

Diabetes Mellitus Tipo 2 nas Crianças e nos Adolescentes – Recomendações da ISPAD (2006-2007)*

C. Pina e Brito, R. Duarte

Nas crianças e nos adolescentes a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) está a tornar-se um importante problema de saúde pública a nível mundial ⁽¹⁻⁷⁾. Dado o reconhecimento relativamente recente da importância da DMT2 nesse grupo etário, muito novos casos de DMT2 em crianças poderão ser erroneamente diagnosticados como casos de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). De forma semelhante, à medida que a população ganha excesso de peso, os adolescentes com excesso de peso/obesidade e diabetes auto-imune poderão ser erroneamente diagnosticados como casos de DMT2. Com frequência, a DMT2 associa-se a outros factores de risco de doença cardiovascular que poderão já estar presentes na altura do diagnóstico, o que torna a normalização dos níveis de glicemia (NG) e o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial (HTA) e da dislipidemia importantes ⁽¹⁸⁾.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS NÃO TIPO 1 (NÃO IMUNOMEDIADA)

Diabetes Mellitus Tipo 2

A DMT2 ocorre quando a secreção de insulina é inadequada para corresponder à necessidade aumentada causada pela resistência à insulina ⁽¹⁹⁾. Em consequência, a DMT2 associa-se, com frequência, a outras características da síndrome de resistência à insulina (hiperlipidemia, HTA, acantose nigricans, hiperandrogenismo ovárico e esteatose hepática de origem não alcoólica) ⁽²⁰⁾. A secreção da insulina depende do estado e duração da DMT2 e pode variar entre estar retardada mas marcadamente elevada, em resposta a uma prova de tolerância à glucose, e estar já absolutamente diminuída ⁽¹⁹⁾. Os adultos com sintomas de DMT2 apresentam uma redução da secreção de insulina de 50%, na altura do diagnóstico e poderão tornar-se insulino-dependentes em poucos anos ⁽²¹⁾.

A DMT2 ocorre:

- na juventude, com mais frequência durante a segunda década de vida (idade média de diagnóstico ~ 13,5 anos), em coincidência com o pico fisiológico da resistência à insulina da puberdade (que poderá levar ao eclodir de DMT2 em adolescentes até aí compensados).
- em todas as etnias, mas com muito maior prevalência nos não caucasianos de origem não europeia, isto é, nos negros africanos, nos índios norte-americanos, nos hispano-americanos (em especial nos mexicanos), nos asiáticos, nos indianos e nos nativos das ilhas do Pacífico. O estudo epidemiológico “SEARCH for Diabetes in Youth” evidenciou uma grande variedade étnica nos novos casos de DMT2 diagnosticados nos EUA, no grupo etário dos 10 aos 19 anos: 6% nos caucasianos não hispânicos; 22% nos hispânicos; 33%

nos negros; 40% nos asiáticos/nativos das ilhas do Pacífico e 76% nos índios norte-americanos ⁽⁸⁾. Em Hong Kong, mais de 90% dos casos de diabetes com início na juventude são de DMT2 ⁽¹⁰⁾; em Taiwan são 50% dos casos ⁽¹¹⁾ e no Japão quase 60% dos casos (Ogawa, *et al.* Comunicação pessoal).

- nos jovens norte-americanos, em mais de 75% dos casos, em associação com uma história familiar de DMT2 (primeiro ou segundo grau).
- nos jovens norte-americanos e europeus com um índice de massa corporal (IMC) superior ao percentil 85 para a sua idade e sexo. Todavia, no Japão, ~ 30% dos jovens com DMT2 não são obesos ⁽¹⁷⁾, no subcontinente indiano, metade das crianças urbanas com DMT2 têm um peso normal (<120% ideal para a altura) ⁽¹²⁾ e metade dos jovens de Taiwan com DMT2 não são obesos ⁽¹¹⁾.
- em alguns indivíduos assintomáticos, em populações de risco elevado, durante exames médicos, escolares ou desportivos ^(22,23).
- num terço ou mais dos novos diagnósticos de DMT2, na presença de cetose/cetoacidose ⁽²⁴⁾. Esse tipo de apresentação é responsável pelo diagnóstico errado de DMT1 (quando se trata de DMT2).
- ocasionalmente com desidratação severa (coma hiperglicémico hiperosmolar e hipocaliemia), na apresentação, a qual pode ser fatal ^(24,25).
- com um rácio sexo masculino:sexo feminino que varia entre 1:4-6 nos índios norte-americanos e 1:1 nos asiáticos e árabes da Líbia.
- sem especificidades associadas ao antígeno leucocitário humano (HLA).
- sem associação a fenómenos de auto-imunidade a nível das células beta dos ilhéus pancreáticos (ver DMT2 auto-imune).

DMT2 Auto-imune*

* (Alguns autores utilizam o termo: diabetes dupla) – nota do revisor científico.

- A fisiopatologia da “DMT2” auto-imune não é clara. Com toda a probabilidade, representa DMT1 auto-imune em indivíduos com excesso de peso/obesidade com resistência à insulina subjacente. Tem sido postulado que a obesidade e a resistência à insulina poderão promover uma resposta inflamatória à exposição a antígenos causada pela apoptose das células beta ⁽²⁶⁾.
- Nos EUA e na Europa, nos jovens e adultos a quem é diagnosticada DMT2 encontram-se auto-anticorpos associados com a DMT1 em 15 a 40% dos casos, incluindo em muitos dos doentes que não estão a fazer insulino-terapia um ano após o diagnóstico ⁽²⁷⁻³⁰⁾.

* Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do Grupo de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal).

- Os jovens adultos auto-anticorpos-positivos com fenótipo DMT2 têm significativamente menor idade e menos excesso de peso do que os doentes auto-anticorpos-negativos ⁽²⁷⁾.
- A função da célula beta é significativamente menor nos indivíduos auto-anticorpos positivos - a redução mais dramática foi reportada em adultos jovens (25 a 34 anos de idade) - resultando num desenvolvimento mais rápido da insulinodependência, geralmente aos 3 anos de duração de diabetes ^(27,30).
- A presença de anticorpos contra as células beta dos ilhéus pancreáticos e de anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico, em adultos com DMT2 típica, tem sido referida como diabetes do adulto latente auto-imune (LADA) ^(27,31). Contudo, nem a auto-imunidade, nem a diabetes são latentes ⁽²⁶⁾.

Diabetes Mellitus Atípica ^(32,33)

- A diabetes mellitus atípica (DMA) ocorre ao longo da infância mas raramente após os 40 anos de idade. Só tem sido descrita em jovens africanos.
- Existe uma história familiar “pesada”, abrangendo várias gerações, com um padrão autossómico dominante de hereditariedade, mas um rácio anormal entre sexos (M:F = 1:3).
- A DMA não se encontra associada a especificidades HLA e não ocorre auto-imunidade nos ilhéus pancreáticos.
- Inicia-se, tipicamente, com cetose e cetoacidose.
- Há secreção diminuída de insulina, sem deterioração a longo prazo da função. De uma forma interessante, após tratamento da deterioração metabólica aguda estes doentes não requerem, com frequência, insulinoterapia para sobreviverem, embora o seu controlo glicémico possa ser fraco e a cetoacidose possa recorrer sem insulinoterapia (devido a outra doença ou gravidez).
- A DMA não se associa a um grau de obesidade superior ao da população geral e também não se associa a resistência à insulina.

Diabetes Monogénica (anteriormente referida como “diabetes da maturidade de aparecimento no jovem” – acrónimo anglo-saxónico MODY)

Para uma informação mais aprofundada, consultar as “Recomendações de Consenso Clínico da ISPAD” relativas à diabetes monogénica ⁽³⁴⁾.

- É diagnosticada em famílias com diabetes multigeracional, incluindo indivíduos assintomáticos diagnosticados através da despistagem de familiares.
- A diabetes monogénica não se associa a um grau de obesidade superior ao da população geral e também não se associa a resistência à insulina.

INCERTEZAS DA CLASSIFICAÇÃO

Distinção entre DMT2, DMT1 e Diabetes Monogénica

Em relação a cada doente individual, o clínico tem de analisar promenorizadamente toda a evidência para distinguir en-

tre DMT1 e DMT2. As razões que tornam essa análise promenorizada indispensável são:

- devido ao aumento da taxa de obesidade na infância, 15 a 25% dos doentes com diagnóstico de DMT1 (ou diabetes monogénica) poderão ser obesos.
- o número significativo de doentes pediátricos com DMT2 com cetonúria ou cetoacidose no momento do diagnóstico ⁽²⁾.
- a DMT2 é comum na população adulta geral, com uma história familiar aleatória de $\sim \geq 15\%$ em populações minoritárias, o que reduz a especificidade de uma história familiar positiva.
- Comparativamente à população não diabética, na população com DMT1 ocorrem, até ao triplo, histórias familiares positivas para DMT2 e a DMT1 é mais frequente em familiares de indivíduos com DMT2 ^(35,36).
- Existe uma considerável sobreposição entre os valores de insulina ou péptido C na DMT1, na DMT2 e na diabetes monogénica, na fase inicial da doença e durante o primeiro ano de evolução. Essa sobreposição deve-se à fase de recuperação da DMT1 auto-imuno-mediada (fase de “lua de mel”) e ao grau de glicotoxicidade/lipotoxicidade, deficiência da secreção de insulina e altura da avaliação, quer na DMT1, quer na DMT2. Adicionalmente, a resistência à insulina associada à obesidade eleva os níveis residuais de péptido C nos adolescentes obesos com DMT1. Em consequência, na fase aguda as avaliações referidas são relativamente desprovidas de valor (o péptido C poderá ser mais útil na diabetes estabelecida, dado que, após 12 a 24 meses de DMT1, a sua persistente elevação acima dos níveis normais é pouco usual).

Diagnóstico de DMT2

Os critérios de classificação da diabetes são apresentados de forma mais detalhada nas “Recomendações de Consenso Clínico da ISPAD” relativas à definição, epidemiologia, diagnóstico e classificação da diabetes ⁽³⁷⁾.

Crítérios de diagnóstico de DMT2 na infância e na adolescência. Os critérios diagnósticos de diabetes baseiam-se na avaliação da glicemia em jejum e/ou da glicemia pós-prandial e na presença ou ausência de sintomas (E) ^(38,39).

É possível estabelecer o diagnóstico de diabetes por três vias diferentes e, na ausência de hiperglicemia inequívoca, todas elas devem ser confirmadas, num dia subsequente, com um dos três métodos descritos em seguida.

- *O diagnóstico é de diabetes quando:*
 - a glicemia em jejum (GJ) é ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) ou
 - a glicemia pós-sobrecarga [avaliada de acordo com as recomendações da OMS (39), utilizando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 mg de glicose anidra dissolvida em água] é ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) ou:
 - estão presentes sintomas de diabetes e uma glicemia casual ≥ 200 mg/dl (casual define-se como avaliada em qualquer altura do dia sem ter em conta o tempo decorrido antes da última refeição. Os sintomas clássicos de diabetes

incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inesperada).

- Na criança, a diabetes, incluindo a DMT2, apresenta-se, de um modo geral, com a sintomatologia característica (poliúria, polidipsia, visão “turva” e perda de peso) associada a glicosúria e, em alguns casos, cetonúria.
- Nas formas mais graves, pode desenvolver-se cetoacidose ou um estado hiperglicémico hiperosmolar, conduzindo a estupor, coma e, na ausência de terapêutica adequada, morte.
- Em geral, nos indivíduos sintomáticos o diagnóstico é rapidamente confirmado pela marcada elevação da GJ. Nessa situação, se estiverem presentes corpos cetónicos no sangue e na urina, a terapêutica é urgente. Mesmo na ausência de cetose, a hiperglicemia grave pode resultar num estado hiperglicémico hiperosmolar que também requer tratamento urgente. Esperar mais um dia para confirmar hiperglicemia poderá ser perigoso, porque permite que a cetoacidose e a hiperosmolaridade progridam.
- Na ausência de sintomas ou na presença de sintomas ligeiros (de diabetes), a hiperglicemia, detectada acidentalmente ou sob condições de infecção aguda, stress traumático, circulatório ou outro, poderá ser transitória e não deverá ser encarada como estabelecendo um diagnóstico de diabetes. Na ausência de sintomas, o diagnóstico de diabetes não deverá basear-se numa única GJ. O diagnóstico poderá requerer avaliação sucessiva da GJ e/ou da glicemia pós-prandial às 2 horas e/ou prova de tolerância a glicose oral (PTGO).
- Não deverá ser efectuada PTGO se a diabetes puder ser diagnosticada pela GJ, GPP ou sintomatologia, dado que pode ocorrer hiperglicemia excessiva se a PTGO for efectuada nessas circunstâncias (E).
- Se se mantiverem dúvidas, quanto ao diagnóstico de diabetes, deverão ser efectuadas avaliações periódicas até o diagnóstico ser confirmado ou refutado.*

* (Nestas Recomendações não foi ainda considerada a utilização da HbA1c como critério possível de diagnóstico) – nota do revisor científico.

Critérios de diagnóstico para tolerância diminuída à glicose (TDG) e glicemia de jejum alterada (GJA). Existem indivíduos cujos níveis de glicemia não cumprem os critérios de diagnóstico de diabetes mas são demasiado elevados para serem considerados normais.

- Na história natural da disglucemia, a tolerância diminuída à glicose (TDG) e a glicemia de jejum alterada (GJA) são estados de hiperglicemia intermédia entre a normoglicemia e a diabetes (E).
- A TDG e a GJA não são comutativas e representam anomalias diferentes da regulação da glicose. A GJA representa uma quantificação da disglucemia no estado basal, enquanto que a TDG representa uma quantificação dinâmica da intolerância aos hidratos de carbono após uma sobrecarga padronizada de glicose.
- Os indivíduos com GJA e/ou TDG são designados como “pré-diabéticos”, termo que indica o relativamente elevado risco que têm de desenvolver diabetes ⁽³⁸⁾.

- A GJA e a TDG poderão estar associadas a síndrome metabólica (SM), condição que inclui obesidade (em especial abdominal ou visceral), dislipidemia com triglicéridos elevados e/ou C-HDL baixo, e hipertensão arterial.
- Os indivíduos que cumprem os critérios de GJA ou TDG poderão ser euglicémicos na vida diária, o que é demonstrado pelos seus níveis normais ou quase normais de hemoglobina glicada, e os indivíduos com TDG poderão evidenciar hiperglicemia apenas após PTGO.

As categorias de GJ definem-se como:

- GJ < 100 mg/dL (< 5.6 mmol/L) = GJ normal.
- GJ entre 100 e 125 mg/dL (5.6 a 6.9 mmol/L) = GJA
- GJ ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) = diagnóstico provisório de diabetes (o diagnóstico deve ser confirmado de acordo com os critérios anteriormente expostos).

As categorias correspondentes da TDG (diagnosticada por PTGO) são:

- Glicose às 2 horas pós-sobrecarga < 140 mg/dl (< 7.8 mmol/L) = tolerância normal à glicose.
- Glicose às 2 horas pós-sobrecarga entre 140 e 199 mg/dl (entre 7.8 e 11.1 mmol/L) = TDG
- Glicose às 2 horas pós-sobrecarga ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) = diagnóstico provisório de diabetes (o diagnóstico deve ser confirmado de acordo com os critérios anteriormente expostos).

Recomendações para a avaliação de auto-anticorpos no diagnóstico e tratamento da DMT2

1. A avaliação de auto-anticorpos da diabetes deverá ser considerada em todos os doentes pediátricos com diagnóstico clínico de DMT2, dada a elevada frequência da auto-imunidade das células beta dos ilhéus pancreáticos presente na DMT2 em tudo o mais “típica”.
 - Os anticorpos indicarão uma necessidade precoce de insulina (E).
 - Os anticorpos indicarão a necessidade de avaliar a auto-imunidade tiroideia e de considerar outras doenças auto-inunes associadas (E).
2. Deverá ser considerada avaliação de auto-anticorpos da diabetes nas crianças com excesso de peso/obesidade, idade > 13 anos e quadro clínico de DMT1 (perda de peso e cetose/cetoacidose), algumas das quais poderão ter DMT2 (E).
3. Deverá ser considerada avaliação do péptido C nas crianças com excesso de peso/obesidade, idade > 13 anos e deterioração do controlo glicémico sob terapêutica com anti-diabéticos orais, para identificar aqueles que vão requerer insulino-terapia e para reconsiderar a classificação da diabetes (E).

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22: 345–354.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: consensus conference report. *Diabetes Care*. 2000; 23: 381–389.
3. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 523–528.
4. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146: 693–700.

5. Drakea J, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child*. 2002; 86: 207–208.
6. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr*. 1998; 37: 111–115.
7. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 526–529.
8. The Writing Group for the Search for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 297: 2716–2724.
9. Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulindependent diabetes (NLDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 32: 165–173.
10. Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, Nicholls MG, Cockram CS. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin T2DM in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 512–526. 523 dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J*. 1993; 69: 204–210.
11. Wei JN, Sung FC, Li CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care*. 2003; 26: 343–348.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1022–1023.
13. Sayeed MA, Hunsain MZ, Banu A, Rurni MAK, Azad Khan AK. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997; 34: 149–155.
14. Braun B, Zimmerman MB, Kretchner N, Spatgo RM, Srnilh RM, Grdcey M. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 1996; 19: 472–479.
15. McGrath NM, Parker GN, Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999; 43: 205–209.
16. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, Silink M, Ong S, Ping YJ, on behalf of the International Diabetes Federation Western Pacific Region Steering Committee. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 1013–1020.
17. Sugihara S, Sasaki N, Kohno H et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2005; 14: 65–75.
18. Weiss R, Dufour S, Taksali SE et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003; 362: 951–957.
19. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 401–404.
20. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 5th edn, volume 1. New York: Marcel Dekker. 2007; 169–188.
21. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–853.
22. The Stopp-T2D Prevention Study Group. Presence of diabetes risk factors in a large US eighth-grade cohort. *Diabetes Care*. 2006; 29: 212–217.
23. Kim C, McHugh C, Kwok Y, Smith A. Type 2 diabetes mellitus in Navajo adolescents. *West J Med*. 1999; 170: 210–213.
24. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 1823–1831.
25. Morales A, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2004; 144: 270–273.
26. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2954–2956.
27. Turner R, Stratton I, Horton V et al. for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997; 350: 1288–1293.
28. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001; 107: e102.
29. Umpaichitra V, Banrji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 525–530.
30. Reinhard T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, on behalf of the DPV-Weiss Study Group. b-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 473–474, 77.
31. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 958: 112–116.
32. Winter WE, MacLaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar R. Maturity onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med*. 1987; 316: 285–291.
33. Banerji MA. Diabetes in African Americans: unique pathophysiologic features. *Curr Diab Rep*. 2004; 4: 219–223.
34. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 352–360.
35. Gottlieb MS. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics. *J Chronic Dis*. 1980; 33: 331–339.
36. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study – results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulindependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*. 1989; 32: 2–6.
37. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 343–351.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008; 31: S55–S60.
39. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2 1999.