

## Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

# Complicaciones microvasculares y macrovasculares en niños y adolescentes con diabetes

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

**Autor correspondiente:** 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

**Conflictos de intereses:** PB ha prestado asesoría a AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk y Horizon Pharma. PB desempeña funciones en las juntas directivas de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y XORTX. RPW ha recibido apoyo para investigación de parte de Dexcom, Eli Lilly & Co y Tandem Diabetes Care. RPW ha trabajado en una junta asesora para Dompe.

## 1. QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE

1. Incorporación de recomendaciones de evaluación y tratamiento ante complicaciones vasculares en casos de diabetes tipo 2 (DT2).
2. Actualización de los límites de las proporciones entre albúmina y creatinina en orina (PAC) para el diagnóstico de albuminuria elevada.
3. Recomendación de monitoreo de VFGe en personas jóvenes con diabetes.
4. Cambios en la frecuencia de evaluación de la retinopatía para la diabetes tipo 1 (DT1).

## 2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

Evaluación y prevención de complicaciones.

### 2.1 Prevención

- Los niños y adolescentes con diabetes deben recibir educación y tratamiento intensivos para prevenir o retrasar la aparición y la evolución de las complicaciones vasculares. **A**
- Lograr los objetivos glucémicos reducirá el riesgo de aparición y evolución de complicaciones vasculares por diabetes. **A**
- Hay que hacer una evaluación de complicaciones vasculares antes de un embarazo y en cada trimestre de este. **B**

### 2.2 lbuminuria

- La evaluación de albuminuria elevada en casos de DT1 debe comenzar en la pubertad, o a partir de los 11 años, lo que ocurra antes, con una diabetes de 2-5 años de duración, y de ahí en adelante hay que reiterarla una vez por año. **B**
- La evaluación de albuminuria elevada en casos de DT2 debe empezar en el momento del diagnóstico de diabetes y reiterarse de ahí en adelante una vez por año. **B**

- Tener en cuenta la confirmación de una albuminuria constantemente elevada en una muestra de la primera orina de la mañana para detectar la proporción entre albúmina y creatinina en orina (PAC) y así descartar una proteinuria ortostática. **E**
- Debido a su variabilidad biológica, se recomienda usar 2 de 3 muestras de orina en un período de 3-6 meses como evidencia de albuminuria elevada. Los factores de confusión son el ejercicio, la menstruación, las infecciones de las vías urinarias, la fiebre, las nefropatías no diabéticas y la hiperglucemia evidente. Se recomienda repetir las pruebas de evaluación con resultados anormales, porque la albuminuria elevada puede ser transitoria. **E**
- Tener en cuenta la evaluación de VFGe en casos de DT1, desde la pubertad o a partir de los 11 años, lo que ocurra antes, con una diabetes de 2-5 años de duración. **E**
- En jóvenes con DT2, tener en cuenta la evaluación de VFGe a partir del diagnóstico de diabetes. **E**
- Tener en cuenta los análisis de detección de nefropatía no diabética en todos los niños y adolescentes con DT2 o DT1 e insuficiencia renal crónica (IRC) de estadio A3 (PACO >300 mg/g o 30 mg/mmol) o G2-5 (VFGe <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), incluyendo análisis de orina, ecografía renal y análisis de diagnóstico inmunitario. **E**
- Optimizar la glucemia para prevenir la aparición y la evolución de la albuminuria. **B**
- Optimizar la presión arterial (PA) para prevenir la aparición y la evolución de la albuminuria. **B**
- Tener en cuenta la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) a adolescentes con albuminuria elevada persistente para evitar que evolucione a una proteinuria. **E**
- Controlar los cambios en la PA, la creatinina en plasma y el potasio dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la administración de un inhibidor de la ECA o de un ARA, y una vez por año de ahí en adelante. **E**
- Tener en cuenta no administrar inhibidores de la ECA ni ARA durante episodios de deshidratación y CAD. **E**
- Hay que ofrecer orientación sobre anticoncepción a mujeres pospuberales con diabetes que reciban tratamiento con inhibidores de la ECA o con un ARA, debido a la posible teratogenicidad. **E**

### 2.3 Retinopatía

- La evaluación de la retinopatía diabética (RD) debe empezar en la pubertad, o a partir de los 11 años, en el caso de diabetes de 2-5 años de duración. **B**
- La evaluación de la RD debe empezar en el momento del diagnóstico de la diabetes. **C**
- La evaluación de la RD debe llevarla a cabo un oftalmólogo, un optometrista o un observador capacitado y con experiencia, con dilatación de pupilas y mediante un examen de biomicroscopía o una fotografía de fondo de ojo. **B**
- Para quienes hace menos de 10 años que tienen diabetes, DR leve y no proliferativa (RDNP, es decir, solo microaneurismas) y objetivos glucémicos óptimos, se recomiendan evaluaciones de valoración cada 2 años. La frecuencia de evaluación de la retinopatía se puede reducir a 3 años si no hubiera retinopatía en la primera evaluación,

pero tal vez deba ser más frecuente si hubiera características de alto riesgo de pérdida de visión. **E**

- Debido al posible empeoramiento de la RD en las personas con diabetes y glucemia subóptima de larga duración que luego mejora rápidamente, se recomienda el monitoreo oftalmológico antes de empezar un tratamiento intensivo, y cada 3 meses durante 6 a 12 meses de ahí en adelante, en particular si la RDNP es moderada o ha empeorado en el momento de la intensificación. **E**
- Se recomienda la remisión inmediata de las personas jóvenes con diabetes con retinopatía que amenace la visión (RDNP grave o que empeora, o edema macular diabético [EMD]) a un oftalmólogo con experiencia en el manejo de la RD. **A**
- El tratamiento con láser e inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-vascular endothelial growth factor, VEGF) reduce el ritmo de pérdida visual en las personas que se encuentran en etapas de la retinopatía que amenazan su visión (RDNP grave o que empeora, o EMD). **A**

**Tabela 1.** Recomendaciones de evaluación de complicaciones vasculares.

	¿Cuándo empezar a evaluar?	Métodos de evaluación
<b>Nefropatía</b>	<b>DT1:</b> en la pubertad o a partir de los 11 años, luego de tener diabetes durante 2 a 5 años <b>DT2:</b> en el momento del diagnóstico	PAC en orina Confirmar con muestra de la 1. <sup>a</sup> orina de la mañana Frecuencia: anual
<b>Retinopatía</b>	<b>DM1:</b> 11 años, luego de tener diabetes durante 2 a 5 años <b>DT2:</b> en el momento del diagnóstico	Fotografía de fondo de ojo u oftalmoscopia midriática Frecuencia: cada 2-3 años
<b>Neuropatía</b>	<b>DM1:</b> 11 años, luego de tener diabetes durante 2 a 5 años <b>DT2:</b> en el momento del diagnóstico	Antecedentes Examen físico Pruebas clínicas Frecuencia: anual
<b>Enfermedad macrovascular</b>	<b>DM1:</b> 11 años, luego de tener diabetes durante 2 a 5 años <b>DM2:</b> en el momento del diagnóstico	Panel lipídico cada 3 años PA al menos una vez por año; lo ideal es tomarla en cada consulta en la clínica

### 2.4 Otras afecciones oftalmológicas

- También se recomienda un examen oftalmológico integral para detectar cataratas, defectos importantes de refracción u otros trastornos oftalmológicos en el momento de la evaluación de retinopatía, o antes si tuviera alguna molestia visual. **E**

## 2.5 Neuropatía

- O rastreo de neuropatía periférica nos jovens com DM1 deve iniciar-  
La evaluación de la neuropatía periférica en el caso de las personas jóvenes con DT1 debe comenzar en la pubertad, o a partir de los 11 años, lo que ocurra antes, con una diabetes de 2-5 años de duración, y de ahí en adelante hay que volver a hacerla una vez por año. **B**
- La evaluación de la neuropatía diabética en casos de DT2 debe empezar en el momento del diagnóstico de diabetes y de ahí en adelante hay que volver a hacerla una vez por año. **B**
- La evaluación de la neuropatía periférica incluye la valoración de la temperatura o la sensibilidad frente a pinchazos, la vibración y los reflejos de los tobillos. La evaluación de una neuropatía autonómica cardíaca incluye la evaluación de ortostasis y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). **E**

## 2.6 Presión arterial

- Hay que medir la presión arterial al menos una vez por año, preferentemente en cada consulta clínica, a partir del diagnóstico de DT1 o DT2. **E**
- En las personas con diabetes <13 años de edad, la hipertensión se define como un promedio de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) al percentil  $\geq 95$  según el sexo, la edad y la altura en más de tres ocasiones. En las personas con diabetes  $\geq 13$  años de edad, la hipertensión se define como un promedio de PAS y PAD  $\geq 130/80$  mmHg. **B**
- Hay que tener en cuenta el uso de mediciones de PA ambulatorias durante 24 horas por evaluación y, en especial, para confirmar la hipertensión. **E**
- El tratamiento inicial de la hipertensión consiste en bajar de peso, limitar el consumo de sal y aumentar la actividad física. **E**
- Si no fuera posible lograr una PA normal tras 6 meses de intervenciones de estilo de vida, se recomienda la administración de un inhibidor de la ECA u otro agente que disminuya la PA. **E**
- Los inhibidores de la ECA han sido eficaces y seguros en los niños en estudios a corto plazo A, pero no son seguros durante el embarazo, lo cual debe conversarse con las mujeres jóvenes que pudieran quedar embarazadas. **B**

## 2.7 Lípidos

- Se recomienda la evaluación de la dislipidemia poco después del diagnóstico (cuando la glucemia esté estabilizada) en todas las personas jóvenes con DT1 a partir de los 11 años de edad. E Si los niveles de lípidos son normales, hay que volver a hacer la evaluación cada 3 años. Si hubiera antecedentes familiares de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular (ECV) prematura, o si se desconocieran los antecedentes familiares, las evaluaciones deben comenzar tan pronto como a los 2 años de edad. **E**
- La evaluación de dislipidemia en la DT2 debe comenzar en el momento del diagnóstico de diabetes (cuando la glucemia esté estabilizada) y hay que repetirla una vez por año. **C**
- Lo ideal es la evaluación con un perfil lipídico en ayunas, pero suele no ser práctica en los jóvenes con diabetes. Se puede hacer una evaluación de lípidos sin estar en ayunas, y si los niveles de

triglicéridos o LDL fueran altos, se indicará hacer un perfil lipídico en ayunas. Para monitorear el tratamiento se necesita una muestra de sangre en ayunas. **E**

- El colesterol LDL alto se define como  $>2.6$  mmol/l (100 mg/dl). E Si estuviera presente, habrá que implementar intervenciones para mejorar la glucemia, hacer cambios en la alimentación y aumentar el ejercicio. Las intervenciones en la alimentación deben restringir las grasas saturadas al 7 % del total de las calorías, y el colesterol de la alimentación a 200 mg/día, con solo alrededor del 10 % de las calorías provenientes de las grasas monoinsaturadas.
- Si las intervenciones antemencionadas no reducen el colesterol LDL a  $<3.4$  mmol/l (130 mg/dl), se puede tener en cuenta la administración de estatinas en los niños a partir de los 10 años de edad (Tabla 2). **E**
- Es preciso ofrecer orientación sobre anticoncepción a mujeres pospuberales con diabetes que reciban tratamiento con estatinas, debido a la posible teratogenicidad. **E**

**Tabla 2.** Valores límite recomendados para distintos parámetros de intervención y prevención primaria de enfermedades microvasculares y ECV en niños y adolescentes con DT1.

Valor límite	Tipo de intervención
<13 años: PA en percentil $>90$ para la edad, el sexo y la altura $\geq 13$ años: PA $>120/80$ mmHg	Intervención de estilo de vida: ejercicio, dieta y menos tiempo frente a las pantallas
<13 años: PA en percentil $>90$ pese a la intervención de estilo de vida $\geq 13$ años: PA $>120/80$ mmHg pese a la intervención de estilo de vida	Inhibidor de la ECA u otro agente que disminuya la PA Si hubiera presencia de albuminuria elevada: inhibidor de la ECA o ARA
<13 años: PA en percentil $>95$ para la edad, el sexo y la altura $\geq 13$ años: PA $>130/90$ mmHg	Intervención de estilo de vida e inhibidor de la ECA u otro agente que disminuya la PA Si hubiera presencia de albuminuria elevada: inhibidor de la ECA o ARA
Colesterol LDL $>2.6$ mmol/l (100 mg/dl)	Intervención alimentaria y de estilo de vida
Colesterol LDL $>3.4$ mmol/l (130 mg/dl)	Estatina

## 2.8 Estilo de vida

- Prevenir el tabaquismo, o dejar de fumar, reducirá la evolución de la albuminuria y las enfermedades cardiovasculares. **B**

## 2.9 Enfermedad macrovascular

- Se recomienda evaluar la PA y los lípidos, tal como se comentó anteriormente. El beneficio de la evaluación de rutina de otros marcadores de complicaciones macrovasculares fuera del entorno de investigación todavía no está claro. **E**

### 2.10 Diabetes tipo 2

- La evaluación de todas las posibles complicaciones debe empezar en el momento del diagnóstico. Habrá que prestar más atención a los factores de riesgo, debido al mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. **B** (Ver también el Capítulo 3 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre diabetes tipo 2.)

## 3. INTRODUCCIÓN

Las complicaciones vasculares a largo plazo de la diabetes incluyen nefropatía diabética (ND), retinopatía, neuropatía y enfermedad macrovascular (macroangiopatía). Los resultados son:

- Insuficiencia renal e hipertensión por ND
- Trastornos visuales y ceguera por RD
- Dolor, parestesia y pérdida de sensibilidad por neuropatía periférica
- Hipotensión postural, gastroparesis, diarrea, paresia vesical e impotencia por neuropatía autonómica
- Cardiopatías, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular por enfermedad macrovascular

Estas guías incluyen recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, la evaluación y el tratamiento de estas complicaciones. Asimismo, se proporcionará información complementaria en los Capítulos 3 y 25 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre diabetes tipo 2 y manejo de la diabetes en entornos de recursos limitados.

Las complicaciones vasculares clínicamente evidentes relacionadas con la diabetes son excepcionales en la infancia y adolescencia. No obstante, puede haber presencia de anomalías funcionales y estructurales precoces pocos años después de la detección de la DT1 y que ya estén presentes cuando se detecta la DT2. Hay que tener en cuenta que en este capítulo no abarcaremos el manejo detallado de la enfermedad avanzada.

La infancia y la adolescencia son períodos durante los cuales la educación y el tratamiento intensivos podrían prevenir o retrasar la aparición y la evolución de complicaciones.<sup>1</sup> En muchas áreas con clínicas especializadas se ha reportado una reducción en la incidencia de complicaciones vasculares en la DT1.<sup>2,3</sup> Esto ha ocurrido durante un período en el que hubo cambios importantes y se intensificó el manejo de la diabetes, con mejor identificación de los factores de riesgo y la aparición de la evaluación periódica para detectar complicaciones. No hay evidencia que indique que esto ocurrió en todo el mundo; en áreas donde la atención médica es subóptima, sigue habiendo un riesgo mayor de que ocurran complicaciones.<sup>4</sup> En general, las complicaciones vasculares siguen siendo un factor de contribución clave de la mortalidad prematura en las personas jóvenes con diabetes cuya enfermedad se diagnosticó durante la infancia.<sup>5,6</sup>

Si bien la DT2 de aparición en la juventud sigue siendo una enfermedad poco común en muchos países, las proyecciones señalan que la incidencia de esta enfermedad aumentará un 600 % de 2017 a 2060.<sup>7,8</sup> Algo que agrava este aumento es que la DT2 de aparición en la juventud exhibe un fenotipo metabólico más extremo en comparación

con la DT2 de aparición en la edad adulta, que incluye más resistencia a la insulina y deterioro más rápido de la función de las células beta pancreáticas.<sup>9,10</sup> Estos factores contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones vasculares,<sup>10-14</sup> tal como se resalta en una revisión sistemática reciente,<sup>15</sup> y en los datos de los resultados del estudio Opciones de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 en Adolescentes y Jóvenes (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth, TODAY*) 2.<sup>16</sup> La carga de las complicaciones microvasculares y macrovasculares es mayor en la DT2 de aparición en la juventud, en comparación con la DT1 de aparición en la juventud.<sup>11</sup>

### 3.1 Estudios de intervención sobre manejo glucémico intensivo

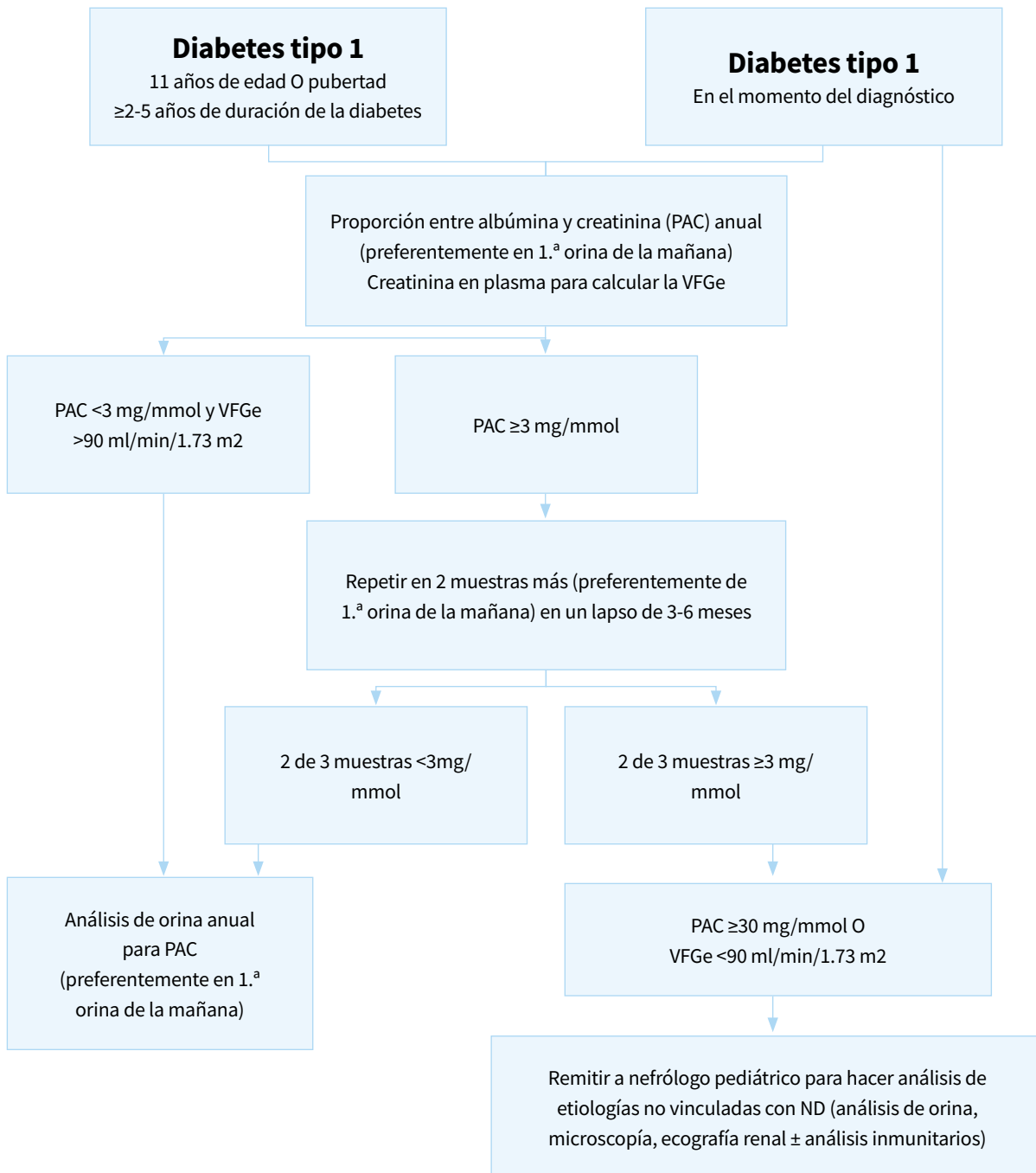
El Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*) fue un ensayo controlado y aleatorizado (ECA), en varios centros, en el que participaron 1441 personas con DT1; se llevó a cabo en América del Norte desde 1983 hasta 1993.<sup>17</sup> Entre los participantes del estudio había 195 adolescentes (de entre 13 y 17 años de edad), que fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento intensivo o a uno convencional. El DCCT proporcionó evidencia inequívoca de que el tratamiento intensivo de la diabetes y la glucemia mejorada confirieron una reducción considerable del riesgo de complicaciones microvasculares en comparación con el tratamiento convencional.<sup>17</sup> Luego de terminado el DCCT (con una duración media de participación de 6.5 años en el grupo entero), el Estudio de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC*) continuó con el seguimiento de la cohorte. El estudio EDIC demostró que el efecto positivo del tratamiento intensivo temprano continuó después de terminada la intervención, es decir, que hubo un efecto de “memoria metabólica” de glucemia mejorada, que ahora se denomina como un “efecto de legado”.<sup>18-20</sup> Durante el estudio EDIC también se identificó un efecto positivo del tratamiento intensivo sobre las enfermedades cardiovasculares, con una reducción del 50 % de los eventos cardiovasculares en el transcurso de 17 años.<sup>21,22</sup> Los beneficios persistieron luego de 30 años de seguimiento, lo que resultó en beneficios considerables en la incidencia de retinopatía (5 % vs. 45 %), insuficiencia renal (0 % vs. 5 %), neuropatía clínica (15 % vs. 50 %), infarto de miocardio (3 % vs. 5 %), accidente cerebrovascular (3 % vs. 5 %) y muerte (6 % vs. 20 %). Además, hubo un aumento de 1.62 años de calidad de vida y menos costos de atención médica.<sup>15,23</sup>

Los estudios contemporáneos de seguimiento a largo plazo siguen respaldando la importancia de alcanzar objetivos glucémicos como el principal factor determinante de complicaciones vasculares en los jóvenes con DT1.<sup>24</sup> De manera similar, en el estudio TODAY2, la HbA1c estuvo entre los factores de riesgo más sólidos para la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los jóvenes con DT2 en el transcurso de 15 años.<sup>16</sup>

### 3.2 Otros factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones

La mayor duración de la diabetes, la mayor edad y la pubertad son factores de riesgo de complicaciones bien conocidos. Además, se ha reportado una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares en mujeres adolescentes en comparación con los varones.<sup>25,26</sup> Los

**Figura 1.** Algoritmo de evaluación de nefropatía diabética (ND) en personas jóvenes con diabetes tipo 1 y tipo 2.



Los puntos clave para diagnosticar albuminuria en las personas jóvenes con diabetes son: 1. Asegurarse de que la albuminuria no sea ortostática con al menos 1 muestra de la primera orina de la mañana. 2. Asegurarse de que la albuminuria sea persistente con 2/3 muestras positivas.

años prepuberales en los que se tiene diabetes tienen un impacto significativamente menor sobre las complicaciones.<sup>27</sup> No obstante, el riesgo de complicaciones vasculares es mayor para quienes viven con diabetes durante la pubertad en comparación con las personas jóvenes que desarrollan diabetes después de la pubertad.<sup>28</sup> Para un mismo tiempo de duración de la diabetes, la edad y la pubertad aumentan el riesgo de retinopatía y un índice de eliminación de albúmina elevado.<sup>29</sup>

También hay estudios longitudinales que reportaron que una menor edad en el momento de aparición de la DT1, en particular antes de la pubertad, está asociada con más tiempo sin complicaciones tales como nefropatía y retinopatía,<sup>27</sup> pero a largo plazo esta ventaja inicial desaparece.<sup>25</sup> Un estudio reciente ha desarrollado un modelo de predicción de insuficiencia renal en adultos con DT1, lo que incluye edad, sexo, tiempo de duración de la diabetes, velocidad

de filtración glomerular estimada (VfGe), albuminuria, PA sistólica, HbA1c, tabaquismo y enfermedad cardiovascular (ECV) previa.<sup>30</sup> La incorporación de esos modelos en la práctica clínica podría tener el potencial de personalizar la atención según el riesgo individual.

Se han reportado altos índices de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con DT1.<sup>5,31-33</sup> El estudio SEARCH reportó que el 26 % de los jóvenes con DT1 tenía sobrepeso, el 14 % era obeso, el 13 % tenía hipertensión y el 29 % tenía dislipidemia.<sup>5</sup> Cabe mencionar que el cúmulo de estos factores de riesgo se asoció con índices más altos de múltiples complicaciones vasculares.<sup>23</sup> La prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico aumenta cuanto más dura la DT1; no obstante, pueden estar presentes incluso poco después del diagnóstico.<sup>33,34</sup>

El tabaquismo se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar albuminuria persistente.<sup>35</sup> La evidencia del efecto del tabaquismo sobre la retinopatía no está tan clara. La DT1 y el tabaquismo interactúan para producir un exceso de morbilidad cardiovascular.<sup>36</sup>

La PA alta y las alteraciones del ritmo circadiano de la PA en jóvenes con DT1 se han asociado con el riesgo de desarrollar nefropatía, retinopatía y neuropatía.<sup>37-39</sup> La hipertensión tiene un mayor impacto sobre las ECV en personas con diabetes que sobre las que no tienen la enfermedad,<sup>40</sup> y el manejo de la PA es eficaz en la disminución de la morbilidad cardiovascular en casos de diabetes.<sup>41</sup>

Se ha asociado a la dislipidemia con ND, retinopatía, neuropatía y ECV en los estudios DCCT y EDIC y también en otros.<sup>42-44</sup> Esto incluyó niveles totales más altos de colesterol LDL y de colesterol no HDL, así como también un mayor tamaño de las partículas de LDL y una apolipoproteína B más alta.

Los antecedentes familiares de ECV o la presencia de factores de riesgo de ECV aumentan el riesgo de una ND.<sup>45-47</sup> El IMC más alto es un factor de riesgo de nefropatía,<sup>48,49</sup> retinopatía,<sup>50</sup> neuropatía<sup>51</sup> y ECV.<sup>52</sup> En efecto, un estudio reciente descubrió que el IMC más alto presagia un perfil cardiovascular más anormal entre los adolescentes con DT1, que es similar o menos favorable que el de los jóvenes con DT2 en varios parámetros.<sup>53</sup>

Los problemas de estilo de vida también contribuyen al riesgo de complicaciones: los hombres sedentarios con diabetes tienen una mayor mortalidad que las personas activas.<sup>54</sup> La celiacía también es un factor de riesgo independiente de retinopatía y del aumento temprano de la albuminuria en las personas jóvenes con DT1.<sup>55,56</sup>

En el estudio TODAY2, los principales factores de riesgo de complicaciones microvasculares en los casos de DT2 de aparición en la juventud incluyeron IMC, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.<sup>16</sup>

## 4. NEFROPATÍA DIABÉTICA

Las complicaciones renales son una causa importante de morbilidad entre los adultos jóvenes con DT1. Cuando no existen esas complicaciones, la mortalidad es similar a la de la población en general, mientras que es considerablemente mayor en el caso de albuminuria elevada.<sup>57-59</sup> Los cambios renales que ocurren en las personas con DT1 suelen clasificarse en cinco estadios, que

reflejan las alteraciones específicas y progresivas de la morfología y la función de los riñones. El primer estadio se caracteriza por una hipertrofia glomerular, hiperfiltración e hiperperusión. A esto le sigue un estadio de cambios morfológicos subclínicos y aumentos de los índices de eliminación de albúmina (IEA) dentro del rango normal.<sup>60</sup> Los aumentos posteriores de la eliminación de albúmina, con IEA de entre 30 y 300 mg/24 h o 20-200 µg/min en un período de 24 horas o en recolecciones de orina pautadas por horas, o una PAC entre 3 y 30 mg/mmol (30-300 mg/g), indican el desarrollo de una albuminuria moderadamente elevada (anteriormente denominada microalbuminuria) (estadio 3), que podría evolucionar y convertirse en albuminuria elevada grave (anteriormente denominada macroalbuminuria) (IEA >200 µg/min o >300 mg/24 h; PAC >30 mg/mmol [>300 mg/g]) (estadio 4) y, sin tratamiento, en insuficiencia renal (estadio 5).<sup>60,61</sup>

La IRC se define como anomalías de la estructura o la función renal, presente durante >3 meses. La IRC actualmente se clasifica en función de la causa, la VfG (G1-5) y la categoría de albuminuria (A1-3) (Guías KDIGO).<sup>62</sup> La IRC que se atribuye a la diabetes actualmente se denomina ND. La prevalencia de la insuficiencia renal es, afortunadamente, relativamente rara en la DT1.<sup>63</sup> En una cohorte finlandesa, el riesgo acumulado de insuficiencia renal fue de 2.2 % tras 20 años y de 7.0 % tras 30 años de duración de la diabetes. El riesgo relativo de insuficiencia renal es tan bajo como 0.13 (IC de 95 %, 0.08-0.22) en personas diagnosticadas durante las décadas más recientes (2005-2011) en comparación con las diagnosticadas entre 1965 y 1979.<sup>64</sup> No obstante, un estudio reciente con más de 50 años de seguimiento identificó insuficiencia renal en más del 25 % de la población con DT1 con un seguimiento de 40 años.<sup>65</sup>

Si bien las etapas avanzadas de la ND, como una proteinuria o una insuficiencia renal evidentes, son poco frecuentes en niños y adolescentes con DT1, las alteraciones renales estructurales y funcionales se desarrollan poco después del diagnóstico de diabetes y a menudo evolucionan durante la pubertad. Los índices de albuminuria elevada en los jóvenes con DT1 han disminuido con el paso del tiempo, lo que probablemente refleja mejoras en la glucemia. Los datos de las cohortes históricas,<sup>25</sup> como el estudio ORPS, indicaron una prevalencia de la microalbuminuria en hasta un 26 % tras 10 años de duración de la diabetes, mientras que los estudios más recientes reportan una prevalencia de entre 4 % y 9 % tras 4-8 años de duración de la diabetes.<sup>11,66,67</sup> Los estudios de biopsia han demostrado que las lesiones renales, como el engrosamiento de la membrana basal y la expansión mesangial, se pueden detectar en las personas jóvenes con albuminuria normal y DT1, y que estos cambios predicen una posterior albuminuria.<sup>68</sup>

Por otra parte, los niños y adolescentes con DT2 pueden tener una albuminuria elevada considerable en el momento del diagnóstico o poco después de este. En una revisión sistemática reciente, la prevalencia de la albuminuria elevada fue de 22.2 % (IC de 95 %, 17.3-27.4 %).<sup>69</sup> Los factores que aumentan el riesgo de una nefropatía no diabética (NND) son más prevalentes en los adolescentes con DT2, en particular entre las poblaciones indígenas<sup>70,71</sup> afectadas por los efectos intergeneracionales de la colonización europea.<sup>72,73</sup> Entre los factores de riesgo importantes se incluyen la exposición a la diabetes dentro

del útero materno, la mayor prevalencia de obesidad y enfermedades renales de origen inmunitario, como nefropatía por IgA, en las poblaciones indígenas y asiáticas.<sup>74,75</sup> Por eso, muchos adolescentes presentan hallazgos histológicos que no son característicos de la ND. Entre los niños de las Naciones Originarias de Canadá, los cambios histológicos incluyen glomérulos grandes, arterioesclerosis leve focal y engrosamiento glomerular leve focal de la membrana basal.<sup>76</sup>

Tradicionalmente se ha considerado a la albuminuria como la primera manifestación clínica de la ND y un factor de riesgo clave de la evolución a una proteinuria. No obstante, entre el 40 y el 50 % de los casos de albuminuria elevada en los jóvenes con DT1 pueden ser transitorios o intermitentes, por lo que no necesariamente evolucionará a estadios más avanzados de una nefropatía.<sup>25,77</sup> Sin embargo, tal como resaltan los estudios recientes, incluso si la albuminuria vuelve al rango normal, las personas jóvenes con diabetes y albuminuria intermitente tienen un mayor riesgo cardiorenal.<sup>25,78</sup>

Hay vasta evidencia que indica que los aumentos en la eliminación de albúmina, incluso dentro del rango normal, predicen el riesgo de ECV tanto en los adultos con DT1 como en las poblaciones sin diabetes.<sup>79</sup> En las personas jóvenes con DT1, puede haber aumentos precoces del IEA durante los primeros años posteriores al diagnóstico y estos pueden predecir el futuro riesgo de albuminuria y proteinuria.<sup>80</sup> En una cohorte incidental de DT1 de diagnóstico en la infancia, tras 6 años de duración, se detectó el aumento precoz del IEA ( $>7.5 \mu\text{g}/\text{min}$ ) en el 5 % de los niños menores de 11 años y en el 25 % de los mayores de 11 años. Si se compara a niños antes y después de la pubertad, estuvo presente en un 5 % en comparación con un 26 %.<sup>81</sup> No ha habido una reducción secular del IEA ni de la albuminuria en la misma cohorte que haya mostrado una reducción de la retinopatía: de 24 % a 22 % en la cohorte de corta duración (2- $<5$  años de duración)<sup>81</sup> y de 45 % a 30 % en las cohortes con una duración media de 8.6 años.<sup>3</sup> Se han reportado resultados similares en un estudio llevado a cabo en Bangladesh.<sup>82</sup> El Ensayo de Intervención Cardiorenal en Adolescentes con DT1 (*Adolescent T1D cardio-renal Intervention Trial*, AdDIT) mostró que los adolescentes de entre 10 y 16 años con niveles de eliminación de albúmina en orina más altos (tercil superior del rango normal) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar no solo albuminuria elevada sino además un mayor riesgo de ECV, tal como lo indican el mayor grosor de íntima media carotídeo, la PA sistólica y los altos niveles de sensibilidad a la proteína C reactiva, además de un mayor riesgo de evolución de una retinopatía.<sup>83-85</sup>

#### 4.1 Evaluación de albuminuria y VFGe anormales

La albuminuria es uno de los primeros marcadores de la ND.<sup>61</sup> Anteriormente, la ISPAD usaba criterios basados en el sexo de las personas para definir la albuminuria elevada. No obstante, para alinearse con las recomendaciones de las guías de expertos internacionales,<sup>62</sup> actualmente se recomienda una definición uniforme de los valores de  $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$  o  $3 \text{ mg}/\text{mmol}$ .

La evaluación de la PAC en una muestra de orina puntual es el método más fácil para llevar a cabo en un entorno de consultorio, y en general brinda información precisa. Es preferible contar con la primera orina de la mañana, debido a la sabida variación diurna de la eliminación de albúmina y los efectos posturales. Se puede usar

una prueba aleatoria, pero hay que tener en cuenta que esto se asocia con un mayor riesgo de resultados positivos falsos. Un valor de evaluación anormal se debe confirmar con al menos una recolección de primera orina de la mañana. Las recolecciones de orina durante la noche, pautadas por horas, o la recolección durante 24 horas, son más complicadas y no aportan mucho a la predicción ni a la precisión.<sup>86</sup>

Los factores de confusión a tener en cuenta al evaluar la albuminuria incluyen ejercicio vigoroso, estrés por calor, infecciones urinarias, enfermedades renales (p. ej. nefropatía por IgA u otros tipos de nefritis), hiperglucemia evidente, fiebre, menstruación). Todos estos factores pueden producir albuminuria elevada.

La albuminuria elevada se confirma mediante el hallazgo de anomalías en 2 muestras de 3, o en todas, en un período de 3-6 meses. La albuminuria elevada persistente predice una evolución a insuficiencia renal<sup>87,88</sup> y se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades macrovasculares y mortalidad.<sup>79</sup>

Es importante el seguimiento regular para identificar la evolución rápida o lenta a la albuminuria, así como también casos de regresión a una albuminuria normal. El seguimiento longitudinal regular de la albuminuria también es importante para identificar a las personas jóvenes con diabetes con pequeños aumentos graduales de la albuminuria dentro del rango normal, lo que podría ser la antesala al desarrollo de una albuminuria elevada (anteriormente denominada “microalbuminuria”).

También es importante mencionar que la ND puede ocurrir en ausencia de una albuminuria elevada. Los estudios epidemiológicos sugieren una amplia heterogeneidad de la ND en la DT1. Por ejemplo, el deterioro renal precoz y progresivo, definido como una pérdida anual de VFGe  $\geq 3.3 \%$ , puede preceder a la aparición de la microalbuminuria y a su evolución a una macroalbuminuria.<sup>89</sup> Además, la IRC sin albuminuria es prevalente en personas con DT1, lo que respalda la existencia de rutas diferentes de ND en casos de DT1, incluyendo IRC albuminúrica e IRC con albúmina normal.<sup>90</sup> De hecho, se sabe que hasta un tercio de todos los casos de microalbuminuria (albuminuria moderadamente elevada) se revierten a una albuminuria normal.<sup>91</sup> Por lo tanto, la ausencia de albuminuria en un paciente no evita una ND.

Como la albuminuria no es el único indicador de ND, también es importante evaluar la función renal. El monitoreo regular de la VFGe es importante para detectar tanto una función renal en deterioro como una hiperfiltración, un factor de riesgo potencialmente importante en el transcurso de la enfermedad. Lamentablemente, hay pocos estudios que hayan evaluado la validez de las ecuaciones de VFGe en los niños con diabetes. Las fórmulas existentes basadas en la creatinina han demostrado no coincidir mucho con la eliminación de creatinina en orina.<sup>92</sup> Un estudio mostró recientemente que la nueva ecuación del Estudio de Insuficiencia Renal Crónica en Niños (*Chronic Kidney Disease in Children*, CKiD) dependiente del sexo<sup>93</sup> funcionó mejor en 53 niños con DT1 en cuanto al sesgo, a la precisión y a la exactitud, en comparación con la medición de VFG basada en iohexol.<sup>94</sup> La ecuación de VFGe del estudio iCARE se desarrolló y validó entre niños de las Naciones Originarias de Canadá<sup>95</sup> con DT2, pero es necesaria su validación en cohortes adicionales, así como también en personas con DT1.

#### 4.2 Tratamiento antihipertensivo para la prevención de la nefropatía

El tratamiento antihipertensivo eficaz en personas jóvenes con diabetes y nefropatía prolonga el tiempo hasta la insuficiencia renal terminal (IRT).<sup>96,97</sup> Un estudio prospectivo reciente ha demostrado mejores pronósticos respecto a la conservación de la función renal en las personas diagnosticadas con nefropatía después del 2000, lo que está asociado con una mejora de la PA, un mayor uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), un mejor control lipídico y glucémico y menos tabaquismo.<sup>98</sup>

En los adultos, los inhibidores de la ECA y los ARA reducen la evolución de microalbuminuria a macroalbuminuria y aumentan el índice de regresión a una albuminuria normal.<sup>99,100</sup> Una revisión sistemática con metaanálisis mostró que en las personas con diabetes, solo los inhibidores de la ECA pueden evitar que se duplique la creatinina en plasma, en comparación con placebo.<sup>101</sup> Además, en estudios controlados con placebo, solo los inhibidores de la ECA (a la máxima dosis tolerable) redujeron significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas.<sup>102</sup> Los inhibidores del SRAA ralentizan la evolución de la ND establecida y avanzada, pero el Estudio del Sistema Renina-angiotensina (*Renin Angiotensin System Study*, RASS) demostró que el bloqueo del SRAA no evita las características histológicas ni clínicas de la ND al principio del desarrollo de la DT1.<sup>103</sup> Un metaanálisis que incluyó ensayos que compararon bloqueadores del SRA con otros agentes antihipertensores en personas con diabetes (y, en su mayoría, sin albuminuria ni proteinuria) no mostró ningún efecto superior del bloqueador del SRA para prevenir consecuencias renales y cardiovasculares, y sugiere que se puede usar cualquier clase de agente antihipertensor en las personas con diabetes, en especial en las que no tienen deficiencias renales.<sup>104</sup>

A pesar de la evidencia anterior, proveniente sobre todo de estudios en adultos, sigue habiendo algunas preocupaciones sobre el uso de los inhibidores de la ECA para proteger la función renal a largo plazo en personas jóvenes sin hipertensión. En un metaanálisis de datos de pacientes individuales, los efectos beneficiosos fueron menos en las personas con niveles más bajos de microalbuminuria.<sup>105</sup> Las personas jóvenes con albuminuria podrían, potencialmente, tomar inhibidores de la ECA durante décadas. Los efectos secundarios incluyen tos, hiperpotasemia, dolor de cabeza e impotencia.<sup>106,107</sup> Un problema de seguridad fundamental relacionado con el consumo de inhibidores de la ECA, al igual que los ARA, es el posible riesgo de malformaciones congénitas si se consumen durante el embarazo. Una revisión sistemática de 2012 ha resaltado que la exposición del feto a los inhibidores de la ECA o a los ARA causa complicaciones graves neonatales y a largo plazo, y recomendó mejorar la conciencia respecto a estos efectos perjudiciales.<sup>108</sup> Por lo tanto, cuando se empieza el tratamiento con estos fármacos en mujeres adolescentes, hay que explicarles bien este riesgo y ofrecerles orientación sobre anticoncepción.

Los datos recientes del AddIT, en el que 443 adolescentes fueron asignados aleatoriamente a tomar un inhibidor de la ECA (quinapril, 5 mg), una estatina (atorvastatina, 10 mg), una combinación de ambos o un placebo, usando un diseño factorial de 2 por 2, indicaron que el tratamiento con los inhibidores de la ECA durante 2-4 años en

adolescentes con DT1 se consideró un riesgo de complicaciones, sobre la base de que su PAC dentro del tercil superior del rango normal es seguro, y solo se reportaron unos pocos efectos secundarios, sobre todo hipotensión (que requirió de una reducción de dosis). El tratamiento con inhibidores de la ECA en este grupo no tiene ningún efecto significativo en la medición del resultado primario (cambio en el área bajo la curva de  $\log_{10}$  PAC), pero estuvo asociado con una reducción de 43 % en el resultado secundario, la incidencia acumulativa de la microalbuminuria durante los 2-4 años de período de tratamiento, aunque este dato no alcanzó la significación estadística.<sup>109</sup>

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1-RA) son tratamientos de última generación, sumamente eficaces, que ya están cambiando el manejo de la DT2.<sup>110-113</sup> Estos fármacos han demostrado beneficios protectores considerables respecto a la evolución de la IRC<sup>111</sup> en al menos 3 ECA grandes. Las pautas internacionales para el manejo de adultos con ND actualmente recomiendan inhibidores de SGLT2 como tratamientos de primera línea.<sup>62</sup> En este momento no está aprobado su uso en niños; no obstante, en la actualidad hay varios ensayos en curso y su orientación estará disponible para cuando se publiquen las próximas guías.

## 5. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD es una enfermedad progresiva de la neurovasculatura retiniana, que potencialmente podría producir ceguera. La duración de la diabetes, la glucemia subóptima, la PA alta y la albuminuria son factores de riesgo conocidos que contribuyen al desarrollo de la RD.<sup>3,85,114,115</sup> La RD fue definida y clasificada de conformidad con la Escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética de Wilkinson et ál.<sup>116</sup>

La *retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)* se caracteriza por microaneurismas, hemorragias retinianas (tanto antes de la retina como dentro de esta), exudados algodonosos relacionados con la isquemia y microinfartos, exudados sólidos debidos al derrame de proteínas y lípidos, anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) y dilatación y tortuosidad venular. Los estadios leves (solo microaneurismas) y moderados de la RDNP no son una amenaza para la visión y no necesariamente evolucionan a estadios más graves de la retinopatía.<sup>117,118</sup>

La *RDNP grave (anteriormente conocida como preproliferativa)* se caracteriza por obstrucción vascular, aumento de la cantidad de hemorragias retinianas y microaneurismas, AMIR, anomalías venosas evidentes e isquemia e infartos de las fibras nerviosas retinianas que provocan exudados algodonosos.

La *retinopatía diabética proliferativa (RDP)* se caracteriza por la neovascularización en la retina o la superficie vítrea posterior. Esto puede provocar eventos que podrían causar ceguera, como ruptura de los vasos con hemorragia en el espacio vitreoretiniano o fibrosis y contracción que resulte en desprendimiento de retina por tracción, lo que puede causar ceguera irreversible.

El edema macular diabético (*EMD/maculopatía*) se caracteriza por una disminución de la competencia vascular (aumento de la



permeabilidad vascular) y formación de microaneurismas, lo que produce exudado e inflamación en la retina central.

La prevalencia de cualquier forma de RD varía en varios estudios, y la RDNP es común en niños y adolescentes con DT1.<sup>119-121</sup> Los datos recientes de 156 090 personas con DT1 de entre 10 y 21 años de edad (con una duración promedio de la DT1 de 5.2 años) de 11 países mostraron una prevalencia no ajustada de cualquier RD de 5.8 %. La variación entre países fue de 0 a 16.2 %; <1 % de los jóvenes tenían retinopatía grave. Cuatro registros nacionales reportaron índices >10 %.<sup>122</sup>

Si bien la evolución puede ser rápida, en especial en aquellos con glucemia subóptima,<sup>3,117,120,121,123</sup> también puede haber una regresión de la RD con niveles mejorados de HbA1c.<sup>124,125</sup> Los adolescentes tienen un mayor riesgo de evolución a etapas potencialmente engeguecedoras de la RD (RDNP grave o peor, o EMD) en comparación con los adultos con diabetes.<sup>126</sup> Por lo tanto, la adolescencia es el momento en el que hay que dirigir los esfuerzos a la evaluación de signos tempranos de RD y a la identificación de factores de riesgo modificables. La evaluación regular de RD ha reducido la proporción de casos de ceguera por diabetes.<sup>127</sup>

En el Reino Unido se presentó en 2002 un programa nacional de evaluación en el que la edad inicial de la evaluación era 12 años porque no había información sobre RD potencialmente engeguecedora antes de esta edad.<sup>128</sup> Los datos de 2125 adolescentes evaluados, de 12-13 años de edad, mostraron índices de remisión por RD de menos del 20 %, pero entre todos ellos, tres con enfermedad de corta duración (<5 años) necesitaron una remisión urgente por RD moderada a grave. En el seguimiento posterior a los 5 años, había habido una evolución de RD potencialmente engeguecedora en el 9 % de los adolescentes diagnosticados antes de los 5 años de edad y en el 3 % de los diagnosticados entre los 5 y los 7 años de edad.<sup>128</sup> Un estudio reciente llevado a cabo entre 662 personas con DT1 en Bangladesh reveló que el 6.6 % de las personas tenía RD.<sup>119</sup>

Varios informes han descubierto bajos índices de remisión a evaluación de RD en clínicas de diabetes pediátricas.<sup>123,124</sup> En el registro T1D Exchange de EE. UU., menos del 1 % de 12 235 personas jóvenes con diabetes reportó recibir tratamiento por RD a una edad promedio de 12 años y por una duración de 5 años, aunque es probable que esto no sea un informe fehaciente de la prevalencia real, ya que los datos se basaron en casos de RD referidos por los mismos pacientes y solo en casos que requirieron tratamiento.<sup>125</sup>

Por otro lado, los datos de reclamos al seguro muestran índices notoriamente más altos por parte de optómetras y oftalmólogos en una red de atención administrada de EE. UU.: 20 % de 2240 jóvenes habían desarrollado RD de una duración media de 3.2 años, con un índice de incidencia de 52.3 por 1000 años-persona; se calcula que, a los 5 años de duración, el porcentaje aumenta a 25 %. Hubo presencia de RD grave o EMD en el 2 % y el paciente más joven con RDP tenía 6 años de edad. Se descubrieron índices más bajos de aceptación de la evaluación en personas con ingresos familiares más bajos, y este grupo exhibió índices más altos de RD, lo que sugiere que el índice real probablemente sea aún mayor.<sup>127</sup>

El empeoramiento inicial de la RD puede ocurrir con la mejoría de la HbA1c, tal como sucedió en el DCCT, pero dicho empeoramiento no

resultó en una pérdida visual de relevancia clínica cuando se detectó y manejó debidamente y, con el transcurso del tiempo, la insulinoterapia intensiva siguió siendo mejor que el tratamiento estándar.<sup>129</sup> Este empeoramiento inicial de la RD asociado con una mejor glucemia se dio también en las personas jóvenes con diabetes con deficiencias de crecimiento debido a la administración muy insuficiente de insulina.<sup>130</sup> No obstante, en un plazo de 1.5 a 3 años, la ventaja del tratamiento intensivo resulta evidente.<sup>129</sup>

El embarazo es un factor de riesgo reconocido de aceleración y evolución de la RD;<sup>131,132</sup> por lo tanto, hay que hacer evaluaciones antes de la concepción, en cada trimestre del embarazo y un año después del parto.

### 5.1 Evaluación de la retinopatía

Los métodos más sensibles de detección y evaluación de RD son la biomicroscopia de fondo de ojo con lámpara de hendidura en pupilas dilatadas, llevado a cabo por un oftalmólogo o un optómetra, y una retinografía midriática estereoscópica de 7 campos. Esta última es ideal para la investigación pero no suele estar disponible en el entorno clínico donde, en cambio, suele usarse para evaluación la fotografía de fondo de ojo, midriática y no midriática, de 2 campos. Entre otros métodos se encuentran la oftalmoscopia directa, la oftalmoscopia indirecta, la angiografía de fondo de ojo con fluoresceína, estudios de imágenes de campo ultraamplio y tomografía de coherencia óptica (TCO). La fotografía de fondo de ojo proporciona una herramienta validada que puede ser útil para monitorear la calidad clínica y de la investigación, pero es posible que las fotografías no se puedan graduar, en cuyo caso será necesario hacer una oftalmoscopia; la midriasis puede reducir el índice de falla técnica.<sup>133</sup> Los estudios de imágenes de campo ultraamplio podrían mejorar la detección de una retinopatía y predecir la evolución a una retinopatía proliferativa.<sup>134</sup> La angiografía con fluoresceína revela anomalías vasculares funcionales (permeabilidad vascular) y anomalías estructurales de los vasos sanguíneos, mientras que la TCO revela solo anomalías estructurales, específicamente el EMD, y otras anomalías que incluyen la pérdida de varias capas de retina neural. La técnica más nueva denominada angio-TCO (angiografía por tomografía de coherencia óptica) es prometedora, dado que puede detectar perturbaciones en la densidad de los vasos retinianos, el grosor de la fovea y la zona avascular de la fovea, que predicen la RD en el futuro y su gravedad. Las alteraciones de la densidad de los vasos retinianos ocurre poco antes de la aparición de otras complicaciones de la diabetes detectables a nivel clínico, lo que podría contribuir muchísimo a la detección temprana de la RD.<sup>135,136</sup>

Cuando una cohorte nueva de niños diagnosticados entre 1990 y 1992, con una HbA1c promedio de 8.7 %, fue sometida a exámenes de RD luego de 6 años de tener diabetes, se pudieron comparar los efectos relativos de la edad y la pubertad. La RD precoz, definida como un microaneurisma o hemorragia, estuvo presente en el 24 % de la población del estudio. Hubo presencia de RD en el 8 % de los niños menores de 11 años de edad y en el 25 % de quienes tenían 11 años de edad o más y, al comparar niños prepúberales con niños púberales, la enfermedad estuvo presente en el 12 % en comparación con el 29 %.<sup>29</sup>

Los datos más recientes, usando los mismos métodos, en jóvenes que están en medio de su adolescencia (edad promedio 16.4 años),

con una duración de la diabetes de al menos 5 años, se redujo de 53 % (en el período 1990-1994) a 23 % (en el período 2000-2004) y luego a 12 % (en el período 2005-2009).<sup>3</sup> Esta reducción no se mantuvo en la misma clínica de remisiones de Australia, donde el índice fue de 21 % en la década de 2000-2009 y de 20 % en la década de 2010-2019.<sup>137</sup> En una población más joven con DT1 (edad promedio 14.5, duración de 2-5 años), la prevalencia de la retinopatía de fondo leve disminuyó de 16 % en el período 1990-1994 a 7 % en el período 2003-2006.<sup>81</sup> Además, quienes tenían una enfermedad de menor duración tuvieron considerablemente menos RD, y la retinopatía estuvo presente en solo el 6 % del grupo más joven (de 11-13 años de edad). Se detectó RD moderada solo en quienes tenían diabetes desde hacía más de 10 años,<sup>137</sup> y en la última década se detectaron nueve casos de retinopatía potencialmente encefalecedora.<sup>138</sup> La prevalencia de EMD en jóvenes con DT1 en la última década fue de 0.9 %.<sup>137</sup>

El grupo de estudio de DCCT/EDIC ha revisado la frecuencia ideal de la reiteración de evaluaciones de RD, y recomienda repetir las en intervalos que varían según el estado de la RD inicial y la HbA1c en los adultos con DT1.<sup>139</sup> Mientras que los participantes de ese estudio dieron consentimiento para ser asignados aleatoriamente al tratamiento intensivo o al tratamiento estándar en el DCCT, una cohorte de observación de adolescentes que vivía sin controles en Australia demostró que la evaluación podía postergarse hasta 3 años si no había presencia de RD, con menos de 1 % de probabilidad de evolución a una RD moderadamente grave.<sup>140</sup>

En el caso de adolescentes con DT2, el estudio de seguimiento TODAY muestra un aumento preocupante de la RD en el transcurso de 7 años. En la segunda evaluación, en los años 2017-2018, el 51 % de los participantes tenía retinopatía en comparación con el 13 % en los años 2010-2011. Su edad promedio era de 24 años y el promedio de duración de la enfermedad de 11 años: El 9 % tenía RD moderada a grave y el 3.5 % tenía EMD.<sup>16</sup>

### 5.2 Tratamiento específico para la RD

Una vez que se detecta una RD potencialmente encefalecedora, entre las opciones de tratamiento se incluyen fotocoagulación láser o tratamientos anti VEGF.<sup>117,141</sup> La panfotocoagulación láser de la retina (PLR), habitualmente conocida como “terapia láser”, consiste en múltiples quemaduras retinianas externas y discontinuas por toda el área periférica media y exterior, pero sin tocar la mácula central. Se ha demostrado que reduce la evolución de la pérdida visual en más de un 50 % en las personas jóvenes con RDP.<sup>142,143</sup> No obstante, la fotocoagulación no está indicada para RDNP leve o moderada.<sup>144</sup> Los efectos secundarios del tratamiento son disminución de la visión nocturna y periférica y cambios sutiles en la percepción del color. Entre las complicaciones del tratamiento láser se incluyen hemorragia vítrea, neovascularización o desprendimientos coroideos y secuelas visuales por quemaduras mal ubicadas.

Para la RDP, la inyección intravítrea de la anti VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) se está usando cada vez más actualmente y muestra mejores resultados a 12 meses en cuanto a la agudeza visual en comparación con la PLR.<sup>145</sup> Este tratamiento no es destructivo pero requiere de visitas e inyecciones reiteradas para ser eficaz (p. ej. inyecciones mensuales durante los primeros 5 meses y

hasta nueve inyecciones durante el primer año) y conlleva el riesgo excepcional de una infección ocular.<sup>145</sup> En el estudio Protocolo S de la red de DRCR a 5 años, la agudeza visual fue similar en ambos grupos, el de PLR y el de ranibizumab intravítrea, aunque los ojos tratados con anti VEGF tenían mejor campo visual y menor incidencia de EMD.<sup>146,147</sup>

Para el EMD con pérdida de visión, el tratamiento anti VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) es lo que actualmente se considera el estándar de atención y ha demostrado que logra resultados superiores en el transcurso de 5 años en comparación con el tratamiento láser.<sup>148,149</sup> El uso intravítrea de corticoides de acción más prolongada (dexametasona y fluocinolona) es una alternativa al anti VEGF para el EMD, con una posible reducción de la carga de inyecciones.<sup>150</sup> No obstante, debido a los resultados de agudeza visual inferior y los posibles eventos adversos de desarrollo de cataratas y glaucoma, rara vez se usan los corticoides intravítreos como tratamiento de primera línea para el EMD.

El tratamiento quirúrgico, como la vitrectomía, podrían indicarse en casos de hemorragia vítrea persistente, desprendimiento de retina por tracción o fibrosis extendida.<sup>141</sup>

## 6. CATARATA DIABÉTICA

Se ha reportado la presencia de cataratas en personas con DT1 cerca del momento del diagnóstico, o incluso antes, con una prevalencia de entre 0.7 % y 3.4 %.<sup>151</sup> Por consiguiente, el examen oftalmológico integral inicial para detectar cataratas también debe tenerse en cuenta en el momento de la evaluación de retinopatía, o antes si hubiera algún trastorno visual.

## 7. NEUROPATÍA DIABÉTICA EN JÓVENES

Los componentes somático y autónomo del sistema nervioso periférico (SNP) suelen resultar afectados tanto por la DT1 como por la DT2 en los jóvenes y adultos.<sup>152</sup> La anatomía única de la rama somática del SNP, con el cuerpo celular adyacente o dentro de la médula espinal, con fibras nerviosas selectivas que se proyectan a largas distancias, hacia las extremidades más distales, deja al SNP más susceptible a los cambios en fuentes de energía, lo que suele pasar en casos de diabetes.<sup>153,154</sup> Las pequeñas fibras nerviosas amielínicas que transmiten las sensaciones de dolor y temperatura son las que suelen resultar afectadas en primer lugar en la diabetes, y a continuación se lesionan las fibras nerviosas mielínicas que transmiten la sensación de vibración y posición.<sup>155</sup> La debilidad es un signo tardío y rara vez está presente en los jóvenes.<sup>156</sup> El tipo de lesión más frecuente ocurre en un gradiente simétrico distal a proximal, que se conoce como patrón de distribución en guantes y calcetines, y suele denominarse neuropatía diabética.

La prevalencia de neuropatía diabética reportada en los niños y jóvenes varía debido al uso de distintas pruebas de diagnóstico<sup>157</sup> y a la presencia frecuente de neuropatía subclínica,<sup>158</sup> que es difícil de detectar. El estudio de Epidemiología de las Complicaciones

de la Diabetes de Pittsburgh reportó una prevalencia del 3 % de neuropatía diabética en los jóvenes con DT1 (n = 400) menores de 18 años de edad.<sup>159</sup> Un estudio más grande, EURODIAB, en personas con DT1 (n = 3250) descubrió un 19 % de prevalencia en la llave de entre 15 y 29 años de edad.<sup>160</sup> Un estudio australiano reportó que el 14 % de los jóvenes con DT1 (n = 819), de 11 a 17 años, desarrollaron neuropatía diabética después de tan solo 2 a 5 años de duración de la enfermedad.<sup>161</sup> El estudio SEARCH sobre diabetes en los jóvenes descubrió neuropatía diabética en el 7 % de los jóvenes con DT1 (n = 1734).<sup>162</sup> Esta variabilidad de las estimaciones de prevalencia podría atribuirse a la prueba de diagnóstico que se use; un estudio pequeño en personas con DT1 (n = 73) llegó a la conclusión de que la prevalencia era de 4 % según los síntomas de neuropatía, 36 % según el examen neurológico anormal, 57 % según anomalías de conducción nerviosa, 51 % según el límite de percepción de vibración y de 26 % según el límite de percepción táctil.<sup>157</sup>

En la DT2, la tendencia general es a una prevalencia creciente de neuropatía diabética en los años recientes, en paralelo con el aumento de la prevalencia de la DT2 pediátrica.<sup>163-165</sup> El estudio SEARCH reportó neuropatía en el 22 % de los jóvenes con DT2 (n = 258),<sup>11,162</sup> mientras que el estudio TODAY reportó una incidencia acumulada de neuropatía diabética del 38.5 % en los varones y de 27.2 % en las mujeres.<sup>166</sup>

La neuropatía autonómica estudiada con más frecuencia es la neuropatía autonómica cardíaca,<sup>167</sup> un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular.<sup>168</sup> El estudio SEARCH encontró signos precoces de disfunción autonómica cardiovascular<sup>169</sup> en una prevalencia similar en los jóvenes con DT1 (12 %) y DT2 (17 %).<sup>170</sup> Una revisión sistemática de los estudios publicados sobre personas jóvenes con DT1 (con menos de 24 años de edad) estimó una prevalencia de la neuropatía autonómica cardíaca de entre 16 % y 75 % sobre la base del método de diagnóstico.<sup>171</sup>

### 7.1 Evaluación de neuropatía diabética periférica en jóvenes

Las personas jóvenes con diabetes en principio experimentan ardor, pinchazos o parestesias en los pies, causados por el mal funcionamiento de las fibras finas. Con el tiempo, resultan afectadas las fibras gruesas y las personas jóvenes con diabetes experimentan entumecimiento y, en casos extremos, falta de equilibrio debido a la pérdida de propiocepción.<sup>152,155</sup> Si bien hay múltiples puntajes de síntomas para los adultos,<sup>155</sup> no existe ninguno para los jóvenes.<sup>172</sup>

#### 7.1.1 Examen clínico

El examen clínico debe incluir una revisión de cabecera de la función de las fibras finas, evaluando la temperatura o la sensación de pinchazos en los pies.<sup>173,174</sup> La función de las fibras grandes se evalúa en el dedo gordo del pie, con un diapason de 128 Hz (alta especificidad pero baja sensibilidad) para la percepción vibratoria<sup>175</sup> y un monofilamento de 10 g para la sensación táctil/de presión.<sup>175</sup> La evaluación de los reflejos del tobillo completan la revisión de la función de fibras grandes.<sup>173,174</sup> Hay varias herramientas clínicas sencillas que se pueden usar para evaluar la neuropatía diabética en jóvenes.<sup>156</sup> Los estudios DCCT,<sup>176</sup> SEARCH<sup>162</sup> y TODAY<sup>166</sup> usaron el Instrumento de Evaluación de Neuropatía de Michigan.<sup>177</sup>

#### 7.1.2 Pruebas cuantitativas

Las pruebas cuantitativas rara vez son necesarias y se usan sobre todo con fines de investigación. Existen valores normativos de las pruebas cuantitativas sensoriales para jóvenes.<sup>178</sup> Otras pruebas disponibles incluyen la prueba de discriminación térmica<sup>179</sup> para la función de las fibras finas y la evaluación de vibración para la función de las fibras grandes usando un biotensiómetro,<sup>157</sup> un Vibratip™ de bolsillo.<sup>180</sup> Una vez más, estos se usan sobre todo en entornos de investigación, y hay que aplicar rangos normales específicos de edad y sexo cuando se interpretan los resultados.

#### 7.1.3 Estudios de conducción nerviosa

Los estudios de conducción nerviosa son clínicamente útiles si la presentación de la neuropatía diabética fuera atípica, con síntomas y signos motrices más evidentes que los sensoriales o una fuerte presentación clínica asimétrica.<sup>181,182,183</sup> Hay valores normativos para las velocidades de conducción nerviosa para los jóvenes publicados.<sup>184</sup>

### 7.2 Evaluación de neuropatía diabética autonómica en jóvenes

La neuropatía autonómica puede manifestarse en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y sudomotor como taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, gastroparesia y respuestas de sudoración disfuncionales.<sup>152,185</sup> La neuropatía autonómica cardiovascular se puede detectar por defectos de la VFC o cambios en la PA, en respuesta a determinadas acciones, p. ej. el respirar profundo, el ponerse de pie y la maniobra de Valsalva; no obstante, el método de referencia es la prueba de reflejos cardiovasculares. Es importante consultar los valores normativos de la VFC.<sup>186</sup> La neuropatía autonómica en el sistema gastrointestinal se puede detectar mediante gammagrafía con vaciado gástrico, mientras que para el sistema sudomotor se pueden usar la prueba de sudor termorreguladora y el Sudoscan.<sup>187,188</sup> Estas pruebas de diagnóstico se usan muy rara vez en la práctica pediátrica.

## 8. ENFERMEDAD MACROVASCULAR

La ECV sigue siendo la principal causa de mortalidad en las personas con DT1.<sup>189</sup> Las personas con DT1 tienen una aparición más temprana de eventos cardiovasculares y una mayor mortalidad por ECV en comparación con sus pares sin diabetes.<sup>190</sup> Los datos recientes del registro sueco de diabetes mostraron que las personas jóvenes diagnosticadas con DT1 antes de los 10 años de edad tuvieron un riesgo 10 veces mayor de sufrir infartos agudos de miocardio en el futuro en comparación con aquellas diagnosticadas entre los 26 y los 30 años, y un riesgo de ECV más de 30 veces mayor al de la población general.<sup>191</sup>

En los jóvenes con DT1, las manifestaciones evidentes de ECV, como angina o infarto de miocardio, son raras, pero es posible detectar signos subclínicos precoces a través de medidas indirectas, como el grosor íntima-media carotídeo y aórtico (GIMc, GIMa), la velocidad de onda de pulso y la dilatación mediada por flujo.<sup>192</sup> La aterosclerosis empieza durante la infancia y adolescencia, tal como lo demuestran el aumento del GIMc y del GIMa,<sup>193-195</sup> y la aterosclerosis coronaria silenciosa

medida por ecografía intravascular en los adultos jóvenes con diabetes diagnosticada en la infancia.<sup>196</sup>

La glucemia subóptima es uno de los principales factores de riesgo modificables relacionados con anomalías vasculares tempranas y un mayor riesgo de sufrir eventos de ECV más adelante.<sup>5</sup> No obstante, hay otros factores de riesgo cardiometabólico tradicionales, como la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, y la función renal, junto con factores de riesgo no modificables, como el sexo y la duración de la diabetes, y factores de estilo de vida, que contribuyen al riesgo de ECV.<sup>5</sup> La hipertensión tiene más impacto sobre las ECV en las personas jóvenes con diabetes que en las personas sin esta enfermedad.<sup>40</sup> El control de la PA reduce la morbimortalidad cardiovascular en el marco de la diabetes.<sup>41</sup> El colesterol tiene un rol importante en el comienzo y la evolución de la aterosclerosis. La DT1 bien controlada no está asociada con trastornos graves de los lípidos en sangre, pero se pueden detectar cambios en subclases de lipoproteína.<sup>44</sup> En contraste, los jóvenes con concentraciones subóptimas de HbA1c tienen un perfil lipídico más aterógeno que los jóvenes sin diabetes, con una asociación positiva entre la HbA1c y niveles aumentados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol no HDL y triglicéridos.<sup>42,197-199</sup> Los adolescentes con DT1 muestran, además, niveles más altos de apolipoproteína B (apoB) en comparación con sus pares sin diabetes, independientemente de los niveles de HbA1c.<sup>198</sup> Los estudios en adultos y adolescentes con DT1 sugieren un posible rol complementario de la medición de la apoB, además de la evaluación del colesterol LDL. No obstante, no existen actualmente datos suficientes que justifiquen agregar una evaluación de apoB a las pautas actuales de evaluación lipídica en los jóvenes con diabetes. Los cambios en lípidos asociados con un mayor riesgo cardiovascular también están asociados con la obesidad central tanto en la DT1 como en la DT2.<sup>200</sup>

Un IMC alto está asociado con mayores índices de eventos de ECV y mortalidad en los adultos con DT1.<sup>201</sup> El sobrepeso y la obesidad son comunes entre los jóvenes con DT1, con índices de entre 9 y 20 %, y ambos se asocian con valores más altos de colesterol LDL y triglicéridos y concentraciones más bajas de colesterol HDL.<sup>202,203</sup>

La resistencia a la insulina es otro factor de riesgo de ECV bien conocido, y es común entre los adolescentes con DT1.<sup>204</sup> En los adultos con DT1 aumenta el riesgo de ECV y la mortalidad relacionada si hay CAD y según su gravedad.<sup>205</sup> Datos recientes de cohortes de adolescentes con DT1 confirmaron el valor del IEA como marcador temprano de complicaciones vasculares.<sup>84,206</sup> En el estudio AddIT, una proporción entre albúmina y creatinina (PAC) en el tercil superior de la distribución de población se asoció con un mayor GIMc, dilatación mediada por flujo y PA.<sup>84</sup>

Hay factores de estilo de vida que también pueden contribuir a las ECV. Entre ellos se incluyen el consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo y el estrés.<sup>190</sup> En un estudio reciente, un 10 % de los jóvenes con DT1 reportó consumir alcohol, un 10 % reportó fumar cigarrillos y un 6 % dijo que consumía alcohol y fumaba cigarrillos.<sup>207</sup> En comparación con jóvenes que no bebían ni fumaban, los fumadores mostraron porcentajes considerablemente más altos de factores de riesgo de ECV. En una cohorte de adolescentes con DT1, los que alcanzaron 4-6 metas de las pautas de evaluación tuvieron mejores marcadores indirectos de enfermedad vascular que los que alcanzaron menos metas, y

obtuvieron resultados comparables a los grupos de control de personas no diabéticas.<sup>208</sup>

### 8.1 Manejo de la hipertensión

La hipertensión en los niños y adolescentes (<13 años) se define como una PA equivalente o superior al percentil 95 para la edad, el sexo y el peso, mientras que en los adolescentes mayores ( $\geq 13$  años) se define como PAS  $\geq 130$  y PAD  $\geq 80$  mmHg. La PA elevada (que anteriormente se denominaba “prehipertensión”) se define como una PA en un percentil  $\geq 90$  para la edad, el sexo y el peso o, a partir de los 13 años de edad, una PA entre 120-129/80 mmHg.<sup>209</sup> De manera similar a lo que ocurre con la hipertensión evidente, la PA elevada se asocia con la hipertensión en los adultos.<sup>210,211</sup>

Los niños y adolescentes con PA elevada o con hipertensión deben tener una PA elevada confirmada en 3 días diferentes. Se recomienda confirmar la hipertensión mediante mediciones de PA ambulatorias (MPAA) durante 24 horas. Hay valores de MPAA normativos a disposición y se deben usar para interpretar los resultados.<sup>212</sup>

En los niños y adolescentes con PA elevada, el tratamiento inicial incluye intervenciones de estilo de vida, que incluyen la dieta DASH y actividad física moderada a vigorosa de 3 a 5 días por semana como mínimo (en sesiones de 30-60 minutos).<sup>210,213,214</sup> Si no se llega a la PA objetivo en un plazo de 6 meses después de iniciar la intervención de estilo de vida, hay que empezar el tratamiento farmacológico.

Cuando se confirma la hipertensión en los niños y adolescentes con DT1, además de la modificación de estilo de vida, hay que tener en cuenta el tratamiento farmacológico,<sup>209</sup> que debe comenzarse con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) II, un antagonista del calcio de liberación prolongada o un diurético tiazídico. Los inhibidores de la ECA se recomiendan para los niños y adolescentes con hipertensión o albuminuria, pero se puede usar un ARA si no se tolera bien el inhibidor de la ECA (p. ej. si provoca tos).<sup>209</sup> Han sido eficaces y seguros en los niños en estudios a corto plazo.<sup>109,215,216</sup> Es necesario brindar asesoramiento reproductivo e implementar un método de anticoncepción eficaz dados los posibles efectos teratogénos de ambas clases de fármacos. El objetivo del tratamiento es que la PA esté sistemáticamente por debajo del percentil 90 para la edad, el sexo y la altura.

### 8.2 Manejo de la dislipidemia

En los jóvenes con DT1, la evaluación de la dislipidemia debe empezar a los 11 años de edad. Si hubiera antecedentes familiares de hipercolesterolemia o de muerte cardiovascular temprana, la evaluación debe empezar antes, a partir de los 2 años de edad. Es adecuado evaluar con un perfil lipídico en sangre sin estar en ayunas: si este fuera anormal (es decir, si los niveles de triglicéridos o LDL estuvieran altos), entonces hay que hacer un perfil en ayunas.<sup>217,218</sup> Los datos del estudio NHANES III sugieren que la evaluación de lípidos sin estar en ayunas tiene un buen valor de pronóstico<sup>217</sup> pero faltan datos en las personas jóvenes con diabetes.<sup>218</sup> Los lípidos en ayunas también están indicados para las personas jóvenes con diabetes que reciben tratamiento para la dislipidemia.

El colesterol de LDL alto se define con valores  $>2.6$  mmol/l (100 mg/

dl).<sup>219</sup> Si estuviera presente, el primer abordaje para el manejo que habrá que implementar incluye intervenciones para mejorar la glucemia, cambios en la alimentación y aumento del ejercicio. Los cambios en la alimentación restringen el consumo de grasas saturadas al 7 % del total de calorías, y el colesterol alimentario a 200 mg/día.<sup>220</sup>

En estudios anteriores se reportó que un programa de 6 meses dirigido por un dietista en el que se priorizó una dieta de estilo mediterráneo mejoró los niveles de C-LDL y C-no HDL. Otro ensayo de 6 meses que evaluó el efecto de un programa de ejercicios supervisado mostró mejorías en la dislipidemia.<sup>221,222</sup> Un mejor control de glucosa se ha asociado con un perfil lipídico más favorable, pero podría ser insuficiente para restituir completamente los niveles normales de lípidos.<sup>197</sup>

Si la implementación de las intervenciones de estilo de vida durante 6 meses no disminuyeran el colesterol LDL a  $<3.4$  mmol/l (130 mg/dl), hay que tener en cuenta la administración de estatinas en el caso de los niños  $>10$  años, con un objetivo ideal de colesterol LDL  $<2.6$  mmol/l (100 mg/dl). En los adultos con diabetes, las estatinas son eficaces en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares graves, lo que incluye mortalidad vascular, accidente cerebrovascular y revascularización de extremidades y coronaria.<sup>223,224</sup> Hay ensayos llevados a cabo a corto plazo, principalmente en el contexto de hipercolesterolemia familiar, que mostraron que la simvastatina, la lovastatina y la pravastatina son eficaces y seguras en los niños y adolescentes.<sup>225-227</sup> No se observaron efectos secundarios relevantes en cuanto al crecimiento, la evolución puberal, los parámetros de función endócrina ni en las enzimas hepáticas o musculares.<sup>225-227</sup> El ensayo ADDIT confirmó la eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas (atorvastatina) en los adolescentes con DT1 tratados durante un período de 2-4 años.<sup>109</sup> En el ensayo ADDIT, se asoció el uso de atorvastatina con una reducción de los niveles de colesterol total, LDL y no HDL, así como también una mejor proporción entre las apolipoproteínas B y A; no obstante, el tratamiento con estatinas no produjo ninguna mejoría en el GIMc ni en la DMF.<sup>109,228</sup>

## Referencias:

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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:l4894. doi:10.1136/bmj.l4894
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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. Stampler 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 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/diabetes.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/diabetes.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, Bolognani 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, Woodsie 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. Gaebe 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.38237.585000.7C
  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):323-334. 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/pedi.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/pedi.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 Diabetes 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/pedi.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, Bučan 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, Gylfadottir 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. *Pediatr Diabetes.* 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, Lutschg 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, Lutschg 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, Ogden 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