

Resumo das recomendações

Autores: Melanie Rodacki, Monica Andrade Lima Gabbay, Luis Eduardo Calliari, Lenita Zajdenverg, Denise Reis Franco, Mauro Scharf, Carlos Antonio Negrato, Wellington Santana da Silva Junior, Bianca de Almeida-Pititto, Joaquim Custodio, André Gustavo Daher Vianna, Marcello Bertoluci, Sergio Atala Dib.

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

DOI: [10.29327/5738823.2025-1](https://doi.org/10.29327/5738823.2025-1)

Introdução

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica autoimune caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina. Ao longo desse processo, há produção de autoanticorpos anticélulas beta pancreáticas, que podem ser detectados no sangue e utilizados como marcadores bioquímicos de autoimunidade¹. Os autoanticorpos associados ao DM1 habitualmente usados na prática clínica são anti-tirosina fosfatase (anti-IA2 ou ICA 512), anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-insulina (IAA) e anti-transportador de zinco (anti-ZnT8)².

O desenvolvimento do DM1 pode ser dividido em estágios, conforme indicado na Tabela 1³. A Breakthrough T1D (antiga Juvenile Diabetes Research Foundation ou JDRF) e a International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recomendam que o diagnóstico de DM1 já seja estabelecido quando houver dois ou mais autoanticorpos anticélulas beta pancreáticas positivos, independentemente da presença de hiperglicemia^{2,4}. Essa definição é seguida pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Para o estadiamento desses indivíduos, é essencial avaliar o perfil glicêmico, com parâmetros como dosagem de glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c), teste de tolerância à glicose por via oral (TTGO) e/ou monitorização contínua da glicose (CGM)^{2,4}. Para crianças, o TTGO deve ser realizado com 1,75 g/kg de glicose, até o limite máximo de 75 g.

O termo DM1 pré-clínico refere-se à presença de dois ou mais autoanticorpos positivos, confirmados, sem alterações glicêmicas definidas como disglícemia, as quais não atendem aos critérios diagnósticos para diabetes mellitus (DM), conforme indicado na Tabela 2.

TABELA 1. ESTÁGIOS DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

Estágio	Característica
Estágio 1	Presença de dois ou mais autoanticorpos positivos, confirmados, sem alteração da glicose ou sintomas, sem necessidade de insulina.
Estágio 2	<p>Presença de dois ou mais autoanticorpos positivos, confirmados, sem sintomas, sem necessidade de insulina, com disglycemia, porém sem preencher critérios para diabetes. (ver tabela 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estágio 2 A: Parâmetros próximos à normalidade. • Estágio 2 B: Parâmetros próximos aos critérios para diagnóstico de DM.
Estágio 3	<p>Presença de hiperglicemia de início recente, preenchendo critérios para DM, com ou sem sintomas, e um ou mais autoanticorpos positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estágio 3 A: Sem sintomas. • Estágio 3 B: Francamente sintomático e com necessidade imediata de insulina.
Estágio 4	DM1 de longa duração.

TABELA 2: CRITÉRIOS PARA CARACTERIZAR DISGLICEMIA NO DIAGNÓSTICO DE DM1, ESTÁGIO 2

Parâmetro Avaliado	Critério Diagnóstico
Glicemia de jejum	100-125 mg/dL. Estágio 2A: 100-115 mg/dL. Estágio 2B: 116-125 mg/dL.
Glicemia de 2h no TTGO	140-199 mg/dL.
Glicemia em pontos intermediários do TTGO (30, 60 ou 90 min)	≥ 200 mg/dL.
Hemoglobina glicada	5,7-6,4%.

Aumento da HbA1c (em prazo de 3 a 12 meses)	Em 10% ou mais.
Monitorização contínua da glicose (CGM)	Tempo acima de 140 mg/dL \geq 10%.

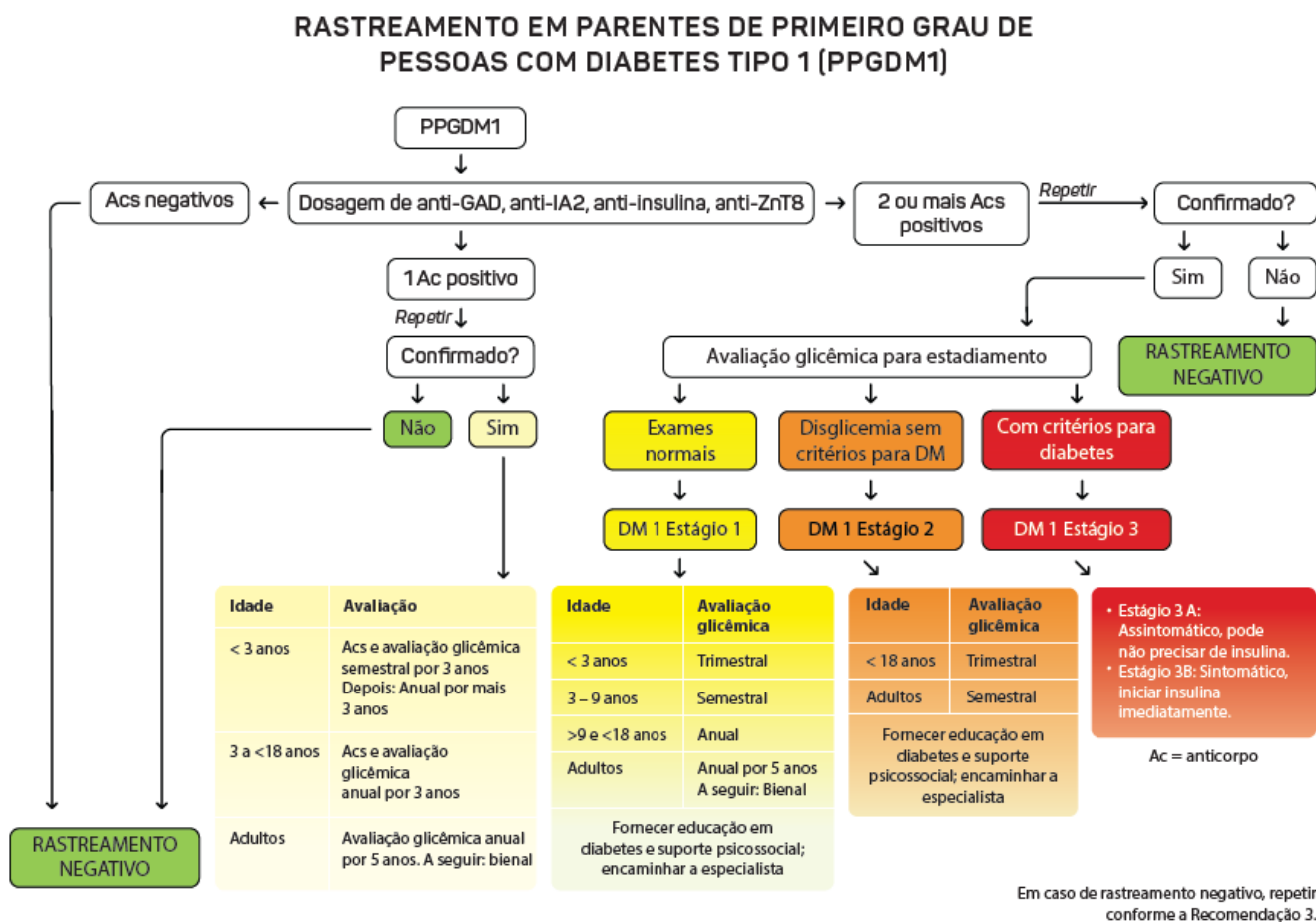
- Para o diagnóstico de DM1 em estágio 2, é necessário haver dois ou mais autoanticorpos anti-células beta pancreáticas positivos, ausência de sintomas, ausência de necessidade de insulina, além de um dos critérios acima.
- Todos os critérios precisam ser confirmados.
- Quando a disglucemia for identificada no CGM, o segundo exame confirmatório deve ser realizado por um método diferente.
- Nos demais casos, o mesmo exame deve ser utilizado para confirmar o diagnóstico, desde que seja realizado em uma segunda amostra independente.

TABELA 3: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DM1 ESTÁGIO 3

Parâmetro	Critério Diagnóstico
Glicemia de jejum	\geq 126 mg/dL.
Glicemia 2 horas após TTGO	\geq 200 mg/dL.
Hemoglobina glicada	\geq 6,5%.
Glicemia ocasional com sintomas	\geq 200 mg/dL.

- Para o diagnóstico de estágio 3, é necessário haver dois exames que preencham critérios para DM, exceto se houver sintomas típicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, noctúria, perda de peso não-intencional) com glicemia ocasional \geq 200 mg/dL.
- Casos assintomáticos são diagnosticados como estágio 3A e casos sintomáticos recebem a nomenclatura de estágio 3B.
- Nas pessoas com DM1 estágio 3B, insulina deve ser prontamente iniciada.
- No estágio 3A, a conduta deve ser individualizada.

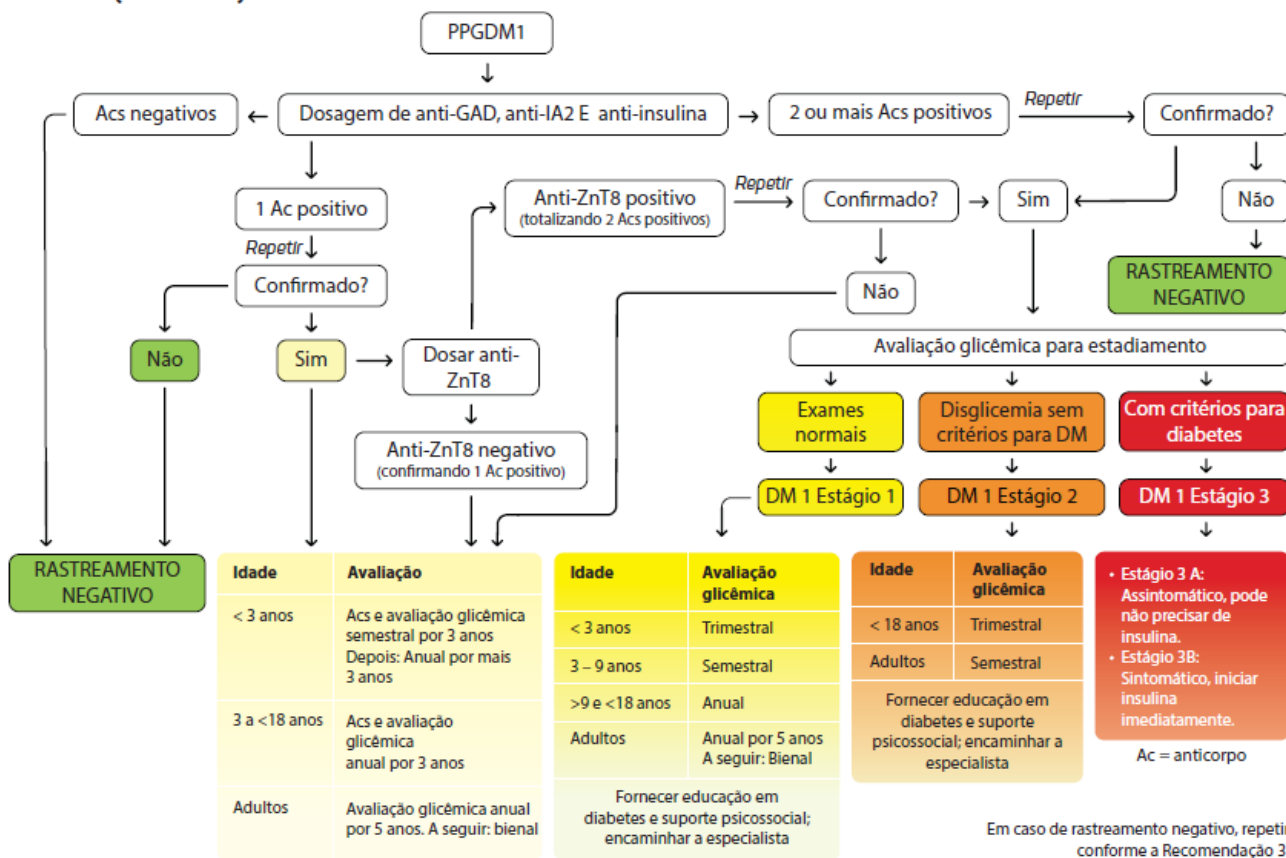
Figura 1: Rastreamento de DM1 em parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 em cenário ideal



A avaliação glicêmica inclui: A) para crianças com um anticorpo, dosagem de HbA1c + glicemia venosa ou capilar randômica; B) para crianças com DM1 estágio 1, exames capazes de preencher critérios para o estágio 2; C) para crianças com DM1 estágio 2, exames capazes de preencher critérios para o estágio 3; D) para adultos com um anticorpo positivo ou com estágio 1, dosagem de HbA1c; E) para adultos com estágio 2, dosagem de HbA1c + um exame adicional como monitorização frequente de glicemias capilares ou TTGO com 2 horas de duração.

Figura 2: Rastreamento de DM1 em parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 com viabilidade financeira restrita e acesso limitado a anti-ZnT8

RASTREAMENTO EM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU DE PESSOAS COM DIABETES TIPO 1 (PPGDM1) COM VIABILIDADE FINANCEIRA RESTRITA E ACESSO LIMITADO A ANTI-ZNT8



Recomendações

R1 - É RECOMENDADO oferecer a possibilidade de rastreamento para DM1 aos parentes de primeiro grau de pessoas com DM1, através da dosagem de autoanticorpos, para: 1) reduzir o risco de cetoacidose diabética (CAD); 2) permitir

diagnóstico precoce; 3) fornecer educação em diabetes; 4) identificar candidatos à participação em pesquisas clínicas; 5) selecionar indivíduos para o uso de medicamentos imunomoduladores aprovados por agências reguladoras para atrasar a evolução do DM1 para o estágio 3.

Classe I **Nível B**

NOTA IMPORTANTE 1: VIABILIDADE

- Esta recomendação está condicionada à disponibilidade financeira, viabilidade técnica e infraestrutura necessária para o acompanhamento adequado.

Sumário de evidências:

- Parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 têm um risco cerca de 15 vezes maior de desenvolver a doença do que indivíduos da população geral sem história familiar conhecida ⁴.
- A incidência cumulativa de DM1 estágio 3 varia conforme o número de autoanticorpos positivos confirmados ^{5,6}. Em uma análise agregada de múltiplas coortes, Ziegler e cols observaram que 14,5% dos indivíduos com um autoanticorpo positivo progrediram ao DM1 estágio 3 em 10 anos. Entre aqueles com dois ou mais autoanticorpos positivos, a progressão foi de 43,5% em 5 anos, 69,7% em 10 anos e 84,2% em 15 anos ⁶, com risco vitalício de cerca de 100% ⁶.
- Em populações similares, Anand e cols identificaram que a progressão em 15 anos foi de 45%, 85% e 92% entre indivíduos com um, dois e três autoanticorpos positivos, respectivamente ⁵.
- A CAD é uma condição que traz risco de morte. O rastreamento do DM1 reduz a frequência de CAD ao diagnóstico, o que pode ter impacto a longo prazo no controle

glicêmico e no risco de complicações do DM^{7,8}.

- No estudo *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)*, que acompanhou 8.677 crianças com alto risco genético para DM1 desde o nascimento, houve uma redução significativa de CAD em crianças diagnosticadas abaixo de 5 anos de idade com o rastreamento precoce de DM1⁹.
- Wentworth e cols identificaram uma redução de risco de CAD ao diagnóstico superior a 80% em parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 estágio 3 (n=17.105) que foram diagnosticadas em fase pré-clínica, com dosagem de autoanticorpos e acompanhamento longitudinal, em comparação a indivíduos que não participaram de programas de rastreamento¹⁰.
- Além dos benefícios individuais, a redução de CAD ao diagnóstico pode ter impacto econômico favorável, o que ainda precisa ser avaliado em estudos clínicos futuros.
- Hummel e cols investigaram o papel do rastreamento de DM1 pré-clínico na gravidade de apresentação do estágio 3 nos participantes do estudo Fr1da, que realiza triagem populacional de autoanticorpos na Alemanha. Nessa análise, ao diagnóstico de estágio 3, as crianças que haviam participado de programas de rastreamento tinham menor HbA1c, peptídeo C mais alto, menos cetonúria, menor necessidade de insulina e apenas 2,5% dos casos apresentaram CAD ao diagnóstico. Não houve diferença na apresentação clínica entre os participantes com ou sem história familiar de DM1. Uma apresentação clínica menos sintomática foi observada em crianças que haviam participado de programas educativos e realizaram monitorização glicêmica durante o acompanhamento¹¹.
- O rastreamento pode identificar potenciais candidatos à inclusão em estudos clínicos destinados à prevenção ou ao atraso do DM1 no estágio 3 ou ao uso de medicações imunomoduladoras aprovadas por agências reguladoras.

- Herold et cols demonstraram benefícios com o uso do anticorpo monoclonal teplizumabe nesses indivíduos. Em um estudo em indivíduos com DM1 estágio 2, duplo-cego e randomizado, com 76 parentes de pacientes com DM1, o uso de teplizumabe mostrou-se associado a um diagnóstico de DM1 mais tardio (mediana de 48,4 meses) em comparação ao grupo placebo (mediana de 24,4 meses) ¹². Em um seguimento mais longo, com mediana de 923 dias, 45% dos indivíduos tratados com teplizumabe desenvolveram DM1 em estágio 3 vs. 78% dos casos que não foram tratados ¹³.
- Desde 2023, o uso de teplizumabe é aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA) para pessoas com DM 1 em estágio 2 a partir de 8 anos de idade, visando atrasar a evolução para o estágio 3. No Brasil, ainda não há nenhuma medicação comprovadamente eficaz disponível para retardar o estágio 3 DM 1 em pessoas nos estágios 1 ou 2 da doença.
- No Brasil, ainda há escassez de dados sobre da história natural do DM1, mas pequenos estudos de coorte indicam que, em nossa população, a presença de dois ou mais anticorpos anti-células beta pancreáticas, sem critérios clínicos de diagnóstico de DM, está fortemente ligada à progressão para o estágio 3 da doença ao longo do tempo ^{14,15,16}.
- Embora alguns estudos tenham descrito um risco de impacto psicológico negativo decorrente da constatação de anticorpos positivos em programas de rastreamento, este efeito parece ser transitório ¹⁷. Por outro lado, a ausência de anticorpos positivos é detectada na maioria dos casos, o que é tranquilizador para as famílias de pessoas com DM1. A detecção de anticorpos positivos pode permitir a educação em diabetes, a prevenção de CAD e a abordagem psicossocial das famílias acometidas ¹⁸.
- O rastreamento deve ocorrer em programas estruturados, que ofereçam educação, aconselhamento e suporte psicológico, garantindo equilíbrio entre os benefícios clínicos e possíveis impactos psicossociais.

NOTA IMPORTANTE 2: RASTREAMENTO PARA DM1 EM FASE PRÉ-CLÍNICA NA POPULAÇÃO GERAL

- Cerca de 90% das pessoas com DM1 estágio 3 não apresentam história familiar dessa condição.
- Por esse motivo, o rastreamento universal para DM1 tem sido proposto na população geral em vários países e pela Breakthrough T1D (19).
- A SBD entende que há necessidade de desenvolver estratégias para o rastreamento de DM1 na população geral, porém as limitações de infraestrutura atuais no Brasil impedem a recomendação dessa conduta como rotina em nosso país.
- Atualmente o custo dos testes utilizados no rastreamento é elevado e ainda não há medicações imunomoduladoras aprovadas pela ANVISA.
- São necessários esforços para a criação de programas de rastreamento para DM1 na população, iniciando por populações de maior risco, como parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 em estágios 3 ou 4, em especial entre indivíduos de 2 a 15 anos, com posterior ampliação à população geral.
- Entretanto, iniciativas individuais de rastreamento em indivíduos sem história familiar de DM1 não parecem envolver riscos que superem os potenciais benefícios, desde que haja suporte adequado para o manejo dos casos com resultado positivo.

R2 - É RECOMENDADO que o rastreamento para DM1 pré-clínico seja realizado por meio de dosagem de autoanticorpos anti-células beta pancreáticas (ver nota importante 3), com métodos clinicamente validados. Caso haja positividade de um ou mais autoanticorpos, o exame deve ser confirmado em teste adicional com nova amostra de sangue, para evitar diagnósticos equivocados por positividade transitória.

Classe I Nível C

Sumário de evidências:

- O estudo *TEDDY* acompanhou indivíduos com alto risco genético para DM1, identificados ainda no início da vida. Entre aqueles que apresentaram positividade para um único autoanticorpo, 44,7% mantiveram essa positividade de forma persistente [20,21](#).
- Já foram relatados resultados falsamente positivos e transitórios com testes laboratoriais validados para uso clínico [22,24](#). Dessa forma, a repetição se faz necessária, idealmente em até 3 meses após o exame inicial.
- A presença de anticorpos persistentemente positivos é associada à progressão para DM1 estágio 3 [6,20,25](#).

NOTA IMPORTANTE 3: DOSAGEM DE AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS AO DM1

- Os autoanticorpos associados ao DM1 habitualmente usados na prática clínica são: anti-tirosinofosfatase (anti-IA2 ou ICA 512), anti-Descarboxilase do Ácido Glutâmico (anti-GAD), anti-insulina (IAA), e anti-tranportador de zinco 8 (anti-ZnT8).
- Os testes atualmente validados para uso clínico são:
 - Radioimunoensaio (padrão-ouro).
 - *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA).
 - Eletroquimioluminescência (ECL)
 - Detecção de anticorpos por aglutinação-reação em cadeia da polimerase (PCR) (ADAP).

- Testes de ELISA disponíveis comercialmente geralmente não são adequados para avaliação de anti-insulina.
- Anticorpos anti-ilhotas (ICA) também podem ser dosados, mas geralmente têm metodologia mais complexa e habitualmente não são utilizados na prática clínica ².
- Idealmente, deve ser feita a dosagem simultânea de anti-IA2/ICA 512, anti-GAD, IAA e anti-ZnT8. Como o anti-ZnT8 apresenta disponibilidade limitada e custo elevado, uma estratégia razoável pode ser dosar inicialmente os demais três anticorpos e reservar a dosagem do anti-ZnT8 quando apenas um dos demais for positivo, com o objetivo de confirmar ou excluir o diagnóstico de DM1 pré-clínico, caracterizado por 2 ou mais autoanticorpos positivos.

R3 - Quando houver viabilidade técnica, disponibilidade financeira e infraestrutura necessária, DEVE SER CONSIDERADO iniciar o rastreamento de DM1 entre 2 e 4 anos de idade, com repetição dos testes entre 6 e 8 anos e entre 10 e 15 anos, se os resultados forem negativos.

Classe IIa Nível C

Sumário de evidências:

- O início do rastreamento entre 2 e 4 anos de idade é respaldado por estudos populacionais que mostram maior incidência de soroconversão nos primeiros anos de vida ⁶.
- A sensibilidade do rastreamento para DM1 varia conforme o número de testes realizados. O rastreamento em apenas uma ocasião, entre 3 e 4 anos, tem sensibilidade de 40%. O rastreamento em duas ocasiões, entre 2 a 3 anos e entre 6 a 7 anos de idade, tem sensibilidade de 65%. Realizar os testes em três ocasiões (entre 2 e 3 anos, entre 6 e 7 anos e aos 10 anos) aumenta a sensibilidade para 80% ^{26,28}.

- Ghalwash et al harmonizaram dados de 5 estudos de coorte prospectivos da Finlândia (DIPP), Alemanha (BABYDIAB), Suécia (DiPiS) e Estados Unidos (DAISY e DEW-IT) em uma única coorte incluindo 24 662 crianças de alto risco de DM1. Em um seguimento de 15 anos, as idades ideais identificadas para realização de dois rastreamentos foram 2 e 6 anos, com sensibilidade de 82% (95% IC 79-86) e valor preditivo positivo de 79% (95% IC 75-80) para diagnóstico de DM1 clínico até 15 anos de idade. ²⁹.

R4 - Em pessoas acima de 15 anos, sem rastreamento prévio para DM1, PODE SER CONSIDERADO realizar o rastreamento em uma única oportunidade, sem repetição em outras ocasiões para os testes negativos, devido ao baixo risco de soroconversão tardia.

Classe IIb **Nível C**

Sumário de evidências:

- Embora a maioria dos casos de DM1 seja hoje diagnosticada na vida adulta, a história natural do DM1 pré-clínico após os 15 anos ainda não está claramente definida. Templeman e cols demonstraram que adultos com apenas um autoanticorpo positivo ou com DM1 estágio 1 apresentam menor progressão ao estágio 3 do que crianças. Entretanto, a progressão do estágio 2 não difere de acordo com a faixa etária ³⁰.
- Na ausência de rastreamento prévio, é razoável realizar uma triagem única de autoanticorpos em pessoas ≥ 15 anos, considerando o número de casos detectados na idade adulta e a relevante frequência de CAD ao diagnóstico nessa faixa de idade.
- Estudos (TEDDY, DIPP, DAISY, Fr1da) demonstraram que a positividade persistente de dois ou mais autoanticorpos é fortemente preditiva da progressão para DM1 clínico, com risco cumulativo próximo a 100% ao longo da vida ^{5,6}.
- Entretanto, o risco de desenvolver autoimunidade declina exponencialmente com a idade, e há escassez de dados em adultos ². Esses dados dão suporte à decisão pragmática de não repetir rastreamentos negativos após uma única checagem em

peças de 15 anos ou mais, quando o indivíduo não foi rastreado previamente na infância ou na adolescência. Essa abordagem única e oportunística é consistente com a queda do risco de soroconversão e com a realidade de recursos, mantendo a possibilidade de diagnosticar DM1 precocemente (em estágios 1 ou 2) e mitigar casos de CAD ao diagnóstico.

- Ainda não há um limite de idade máximo para rastreamento de DM1. No INNODIA, uma parceria público-privada multicêntrica global para cura e prevenção do DM1, o rastreamento com dosagem de anticorpos é realizado até os 45 anos de idade. Com base nessa prática, o Consenso Francês de Especialistas considera que esse seja um limite máximo de idade razoável para rastreamento com autoanticorpos ³¹.
- A SBD recomenda rastreamento universal da população para DM a partir de 35 anos de idade, inicialmente com medida de glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada ³². Ainda são necessários estudos para avaliar se há benefícios em adicionar a dosagem de autoanticorpos no rastreamento inicial de DM, a partir dessa faixa etária, mesmo em parentes de primeiro grau de pessoas com DM1.
- Entretanto, certamente é necessário mensurar os autoanticorpos em casos de disglucemia ou hiperglicemia em pessoas com características clínicas sugestivas de DM1, tais como ausência de excesso de peso, ausência de características sugestivas de resistência à insulina, história familiar/pessoal de doenças autoimunes ou deterioração rápida do controle glicêmico.

R5 - No rastreamento de DM1, É RECOMENDADO fornecer suporte psicossocial e educação em diabetes para pessoas com diagnóstico de DM1 pré-clínico e para suas famílias.

Classe I **Nível C**

Sumário de evidências:

- A carga psicológica associada ao rastreamento do DM1 é maior nos pais de crianças e

cuidadores que apresentam anticorpos positivos. Os estudos mostram que há ansiedade após o resultado positivo, nas primeiras consultas, mas tende a diminuir à medida que há educação sobre o processo e monitorização [17,33](#).

- O estudo ASK (The Autoimmune Screening for Kids) que identificou crianças da população geral, entre 1 a 17 anos, com anticorpos anti-células beta pancreáticas positivos, encontrou uma associação entre o grau de ansiedade e o nível educacional dos pais da criança [17](#). Há maior pontuação no score de ansiedade em coortes com menor nível educacional e maior proporção de minorias do que nas demais coortes [17,34](#).
- Os estudos populacionais de rastreamento para DM1 que apresentam educação estruturada demonstram que o estresse e a ansiedade são consideravelmente menores do que aqueles enfrentados pelos pais de crianças diagnosticadas com o quadro clássico de DM [35](#).
- Questionários validados para abordar ansiedade, estresse associado ao DM (*diabetes distress*) e educação regular sobre risco de diabetes, seus sintomas, devem estar disponíveis, associados à escuta ativa dos pais. Essa estratégia deve ser fornecida preferencialmente por uma equipe multiprofissional com expertise em DM.
- Em resumo, embora o rastreamento do DM1 possa causar ansiedade e sofrimento transitórios, especialmente nos pais de crianças com rastreio positivo, a educação estruturada, o acompanhamento contínuo e o apoio psicossocial atenuam a carga psicológica a longo prazo e constituem componentes essenciais dos programas de rastreio [4](#).

NOTA IMPORTANTE 4: COMUNICAÇÃO DE RESULTADOS DE

RASTREAMENTO PARA DM1

- No rastreamento para DM1, é fundamental estabelecer um plano claro de comunicação com as famílias, abordando tanto o processo quanto os resultados. Deve-se explicar de forma acessível o objetivo do rastreamento, os tipos de resultados possíveis e o significado de cada um deles. Deve ser esclarecido que resultados negativos não excluem completamente a possibilidade de DM1 no futuro.
- Todos os participantes com um ou mais autoanticorpos positivos detectados durante o rastreamento devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas de hiperglicemia para identificação de DM1 clínico e prevenção de CAD. Em casos de positividade isolada de um autoanticorpo, deve ser feito acompanhamento clínico e orientação inicial, evitando rotular como DM1 pré-clínico.
- Quinn e cols identificaram, por meio de questionários aplicados a pais de crianças, candidatos ao rastreamento do DM1, três etapas fundamentais nesse processo:
 1. Na fase prévia ao rastreamento, é essencial esclarecer a diferença entre DM1 e DM2 e destacar os benefícios de participar do programa.
 2. Em seguida, deve-se oferecer opções de métodos pouco invasivos, como exames realizados em sangue capilar, além de garantir que as famílias tenham acesso rápido a profissionais para esclarecer dúvidas durante todo o acompanhamento.
 3. Por fim, é importante apoiar as famílias na compreensão da doença e de seus sintomas, bem como no manejo de resultados alterados, prevenindo reações de ansiedade e comportamentos superprotetores decorrentes de uma abordagem inadequada da comunicação diagnóstica ³⁶.
- De acordo com as orientações de consenso atuais, a carga psicológica do DM1 em estágio inicial deve ser monitorada por meio da avaliação do funcionamento emocional, cognitivo e comportamental, avaliando o enfrentamento do indivíduo e de sua família e integrando o apoio psicológico às consultas médicas de rotina. ²

R6 - Durante o rastreamento para DM1, É RECOMENDADO realizar testes para avaliação do perfil de glicose em todas as pessoas com dois ou mais autoanticorpos positivos, para definir o estágio da doença.

Classe I Nível C

NOTA IMPORTANTE 5: CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE DM1: ESTÁGIO 2

- O diagnóstico de DM 1 estágio 2 deve ser estabelecido se houver duas das seguintes alterações ou uma dessas alterações repetida em duas ocasiões:
 - 1) **GJ entre 100 e 125 mg/dL;**
 - 2) **TTGO de 2 horas entre 140 e 199 mg/dL;**
 - 3) **HbA1c de 5,7 a 6,4%** ou aumento de **HbA1c em 10%** no prazo de 3 a 12 meses;
 - 4) **TTGO aos 30, 60 ou 90 min \geq 200 mg/dL e/ou;**
 - 5) **tempo acima de 140 mg/dL na monitorização contínua de glicose (CGM) \geq 10%.**
- O critério 5 deve ser confirmado com outro exame adicional diferente, que não envolva CGM. Caso haja critérios para diagnóstico de DM, trata-se de estágio 3. Se nenhum destes critérios for preenchido, há DM1 Estágio 1.

Sumário de evidências:

- Em pessoas com DM1 pré-clínico, é essencial realizar o estadiamento da doença, pois a progressão para o estágio 3 é mais rápida em pessoas no estágio 2 do que no estágio 1: 44% das pessoas com DM1 estágio 1 e 75% das pessoas com DM1 estágio 2 progridem a estágio 3 em 5 anos. [5.6,27,37](#).
- Além disso, o estadiamento também possibilita o diagnóstico de DM1 estágio 3A, bem como a seleção de candidatos para o uso de terapias imunomoduladoras (quando aprovadas) e para a participação em estudos clínicos.

- Vários métodos podem ser usados para identificar disglucemia em pessoas com DM1 pré-clínico. HbA1c entre 5,7 e 6,4%, GJ entre 100 e 125 mg/dL e glicemia ao TTGO de 2 horas entre 140 e 199 mg/dL são medidas fora da normalidade, mas insuficientes para preencher critérios de DM.
- Como o TTGO eventualmente é realizado com múltiplas coletas em pontos intermediários, especialmente em estudos clínicos, a Breakthrough T1D também estabeleceu critérios diagnósticos de acordo com esse parâmetro, considerando medidas no TTGO aos 30, 60 ou 90 min \geq 200 mg/dL como DM1 estágio 2 ², conforme indicado na Tabela 2. Entretanto, o TTGO com múltiplas coletas geralmente não é recomendado ou necessário na prática clínica.
- Helminen e cols identificaram que o aumento progressivo de HbA1c é altamente preditivo do desenvolvimento de DM1 estágio 3, em crianças geneticamente predispostas com múltiplos autoanticorpos. Entre 168.055 recém-nascidos na Finlândia, 14.876 com alto risco genético foram acompanhados periodicamente, e 466 desenvolveram dois ou mais autoanticorpos. Destes, 201 evoluíram para estágio 3. Um aumento de 10% nos níveis de HbA1c em amostras coletadas com intervalo de 3 a 12 meses foi associado a um risco 5,7 vezes maior de diagnóstico da doença em cerca de 1,1 ano. Por esse motivo, o aumento de 10% passou a ser considerado como um critério para DM1 estágio 2 ³⁸.
- Embora a HbA1c ou seu aumento percentual possam ser usados para o estabelecimento de DM1 estágio 2, é necessário que a dosagem seja feita por métodos validados de acordo com os padrões do *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). Também é necessário levar em consideração potenciais fatores capazes de interferir com a dosagem de HbA1c, como variantes de hemoglobina, hemoglobinopatias, gestação e puerpério, anemias, transfusões sanguíneas, uso de drogas antirretrovirais, insuficiência renal crônica e uso de eritropoetina recombinante ³².
- No estudo ASK, em crianças com DM1 estágio 1, a manutenção do tempo acima de

140 mg/dL superior a 10% na monitorização contínua de glicose (CGM) foi associada com um risco de aproximadamente 80% de evoluir para o Estágio 3 do DM1 em um ano ³⁹. Isso motivou a incorporação desse critério para o diagnóstico de DM1 estágio 2, de acordo com a Breakthrough T1D e ISPAD. Entretanto, há necessidade de confirmação por método adicional.

- O TTGO é considerado o padrão-ouro para o estadiamento, mas nem sempre é prático e disponível. Em crianças com DM1 em estágio 1 participantes do estudo TEDDY, houve adesão insuficiente ao TTGO para monitoramento, mesmo com ampla comunicação sobre o risco. Nesse estudo, os participantes são acompanhados desde o nascimento e o TTGO é recomendado a cada 6 meses quando há autoanticorpos positivos.
- Levando em conta a dificuldade de realização de TTGO de rotina, outros métodos têm sido propostos, pois são capazes de detectar disglicemia e apresentam valor preditivo adequado para o desenvolvimento de DM1 estágio 3 ⁴⁰.
- Modelos para prever a progressão da doença com base em pontos do TTGO têm sido propostos, como o M120, que avalia a medida de 120 minutos ⁴⁵.
- Desouter e cols acompanharam 34 parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 estágio 3 ou 4, com múltiplos autoanticorpos positivos, por uma mediana de 3,5 anos, realizando CGM de 5 dias, HbA1c e TTGO a cada seis meses, para comparar sua capacidade de prever a progressão para DM1 estágio 3, o que ocorreu em cerca de metade dos casos. As métricas do CGM se alteraram próximas ao diagnóstico do estágio 3, acompanhando as alterações do TTGO, mas com grande variabilidade entre indivíduos. Embora o TTGO tenha mantido melhor desempenho preditivo nos modelos longitudinais, as medidas repetidas de CGM e HbA1c mostraram desempenho quase equivalente e podem representar uma alternativa mais prática para o acompanhamento prolongado de indivíduos em risco ⁴¹.

- Ylescupidez e cols avaliaram 93 indivíduos com múltiplos anticorpos positivos do estudo TrialNet Pathway to Prevention submetidos a CGM por uma semana no início, após 6 e 12 meses, além de TTGO. Embora várias métricas do CGM tenham se associado ao desenvolvimento subsequente de DM1 estágio 3, os indicadores derivados do TTGO apresentaram melhor desempenho preditivo. Assim, apesar de o CGM ser viável e útil em alguns contextos, o estudo conclui que ainda não há evidências suficientes para substituir por completo o TTGO por CGM na avaliação da progressão dos estágios de DM1 ⁴².

NOTA IMPORTANTE 6: AVALIAÇÃO DO TEMPO ACIMA DE 140 MG/DL NO CGM EM INDIVÍDUOS COM DM1 PRÉ-CLÍNICO

- Para avaliação do tempo acima de 140 mg/dL, o CGM deve ser mantido por pelo menos 10 dias. Embora o CGM “cego”, isto é, sem acesso dos dados ao usuário, seja idealmente recomendado para essa situação, não está atualmente disponível no Brasil.

TABELA 4: SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ÁREA SOB A CURVA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS DE DISGLICEMIA EM PESSOAS COM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU COM DIABETES TIPO 1 E PRESENÇA DE AUTO-ANTICORPOS

Teste	Valores de corte	Sensibilidade	Especificidade	Área sob a curva (AUC)
TTGO, GJ ⁴³	≥100 mg/dL	0,06	0,98	NR
TTGO, G2h ⁴³	≥140 mg/dL	0,35	0,95	NR
TTGO, G2h ⁴⁴	≥140 mg/dL	0,74 ^a 0,79 ^b	0,69 ^a 0,67 ^b	0,67 ^a 0,71 ^b
HbA1c ³⁸	Aumento de 10% entre 3 e 12 meses	0,57	0,66	NR

NR, não reportado. Dados dos estudos: a Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1), b TrialNet Pathway to Prevention (TNPTP) ^{38,43,44}.

R7 - No rastreamento para DM1, É RECOMENDADO que pessoas com diagnóstico de DM1 pré-clínico sejam encaminhadas para acompanhamento com especialista.

Classe I **Nível C**

NOTA IMPORTANTE 7: UM AUTO ANTICORPO POSITIVO

- Indivíduos com positividade isolada para um único autoanticorpo podem permanecer em seguimento com pediatra, clínico geral ou médico não especialista, de acordo com a faixa etária.

Sumário de evidências:

- Para indivíduos com DM1 pré-clínico (estágios 1 e 2), este painel recomenda acompanhamento por especialista (endocrinologista pediátrico/endocrinologista), a fim de reconhecer precocemente a progressão, iniciar insulino terapia oportunamente e reduzir o risco de CAD. Além disso, o seguimento especializado pode facilitar, futuramente, o acesso a terapias imunomoduladoras aprovadas pela ANVISA, quando disponíveis, com potencial de postergar a evolução para o DM1 estágio 3.
- Indivíduos com apenas um anticorpo positivo não têm o diagnóstico de DM1 pré-clínico, pois pode haver reversão do quadro ou ausência de progressão ao estágio 3 ^{5,6,24}.
- Como o risco de progressão é bem menor do que observado em pessoas com múltiplos anticorpos, este painel considera adequado que esses indivíduos permaneçam em seguimento com pediatra, clínico geral ou médico não especialista, conforme a faixa etária.

- É essencial oferecer educação adequada sobre o monitoramento tanto às famílias quanto aos profissionais de saúde responsáveis pelo seguimento, garantindo que estejam preparados para reconhecer sinais de progressão e agir precocemente, se necessário.
- O acompanhamento de indivíduos com apenas um autoanticorpo anticélulas beta pancreáticas positivo demanda monitorização de baixa complexidade. Nesse cenário, é essencial envolver pediatras, médicos generalistas e demais clínicos não especialistas no acompanhamento e na orientação das famílias.
- Considerando que até 90% dos casos de DM1 surgem em indivíduos sem histórico familiar ou fatores de risco conhecidos, torna-se estratégico preparar a atenção primária para lidar com esses achados. A capacitação desses profissionais e a disseminação de conhecimento sobre rastreamento e risco pré-clínico são passos fundamentais para estabelecer, no futuro, programas factíveis e eficazes de detecção precoce em larga escala, na população geral ².

R8 - Para crianças com um único autoanticorpo positivo detectado em programa de rastreamento e confirmado com teste adicional, DEVE SER CONSIDERADO repetir as dosagens de autoanticorpos com avaliação do perfil glicêmico, instituindo o monitoramento periódico de acordo com a faixa etária: 1) para crianças de menos de 3 anos semestralmente nos primeiros três anos e anualmente por mais três anos; 2) para crianças com 3 anos de idade ou mais: anualmente por três anos.

Classe IIa **Nível C**

Sumário de evidências:

- Até 30-50% das crianças com apenas um autoanticorpo positivo apresentam reversão do quadro durante o seguimento. Dados do TEDDY e do TrialNet Pathway to Prevention mostram que a maioria das reversões ocorre nos primeiros 2-3 anos após a soroconversão ^{24,46}. A repetição de dosagens permite identificar se a positividade é persistente e se há progressão a DM1 pré-clínico ou clinicamente evidente.

- Crianças com positividade isolada persistente para um único autoanticorpo não apresentam alto risco de progressão quando comparadas àquelas com múltiplos autoanticorpos positivos. Um estudo multicêntrico de coorte mostrou que o risco de progressão para DM1 estágio 3 em 10 anos, entre crianças com positividade persistente para um único autoanticorpo, é de 14,5%, sendo que a maior parte dessa progressão ocorre nos primeiros dois anos após a soroconversão. Em um estudo subsequente agrupando mais dados populacionais, a progressão para indivíduos com um único anticorpo positivo foi de 45% ^{5,6,24}.
- Em uma análise multicêntrica de três coortes (Colorado, Finlândia e Alemanha), Ziegler e cols identificaram, em 474 indivíduos com apenas um autoanticorpo ligado a DM1, que o risco de progressão é maior em crianças abaixo de 3 anos de idade. Por isso, recomenda-se o monitoramento mais frequente nessa faixa etária ^{2,4,6,47}.
- Ainda não estudos que identifiquem a forma ideal de avaliação glicêmica nessa situação, porém a Breakthrough T1D e a ISPAD recomendam dosagem de HbA1c e glicemia capilar ou venosa randômica na mesma frequência de dosagem de anticorpos.

R9 - Para crianças com DM1 pré-clínico, DEVE SER CONSIDERADO monitorar a glicose durante doenças intercorrentes (por glicemia capilar e/ou monitorização contínua de glicose, quando disponível) e realizar avaliações glicêmicas periódicas, conforme a faixa etária e o estágio do DM1, visando detecção precoce de progressão e de anormalidades da glicose que necessitem tratamento imediato (Ver nota importante 7).

Classe IIa Nível C

NOTA IMPORTANTE 8: AVALIAÇÃO GLICÊMICA PERIÓDICA

- 1) Trimestralmente para crianças com DM1 estágio 2 de qualquer idade ou estágio 1 abaixo de 3 anos de idade.

- 2) Semestralmente para DM1 estágio 1 de 3 a 9 anos de idade.
- 3) Anualmente, para crianças com DM1 estágio 1 acima de 9 anos e abaixo de 18 anos de idade.

Sumário de evidências:

- Crianças com DM1 pré-clínico têm probabilidade próxima de 100% de evoluir para DM1 clinicamente evidente ao longo da vida, o que justifica a monitorização clínica e laboratorial periódica com avaliação de glicemia, CGM, HbA1c e/ou TTGO ^{6,48}.
- Como o risco de progressão é maior em crianças mais jovens e em indivíduos no estágio 2, os consensos da ISPAD e Breakthrough T1D (2024) recomendam decidir a periodicidade de testes para avaliação glicêmica de acordo com a faixa etária e o estágio da doença ^{2,4,6,47}.
- TTGO com 2 horas de duração é o padrão ouro para estadiamento do DM1 em crianças, mas, quando não for possível realizá-lo para acompanhamento, pode ser feita substituição por outros testes como automonitorização de glicemia capilar, HbA1c, CGM, glicemia randômica e/ou uma medida de glicemia capilar pós-prandial, duas horas após uma refeição rica em carboidratos, de acordo com a Breakthrough T1D.
- A dosagem de HbA1c pode ser útil na predição da progressão de desenvolvimento de DM1 estágio 3, em pessoas com DM 1 pré-clínico. Helminen e cols Identificaram que o aumento de 10% na HbA1c , em intervalo de 3 a 12 meses, aumenta o risco de evolução ao estágio 3 em 5,7 vezes. Quando a HbA1c atingiu $\geq 5,9\%$ em duas medições consecutivas, o tempo mediano até o diagnóstico foi de 0,9 ano, com risco quase 12 vezes maior. Assim, a HbA1c é um marcador útil em crianças com DM1 pré-clínico, para estimar o tempo até a progressão ao estágio 3 ³⁸.
- No estudo TEDDY, níveis mais elevados de HbA1c se associaram a maior risco de

diagnóstico de DM1 estágio 3 (HR 1,82), independentemente do tipo ou número de autoanticorpos presentes. Além disso, a HbA1c aumentou progressivamente conforme o número de autoanticorpos crescia de um para três, indicando maior proximidade do início da doença clínica ⁴⁹.

- O valor da glicose como marcador de progressão de DM1 foi demonstrado no estudo Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). Os níveis de GJ, aos 120 minutos, e a área sob a curva (AUC) aumentaram gradualmente a partir de mais de dois anos antes até cerca de seis meses antes do diagnóstico. Nos seis meses que anteriores o diagnóstico, os níveis de glicose aumentaram de forma acentuada ^{50,52}.
- O uso de CGM no acompanhamento de DM1 pré-clínico é de grande interesse, pois pode evitar a necessidade de coletas de sangue repetidas, o que é especialmente útil em crianças. Em uma coorte do estudo ASK com 91 crianças em estágio 1 de DM1, o tempo acima de 140 mg/dL $\geq 10\%$ associaram-se a 80% de risco de progressão em 1 ano (vs. 5% nos demais). Tempo $\geq 5\%$ acima de 140mg/dL ao CGM se mostrou associado a um risco de 40% de progressão a DM1 clinicamente evidente em 2 anos ³⁸. Tempo acima de 20% desse ponto de corte indica necessidade de realizar avaliação para DM1 estágio 3 ².
- Uma revisão sistemática e meta-análise avaliou quais testes são mais eficazes para prever a progressão do DM1 em crianças e adolescentes com DM1 pré-clínico. Foram incluídos 34 estudos, totalizando 6.866 participantes (com mediana de 11,8 anos), dos quais 30% evoluíram para o estágio 3 da doença após uma mediana de 5 anos.
- Os testes com maior capacidade preditiva foram o TTGO, incluindo a GJ (HR 1,40) e especialmente a glicemia de 2 horas (HR 3,19), bem como os índices derivados desse teste como o M120 (baseado na glicemia média aos 120 minutos) e o Index60 (*Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Index 60*, um índice calculado a partir de valores de glicose e insulina aos 60 minutos do TTGO, ajustado para idade e outros fatores metabólicos) e a HbA1c (HR 1,40 por aumento de 1,1 mmol/mol ou 0,1%). Os autores concluem que as evidências sobre o uso de CGM ainda são limitadas e que o

TTGO e a HbA1c permanecem como os principais métodos para prever a progressão da doença em indivíduos com DM1 em estágio inicial ⁵³.

- Glicose venosa randômica e/ou glicemia capilar randômica também podem ser usadas no monitoramento glicêmico de pessoas com DM1 pré-clínico. No estudo DIPP, o tempo mediano até o diagnóstico após uma glicemia plasmática casual ≥ 140 mg/dL foi de 1 ano em crianças com DM1 Estágio 1, porém o método apresentou baixa sensibilidade (21% [IC 95% 16%, 27%]) para detecção de progressão, apesar de altamente específico (94% [IC 95% 91%, 96%]) ⁴².
- A dosagem de glicemia capilar domiciliar é simples, prática e barata, para monitoramento de crianças com DM1 pré-clínico. Entretanto, ainda há poucas evidências quanto à sua acurácia para predizer ou monitorar os estágios de DM1 em crianças. Dados obtidos em adultos sugerem que a glicemia capilar é um comparador confiável da glicemia venosa, com 85 a mais de 90% de acurácia ^{54,55}.
- Ainda não há dados relativos à glicose mensurada no sangue capilar duas horas após uma refeição quanto à predição da progressão do DM1, mas essa dosagem é prática e pode auxiliar na detecção de disglucemia quando a realização do TTGO não for viável.
- A Breakthrough T1D e a ISPAD recomendam dosagem de glicemia plasmática ou capilar simultaneamente à dosagem de HbA1c, durante o monitoramento. Como no Brasil os exames de sangue habitualmente são realizados em jejum, os valores referentes às medidas de jejum podem ser utilizados como referência ^{2,4}.
- Nos indivíduos com DM1 pré-clínico, automonitorização da glicose durante doenças intercorrentes é justificada pois nessas ocasiões há maior risco de elevação de glicose e antecipação do início clínico da doença. Essa conduta poderia evitar quadros mais graves e CAD ao diagnóstico.

- Dessa forma, todas as famílias de pessoas com DM1 pré-clínico devem receber orientações de como monitorar a glicose em dias de doença. Contudo, a avaliação do perfil de glicose nesse período não deve ser usada para estadiamento do DM1 ².

TABELA 5: PROGRESSÃO PARA DIABETES TIPO 1 CLÍNICO EM DIFERENTES DEFINIÇÕES E ANORMALIDADES DE DISGLICEMIA JUNTAMENTE COM A POSITIVIDADE DE 2 AUTOANTICORPOS CONTRA ILHOTA PANCREÁTICA (ESTAGIO 2 DE DM1)

Exames laboratoriais para disglicemia	Taxa de progressão em 2 anos para DM1 clínico (IC 95%)	Permanência sem diagnóstico de DM1 clínico, mediana (IC 95%) em meses
Qualquer anormalidade de disglicemia	31,4% (25,4-36,8)	51,0 (38,5-75,7)
Glicemia de jejum (HbA1c e TTGO normais)		
100-125 mg/dL	9,4% (0,1-18,9)	75,7 (72,2-NR)
100-109 mg/dL	7,7% (0,1-17,4)	75,7 (72,2-NR)
110-125 mg/dL	16,7% (0,1-41,7)	NR
Glicemia plasmática 2h (HbA1c e outros pontos do TTGO normais)		
Glicemia plasmática 2h 180-199 mg/dL	36,0% (19,9-48,9)	35,6 (26,2-NR)
HbA1c elevada (com TTGO normal)		
HbA1c 5,7-6,4%	31,6% (21,4-40,5)	40,8 (34,0-56,3)
Aumento $\geq 10\%$ no HbA1c	23,3% (7,6-36,4)	NR
Duas ou mais anormalidades		

≥2 anormalidades de disglucemia	66,6% (54,7-75,4)	14,2 (10,8-20,5)
HbA1c 5,7-6,4% (≥1 anormalidade no TTGO)	80,1% (68,7-87,3)	10,8 (6,5-14,0)

NR = não relatado; TTGO = teste de tolerância à glicose oral. ^{56,44}

R10 - Para adultos com um único autoanticorpo positivo e confirmado, detectado em rastreamento para DM1, DEVE SER CONSIDERADO monitoramento glicêmico anual, caso haja fatores de risco (parente de 1º grau com DM1, alto risco genético, disglucemia ou história de hiperglicemia em período de estresse). Se não houver fatores de risco, o monitoramento pode ser trienal.

Classe IIa Nível C

R11 - Para adultos com DM1 pré-clínico, DEVE SER CONSIDERADO monitoramento glicêmico periódico, para permitir diagnóstico precoce de DM 1 estágio 3 e reduzir o risco de CAD, de acordo com o estágio da doença: 1) no estágio 1: anual por 5 anos, passando para bienal a partir de então; 2) no estágio 2: semestral.

Classe IIa Nível C

Sumário das Evidências: Recomendações 10 e 11:

- Embora dados epidemiológicos indiquem que o DM1 seja mais frequentemente diagnosticado na vida adulta do que na infância ⁵⁷, ainda há carência de evidências que sustentem orientações específicas sobre o monitoramento clínico em adultos sob risco.
- Modelos baseados nos dados do *TrialNet's Pathway to Prevention* sugerem que a realização de uma visita anual seja suficiente para reduzir significativamente a incidência de CAD tanto em crianças quanto em adultos ⁵⁸. Porém, sabe-se que o risco de progressão depende de diversos fatores que podem influenciar a frequência ideal de acompanhamento para cada grupo.
- O acompanhamento estruturado, associado à educação sobre sintomas e prevenção de

CAD, reduz a ocorrência de complicações agudas, conforme dados extrapolados de coortes (TrialNet, Fr1da) e apoiados por evidências pediátricas da ISPAD ^{4,59}.

- Até que mais dados estejam disponíveis, este painel endossa as diretrizes do consenso da Breakthrough T1D e da ISPAD ^{2,4} que reúnem recomendações de especialistas sobre os parâmetros a serem monitorados e a periodicidade indicada.
- Esse painel recomenda que, no momento, o rastreamento para DM1 seja oferecido para parentes de primeiro grau de pessoas com DM1. De acordo com a Breakthrough T1D, todos os adultos que sejam parentes de primeiro grau de pessoas com DM1 e que tenham apenas um autoanticorpo positivo devem ser considerados como tendo fatores de risco e deverão ser submetidas a um monitoramento anual do perfil glicêmico. Caso anormalidades do perfil glicêmico não sejam identificadas por 5 anos, a avaliação pode ser realizada de forma bienal. Caso apenas um autoanticorpo positivo seja detectado em pessoas sem fatores de risco, o acompanhamento do perfil glicêmico pode ser realizado de forma trienal.
- Em adultos, há menor adesão à realização de TTGO periódico para avaliar progressão de estágios de DM1 e métodos alternativos podem ser utilizados ⁶⁰.
- A Breakthrough T1D recomenda que, em adultos com DM1 pré-clínico, o monitoramento glicêmico seja realizado com 1) HbA1c, no estágio 1; 2) HbA1c + método adicional no estágio 2. As opções de exames adicionais incluem CGM “cego” com interpretação por profissional treinado, glicemias capilares mais frequentes ou glicose de 2 horas após TTGO com 75 g ². Não há CGM “cego” atualmente no Brasil.

NOTA IMPORTANTE 9: OUTROS FATORES ASSOCIADOS À PROGRESSÃO DE DM1

- Fatores genéticos e ambientais ainda não completamente esclarecidos contribuem para a lesão de células beta pancreáticas no DM1. Entre os fatores genéticos, se destacam HLA classe II DR3/DQ2 e DR4/DQ8, embora outros genes como PTPN22 e gene da insulina também estejam envolvidos.
- Há estudos em andamento visando identificar pessoas de alto risco genético para DM1 e sua progressão na população geral, com o objetivo de estabelecer escalas de risco e

criar, futuramente, estratégias de rastreamento e monitoramento custo-efetivas com base nesses dados ^{61,62}.

- Variáveis qualitativas dos autoanticorpos (como títulos, classe de imunoglobulina e especificidade) também têm sido associadas à progressão da destruição de células beta no DM1 ⁶³, mas, até o momento, não são utilizadas para estadiamento de DM1 nem para definição de condutas quanto ao monitoramento.
- A presença de anti-IA2 está associada a maior risco de progressão ao estágio 3 ^{63,64} e, na sua presença, pode ser razoável intensificar a vigilância e encurtar os intervalos de monitorização glicêmica.
- Anti-GAD positivo em títulos baixos pode ser detectado na população geral e até em pessoas com DM2 ou pré-diabetes ⁶⁵, com significado incerto.
- Se houver dúvida quanto à classificação adequada de indivíduo com disglucemia e anti-GAD positivo, especialmente com títulos baixos, a dosagem do peptídeo C sérico e a avaliação de outras características clínicas podem ser úteis para diagnóstico diferencial com outras formas de DM ⁶⁶. Idealmente, a dosagem deve ser feita de forma randômica fora de jejum e níveis elevados tornam a possibilidade de DM1 improvável ^{67,68}.

R12 - É RECOMENDADO oferecer participação em estudos clínicos de intervenção, sempre que disponíveis, a para pessoas com DM1 pré-clínico, visando modificar a história natural da doença.

Classe I **Nível C**

Sumário de evidências:

- Indivíduos com múltiplos autoanticorpos (estágios 1 ou 2) têm alto risco de progressão para DM1 clínico. Intervenções nessa fase, com potencial de modificar a história

natural da doença, estão sendo testadas em estudos clínicos, para atrasar a progressão da doença e preservar a função das células beta pancreáticas.

- Os consensos internacionais da ISPAD e Breakthrough T1D recomendam que pessoas interessadas sejam convidadas a participar de estudos clínicos ou receber terapias aprovadas, quando elegíveis ^{2,4}. A SBD corrobora essa prática, quando disponível e apropriada, no contexto de cuidados centrados no paciente e baseados em evidências.
- Em estudo randomizado, o uso do anticorpo anti-CD3 teplizumabe em indivíduos com DM1 estágio 2 foi associado a um atraso de progressão ao estágio 3 (mediana de atraso de cerca de 24 meses) e benefício mantido/estendido em análises subsequentes, reforçando a viabilidade biológica de intervenções para DM 1 em estágios pré-clínicos. Esses achados sustentam oferecer participação em protocolos, quando disponíveis ¹².
- Ao convidar sistematicamente indivíduos elegíveis para estudos clínicos, aumenta-se o acesso a terapias emergentes, promove-se educação e vigilância e reduz-se o risco de CAD ao diagnóstico.

NOTA IMPORTANTE 10: MEDIDAS CAPAZES DE MODIFICAR A HISTÓRIA NATURAL DO DM1:

- Alguns estudos observaram o impacto de mudanças no estilo de vida e de intervenções farmacológicas, na prevenção ou no atraso do diagnóstico do DM1 clínico.
- O estudo TEDDY avaliou a associação da prática de atividade física com o desenvolvimento de autoimunidade e de DM1 estágio 3, em crianças de alto risco, com idades variando de 5 a 15 anos. Naquelas com múltiplos anticorpos, foi encontrada uma redução significativa do risco de progressão para o DM1 estágio 3 (HR 0.92 [95% CI 0.86-0.99]; P = 0.021), para cada aumento diário de 10 minutos de atividades físicas, de intensidade moderada a vigorosa ⁶⁹.

- No estudo Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY study), 1972 crianças foram avaliadas durante 4,06 anos (média, 0.17-9 anos), para se observar o desenvolvimento de autoimunidade e de DM1. Destas crianças, 837 tinham parentes em primeiro grau com diabetes tipo 1 e 1135 pertenciam a população geral. Maiores taxas de progressão para o DM1 estágio 3 foram encontradas entre as crianças que usavam alimentos com alto índice glicêmico ou que tinham maiores taxas de ingestão de açúcar (HR 2.20 [95% CI 1.17-4.15]) e (HR 1.75 [95% CI 1.07-2.85]), respectivamente. ^{70,71}.
- No que concerne ao uso de intervenções farmacológicas visando retardar o aparecimento de DM1 no estágio 3, o uso de teplizumabe em pessoas com DM1 estágio 2 (n=76) foi associado a um atraso no diagnóstico (tempo médio para o diagnóstico de 48,4 meses com intervenção vs 24,4 meses no grupo placebo). Após um seguimento mediano de 745 dias, o DM1 estágio 3 foi diagnosticado em 19 (43%) dos pacientes que receberam Teplizumabe e em 23 (72%) dos que receberam placebo ¹². Em um seguimento mais longo (mediana de 923 dias), 50% dos indivíduos com intervenção vs 78% do grupo controle ¹³ foram diagnosticados.
- Um estudo com crianças menores do que 8 anos está em andamento e uma análise interina mostrou segurança da medicação, até o momento, nessa faixa etária ⁷².
- Portanto, a identificação precoce do DM1 e a possibilidade de intervenção representam um avanço significativo na abordagem da doença.

Tabela de recomendações

RECOMENDAÇÃO	CLASSE	NÍVEL
--------------	--------	-------

R1 - É RECOMENDADO oferecer a possibilidade de rastreamento para DM1 aos parentes de primeiro grau de pessoas com DM1, através da dosagem de autoanticorpos, para: 1) reduzir o risco de cetoacidose diabética (CAD); 2) permitir diagnóstico precoce; 3) fornecer educação em diabetes; 4) identificar candidatos à participação em pesquisas clínicas; 5) selecionar indivíduos para o uso de medicamentos imunomoduladores aprovados por agências reguladoras para atrasar a evolução do DM1 para o estágio 3.

R2 - É RECOMENDADO que o rastreamento para DM1 pré-clínico seja realizado por meio de dosagem de autoanticorpos anti-células beta pancreáticas (ver nota importante 3), com métodos clinicamente validados. Caso haja positividade de um ou mais autoanticorpos, o exame deve ser confirmado em teste adicional com nova amostra de sangue, para evitar diagnósticos equivocados por positividade transitória.

R3 - Quando houver viabilidade técnica, disponibilidade financeira e infraestrutura necessária, DEVE SER CONSIDERADO iniciar o rastreamento de DM1 entre 2 e 4 anos de idade, com repetição dos testes entre 6 e 8 anos e entre 10 e 15 anos, se os resultados forem negativos.

R4 - Em pessoas acima de 15 anos, sem rastreamento prévio para DM1, PODE SER CONSIDERADO realizar o rastreamento em uma única oportunidade, sem repetição em outras ocasiões para os testes negativos, devido ao baixo risco de soroconversão tardia.

R5 - No rastreamento de DM1, É RECOMENDADO fornecer suporte psicossocial e educação em diabetes para pessoas com diagnóstico de DM1 pré-clínico e para suas famílias.

R6 - Durante o rastreamento para DM1, É RECOMENDADO realizar testes para avaliação do perfil de glicose em todas as pessoas com dois ou mais autoanticorpos positivos, para definir o estágio da doença.

I	B
I	C
IIa	C
IIb	C
I	C
I	C

R7 - No rastreamento para DM1, É RECOMENDADO que pessoas com diagnóstico de DM1 pré-clínico sejam encaminhadas para acompanhamento com especialista.

R8 - Para crianças com um único autoanticorpo positivo detectado em programa de rastreamento e confirmado com teste adicional, DEVE SER CONSIDERADO repetir as dosagens de autoanticorpos com avaliação do perfil glicêmico, instituindo o monitoramento periódico de acordo com a faixa etária: 1) para crianças de menos de 3 anos semestralmente nos primeiros três anos e anualmente por mais três anos; 2) para crianças com 3 anos de idade ou mais: anualmente por três anos.

R9 - Para crianças com DM1 pré-clínico, DEVE SER CONSIDERADO monitorar a glicose durante doenças intercorrentes (por glicemia capilar e/ou monitorização contínua de glicose, quando disponível) e realizar avaliações glicêmicas periódicas, conforme a faixa etária e o estágio do DM1, visando detecção precoce de progressão e de anormalidades da glicose que necessitem tratamento imediato (Ver nota importante 7).

R10 - Para adultos com um único autoanticorpo positivo e confirmado, detectado em rastreamento para DM1, DEVE SER CONSIDERADO monitoramento glicêmico anual, caso haja fatores de risco (parente de 1º grau com DM1, alto risco genético, disglucemia ou história de hiperglicemia em período de estresse). Se não houver fatores de risco, o monitoramento pode ser trienal.

R11 - Para adultos com DM1 pré-clínico, DEVE SER CONSIDERADO monitoramento glicêmico periódico, para permitir diagnóstico precoce de DM 1 estágio 3 e reduzir o risco de CAD, de acordo com o estágio da doença: 1) no estágio 1: anual por 5 anos, passando para bienal a partir de então; 2) no estágio 2: semestral.

R12 - É RECOMENDADO oferecer participação em estudos clínicos de intervenção, sempre que disponíveis, a para pessoas com DM1 pré-clínico, visando modificar a história natural da doença.

I	C
IIa	C
IIa	C
IIa	C
IIa	C
I	C

Referências

1. Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2023 Jun 24;401(10394):2149-2162.
2. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, Besser REJ, Bonifacio E, Colhoun HM, Couper JJ, Craig ME, Danne T, de Beaufort C, Dovc K, Driscoll KA, Dutta S, Ebekozién O, Elding Larsson H, Feiten DJ, Frohnert BI, Gabbay RA, Gallagher MP, Greenbaum CJ, Griffin KJ, Hagopian W, Haller MJ, Hendrieckx C, Hendriks E, Holt RIG, Hughes L, Ismail HM, Jacobsen LM, Johnson SB, Kolb LE, Kordonouri O, Lange K, Lash RW, Lernmark Å, Libman I, Lundgren M, Maahs DM, Marcovecchio ML, Mathieu C, Miller KM, O'Donnell HK, Oron T, Patil SP, Pop-Busui R, Rewers MJ, Rich SS, Schatz DA, Schulman-Rosenbaum R, Simmons KM, Sims EK, Skyler JS, Smith LB, Speake C, Steck AK, Thomas NPB, Tonyushkina KN, Veijola R, Wentworth JM, Wherrett DK, Wood JR, Ziegler AG, DiMeglio LA. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Aug 1;47(8):1276-1298. doi: 10.2337/dci24-0042. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Nov 1;47(11):2033.
3. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74.
4. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, Elding Larsson H, Jacobsen L, Lange K, Oron T, Sims EK, Speake C, Tosur M, Ulivi F, Ziegler AG, Wherrett DK, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):529-545.
5. Anand V, Li Y, Liu B, Ghalwash M, Koski E, Ng K, Dunne JL, Jönsson J, Winkler C, Knip M, Toppari J, Ilonen J, Killian MB, Frohnert BI, Lundgren M, Ziegler AG, Hagopian W, Veijola R, Rewers M; T1DI Study Group. Islet Autoimmunity and 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 Jun 23;44(10):2269-76.
6. 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.
7. 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;13:308-313.
 8. 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;40:1249-1255.
 9. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, Knip M, Veijola R, Lindblad B, Samuelsson U, Holl R, Haller MJ; TEDDY Study Group; SEARCH Study Group; Swediabkids Study Group; DPV Study Group; Finnish Diabetes Registry Study Group. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011 Nov;34(11):2347-52.
 10. Wentworth JM, Oakey H, Craig ME, Couper JJ, Cameron FJ, Davis EA, Lafferty AR, Harris M, Wheeler BJ, Jefferies C, Colman PG, Harrison LC. Decreased occurrence of ketoacidosis and preservation of beta cell function in relatives screened and monitored for type 1 diabetes in Australia and New Zealand. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1594-1601.
 11. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K, Stock J, Reinmüller F, Ramminger C, Schmidt J, Lwowsky D, Braig S, Dunstheimer D, Ermer U, Gerstl EM, Weber L, Nellen-Hellmuth N, Brämshwig S, Sindichakis M, Tretter S, Lorrman A, Bonifacio E, Ziegler AG, Achenbach P; Fr1da Study Group. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023 Sep;66(9):1633-1642.
 12. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603-613.
 13. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021 Mar 3;13(583):eabc8980.
 14. Leão IS, Araujo DB, Barone B, Dantas JR, de Souza Nolasco da Silva MV, Soares MO, Kendler DB, Kupfer R, Zajdenverg L, Rodacki M. Ten years follow up of first degree relatives of type 1 diabetes patients: presence of autoimmune biomarkers and the

- progression to diabetes in a retrospective cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 3;65(4):436-442.
15. Gomes MB, Silva GR Jr, Sarno EN, Vieira LM, Marques EP, Chacra AR. Estudo de autoanticorpos para ilhotas pancreáticas (ICA e ICA-CF) e evolução para o diabetes insulino-dependente (DM ID) [Progression to IDDM and islet cell antibodies (ICA; ICA-CF)]. *J Pediatr (Rio J).* 1996 Jul-Aug;72(4):221-4.
 16. Alves LI, Davini E, Correia MR, Fukui RT, Santos RF, Cunha MR, Rocha DM, Volpini WM, Silva ME. Autoantibodies and high-risk HLA susceptibility markers in first-degree relatives of Brazilian patients with type 1 diabetes mellitus: a progression to disease based study. *J Clin Immunol.* 2012 Aug;32(4):778-85.
 17. O'Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F, Simmons KM, Steck AK, Frohnert BI, Bautista K, Rewers MJ, Baxter J; ASK Study Group. Anxiety and Risk Perception in Parents of Children Identified by Population Screening as High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023 Dec 1;46(12):2155-2161.
 18. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective. *Diabetes.* 2022 Apr 1;71(4):610-623. doi: 10.2337/dbi20-0054.
 19. Albanese O'Neil A, Rewers M, Ziegler AG, Mathieu C. The emerging consensus for population level screening to detect early stage type 1 diabetes. *EASD* 2025.
 20. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, She J, Simell O, Akolkar B, Krischer J, Schatz D, Rewers MJ; TEDDY Study Group. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care.* 2015 May;38(5):808-13.
 21. Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, Yu L, Williams A, Schatz D, Rewers M, She JX, Toppari J, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP; TEDDY Study Group. Hierarchical Order of Distinct Autoantibody Spreading and Progression to Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):2066-2073.
 22. Yu L, Miao D, Scrimgeour L, Johnson K, Rewers M, Eisenbarth GS. Distinguishing persistent insulin autoantibodies with differential risk: nonradioactive bivalent proinsulin/insulin autoantibody assay. *Diabetes.* 2012 Jan;61(1):179-86. doi: 10.2337/db11-0670.
 23. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, Jolink M, Stock J, Haupt F, Kick K, Welzhofer T, Heublein A, Winkler C, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E; Fr1da-study group.

- Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):2121-2131. doi: 10.1007/s00125-022-05780-9. Epub 2022 Aug 27. Erratum in: *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):2175.
24. Vehik K, Bonifacio E, Yu L, Williams AJK, Schatz D, et al.; TEDDY Study Group. Reversion of β -cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535-1542.
 25. Frohnert BI, Ghalwash M, Li Y, Ng K, Dunne JL, Lundgren M, Hagopian W, Lou O, Winkler C, Toppari J, Veijola R, Anand V; T1DI Study Group. Refining the Definition of Stage 1 Type 1 Diabetes: An Ontology-Driven Analysis of the Heterogeneity of Multiple Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1753-1761.
 26. Raab J, Haupt F, Scholz M, Matzke C, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Weininger K, Wittich S, Löbner S, Beyerlein A, Nennstiel-Ratzel U, Lang M, Laub O, Dunstheimer D, Bonifacio E, Achenbach P, Winkler C, Ziegler AG; Fr1da Study Group. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016 May 18;6(5):e011144.
 27. Krischer JP, Liu X, Vehik K, Akolkar B, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Lernmark Å; TEDDY Study Group. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1051-1060.
 28. Bonifacio E, Coelho R, Ewald DA, Gemulla G, Hubmann M, Jarosz-Chobot P, Kohls M, Kordonouri O, Lampasona V, Narendran P, Pociot F, Šumník Z, Szypowska A, Zapardiel-Gonzalo J, Ziegler AG. The efficacy of islet autoantibody screening with or without genetic pre-screening strategies for the identification of presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2025 Jun;68(6):1101-1107.
 29. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG, Anand V, Toppari J, Veijola R, Hagopian W; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):589-596.
 30. Templeman DC 2025
 31. Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, Benhamou PY, Hoffmeister N, Collet F, Nicolino M, Reynaud R, Beltrand J; SFD, SFEDP and AJD. Screening and care for preclinical stage 1-2 type 1 diabetes in first-degree relatives: French expert position statement. *Diabetes Metab*. 2025 Jan;51(1):101603.

32. Rodacki M, Zajdenverg L, da Silva Júnior WS, Giacaglia L, Negrato CA, Cobas RA, de Almeida-Pititto B, Bertoluci MC. Brazilian guideline for screening and diagnosis of type 2 diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 Mar 4;17(1):78.
33. Johnson SB, Lynch KF, Roth R; TEDDY Study Group. My child is islet autoantibody positive: impact on parental anxiety. *Diabetes Care* 2017;40: 1167-1172
34. Roth R, Lynch K, Lernmark B, et al.; TEDDY Study Group. Maternal anxiety about a child's diabetes risk in the TEDDY study: the potential role of life stress, postpartum depression, and risk perception. *Pediatr Diabetes* 2015;16:287-298
35. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, German. *JAMA*. 2020;323(4):339-351.
36. Quinn LM, Narendran P, Bhavra K, Boardman F, Greenfield SM, Randek MJ et al. Developing a General Population Screening Programme for Paediatric Type 1 Diabetes: Evidence from a Qualitative Study of the Perspectives and Attitudes of Parents. *Pediatr Diabetes* 2024 :9927027.
37. Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. 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 Mar;59(3):542-9.
38. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, Hauta kangas MR, Haatanen N, Lempainen J, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015; 64(5):1719-27.
39. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, Bautista K, Sepulveda F, Baxter J, Yu L, Frohnert BI, Rewers MJ; ASK Study Group. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care* 2022;45(2):365-371
40. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, Gesualdo P, Clasen J, Smith L, Jacobsen L, Elding Larsson H, Haller MJ; TEDDY Study Group. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021 Mar;22(2):360-368. doi: 10.1111/pedi.13149.
41. Desouter AK, Keymeulen B, Van de Velde U, Van Dalem A, Lapauw B, De Block C, Gillard P, Seret N, Balti EV, Van Vooren ER, Staels W, Van Aken S, den Brinker M, Depoorter S, Marlier J, Kahya H, Gorus FK. Repeated OGTT Versus Continuous Glucose Monitoring for Predicting Development of Stage 3 Type 1 Diabetes: A Longitudinal Analysis. *Diabetes Care*. 2025 Apr 1;48(4):528-536. doi:

- 10.2337/dc24-2376.
42. Ylescupidez A, Speake C, Pietropaolo SL, et al. OGTT metrics surpass continuous glucose monitoring data for T1D prediction in multiple-autoantibody-positive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;109:57-67
 43. 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.
 44. 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):e4094-e4101.
 45. 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.
 46. Kimpiméaki T, Kulmala P, Savola K, et al. Natural history of b-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4572-4579 83.
 47. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B; TEDDY Study Group. Predictors of the Initiation of Islet Autoimmunity and Progression to Multiple Autoantibodies and Clinical Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):2271-2281.
 48. <https://www.breakthrough1d.org/wp-content/uploads/2024/11/Early-Detection-Screening-Guidance-Tool-EN.pdf>
 49. Salami F, Tamura R, You L, Lernmark Å, Larsson HE, Lundgren M, et al. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1586-93.
 50. Sosenko J, Palmer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Cowie C, Krischer JP, Chase HP, White NH, Buckingham B, Herold KC, Cuthbertson D, Skyler JS, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2006;29:643-649.
 51. Sosenko J, Palmer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Cowie C, Krischer JP, Chase HP, White NH, Buckingham B, Herold KC, Cuthbertson D, Skyler JS, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group Increasing the accuracy of oral glucose tolerance testing and extending its application to individuals with normal glucose tolerance for the prediction of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:38-42.

52. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Matheson D, Skyler JS, Diabetes Prevention Trial -Type 1 Study Group. Glucose and C-peptide changes in the periconset period of type 1 diabetes in The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2008;31:2188-2192.
53. Swaby R, Narayan K, Scudder C, Townson J, Oram RA, Bell KJ, Craig ME, Dayan C, Aveyard P, Besser REJ. Testing methods used to predict disease progression in children with early-stage type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2025 Sep;42(9):e70077. doi: 10.1111/dme.70077.
54. Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, Jayashri R, Deepa M, Bhansali A, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-91.
55. 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. *Diabet Med*. 2019;36(7): 862-7.
56. Hummel S, Koeger M, Bonifacio E, Ziegler AG. Dysglycaemia definitions and progression to clinical type 1 diabetes in children with multiple islet autoantibodies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Jan;13(1):10-12. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00337-1.
57. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 2018 Jan 3;360:j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295.
58. O'Rourke C, Ylescupidez A, Bahnson HT, Bender C, Speake C, Lord S, et al. Risk Modeling to Reduce Monitoring of an Autoantibody-Positive Population to Prevent DKA at Type 1 Diabetes Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Feb 15;108(3):688-696.
59. Raab J, Haupt F, Scholz M, Matzke C, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Weininger K, Wittich S, Löbner S, Beyerlein A, Nennstiel-Ratzel U, Lang M, Laub O, Dunstheimer D, Bonifacio E, Achenbach P, Winkler C, Ziegler AG. Fr1da Study Group. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016 May 18;6(5):e011144. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011144.
60. Sims EK, Geyer S, Johnson SB, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Erratum. Who is enrolling? The path to monitoring in Type 1 Diabetes TrialNet's Pathway to Prevention. *Diabetes Care* 2019;42:2228-2236. *Diabetes Care* 2019;43: 934-936
61. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, Winkler C, Vehik K, Weedon MN, Laimighofer M, Hattersley AT, Krumsiek J, Frohnert BI, Steck AK, Hagopian WA, Krischer JP,

- Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Akolkar B, Oram RA, Rich SS, Ziegler AG; TEDDY Study Group. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med.* 2018 Apr 3;15(4):e1002548.
62. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark Å, Rewers MJ, She JX, Ziegler AG, Toppari J, Akolkar B, Krischer JP, Weedon MN, Oram RA, Hagopian WA; TEDDY Study Group. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1247-1255.
63. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJK, Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler A-G. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes.* 2004;53(2):384-392.
64. Sims EK, Cuthbertson D, Ferrat LA, Bosi E, Evans-Molina C, DiMeglio LA, Nathan BM, Ismail HM, Jacobsen LM, Redondo MJ, Oram RA, Sosenko JM. IA-2A positivity increases risk of progression within and across established stages of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2025 May;68(5):993-1004. doi: 10.1007/s00125-025-06382-x. Epub 2025 Feb 28. PMID: 40016443; PMCID: PMC12021956.
65. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, Zhao Y, Yang Z, Hou C, Li Y, Liu J, Zhu D, Leslie RD, Wang X, Zhou Z; LADA China Study Group. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):16-21.
66. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M, Rodrigo Lamounier. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-85-5722-906-8.
67. Foteinopoulou E, Clarke CAL, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, Arunagirinathan G, Gibb FW, McKnight JA, Strachan MWJ. Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2020 Nov 1;:e14449.
68. Liu X, Johnson SB, Lynch KF, et al. Physical activity and the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in 5- to 15-year-old children followed in the TEDDY study. *Diabetes Care* 2023; 46: 1409-1416.
69. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013 Jul;30(7):803-17.
70. Lamb MM, Yin X, Barriga K, et al. Dietary glycemic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. *J Clin*

Endocrinol Metab 2008; 93:3936–3942.

71. Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA, Kroehl M, Rewers M, Norris JM. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2015;58:2027–2034.
72. Gitelman SE, Simmons K, Sherr JL, Leichter SB, Quattrin T, Russell WE, Sunil B, Willi SM, Knecht LA, Niemoeller E, Licaj I, Schmider W, Miller D, DiMeglio LA. Safety and pharmacokinetics of teplizumab in children less than 8 years of age with stage 2 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2025 Nov 6. Epub ahead of print.

Cite este artigo

Melanie Rodacki, Monica Andrade Lima Gabbay, Luis Eduardo Calliari, Lenita Zajdenverg, Denise Reis Franco, Mauro Scharf, Carlos Antonio Negrato, Wellington Santana da Silva Junior, Bianca de Almeida-Pititto, Joaquim Custodio, André Gustavo Daher Vianna, Marcello Bertoluci, Sergio Atala Dib. Rastreamento no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* (2025). [10.29327/5738823.2025-1](https://doi.org/10.29327/5738823.2025-1), ISBN: 978-65-5941-367-6.