

## ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

# डायबिटीज़ से ग्रसित बच्चों और किशोरों में माइक्रोवस्कुलर और मैक्रोवस्कुलर जटिलताएं

Petter Bjornstad<sup>1</sup> | Allison Dart<sup>2</sup> | Kim C. Donaghue<sup>3,4</sup> | Axel Dost<sup>5</sup> |  
Eva L. Feldman<sup>6</sup> | Gavin S. Tan<sup>7,8</sup> | R. Paul Wadwa<sup>1</sup> | Bedowra Zabeen<sup>9</sup> |  
M. Loredana Marcovecchio<sup>10</sup>

<sup>1</sup>University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado, USA

<sup>2</sup>Children's Hospital Research Institute of Manitoba, Canada

<sup>3</sup>The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

<sup>4</sup>Discipline of Child and Adolescent Health, University of Sydney, Australia

<sup>5</sup>Jena University Hospital, Jena, Germany

<sup>6</sup>University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, USA

<sup>7</sup>Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center, Singapore

<sup>8</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Duke-NUS Medical School, National University of Singapore, Singapore

<sup>9</sup>Department of Paediatrics and Changing Diabetes in Children Program, Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders, Dhaka, Bangladesh

<sup>10</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

**संबंधित लेखक:** Petter Bjornstad, M.D., Section of Endocrinology, Department of Pediatrics, Division of Renal Diseases and Hypertension, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, 13123 E 16<sup>th</sup> Ave, Box 465, Aurora, CO 80045-7106, Office: 720-777-4659, Fax: 720-777-7301, Email: petter.m.bjornstad@cuanschutz.edu

**हितों के टकराव:** PB ने एस्ट्राज़ेनेका, बेयर, ब्रिस्टल-मायर्स स्क्रिब, बोहरिंगर इंगेलहेम, एली लिली, सनोफी, नोवो नॉर्डिस्क और होराइज़न फार्मा के लिए एक सलाहकार के तौर पर काम किया है। PB ने एस्ट्राज़ेनेका, बेयर, बोहरिंगर इंगेलहेम, नोवो नॉर्डिस्क और XORTX के सलाहकार बोर्ड में अपनी सेवाएं दी हैं। RPW को डेक्सकॉम, एली लिली एंड कं. और टैंडम डायबिटीज़ केयर से अनुसंधान सहायता प्राप्त हुई है। RPW ने डोम्पे के सलाहकार बोर्ड में कार्य किया है।

## 1. नया या अलग क्या है

- टाइप 2 डायबिटीज़ (T2D) में वसक्यूलर जटिलताओं की जांच और उपचार से जुड़े सुझावों को जोड़ा गया है।
- बढ़े हुए एल्बुमिन्यूरिया के निदान के लिए यूरिनरी एल्बुमिन/क्रिएटिनिन अनुपात (ACR) को अपडेट किया गया।
- डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं की eGFR की निगरानी के लिए अनुशंसा।
- टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) के लिए रेटिनोपैथी स्क्रीनिंग की आवृत्ति में परिवर्तन।

## 2. अधिशासी सारांश और अनुशंसाएं

### जटिलताओं की स्क्रीनिंग और रोकथाम

#### 2.1 रोकथाम

- डायबिटीज़ से ग्रस्त बच्चों और किशोरों को वसक्यूलर जटिलताओं की

शुरुआत और इसको बढ़ने से रोकने के लिए गहन शिक्षा और उपचार प्रदान करना चाहिए। **A**

- ग्लाइसीमिक लक्ष्यों की प्राप्ति से डायबिटीज़ वस्कुलर जटिलताओं की शुरुआत और इसके बढ़ने का जोखिम कम होगा। **A**
- गर्भधारण करने से पहले और गर्भावस्था की प्रत्येक तिमाही में वस्कुलर जटिलताओं की जांच करनी चाहिए। **B**

#### 2.2 एल्बुमिन्यूरिया

- T1D में बढ़े हुए एल्बुमिन्यूरिया की जांच युवावस्था के आरंभ या 11 वर्ष की उम्र में शुरू करनी चाहिए, जो भी पहले हो। यह जांच 2 से 5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि में शुरू करनी चाहिए और फिर उसके बाद हर साल करवानी चाहिए। **B**
- T2D में बढ़े हुए एल्बुमिन्यूरिया की जांच डायबिटीज़ के निदान के समय शुरू करनी चाहिए और फिर उसके बाद हर साल करवानी चाहिए। **B**
- ऑर्थोस्टेटिक प्रोटीन्यूरिया के न होने की पुष्टि करने के लिए यूरिनरी एल्बुमिन/क्रिएटिनिन अनुपात (ACR) के लिए सुबह के पहले यूरिन के नमूने से लगातार बढ़े हुए एल्बुमिन्यूरिया की पुष्टि करें। **E**
- जैविक परिवर्तनशीलता के कारण, बढ़े हुए एल्बुमिन्यूरिया के साक्ष्य के रूप

- में 3 से 6 महीने की अवधि में यूरिन के 3 नमूनों में से 2 का उपयोग करने की अनुशंसा की जाती है। व्यायाम, मासिक धर्म रक्तस्राव, यूरिन पथ में संक्रमण, बुखार, नॉन-डायबिटीज़ गुर्दा रोग और चिह्नित हाइपरग्लाइसीमिया भ्रमित करने वाले कारक होते हैं। असामान्य स्क्रीनिंग टेस्ट को दुबारा करवाने की सलाह दी जाती है, क्योंकि एल्बुमिनुरिया का बढ़ना अस्थायी हो सकता है। **E**
- 2 से 5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि वाले T1D में युवावस्था के आरंभ या 11 वर्ष की उम्र, में eGFR की जांच कराने पर विचार करें, जो भी पहले हो। **E**
  - T2D से ग्रसित युवाओं में डायबिटीज़ के निदान के आरंभ में ही eGFR की जांच कराने पर विचार करें। **E**
  - क्रॉनिक किडनी डिजीज (CKD) स्टेज A3 (UACR > 300 mg/g or 30 mg/mmol) या G2-5 (eGFR < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) से पीड़ित T2D और T1D से ग्रसित सभी बच्चों और किशोरों का नॉन-डायबिटीज़ किडनी डिजीज की जांच पर विचार करें और साथ ही मूत्र विश्लेषण, गुर्दा अल्ट्रासाउंड और इम्यून की जांच कराने पर विचार करें। **E**
  - एल्बुमिनुरिया की शुरुआत और उसको बढ़ने से रोकने के लिए ग्लाइसीमिया को इष्टतम बनाए रखें। **B**
  - एल्बुमिनुरिया की शुरुआत और उसको बढ़ने से रोकने के लिए रक्तचाप (BP) को इष्टतम बनाए रखें। **B**
  - प्रोटीनुरिया में वृद्धि को रोकने के लिए लगातार बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया वाले किशोरों में एंजियोटेंसिन कनवर्टिंग एंजाइम (ACE) इन्हिबिटर्स या एंजियोटेंसिन रिसेप्टर ब्लॉकर्स (ARB) उपचार दिया जाए। **E**
  - ACE इन्हिबिटर या ARB आरंभ करने के 2 सप्ताह के भीतर रक्तचाप, सीरम क्रिएटिनिन और पोटेशियम में बदलाव की निगरानी करते रहे और उसके बाद हर साल इनकी जांच करते रहें। **E**
  - डिहाइड्रेशन और DKA के लक्षणों के दौरान ACE इन्हिबिटर या ARB को रोकने पर विचार करें। **E**
  - यौवनारम्भ के बाद, डायबिटीज़ वाली महिलाओं में गर्भनिरोधक परामर्श की आवश्यकता होती है, जिनका संभावित टेराटोजेनिसिटी के कारण ACE इन्हिबिटर या ARB के साथ इलाज किया जा रहा है। **E**

### 2.3 रेटिनोपैथी

- 2 से 5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि में, डायबिटिक रेटिनोपैथी (DR) की जांच यौवनारम्भ पर या 11 वर्ष की उम्र से शुरू होनी चाहिए। **B**
- T2D में DR की जांच डायबिटीज़ के निदान के समय शुरू होनी चाहिए। **C**
- DR की जांच नेत्र रोग विशेषज्ञ, ऑप्टोमीट्रिस्ट या प्रशिक्षित अनुभवी ऑब्ज़र्वर द्वारा की जानी चाहिए। यह जांच बायो-माइक्रोस्कोपी परीक्षण या फ़ंडल फोटोग्राफी द्वारा फैली हुई पुतलियों के माध्यम से करनी चाहिए। **B**
- 10 वर्ष से कम डायबिटीज़ की अवधि वाले लोगों के लिए, हल्के नॉन-प्रोलीफ़ेरेटिव DR (NPDR) अर्थात केवल माइक्रोएन्ज्यूरिज़्म) और इष्टतम ग्लाइसीमिक लक्ष्य, वर्ष में दो बार स्क्रीनिंग मूल्यांकन की अनुशंसा की जाती है। यदि पहले मूल्यांकन में रेटिनोपैथी नहीं पाई जाती है, तो रेटिनोपैथी की आवृत्ति को घटाकर तीन वर्ष तक किया जा सकता है, लेकिन यदि दृष्टि संबंधी हानि होने के उच्च जोखिम के लक्षण होते हैं, तो इसे और अधिक जल्दी-जल्दी करने की आवश्यकता होगी। **E**
- लम्बे समय से उपइष्टतम ग्लाइसीमिया वाले डायबिटीज़ से पीड़ित लोगों में DR के संभावित रूप से बिगड़ने के कारण, बाद में तेजी से सुधार होता है, उनमें गहन उपचार को शुरू करने से पहले तथा 6 से 12 महीनों के लिए 3 माह के अंतराल पर नेत्र संबंधी निगरानी की अनुशंसा की जाती है, विशेषकर तब जब तीव्रता के समय NPDR मध्यम हो या इससे भी खराब हो। **E**
- दृष्टि के जोखिम वाली रेटिनोपैथी (गंभीर NPDR या खराब और/या डायबिटिक मैक्यूलर एडिमा (DME)) से पीड़ित डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं को DR के उपचार के लिए तुरंत अनुभवी नेत्र रोग विशेषज्ञ के पास भेजने की अनुशंसा की जाती है। **A**
- रेटिनोपैथी (गंभीर NPDR या खराब और/या DME) की दृष्टि-जोखिम वाली

अवस्था तक पहुंच चुके लोगों के लिए लेज़र उपचार और एंटी-VEG एजेंट के इंटरवियल इंजेक्शन, दृष्टि हानि की दर को कम करते हैं। **A**

**तालिका 1.** वाहिका जटिलताओं हेतु स्क्रीनिंग से जुड़ी अनुशंसाएं।

	स्क्रीनिंग कब शुरू करें?	स्क्रीनिंग की पद्धतियां
<b>नेफ़्रोपैथी</b>	<b>T1D:</b> 2 से 5 वर्षों की डायबिटीज़ अवधि वाले के लिए यौवनारम्भ पर या 11 साल की उम्र पर <b>T2D:</b> निदान के समय	यूरिन संबंधी ACR सुबह के पहले यूरिन सैंपल से पुष्टि करें आवृत्ति: साल में एक बार
<b>रेटिनोपैथी</b>	<b>T1D:</b> 2-5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि वाले के लिए 11 साल की उम्र में <b>T2D:</b> निदान के समय	फ़ंडस फोटोग्राफी या मायड्रियाटिक ऑर्थेल्मोस्कोपी आवृत्ति: हर 2-3 वर्षों में
<b>न्यूरोपैथी</b>	<b>T1D:</b> 2-5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि वाले के लिए 11 साल की उम्र में <b>T2D:</b> निदान के समय	इतिहास शारीरिक परीक्षण नैदानिक जांच आवृत्ति: साल में एक बार
<b>मैक्रोवस्कुलर रोग</b>	<b>T1D:</b> 2-5 वर्ष की डायबिटीज़ अवधि वाले के लिए 11 साल की उम्र में <b>T2D:</b> निदान के समय	हर 3 वर्षों में लिपिड पैनेल साल में कम से कम एक बार BP; आदर्श रूप से हर बार क्लिनिक जाने पर

### 2.4 नेत्र संबंधी अन्य रोग

- यदि पहले कोई अन्य दृष्टि संबंधी समस्याएं रही हैं, तो रेटिनोपैथी स्क्रीनिंग के समय मोतियाबिंद, मुख्य रिफ्रेक्टिव त्रुटियों या अन्य नेत्र संबंधी विकारों का पता लगाने के लिए एक व्यापक नेत्र जांच की भी अनुशंसा की जाती है। **E**

### 2.5 न्यूरोपैथी

- 2 से 5 वर्ष की अवधि वाले T1D से पीड़ित युवाओं में पेरिफेरल न्यूरोपैथी की जांच यौवनारम्भ या 11 वर्ष की उम्र में आरंभ कर देनी चाहिए और उसके बाद इसको हर साल कराना चाहिए। **B**
- T2D में डायबिटिक न्यूरोपैथी की जांच डायबिटीज़ के निदान से ही आरंभ कर देनी चाहिए और उसके बाद इसे हर साल दोहराना चाहिए। **B**
- पेरिफेरल न्यूरोपैथी की जांच में तापमान या सूई की चुभन महसूस होना, कंपन और टखने की प्रतिक्रियाओं का मूल्यांकन शामिल होता है। कार्डियक ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी की जांच में ऑर्थोस्टेसिस और हृदय दर में परिवर्तनशीलता (HRV) का मूल्यांकन शामिल होता है। **E**

### 2.6 रक्तचाप

- T1D या T2D के निदान के बाद से, कम से कम हर वर्ष और हर क्लिनिक विज़िट पर BP मापें। **E**
- डायबिटीज़ से ग्रस्त <13 वर्ष के लोगों के लिए उच्च रक्तचाप को तीन या अधिक अवसरों पर लिंग, आयु और लंबाई के लिए औसत सिस्टोलिक (SBP) और/या डिस्टोलिक BP (DBP)  $\geq 95$ वें प्रतिशत के रूप में परिभाषित किया गया है। डायबिटीज़ से ग्रस्त  $\geq 13$  वर्ष के लोगों में उच्च रक्तचाप को SBP और/या DBP  $\geq 130/80$  mmHg के रूप में परिभाषित किया गया है। **B**
- उच्च रक्तचाप की जांच और खास तौर पर पुष्टि के लिए 24 घंटे के एंबुलेटरी

BP मापन पर विचार करें। **E**

- उच्च रक्तचाप के आरंभिक उपचार में वजन कम करना, आहार में नमक सीमित करना और शारीरिक गतिविधि बढ़ाना शामिल होता है। **E**
- यदि जीवनशैली संबंधी हस्तक्षेपों के 6 महीने बाद सामान्य BP हासिल करने में असमर्थ रहते हैं, तो ACE इन्हिबिटर या BP कम करने वाले तत्व अनुशंसित किए जाते हैं। **E**
- ACE इन्हिबिटर्स, अल्पकालिक अध्ययन **A** में बच्चों में प्रभावी और सुरक्षित रहे हैं, लेकिन ये गर्भावस्था के दौरान सुरक्षित नहीं होते, जिसके बारे में गर्भधारण करने में सक्षम युवा महिलाओं से चर्चा की जानी चाहिए। **B**

## 2.7 लिपिड

- 11 वर्ष की आयु से T1D से ग्रस्त सभी युवाओं में निदान के तुरंत बाद (जब ग्लाइसीमिया स्थिर होता है) डिस्लीपीडिमिया की जांच करने का सुझाव दिया है। **E** यदि लिपिड स्तर सामान्य होते हैं, तो हर 3 वर्ष पर जांच दोहराएं। यदि हाइपरकोलेस्टेरोलीमिया का पारिवारिक इतिहास है, आरंभिक कार्डियोवस्कुलर रोग (CVD) है या पारिवारिक इतिहास अज्ञात है, तो 2 वर्ष की आयु से ही जांच शुरू करें। **E**
- T2D में डिस्लीपीडिमिया की जांच डायबिटीज़ के निदान पर शुरू की जानी चाहिए (जब ग्लाइसीमिया स्थिर हो) और हर वर्ष दोहराई जानी चाहिए। **C**
- खाली पेट लिपिड प्रोफाइल की जांच करना सही होता है, लेकिन अक्सर डायबिटीज़ वाले युवाओं में यह व्यावहारिक नहीं होता। नॉन-फ़ास्टिंग लिपिड की जांच हासिल की जा सकती है, लेकिन यदि ट्राइग्लिसराइड या LDL स्तर बढ़े हुए होते हैं, तो फिर फ़ास्टिंग लिपिड प्रोफाइल निर्दिष्ट की जाएगी। थैरेपी की निगरानी के लिए फ़ास्टिंग सैपल लेना आवश्यक होता है। **E**
- उच्च LDL कोलेस्ट्रॉल को  $> 2.6 \text{ mmol/L}$  ( $100 \text{ mg/dL}$ ) के रूप में परिभाषित किया गया है। **E** यदि यह मौजूद है, तो ग्लाइसीमिया, आहार संबंधी परिवर्तन और अधिक व्यायाम के हस्तक्षेपों को स्थापित किया जाना चाहिए। आहार हस्तक्षेपों द्वारा संतृप्त वसा को कुल कैलोरी का 7% और डाइटरी कोलेस्ट्रॉल का 200 mg/दिन और मोनोअनसैचुरेटेड वसा से लगभग 10% कैलोरी तक सीमित करना चाहिए।
- यदि उपर्युक्त हस्तक्षेपों से LDL कोलेस्ट्रॉल  $< 3.4 \text{ mmol/L}$  ( $130 \text{ mg/dL}$ ) कम नहीं होता, तो 10 वर्ष की आयु के बच्चों में स्टेटिन पर विचार किया जाना चाहिए (तालिका 2)। **E**
- युवावस्था के बाद मधुमेह वाली महिलाओं में गर्भनिरोधक परामर्श की आवश्यकता होती है, जिनका उनकी संभावित टैराटोजेनेसिटी के लिए स्टेटिन से उपचार किया गया है। **E**

**तालिका 2.** T1D वाले बच्चों और किशोरों में माइक्रोवस्कुलर और CVD के लिए हस्तक्षेप और प्राथमिक रोकथाम के लिए विभिन्न मानदंडों के लिए अनुशंसित सीमांकित मान।

सीमांकित मान	हस्तक्षेप का प्रकार
< 13 वर्ष: आयु, लिंग और ऊंचाई के लिए BP > 90वां प्रतिशतक ≥ 13 वर्ष: BP > 120/80 mmHg	जीवनशैली में परिवर्तन: व्यायाम, आहार और कम स्क्रीन समय
< 13 वर्ष: जीवनशैली में परिवर्तन के बावजूद BP > 90वां प्रतिशतक ≥ 13 वर्ष: जीवनशैली में परिवर्तन के बावजूद BP > 120/80 mmHg	ACE इन्हिबिटर या BP कम करने वाले अन्य एजेंट यदि एल्बुमिनुरिया बढ़ा हुआ है: ACE इन्हिबिटर या ARB
< 13 वर्ष: आयु, लिंग और ऊंचाई के लिए BP > 95 वां प्रतिशतक ≥ 13 वर्ष: BP > 130/90 mmHg	जीवनशैली हस्तक्षेप और ACE इन्हिबिटर या BP कम करने वाले अन्य एजेंट यदि एल्बुमिनुरिया बढ़ा हुआ है: ACE इन्हिबिटर या ARB

LDL-कोलेस्ट्रॉल $> 2.6 \text{ mmol/L}$ ( $100 \text{ mg/dL}$ )	आहार और जीवनशैली हस्तक्षेप
LDL-कोलेस्ट्रॉल $> 3.4 \text{ mmol/L}$ ( $130 \text{ mg/dL}$ )	स्टेटिन

## 2.8 जीवनशैली

- धूम्रपान की रोकथाम या समाप्ति से एल्बुमिनुरिया और कार्डियोवस्कुलर रोग की प्रगति कम हो जाएगी। **B**

## 2.9 मैक्रोवस्कुलर रोग

- जैसा कि ऊपर बताया गया है, BP और लिपिड की जांच अनुशंसित की गई है। अनुसंधान की संरचना के अलावा, मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं के अन्य मार्कर के लिए नियमित जांच के लाभ अस्पष्ट हैं। **E**

## 2.10 टाइप 2 डायबिटीज़

- सभी जटिलताओं की जांच निदान के समय आरंभ होनी चाहिए। जटिलताओं और मृत्यु दर के अधिक जोखिम के कारण जोखिम कारकों के प्रति सतर्कता बढ़ाई जानी चाहिए। **B** (टाइप 2 डायबिटीज़ पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशा-निर्देश अध्याय 3 भी देखें।)

## 3. परिचय

डायबिटीज़ की दीर्घकालिक वस्कुलर जटिलताओं में डायबिटिक किडनी रोग (DKD), रेटिनोपैथी, न्यूरोपैथी और मैक्रोवस्कुलर रोग शामिल हैं। ये परिणाम निम्न हैं:

- DKD के कारण किडनी विफलता और उच्च रक्तचाप
- DR के कारण दृष्टि दुर्बलता और नेत्रहीनता
- पेरिफेरल न्यूरोपैथी के कारण दर्द, पेरिस्थीसिया, संवेदना की हानि
- ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी के कारण पोस्टुरल हाइपोटेंशन, गैस्ट्रोपैरेसिस, डायरिया, ब्लैडर पैरेसिस और नपुंसकता
- मैक्रोवस्कुलर रोग के कारण हृदय रोग, परिधीय संवहनी रोग और स्ट्रोक

इन दिशा-निर्देशों में इन जटिलताओं की रोकथाम, जांच और उपचार के लिए साक्ष्य आधारित अनुशंसाएं शामिल होती हैं। युवाओं में टाइप 2 डायबिटीज़ पर ISPAD 2022 सर्वसम्मति दिशा-निर्देश अध्याय 3 और सीमित संसाधनों वाले वातावरण में डायबिटीज़ नियंत्रित करने से जुड़े अध्याय 25 में पूरक जानकारी और दिशा-निर्देश दिए जाएंगे।

बचपन और किशोरावस्था में नैदानिक रूप से स्पष्ट डायबिटीज़ संबंधी संवहनी जटिलताएं होना बहुत कम होता है। हालांकि, T1D की शुरुआत के कुछ साल बाद और T2D में शुरुआत के समय पहले से ही कार्यक्षमता और संरचनात्मक संबंधी आरंभिक असामान्यताएं मौजूद हो सकती हैं। कृपया ध्यान दें कि इस अध्याय में उन्नत रोग के विस्तृत प्रबंधन को शामिल नहीं किया जाएगा।

बचपन और किशोरावस्था ऐसी अवधियां हैं, जिनके दौरान गहन शिक्षा और उपचार जटिलताओं की शुरुआत और प्रगति को रोक या विलंबित कर सकते हैं।<sup>1</sup> विशेष क्लिनिक वाले कई क्षेत्रों में रिपोर्ट किए गए T1D में वस्कुलर जटिलताओं की घटनाओं में कमी आई है।<sup>2,3</sup> यह समय के साथ हुआ है, जिसके दौरान डायबिटीज़ प्रबंधन में बड़े बदलाव और गहनता, जोखिम कारकों की बेहतर पहचान और जटिलताओं के लिए नियमित जांच का आगमन हुआ है। इस बात का कोई साक्ष्य नहीं है कि यह एक विश्वव्यापी घटना है: जिन क्षेत्रों में स्वास्थ्य देखभाल इष्टतम नहीं है, वहां जटिलताओं का अधिक जोखिम बना

रहता है।<sup>14</sup> कुल मिलाकर, शैशवावस्था में शुरू होने वाले मधुमेह वाले युवा व्यक्तियों में संवहनी समस्याएं अभी भी मृत्यु दर का एक प्रमुख कारण हैं।<sup>5,6</sup>

हालांकि युवावस्था में शुरू होने वाले T2D कई देशों में एक असामान्य रोग बना हुआ है। ऐसा पूर्वानुमान लगाया गया है कि इस अवस्था की घटना 2017 से 2060 तक 600% बढ़ने की संभावना है।<sup>7,8</sup> यह वृद्धि बढ़ने से, वयस्क में शुरू होने वाले T2D की तुलना में युवावस्था में आरंभ T2D अधिक चरम मेटाबोलिक फ्रेनोटाइप प्रदर्शित करता है, जिसमें अधिक इंसुलिन प्रतिरोध और पैक्रियाटिक  $\beta$ -सेल फंक्शन का अधिक तेजी से बिगड़ना शामिल है।<sup>9,10</sup> किशोरों और युवाओं में T2D के लिए 2021 उपचार विकल्प (TODAY) 2 परिणाम<sup>10-14</sup> अनुसंधान<sup>15</sup> और हाल ही में व्यवस्थित विश्लेषण के आंकड़ों के अनुसार, ये कारक (संवहनी समस्याओं के जोखिम को बढ़ाते हैं)।<sup>16</sup> युवावस्था के आरंभ में T1D की तुलना में युवावस्था में शुरू होने वाले T2D में माइक्रो और मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं का भार अधिक होता है।<sup>11</sup>

### 3.1 सघन ग्लाइसीमिक प्रबंधन के हस्तक्षेप संबंधी अध्ययन

डायबिटीज़ कंट्रोल एंड कॉम्प्लिकेशन ट्रायल (DCCT) एक बहुकेंद्रीय, संयोगीकृत नियंत्रित परीक्षण (RCT) था, जिसमें T1D वाले 1441 लोग शामिल थे और इसे उत्तरी अमेरिका में 1983 से 1993 में आयोजित किया गया था।<sup>17</sup> अध्ययन के भागीदारों में 195 किशोर (आयु 13-17 वर्ष) शामिल थे जिन्हें सघन या पारंपरिक उपचार के लिए संयोगीकृत किया गया था। DCCT से स्पष्ट प्रमाण मिला कि गहन डायबिटीज़ उपचार और बेहतर ग्लाइसीमिया से पारंपरिक उपचार की तुलना में सूक्ष्म संवहनी जटिलताओं के जोखिम में काफी कमी आई।<sup>17</sup> DCCT (पूरे समूह में 6.5 वर्ष की भागीदारी की औसत अवधि) पूरा होने के बाद, एपिडेमिओलॉजी ऑफ डायबिटीज़ इंटरवेंशन एंड कॉम्प्लिकेशंस (EDIC) अध्ययन में कॉहोर्ट का पालन करना जारी रखा गया। EDIC अध्ययन के अनुसार, पहले के गहन उपचार का सकारात्मक प्रभाव हस्तक्षेप के अंत के बाद भी जारी रहा: यानी, बेहतर ग्लाइसीमिया का 'मेटाबोलिक मेमोरी' प्रभाव था, जिसे अब 'लिंगोसी प्रभाव' कहा जाता है।<sup>18-20</sup> EDIC अध्ययन के दौरान, 17 वर्ष के दौरान कार्डियोवस्कुलर घटनाओं में 50% कमी के साथ मैक्रोवस्कुलर रोग पर सघन उपचार का सकारात्मक प्रभाव भी चिह्नित किया गया।<sup>21,22</sup> 30 वर्ष के फ़ॉलो अप के बाद भी लाभ मिलने जारी रहे, जिसकी वजह से रेटिनोपैथी की घटना (5% बनाम 45%), किडनी खराब होने (0% बनाम 5%), नैदानिक रेटिनोपैथी (15% बनाम 50%), रोधगलन (3% बनाम 5%), स्ट्रोक (3% बनाम 5%) और मृत्यु (6% बनाम 20%) में पर्याप्त लाभ मिले। इसके अलावा, जीवन की गुणवत्ता में 1.62 का लाभ हुआ और स्वास्थ्य देखभाल की लागत में कमी आई।<sup>15,23</sup>

समकालीन दीर्घकालिक फ़ॉलो अप अध्ययनों के अनुसार, T1D वाले युवाओं में संवहनी जटिलताओं के सबसे महत्वपूर्ण निर्धारक के रूप में ग्लाइसीमिक लक्ष्यों को प्राप्त करने के महत्व का समर्थन करना जारी रखा गया है।<sup>24</sup> इसी प्रकार से TODAY2 अध्ययन में, T2D वाले 15 वर्ष से अधिक आयु के युवाओं में माइक्रो और मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं की शुरुआत के लिए HbA1c सबसे प्रभावी जोखिम कारक में शामिल था।<sup>16</sup>

### 3.2 जटिलताओं के विकास के अन्य जोखिम कारक

डायबिटीज़ की लंबी अवधि, वृद्धावस्था और युवावस्था, जटिलताओं के लिए विख्यात जोखिम कारक हैं। इसके अलावा, किशोर लड़कियों में लड़कों की तुलना में माइक्रोवस्कुलर समस्याओं के अधिक मामले पाए गए हैं।<sup>25,26</sup> यौवन से पहले डायबिटीज़ की अवधि के वर्षों में जटिलताओं पर काफी कम प्रभाव पड़ा।<sup>27</sup> हालांकि, युवावस्था के बाद डायबिटीज़ विकसित करने वाले युवाओं की तुलना में युवावस्था के दौरान डायबिटीज़ वाले लोगों में संवहनी जटिलताओं का जोखिम अधिक होता है।<sup>28</sup> डायबिटीज़ की समान अवधि, आयु और युवावस्था में रेटिनोपैथी और उच्च एल्ब्यूमिन उत्सर्जन का जोखिम बढ़ जाता है।<sup>29</sup> अनुदैर्घ्य अध्ययनों से पता चला कि T1D की शुरुआत होने की कम आयु विशेष रूप से युवावस्था से पहले का संबंध नेफ्रोपैथी और रेटिनोपैथी जैसी

जटिलताओं से लंबे समय तक मुक्त रहने से होता है,<sup>27</sup> लेकिन दीर्घकाल में यह आरंभिक लाभ गायब हो जाता है।<sup>25</sup> हाल ही के एक अध्ययन के अनुसार, T1D वाले वयस्कों में किडनी खराब होने के लिए भविष्यवाणी मॉडल विकसित किया है, जिसमें आयु, लिंग, डायबिटीज़ की अवधि, अनुमानित ग्लोमेरुलर फिल्ट्रेशन रेट (eGFR), एल्बुमिनुरिया, सिस्टोलिक BP, HbA1c, धूम्रपान और पिछले हृदय रोग (CVD) शामिल हैं।<sup>30</sup> नैदानिक प्रक्रिया में ऐसे मॉडलों को शामिल करने से व्यक्तिगत जोखिम के अनुसार देखभाल को वैयक्तिकृत करने की क्षमता मौजूद हो सकती है।

T1D वाले बच्चों और किशोरों में हृदय संबंधी जोखिम कारकों का उच्च प्रसार पाया गया है।<sup>5,31-33</sup> SEARCH अध्ययन में बताया गया है कि T1D वाले 26% युवाओं का वजन अधिक था, 14% मोटापा था, 13% को उच्च रक्तचाप और 29% में डिस्लिपिडीमिया था।<sup>5</sup> यह ध्यान देने योग्य बात है कि इन जोखिम कारकों को संयुक्त करने का संबंध एकाधिक वस्कुलर जटिलताओं की उच्च दर से जुड़ा था।<sup>23</sup> लंबी T1D अवधि के साथ कार्डियोमेटाबोलिक जोखिम कारकों की व्याप्ति बढ़ जाती है; हालांकि निदान के कुछ समय बाद भी वे मौजूद हो सकते हैं।<sup>33,34</sup>

धूम्रपान करने वालों में लगातार एल्ब्यूमिनुरिया होने की संभावना अधिक होती है।<sup>35</sup> रेटिनोपैथी के बारे में धूम्रपान के प्रभाव का साक्ष्य कम स्पष्ट है। धूम्रपान और T1D मिलकर हृद्वाहिनी रुग्णता और मृत्यु दर को बढ़ाते हैं।<sup>36</sup>

उच्च BP और सर्कडियन BP रिड्न में बदलाव T1D वाले युवाओं में नेफ्रोपैथी, रेटिनोपैथी और न्यूरोपैथी बढ़ने के जोखिम से जुड़ा हुआ है।<sup>37-39</sup> उच्च रक्तचाप का अधिक प्रभाव डायबिटीज़ से मुक्त लोगों के बजाय डायबिटीज़ से ग्रस्त लोगों में CVD पर होता है।<sup>40</sup> साथ ही, BP नियंत्रण, डायबिटीज़ में कार्डियोवस्कुलर अस्वस्थता और मृत्यु दर को कम करने में प्रभावी होता है।<sup>41</sup>

DCCT/EDIC और अन्य अध्ययनों के अनुसार, डिस्लिपिडीमिया का संबंध DKD, रेटिनोपैथी, न्यूरोपैथी और CVD से था।<sup>42-44</sup> इसमें कुल LDL कोलेस्ट्रॉल और नॉन-HDL कोलेस्ट्रॉल के उच्च स्तरों के साथ-साथ बड़े LDL पार्टिकल आकार और उच्चतर एपोलिपोप्रोटीन B शामिल हैं।

CVD का पारिवारिक इतिहास या CVD के जोखिम कारकों की मौजूदगी से DKD का जोखिम बढ़ जाता है।<sup>45-47</sup> BMI अधिक होने पर नेफ्रोपैथी,<sup>48,49</sup> रेटिनोपैथी,<sup>50</sup> न्यूरोपैथी<sup>51</sup> और CVD होने का जोखिम रहता है।<sup>52</sup> वास्तव में, हाल ही के एक अध्ययन में यह पाया गया कि उच्च BMI T1D से ग्रसित किशोरों में अधिक असामान्य हृद्वाहिका प्रोफाइल को दर्शाता है, जो कई मापकों पर T2D से ग्रसित युवाओं की अपेक्षा समान या कम अनुकूल होता है।<sup>53</sup>

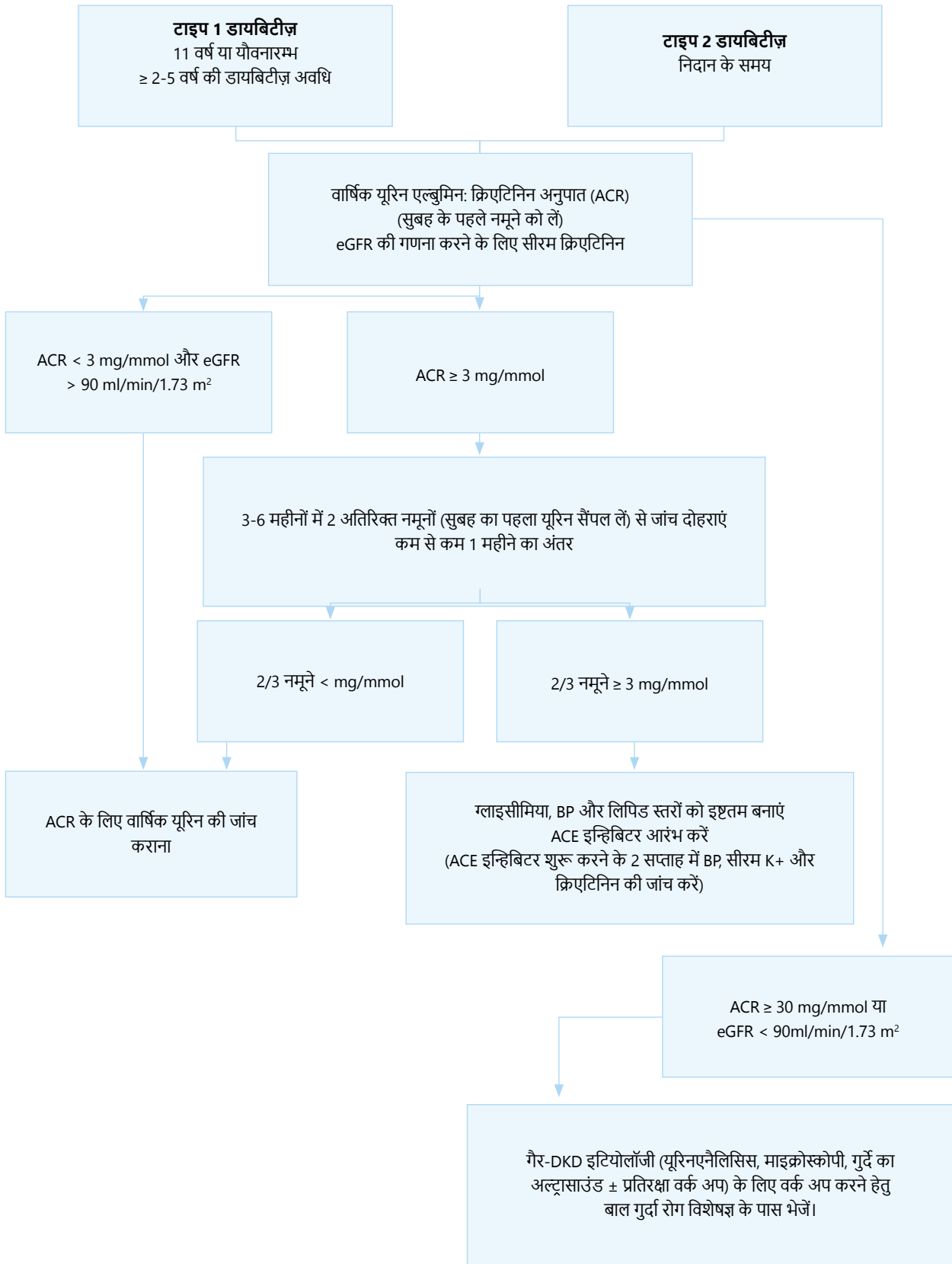
जीवनशैली के परिणामस्वरूप भी जटिलताओं का जोखिम रहता है; डायबिटीज़ से ग्रसित सक्रिय व्यक्तियों की तुलना में निष्क्रिय व्यक्तियों की मृत्यु दर अधिक होती है।<sup>54</sup> T1D से ग्रसित युवाओं में सीलिएक रोग भी रेटिनोपैथी और एल्बुमिनुरिया की प्रारंभिक वृद्धि के लिए एक अलग जोखिम कारक है।<sup>55,56</sup>

TODAY2 अध्ययन के अनुसार, युवाओं में प्रारंभिक T2D में माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के लिए मुख्य जोखिम कारकों में BMI, इंसुलिन अवरोध, उच्च रक्तचाप और डिस्लिपिडेमिया शामिल होता है।<sup>16</sup>

## 4. डायबिटिक किडनी रोग

T1D से ग्रसित युवा वयस्कों में गुर्दे की जटिलताएं, अस्वस्थता और मृत्यु दर का मुख्य कारण होती हैं। उनके न होने पर, मृत्यु दर सामान्य आबादी के बराबर होती है, जबकि उच्च एल्बुमिनुरिया से यह काफी अधिक हो जाती है।<sup>57-59</sup> T1D से ग्रसित व्यक्तियों में गुर्दे में होने वाले परिवर्तनों को आम तौर पर पांच अवस्थाओं में वर्गीकृत किया गया है। यह गुर्दे की आकृति और कार्य में विशिष्ट और क्रमिक परिवर्तनों को दर्शाती हैं। शुरुआती अवस्था, ग्लोमेरुलर हाइपरट्रॉफी,

**आकृति 1.** टाइप 1 और 2 डायबिटीज़ वाले युवा व्यक्तियों में डायबिटीज़ किडनी डिजीज़ (DKD) स्क्रीनिंग एल्गोरिज़्म।



डायबिटीज़ वाले युवाओं में एल्बुमिनुरिया का निदान करने के लिए मुख्य बिंदु हैं: 1. सुबह के पहले यूरिन के कम से कम 1 नमूने के साथ यह सुनिश्चित करें कि एल्बुमिनुरिया नॉन-ऑर्थोस्टेटिक है। 2. 2/3 पॉजिटिव नमूनों के साथ यह सुनिश्चित करें कि एल्बुमिनुरिया लगातार बना हुआ है।

हाइपरफिल्ट्रेशन और हाइपरपरफ्यूजन द्वारा अभिलक्षित होती है। इसके बाद, सबक्लिनिकल मॉर्फोलॉजिकल परिवर्तनों की अवस्था आती है और इसमें सामान्य सीमा के अंदर ही एल्बुमिन उत्सर्जन दर (AER) में वृद्धि होती है।<sup>60</sup> 24 घंटे या समयबद्ध यूरिन संग्रह में 30-300 mg/24h या 20-200 µg/min के बीच AER या 3-30 mg/mmol (30-300mg/g) के बीच ACR के साथ एल्बुमिन उत्सर्जन में और अधिक वृद्धि होती है। यह इंगित करता है कि मध्यम रूप से बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया (पूर्व में माइक्रोएल्बुमिनुरिया के रूप में जाना जाता था) (अवस्था 3) के बढ़ने को इंगित करता है, जो गंभीर रूप से बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया (पूर्व में मैक्रोएल्बुमिनुरिया) को और अधिक बढ़ा सकता है (AER > 200 µg/min or > 300 mg/24h; ACR > 30 mg/mmol [ > 300 mg/g]) (अवस्था 4) और बिना किसी उपचार के गुर्दे के खराब होने तक पहुंच जाता है (अवस्था 5)।<sup>60,61</sup>

गुर्दे की संरचना या कार्य की 3 महीने से अधिक समय तक मौजूद रहने वाली असामान्यताओं को CKD कहा जाता है। CKD को अब कार्य, GFR (G1-5) और एल्बुमिनुरिया श्रेणी (A1-3) के आधार पर वर्गीकृत किया गया है (KDIGO से जुड़े दिशा-निर्देश)।<sup>62</sup> CKD, जिसे डायबिटीज़ होने का उत्तरदायी ठहराया जाता है, उसे अब DKD कहा जाता है। सौभाग्य से, T1D में गुर्दे खराब होने की व्यापकता अपेक्षाकृत बहुत ही कम है।<sup>63</sup> फिनलैंड के एक समूह में, डायबिटीज़ अवधि के 20 साल बाद गुर्दे खराब होने का संघयी जोखिम 2.2% और 30 साल बाद 7.0% था। 1965-1979 में निदान किए गए लोगों की तुलना में हाल ही के दशकों (2005-2011) में निदान किए लोगों में गुर्दे खराब होने का तुलनात्मक जोखिम 0.13 (95% CI 0.08-0.22) जितना कम है।<sup>64</sup> हालांकि, 50 साल के फोलो-अप के साथ हाल ही के एक अध्ययन के अनुसार, 40 साल के फोलो-अप के साथ T1D से ग्रसित आबादी के 25% से अधिक लोगों में गुर्दे खराब होने का पता चला।<sup>65</sup>

हालांकि, T1D से ग्रसित बच्चों और किशोरों में DKD की उन्नत अवस्थाएं जैसे प्रोटीनुरिया या गुर्दे खराब होना बहुत ही कम है, प्रारंभिक संरचनात्मक और कार्यात्मक गुर्दे के परिवर्तन डायबिटीज़ के तुरंत बाद विकसित होते हैं और अक्सर यौवनारम्भ के दौरान बढ़ते हैं। T1D से ग्रसित युवाओं में बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया की दरों में समय के साथ कमी आई है। यह संभवतः ग्लाइसीमिया में सुधार को दर्शाता है।<sup>25,11,66,67</sup> ऐतिहासिक समूहों जैसे ORPS अध्ययन के डेटा यह इंगित करते हैं कि डायबिटीज़ अवधि के 10 साल बाद माइक्रोएल्बुमिनुरिया की व्यापकता 26% तक रही है; जबकि अभी हाल ही के अध्ययनों की रिपोर्ट के अनुसार, डायबिटीज़ अवधि के 4 से 8 साल बाद इसकी व्यापकता 4% और 9% के बीच बताई है। बायोप्सी अध्ययनों से पता चलता है कि T1D वाले युवा नॉर्मोएल्बुमिनुरिक व्यक्तियों में गुर्दे की विक्षतियों, जैसे आधारक झिल्ली का मोटा होना और मीज़ेंजियल विस्तार का पता लगाया जा सकता है और ये परिवर्तन अनुवर्ती एल्बुमिनुरिया के पूर्वानुमान होते हैं।<sup>68</sup>

इसके विपरीत, T2D वाले बच्चों और किशोरों में निदान के समय या निदान के बाद शीघ्र ही एल्बुमिनुरिया में अत्यधिक वृद्धि हो सकती है। हाल ही में सुनियोजित समीक्षा में एल्बुमिनुरिया में वृद्धि का प्रसार 22.2% (95% CI 17.3-27.4%) था।<sup>69</sup> गैर-DKD के जोखिम को बढ़ाने वाले जोखिम कारक T2D वाले किशोरों और विशेष रूप से स्वदेशी आबादी में अधिक प्रचलित है,<sup>70,71</sup> यूरोपीय उपनिवेशवाद के अंतर-पीढ़ीगत प्रभावों से प्रभावित होते हैं।<sup>72,73</sup> मूल निवासियों और एशियाई आबादी में महत्वपूर्ण जोखिम कारकों में गर्भाशय में डायबिटीज़ के संपर्क में आना, मोटापे का अत्यधिक प्रसार और IgA नेफ्रोपैथी जैसे इम्यून-मीडिएटेड गुर्दा रोग सम्मिलित हैं।<sup>74,75</sup> वैसे तो, T2D से ग्रसित कई किशोरों में प्रदर्शित होता है कि उक्तकविज्ञानी परिणाम DKD के लक्षण नहीं होते। कैनेडियन फर्स्ट नेशन के बच्चों में, उक्तकविज्ञानी परिवर्तनों में बड़े ग्लोमेरुली, फोकल, हल्के धमनीकाठिन्य और फोकल और हल्के ग्लोमेरुलर आधारक झिल्ली का मोटा होना शामिल है।<sup>76</sup>

एल्बुमिनुरिया को पारंपरिक रूप से DKD के प्रारंभिक लक्षण और प्रोटीनुरिया के बढ़ने का मुख्य जोखिम कारक माना जाता रहा है। हालांकि, T1D वाले युवाओं में बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया के 40-50% मामले अस्थायी या सविराम हो सकते हैं और इस प्रकार यह आवश्यक नहीं कि यह नेफ्रोपैथी की उन्नत

अवस्थाओं की ओर बढ़ रहा है।<sup>25,77</sup> हालांकि, जैसा कि हाल ही के अध्ययनों से पता चला है कि भले ही एल्बुमिनुरिया सामान्य श्रेणी में वापस आ जाता है, सविराम माइक्रोएल्बुमिनुरिया वाले डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं में कार्डियो-रेनल का जोखिम बढ़ जाता है।<sup>25,78</sup>

विस्तृत साक्ष्य से पता चलता है कि सामान्य सीमा में एल्बुमिन उत्सर्जन में होने वाली वृद्धि से T1D वाले वयस्कों के साथ-साथ बिना डायबिटीज़ वाली सामान्य आबादी में भी CVD का जोखिम अनुमानित हो सकता है।<sup>79</sup> T1D से ग्रसित युवाओं में, निदान के बाद पहले साल के दौरान AER में प्रारंभिक वृद्धि हो सकती है और इससे भविष्य में एल्बुमिनुरिया और प्रोटीनुरिया के जोखिम का पूर्वानुमान हो सकता है।<sup>80</sup> बाल्यावस्था में प्रारंभ होने वाले T1D के एक वृत्तांत समूह में, 6 साल की अवधि के बाद, 11 साल से छोटे 5% बच्चों में और 11 साल से बड़े 25% बच्चों में AER (> 7.5 µg/min) की प्रारंभिक वृद्धि का पता चला।<sup>81</sup> बच्चों की यौवनारम्भ से पहले तथा बाद में तुलना करने पर यह 26% की तुलना में 5% में मौजूद था। रेटिनोपैथी में कमी प्रदर्शित कर चुके उसी समूह में AER या एल्बुमिनुरिया में कोई चिरकालिक कमी नहीं हुई। छोटी अवधि (2 - < 5 वर्ष की अवधि)<sup>81</sup> के समूह में, 24% से 22% और 8.6 साल की औसत अवधि वाले समूहों में 45% से 30% थी।<sup>82</sup> बांग्लादेश के एक शोध में इसी तरह के निष्कर्ष सामने आए हैं।<sup>82</sup> एडोलेसेंट T1D कार्डियो-रेनल इंटरवेंशन ट्रायल (AdDIT) अध्ययन से पता चला है कि उच्च केरोटिड-इंटिमा मीडिया मोटाई, सिस्टोलिक BP और उच्च संवेदनशीलता C-रिएक्टिव प्रोटीन स्तर तथा रेटिनोपैथी के बढ़ने के उच्चतर जोखिम से संकेत मिला कि यूरिन एल्बुमिन उत्सर्जन के स्तर में वृद्धि (सामान्य सीमा का ऊपरी टरटाइल) वाले 10-16 साल की आयु के किशोरों को न केवल उन्नत एल्बुमिनुरिया के विकसित होने का उच्च जोखिम था बल्कि इनमें CVD का जोखिम भी बढ़ा था।<sup>83-85</sup>

#### 4.1 एल्बुमिनुरिया और असामान्य EGFR की जांच

एल्बुमिनुरिया DKD के पहले मार्करों में से एक मार्कर है।<sup>61</sup> पहले, ISPAD बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया को परिभाषित करने के लिए लिंग-आधारित मानदंड का उपयोग किया करता था।<sup>62</sup> हालांकि, अंतरराष्ट्रीय प्रतिष्ठित दिशा-निर्देशों की अनुशंसाओं के साथ मिलान करने के लिए अब  $\geq 30$  mg/g या 3 mg/mmol मानों की एकसमान परिभाषा की अनुशंसा की जाती है।

मौके पर यूरिन सैंपल में ACR का आकलन ऑफिस सेटिंग में करना सबसे आसान है और यह सामान्यतः सटीक जानकारी प्रदान करता है। एल्बुमिन उत्सर्जन और बाद के प्रभावों में ज्ञात दैनिक विभिन्नताओं के कारण सुबह के पहले यूरिन का सैंपल लेना सबसे बेहतर होता है। यादृच्छिक नमूने का भी उपयोग किया जा सकता है, लेकिन यह बात ज्ञात होनी चाहिए कि इससे गलत पॉजिटिव परिणामों का अधिक जोखिम होता है। कम से कम एक बार सुबह के पहले यूरिन के सैंपल से असामान्य स्क्रीनिंग मान की पुष्टि कर लेनी चाहिए। रातोंरात या 24 घंटे का यूरिन संग्रहण अधिक कष्टदायक होता है और पूर्वानुमान या सटीकता में इनका योगदान कम ही होता है।<sup>86</sup>

एल्बुमिनुरिया की जांच करते समय भ्रमित करने वाले कारकों का ध्यान रखना चाहिए, जिनमें कठोर व्यायाम, गरमी का तनाव, यूरिन में संक्रमण, गुर्दा रोग (अर्थात IgA नेफ्रोपैथी या नेफ्राइटिस के अन्य प्रकार), चिह्नित हाइपरग्लाइसीमिया, बुखार, मासिक धर्म रक्तस्राव शामिल होते हैं। ये सभी कारक एल्बुमिनुरिया में वृद्धि के कारण हो सकते हैं।

3 से 6 महीने की अवधि में 2 या सभी 3 असामान्य नमूनों के परिणामों द्वारा एल्बुमिनुरिया में वृद्धि की पुष्टि हो जाती है।<sup>87,88</sup> लगातार बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया से गुर्दा खराब होने में वृद्धि होने का पूर्वानुमान होता है और यह मैक्रोवस्कुलर रोग और मृत्यु के जोखिम में वृद्धि से जुड़ा होता है।<sup>79</sup>

एल्बुमिनुरिया की तीव्र या धीमी प्रगति के साथ-साथ नार्मोएल्बुमिनुरिया की वापसी के मामलों की पहचान करने के लिए नियमित फोलो-अप आवश्यक है। सामान्य सीमा के भीतर एल्बुमिनुरिया की क्रमिक कम वृद्धि वाले डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं की पहचान करने के लिए एल्बुमिनुरिया का नियमित लंबवत फोलो-अप भी आवश्यक है, जो कि बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया (पहले

माइक्रोएल्बुमिनुरिया) के विकास का एक संकेत हो सकता है।

यह भी जानना आवश्यक है कि बढ़े हुए एल्बुमिनुरिया के न होने पर भी DKD हो सकता है। महामारी विज्ञान के अध्ययन T1D में DKD की व्यापक विषमता का सुझाव देते हैं। उदाहरण के लिए, गुर्दे का वक्त से पहले क्रमिक रूप से खराब होते जाने को वार्षिक eGFR हानि  $\geq 3.3\%$  के रूप में परिभाषित किया गया है। यह माइक्रोएल्बुमिनुरिया की शुरुआत और मैक्रोएलबुमिनुरिया की ओर अग्रसर होने का संकेत हो सकता है।<sup>89</sup> इसके अलावा, T1D से ग्रसित लोगों में एल्बुमिनुरिया की अनुपस्थिति में CKD व्याप्त होता है। यह T1D में एल्बुमिनुरिक CKD और नॉर्मोएल्बुमिनुरिक CKD सहित DKD के अलग-अलग मार्गों के लिए सहायक होता है।<sup>90</sup> वास्तव में, माइक्रोएल्बुमिनुरिया (मध्यम रूप से बढ़ा हुआ एल्बुमिनुरिया) के सभी मामलों में से एक-तिहाई तक मामलों की नॉर्मोएल्बुमिनुरिया में वापसी होना ज्ञात है।<sup>91</sup> इसलिए रोगी में एल्बुमिनुरिया की अनुपस्थिति DKD को रोकती नहीं है।

एल्बुमिनुरिया DKD का एकमात्र संकेतक नहीं है, इसलिए गुर्दे के कार्य का मूल्यांकन करना भी आवश्यक है। गुर्दे के कार्य में गिरावट और हाइपरफ़िल्ट्रेशन, जो रोग के शुरुआती दौर में एक संभावित महत्वपूर्ण जोखिम कारक है, दोनों का पता लगाने के लिए eGFR की नियमित निगरानी आवश्यक है। दुर्भाग्य से ऐसे अध्ययन सीमित संख्या में हैं जिन्होंने डायबिटीज़ वाले बच्चों में eGFR समीकरणों की वैधता का मूल्यांकन किया है। मौजूदा क्रिएटिनिन-आधारित फ़ार्मूलों में यूरिन क्रिएटिनिन की निकासी के लिए बहुत ही खराब तालमेल देखा गया है।<sup>92</sup> हाल ही के एक अध्ययन से पता चला है कि नए लिंग आधारित CKiD<sup>93</sup> समीकरणों ने मापित आयोहेक्सोल आधारित GFR की तुलना में पूर्वाग्रह, सूक्ष्मता और सटीकता के संबंध में T1D वाले 53 बच्चों में सर्वश्रेष्ठ प्रदर्शन किया है।<sup>94</sup> iCARE eGFR समीकरण को कैनेडियन फ़र्स्ट नेशन के T2D वाले बच्चों<sup>95</sup> में विकसित तथा मान्य किया गया था लेकिन अतिरिक्त समूहों में T1D वाले बच्चों के साथ मान्यता को कायम रखा।

## 4.2 नेफ़्रोपैथी की रोकथाम के लिए एंटीहाइपरटेंसिव उपचार

डायबिटीज़ और नेफ़्रोपैथी से ग्रसित युवाओं में प्रभावी एंटीहाइपरटेंसिव चिकित्सा ESKD के समय को बढ़ाती है।<sup>96,97</sup> हाल ही के एक अग्रदर्शी अध्ययन के अनुसार, 2000 के बाद नेफ़्रोपैथी का निदान किए गए लोगों में गुर्दे के कार्य के संरक्षण के मामले में पूर्वानुमान करने संबंधी और अधिक सुधार दिखाई दिया है। यह BP के बेहतर नियंत्रण, रेनिन-एंजियोटेंसिन एल्डोस्टेरोन सिस्टम (RAAS) इन्हिबिशन के अधिक उपयोग, लिपिड और ग्लाइसीमिया के बेहतर नियंत्रण और कम धूम्रपान के कारण हुआ है।<sup>98</sup>

वयस्कों में, ACE इन्हिबिटर्स और ARB माइक्रोएल्बुमिनुरिया से मैक्रोएल्बुमिनुरिया तक होने की गति को कम करते हैं और नॉर्मोएल्बुमिनुरिया तक वापसी की दर को बढ़ा देते हैं।<sup>99,100</sup> सुनियोजित समीक्षा और मेटा-विश्लेषण से पता चला है कि डायबिटीज़ से ग्रसित व्यक्तियों में प्लेसिबो की तुलना में केवल ACE इन्हिबिटर्स ही सीरम क्रिएटिनिन को दोगुना होने से रोक सकते हैं।<sup>101</sup> इसके अलावा, प्लेसिबो-नियंत्रित अध्ययनों के अनुसार, केवल ACE इन्हिबिटर्स (अधिकतम सहनीय खुराक पर) ने ही सर्व-कारण मृत्यु दर के जोखिम को काफी कम कर दिया।<sup>102</sup> RAAS के इन्हिबिटर प्रमाणित उन्नत DKD के बढ़ने को धीमा कर देते हैं, लेकिन रेनिन एंजियोटेंसिन सिस्टम स्टडी (RASS) के अनुसार, RAAS के अवरोधक प्रारंभिक T1D में DKD के हिस्टोलॉजिक या नैदानिक लक्षणों की रोकथाम नहीं करते हैं।<sup>103</sup> डायबिटीज़ से ग्रसित लोगों (मुख्य रूप से बिना एल्बुमिनुरिया या प्रोटीनुरिया वाले) में RAS ब्लॉकर्स बनाम अन्य हाइपरटेंसिव एजेंटों की तुलना करने वाले परीक्षणों सहित एक मेटा-विश्लेषण में गुर्दे और हृद्वाहिका संबंधी परिणामों की रोकथाम के लिए RAS ब्लॉकर्स के लिए कोई बेहतर प्रभाव प्रदर्शित नहीं किया और यह परामर्श दिया गया है कि डायबिटीज़ वाले लोगों, विशेषकर बिना गुर्दे के रोग वाले लोगों के लिए एंटीहाइपरटेंसिव एजेंटों के किसी भी वर्ग का उपयोग किया जा सकता है।<sup>104</sup>

मुख्य रूप से वयस्क अध्ययनों से लिए गए उपर्युक्त साक्ष्य के बावजूद, बिना

उच्च रक्तचाप वाले युवाओं के लिए लंबे समय तक गुर्दे के कार्य को संरक्षित करने में ACE इन्हिबिटर्स के उपयोग के संबंध में अभी भी कुछ चिंताएं हैं। व्यक्तिगत रोगी डेटा के मेटा-विश्लेषण के अनुसार, माइक्रोएल्बुमिनुरिया के निम्नतम स्तर वाले व्यक्तियों में लाभकारी प्रभाव अधिक साधारण थे।<sup>105</sup> एल्बुमिनुरिया वाले युवा लोग संभावित रूप से दशकों तक ACE इन्हिबिटर्स लेते रहेंगे। इसके दुष्प्रभावों में खांसी, हायपरकलेमिया, सिरदर्द और नपुंसकता शामिल है।<sup>106,107</sup> ACE इन्हिबिटर्स के साथ ARB के उपयोग से गर्भावस्था के दौरान जन्मजात विकृति का संभावित जोखिम होना इनसे संबंधित एक मुख्य सुरक्षा समस्या है। 2012 की एक सुनियोजित समीक्षा के अनुसार भ्रूण के ACE इन्हिबिटर्स या ARB से संपर्क में आने से गंभीर नवजात और दीर्घवधि जटिलताएं होती हैं और इन संभावित हानिकारक प्रभावों के बारे में जागरूकता को बढ़ाने की अनुशंसा की गई है।<sup>108</sup> इसलिए, किशोर लड़कियों का इन दवाओं के साथ उपचार शुरू करते समय उन्हें इस जोखिम के बारे में अवश्य जानकारी देनी चाहिए और उन्हें गर्भनिरोधक परामर्श भी अवश्य प्रदान करना चाहिए।

AdDIT के हाल ही के डेटा के अनुसार, 443 किशोरों को यादृच्छिक रूप से एक ACE इन्हिबिटर्स (किनाप्रिल, 5 mg), एक स्टेटिन (एटोवस्ताटिन 10 mg), दोनों का सम्मिश्रण या 2-बाय-2 फैक्टोरियल डिजाइन का उपयोग करके प्लेसिबो दी गई, इससे यह पता चला कि जिन T1D से ग्रसित किशोरों को 2-4 साल से अधिक ACE इन्हिबिटर्स के साथ उपचार दिया गया, उन्हें सामान्य सीमा के ऊपरी टरटाइल में उनकी ACR के आधार पर जटिलताओं का जोखिम माना जाता था, वे सुरक्षित हैं। उनमें केवल कुछ दुष्प्रभाव ही देखे गए, और मुख्य रूप से अल्परक्तचाप देखा गया (उसमें खुराक को कम करने की आवश्यकता थी)। इस समूह में ACE इन्हिबिटर के साथ उपचार का प्राथमिक परिणाम माप (लॉग<sub>10</sub> ACR के वक्र के अंतर्गत क्षेत्र में परिवर्तन) पर कोई महत्वपूर्ण प्रभाव नहीं पड़ा, लेकिन दूसरे परिणाम में इसमें 43% कमी थी, इनमें 2-4 वर्ष की उपचार अवधि के दौरान माइक्रोएल्बुमिनुरिया का संचयी पैमाना था, हालांकि इनकी कोई सांख्यिकीय महत्ता नहीं थी।<sup>109</sup>

सोडियम ग्लूकोज़ कोट्रांसपोर्टर-2 (SGLT2) इन्हिबिटर और ग्लूकागान-जैसे पेप्टाइड 1 रिसेप्टर एगोनिस्ट (GLP1-RA) अगली पीढ़ी के अत्यधिक प्रभावी उपचार हैं। यह T2D के प्रबंधन में पहले से ही परिवर्तन ला रहे हैं।<sup>110-113</sup> इन दवाओं ने कम से कम 3 बड़े RCT में CKD<sup>111</sup> में वृद्धि के संबंध में महत्वपूर्ण सुरक्षात्मक लाभ दिखाए हैं। DKD वाले वयस्कों के प्रबंधन के लिए अंतरराष्ट्रीय दिशा-निर्देश अब SGLT2 इन्हिबिटर की फ़र्स्ट लाइन उपचार के रूप में अनुशंसा करते हैं।<sup>62</sup> इस समय उन्होंने इसे बच्चों के उपयोग के लिए स्वीकृत नहीं किया, हालांकि वर्तमान में कई परीक्षण चल रहे हैं और अगले दिशा-निर्देशों के समय उनका मार्गदर्शन उपलब्ध होगा।

## 5 डायबिटीज़ रेटिनोपैथी

DR रेटिनल न्यूरो-वस्कुलैचर की एक क्रमिक, संभावित रूप से दृष्टि को जोखिम में डालने वाली बीमारी है। डायबिटीज़ की अवधि, उपइष्टतम ग्लाइसीमिया, उच्च BP और एल्बुमिनुरिया ऐसे ज्ञात जोखिम कारक हैं, जिससे DR के बढ़ने का जोखिम होता है।<sup>3,85,114,115</sup> DR को विल्किन्सन एट एल द्वारा इंटरनेशनल क्लिनिकल डायबिटिक रेटिनोपैथी रोग गंभीरता स्केल के अनुसार परिभाषित तथा वर्गीकृत किया गया है।<sup>116</sup>

NPDR की विशिष्टता माइक्रोएनयूरिज़्म, रेटिनल हेमरेज (प्री और इंट्रा-रेटिनल दोनों), इस्कीमिया और माइक्रोइंफ़ारक्शन से संबंधित कॉटन वुल स्पॉट, प्रोटीन और लिपिड रिसाव के कारण कठोर निःसाव, इंट्रा-रेटिनल माइक्रोवस्कुलर एंजोमैल्टी (IRMA) और शिरा विस्फारण और वक्रता हैं। NPDR के हल्के (केवल माइक्रोएनयूरिज़्म) और औसत चरण दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाले नहीं होते और इनकी रेटिनोपैथी के अधिक गंभीर चरण में निरपवाद रूप से प्रगति नहीं होती है।<sup>117,118</sup>

गंभीर NPDR (जिसे पहले प्री-प्रोलिफ़ेरेटिव के रूप में जाना जाता था) की विशिष्टता वस्कुलर ऑब्सट्रक्शन, रेटिनल हेमरेज और माइक्रोएन्यूरिज़्म की संख्या में वृद्धि, IRMA, चिह्नित शिरापरक असामान्यताएं और इस्कीमिया और रेटिनल नर्व फ़ाइबर के रोधगलन के कारण कॉटन वुल स्पॉट हैं।

प्रोलिफ़ेरेटिव डायबिटिक रेटिनोपैथी (PDR) की विशेषता रेटिना और/या विट्रियस पोस्टेरियर सतह में नियोजित वस्कुलराइज़ेशन है। इसके परिणामस्वरूप दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाले प्रकरण हो सकते हैं, जैसे कि विट्रियो-रेटिनल स्थान में रक्तस्राव के साथ वाहिकाओं का टूटना; और/या फ़ाइब्रोसिस और संकुचन के परिणामस्वरूप टैक्शन रेटिनल डिटेचमेंट होना, जो अपरिवर्तनीय नेत्रहीनता का कारण बन सकता है।

DME/मैकुलोपैथी की घटी हुई संवहनी क्षमता (संवहनी पारगम्यता में वृद्धि) और माइक्रोएन्यूरिज़्म के गठन की विशेषता है, जो केंद्रीय रेटिना में निःस्राव और सूजन पैदा करते हैं।

DR के किसी भी रूप की व्याप्ति कई अध्ययनों में परिवर्तनीय है और T1D से ग्रसित बच्चों और किशोरों में NPDR होना सामान्य बात है।<sup>119-121</sup> 11 देशों के T1D वाले 10-21 वर्ष की आयु (5.2 वर्ष के दौरान माध्यिका T1D) के 156,090 व्यक्तियों से प्राप्त हाल के डेटा के अनुसार, किसी भी 5.8% DR की असामयोजित व्याप्ति को दिखाया गया है। विभिन्न देशों के बीच विविधता 0 से 16.2% थी, जबकि <1% युवाओं में गंभीर रेटिनोपैथी थी। चार राष्ट्रीय रजिस्ट्री ने > 10% होने की रिपोर्ट की।<sup>122</sup>

यद्यपि प्रगति तेजी से हो सकती है, विशेष रूप से उपइष्टतम ग्लाइसीमिया<sup>3,117,120,121,123</sup> वाले लोगों में, बेहतर HbA1c स्तरों के साथ DR का प्रतिगमन भी हो सकता है।<sup>124,125</sup> डायबिटीज़ से ग्रसित वयस्कों की तुलना में किशोरों में DR (गंभीर NPDR या खराब और/या DME) की दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाले चरणों की प्रगति होने का अधिक जोखिम होता है।<sup>126</sup> इसलिए, किशोरावस्था वह समय है, जब DR के शुरुआती लक्षणों की जांच और संशोधनीय जोखिम कारकों की पहचान की दिशा में प्रयास किए जाने चाहिए। DR की नियमित जांच से डायबिटीज़ के कारण होने वाली नेत्रहीनता के अनुपात में कमी आई है।<sup>127</sup>

यूके में 2002 में एक राष्ट्रीय स्क्रीनिंग कार्यक्रम शुरू किया गया था। DR का कोई उदाहरण नहीं था, जिससे स्क्रीनिंग की शुरुआत वाली 12 वर्ष की आयु से पहले दृष्टि को खतरा हो।<sup>128</sup> 12 से 13 वर्ष की आयु के 2125 किशोरों के डेटा के अनुसार, 20% से कम की रैफ़रल DR रेट दिखाई, लेकिन इनमें से तीन व्यक्तियों को कम अवधि (< 5 वर्ष) के लिए मध्यम से गंभीर DR के लिए फ़ास्ट ट्रेक रैफ़रल की आवश्यकता थी। बाद के पांच साल के फ़ॉलो अप में, 5 साल की उम्र से पहले निदान किए गए 9% किशोरों में और 5 से 7 साल की उम्र में निदान किए गए 3% किशोरों में दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाले DR की प्रगति हुई थी।<sup>128</sup> बांग्लादेश में T1D वाले 662 युवाओं में हुए एक हालिया अध्ययन से पता चला कि 6.6% में DR था।<sup>119</sup>

कई रिपोर्टों में पीडियाट्रिक डायबिटीज़ क्लिनिकों में DR की जांच के लिए रैफ़रल की कम दर पाई गई है।<sup>123,124</sup> अमेरिका में T1D एक्सचेंज रजिस्ट्री में, डायबिटीज़ से ग्रसित 12,235 युवाओं के 1% से कम लोगों में 12 वर्ष की औसत आयु और 5 वर्ष की अवधि पर DR के लिए उपचार की रिपोर्ट की गई, हालांकि इसके वास्तविक व्याप्ति से कम रिपोर्ट किए जाने की संभावना है, क्योंकि डेटा स्वयं रिपोर्ट किए गए DR पर और केवल उन मामलों पर आधारित था, जिन्हें उपचार की आवश्यकता थी।<sup>125</sup>

इसके विपरीत बीमा संबंधी दावों के आंकड़े यूएस के बड़े प्रबंधित-देखभाल नेटवर्क में ऑप्टोमेट्रिस्ट या नेत्र रोग विशेषज्ञों द्वारा स्पष्ट रूप से उच्च दर दिखाते हैं: 2240 युवाओं में से 20% युवाओं ने 3.2 वर्ष की औसत अवधि में 52.3 प्रति 1000 व्यक्ति-वर्ष की घटना दर के साथ DR विकसित किया था; इसके 5 साल की अवधि में 25% होने का अनुमान है। 2% युवाओं में गंभीर DR या DME मौजूद था और PDR से ग्रसित सबसे युवा रोगी की आयु 6 वर्ष थी। ऐसे लोगों में जिनकी पारिवारिक आय कम थी, स्क्रीनिंग अपटैक की कम दर पाई गई और इस समूह में DR की उच्च दर थी, यह सुझाते हुए कि वास्तविक दर और भी

अधिक हो सकती है।<sup>127</sup>

आरंभिक रूप से DR की स्थिति बिगड़ना HbA1c में सुधार के साथ हो सकता है जैसा कि DCCT में हुआ था, लेकिन इस तरह स्थिति बिगड़ने पर चिकित्सीय रूप से दृष्टि संबंधी महत्वपूर्ण हानि नहीं हुई जब इसे समुचित रूप से डिटेक्ट किया गया और प्रबंधित किया गया और समय के साथ, गहन इंसुलिन थेरेपी मानक चिकित्सा से लगातार बेहतर बनी रही।<sup>129</sup> ग्लाइसीमिया की सुधरी हुई स्थिति से संबद्ध DR की शुरुआती स्थिति बिगड़ने की घटना डायबिटीज़ वाले युवाओं में भी हुई, जिसके साथ गंभीर रूप से कम इंसुलिन लेने के कारण वृद्धि भी रुक गई।<sup>130</sup> हालांकि 1.5 से 3 वर्ष के दौरान, सघन चिकित्सा के लाभ प्रत्यक्ष रूप से दिखाई दिए।<sup>129</sup>

गर्भावस्था DR की तेज वृद्धि और आगे बढ़ने का एक ज्ञात जोखिम कारक है;<sup>131,132</sup> इसलिए गर्भधारण से पहले, हर तिमाही में और प्रसव के एक साल बाद जांच की जानी चाहिए।

## 5.1 रेटिनोपैथी का मूल्यांकन

DR की जांच के लिए सबसे संवेदनशील पहचान विधियां नेत्र रोग विशेषज्ञ या ऑप्टोमेट्रिस्ट और मायड्रियाटिक 7-फ़्रील्ड स्टीरियोस्कोपिक रेटिनल फ़ोटोग्राफी द्वारा फैली हुई पुतलियों के माध्यम से क्लिनिकल बायो-माइक्रोस्कोपिक फ़ंडस स्लिट-लैंप जांच हैं। बाद वाली जांच शोध के लिए अनुकूलतम है, लेकिन यह अक्सर क्लिनिकल व्यवस्था में उपलब्ध नहीं होती है, जहां इसके बजाय जांच के लिए अक्सर मायड्रियाटिक और नॉन-मायड्रियाटिक 2-फ़्रील्ड फंडल फ़ोटोग्राफी इस्तेमाल की जाती है। अन्य विधियां डायरेक्ट ऑप्टेलमोस्कोपी, इनडायरेक्ट ऑप्टेलमोस्कोपी, फ़ंडस फ़्लोरेसिन एंजियोग्राफी, अल्ट्रावाइड-फ़्रील्ड इमेजिंग और ऑप्टिकल कोहेरेंस टोमोग्राफी (OCT) हैं। फंडल फ़ोटोग्राफी एक मान्य टूल प्रदान करता है। यह नैदानिक गुणवत्ता और अनुसंधान में निगरानी के लिए उपयोगी हो सकता है, लेकिन फ़ोटोग्राफ को श्रेणीबद्ध नहीं किया जा सकता है, जिस स्थिति में ऑप्टेलमोस्कोपी करने की आवश्यकता होती है; मायड्रियाटिस तकनीकी विफलता दर को कम कर सकती है।<sup>133</sup> अल्ट्रावाइड-फ़्रील्ड इमेजिंग रेटिनोपैथी का पता लगाने में सुधार कर सकती है और प्रोलिफ़ेरेटिव रेटिनोपैथी की प्रगति का पूर्वानुमान लगा सकती है।<sup>134</sup> फ़्लोरेसिन एंजियोग्राफी फंक्शनल वस्कुलर असामान्यताओं (संवहनी पारगम्यता) के साथ-साथ रक्त वाहिकाओं में संरचनात्मक असामान्यताओं को प्रकट करती है, जबकि OCT केवल संरचनात्मक असामान्यताओं, विशेष रूप से DME और अन्य विसंगतियों को प्रकट करता है, जिसमें न्यूरल रेटिना की विभिन्न परतों का नुकसान शामिल है। ऑप्टिकल कोहेरेंस टोमोग्राफी एंजियोग्राफी (OCTA) की नई तकनीक रेटिनल वेसल डेंसिटी, फ़ोवियल थिकनेस और फ़ोवियल एक्सकुलर जोन में गड़बड़ी का पता लगाने की संभावना के कारण आशाजनक तकनीक है, जो भविष्य में DR होने और गंभीरता के लिए पूर्वानुमान लगाने योग्य है। चिकित्सीय रूप से पता लगाने योग्य अन्य डायबिटीज़ संबंधी जटिलताओं की शुरुआत से पहले रेटिनल वेसल डेंसिटी में परिवर्तन होता है, जिससे DR का शुरुआत में पता लगाने में काफी योगदान मिल सकता है।<sup>135,136</sup>

जब 1990-1992 में 8.7% के औसत HbA1c के निदान वाले बच्चों के एक घटना समूह की 6 साल की डायबिटीज़ अवधि के बाद DR की जांच की गई, तो उम्र और युवावस्था के सापेक्ष प्रभावों की तुलना की जा सकती है। आरंभिक DR जिसे माइक्रोएन्यूरिज़्म या हेमरेज के रूप में परिभाषित किया गया है, अध्ययन वाले लोगों में से 24% मौजूद था। DR 11 वर्ष से कम आयु के 8% बच्चों और 11 वर्ष या उससे अधिक आयु के 25% बच्चों में मौजूद था; और युवावस्था-पूर्व बनाम यौवनारंभ स्थिति वाले बच्चों की तुलना करते समय, यह 12% बनाम 29% में मौजूद था।<sup>29</sup>

5 वर्ष की न्यूनतम अवधि सहित मध्य-किशोरावस्था (औसत आयु 16.4 वर्ष) में समान विधियों का इस्तेमाल करने वाले हालिया डेटा से पता चला कि DR 53% (1990-1994 में) से घटकर 23% (2000-2004 में) हुआ और फिर 12% हो गया (2005-2009 में)।<sup>13</sup> 2000-2009 के दशक में 21% और 2010-2019 के दशक में 20% दर के साथ, ऑस्ट्रेलिया में समान रैफ़रल क्लिनिक पर यह



कमी स्थिर नहीं रही।<sup>137</sup> T1D (औसत आयु 14.5 वर्ष, अवधि 2-5 वर्ष) वाली युवा आबादी में, माइल्ड बैकग्राउंड रेटिनोपैथी की व्याप्ति 1990-1994 में 16% से घटकर 2003-2006 में 7% हो गई।<sup>81</sup> इसके अतिरिक्त, कम अवधि वाले युवाओं में पर्याप्त रूप से कम DR था और अधिक युवा समूह (11-13 वर्ष) में से केवल 6% लोगों में रेटिनोपैथी मौजूद थी। मध्यम रूप से गंभीर DR केवल उन लोगों में पाई गई जिनकी डायबिटीज़ की अवधि 10 वर्ष से अधिक थी;<sup>137</sup> और दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाली रेटिनोपैथी के 9 मामले अंतिम दशक में पाए गए।<sup>138</sup> T1D से ग्रसित युवाओं में DME की व्याप्ति पिछले दशक में 0.9% थी।<sup>137</sup>

DCCT/EDIC अध्ययन समूह ने DR की रीस्क्रीनिंग के लिए इष्टतम बारंबारता की समीक्षा की है और अंतरालों पर स्क्रीनिंग को दोहराने की अनुशंसा की है जो T1D से ग्रसित वयस्क लोगों में बेसलाइन DR स्टेटस और HbA1c के आधार पर अलग-अलग होती है।<sup>139</sup> हालांकि उस अध्ययन के प्रतिभागियों ने DCCT के लिए गहन चिकित्सा या मानक चिकित्सा के यादृच्छिकीकरण के लिए सहमति दी, ऑस्ट्रेलिया में किशोरों के एक फ्री-लिविंग ऑब्ज़र्वेशनल कॉहोर्ट ने यह भी प्रदर्शित किया कि मध्यम से गंभीर DR में बढ़ने की 1% से कम संभावना के साथ यदि कोई DR मौजूद नहीं था, तो स्क्रीनिंग को तीन साल तक बढ़ाया जा सकता है।<sup>140</sup>

T2D वाले किशोरों में, TODAY फ्रॉलो-अप अध्ययन के अनुसार, सात वर्षों के दौरान DR में चिंताजनक वृद्धि हुई है। 2017-2018 के दूसरे मूल्यांकन में, 2010-11 में 13% की तुलना में 51% प्रतिभागियों में रेटिनोपैथी थी। उनकी माध्य आयु 24 वर्ष और अवधि 11 वर्ष थी: 9% को मध्यम से गंभीर DR और 3.5% को DME था।<sup>16</sup>

## 5.2 DR के लिए विशिष्ट उपचार

दृष्टि को नुकसान पहुंचाने वाले DR का पता लगने पर, उपचार विकल्पों में लेज़र फोटोकोयुलेशन और/या एंटी-VEGF थेरेपी शामिल हैं।<sup>117,141</sup> पैन-रेटिनल लेज़र फोटोकोयुलेशन (PRP) में, जिसे सामान्य रूप से 'लेज़र थेरेपी' कहते हैं, संपूर्ण मध्य और सुदूर पेरिफेरल एरिया में मल्टीपल डिस्क्रीट आउटर रेटिनल बर्न शामिल होता है लेकिन इसमें सेंट्रल मेकुला को शामिल नहीं किया जाता। PDR वाले युवाओं में दृष्टि हानि का आगे बढ़ना 50% से अधिक कम होना प्रमाणित हुआ है।<sup>142,143</sup> हालांकि, हल्के से लेकर मध्यम NPDR के लिए फोटोकोयुलेशन को निर्दिष्ट नहीं किया गया।<sup>144</sup> इस उपचार के दुष्प्रभावों में रात्रि और परिधीय दृष्टि में कमी आना और रंग संबंधी धारणा में हल्के परिवर्तन आना शामिल हैं। लेज़र थेरेपी की जटिलताओं में विटरेस हेमरेज, कोरोइडल नियोवस्कुलराइज़ेशन या डिटैचमेंट और गलत जगह बर्न होने पर विजुअल सिक्ली होना शामिल हैं।

PDR के लिए, एंटी-VEGF (रैनिबिज़ुमैब, एफ़िलबर्सैट, बेवेसीज़ुमैब) के इंटरविट्रियल इंजेक्शन का अब अधिकाधिक उपयोग किया जा रहा है। साथ ही, इनसे PRP की तुलना में दृष्टि-तीक्ष्णता के 12-महीने के बेहतर परिणाम दिखाई दे रहे हैं।<sup>145</sup> यह उपचार हानिकारक नहीं है, लेकिन प्रभावकारिता के लिए बार-बार विज़िट करने और इंजेक्शन की आवश्यकता होती है, (उदाहरण के लिए पहले 5 महीनों के लिए मासिक इंजेक्शन, पहले वर्ष में 9 इंजेक्शन तक); और इसमें नेत्र संबंधी संक्रमण का बहुत कम जोखिम शामिल होता है।<sup>145</sup> पांच वर्ष पर होने वाली DRCR नेटवर्क प्रोटोकॉल एस स्टडी के अनुसार, दृष्टि-तीक्ष्णता PRP और इंटरविट्रियल रैनिबिज़ुमैब, दोनों में समान था, हालांकि एंटी VEGF से उपचारित नेत्रों में बेहतर दृष्टि क्षेत्र और DME के कम प्रकरण थे।<sup>146,147</sup>

दृष्टि हानि वाले DME के लिए, एंटी VEGF (रैनिबिज़ुमैब, एफ़िलबर्सैट, बेवेसीज़ुमैब) को अब देखभाल का मानक माना जाता है और इसने लेज़र उपचार की तुलना में 5 वर्ष के दौरान बेहतर परिणाम दिखाए हैं।<sup>148,149</sup> लंबे समय तक काम करने वाले स्टेरॉयड (डेक्सामेथासोन और फ़्लुओसिनोलोन) का इंटरविट्रियल उपयोग इंजेक्शन के संभावित कम बोझ के साथ DME के लिए एंटी VEGF का एक विकल्प है।<sup>150</sup> हालांकि, निम्न दृश्य-तीक्ष्णता और मोतियाबिंद और ग्लूकोमा बढ़ने के संभावित प्रतिकूल प्रभावों के कारण, इंटरविट्रियल स्टेरॉयड का उपयोग DME के लिए बहुत ही कम फ़र्स्ट लाइन चिकित्सा के रूप में किया जाता है।

शल्यचिकित्सीय उपचार, जैसे विट्रेक्टॉमी को लगातार विट्रियस हेमरेज,

ट्रैक्शनल रेटिनल डिटैचमेंट या व्यापक फ़ाइब्रोसिस के लिए निर्दिष्ट किया जा सकता है।<sup>141</sup>

## 6 डायबिटीज़ संबंधी मोतियाबिंद

T1D से ग्रसित लोगों में निदान के समय या इससे पहले भी मोतियाबिंद या कैटरैक्ट लगभग 0.7-3.4% व्याप्ति के साथ होने की सूचना मिली है।<sup>151</sup> इसलिए, यदि दृष्टि संबंधी कोई गड़बड़ी है, तो रेटिनोपैथी की जांच के समय मोतियाबिंद का पता लगाने के लिए आँख की समग्र आरंभिक जांच करने पर भी विचार किया जाना चाहिए।

## 7 युवाओं में डायबिटिक न्यूरोपैथी

युवाओं और वयस्कों में T1D और T2D दोनों के कारण पेरिफेरल नर्वस सिस्टम (PNS) के सोमैटिक और ऑटोनोमिक घटक समान रूप से प्रभावित होते हैं।<sup>152</sup> सर्वाधिक दूरस्थ अंगों तक लंबी दूरी तय करने वाले चुनिंदा तंत्रिका तंतुओं के साथ मेरुडंड के निकट या उसमें मौजूद सेल बॉडी के साथ, PNS की सोमैटिक ब्रांच की अनूठी शारीरिक रचना ऊर्जा स्रोतों में परिवर्तन से प्रभावित होने योग्य PNS को प्रस्तुत करता है, जैसा कि अक्सर डायबिटीज़ में मौजूद होता है।<sup>153,154</sup> माइलिन से मुक्त छोटे तंत्रिका तंतु जो दर्द और तापमान की धारणा को प्रसारित करते हैं, अक्सर डायबिटीज़ में सबसे पहले प्रभावित होते हैं, इसके बाद माइलिन युक्त तंत्रिका तंतुओं को चोट लगती है, जो स्पंदनात्मक और स्थिति के एहसास को व्यक्त करते हैं।<sup>155</sup> कमजोरी युवाओं में देरी से दिखने वाला और बहुत कम दिखने वाला संकेत है।<sup>156</sup> चोट लगने का सर्वाधिक बारंबारता वाला प्रकार प्रोक्सिमल ग्रेडिंट के सिमिट्रिक डिस्टल में होता है, जिसे स्टॉकिंग और ग्लोबल पैटर्न के रूप में जाना जाता है और इसे आम तौर पर डायबिटिक न्यूरोपैथी कहा जाता है।

बच्चों और युवाओं में डायबिटिक न्यूरोपैथी की व्यापकता विभिन्न नैदानिक परीक्षणों के उपयोग के कारण<sup>157</sup> और सबक्लिनिकल न्यूरोपैथी की बारंबार उपस्थिति भिन्न होती है,<sup>158</sup> जिसका पता लगाना चुनौतीपूर्ण होता है। डायबिटीज़ जटिलताओं के महामारी विज्ञान संबंधी पिट्सबर्ग अध्ययन के अनुसार 18 वर्ष से कम आयु के T1D (n = 400) से ग्रसित युवाओं में डायबिटिक न्यूरोपैथी का प्रसार 3% देखा गया है।<sup>159</sup> T1D से ग्रसित व्यक्तियों के व्यापक EURODIAB अध्ययन (n = 3,250) के अनुसार, 15 से 29 वर्ष आयु की श्रेणी में 19% प्रसार देखा गया।<sup>160</sup> ऑस्ट्रेलियन अध्ययन के अनुसार, 11 से 17 वर्ष जितनी कम आयु के T1D से ग्रसित युवाओं (n = 819) में से 14% में रोग अवधि के केवल 2 से 5 वर्ष बाद डायबिटिक न्यूरोपैथी विकसित हुई।<sup>161</sup> युवाओं में डायबिटीज़ के SEARCH अध्ययन के अनुसार, T1D से ग्रसित युवाओं (n = 1,734) में से 7% में डायबिटिक न्यूरोपैथी देखा गया।<sup>162</sup> व्यापकता के अनुमानों में यह परिवर्तनशीलता नियोजित नैदानिक परीक्षण के कारण हो सकती है; T1D (n = 73) से ग्रसित व्यक्तियों के एक छोटे अध्ययन में यह निष्कर्ष पाया गया कि न्यूरोपैथी लक्षणों के अनुसार 4%, असामान्य न्यूरोलॉजिक परीक्षण के अनुसार 36%, तंत्रिका चालन असामान्यताओं के अनुसार 57%, वाइब्रेशन पर्सपेक्शन थ्रेशोल्ड के अनुसार 51% और टेक्टाइल पर्सपेक्शन थ्रेशोल्ड के अनुसार 26% व्याप्ति थी।<sup>157</sup>

T2D में, पीडियाट्रिक T2D की बढ़ती हुई व्याप्ति के साथ समानांतर रूप से हाल के वर्षों में डायबिटिक न्यूरोपैथी की बढ़ती हुई व्याप्ति का समग्र रुझान रहा है।<sup>163-165</sup> SEARCH अध्ययन के अनुसार, T2D वाले 22% युवाओं (n = 258)<sup>11,162</sup> में डायबिटिक न्यूरोपैथी होने की रिपोर्ट की, जबकि TODAY अध्ययन के अनुसार, पुरुषों में 38.5% और महिलाओं में 27.2% डायबिटिक न्यूरोपैथी होने के संचयात्मक प्रकरण की रिपोर्ट की है।<sup>166</sup>

सबसे अधिक बार अध्ययन किया जाने वाला ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी, कार्डियक ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी है,<sup>167</sup> जो कि कार्डियोवस्कुलर मृत्यु दर के लिए एक स्वतंत्र जोखिम कारक है।<sup>168</sup> SEARCH अध्ययन के अनुसार,<sup>169</sup> T1D से ग्रसित युवाओं में (12%) और T2D से ग्रसित युवाओं में (17%) की समान व्याप्ति के साथ कार्डियोवस्कुलर ऑटोनोमिक डिस्फ़ंक्शन के आरंभिक संकेत मिले।<sup>170</sup> T1D (24 वर्ष से कम आयु के) से ग्रसित युवाओं के प्रकाशित अध्ययनों की व्यवस्थित समीक्षा के अनुसार, निदान पद्धति के आधार पर कार्डियक ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी की व्याप्ति 16% से 75% होने का अनुमान लगाया गया है।<sup>171</sup>

## 7.1 युवाओं में डायबिटिक पेरिफेरल न्यूरोपैथी का मूल्यांकन

डायबिटीज़ वाले युवाओं को आरंभ में स्मॉल फ़ाइबर डिस्फ़ंक्शन के कारण उनके पैरों में जलन, चुभन और/या पेरिस्थीसिया अनुभव हुआ। समय बीतने के साथ, बड़े फ़ाइबर की संलग्नता हुई और डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं को सुन्नपन और बहुत कम मामलों में प्रोप्रियोसेप्टिव हानि होने के कारण खराब संतुलन महसूस हुआ।<sup>152,155</sup> यद्यपि वयस्कों के लिए कई लक्षण स्कोर हैं, लेकिन<sup>155</sup> युवाओं में कोई लक्षण मौजूद नहीं है।<sup>172</sup>

### 7.1.1 नैदानिक परीक्षण

शारीरिक परीक्षण में छोटे रेशे के कार्य का बेडसाइड मूल्यांकन, तापमान का आकलन या पैरों में चुभन की अनुभूति होना शामिल होना चाहिए।<sup>173,174,175</sup> कंपन अनुभूति के लिए 128 Hz ट्यूनिंग फ़ोर्क (उच्च विशिष्टता लेकिन निम्न संवेदनशीलता) के साथ और स्पर्श/दबाव की अनुभूति के लिए 10g मोनोफ़िलामेंट के साथ बड़े पैर की उंगली पर बड़े फ़ाइबर फ़ंक्शन का मूल्यांकन किया जाता है।<sup>175</sup> टखने के रिफ़्लेक्स का मूल्यांकन बड़े फ़ाइबर फ़ंक्शन के मूल्यांकन को पूरा करता है।<sup>173,174</sup> कई ऐसे सामान्य नैदानिक उपकरणों होते हैं, जिनका उपयोग युवाओं में डायबिटीज़ न्यूरोपैथी का आकलन करने के लिए किया जाता है।<sup>156</sup> DCCT,<sup>176</sup> SEARCH<sup>162</sup> और TODAY<sup>166</sup> अध्ययन के अनुसार, सभी ने मिशिगन न्यूरोपैथी स्क्रीनिंग उपकरण का उपयोग किया है।<sup>177</sup>

### 7.1.2 मात्रात्मक परीक्षण

मात्रात्मक परीक्षण की बहुत ही कम आवश्यकता होती है और इसका उपयोग मुख्य रूप से अनुसंधान उद्देश्यों के लिए किया जाता है। युवाओं के लिए मात्रात्मक संवेदी परीक्षण मानक मूल विद्यमान हैं।<sup>178-179,157</sup> अन्य उपलब्ध परीक्षणों में छोटे फ़ाइबर फ़ंक्शन के लिए थर्मल पहचान परीक्षण और बायोथेसियोमीटर, पॉकेट-साइज वाइब्रेटिप™ का उपयोग करके बड़े फ़ाइबर फ़ंक्शन के लिए कंपन का आकलन करना शामिल है।<sup>180</sup> एक बार फिर, इनका उपयोग अधिकतर अनुसंधान स्थानों में किया जाता है और परिणामों की व्याख्या करते समय आयु और लिंग संबंधी विशिष्ट सामान्य श्रेणियों को लागू करने की आवश्यकता होती है।

### 7.1.3 तंत्रिका चालन अध्ययन

यदि डायबिटिक न्यूरोपैथी की प्रस्तुति संवेदी लक्षणों और संकेतों और/या मजबूत विषम नैदानिक प्रस्तुति की तुलना में और अधिक स्पष्ट प्रेरकों के साथ असामान्य दिखाई देती है तो तंत्रिका चालन अध्ययन नैदानिक रूप से उपयोगी होते हैं।<sup>181,182,183</sup> युवाओं के लिए तंत्रिका चालन वेग के लिए मानक मान प्रकाशित किए गए हैं।<sup>184</sup>

## 7.2 युवाओं में डायबिटिक ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी का आकलन

ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी कार्डियोवस्कुलर, गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल और स्यूडोमोटर सिस्टम में आराम की अवस्था में हृदय की धड़कन तेज होना, व्यायाम सहन न होना, गैस्ट्रोपेरेसिस और दुष्क्रियाशील पसीने वाली प्रत्युत्तरों के रूप में दिखाई

दे सकती हैं।<sup>152,185</sup> कार्डियोवस्कुलर ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी का कुछ कौशल जैसे गहरी सांस लेना, खड़े होना और वलसाल्वा कौशल की प्रत्युत्तर में बिगड़े हुए HRV या BP में परिवर्तन से पता लगाया जा सकता है; हालांकि, कार्डियोवस्कुलर रिफ़्लेक्स परीक्षण इसका स्वर्ण मानक होता है। HRV के लिए मानक मानों के बारे में आवश्यक रूप से परामर्श करना चाहिए।<sup>186</sup> गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल सिस्टम में ऑटोनोमिक न्यूरोपैथी का पता गैस्ट्रिक एम्पटाइंग सिटिग्राफी से लगाया जा सकता है, जबकि स्यूडोमोटर सिस्टम में थर्मरिगुलेटरी स्वेट टेस्ट और स्यूडो स्कैन का उपयोग किया जा सकता है।<sup>187,188</sup> बाल चिकित्सा प्रैक्टिस में इन नैदानिक जांचों का उपयोग बहुत ही कम किया जाता है।

## 8 मैक्रोवस्कुलर रोग

T1D से ग्रसित लोगों में मृत्यु दर का मुख्य कारण CVD है।<sup>189</sup> T1D से ग्रसित व्यक्तियों में बिना डायबिटीज़ वाले उनके साथियों की तुलना में हृद्वाहिका संबंधी रोगों की शुरुआत जल्दी होती है और उनमें CVD मृत्यु दर भी अधिक होती है।<sup>190</sup> स्वीडिश डायबिटीज़ रजिस्ट्री के हाल ही के डेटा से पता चला है कि 10 वर्ष की आयु से पहले T1D के निदान वाले युवाओं में 26-30 वर्ष की आयु के बीच निदान किए गए लोगों की तुलना में भविष्य में एक्यूट मायोकार्डियल इन्फ़ारक्शन होने का 10 गुना अधिक जोखिम था और सामान्य आबादी की तुलना CVD होने का जोखिम 30 गुना अधिक था।<sup>191</sup>

T1D वाले युवाओं में CVD की स्पष्ट रूप से अभिव्यक्ति, जैसे एनजाइना या मायोकार्डियल इन्फ़ारक्शन होना बहुत ही कम होता है, लेकिन वैकल्पिक उपायों जैसे केरोटिड और महाधमनी इंटिमा-मीडिया की मोटाई (cIMT; aIMT), पल्स वेव की गति, फ्लो मीडिएटेड डायलेशन द्वारा इनके उप-नैदानिक संकेतों का पता लगाया जा सकता है।<sup>192-193-195</sup> जैसा कि बाल्यावस्था में डायबिटीज़ से ग्रस्त हुए युवा वयस्कों में इंट्रावस्कुलर अल्ट्रासाउंड द्वारा cIMT और aIMT की मोटाई और साइलेंट कोरोनरी एथेरोस्क्लेरोसिस को मापे जाने पर प्रदर्शित होता है कि एथेरोस्क्लेरोसिस बचपन और किशोरावस्था से आरंभ होता है।<sup>196</sup>

उपश्रुतम ग्लाइसीमिया, प्रारंभिक वस्कुलर असमान्यताओं और बाद में CVD होने के जोखिम बढ़ने से संबंधित मुख्य परिवर्तनीय जोखिम कारकों में से एक है।<sup>5</sup> हालांकि, अन्य क्रमागत कार्डियोमेटाबोलिक जोखिम कारक जैसे मोटापा, उच्च रक्तचाप और डिस्लिपिडेमिया, गुर्दे की कार्यक्षमता के साथ-साथ गैर-परिवर्तनीय जोखिम कारक जैसे सेक्स और डायबिटीज़ अवधि और जीवनशैली कारक भी CVD जोखिम के लिए उत्तरदायी होते हैं।<sup>5</sup> बिना डायबिटीज़ वाले लोगों की तुलना में डायबिटीज़ से ग्रसित युवाओं में CVD पर उच्च रक्तचाप का बहुत अधिक प्रभाव होता है।<sup>40</sup> BP पर नियंत्रण होने से डायबिटीज़ में हृद्वाहिका की अस्वस्थता और मृत्यु-दर कम होती है।<sup>41</sup> एथेरोस्क्लेरोसिस के आरंभ होने और उसके बढ़ने में कोलेस्ट्रॉल महत्वपूर्ण भूमिका अदा करता है। अच्छी तरह से नियंत्रित T1D सकल रक्त लिपिड में खराबी से संबंधित नहीं है, लेकिन लिपोप्रोटीन के उपवर्गों में परिवर्तन का पता लगाया जा सकता है।<sup>44</sup> इसके विपरीत, बिना डायबिटीज़ वाले युवाओं की तुलना में उपश्रुतम HbA1c सांद्रता वाले युवाओं में एथेरोजेनिक लिपिड प्रोफाइल अधिक होता है, जिसमें HbA1c और टोटल कोलेस्ट्रॉल, LDL-कोलेस्ट्रॉल और नॉन-HDL कोलेस्ट्रॉल और ट्राइग्लाइसेराइड्स के बढ़े हुए स्तरों के बीच एक पॉजिटिव संबंध होता है।<sup>42,197-199</sup> HbA1c लेवल पर ध्यान दिए बगैर, बिना डायबिटीज़ वाले साथियों की तुलना में T1D वाले किशोरों में एपोलिपोप्रोटीन B (apoB) का उच्च स्तर भी दिखता है।<sup>198</sup> T1D वाले वयस्कों और किशोरों में अध्ययन के अनुसार, LDL-कोलेस्ट्रॉल की जांच करने के अलावा, apoB के मापन हेतु एक संभावित अतिरिक्त भूमिका का सुझाव देते हैं। हालांकि, वर्तमान डेटा डायबिटीज़ वाले युवाओं में के लिए वर्तमान लिपिड स्क्रीनिंग से जुड़े दिशा-निर्देशों के लिए apoB स्क्रीनिंग को शामिल करने को न्यायसंगत ठहराने के लिए अपर्याप्त हैं। बढ़े हुए हृद्वाहिका के जोखिम से संबंधित लिपिड में परिवर्तन, T1D

तथा T2D में केंद्रीय मोटापे से भी संबंधित होते हैं।<sup>200</sup>

उच्च BMI, T1D वाले वयस्कों में CVD घटनाओं और मृत्यु की बढ़ी हुई दरों से संबंधित होता है।<sup>201</sup> T1D वाले युवाओं में अधिक वजन होना और मोटापा 9-20% की दर के साथ सामान्य है और यह उच्च LDL-कोलेस्ट्रॉल और ट्राइग्लिसराइड्स और निम्न HDL-कोलेस्ट्रॉल सांद्रता से जुड़े हुए हैं।<sup>202,203</sup>

इंसुलिन प्रतिरोध एक अन्य भली भांति ज्ञात CVD जोखिम कारक है। यह T1D वाले किशोरों में बहुत ही सामान्य है।<sup>204</sup> T1D वाले वयस्कों में, DKD की उपस्थिति और गंभीरता के साथ CVD का जोखिम और संबंधित मृत्यु दर का जोखिम भी बढ़ जाता है।<sup>205</sup> T1D वाले किशोरों के समूहों के नवीनतम डेटा के अनुसार, वाहिका जटिलताओं के प्रारंभिक मार्कर के रूप में AER के मान की पुष्टि की है।<sup>84,206</sup> AdDIT अध्ययन के अनुसार, जनसंख्या वितरण के शीर्ष टरटाइल में एल्बुमिन-क्रिएटिनिन अनुपात (ACR) अधिक cIMT और फ्लो मीडिएटेड डायलेशन और BP से जुड़ा हुआ था।<sup>84</sup>

जीवनशैली के कारक भी CVD के लिए उत्तरदायी हो सकते हैं। इनमें धूम्रपान, शराब का सेवन, निष्क्रिय जीवनशैली और तनाव शामिल होते हैं।<sup>190</sup> हाल ही के अध्ययन के अनुसार, T1D वाले 10% युवाओं ने शराब का सेवन, 10% ने धूम्रपान और 6% ने शराब का सेवन और धूम्रपान दोनों करने के बारे में सूचित किया है।<sup>207</sup> शराब का सेवन न करने वाले और धूम्रपान न करने वाले युवाओं की तुलना में धूम्रपान करने वालों में CVD जोखिम कारकों की काफी अधिक प्रतिशतता दिखाई दी। T1D वाले किशोरों के एक समूह में, स्क्रीनिंग से जुड़े दिशा-निर्देशों के 4-6 लक्ष्यों को प्राप्त करने वालों में कम लक्ष्य प्राप्त करने वालों की तुलना में मैक्रोवस्कुलर रोग के बेहतर सरोगेट मार्कर थे और गैर-डायबिटिक स्वस्थ व्यक्तियों से तुलना के योग्य परिणाम थे।<sup>208</sup>

### 8.1 उच्च रक्तचाप का प्रबंधन

बच्चों और किशोरों (< 13 वर्ष) में उच्च रक्त-चाप को आयु, लिंग और ऊंचाई के लिए 95<sup>वें</sup> प्रतिशतक के बराबर या उससे अधिक को BP के रूप में निर्धारित किया गया है, जबकि बड़े किशोरों (आयु  $\geq$  13 वर्ष) में इसे SBP  $\geq$  130 और/या DBP  $\geq$  80 mmHg के रूप में निर्धारित किया गया है। उन्नत BP (जिसे पहले 'प्री-हाइपरटेंशन' के रूप में जाना जाता था) को उम्र, लिंग या ऊंचाई के लिए  $\geq$  90<sup>th</sup> प्रतिशतक को BP के रूप में परिभाषित किया गया है या 13 वर्ष की उम्र से 120-129/80 mmHg के बीच को BP के रूप में परिभाषित किया गया है।<sup>209</sup> इसी तरह उच्च रक्तचाप को प्रकट करने के लिए, उच्च BP, वयस्क उच्च रक्तचाप से जुड़ा हुआ है।<sup>210,211</sup>

बढ़े हुए BP या उच्च रक्तचाप वाले बच्चों और किशोरों में 3 अलग-अलग दिनों में बढ़े हुए BP की पुष्टि होनी चाहिए। उच्च रक्तचाप की पुष्टि के लिए 24 घंटे तक चलने वाले BP मापकों (ABPM) की अनुशंसा की जाती है। मानक ABPM मान उपलब्ध हैं और परिणामों की व्याख्या करने के लिए इनका उपयोग करना चाहिए।<sup>212</sup>

उन्नत BP वाले बच्चों और किशोरों में, प्रारंभिक उपचार में जीवनशैली में बदलाव शामिल है, जिनमें DASH आहार और प्रति सप्ताह कम से कम 3 से 5 दिन मध्यम से कठोर शारीरिक गतिविधियां (30-60 मिनट प्रति सत्र) शामिल हैं।<sup>210,213,214</sup> यदि जीवनशैली में बदलाव आरंभ करने के 6 महीनों के भीतर BP का लक्ष्य प्राप्त नहीं होता, तो दवाई से उपचार आरंभ करना चाहिए।

जब T1D वाले बच्चों और किशोरों में उच्च रक्तचाप की पुष्टि हो जाती है, तो जीवनशैली में परिवर्तन करने के अलावा, दवाइयों से उपचार करने पर भी विचार करना चाहिए।<sup>209</sup> बच्चों और किशोरों में उच्च रक्तचाप का दवाइयों से उपचार एंजियोटेंसिन कनवर्टिंग एंजाइम (ACE) इन्हिबिटर, एंजियोटेंसिन II रिसेप्टर ब्लॉकर (ARB), लंबे समय तक काम करने वाला कैल्शियम चैनल ब्लॉकर या थियाज़ाइड डाययूरिटिक के साथ आरंभ करना चाहिए। उच्च रक्तचाप और/या एल्बुमिनुरिया वाले बच्चों और किशोरों में ACE इन्हिबिटर के उपयोग की सिफारिश की जाती है, लेकिन ARB का उपयोग किया जा सकता है, यदि ACE इन्हिबिटर सहन नहीं होता (जैसे खांसी के कारण)।<sup>209</sup> अल्पकालिक अध्ययनों के अनुसार, ये बच्चों में प्रभावी और सुरक्षित पाई गई हैं।<sup>109,215,216</sup> जब भी उपचार

आरंभ किया जाता है, तो दोनों दवा वर्गों के संभावित टेराटोजेनिक प्रभावों के कारण प्रजनन परामर्श और प्रभावी जन्म नियंत्रण को लागू करना आवश्यक है। उपचार का लक्ष्य है कि BP निरंतर रूप से आयु, लिंग और ऊंचाई के लिए निरंतर रूप से <90<sup>वां</sup> प्रतिशतक रहे।

### 8.2 डिस्लिपिडेमिया का प्रबंधन

T1D वाले युवाओं में 11 साल की उम्र से डिस्लिपिडेमिया की जांच आरंभ कर देनी चाहिए। यदि हाइपरकोलेस्टेरोलीमिया या प्रारंभिक हृद्वाहिका रोग संबंधी मृत्यु का पारिवारिक इतिहास है, तो जांच जल्दी 2 साल की उम्र से शुरू कर देनी चाहिए। बिना खाली पेट वाले रक्त लिपिड प्रोफाइल के साथ जांच करना उचित है; यदि इसकी रिपोर्ट सामान्य नहीं है (अर्थात् ट्राइग्लिसराइड्स या LDL के स्तर बढ़े हुए हैं) तो खाली पेट के रक्त नमूने के साथ प्रोफाइल जांच करनी चाहिए।<sup>217,218</sup> NHANES III के अध्ययन डेटा से पता चलता है कि बिना खाली पेट की लिपिड जांच का पूर्वानुमानित मान अच्छा है<sup>217</sup> लेकिन डायबिटीज़ से ग्रस्त युवाओं के आंकड़ों का अभाव है।<sup>218</sup> डिस्लिपिडेमिया का उपचार करा रहे डायबिटीज़ से ग्रस्त युवाओं के लिए भी खाली पेट लिपिड कराने के लिए बताया गया है।

उच्च LDL-कोलेस्ट्रॉल को मान > 2.6 mmol/L (100 mg/dL) के रूप में परिभाषित किया गया है।<sup>219</sup> यदि यह मौजूद है तो ग्लाइसीमिया में सुधार करने के लिए हस्तक्षेप करें, इसका प्रबंधन करने के लिए आहार परिवर्तन और व्यायाम में वृद्धि करना इसकी पहली पद्धति होनी चाहिए। आहार संबंधी परिवर्तन संतृप्त वसा को कुल कैलोरी के 7% और आहार कोलेस्ट्रॉल को 200 mg/दिन तक सीमित करते हैं।<sup>220</sup>

पिछले अध्ययनों से पता चला है कि भूमध्यसागरीय शैली के आहार को प्राथमिकता देने वाले आहार विशेषज्ञ के नेतृत्व वाले 6 महीने के कार्यक्रम से LDL-C और गैर-HDL-C के स्तरों में सुधार हुआ है। निरीक्षण के अंतर्गत किए गए व्यायाम कार्यक्रम के प्रभाव का मूल्यांकन करने वाले एक अन्य 6 माह के परीक्षण में डिस्लिपिडेमिया में सुधार दिखाई दिया।<sup>221,222</sup> बेहतर ग्लूकोज़ नियंत्रण, अधिक अनुकूल लिपिड प्रोफाइल से जुड़ा हुआ है लेकिन लिपिड स्तरों को पूरी तरह से पहले की तरह सामान्य करने के लिए अपर्याप्त हो सकता है।<sup>197</sup>

यदि जीवनशैली में 6 महीने के लिए परिवर्तन को लागू करने से LDL-कोलेस्ट्रॉल < 3.4 mmol/L (130 mg/dL) तक कम नहीं होता तो > 10 आयु के बच्चों में स्टेटिन देने पर विचार करना चाहिए और इसका आदर्श लक्ष्य LDL कोलेस्ट्रॉल < 2.6 mmol/L (100 mg/dL) होना चाहिए। डायबिटीज़ वाले वयस्कों में, संवहनी मृत्यु दर, स्ट्रोक और अंग तथा कोरोनरी रिस्कफैक्टरों सहित मुख्य हृद्वाहिकाओं संबंधी रोगों की प्राथमिक और माध्यमिक रोकथाम के लिए स्टेटिन प्रभावी होती है।<sup>223,224</sup> अल्पकालिक परीक्षणों, मुख्य रूप से पारिवारिक हाइपरकोलेस्टेरोलीमिया के संदर्भ में, दिखाया गया है कि सिम्वेस्टेटिन, लोवास्टेटिन और प्रावस्टेटिन बच्चों और किशोरों में प्रभावी और सुरक्षित हैं।<sup>225-227</sup> विकास, युवावस्था की प्रगति, अंतःसावी कार्य मापदंडों, या यकृत या मांसपेशियों के एंजाइमों के संदर्भ में कोई महत्वपूर्ण दुष्प्रभाव नहीं देखा गया।<sup>225-227</sup> AdDIT परीक्षण ने 2-4 साल की अवधि के लिए T1D के इलाज वाले किशोरों में स्टेटिन थेरेपी (एटोरवास्टाटिन) की प्रभावकारिता और सुरक्षा की पुष्टि की।<sup>109</sup> AdDIT परीक्षण में, एटोरवास्टाटिन का उपयोग टोटल, LDL और गैर-HDL कोलेस्ट्रॉल स्तरों में कमी होने के साथ-साथ एपोलिपोप्रोटीन B/एपोलिपोप्रोटीन A अनुपात के उन्नत अनुपात से संबंधित था; हालांकि स्टेटिन उपचार से cIMT या FMD में कोई सुधार नहीं हुआ था।<sup>109,228</sup>

## सन्दर्भ

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* Aug 1994;125(2):177-88. doi:10.1016/s0022-3476(94)70190-3
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* Jan 6 1994;330(1):15-8. doi:10.1056/nejm199401063300103
- Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes care.* Nov 2011;34(11):2368-73. doi:10.2337/dc11-0102
- Majaliwa ES, Munubhi E, Ramaiya K, et al. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes care.* Sep 2007;30(9):2187-92. doi:10.2337/dc07-0594
- Urbina EM, Isom S, Bell RA, et al. Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Heart Assoc.* Jul 2 2019;8(13):e010150. doi:10.1161/JAHA.118.010150
- Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* Mar 2017;34(3):380-386. doi:10.1111/dme.13124
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine.* Apr 13 2017;376(15):1419-1429. doi:10.1056/NEJMoa1610187
- TÖNnies T, Saydah S, Isom S, et al. 156-OR: Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged <20 Years through 2060. *Diabetes.* 2021;70(Supplement 1)doi:10.2337/db21-156-OR
- RISE Consortium, RISE Consortium Investigators. Effects of Treatment of Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes With Metformin Alone or in Combination With Insulin Glargine on beta-Cell Function: Comparison of Responses In Youth And Adults. *Diabetes.* Jun 9 2019;68(8):1670-1680. doi:10.2337/db19-0299
- RISE Consortium. Impact of Insulin and Metformin Versus Metformin Alone on beta-Cell Function in Youth With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* Aug 2018;41(8):1717-1725. doi:10.2337/dc18-0787
- Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA.* Feb 28 2017;317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686
- TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural. *Diabetes care.* Jun 2013;36(6):1735-41. doi:10.2337/dc12-2420
- Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, et al. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* May 2016;39(5):823-9. doi:10.2337/dc15-0991
- RISE Consortium. Lack of Durable Improvements in beta-Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* Sep 2019;42(9):1742-1751. doi:10.2337/dc19-0556
- Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Hafez M, Shehadeh N, Novo Nordisk Pediatric Type 2 Diabetes Global Expert P. Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people-A literature review. *Pediatr Diabetes.* Mar 2020;21(2):158-172. doi:10.1111/pedi.12953
- Today Study Group, Bjornstad P, Drews KL, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Jul 29 2021;385(5):416-426. doi:10.1056/NEJMoa2100165
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* Sep 30 1993;329(14):977-86. doi:10.1056/nejm199309303291401
- Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England journal of medicine.* Feb 10 2000;342(6):381-9. doi:10.1056/nejm200002103420603
- Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Jama.* Oct 22 2003;290(16):2159-67. doi:10.1001/jama.290.16.2159
- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes.* May 2010;59(5):1244-53. doi:10.2337/db09-1216
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine.* Dec 22 2005;353(25):2643-53. doi:10.1056/NEJMoa052187
- Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes care.* May 2016;39(5):686-93. doi:10.2337/dc15-1990
- Sauder KA, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Co-occurrence of early diabetes-related complications in adolescents and young adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* Jan 2019;3(1):35-43. doi:10.1016/S2352-4642(18)30309-2
- Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Olafsdottir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ.* Aug 28 2019;366:14894. doi:10.1136/bmj.14894
- Amin R, Widmer B, Prevost AT, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* Mar 29 2008;336(7646):697-701. doi:10.1136/bmj.39478.378241.BE
- Benitez-Aguirre P, Craig ME, Cass HG, et al. Sex differences in retinal microvasculature through puberty in type 1 diabetes: are girls at greater risk of diabetic microvascular complications? *Investigative ophthalmology & visual science.* Dec 4 2014;56(1):571-7. doi:10.1167/iov.14-15147
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes care.* Apr 2003;26(4):1224-9. doi:10.2337/diacare.26.4.1224
- Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes.* Feb 2014;15(1):18-26. doi:10.1111/pedi.12112
- Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* Jun 2005;22(6):711-8. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01527.x
- Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, et al. A Validated Prediction Model for End-Stage Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes care.* Apr 2021;44(4):901-907. doi:10.2337/dc20-2586
- Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia.* Apr 2008;51(4):554-61. doi:10.1007/s00125-007-0921-8
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes care.* Jul 2013;36(7):2035-7. doi:10.2337/dc12-1959
- Jones S, Khanolkar AR, Gevers E, Stephenson T, Amin R. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000625. doi:10.1136/bmjdr-2018-000625
- Kim G, Divers J, Fino NF, et al. Trends in prevalence of cardiovascular risk factors from 2002 to 2012 among youth early in the course of type 1 and type 2 diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes.* Sep 2019;20(6):693-701. doi:10.1111/pedi.12846
- Shah AS, Dabelea D, Talton JW, et al. Smoking and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Cardiovascular Disease Study. *J Pediatr.* Jul 2014;165(1):110-6. doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.024
- Gay EC, Cai Y, Gale SM, et al. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes care.* Aug 1992;15(8):947-52. doi:10.2337/diacare.15.8.947

37. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. Sep 12 2002;347(11):797-805. doi:10.1056/NEJMoa013410
38. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. Jun 2009;52(6):1173-81. doi:10.1007/s00125-009-1327-6
39. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *Bmj*. Aug 26 2008;337:a918. doi:10.1136/bmj.a918
40. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*. Feb 1993;16(2):434-44. doi:10.2337/diacare.16.2.434
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet (London, England)*. Jun 13 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6
42. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. Apr 2009;32(4):658-63. doi:10.2337/dc08-1641
43. Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care*. Oct 2007;30(10):2523-8. doi:10.2337/dc07-0282
44. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney international*. Sep 2003;64(3):817-28. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00164.x
45. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine*. May 4 1989;320(18):1161-5. doi:10.1056/nejm198905043201801
46. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Acerini CL, et al. Maternal but not paternal association of ambulatory blood pressure with albumin excretion in young offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):366-71. doi:10.2337/dc09-1152
47. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Owen K, et al. Clustering of cardio-metabolic risk factors in parents of adolescents with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes*. Dec 2017;18(8):947-954. doi:10.1111/pedi.12515
48. Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes care*. Sep 2006;29(9):2072-7. doi:10.2337/dc06-0239
49. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2007;18(1):235-43. doi:10.1681/ASN.2006040394
50. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients : role of BMI. *Diabetes care*. Apr 2002;25(4):798-9. doi:10.2337/diacare.25.4.798
51. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. Jul 2005;28(7):1649-55. doi:10.2337/diacare.28.7.1649
52. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes care*. Dec 2017;40(12):1756-1762. doi:10.2337/dc16-2523
53. Tommerdahl KL, Baumgartner K, Schafer M, et al. Impact of Obesity on Measures of Cardiovascular and Kidney Health in Youth With Type 1 Diabetes as Compared With Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. Mar 2021;44(3):795-803. doi:10.2337/dc20-1879
54. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *American journal of epidemiology*. Jan 1 1993;137(1):74-81. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116604
55. Pham-Short A, K CD, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in a young people with coeliac disease and diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Feb 2014;31(2):208-12. doi:10.1111/dme.12329
56. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Diabetes care*. May 2015;38(5):801-7. doi:10.2337/dc14-0683
57. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. Nov 2010;53(11):2312-9. doi:10.1007/s00125-010-1860-3
58. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. Jul 2009;58(7):1651-8. doi:10.2337/db08-1543
59. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. Jan 6 2015;313(1):37-44. doi:10.1001/jama.2014.16425
60. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. May 1983;32 Suppl 2:64-78. doi:10.2337/diab.32.2.s64
61. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet (London, England)*. Oct 21 1995;346(8982):1080-4. doi:10.1016/s0140-6736(95)91747-0
62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. Oct 2020;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
63. Colombo M, McGurnaghan SJ, Bell S, et al. Predicting renal disease progression in a large contemporary cohort with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. Mar 2020;63(3):636-647. doi:10.1007/s00125-019-05052-z
64. Helve J, Sund R, Arffman M, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. Mar 2018;41(3):434-439. doi:10.2337/dc17-2364
65. Costacou T, Orchard TJ. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 Years of Type 1 Diabetes: The Effects of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. *Diabetes care*. Mar 2018;41(3):426-433. doi:10.2337/dc17-1118
66. Maahs DM, Snively BM, Bell RA, et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes care*. Oct 2007;30(10):2593-8. doi:10.2337/dc07-0450
67. Kahkoska AR, Isom S, Divers J, et al. The early natural history of albuminuria in young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. Dec 2018;32(12):1160-1168. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.018
68. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes*. Jul 2005;54(7):2164-71. doi:10.2337/diabets.54.7.2164
69. Cioana M, Deng J, Hou M, et al. Prevalence of Hypertension and Albuminuria in Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. Apr 1 2021;4(4):e216069. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.6069
70. Wicklow BA, Sellers EAC, Sharma AK, et al. Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First Nations and Non-First Nations Offspring. *JAMA Pediatr*. Aug 1 2018;172(8):724-731. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1201
71. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes*. Sep 1998;47(9):1489-93. doi:10.2337/diabets.47.9.1489
72. Huria T, Pitama SG, Beckert L, et al. Reported sources of health inequities in Indigenous Peoples with chronic kidney disease: a systematic review of quantitative studies. *BMC Public Health*. Jul 23 2021;21(1):1447. doi:10.1186/s12889-021-11180-2
73. Dart A. Sociodemographic determinants of chronic kidney disease in

- Indigenous children. *Pediatr Nephrol*. Mar 2022;37(3):547-553. doi:10.1007/s00467-021-05110-y
74. Narva AS. The spectrum of kidney disease in American Indians. *Kidney Int Suppl*. Feb 2003;(83):S3-7. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s83.2.x
  75. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. Jan 1 2017;32(1):97-110. doi:10.1093/ndt/gfw070
  76. Sellers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, Gibson IW, Birk PE, Ogborn M. Macroalbuminuria and renal pathology in First Nation youth with type 2 diabetes. *Diabetes care*. May 2009;32(5):786-90. doi:10.2337/dc08-1828
  77. Gorman D, Sochetti E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. Mar 1999;134(3):333-7. doi:10.1016/s0022-3476(99)70459-2
  78. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Nov 7 2016;11(11):1969-1977. doi:10.2215/cjn.02870316
  79. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Nov 10 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/s0140-6736(12)61350-6
  80. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care*. Dec 2000;23(12):1811-5. doi:10.2337/diacare.23.12.1811
  81. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes*. Mar 24 2011;doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
  82. Zabeen B, Nahar J, Islam N, Azad K, Donaghue K. Risk Factors Associated with Microalbuminuria in Children and Adolescents with Diabetes in Bangladesh. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. Jan-Feb 2018;22(1):85-88. doi:10.4103/ijem.IJEM\_269\_17
  83. Marcovecchio ML, Woodside J, Jones T, et al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT): urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments. *Diabetes care*. 2014;37(3):805-13. doi:10.2337/dc13-1634
  84. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Armitage J, et al. Renal and Cardiovascular Risk According to Tertiles of Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio: The Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT). *Diabetes care*. Sep 2018;41(9):1963-1969. doi:10.2337/dc18-1125
  85. Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: a natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT) observational cohort. *Diabetologia*. May 2022;65(5):872-878. doi:10.1007/s00125-022-05661-1
  86. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*. Aug 2010;21(8):1355-60. doi:10.1681/asn.2010010063
  87. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes care*. Nov-Dec 1988;11(10):840-5. doi:10.2337/diacare.11.10.840
  88. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *The New England journal of medicine*. Feb 9 1984;310(6):356-60. doi:10.1056/nejm198402093100605
  89. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care*. 2014;37(1):226-34. doi:10.2337/dc13-0985
  90. Penno G, Russo E, Garofolo M, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. Jun 2017;60(6):1102-1113. doi:10.1007/s00125-017-4251-1
  91. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. 2003;348(23):2285-2293. doi:10.1056/NEJMoa021835
  92. Boettcher C, Utsch B, Galler A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rates Calculated by New and Old Equations in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes-What to Do With the Results? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:52. doi:10.3389/fendo.2020.00052
  93. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*. Apr 2021;99(4):948-956. doi:10.1016/j.kint.2020.10.047
  94. Gaebel K, White CA, Mahmud FH, et al. Evaluation of novel glomerular filtration rate estimation equations in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. Jan 2022;36(1):108081. doi:10.1016/j.jdiacomp.2021.108081
  95. Dart AB, McGavock J, Sharma A, Chateau D, Schwartz GJ, Blydt-Hansen T. Estimating glomerular filtration rate in youth with obesity and type 2 diabetes: the iCARE study equation. *Pediatr Nephrol*. Sep 2019;34(9):1565-1574. doi:10.1007/s00467-019-04250-6
  96. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Sep 2000;36(3):646-61. doi:10.1053/ajkd.2000.16225
  97. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *British medical journal (Clinical research ed)*. Jun 6 1987;294(6585):1443-7. doi:10.1136/bmj.294.6585.1443
  98. Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney international*. Feb 2015;87(2):417-26. doi:10.1038/ki.2014.206
  99. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Dec 12 2012;12:CD004136. doi:10.1002/14651858.CD004136.pub3
  100. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2005;(4):Cd004136. doi:10.1002/14651858.CD004136.pub2
  101. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Bmj*. Oct 24 2013;347:f6008. doi:10.1136/bmj.f6008
  102. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 18 2006;2006(4):Cd006257. doi:10.1002/14651858.Cd006257
  103. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. Jul 2 2009;361(1):40-51.
  104. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj*. Feb 11 2016;352:i438. doi:10.1136/bmj.i438
  105. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of internal medicine*. Mar 6 2001;134(5):370-9. doi:10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009
  106. Izzo JL, Jr., Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. Sep 2011;13(9):667-75. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x
  107. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Bmj*. Oct 9 2004;329(7470):828. doi:10.1136/bmj.329747000.000000.7C
  108. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. Aug 2012;60(2):444-50. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196352
  109. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Nov 2 2017;377(18):1733-1745. doi:10.1056/NEJMoa1703518
  110. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. Nov 16 2020;doi:10.1056/NEJMoa2030186
  111. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and

- meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Nov 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6
112. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Aug 31 2017;377(9):839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011
  113. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Jul 28 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920
  114. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* Nov 2008;115(11):1859-68. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023
  115. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* Sep 2014;15 Suppl 20:257-69. doi:10.1111/peidi.12180
  116. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* Sep 2003;110(9):1677-82. doi:10.1016/s0161-6420(03)00475-5
  117. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature reviews Disease primers.* Mar 17 2016;2:16012. doi:10.1038/nrdp.2016.12
  118. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes care.* Mar 2013;36(3):631-7. doi:10.2337/dc12-0863
  119. Elgemaï E, Zeriban N, Soliman S. Prevalence of diabetic retinopathy among children with type 1 diabetes mellitus treated by insulin. *Original Article.* July 1, 2018 2018;19(3):196-200. doi:10.4103/djo.Djo\_15\_18
  120. Ferm ML, DeSalvo DJ, Pritchett LM, Sickler JK, Wolf RM, Channa R. Clinical and Demographic Factors Associated With Diabetic Retinopathy Among Young Patients With Diabetes. *JAMA Netw Open.* Sep 1 2021;4(9):e2126126. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26126
  121. Zabeen B, Khaled MZ, Husain L, et al. Risk factors associated with retinopathy in young people with type 1 diabetes in Bangladesh. *Endocrinology, diabetes & metabolism.* Apr 2021;4(2):e00197. doi:10.1002/edm2.197
  122. Bratina N, Auzanneau M, Birkebaek N, et al. Differences in retinopathy prevalence and associated risk factors across 11 countries in three continents: A cross-sectional study of 156,090 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Sep 13 2022;doi:10.1111/peidi.13416
  123. Huo B, Steffen AT, Swan K, Sikes K, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Clinical outcomes and cost-effectiveness of retinopathy screening in youth with type 1 diabetes. *Diabetes care.* Feb 2007;30(2):362-3. doi:10.2337/dc06-1824
  124. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, Ying GS, Binenbaum G. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology.* Dec 2015;122(12):2457-64. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.010
  125. Beauchamp G, Boyle CT, Tamborlane WV, et al. Treatable Diabetic Retinopathy Is Extremely Rare Among Pediatric T1D Exchange Clinic Registry Participants. *Diabetes care.* Dec 2016;39(12):e218-e219. doi:10.2337/dc16-1691
  126. Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology.* Apr 2017;124(4):424-430. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.031
  127. Wang SY, Andrews CA, Gardner TW, Wood M, Singer K, Stein JD. Ophthalmic Screening Patterns Among Youths With Diabetes Enrolled in a Large US Managed Care Network. *JAMA ophthalmology.* May 1 2017;135(5):432-438. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0089
  128. Scanlon PH, Stratton IM, Bachmann MO, Jones C, Leese GP. Risk of diabetic retinopathy at first screen in children at 12 and 13 years of age. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* Dec 2016;33(12):1655-1658. doi:10.1111/dme.13263
  129. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* Jul 1998;116(7):874-86. doi:10.1001/archophth.116.7.874
  130. Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB. Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes care.* May-Jun 1981;4(3):360-5. doi:10.2337/diacare.4.3.360
  131. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. *Diabetic retinopathy during pregnancy.* *Ophthalmology.* Nov 1996;103(11):1815-9. doi:10.1016/s0161-6420(96)30421-1
  132. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *The British journal of ophthalmology.* Mar 1997;81(3):249-51. doi:10.1136/bjo.81.3.249
  133. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* Apr 2011;129(4):435-44. doi:10.1001/archophthalmol.2010.319
  134. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, et al. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology.* May 2015;122(5):949-56. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.008
  135. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology.* Apr 1 2017;135(4):306-312. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.5877
  136. Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetics and Diabetic Retinopathy. *J Clin Med.* Jun 3 2020;9(6):doi:10.3390/jcm9061723
  137. Allen DW, Liew G, Cho YH, et al. *Thirty-Year Time Trends in Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Youth With Type 1 Diabetes.* *Diabetes Care.* May 20 2022;doi:10.2337/dc21-1652
  138. Graves LE, Pryke AF, Cho YH, et al. Sight-threatening retinopathy in nine adolescents with early onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Dec 2021;22(8):1129-1134. doi:10.1111/peidi.13265
  139. DCCT EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Apr 20 2017;376(16):1507-1516. doi:10.1056/NEJMoa1612836
  140. Januszewski AS, Velayutham V, Benitez-Aguirre PZ, et al. Optimal Frequency of Retinopathy Screening in Adolescents With Type 1 Diabetes-Markov Modeling Approach Based on 30 Years of Data. *Diabetes care.* Aug 17 2022;doi:10.2337/dc22-0071
  141. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama.* Aug 22 2007;298(8):902-16. doi:10.1001/jama.298.8.902
  142. Mitchell P, Foran S. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy Australian Diabetes Society for the Department of Health and Ageing 2008. [https://www.optometry.org.au/wp-content/uploads/Professional\\_support/Guidelines/nhmrc\\_diabetic\\_guidelines.pdf](https://www.optometry.org.au/wp-content/uploads/Professional_support/Guidelines/nhmrc_diabetic_guidelines.pdf)
  143. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* Jul 1981;88(7):583-600.
  144. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1996;94:505-37.
  145. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* Jun 3 2017;389(10085):2193-2203. doi:10.1016/s0140-6736(17)31193-5
  146. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology.* Oct 1 2018;136(10):1138-1148. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3255
  147. Maguire MG, Liu D, Glassman AR, et al. Visual Field Changes Over 5 Years in Patients Treated With Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology.* Mar 1 2020;138(3):285-293. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.5939
  148. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine.* Mar 26 2015;372(13):1193-203. doi:10.1056/NEJMoa1414264
  149. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema.

- Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2017;5(2):143-155. doi:10.1016/S2213-8587(16)30052-3
150. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* Oct 2014;121(10):1904-14. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024
  151. Šimunović M, Paradžik M, Škrabić R, Unić I, Bućan K, Škrabić V. Cataract as Early Ocular Complication in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *International journal of endocrinology.* 2018;2018:6763586. doi:10.1155/2018/6763586
  152. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers.* Jun 13 2019;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
  153. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* Mar 22 2017;93(6):1296-1313. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.005
  154. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. *Diabetic neuropathy: what does the future hold?* *Diabetologia.* May 2020;63(5):891-897. doi:10.1007/s00125-020-05085-9
  155. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadóttir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain.* Jul 28 2021;144(6):1632-1645. doi:10.1093/brain/awab079
  156. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, Callaghan BC, Feldman EL. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors. *Pediatr Diabetes.* Mar 2021;22(2):132-147. doi:10.1111/pedi.13153
  157. Nelson D, Mah JK, Adams C, et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Dec 2006;7(6):305-10. doi:10.1111/j.1399-5448.2006.00208.x
  158. Meh D, Denislic M. Subclinical neuropathy in type I diabetic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Jun 1998;109(3):274-80. doi:10.1016/s0924-980x(98)00017-4
  159. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* Nov 1989;38(11):1456-61. doi:10.2337/diab.38.11.1456
  160. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* Nov 1996;39(11):1377-84. doi:10.1007/s001250050586
  161. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes.* Dec 2011;12(8):682-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
  162. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care.* Sep 2017;40(9):1226-1232. doi:10.2337/dc17-0179
  163. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes care.* Feb 2014;37(2):402-8. doi:10.2337/dc13-1838
  164. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes care.* Dec 2014;37(12):3336-44. doi:10.2337/dc14-0574
  165. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* May 7 2014;311(17):1778-86. doi:10.1001/jama.2014.3201
  166. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 2 Diabetes: Results From the TODAY Study. *Diabetes care.* Oct 29 2021;doi:10.2337/dc21-1074
  167. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* Jun 9 2009;119(22):2886-93. doi:10.1161/circulationaha.108.837369
  168. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Front Neurosci.* 2018;12:591. doi:10.3389/fnins.2018.00591
  169. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes care.* Jan 2013;36(1):157-62. doi:10.2337/dc12-0463
  170. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, et al. *Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study.* *Pediatr Diabetes.* Jun 2018;19(4):680-689. doi:10.1111/pedi.12633
  171. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes.* Jun 2013;14(4):239-48. doi:10.1111/pedi.12039
  172. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care.* Jan 2020;43(Suppl 1):S163-s182. doi:10.2337/dc20-S013
  173. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* Oct 2018;19 Suppl 27:262-274. doi:10.1111/pedi.12742
  174. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* Jan 2017;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042
  175. Hirschfeld G, von Glischinski M, Blankenburg M, Zernikow B. Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review. *Pediatrics.* May 2014;133(5):e1324-30. doi:10.1542/peds.2013-3645
  176. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* May 2020;69(5):1000-1010. doi:10.2337/db19-1046
  177. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care.* Nov 1994;17(11):1281-9. doi:10.2337/diacare.17.11.1281
  178. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, et al. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain.* Apr 2010;149(1):76-88. doi:10.1016/j.pain.2010.01.011
  179. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, et al. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* Nov 2012;29(11):1425-32. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03685.x
  180. Bowling FL, Abbott CA, Harris WE, Atanasov S, Malik RA, Boulton AJ. A pocket-sized disposable device for testing the integrity of sensation in the outpatient setting. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* Dec 2012;29(12):1550-2. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03730.x
  181. Höllner I, Haslinger V, Lüttsch J, et al. Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol.* Sep 2013;49(3):171-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.014
  182. Walter-Höllner I, Barbarini DS, Lüttsch J, et al. *High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study.* *Pediatr Neurol.* Mar 2018;80:51-60. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017
  183. Lee SS, Han HS, Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* Dec 2010;11(8):521-8. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00636.x
  184. Hyllienmark L, Ludvigsson J, Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Oct 1995;97(5):208-14. doi:10.1016/0013-4694(95)00092-d
  185. Agochukwu-Mmonu N, Pop-Busui R, Wessells H, Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci.* Dec 2020;229:102736. doi:10.1016/j.autneu.2020.102736
  186. Eyre EL, Fisher JP, Smith EC, Wagenmakers AJ, Matyka KA. Ethnicity and long-term heart rate variability in children. *Arch Dis Child.* Apr 2013;98(4):292-8. doi:10.1136/archdischild-2012-302266
  187. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Dec 2019;7(12):938-948. doi:10.1016/s2213-8587(19)30081-6
  188. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther.* Jul 2018;9(Suppl 1):1-42. doi:10.1007/s13300-018-0454-9



189. Sharma H, Lencioni M, Narendran P. Cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019:28–34. .
190. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. *Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment?* *Lancet Diabetes Endocrinol*. Oct 2018;6(10):809-820. doi:10.1016/S2213-8587(18)30035-4
191. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet (London, England)*. Aug 11 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/s0140-6736(18)31506-x
192. Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. Sep 2019;20(6):668-677. doi:10.1111/pedi.12874
193. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Feb 2010;156(2):237-41. doi:10.1016/j.jpeds.2009.08.036
194. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. *Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes*. *Diabetes*. Feb 2002;51(2):493-8. doi:10.2337/diabetes.51.2.493
195. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. Apr 13 2004;109(14):1750-5. doi:10.1161/01.Cir.0000124725.46165.2c
196. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. Aug 2002;51(8):2637-41.
197. Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., et al. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr*. Jan 2013;162(1):101-7 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.06.006
198. Guy J, Ogen L, Wadwa RP, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes care*. Mar 2009;32(3):416-20. doi:10.2337/dc08-1775
199. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes care*. Mar 2003;26(3):810-8. doi:10.2337/diacare.26.3.810
200. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Oct 2001;18(10):786-96. doi:10.1046/j.0742-3071.2001.00571.x
201. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes care*. Jul 2019;42(7):1297-1304. doi:10.2337/dc18-1446
202. Flokas ME, Zeymo A, Mete M, Anhalt H, Rother KI, Gourgari E. *Overweight and obese children with optimal control in the T1D Exchange Registry: How are they different from lean children with optimal control?* *J Diabetes Complications*. Apr 2020;34(4):107513. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.107513
203. Phelan H, Foster NC, Schwandt A, et al. Longitudinal trajectories of BMI z-score: an international comparison of 11,513 Australian, American and German/Austrian/Luxembourgian youth with type 1 diabetes. *Pediatr Obes*. Feb 2020;15(2):e12582. doi:10.1111/ijpo.12582
204. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, E. C-Q. *Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans*. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd; 2019:1449-55.
205. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes*. Feb 2019;68(2):409-419. doi:10.2337/db18-0515
206. Marcovecchio ML, Dalton RN, Daneman D, et al. A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. Jul 2019;15(7):429-435. doi:10.1038/s41574-019-0198-2
207. Valerio G, Mozzillo E, Zito E, et al. Alcohol consumption or cigarette smoking and cardiovascular disease risk in youth with type 1 diabetes. *Acta diabetologica*. Dec 2019;56(12):1315-1321. doi:10.1007/s00592-019-01415-5
208. Bjornstad P, Pyle L, Nguyen N, et al. Achieving International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes and American Diabetes Association clinical guidelines offers cardiorenal protection for youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Feb 2015;16(1):22-30. doi:10.1111/pedi.12252
209. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. Sep 2017;140(3)doi:10.1542/peds.2017-1904
210. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. Dec 2015;66(6):1108-15. doi:10.1161/hypertensionaha.115.05831
211. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. Jun 24 2008;117(25):3171-80. doi:10.1161/circulationaha.107.730366
212. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. Feb 1997;130(2):178-84. doi:10.1016/s0022-3476(97)70340-8
213. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition*. Jan 14 2015;113(1):1-15. doi:10.1017/s0007114514003341
214. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Dietary Pattern Is Associated with Reduced Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Pediatr*. Jul 2016;174:178-184.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.077
215. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *Journal of clinical pharmacology*. Aug 2002;42(8):870-80. doi:10.1177/009127002401102786
216. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *American journal of hypertension*. Oct 2003;16(10):795-800. doi:10.1016/s0895-7061(03)00900-2
217. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation*. Aug 12 2014;130(7):546-53. doi:10.1161/circulationaha.114.010001
218. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical chemistry*. Jul 2016;62(7):930-46. doi:10.1373/clinchem.2016.258897
219. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. Oct 2014;37(10):2843-63. doi:10.2337/dc14-1720
220. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. Dec 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56. doi:10.1542/peds.2009-2107C
221. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *Journal of endocrinological investigation*. Feb 2012;35(2):160-8. doi:10.3275/7755
222. Salem MA, AboElAsrar MA, Elbarbary NS, Elhilaly RA, Refaat YM. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetology & metabolic syndrome*. Jul 11 2010;2(1):47. doi:10.1186/1758-5996-2-47
223. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Jan 12 2008;371(9607):117-25.

- doi:10.1016/s0140-6736(08)60104-x
224. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. Jun 14 2003;361(9374):2005-16. doi:10.1016/s0140-6736(03)13636-7
225. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. *Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial*. *Jama*. Jul 21 2004;292(3):331-7. doi:10.1001/jama.292.3.331
226. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*. Jan 13 1999;281(2):137-44. doi:10.1001/jama.281.2.137
227. Langslet G, Breazna A, Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. Sep-Oct 2016;10(5):1153-1162.e3. doi:10.1016/j.jacl.2016.05.010
228. Chiesa ST, Marcovecchio ML, Benitez-Aguirre P, et al. Vascular Effects of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Statins in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. Dec 2020;76(6):1734-1743. doi:10.1161/hypertensionaha.120.15721