टैक्रोलिमस (एफके 506) का उपयोग करते हैं, माध्यमिक या क्षणिक मधुमेह से जुड़े हो सकते हैं। एल-एस्पैरिजिनेस आम तौर पर मधुमेह के प्रतिवर्ती रूप का कारण बनता है।<sup>168</sup> टैक्रोलिमस और साइक्लोस्पोरिन संभवतः आइलेट कोशिका विनाश के कारण मधुमेह का स्थायी रूप पैदा कर सकते हैं।<sup>169</sup> अक्सर मधुमेह चक्रीय होता है और कीमोथेरेपी चक्रों से जुड़ा होता है, खासकर अगर ग्लूकोकार्टिकोइड्स की बड़ी खुराक से जुड़ा हो। प्रतिरक्षा चेकपॉइंट इनहिबिटर स्वप्रतिरक्षी मधुमेह के विशेष रूप का कारण बन सकते हैं जो  $\beta$ -सेल फ़ंक्शन के तेजी से नुकसान से अभिलक्षित है।<sup>170</sup> अंग प्रत्यारोपण के बाद, मधुमेह अक्सर ग्लूकोकार्टिकोइड्स और टैक्रोलिमस की उच्च खुराक के उपयोग के साथ होता है; जिससे पहले से मौजूद मोटापे वाले व्यक्तियों में जोखिम बढ़ जाती है।<sup>171,172,173</sup> मधुमेह को ओलेज़ापिन, रिसपेरीडोन, केटियापिन और जिप्रासिडोन सहित अप्ररूपी एंटीसाइकोटिक्स के उपयोग से भी प्रेरित किया जा सकता है, जो वजन बढ़ाने से जुड़ा हो सकता है। बच्चों और किशोरों में, एंटीसाइकोटिक्स का उपयोग गैर-स्वप्रतिरक्षी मधुमेह के 3 गुना से अधिक जोखिम से जुड़ा था, और संचयी खुराक बढ़ने के साथ जोखिम काफी अधिक थी।<sup>174</sup> दवा प्रेरित मधुमेह वाले कनाडाई युवाओं में, T2D (T2D का पारिवारिक इतिहास, मोटापा, गैर-कोकेशियान जातीयता, एक्थोसिस निग्रिकन) के लिए जोखिम कारक T2D वाले युवाओं की तुलना में कम देखे गए थे।<sup>175</sup>

## 20. तनाव हाइपरलिसेमिया

हाइपरग्लाइसेमिया ज्ञात मधुमेह के बिना व्यक्तियों में क्षणिक होता है, जो तनाव की प्रतिक्रिया के रूप में होता है। तीव्र बीमारी या सेप्सिस के संबंधित; दर्दनाक चोटें, ज्वर के दौर, जलन, और ऊंचा शरीर का तापमान (>39C) से आपातकालीन विभाग में पेश होने वाले 5% बच्चों में तनाव हाइपरग्लाइसेमिया की सूचना मिली है।<sup>176,177,178,179</sup>

हालांकि, गंभीर हाइपरग्लाइसेमिया ( $\geq 16.7$  mmol/L या 300 mg/dL) की घटना <1% थी और लगभग दो तिहाई व्यक्तियों को मूल्यांकन से पहले ग्लूकोज चयापचय को प्रभावित करने वाले प्रशोधन प्राप्त हुए थे, यह सुझाव देते हुए कि एटियलॉजि कम से कम आंशिक रूप से आयट्रोजेनिक हो सकती है।<sup>80</sup>

प्रकट मधुमेह के विकास की रिपोर्ट की गई घटनाएं 0% से 32% तक भिन्न होती हैं।<sup>181,182,183,184,185,186,187</sup> गंभीर सहवर्ती बीमारी के बिना आकस्मिक हाइपरग्लाइसेमिया वाले बच्चों में गंभीर बीमारी वाले लोगों की तुलना में मधुमेह विकसित होने की अधिक संभावना थी।<sup>188</sup> जैसा कि उम्मीद थी, मधुमेह से जुड़े ऑटोएंटीबॉडीज के लिए परीक्षण में तनाव हाइपरग्लाइसेमिया वाले बच्चों में T1D के विकास के लिए उच्च सकारात्मक और नकारात्मक पूर्वानुमान मूल्य था।<sup>185</sup> जिन बच्चों को गंभीर जलन हुई है, उनमें इंसुलिन प्रतिरोध 3 साल तक बना रह सकता है।<sup>178</sup>

## 21. निष्कर्ष

युवाओं में मधुमेह विषम विकार है जिसमें नैदानिक प्रस्तुति और रोग की प्रगति काफी भिन्न हो सकती है। चिकित्सा का निर्धारण करने के लिए वर्गीकरण महत्वपूर्ण है, लेकिन कुछ व्यक्तियों में, अतिव्यापी नैदानिक विशेषताएं निदान के समय मधुमेह के प्रकार को निर्धारित करने की अनुमति नहीं देती। बचपन में विभिन्न प्रकार के मधुमेह के पैथोफिज़ियोलॉजी के साथ-साथ आनुवंशिक विशेषताओं को समझने में प्रगति हुई है और इस कार्य को सुविधाजनक बनाने के लिए मार्कर उपलब्ध हैं। पिछले कई वर्षों में दुनिया भर में बचपन में विभिन्न प्रकार के मधुमेह को बेहतर ढंग से परिभाषित करने के लिए आनुवंशिक, नैदानिक और पैथोफिज़ियोलॉजिकल विशेषताओं के संयोजन से शोध किया गया है, जो हमें व्यक्तिगत इलाज उपागमों को इष्टतम करने के लक्ष्य के करीब ला रहा है। आने वाले वर्षों में चुनौती यह सुनिश्चित करना है कि ये प्रगति दुनिया भर के सभी युवाओं तक पहुंचे।

## सन्दर्भ

- 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*, 3<sup>rd</sup> 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-IDDM2 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. 3<sup>rd</sup> 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. Silijander 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](http://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 15years 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(16):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, Aakesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):259-65.
  104. Xia Y, Xie Z, Huang G, et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35(1): e3075.
  105. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, et al. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia.* 2020; 63(5): 964-976.
  106. Gale EAM, Gillespie K. Diabetes and gender. *Diabetologia.* 2001; 44:3-15.
  107. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, et al. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatric Diabetes.* 2018;19(8):1416-21.
  108. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):707-12.
  109. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr.* 2021; 110(7):2142-8.
  110. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013; Jul 9(4): 342-9.
  111. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: a multicenter prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-17.
  112. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, et al. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15years (1989-2017). *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):720-6.
  113. Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *PLoS One.* 2021;16(12):e0262171.
  114. Flint SA, Gunn AJ, Hofman PL, et al. Evidence of a plateau in the incidence of type 1 diabetes in children 0-4years of age from a regional pediatric diabetes center; Auckland, New Zealand: 1977-2019. *Pediatric Diabetes.* 2021 Sep;22(6):854-860.
  115. Haynes A, Bulsara M, Bower C, et al. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000–2011). *Diabetologia.* 2015; 58(11):2513-6.
  116. McNally RJQ, Court S, James PW, et al. Cyclical Variation in Type 1 Childhood Diabetes. *Epidemiology.* 2010; 21(6):914.
  117. Siemiatycki J, Colle E, Aubert D, et al. The distribution of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by age, sex, secular trend, seasonality, time clusters, and space-time clusters: evidence from Montreal, 1971-1983. *American Journal of Epidemiology.* 1986; 124:545-60.
  118. Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, et al. Seasonality in the Clinical Onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Finnish Children. *American Journal of Epidemiology.* 1996; 143:167-76.
  119. Szypowska A, Ramotowska A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Seasonal Variation in Month of Diagnosis of Polish Children with Type 1 Diabetes - A Multicenter Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(05):331-5.
  120. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes—Lessons from the SWEET database. *Pediatric Diabetes.* 2016; 17:32-7.
  121. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA, the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *British Medical Journal.* 1997; 315:713-7.
  122. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes.* 2011;60(2):577-81.
  123. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care.* 2022.
  124. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7102e2.htm> Accessed 14 Jan 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59-65.
  125. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020; 43(11): e170-e1.
  126. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism.* 2021; 3(2):123-5.
  127. Gregory G, Robinson T, Linklater S, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projections to 2040: a modelling study. *Lancet.* 2022; 10:741-60.
  128. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3):226-38.
  129. Franks PW, Pomares-Millan H. Next-generation epidemiology: the role of high-resolution molecular phenotyping in diabetes research. *Diabetologia.* 2020;63(12):2521-32.
  130. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922):1068-1083.
  131. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care -2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Supplement 1): S208-S231.
  132. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-1488
  133. Haynes A., Kalic R., Cooper M., et al. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990–2012. *Med J Aust.* 2016; 204: pp. 303.
  134. Shulman R, Slater M, Khan S, et. al.: Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2020; 8: pp. E48-E55.
  135. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., et al. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med.* 2018; 35: pp. 737-744.
  136. Wang J, Wu W, Dong G et al. Pediatric diabetes in China: Challenges and actions. *Pediatric Diabetes.* 2022; 23(5):545-50.
  137. Baechle C, Stahl-Pehe A, Prinz N et al. Prevalence trends of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, the most populous federal state in Germany, 2002-2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 16: 190:109995.
  138. Bacha F, Gungor N, Lee S, et al. Type 2 diabetes in youth: are there racial differences in  $\beta$ -cell responsiveness relative to insulin sensitivity? *Pediatric Diabetes.* 2012; 13:259–265.
  139. Malik FS, Liese AD, REboussin BA et al. Prevalence and predictors of household food insecurity and supplemental nutrition assistance program use in youth and young adults with diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;19: dc210790. doi:10.2337/dc21-0790.
  140. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med.* 1998; 15(1):11-14.
  141. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1878-1884.
  142. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001; 345(13):971-980.
  143. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975; 24(1):44-53.
  144. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a

- nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006; 55(6):1895-1898.
145. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
  146. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997): 957-63.
  147. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):111-116.
  148. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatric Diabetes*. 2012;13(4):322-325.
  149. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10): 1070-1074.
  150. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11 (3):203-207.
  151. Yang M, Xu L, Xu C et al. The mutations and clinical variability in maternally inherited diabetes and deafness: An analysis of 161 patients. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 728043.
  152. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8): 3025-3030.
  153. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832): 1376-1379.
  154. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5): 368-371.
  155. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4): e34956.
  156. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(7): 371-378.
  157. Khare S, Desimone M, Kasim N et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening and diagnosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021; 27:100290.
  158. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 221-226.
  159. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16 (24):iii-iv:1-179.
  160. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
  161. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6):1336-1343.
  162. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2):191-201.
  163. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia 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. Gallig 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, Nugnes 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 3<sup>rd</sup>, 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 I 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.