

**Cribado, estadificación y seguimiento de la diabetes tipo 1 en estadios preclínicos:  
consenso de las sociedades científicas SED, SEEN y SEEP**

María Asunción Martínez-Brocca<sup>a</sup>, Virginia Bellido<sup>b</sup>, Roque Cardona-Hernandez<sup>c</sup>, Luis Castaño<sup>d</sup>, Ignacio Conget<sup>e</sup>, Alberto Fernández<sup>f</sup>, Ana Lucía Gómez Gila<sup>g</sup>, Isabel Leiva-Gea<sup>h</sup> y Dídac Mauricio<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

<sup>b</sup>Representante de la Sociedad Española de Diabetes. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

<sup>c</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

<sup>d</sup>Representante de la Sociedad Española de Diabetes. Hospital Universitario Cruces, Universidad País Vasco UPV/EHU, IIS Biobizkaia, CIBERDEM/CIBERER, Endo-ERN, Bizkaia.

<sup>e</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona.

<sup>f</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

<sup>g</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>h</sup>Representante de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Regional de Málaga, Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma Bionand.

<sup>i</sup>Representante de la Sociedad Española de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición, CIBERDEM, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Autor de correspondencia:** Roque Cardona-Hernandez.

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona (España). Email: roque.cardona@sjd.es

## **Resumen**

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune cuyo diagnóstico tardío puede conllevar complicaciones graves como la cetoacidosis diabética, especialmente en niños. La presencia de autoanticuerpos específicos permite identificar una fase presintomática, abriendo la puerta a estrategias de cribado dirigidas a poblaciones de riesgo genético elevado, como los familiares de primer grado. Este documento presenta las recomendaciones consensuadas de la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) sobre el cribado, la estadificación y el seguimiento de la DT1 en fases preclínicas. La identificación temprana de la enfermedad permitirá establecer un abordaje personalizado, promover la educación en salud y, eventualmente, considerar intervenciones terapéuticas que puedan retrasar la progresión hacia la fase sintomática. Este consenso busca establecer un marco común de actuación clínica basado en la evidencia disponible, con recomendaciones claras para su adecuada implementación.

Diabetes tipo 1; Cribado; Estadios preclínicos; Familiares de primer grado; Consenso.

**Executive summary. Screening, staging and follow-up of type 1 diabetes in preclinical stages: consensus of the scientific societies SED, SEEN and SEEP**

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease whose late diagnosis can lead to serious complications such as diabetic ketoacidosis, especially in children. The presence of specific autoantibodies allows for the identification of a presymptomatic phase, opening the door to screening strategies targeting populations at high genetic risk, such as first-degree relatives. This document presents the consensus recommendations of the Spanish Diabetes Society (SED), the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) and the Spanish Society of Paediatric Endocrinology (SEEP) on the screening, staging and monitoring of T1D in preclinical stages. Early identification of the disease will enable a personalised approach to be established, promote health education and, eventually, consider therapeutic interventions that may delay progression to the symptomatic phase. This consensus seeks to establish a common framework for clinical action based on the available evidence, with clear recommendations for its proper implementation.

Type 1 diabetes; Screening; Preclinical stages; First-degree family; Consensus

## Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la destrucción progresiva de las células beta del páncreas, lo que culmina en una deficiencia virtualmente absoluta de insulina<sup>1</sup>. La enfermedad muestra dos picos de incidencia en la infancia y adolescencia temprana (4–7 y 10–14 años), aunque se estima que más del 50 % de los casos se diagnostican en la edad adulta<sup>2</sup>. En España, la incidencia media de DT1 en niños menores de 15 años se ha estimado que ronda los 20,5 casos por 100.000 habitantes/año, aunque con diferencias entre las comunidades autónomas<sup>3</sup>. Esta incidencia ha mostrado una tendencia creciente tanto en nuestro país<sup>4</sup>, como en Europa<sup>5,6</sup>.

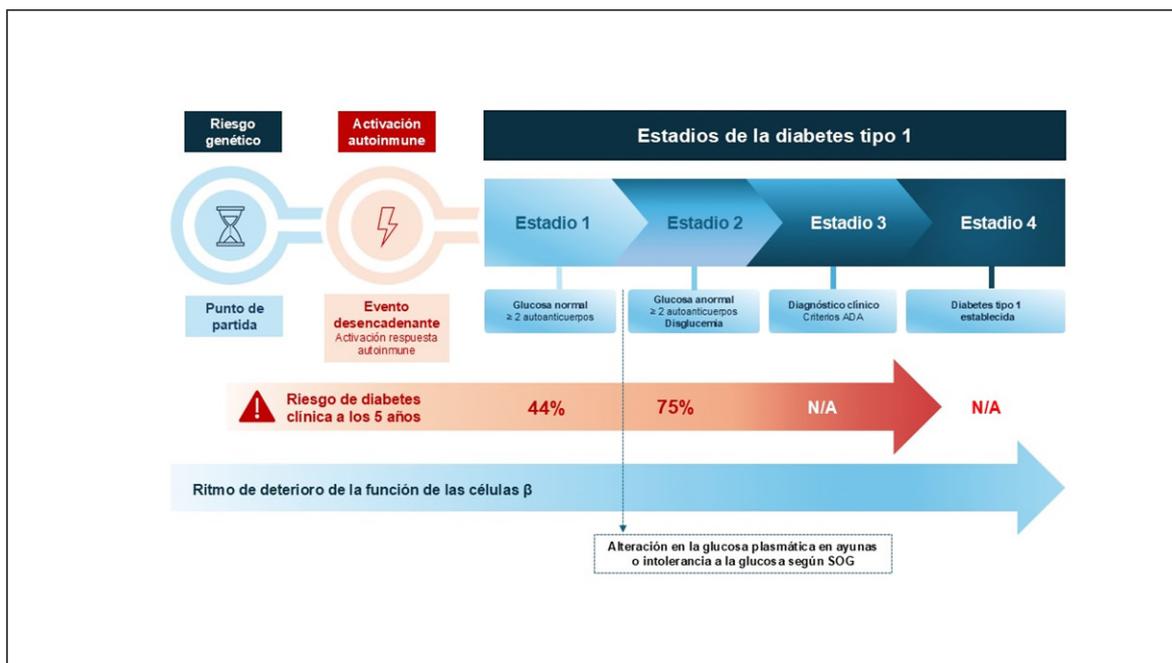
Se sabe que la DT1 no diagnosticada y no tratada puede resultar en cetoacidosis diabética (CAD), que conlleva riesgo de edema cerebral, déficits cognitivos o incluso la muerte<sup>7</sup>. Además, los costes de los ingresos hospitalarios relacionados con la CAD son elevados<sup>8</sup>. Globalmente, la frecuencia de CAD al inicio de la DT1 oscila entre el 15 % y el 80 % en niños y adolescentes<sup>9</sup>. En España, más de un tercio de los niños presenta CAD como síntoma inicial<sup>10,11</sup>, aunque esta proporción se ha incrementado en los últimos años, tras la pandemia de COVID-19<sup>11,12</sup>. La incidencia de CAD en adultos es menor que en niños<sup>13</sup>.

Cada vez se conoce mejor el proceso autoinmune subyacente a la DT1, y ha quedado ya establecido que el diagnóstico clínico de la DT1, caracterizado por la hiperglucemia y sus síntomas clásicos, está precedido por meses o años de una fase presintomática de la enfermedad. La presencia de autoanticuerpos contra los antígenos de la célula beta representa un biomarcador asociado con la aparición clínica de la enfermedad en los familiares de personas con DT1 y en la población general<sup>14</sup>. La detección precoz de este proceso autoinmune se ha convertido en una prioridad en la práctica clínica actual<sup>15,16</sup>, ya que no solo facilita la detección temprana de la DT1, sino que además posibilita la implementación de estrategias preventivas orientadas a reducir complicaciones agudas en el momento del diagnóstico, como la CAD, y a preservar la función residual de las células beta<sup>17,18</sup>. En este contexto, ante factores genéticos y ambientales comunes, los familiares de primer grado (FPG) de personas con DT1 representan un grupo de alto riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>19</sup>, aunque solo el 10 % de las personas con diagnóstico clínico de DT1 (fase sintomática) presentan antecedentes en FPG<sup>20</sup>.

Con el objetivo de facilitar y estandarizar el manejo de las fases presintomáticas de la enfermedad, el presente documento recoge el posicionamiento consensuado de la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica sobre el cribado, la estadificación y el seguimiento de la DT1 en estadios preclínicos. La identificación temprana de la enfermedad permitirá establecer un abordaje personalizado, promover la educación en salud y, eventualmente, considerar intervenciones terapéuticas que puedan retrasar la progresión hacia la manifestación clínica.

## Historia natural de la DT1: estadios y riesgo de progresión

La DT1 progresa a través de varias etapas, desde la activación autoinmune en personas genéticamente predispuestas hasta la aparición de síntomas clínicos evidentes<sup>21</sup>. La estadificación actual de la DT1 se muestra en la **Figura 1**. Una pequeña proporción de personas con riesgo genético de DT1 progresan a un ritmo variable hacia el inicio del proceso de autoinmunidad dirigida contra las células beta. Los autoanticuerpos son biomarcadores de un proceso activo de destrucción de las células beta mediado por inmunidad celular. Los autoanticuerpos clínicamente disponibles incluyen GADA (*glutamate decarboxylase antibodies*), IAA (*insulin auto-antibodies*), IA-2A (*tyrosine phosphatase antibodies*) y ZnT8A (*zinc transporter 8 antibodies*). Una vez que se detectan 2 o más autoanticuerpos frente a antígenos de célula beta (estadio 1), la probabilidad de progresión a diabetes clínica es elevada durante la vida de la persona, aunque en esta fase todavía no hay alteraciones en la glucemia y las personas están asintomáticas. El estadio 1 suele ir seguido del desarrollo de alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa (disglucemia) que define el estadio 2, aunque es posible que esta etapa no se detecte cuando la progresión hacia el estadio 3 es rápida. El estadio 1 suele ir seguido del desarrollo de alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa (disglucemia) que define el estadio 2, aunque es posible que esta etapa no se detecte cuando la progresión hacia el estadio 3 es rápida.



**Figura 1. Historia natural de la diabetes tipo 1.**

Los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>22</sup> para definir la normoglicemia, la disglucemia y la hiperglicemia se basan en las medidas de glucosa plasmática en ayunas (GPA), la glucosa plasmática a las 2 h durante la sobrecarga oral de glucosa de 75 g (SOG) y la HbA<sub>1c</sub>.

**(Tabla 1).** Como alternativa para establecer el diagnóstico de estadio 2 (disglucemia), se pueden utilizar puntos temporales intermedios durante la SOG, en caso de valores de glucemia  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) a los 30, 60 o 90 minutos. También se puede medir la glucosa plasmática aleatoria para diagnosticar la hiperglucemia cuando hay síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, CAD) **(Tabla 1).**

**Tabla 1. Criterios de la ADA para normoglucemia, disglucemia e hiperglucemia<sup>22</sup>**

	<b>Normoglucemia (estadio 1)</b>	<b>Disglucemia (estadio 2)</b>	<b>Hiperglucemia (estadio 3)</b>
GPA	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	$\geq 126$ mg/dL ( $\geq 7,0$ mmol/L)
HbA <sub>1c</sub>	< 5,7 % (< 39 mmol/mol)	a) 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol)  b) Incremento $\geq 10$ % desde la última visita	$\geq 6,5$ % ( $\geq 48$ mmol/mol)
SOG	2 h GP < 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)	a) GP 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/l) a los 120 min  b) GP $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11,1$ mmol/l) a los 30, 60 o 90 min	2 h GP $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11,1$ mmol/L)
GP aleatoria			Síntomas + GP $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11,1$ mmol/L)

GP, glucosa plasmática; GPA, glucosa plasmática en ayunas; SOG, sobrecarga oral de glucosa.

El riesgo y la tasa de desarrollo de la DT1 en estadio 3 varía en función del tipo, número y título de los autoanticuerpos frente a células beta, y de la edad en el momento de la seroconversión, estimados principalmente a partir de estudios de cohortes de población pediátrica<sup>23-25</sup>. La presencia solamente de un autoanticuerpo positivo se considera fase de riesgo de diabetes, y el riesgo de progresión a diabetes clínica es considerablemente más bajo (por ejemplo, con riesgos del 12 % al 30 % de progresión en 15 años) que la presencia de múltiples autoanticuerpos (>99 %)<sup>26</sup>. La positividad de IA-2A y su título están asociados con una mayor tasa de progresión a diabetes clínica<sup>27</sup>. El tiempo hasta la progresión a estadio 3 es más corto en los niños que desarrollan autoanticuerpos frente a células beta antes de los 10 años que en los adolescentes y adultos<sup>23,25</sup>. El riesgo de desarrollar múltiples autoanticuerpos es más elevado en los primeros 2 años desde la seroconversión, dependiendo de la edad del niño y del tipo de autoanticuerpo<sup>28,29</sup>. En presencia de múltiples autoanticuerpos, la incorporación de otros parámetros como edad, sexo, péptido C, autoanticuerpo IA-2A, HbA<sub>1c</sub> e índice de masa corporal (IMC) permite calcular puntuaciones que proporcionan información sobre el riesgo de progresión al estadio 3, con un rendimiento superior al uso de la intolerancia a la glucosa por sí sola<sup>30,31</sup>.

## **Cribado de la DT1: aspectos a considerar y recomendaciones**

El propósito general de cualquier programa de cribado en población aparentemente sana es identificar y potencialmente prevenir o curar procesos que ya están produciendo diversas alteraciones patológicas, pero que no han llegado a una fase sintomática clínica, en la que las personas buscan asistencia médica<sup>32</sup>. Las personas en los estadios 1 y 2 no se consideran como sujetos sanos en riesgo, sino como individuos con DT1, ya afectados por una enfermedad autoinmune activa, crónica y progresiva. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10 ha integrado recientemente esta nueva clasificación al incorporar los códigos de diagnóstico E10.A0 (DT1 presintomática, no especificada), E10.A1 y E10.A2 (DT1 presintomática, estadios 1 y 2, respectivamente). En consecuencia, el cribado de la DT1 puede representar un paso esencial hacia el diagnóstico precoz y, eventualmente, podría justificar una cobertura sanitaria.

Existen diversos programas de cribado de la DT1 en todo el mundo, tanto para familiares de personas afectadas como para la población general, siendo en su mayoría estudios de investigación que siguen diferentes estrategias en cuanto a rango de edad para cribado, objetivos y técnicas utilizadas (**Tabla 2**). En Italia, recientemente se ha aprobado por ley un programa de salud pública para el cribado dirigido a población general de la DT1 y la enfermedad celíaca en personas de 1-17 años<sup>33</sup>. En España, el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional" del Ministerio de Sanidad establece que un programa de cribado organizado, en contraposición a uno oportunista, requiere de una estrategia política o recomendación oficial que definan, como mínimo, la prueba diagnóstica a utilizar, los intervalos y el grupo de población diana, así como una estructura que garantice la calidad del proceso<sup>34</sup>. En este sentido, Gómez-Peralta et al. han descrito los puntos fuertes y los puntos de mejora del Sistema Nacional de Salud (SNS) español en relación con la introducción de un programa de cribado de la DT1, centrándose en temas de viabilidad, coste-efectividad y sostenibilidad, así como en las barreras para un acceso igualitario y una adecuada implementación<sup>35</sup>.

**Tabla 2. Programas de cribado de la DT1 en el mundo (para familiares de personas con la enfermedad y para población en general)**

Programa	Población diana	Ubicación	Muestra	Método	Tasa de positividad	Observaciones
<b>Programas de cribado para familiares de pacientes con DT1</b>						
TrialNet Pathway to Prevention (TN01)	Familiares de 3-45 años	EE. UU., Canadá, Europa, Australia	> 250.000	RBA: IAA y GADA, seguido de IA-2A, ZnT8A e ICA si resultado es positivo	AA+: 5 %. ≥ 2 AA+: 2,5 %.	Objetivo principal: identificar a los participantes elegibles para ensayos clínicos
INNODIA	Familiares y población general	Europa	> 4.400	RBA	1 AA+: 6.0 %. ≥ 2 AA+: 2,6 %. > 2 AA+: 1.0 %. 3 AA+: 0,9 %. 4 AA+: 0,8 %.	
Estudio familiar de Bart en Oxford (BOX)	Familiares	Reino Unido	6.000.	RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	1 AA+: 6 %. ≥ 2 AA+: 2 %.	Familiares reclutados en el momento del diagnóstico de un probando (< 21 años) en la zona de estudio
Type1Screen	Familiares de 2-30 años	Australia y Nueva Zelanda	> 2.000	IAA: RBA o ADAP; GADA, IA-2A, ZNT8A, ELISA o ADAP	AA+: 5 %. 1 AA+: 2,5 %. ≥ 2 AA+: 2,5 %.	Familiares reclutados por profesionales sanitarios, correos electrónicos y redes sociales
Estudio Español	Familiares < 50 años	Aragón, Bizkaia, Cantabria y Madrid	>3.000	RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	AA+: 1,6 %. 1 AA+: 0,73 %. ≥ 2 AA+: 0,79 %.	La presencia de múltiples anticuerpos y una edad más joven se asocia con más rápida progresión a estadio 3
VISION-T1D	Familiares de 2-18 años	Arabia Saudí	Prevista: 1.300	ADAP: IAA, GADA, IA-2A, Fenotipado HLA y puntuación de riesgo genético opcionales	Resultados pendientes	Estudio de viabilidad
<b>Programas de cribado para la población general con riesgo genético</b>						
DIPP	Edad 0,25-15 años con genotipos	Finlandia	> 250.000	Genotipado HLA seguido de RBA:	~10 % de cribados con HLA de alto riesgo	Seguimiento del cribado de AA a intervalos de 3 a 12 meses hasta los 15 años

	HLA de alto riesgo			IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	≥ 2 AA+: a los 2 años: 2,2 % a los 5 años: 3,5 % a los 15 años: 5,0 %	
BABY-SCREEN	Recién nacidos a 3 años con HLA de alto riesgo para DT1 y/o celiacía	Helsinki, Finlandia	Objetivo para el cribado HLA: 30.000; > 9.000 analizados	Genotipado HLA seguido de RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A, tTGA	Antes de un año: 1 AA+: 5,3 % ≥2 AA+: 1,8 %. A los 2 años: 1 AA+: 6,5 %. ≥2 AA+: 3,7 %.	Los recién nacidos de la población general fueron examinados al nacer para detectar la susceptibilidad conferida por el HLA a la DT1 y a la enfermedad celíaca
GPPAD	Lactantes < 1 mes de edad	Alemania, Reino Unido, Polonia, Bélgica y Suecia	> 275.000 (1,72% FPG)	47-SNP GRS para identificar a aquellos con riesgo > 10% de ≥ 2 AA+ a los 6 años	1,1 % con mayor riesgo genético	Los lactantes en riesgo son candidatos a un ensayo de prevención primaria
PLEDGE	Edad < 6 años	Dakota del Norte, Dakota del Sur y Minnesota, EE. UU.	Prevista = 33.000	GRS, RBA	Resultados pendientes	~GRS con cribado neonatal o al inicio del estudio; pruebas de AA en 2 y 5 años
CASCADE	Edad ≥ 1 año	Noroeste de EE. UU.	Prevista = 60.000	GRS, RBA: GADA, IAA, ZnT8A, tTGA; LIPS para IA-2A	Resultados pendientes	Cribado inicial de GRS, seguimiento de lactantes en riesgo para DT1 y celiacía
PRiMeD	De 2-16 años	Virginia, EE. UU.	3.818	82-SNP GRS, RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	542 (14,2 %) con GRS alto Pruebas AA en curso	Baja tasa de pruebas de AA debido a la pandemia de SARS-CoV-2
<b>Programas de detección para la población general basados en pruebas de AA</b>						
Fr1da	Edad 1,75-10,99 años	Alemania	> 150.000	ELISA: GADA, IA-2A, ZnT8A/ LIPS: IAA; confirmación con RBA: IAA,	≥ 2 AA+: 0,3 %	Seguimiento para la estadificación metabólica (SOG)

				GADA, IA-2A, ZnT8A		
Fr1dolin	De 2-6 años	Alemania	> 15.000	ELISA: GADA, IA-2A, ZnT8A; confirmación con RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	≥ 2 AA+: 0,35 %.	Cribado combinado de riesgo de DT1 e hipercolesterolemia familiar Seguimiento para la estadificación metabólica (SOG)
T1Detect (JDRF)	Edad ≥ 1 año	EE. UU.	Hasta 2.000 al mes	ADAP: GADA, IA-2A, IAA	No familiares: 1 AA+: 12 % ≥ 2 AA+: 5,4 % Familiares: 1 AA+: 12 % ≥ 2 AA+: 5,7 %.	De las 800 primeras pruebas, 203 (25,4 %) procedían de la población general
ASK	Edad 1-17 años (actualmente también adultos)	Colorado, EE. UU.	25.738	RBA con confirmación ECL: IA-2A, GADA, IAA, ZnT8A, tTGA	AA+: 3,4 % ≥ 2 AA+: 0,52 %. AA+ único de alta afinidad: 0,58 %.	Detección de DT1, enfermedad celíaca y SARS-CoV-2 4,84% con familiar de primer grado con DT1
TRIAD	Edades 6-9 y 13-16 años	Suecia	2.271	RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	AA+: 2,6 %.	Detección de DT1, celiacía y enfermedad tiroidea autoinmune mediante muestreo capilar domiciliario
T1Early	Edad preescolar: 3,5-4 años	Oxfordshire, Reino Unido	66	RBA y LIPS: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	AA+: 1,5 %.	Los niños AA+ se someterán a una estadificación metabólica
ELSA	De 3-13 años	Reino Unido	20.000	ELISA: GADA, IA-2A, ZnT8A; confirmación con RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	Resultados pendientes	Todos los niños AA+ y sus familias están invitados a una sesión educativa sobre los signos y síntomas de la DT1 y el riesgo de progresión al estadio 3
T1DRA	De 18-70 años	Reino Unido	20.000	ELISA: GADA, IA-2A, ZnT8A	Resultados pendientes	A las personas de alto riesgo se les ofrecerá información sobre los síntomas de la DT1 y su tratamiento, así como un seguimiento continuado

UNISCREEN	De 1-100 años (edad media, 49)	Milán, Italia	1.535 voluntarios	LIPS: GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A	Resultados pendientes	Parte de un cribado universal para la detección precoz de enfermedades crónicas autoinmunes, metabólicas y cardiovasculares
ADIR	9-18 meses y 5 años	Israel	Hasta 50.000	ADAP: GADA, IA-2A, IAA	Resultados pendientes	Los niños AA+ (estadio 1 o 2 de DT1) serán seguidos para aparición de signos clínicos de diabetes
General Population Screening Pilot	Recién nacidos, lactantes y 2-10 años	Australia	3.000 en cada cohorte	GRS, ADAP para IAA, GADA, IA-2A, ZNT8A	Resultados pendientes	Comparación directa de modelos de cribado genético y de autoanticuerpos
EDENT1FI	Edad 1-17 años	Europa (8 países)	Hasta 200.000	ELISA: GADA, IA-2A, ZnT8A	Resultados pendientes	Evaluación de la viabilidad y la aceptabilidad del cribado en las familias y los profesionales sanitarios
SCREEND1A País Vasco	< 18 años	País Vasco	4.000 niños	ADAP para IAA, GADA, IA-2A, ZNT8A	Resultados pendientes	Evaluación de la viabilidad y la aceptabilidad del cribado en las familias y los profesionales sanitarios. Evaluación del impacto económico
<b>Cohortes de nacimiento (familiares y población general)</b>						
BABYDIAB	Hijos de padres con DT1	Alemania 1989-2000	2.364	ICA y RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A y TTG AA	AA+: 220 (9 %) ≥ 2 AA+: 123 (5 %)	A partir de 3 años, control anual por SOG si AA+
DAISY	Recién nacidos de la población general y familiares <4 años	Colorado, EE. UU. 1993-2004	Recién nacidos: 32.114	RBA y ECL: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A, tTGA	1.424 recién nacidos y 1.123 familiares identificados y en seguimiento AA+: 8 %. ≥ 2 AA+: 5 %.	Recién nacidos con riesgo genético basado en el genotipado HLA y familiares seguidos a los 9, 15, 24 meses y posteriormente cada año hasta los 20 años. AA+ seguidos hasta los 30 años
DEW-IT	Recién nacidos de la población general	Washington, EE. UU. 1995-2001 2010-2012	42.000 muestras de sangre	Genotipado HLA; RBA: IAA, GADA, IA-2A, y más tarde, ZnT8A	AA+: 173 (5 %) ≥ 2 AA+: 170 (5 %)	A las familias que dieron su consentimiento se les realizó el genotipado HLA de las manchas de sangre seca de los recién

						nacidos, seguido de un seguimiento de AA de individuos en riesgo
DiPiS	Recién nacidos de la población general	Suecia 2000-2004	35.688	Genotipado HLA; RBA: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	AA+: 184 (4 %) ≥ 2 AA +: 100 (2 %)	Cribados positivos con seguimiento anual. Aquellos con ≥ 2 AA+ seguidos cada 3 meses
TEDDY	Recién nacidos de la población general y familiares	EE. UU., Finlandia, Alemania, Suecia 2004-2010	424.788	Genotipado HLA; RBA: IAA, GADA, IA-2A, tTGA	21.589 (0,05 %) de cribados con alto riesgo HLA; 8.676 padres dieron su consentimiento para el seguimiento	Recién nacidos de alto riesgo seguidos cada 3-6 meses durante 15 años para AA y DT1, con documentación de posibles mediadores ambientales. 90 % sin pariente conocido con DT1

AA: autoanticuerpo; ADAP: *agglutination-polymerase chain reaction*; ECL, electroluminiscencia; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assays*; GRS, *genetic risk score*; LIPS, *Luciferase Immunoprecipitation Systems*; RBA, *radiobinding assays*; SOG, sobrecarga oral de glucosa.

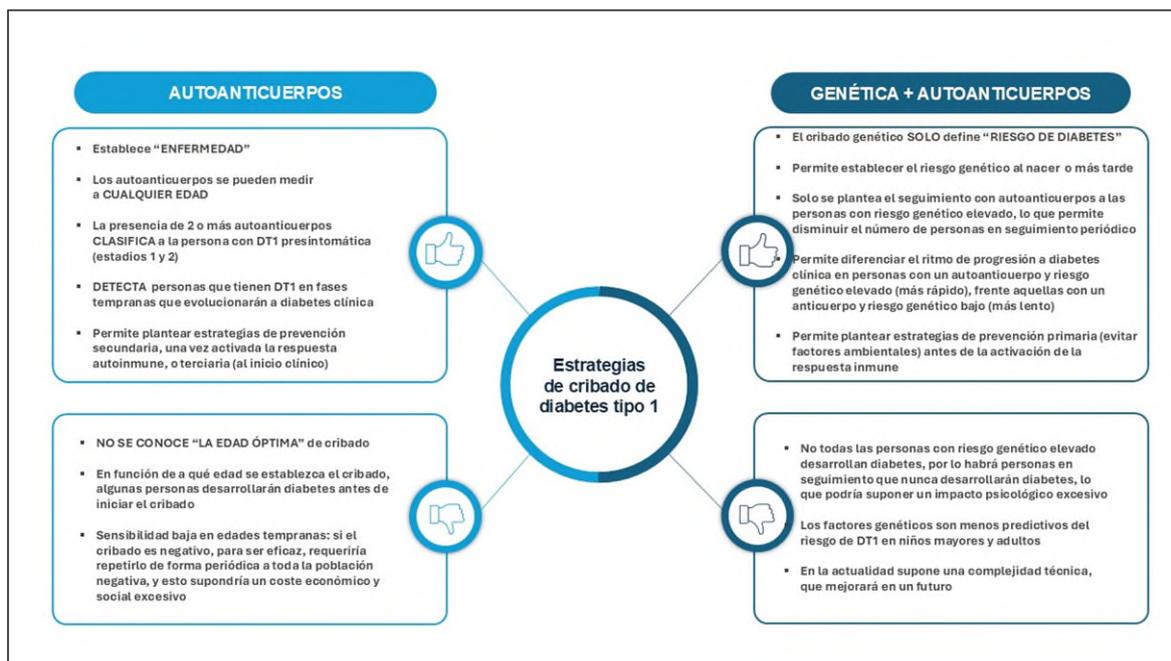
### *Beneficios del cribado de la DT1*

Los principales beneficios del cribado de la DT1 incluyen:

- 1) La disminución de la CAD como forma de presentación inicial de la DT1 y de las hospitalizaciones asociadas<sup>36-38</sup>. En Alemania, un estudio mostró que la incidencia de CAD en el momento del diagnóstico clínico en niños identificados de forma temprana a través de un cribado poblacional en edad pediátrica se puede llegar a reducir al 2,5 %<sup>39</sup>.
- 2) La identificación de la enfermedad en estadios precoces puede facilitar el proceso de educación del paciente y/o su familia para mejorar la gestión emocional, conocer las implicaciones clínicas y los síntomas, y prepararse ante una eventual necesidad de insulina<sup>40</sup>.
- 3) Se podría reducir el riesgo o incluso prevenir el deterioro de la función metabólica, ya que se ha demostrado que los valores más bajos de HbA<sub>1c</sub> en el momento del diagnóstico y la preservación de cierto grado de producción endógena de insulina<sup>39,41</sup> están asociados con un mejor control metabólico más adelante en la vida y, potencialmente, un menor riesgo de complicaciones a largo plazo<sup>42</sup>.
- 4) Permite detectar e intervenir sobre factores de riesgo metabólico modificables que pueden acelerar la progresión al estadio 3, o aumentar el riesgo de complicaciones crónicas, como la obesidad, los patrones de alimentación y la actividad física menos saludables, así como otros factores de riesgo cardiovascular<sup>43-45</sup>.
- 5) Facilita el acceso a potenciales tratamientos modificadores de la enfermedad que puedan retrasar la progresión clínica y ofrece la posibilidad de detectar personas candidatas a participar en ensayos clínicos<sup>35,46</sup>.
- 6) Podría mejorar la calidad de vida de la población pediátrica en estadio 3 con diagnóstico previo de DT1 presintomática frente a la población pediátrica en estadio 3 diagnosticada en fase sintomática<sup>40</sup>.

### *Estrategias de cribado*

Desde un punto de vista metodológico, se podrían plantear dos modalidades principales de cribado que permitirían identificar a individuos en las fases presintomáticas de DT1. Por un lado, una estrategia basada exclusivamente en la detección de autoanticuerpos, y por otro lado, otra que combina previamente la evaluación del riesgo genético, mediante el estudio del HLA o del PRS/GRS (del inglés, *Poligenic Risk Score* o *Genetic Risk Score*, que analiza no solo los genes HLA, sino también otros genes asociados a la DT1), seguida del cribado con autoanticuerpos solamente de aquellas personas con alto riesgo genético<sup>47</sup>. Cada una tiene unas ventajas y limitaciones, como se puede ver en la **Figura 2**.



**Figura 2. Estrategias de los métodos de cribado de la diabetes tipo 1: ventajas y limitaciones.**

### Cribado basado exclusivamente en determinación de autoanticuerpos

Para el cribado de autoanticuerpos, se recomienda, si es posible, el estudio de cuatro tipos de anticuerpos (anti-GAD o GADA, anti-insulina o IAA, anti-IA2 o IA-2A, y anti-ZnT8 o ZnT8A) según las recomendaciones de la ADA<sup>22</sup>. Existen diferentes técnicas de detección: radioinmunoensayo o RIA (considerado el *gold estándar*), el método LIPS (del inglés, *luciferase immunoprecipitation system*), la detección por electroquimioluminiscencia (ECL), o por quimioluminiscencia, el método ELISA, el método ADAP (del inglés, *Antibody-Detection-by-Agglutination-PCR*), etc. Estos métodos detectan los diferentes autoanticuerpos de forma individual, o mediante ensayos múltiples (*multiplex*, que permiten detectar varios autoanticuerpos en el mismo ensayo). Es importante que los métodos cumplan los estándares de la IASP (*Islet Autoantibody Standardization Program*); no obstante, los métodos disponibles están validados y permiten un cribado relativamente sencillo desde el punto de vista técnico y logístico, aunque su sensibilidad y especificidad varía de unos métodos a otros<sup>48</sup>.

En la interpretación de un resultado positivo para anticuerpos y, consiguientemente, considerar autoinmunidad activada, según las recomendaciones de las guías internacionales, se debe seguir la regla del 2x2x2 (al menos dos autoanticuerpos positivos, si es posible determinados con dos técnicas diferentes, y en dos muestras de sangre diferentes)<sup>49</sup>. En lo relativo al tipo de muestra, pueden utilizarse muestras de sangre capilar (lo que presenta ventajas, sobre todo en el caso de los niños de corta edad para evitar la punción venosa), y si es positiva la muestra para autoanticuerpos, la muestra de confirmación preferiblemente de sangre venosa<sup>15,39</sup>.

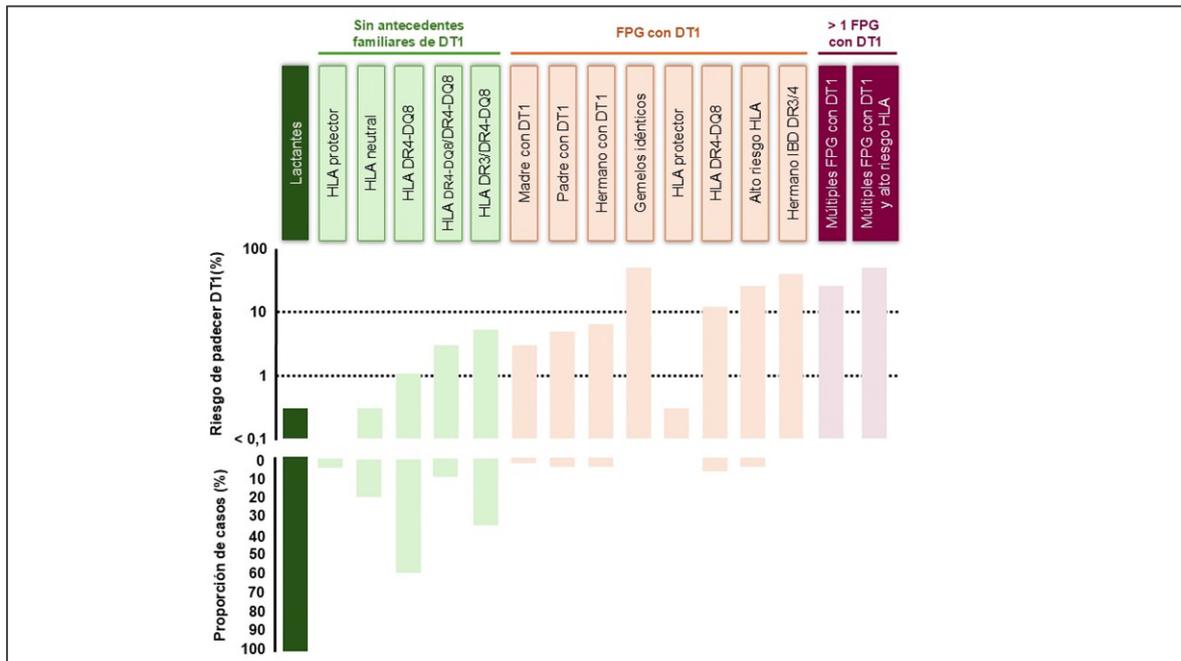
### Estrategia que combina análisis del riesgo genético y cribado con autoanticuerpos a las personas con riesgo genético elevado

En esta estrategia solamente se realiza el cribado con autoanticuerpos a las personas que presentan riesgo genético elevado, analizado previamente. Para definir el riesgo genético se analizan los alelos HLA o el PRS/GRS que incluye otros genes además del HLA<sup>47,50</sup>. La utilidad predictiva de los marcadores genéticos puede variar entre diferentes grupos étnicos y poblacionales<sup>51</sup> y, además, requiere considerar aspectos éticos y de privacidad.

El número de autoanticuerpos predice de manera confiable el riesgo de DT1 a 15 años; no obstante, algunos estudios han demostrado que, en niños con un único anticuerpo positivo, la incidencia acumulada de DT1 al cabo de 15 años fue significativamente distinta entre quienes tenían un genotipo HLA de alto riesgo (40 %) y quienes lo tenían de bajo riesgo (12 %)<sup>24</sup>. La importancia del genotipo HLA de riesgo se ha demostrado también en estudios de hermanos, donde el genotipo HLA de riesgo se ha detectado con una frecuencia significativamente mayor en hermanos con autoinmunidad positiva que en hermanos que no desarrollaron autoinmunidad a lo largo del estudio (43 % vs. 0 %)<sup>49</sup>.

#### *Población diana del cribado de la DT1*

Las dos estrategias que se utilizan actualmente para el cribado de la DT1 se basan en: *a)* la detección de autoanticuerpos en personas con riesgo genético/antecedentes familiares, y *b)* la detección de autoanticuerpos en la población general. La primera estrategia se ha enfocado especialmente en FPG de pacientes con DT1, dado que tienen un riesgo genético considerablemente mayor que la población general (**Figura 3**). De hecho, la probabilidad de desarrollar DT1 en FPG es del orden de 10 veces más alta en comparación con aquellas personas sin ese antecedente y, aunque en menor magnitud, ello incluye a FPG adultos (padres y hermanos). Diversos estudios han demostrado que, incluso en adultos, la presencia de múltiples autoanticuerpos conlleva un riesgo elevado de desarrollar DT1 en los años siguientes<sup>49,52,53</sup>. Además, se estima que más de la mitad de los nuevos casos de DT1 se diagnostican en edad adulta. Estos datos refuerzan la necesidad de incluir a esta población en los programas de cribado<sup>54-57</sup>. No obstante, dado que alrededor del 90 % de los nuevos casos de DT1 ocurren en personas sin antecedentes familiares<sup>20</sup>, existen múltiples estudios pilotos en países de nuestro entorno que están evaluando actualmente la viabilidad, aceptación y resultados en sus sistemas sanitarios del cribado en población general (particularmente en la edad pediátrica) para detectar a esos individuos de riesgo no aparente (véanse programas en la Tabla 2). La ADA recomienda el cribado en personas con antecedentes familiares de DT1 o con un riesgo genético elevado conocido, mientras que de momento no plantea el cribado masivo de la población general fuera de protocolos de investigación<sup>22</sup>.



**Figura 3. Riesgo de diabetes tipo 1 (DT1) según el HLA y el estado de los antecedentes familiares de primer grado (FPG).**

El gráfico superior muestra el riesgo aproximado de DT1 a los 20 años para los lactantes de ascendencia europea (eje y) en los que el riesgo de base es del 0,3 %. El riesgo se estratifica por HLA en lactantes sin antecedentes FPG (barras verde claro), lactantes con un FPG con DT1 (barras naranja claro) y lactantes con múltiples FPG con DT1 (barras burdeos). El alto riesgo HLA incluye la presencia de los genotipos HLA DR3/DR4-DQ8 y HLA DR4-DQ8/DR4-DQ8. El gráfico inferior muestra la proporción correspondiente de casos de pacientes con DT1 que se identifican por el HLA y/o el estado de los antecedentes familiares.

IBD: idéntico por descendencia al hermano afectado. Traducida con permiso de Diabetes Care. 2015;38(6):989-996.

En población española el haplotipo HLA DR3-DQ2 confiere alto riesgo a diabetes tipo 1 como el HLA DR4-DQ8<sup>58-61</sup>.

Diversas organizaciones de investigación y clínicas apoyan también el cribado en poblaciones de riesgo. La organización *Breakthrough T1D* (antes JDRF: *Juvenile Diabetes Research Foundation*) apoya, a través de TrialNet, programas internacionales de cribado gratuito para familiares de personas con DT1, facilitando tanto la detección como el seguimiento de los positivos<sup>62</sup>. Algunos expertos y grupos de trabajo proponen extender el cribado más allá de familiares: por ejemplo, considerar pruebas en individuos con otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis autoinmune, enfermedad celíaca) dado su riesgo ligeramente aumentado de DT1<sup>63,64</sup>. En Australia, el estudio Piloto Nacional de Cribado de Diabetes Tipo 1 (T1D NSP) está comparando tres estrategias de cribado en tres cohortes de niños: recién nacidos, lactantes de 6 a 12 meses y niños en edad preescolar/escolar<sup>65</sup>. A los recién nacidos se les realizó la prueba de susceptibilidad genética (puntuación de riesgo genético), junto con el cribado rutinario neonatal. A los lactantes se les ofreció la misma prueba genética mediante un hisopo de saliva. A los recién nacidos o lactantes con riesgo de DT1 se les ofrecieron pruebas anuales de detección de autoanticuerpos durante 5 años utilizando muestras de sangre seca. A los niños en edad preescolar y escolar (2, 6 o 10 años) se les realizó una prueba de detección de autoanticuerpos en sangre seca, que luego se confirmó en suero para aquellos que dieron positivo en la prueba inicial. Este estudio pretende identificar la opción más factible y aceptable para el cribado rutinario de la población general, aunque los resultados están

pendientes<sup>65</sup>. En Europa, existen también estudios piloto que evalúan el cribado en la población general, como el estudio Fr1da en Alemania<sup>66</sup> y el estudio TRIAD en Suecia<sup>67</sup>.

---

*POSICIONAMIENTO: El cribado en FPG o personas con riesgo genético elevado conocido es una estrategia respaldada por la evidencia clínica y las recomendaciones de sociedades especializadas, como ISPAD y ADA.*

*El desarrollo de programas piloto de cribado en la población general pediátrica permitirá determinar su rendimiento predictivo, limitaciones y relación coste-efectividad en la población española y en última instancia, la viabilidad para una implementación a gran escala en nuestro medio.*

---

#### *Recomendaciones para el cribado de familiares de primer grado en edad pediátrica*

Se recomienda realizar el cribado en niños con un FPG (padres, hermanos) afectado de DT1, ya que entre los menores de 20 años la prevalencia de DT1 en familiares (hermanos: 6-7 %, madre: 1,3-4%, padre: 6-9 %) es 15 veces mayor en comparación con la de la población general<sup>53,68</sup>. Las características del cribado (periodicidad, marcadores analizados) serán distintas en función de la edad de los niños y de si tienen uno o varios anticuerpos positivos<sup>52</sup>. La toma de muestras en dos ocasiones durante la infancia parece la estrategia más rentable para identificar a aquellos niños que desarrollarán DT1<sup>16</sup>. Se ha observado que una única prueba de autoanticuerpos realizada a los 3-5 años de edad tiene solo un 35 % de sensibilidad para diagnosticar la DT1 a los 15 años, mientras que la sensibilidad podría mejorarse hasta el 82 % con pruebas a los 2 y 6 años<sup>69,70</sup>. El momento óptimo para identificar la autoinmunidad en la adolescencia (10-18 años de edad) es una única prueba a los 10 años (sensibilidad del 63 %) o hacer dos pruebas a los 10 y 14 años (sensibilidad del 72 %)<sup>71</sup>. Por lo tanto, si la primera determinación de autoanticuerpos (a los 2 años) es negativa, se aconseja repetirla entre los 6-8 años y 10-12 años, o bien a los 4 años del primer cribado independientemente de la edad de partida. A partir de los 14 años, no se recomienda repetir el cribado.

En caso de resultado negativo (~95 % de los casos), se debe explicar al probando/familia cómo se interpreta y la necesidad de repetir el cribado en el futuro. El resultado negativo indica un escaso riesgo inmediato de progresión a DT1, pero no descarta que pueda desarrollarse más adelante, sobre todo en niños con otros factores de riesgo potenciales, como antecedentes familiares o personales de otras enfermedades autoinmunes<sup>71</sup>, o en aquellos con un alto riesgo genético de desarrollar DT1 debido a la presencia de genes HLA de alto riesgo identificados por otras pruebas<sup>72</sup>.

### *Recomendaciones para el cribado de familiares de primer grado en edad adulta*

Históricamente, la DT1 se ha considerado una enfermedad con inicio en la edad pediátrica. Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran que la edad media de diagnóstico de la enfermedad es de 32 años, y se estima que el 62 % de los nuevos diagnósticos en todo el mundo en el año 2021 se dieron en personas de 20 años o más<sup>2</sup>. La poca cantidad y calidad de la información sobre la DT1 en adultos tiene consecuencias muy graves, ya que puede implicar retrasos en el tratamiento con insulina, pérdida de la oportunidad de prevenir las complicaciones agudas y crónicas, e incluso la muerte<sup>73</sup>. Por tanto, las estrategias de educación e intervención tempranas son igualmente aplicables en la población adulta. Además, varios estudios de cribado (DPT-1, TrialNet Pathway to Prevention Study) en familiares de entre 1 y 45 años de edad de personas con DT1 determinaron que en un período de 5 años la inmensa mayoría (más del 85 %) con dos o más anticuerpos e intolerancia a la glucosa desarrollaron DT1 clínica.

La recomendación, cuando se realice cribado en FPG (hijos, padres y hermanos), es hacerlo entre los 18 y los 45 años de edad. Si el resultado es negativo, no se recomienda repetir.

### *Recomendaciones para el proceso de información sobre el cribado de la DT1*

Un aspecto esencial a tener en cuenta en el proceso de información a unos padres de que su hijo presenta mayor riesgo de DT1, o el mismo sujeto adulto, es el impacto que tal información puede tener sobre los diversos miembros de la familia, y la necesidad de seguimiento a lo largo del tiempo. La información sobre el cribado debe seguir unos principios básicos<sup>74</sup>: el derecho a no saber, el respeto a la autonomía (las personas deben tomar sus propias decisiones) y la igualdad de acceso a la asistencia sanitaria. Además de todo ello, el profesional debe asegurarse de que la persona ha comprendido las implicaciones de la prueba.

Distintos estudios han analizado la ansiedad parental después del cribado de DT1 y han llegado a las siguientes conclusiones: *a)* formar parte de una cohorte en un estudio clínico, donde se monitorice estrechamente a los niños en los estadios tempranos de la enfermedad, puede reducir la ansiedad parental en el momento del diagnóstico del estadio 3<sup>40</sup>; *b)* los niveles de ansiedad parental solían ser más altos en aquellos padres que eran más conscientes del riesgo de su hijo/a de desarrollar DT1 y en quienes tuvieran un FPG con DT1<sup>75,76</sup>, y *c)* los datos del estudio Fr1da han demostrado que, cuando se les informa y educa adecuadamente, las familias de los niños con dos o más autoanticuerpos tienen una actitud más positiva hacia la identificación temprana de la DT1<sup>77</sup>.

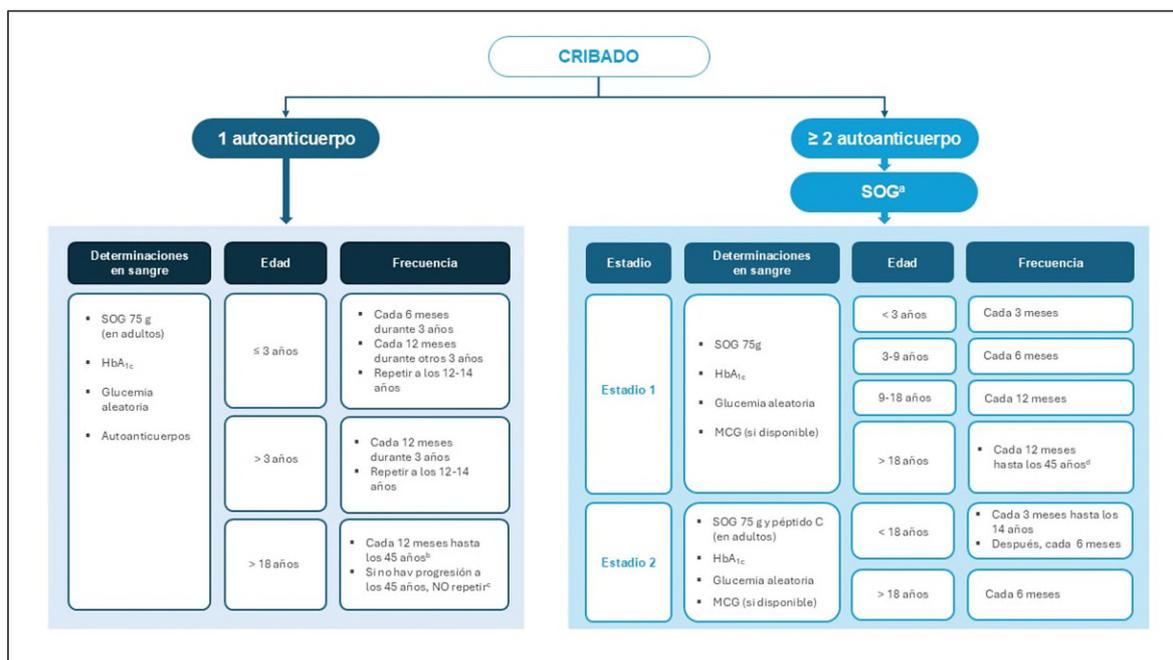
### **Seguimiento y monitorización de las personas que presentan marcadores de autoinmunidad positivos**

Un resultado positivo en el cribado de autoanticuerpos debe ir acompañado de un seguimiento regular que vigile la progresión de la enfermedad y permita una intervención temprana<sup>15</sup>. Sin

embargo, el desarrollo de protocolos para la práctica clínica también debe considerar los aspectos económicos y operativos de la implementación de un programa de cribado y seguimiento en cada sistema sanitario, minimizando la carga para el paciente y manteniendo los beneficios potenciales<sup>78</sup>. Es fundamental disponer de métodos de monitorización que permitan determinar de forma precoz y precisa cuándo el paciente ha evolucionado hacia el estadio 3. Idealmente, dichos métodos de monitorización deberían ser poco invasivos, fáciles de usar y rápidos, ya que, según algunos estudios, la adherencia a algunos de los métodos actuales de seguimiento no es óptima<sup>79</sup>.

#### Recomendaciones para el seguimiento de personas con autoinmunidad

Las estrategias de seguimiento y monitorización dependerán de la edad y el número de autoanticuerpos frente a células beta. Tales estrategias han sido descritas detalladamente en la guía consensuada en 2024 por las sociedades científicas más importantes<sup>15</sup>, la cual se considera adecuada en nuestro contexto (**Figura 4**). Se recomienda ofrecer pruebas de valoración de la glucemia y un seguimiento continuo a las personas que den positivo para 1 o más autoanticuerpos frente a células beta<sup>15,16</sup>. Sin embargo, las circunstancias y las preferencias familiares o personales, así como los recursos disponibles, serán aspectos determinantes a la hora de configurar la intensidad del seguimiento metabólico. La **Tabla 3** describe las diversas modalidades de control glucémico y sus respectivas ventajas e inconvenientes.



**Figura 4. Recomendaciones de seguimiento y monitorización de personas con riesgo genético elevado (FPG) con autoinmunidad positiva contra célula beta.**

<sup>a</sup>HbA<sub>1c</sub>, la glucosa capilar/venosa y la MCG (monitorización continua de glucosa) pueden ser alternativas (fundamentalmente en los niños) cuando la sobrecarga oral de glucosa (SOG) no es factible. La sobrecarga de glucosa en niños se realiza con 1,75 g de glucosa por kg de peso corporal, hasta un máximo de 75 g.

<sup>b</sup>Si no es FPG/no hay factores de riesgo adicionales, cada 3 años.

<sup>c</sup>A partir de los 45 años, el seguimiento metabólico puede continuarse de acuerdo con la detección de DT2 establecida en atención primaria.

<sup>d</sup>Si no es FPG/no hay factores de riesgo adicionales y no hay progresión a los 5 años, cada 2 años.

**Tabla 3.** Principales pruebas utilizadas para la monitorización metabólica de la DT1

<b>Pruebas de monitorización metabólica</b>	<b>Consideraciones</b>
Sobrecarga oral de glucosa (SOG)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Se trata de la prueba <i>gold-standard</i> para la estadificación y valoración del riesgo de progresión (prueba confirmatoria)</li><li>- 2-5 puntos de medición</li><li>- Difícil de realizar en niños pequeños</li></ul>
Glucemia aleatoria (capilar)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Posibilidad de realización domiciliaria</li><li>- Puede utilizarse, si la SOG no está disponible, para evaluar disglucemia</li><li>- Baja sensibilidad, alta especificidad</li></ul>
HbA <sub>1c</sub>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Un aumento del 10 % durante 3-12 meses sugiere disglucemia y progresión a estadio 2 de la DT1</li><li>- Puede verse influida por factores como la edad, el grupo étnico, las variantes de hemoglobina o condiciones que alteren la vida media de los glóbulos rojos</li></ul>
Monitorización continua de glucosa	<ul style="list-style-type: none"><li>- Duración: 10-14 días</li><li>- No existe consenso en cuanto a su uso estandarizado, pero es un método alternativo para descartar disglucemia en los estadios tempranos de la DT1</li><li>- 10 % del tiempo con glucosa &gt; 140 mg/dL (&gt; 7,8 mmol/L) se ha asociado con un riesgo del 80 % de progresión a estadio 3 en 12 meses</li></ul>
Péptido C	<ul style="list-style-type: none"><li>- Validado para estimar la función (residual) de las células beta</li><li>- Puede diferenciar entre DT1 y DT2 en adultos</li><li>- Se recomienda la determinación simultánea de la glucemia</li></ul>

Las mujeres embarazadas con autoanticuerpos positivos deben realizarse una SOG y, HbA<sub>1c</sub> (y si disponible valorar monitorización continua de glucosa [MCG]) en el momento de la confirmación de la gestación y en la semana 24-28, acorde con los protocolos estandarizados de cribado de la diabetes gestacional. Aquellas diagnosticadas de DT1 deben ser evaluadas en el posparto inmediato y previamente al alta hospitalaria por un endocrinólogo para determinar la continuidad de la terapia insulínica. Haya o no diagnóstico clínico de DT1, las mujeres gestantes con anticuerpos deben ser

monitorizadas en el posparto por un período de 6-12 meses para valorar la necesidad de insulina<sup>15</sup>. Posteriormente, si no hay progresión al estadio 3, el seguimiento será el de sujetos adultos con anticuerpos positivos.

Se propone que el seguimiento de los cribados positivos en niños y en adultos se lleve a cabo en la atención especializada (Unidades de Endocrinología Pediátrica o Servicios de Endocrinología y Nutrición). En caso de que exista la posibilidad de recibir tratamientos aprobados para los estadios presintomáticos de la DT1 o el acceso a estudios de intervención, las personas en estadios tempranos deben ser informadas de esta posibilidad y remitidas en caso de interés a los centros especializados correspondientes.

### *Recomendaciones para la educación de los pacientes/familiares*

Tras la confirmación de la DT1 en estadio 1 o 2, los pacientes/cuidadores necesitarán educación sobre la progresión de la enfermedad y recibir el soporte adecuado. Se recomienda la derivación a un centro/facultativo especializado (Unidades de Endocrinología Pediátrica o Servicios de Endocrinología y Nutrición). Los profesionales sanitarios deben explicar las probabilidades de progresión a estadio 3 en función del número y tipo de autoanticuerpos presentes, y del estado glucémico para dar soporte a los pacientes/cuidadores a comprender y aceptar el riesgo de progresión a la DT1 clínica. Se debe explicar la razón de la monitorización de la glucosa, informar de los síntomas que pueden indicar una hiperglucemia emergente y proporcionar un plan para evitar una posible CAD. Junto con los pacientes/cuidadores, se debe diseñar una estrategia para monitorizar la progresión de la enfermedad, incluyendo la revisión de las diversas opciones para evaluar las cifras de glucosa que mejor se adapten a las necesidades y circunstancias individuales. El plan también debe incluir una guía clara sobre el seguimiento clínico y el acceso a asesoramiento continuo según las necesidades de cada paciente/familia. Se proporcionarán instrucciones escritas que incluyan información de contacto y dispositivos de atención urgente disponibles en su medio en caso de síntomas de DT1 y/o hiperglucemia.

Cuando los pacientes (eventualmente) progresen al estadio 3 de la DT1 se deben transmitir los pilares básicos para un buen manejo de la enfermedad, que incluyen: alimentación sana, vida activa, tratamiento con insulina y monitorización periódica de la glucosa siguiendo los protocolos clínicos y de educación terapéutica establecidos<sup>80</sup>.

### **Evaluación del impacto de un programa de cribado y seguimiento de la DT1**

Una de las maneras más habituales de analizar el seguimiento y evaluar el impacto de los programas de cribado y monitorización consiste en valorar si el diagnóstico precoz reduce la frecuencia de CAD al diagnóstico. Varios estudios, fundamentalmente centrados en población pediátrica, han demostrado que la participación en un programa de seguimiento preclínico reduce la frecuencia de CAD al diagnóstico<sup>81</sup>, e implica períodos más breves de hospitalización, probablemente como

consecuencia de un diagnóstico más precoz de la enfermedad y menos deterioro general en el momento del diagnóstico<sup>82</sup>. Se ha demostrado que la CAD no solo es un riesgo grave por sí misma, sino que es un factor de riesgo potencial para el desarrollo de complicaciones diabéticas, ya que está relacionada con dificultades para alcanzar los objetivos de control glucémico a largo plazo<sup>83</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la participación en programas de cribado y monitorización no solo reduce la frecuencia de CAD al diagnóstico, sino que existen diferencias significativas entre las variables metabólicas al inicio de la DT1 en estadio 3 entre los niños que habían sido diagnosticados en una etapa temprana y quienes no lo habían sido<sup>39</sup>.

En cuanto a los costes de tales programas, en un estudio realizado en Estados Unidos, McQueen et al. analizaron el coste y la relación coste-efectividad del programa ASK (cribado en niños y adolescentes presintomáticos), y concluyeron que podía tratarse de una iniciativa coste-efectiva en zonas con una elevada prevalencia de CAD<sup>84</sup>. Los costes asociados al programa Fr1da en Baviera (Alemania) fueron de 28,17 € por niño cribado y 9.117 € por niño diagnosticado con DT1 presintomática<sup>85</sup>, pero no se compararon con los costes asociados a la DT1 en los niños no cribados. En España, no hay datos sobre los costes que supondría la implementación de un programa de cribado y seguimiento de la DT1 en FPG, por lo que son necesarios análisis de coste-efectividad tanto en los estudios piloto ya en marcha con familiares<sup>49</sup>, como en la población general.

#### *Propuesta de indicadores del impacto*

Como indicadores específicos del impacto de la puesta en marcha del programa de cribado en familiares y monitorización sistemática, se plantean los siguientes (su análisis se llevaría a cabo de forma desagregada para población pediátrica y adulta):

- Proporción de personas en riesgo (un único autoanticuerpo positivo) sobre el total de FPG sometidos a cribado.
- Proporción de personas diagnosticadas como DT1 estadio 1 sobre el total de FPG sometidos a cribado.
- Proporción de personas diagnosticadas como DT1 estadio 2 sobre el total de FPG sometidos a cribado.
- Proporción de personas diagnosticadas como DT1 clínica (estadio 3) sobre el total de FPG sometidos a cribado.
- Proporción de personas diagnosticadas como DT1 clínica (estadio 3) en forma de CAD sobre el total de personas diagnosticadas como DT1 estadios 1 y 2 a través del programa de cribado en FPG.
- Tasa de incidencia anual de CAD en el área de puesta en marcha del programa de cribado (en comparación con una población no sometida a cribado).
- Tasa de incidencia anual de CAD grave en el área de puesta en marcha del programa de cribado (en comparación con una población no sometida a cribado).

Para recabar esta información de forma adecuada y sistemática es necesario un registro a nivel nacional. En la actualidad, existe un registro impulsado por las sociedades científicas involucradas en este consenso, que podría incluir estos indicadores, siendo ideal darle continuidad a través de instituciones públicas.

### **Controversias de un programa de cribado y seguimiento de la DT1 en estadios tempranos**

El proceso de cribado no está exento de controversias, en especial en niños, dado que el conocimiento obtenido en el cribado es irreversible e imprevisible (no se puede predecir con certeza cuándo la DT1 se manifestará clínicamente en un niño con un resultado positivo), considerando además que los niños no pueden decidir por sí mismos sobre su participación<sup>86</sup>. Sin embargo, el 75 % de los niños en un estadio temprano de DT1 habrán desarrollado síntomas 10 años después del diagnóstico<sup>23</sup>. Los controles regulares y las visitas médicas, junto con la evidente preocupación de los cuidadores principales, podrían afectar a la dinámica familiar y al bienestar emocional del niño<sup>74</sup>. Además, debe tenerse en cuenta que no existen por el momento tratamientos que prevengan de forma definitiva la enfermedad, a pesar de la intensa actividad investigadora.

En relación con el desarrollo de CAD, y puesto que la gran mayoría de las personas (al menos el 85 %) que desarrollan DT1 no tienen antecedentes familiares de la enfermedad, una disminución significativa de la CAD al diagnóstico requerirá en última instancia un cribado de toda la población. Siguiendo los criterios de la OMS para que una afección sea susceptible de cribado por parte de un sistema de salud<sup>87,88</sup>, será necesario poner en marcha estudios piloto para evaluar la viabilidad, el rendimiento y la relación beneficio-riesgo de diferentes modelos de cribado y seguimiento<sup>65</sup>. En el futuro, la aprobación de terapias preventivas supondrá un coste adicional de tratamiento, pero también es posible que dé lugar a un ahorro sustancial en los costes sanitarios a largo plazo y mayores beneficios para la salud, lo que podría mejorar la relación coste-efectividad incremental<sup>89</sup>.

Por último, el cribado, el seguimiento y la educación al paciente requieren una comprensión muy amplia de las etapas tempranas de la DT1 entre toda la comunidad médica y demás agentes implicados, por lo que se debe proporcionar formación y desarrollar competencias específicas para cada rol profesional.

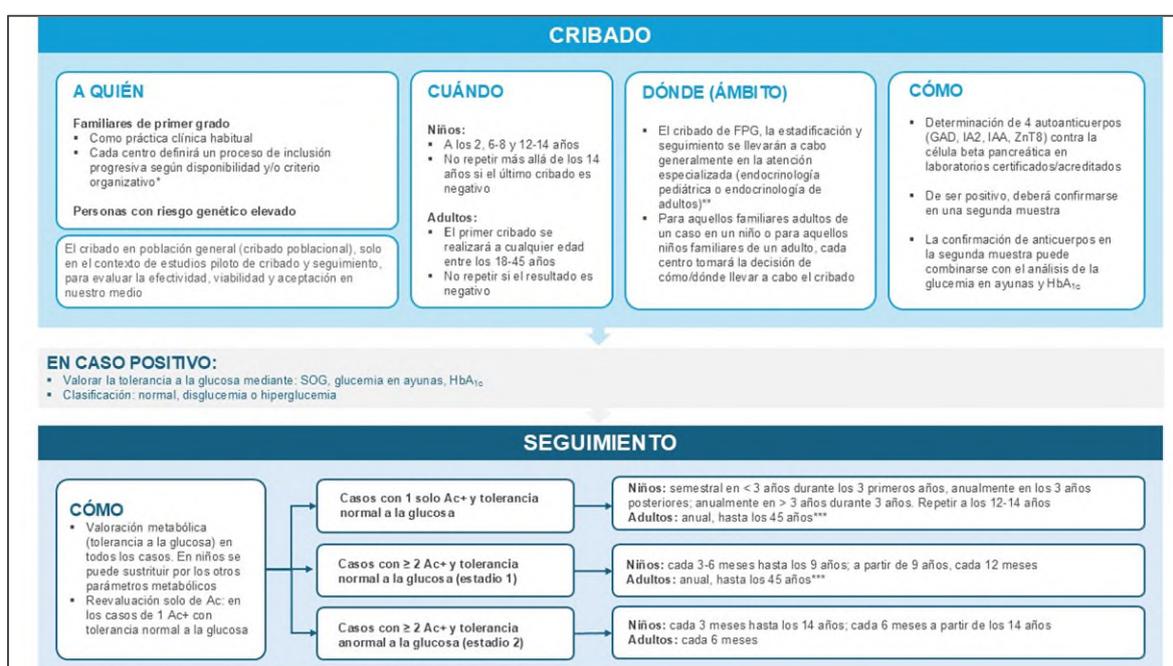
### **Resumen de recomendaciones y conclusiones**

Las recomendaciones para el cribado y el seguimiento de los estadios tempranos de la DT1 se resumen en la **Figura 5**.

La implementación de este protocolo de cribado y seguimiento en FPG de personas con DT1 tiene el potencial de detectar de manera temprana marcadores de autoinmunidad, lo que permitiría un abordaje precoz y personalizado. Además, proporciona una oportunidad para educar a la población

en riesgo, mejorar la vigilancia clínica y, eventualmente, reducir la aparición de complicaciones asociadas al inicio súbito de la enfermedad.

Es importante señalar que el éxito de cualquier programa de cribado dependerá, independientemente de las estrategias específicas aplicadas, de la mayor difusión entre la población y la implicación de los profesionales/políticas sanitarias, promoviendo una alta participación y sorteando posibles disparidades socioeconómicas y/o demográficas<sup>90</sup>. El protocolo aquí presentado deberá adaptarse a los recursos disponibles y a las particularidades de cada centro o región, manteniéndose actualizado conforme surjan nuevos hallazgos científicos y recomendaciones internacionales.



**Figura 5.** Recomendaciones para el cribado y el seguimiento de los estadios presintomáticos de la DT1.

\*Se recomienda que la estrategia de cribado y seguimiento DT1 en fases presintomáticas garantice unos estándares mínimos homogéneos en todo el territorio español adaptando su implementación a las características y necesidades específicas de cada región y servicio sanitario para asegurar la equidad.

\*\*En los programas piloto de población general, el cribado se puede hacer en los equipos de pediatría de familia; sin embargo, el seguimiento y estadificación se realizará en los equipos especializados.

\*\*\*Si no es FPG/no hay factores de riesgo adicionales y no hay progresión a los 5 años, cada 2 años. A partir de los 45 años, el seguimiento metabólico puede continuarse de acuerdo con la detección de DT2 establecida en atención primaria.

## **Agradecimientos**

Los autores agradecen Anabel Herrero, en nombre de Springer Healthcare, la asistencia en la elaboración del manuscrito, así como el apoyo de las sociedades científicas a las que los autores representan.

## **Conflictos de interés**

María Asunción Martínez-Brocca es investigadora principal en estudios promovidos por Diamyd Medical AB y Sanofi, y ha participado en actividades remuneradas por NovoNordisk y Sanofi.

Virginia Bellido ha recibido honorarios profesionales (consultoría, investigación o conferencias) de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Esteve, MSD, NovoNordisk, y Sanofi.

Roque Cardona-Hernandez es investigador principal en estudios promovidos por Diamyd Medical AB, Novartis, y Sanofi, y ha recibido honorarios por ponencias o asesoramiento científico de Abbott, Dexcom, Medtronic, NovoNordisk, y Sanofi.

Luis Castaño ha colaborado participando en actividades científicas financiadas por NovoNordisk, Astra Zeneca y Sanofi.

Ignacio Conget ha colaborado con Abbot, Medtronic, Dexcom, Lilly, Sanofi, NovoNordisk, Bayer, Ascensia.

Alberto Fernández he participado en sesiones formativas y foros de discusión organizados por NovoNordisk, Lilly, Astra-Zeneca, Abbott y Boehringer.

Ana Lucía Gómez Gila ha recibido honorarios profesionales de NovoNordisk Pharma, Sandoz Farmacéutica y Sanofi Aventis.

Isabel Leiva-Gea es investigadora principal en estudios promovidos por Diamyd Medical AB y ha participado en actividades remuneradas por Abbott, Dexcom, Medtronic, NovoNordisk, Eli Lilly, Sanofi y Biomarine.

Dídac Mauricio ha recibido honorarios por consultoría y por impartir conferencias de AB-Biotics, Abbott, Almirall, Amarna, Amgen, AstraZeneca, Ferrer, Gilead, Lilly, Medtronic, Menarini, MSD, NovoNordisk y Sanofi.

## **Financiación**

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica han financiado los servicios de redacción médica proporcionados por Springer. Los autores no han recibido compensación económica directa ni indirecta por la elaboración de este trabajo, que ha contado con el apoyo de las mencionadas sociedades científicas.

## Referencias

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;**391**:2449-62.
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;**10**:741-60.
3. Conde Barreiro S, González Pelegrín B, Quevedo Beneyto B, Feja Solana C, Malo Aznar C, Rojo-Martínez G, et al. Estimación de la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2025:501591.
4. Nóvoa Medina Y. Evolución de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica en España. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2018;**65**:65-7.
5. Edwards M, Kudzinskas A, Alazawi A, Hughes W, Goodall R, Harbinson E, et al. Type 1 diabetes mellitus disease burden in high health expenditure countries between 1990 and 2019. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2023;**20**:14791641231221764.
6. Svensson J, Ibfelt EH, Carstensen B, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Age-period-cohort modelling of type 1 diabetes incidence rates among children included in the EURODIAB 25-year follow-up study. *Acta Diabetol*. 2023;**60**:73-82.
7. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021;**22**:148-60.
8. Foti Randazzese S, La Rocca M, Bombaci B, Di Pisa A, Giliberto E, Inturri T, et al. Severe Diabetic Ketoacidosis in Children with Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges in Care. *Child (Basel, Switzerland)*. 2025;**12**.
9. Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;**50**:209-22.
10. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;**9**:669-71.
11. Leiva-Gea I, Antúnez Fernández C, Cardona-Hernandez R, Ferrer Lozano M, Bahillo-Curieses P, Arroyo-Díez J, et al. Increased Presentation of Diabetic Ketoacidosis and Changes in Age and Month of Type 1 Diabetes at Onset during the COVID-19 Pandemic in Spain. *J Clin Med*. 2022;**11**:4338.
12. Gómez Gila A, Navarro Moreno C, López Siguero J, Gómez Llorente J, Lechuga Sancho A, De La

- Cámara Moraño C, et al. EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA COMO FORMA DE COMIENZO DE LA DIABETES DE TIPO 1: ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2024;**15**:123-9.
13. Çakmak R, Çaklılıl ÖT, Ok AM, Mutlu Ü, Sarıbeyliler G, Nasifova VS, et al. Clinical Characteristics and Development of Complications Differ Between Adult-Onset and Child-Adolescent-Onset Type 1 Diabetes: A Report From a Tertiary Medical Center in Türkiye. *J Diabetes Res.* 2025;**2025**:8860118.
  14. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler A-G, Hagopian WA, et al. 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;**38**:808-13.
  15. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024;**67**:1731-59.
  16. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2024;**97**:529-45.
  17. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and  $\beta$ -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;**389**:2151-61.
  18. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, Cooney LA, Gitelman SE, Goland RS, et al. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2023;**46**:1005-13.
  19. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;**19**:346-53.
  20. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes.* 2022;**71**:610-23.
  21. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;**38**:1964-74.
  22. American Diabetes Association. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;**48**:S27-49.
  23. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;**309**:2473-9.
  24. Anand V, Li Y, Liu B, Ghalwash M, Koski E, Ng K, et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care.* 2021;**44**:2269-76.

25. Vermeulen I, Weets I, Costa O, Asanghanwa M, Verhaeghen K, Decochez K, et al. An important minority of prediabetic first-degree relatives of type 1 diabetic patients derives from seroconversion to persistent autoantibody positivity after 10 years of age. *Diabetologia*. 2012;**55**:413-20.
26. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, Bonifacio E, Casteels K, Elding Larsson H, et al. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;**40**:e3777.
27. Ng K, Stavropoulos H, Anand V, Veijola R, Toppari J, Maziarz M, et al. Islet Autoantibody Type-Specific Titer Thresholds Improve Stratification of Risk of Progression to Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes Care*. 2022;**45**:160-8.
28. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, Achenbach P, Ziegler A-G, Bonifacio E. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. *Diabetologia*. 2015;**58**:411-3.
29. Bauer W, Veijola R, Lempainen J, Kiviniemi M, Härkönen T, Toppari J, et al. Age at Seroconversion, HLA Genotype, and Specificity of Autoantibodies in Progression of Islet Autoimmunity in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;**104**:4521-30.
30. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, Jolink M, Stock J, Haupt F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia*. 2022;**65**:2121-31.
31. Pribitzer S, O'Rourke C, Ylescupidéz A, Smithmyer M, Bender C, Speake C, et al. Beyond Stages: Predicting Individual Time Dependent Risk for Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;**109**:3211-9.
32. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening. WHO Geneva. 1968;**69**:1085.
33. Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;**12**:12-4.
34. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud. Documento marco sobre cribado poblacional.  
[https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado\\_poblacional.pdf/](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado_poblacional.pdf/); [consultada el 27 de febrero de 2025]
35. Gómez-Peralta F, Pinés-Corrales PJ, Santos E, Cuesta M, González-Albarrán O, Azriel S, et al. Autoimmune Type 1 Diabetes: An Early Approach Appraisal for Spain by the AGORA Diabetes Collaborative Group. *J Clin Med*. 2025;**14**:418.
36. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, Hoffman M, Slover R, Eisenbarth GS, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes*

- Care. 2004;**27**:1399-404.
37. Wentworth JM, Oakey H, Craig ME, Couper JJ, Cameron FJ, Davis EA, et al. 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;**23**:1594-601.
  38. Sooy M, Pyle L, Alonso GT, Broncucia HC, Rewers A, Gottlieb PA, et al. Lower Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Research Participants Monitored for Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;**110**:e80-6.
  39. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K, Stock J, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023;**66**:1633-42.
  40. Smith LB, Liu X, Johnson SB, Tamura R, Elding Larsson H, Ahmed S, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018;**19**:1025-33.
  41. Schneider J, Gemulla G, Kiess W, Berner R, Hommel A. Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia*. 2023;**66**:2387-8.
  42. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood--a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes*. 2014;**15**:229-35.
  43. 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**:2027-34.
  44. Nygren M, Carstensen J, Koch F, Ludvigsson J, Frostell A. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2015;**58**:1188-97.
  45. Ferrara-Cook C, Geyer SM, Evans-Molina C, Libman IM, Becker DJ, Gitelman SE, et al. Excess BMI Accelerates Islet Autoimmunity in Older Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2020;**43**:580-7.
  46. Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscu S, et al. Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: a systematic review. *Commun Med*. 2023;**3**:130.
  47. Lockett AM, Weedon MN, Hawkes G, Leslie RD, Oram RA, Grant SFA. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;**66**:1589-600.
  48. So M, Speake C, Steck AK, Lundgren M, Colman PG, Palmer JP, et al. Advances in Type 1 Diabetes

- Prediction Using Islet Autoantibodies: Beyond a Simple Count. *Endocr Rev.* 2021;**42**:584-604.
49. Urrutia I, Martinez R, Calvo B, Marcelo I, Saso-Jimenez L, Martinez de Lapiscina I, et al. Risk for progression to type 1 diabetes in first-degree relatives under 50 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;**15**:1411686.
  50. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, 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**:200-7.
  51. Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, Hagopian WA, Onengut-Gumuscu S, Oram RA, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;**10**:597-608.
  52. Bosi E, Boulware DC, Becker DJ, Buckner JH, Geyer S, Gottlieb PA, et al. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type 1 Diabetes Relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;**102**:2881-6.
  53. Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, Sharp S, Wentworth JM, Weedon MN, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care.* 2018;**41**:1887-94.
  54. Mathieu C, Lahesmaa R, Bonifacio E, Achenbach P, Tree T. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2018;**61**:2252-8.
  55. Tarn AC, Thomas JM, Dean BM, Ingram D, Schwarz G, Bottazzo GF, et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet.* 1988;**1**:845-50.
  56. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1990;**323**:1167-72.
  57. Deschamps I, Boitard C, Hors J, Busson M, Marcelli-Barge A, Mogenet A, et al. Life table analysis of the risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in siblings according to islet cell antibodies and HLA markers. An 8-year prospective study. *Diabetologia.* 1992;**35**:951-7.
  58. Escribano-de-Diego J, Sánchez-Velasco P, Luzuriaga C, Ocejo-Vinyals JG, Paz-Miguel JE, Leyva-Cobián F. HLA class II immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain). *Hum Immunol.* 1999;**60**:990-1000.
  59. Bilbao JR, Calvo B, Aransay AM, Martín-Pagola A, Pérez de Nanclares G, Aly TA, et al. Conserved extended haplotypes discriminate HLA-DR3-homozygous Basque patients with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Genes Immun.* 2006;**7**:550-4.
  60. Urrutia I, Martínez R, Calvo B, Saso-Jiménez L, González P, Fernández-Rubio E, et al. Autoimmune

- Diabetes From Childhood to Adulthood: The Role of Pancreatic Autoantibodies and HLA-DRB1 Genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;**108**:e1341-6.
61. Nóvoa-Medina Y, Marcelino-Rodríguez I, Suárez NM, Barreiro-Bautista M, Rivas-García E, Sánchez-Alonso S, et al. Does HLA explain the high incidence of childhood-onset type 1 diabetes in the Canary Islands? The role of Asp57 DQB1 molecules. *BMC Pediatr.* 2024;**24**:569.
  62. Bingley PJ, Wherrett DK, Shultz A, Rafkin LE, Atkinson MA, Greenbaum CJ. Type 1 Diabetes TrialNet: A Multifaceted Approach to Bringing Disease-Modifying Therapy to Clinical Use in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;**41**:653-61.
  63. Hagopian W, Lee H-S, Liu E, Rewers M, She J-X, Ziegler A-G, et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics.* 2017;**140**.
  64. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;**12**:618213.
  65. Bell KJ, Brodie S, Couper JJ, Colman P, Davis E, Deed G, et al. Protocol for the Australian Type 1 Diabetes National Screening Pilot: Assessing the feasibility and acceptability of three general population screening models in children. *Diabet Med.* 2024;**41**:e15419.
  66. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA.* 2020;**323**:339-51.
  67. Naredi Scherman M, Lind A, Hamdan S, Lundgren M, Svensson J, Pociot F, et al. Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: the TRIAD study. *Front Pediatr.* 2024;**12**:1386513.
  68. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011;**57**:176-85.
  69. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, Hippich M, Rewers MJ, Toppari J, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care.* 2021;**44**:2260-8.
  70. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler A-G, Anand V, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;**10**:589-96.
  71. Ghalwash M, Anand V, Lou O, Martin F, Rewers M, Ziegler A-G, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2023;**7**:261-8.
  72. Cerolsaletti K, Hao W, Greenbaum CJ. Genetics Coming of Age in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;**42**:189-91.

73. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;**15**:255.
74. Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, Benhamou P-Y, Hoffmeister N, Collet F, et al. Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1–2. Prise de position d’experts français. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2024;**18**:405-32.
75. O’Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F, Simmons KM, Steck AK, Frohnert BI, et al. Anxiety and Risk Perception in Parents of Children Identified by Population Screening as High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;**46**:2155-61.
76. Houben J, Janssens M, Winkler C, Besser REJ, Dzygalo K, Fehn A, et al. The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes*. 2022;**23**:1707-16.
77. Ziegler A-G, Hoffmann GF, Hasford J, Larsson HE, Danne T, Berner R, et al. Screening for asymptomatic  $\beta$ -cell autoimmunity in young children. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2019;**3**:288-90.
78. Dunne JL, Koralova A, Sutphin J, Bushman JS, Fontanals-Ciera B, Coulter JR, et al. Parent and Pediatrician Preferences for Type 1 Diabetes Screening in the U.S. *Diabetes Care*. 2021;**44**:332-9.
79. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, Gesualdo P, Clasen J, Smith L, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;**22**:360-8.
80. American Diabetes Association. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;**48**:S86-127.
81. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;**19**:314-9.
82. Winkler C, Schober E, Ziegler A-G, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;**13**:308-13.
83. 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**:1249-55.
84. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, Frohnert BI, Steck AK, Yu L, et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;**43**:1496-503.
85. Karl FM, Winkler C, Ziegler A-G, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;**45**:837-44.

86. Achenbach P, Berner R, Bonifacio E, Brämwig S, Braig S, Dunstheimer D, et al. [Early Detection Of Type 1 Diabetes By Islet Autoantibody Screening: A Position Paper Of The Fr1daplex Project Leaders And Training Centres, BvkJ Bavaria And Paednetz (Registered) Bavaria]. *Gesundheitswesen*. 2025;**87**:27-37.
87. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;**86**:317-9.
88. WHO Regional Office for Europe. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: 2020.
89. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler A-G, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;**23**:1175-87.
90. Bonifacio E, Coelho R, Ewald DA, Gemulla G, Hubmann M, Jarosz-Chobot P, et al. The efficacy of islet autoantibody screening with or without genetic pre-screening strategies for the identification of presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2025.