

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Complicações microvasculares e macrovasculares em crianças e adolescentes com diabetes

Petter Bjornstad¹ | Allison Dart² | Kim C. Donaghue^{3,4} | Axel Dost⁵ |
Eva L. Feldman⁶ | Gavin S. Tan^{7,8} | R. Paul Wadwa¹ | Bedowra Zabeen⁹ |
M. Loredana Marcovecchio¹⁰

¹University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado, USA

²Children's Hospital Research Institute of Manitoba, Canada

³The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

⁴Discipline of Child and Adolescent Health, University of Sydney, Australia

⁵Jena University Hospital, Jena, Germany

⁶University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, USA

⁷Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center, Singapore

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

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

¹⁰Department of Paediatrics, University of Cambridge, and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

Autor correspondente: 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 16th Ave, Box 465, Aurora, CO 80045-7106, Office: 720-777-4659, Fax: 720-777-7301, Email: petter.m.bjornstad@cuanschutz.edu

Conflitos de interesses: PB foi consultor da AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk e Horizon Pharma. PB é membro do conselho científico da AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk e XORTX. RPW recebeu apoios à investigação da Dexcom, Eli Lilly e Tandem Diabetes Care. RPW foi membro de um conselho científico da Dompe.

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

1. Adição de recomendações para o rastreio e tratamento das complicações vasculares da diabetes tipo 2 (DM2).
2. Atualização dos limites para a relação albumina/creatinina (ACR) urinária para o diagnóstico de albuminúria elevada.
3. Recomendação da monitorização da TFGe em jovens com diabetes.
4. Alteração na frequência do rastreio de retinopatia na diabetes tipo 1 (DM1).

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

Rastreio e prevenção de complicações

2.1 Prevenção

- As crianças e adolescentes com diabetes devem receber educação

e tratamento intensivos para prevenir ou atrasar o início e a progressão de complicações vasculares. **A**

- Atingir os objetivos glicêmicos irá reduzir o risco de início e progressão de complicações vasculares da diabetes. **A**
- O rastreio de complicações vasculares deve ser efetuado preconcepção e em cada trimestre da gravidez. **B**

2.2 Albuminúria

- O rastreio da albuminúria elevada na DM1 deve iniciar-se na puberdade ou a partir dos 11 anos, o que acontecer mais cedo, após 2 a 5 anos de duração da diabetes, e repetir-se anualmente a partir daí. **B**
- O rastreio da albuminúria elevada na DM2 deve iniciar-se no momento do diagnóstico da diabetes, e repetir-se anualmente a partir daí. **B**
- Considerar a confirmação da albuminúria persistentemente elevada através da colheita da primeira urina da manhã para

determinar a relação albumina/creatinina (ACR) urinária, para despiste de proteinúria ortostática. **E**

- Devido à variabilidade biológica, recomenda-se o uso de duas de três colheitas de urina durante um período de 3 a 6 meses como evidência de albuminúria elevada. O exercício, hemorragia menstrual, infecções do trato urinário, febre, doenças renais não relacionadas com a diabetes e uma hiperglicemia acentuada podem confundir o resultado. Aconselha-se a repetição dos testes de rastreio com resultados anormais uma vez que a albuminúria elevada pode ser transitória. **E**
- Considerar o rastreio da TFGe na DM1 na puberdade ou a partir dos 11 anos de idade, o que acontecer mais cedo, após 2 a 5 anos de duração da diabetes. **E**
- Considerar o início do rastreio da TFGe em jovens com DM2 no momento do diagnóstico da diabetes. **E**
- Considerar o despiste de doença renal de origem não diabética em todas as crianças e adolescentes com DM2 e DM1 com doença renal crônica (DRC) de estágio A3 (UACR >300 mg/g ou 30 mg/mmol) ou G2-5 (TFGe <90 ml/min./1,73 m²) incluindo análises de urina, ecografia renal e despiste imunitário. **E**
- Otimizar a glicemia para impedir o início e a progressão da albuminúria. **B**
- Otimizar a tensão arterial (TA) para impedir o início e a progressão da albuminúria. **B**
- Considerar o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) em adolescentes com albuminúria persistentemente elevada para prevenir a progressão para proteinúria. **E**
- Monitorizar as alterações na TA, creatinina sérica e potássio 2 semanas após o início da terapêutica com um IECA ou um BRA, e anualmente a partir daí. **E**
- Considerar suspender os IECA ou os BRA durante episódios de desidratação e de CAD. **E**
- O aconselhamento anticoncepcional é necessário em meninas com diabetes na pós-puberdade tratadas com IECA ou BRA devido à potencial teratogenicidade. **E**

2.3 Retinopatia

- O rastreio da retinopatia diabética (RD) deve iniciar-se na puberdade ou a partir dos 11 anos de idade, após 2 a 5 anos de duração da diabetes. **B**
- O rastreio da RD na DM2 deve iniciar-se no momento do diagnóstico da diabetes. **C**
- O rastreio da RD deve ser levado a cabo por um oftalmologista, optometrista ou um observador experiente treinado, com pupilas dilatadas através de um exame de biomicroscopia ou uma retinografia. **B**
- No caso das pessoas com uma duração da diabetes inferior a 10 anos, RD não proliferativa leve (RDNP, isto é, apenas microaneurismas) e objetivos glicêmicos ótimos, é recomendado um rastreio a cada 2 anos. A frequência do rastreio de retinopatia pode ser reduzida para a cada 3 anos se não houver retinopatia na primeira avaliação, mas deve ser mais frequente se existirem critérios de risco elevado de perda da visão. **E**

- Devido ao potencial agravamento da RD nas pessoas com diabetes com uma glicemia subótima de longa duração que melhora rapidamente subsequentemente, é recomendada a monitorização oftalmológica antes do início do tratamento intensivo e em intervalos de 3 meses durante 6 a 12 meses a partir daí, particularmente se houver RDNP moderada ou pior na altura da intensificação. **E**
- É recomendada a referenciação imediata de jovens com diabetes com retinopatia com perigo de cegueira (RDNP grave ou pior e/ou edema macular diabético (DME)) para um oftalmologista com experiência na gestão da RD. **A**
- O tratamento por laser e as injeções intravítreas de agentes antiVEGF reduzem a taxa de perda de visão nos indivíduos em estágios de retinopatia com risco de perda de visão (RDNP grave ou pior e/ou DME). **A**

Tabela 1. Recomendações no rastreio de complicações vasculares.

	Quando iniciar o rastreio?	Métodos de rastreio
Nefropatia	DM1: na puberdade ou aos 11 anos com 2 a 5 anos de duração da diabetes DM2: no diagnóstico	ACR urinária Confirmação com colheita da 1ª urina da manhã Frequência: anualmente
Retinopatia	DM1: aos 11 anos com 2 a 5 anos de duração da diabetes DM2: no diagnóstico	Retinografia ou oftalmoscopia midriática Frequência: a cada 2-3 anos
Neuropatia	DM1: aos 11 anos com 2 a 5 anos de duração da diabetes DM2: no diagnóstico	História Exame físico Análises clínicas Frequência: anualmente
Doença macrovascular	DM1: aos 11 anos com 2 a 5 anos de duração da diabetes DM2: no diagnóstico	Perfil lipídico a cada 3 anos TA pelo menos anualmente; idealmente em cada consulta

2.4 Outras doenças oculares

- Também é recomendado um exame completo do olho para detetar cataratas, grandes erros de refração ou outras doenças oculares na altura do rastreio de retinopatia ou mais cedo se existirem algumas perturbações visuais. **E**

2.5 Neuropatia

- O rastreio de neuropatia periférica nos jovens com DM1 deve iniciar-se na puberdade ou a partir dos 11 anos de idade com 2 a 5 anos de duração de diabetes, e ser repetido anualmente a partir daí. **B**

- O rastreio de neuropatia diabética na DM2 deve iniciar-se no momento do diagnóstico da diabetes e ser repetido anualmente a partir daí. **B**
- O rastreio de neuropatia periférica inclui um teste à temperatura ou à sensação de picada, vibração e reflexos do tornozelo. O rastreio de neuropatia autonômica cardiovascular inclui a avaliação da ortostase e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **E**

2.6 Tensão arterial

- Determinar a TA pelo menos anualmente e preferivelmente em cada consulta clínica a partir do diagnóstico de DM1 ou DM2. **E**
- Nas pessoas com diabetes com idade <13 anos, a hipertensão é definida como as TAs médias sistólica (TAS) e/ou diastólica (TAD) no percentil ≥ 95 para o sexo, idade e altura em três ou mais ocasiões. Nas pessoas com diabetes com idade ≥ 13 anos, a hipertensão é definida como uma TAS e/ou TAD médias $\geq 130/80$ mmHg. **B**
- Considerar as determinações da TA de 24 h em ambulatório para o rastreio e especialmente para a confirmação da hipertensão. **E**
- O tratamento inicial para a hipertensão consiste na perda de peso, limitação do sal na dieta e aumento da atividade física. **E**
- Se não conseguir atingir uma TA normal após 6 meses de intervenções no estilo de vida, recomenda-se um IECA ou outro agente redutor da TA. **E**
- Os IECA foram eficazes e seguros em crianças em estudos de curto prazo **A**, mas não são seguros durante a gravidez, o que deve ser discutido com as jovens mulheres em idade fértil. **B**

2.7 Lípidos

- O rastreio da dislipidemia é recomendado pouco após o diagnóstico (quando a glicemia estiver estabilizada) em todos os jovens com DM1 a partir dos 11 anos. **E** Se os níveis lipídicos estiverem normais, repetir o rastreio a cada 3 anos. Se houver história familiar de hipercolesterolemia, doença cardiovascular (DCV) precoce, ou se a história familiar for desconhecida, iniciar o rastreio logo aos 2 anos de idade. **E**
- O rastreio da dislipidemia na DM2 deve ser iniciado no momento do diagnóstico de diabetes (quando a glicemia estiver estabilizada) e ser repetido anualmente. **C**
- O rastreio com um perfil lipídico em jejum é o ideal, mas frequentemente não é prático nos jovens com diabetes. Pode ser obtido um rastreio lipídico sem jejum, e se os triglicérides ou os níveis de C-LDL estiverem elevados, deve então ser indicado um perfil lipídico em jejum. É necessária uma colheita em jejum para monitorizar a terapêutica. **E**
- O colesterol LDL elevado é definido como $>2,6$ mmol/l (100 mg/dl). **E** Se estiver presente, devem ser instituídas intervenções para melhorar a glicemia, alterações na dieta e um aumento do exercício físico. As intervenções ao nível da dieta devem restringir a gordura saturada a 7% das calorias totais e o colesterol da dieta a 200 mg/dia e cerca de 10% das calorias de gorduras monoinsaturadas.
- Se as intervenções acima não baixarem o colesterol-LDL $<3,4$ mmol/l (130 mg/dl), podem ser consideradas as estatinas em crianças a partir dos 10 anos de idade (Tabela 2). **E**
- É necessário o aconselhamento anticoncepcional nas meninas pós-

puberdade com diabetes tratadas com estatinas devido à sua potencial teratogenicidade. **E**

Tabela 2. Valores limite recomendados para os diferentes parâmetros de intervenção e prevenção primária de complicações microvasculares e DCV em crianças e adolescentes com DM1.

Valor limite	Tipo de intervenção
<13 anos: TA no percentil <90 para a idade, sexo e altura ≥ 13 anos: TA $>120/80$ mmHg	Intervenção no estilo de vida: exercício, dieta e menos tempo de tela
<13 anos: TA no percentil <90 apesar da intervenção no estilo de vida ≥ 13 anos: TA $>120/80$ mmHg apesar da intervenção no estilo de vida	IECA ou outro agente redutor da TA Se estiver presente albuminúria elevada: IECA ou BRA
<13 anos: TA no percentil <95 para a idade, sexo e altura ≥ 13 anos: TA $>130/90$ mmHg	Intervenção no estilo de vida e IECA ou outro agente redutor da TA Se estiver presente albuminúria elevada: IECA ou BRA
Colesterol-LDL $>2,6$ mmol/l (100 mg/dl)	Intervenção na dieta e no estilo de vida
Colesterol-LDL $>3,4$ mmol/l (130 mg/dl)	Estatina

2.8 Estilo de vida

- A prevenção ou cessação tabágica irá reduzir a progressão da albuminúria e da doença cardiovascular. **B**

2.9 Doença macrovascular

- Recomenda-se o rastreio da TA e dos lípidos, conforme descrito acima. O benefício do rastreio de rotina de outros marcadores de complicações macrovasculares fora do contexto investigacional é pouco claro. **E**

2.10 Diabetes tipo 2

- O rastreio de todas as complicações deve começar no momento do diagnóstico. A atenção aos fatores de risco deve ser escalada devido ao aumento do risco de complicações e mortalidade. **B** (Ver também as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 3, Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes).

3. INTRODUÇÃO

As complicações vasculares de longo prazo na diabetes incluem a doença renal diabética (DRD), retinopatia, neuropatia e doença macrovascular. Os resultados são:

- Falência renal e hipertensão devido à DRD
- Déficit visual e cegueira devido à RD
- Dor, parestesia, perda de sensação devido à neuropatia periférica
- Hipotensão postural, gastroparese, diarreia, parese da bexiga e impotência devido à neuropatia autonômica
- Doença cardíaca, doença vascular periférica e AVC devido à doença macrovascular.

Estas orientações incluem recomendações baseadas na evidência para a prevenção, rastreamento e tratamento das mesmas. Também serão fornecidas informações e orientações complementares nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 3, Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes, e Capítulo 25, Gestão da diabetes em contexto de recursos limitados.

As complicações vasculares clinicamente evidentes relacionadas com a diabetes são raras na infância e na adolescência. No entanto, anomalias funcionais e estruturais precoces podem estar presentes alguns anos após o início da DM1, e logo à partida no início da DM2. De notar que a gestão detalhada da doença avançada não será coberta neste capítulo.

A infância e a adolescência são períodos durante os quais a educação e o tratamento intensivos podem prevenir ou atrasar o início e a progressão de complicações.¹ Tem havido um declínio na incidência das complicações vasculares na DM1 reportado em muitas áreas em clínicas especializadas.^{2,3} Isto ocorreu ao longo de um período de tempo durante o qual houve alterações importantes e uma intensificação na gestão da diabetes, uma melhor identificação dos fatores de risco e o advento do rastreio regular de complicações. Não há evidência de que isto ocorra a nível mundial; nas áreas em que os cuidados de saúde são subótimos, continua a haver um risco aumentado de complicações.⁴ De um modo geral, as complicações vasculares continuam a ser um fator-chave que contribui para a mortalidade prematura em jovens que iniciam a diabetes na infância.^{5,6}

Apesar de a DM2 juvenil continuar a ser uma doença pouco comum em muitos países, prevê-se que a incidência desta doença venha a aumentar em 600% entre 2017 e 2060.^{7,8} A juntar a este aumento, a DM2 juvenil exhibe um fenótipo metabólico mais extremo comparativamente à DM2 do adulto, incluindo uma maior resistência à insulina e uma deterioração mais rápida da função das células-β pancreáticas.^{9,10} Estes fatores contribuem para um aumento do risco de complicações vasculares,¹⁰⁻¹⁴ conforme evidenciado por uma revisão sistemática recente¹⁵ e os dados do estudo de resultados *Treatment Options for T2D in Adolescents and Youth* (TODAY) 2 de 2021.¹⁶ O fardo das complicações micro e macrovasculares é superior na DM2 juvenil comparativamente à DM1 juvenil.¹¹

3.1 Estudos interventivos na gestão intensiva da glicemia

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) foi um estudo multicêntrico, randomizado, controlado (ECR) que envolveu 1.441 pessoas com DM1 conduzido na América do Norte entre 1983 e 1993.¹⁷ Os participantes no estudo incluíram 195 adolescentes (idades entre 13 e 17 anos), que foram randomizados para fazer tratamento intensivo ou convencional. O estudo DCCT forneceu evidência inequívoca de que o tratamento intensivo da diabetes e uma glicemia melhorada,

conferiam uma redução significativa do risco de complicações microvasculares comparativamente ao tratamento convencional.¹⁷ Após o final do estudo DCCT (com uma duração mediana de participação de 6,5 anos em todo o grupo), o estudo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) continuou a seguir a coorte. O estudo EDIC demonstrou o efeito positivo do tratamento intensivo anterior continuado após o final da intervenção; isto é, que havia um efeito de “memória metabólica” de glicemia melhorada, agora referido como “efeito de legado”.¹⁸⁻²⁰ Durante o estudo EDIC, também foi identificado um efeito positivo da terapêutica intensiva sobre a doença macrovascular com uma redução de 50% nos eventos cardiovasculares ao longo de 17 anos.^{21,22} Os benefícios persistiram após 30 anos de seguimento, resultando em benefícios substanciais na incidência de retinopatia (5% vs. 45%), falência renal (0% vs. 5%), neuropatia clínica (15% vs. 50%), enfarte do miocárdio (3% vs. 5%), AVC (3% vs. 5%) e morte (6% vs. 20%). Adicionalmente, houve um ganho de 1,62 anos de qualidade de vida e uma redução dos custos com cuidados de saúde.^{15,23}

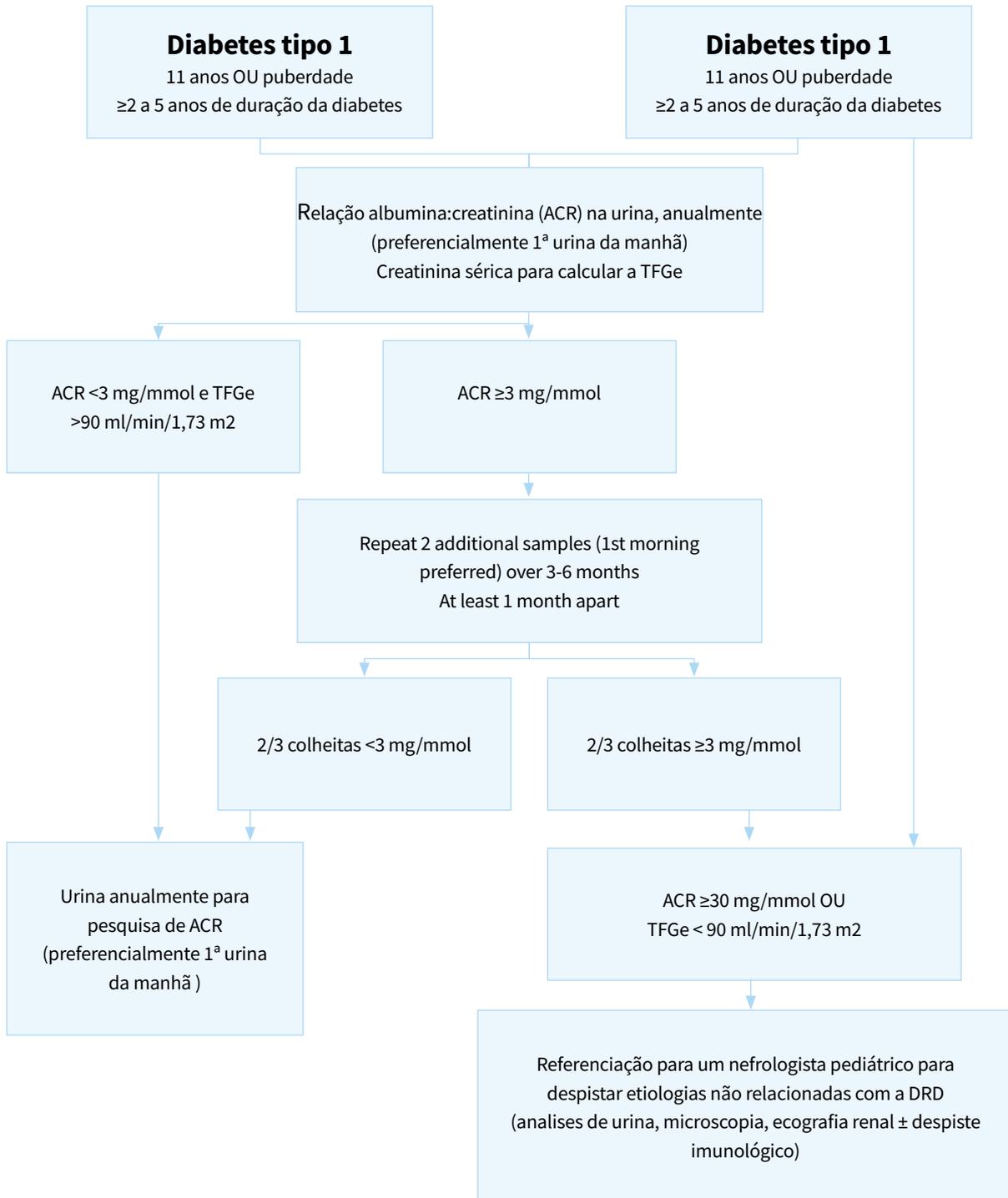
Estudos de seguimento contemporâneos de longo prazo continuam a reforçar a importância de atingir os objetivos glicêmicos como sendo a determinante mais importante das complicações vasculares em jovens com DM1.²⁴ De modo semelhante, no estudo TODAY2, a HbA1c esteve entre os fatores de risco mais determinantes para o início das complicações micro e macrovasculares ao longo de 15 anos em jovens com DM2.¹⁶

3.2 Outros fatores de risco para o desenvolvimento de complicações

Uma duração mais prolongada da diabetes, uma idade superior e a puberdade constituem fatores de risco bem conhecidos de complicações. Adicionalmente, foi reportada uma prevalência mais elevada de complicações microvasculares nas meninas adolescentes comparativamente aos meninos.^{25,26} Os anos de duração da diabetes pré-puberdade têm um impacto significativamente menor sobre as complicações.²⁷ No entanto, o risco de complicações vasculares é superior para os indivíduos a viverem com diabetes durante a puberdade, comparativamente aos jovens que desenvolvem diabetes após a puberdade.²⁸ Para a mesma duração da diabetes, a idade e a puberdade aumentam o risco de retinopatia e de uma taxa de excreção de albumina elevada.²⁹ Estudos longitudinais também reportaram que um início da DM1 em idade mais jovem, particularmente antes da puberdade, está associado a mais tempo livre de complicações como nefropatia e retinopatia,²⁷ mas a longo prazo esta vantagem inicial desvanece-se.²⁵ Um estudo recente desenvolveu um modelo de previsão de falência renal em adultos com DM1, que inclui a idade, sexo, duração da diabetes, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), albuminúria, TA sistólica, HbA1c, tabagismo e doença cardiovascular (DCV) prévia.³⁰ A incorporação de tais modelos na prática clínica pode ter o potencial de individualizar os cuidados de acordo com o risco individual.

Foram reportadas taxas elevadas de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com DM1.^{5,31-33} O estudo SEARCH reportou que 26% dos jovens com DM1 tinham excesso de peso, 14% tinha obesidade, 13% hipertensão e 29% dislipidemia.⁵ De notar que, uma associação destes fatores de risco foi associada a taxas elevadas de

Figura 1. Algoritmo para o rastreio de doença renal diabética (DRD) em jovens com diabetes tipo 1 e 2.



Os pontos-chave para o diagnóstico de albuminúria em jovens com diabetes são: 1. Assegurar que a albuminúria é não-ortostática com pelo menos uma colheita da primeira urina da manhã. 2. Assegurar que a albuminúria é persistente, com duas a três amostras positivas.

múltiplas complicações vasculares.²³ A prevalência de fatores de risco cardiometabólico aumenta com a duração prolongada da DM1; no entanto, podem estar presentes mesmo pouco tempo após o diagnóstico.^{33,34}

O tabagismo está associado a um aumento do risco de desenvolver albuminúria persistente.³⁵ A evidência do efeito do fumo sobre a retinopatia é menos clara. A DM1 e o fumo interagem para produzir um excesso de morbidade e mortalidade cardiovasculares.³⁶

Uma TA elevada e alterações no ritmo circadiano da TA foram associadas ao risco de desenvolver nefropatia, retinopatia e neuropatia em jovens com DM1.³⁷⁻³⁹ A hipertensão tem maior impacto na DCV em indivíduos com diabetes do que sem diabetes,⁴⁰ e a gestão da TA é eficaz na diminuição da morbidade e mortalidade cardiovasculares na diabetes.⁴¹

A dislipidemia foi associada a doença renal diabética (DRD), retinopatia, neuropatia e DCV nos estudos DCCT/EDIC e outros.⁴²⁻⁴⁴ Isto incluiu níveis mais elevados de colesterol-LDL total e colesterol não-HDL, bem como um maior tamanho das partículas de LDL e apolipoproteína B mais elevada.

Uma história familiar de DCV ou a presença de fatores de risco de DCV aumentam o risco de DRD.⁴⁵⁻⁴⁷ Um IMC mais elevado constitui um fator de risco de nefropatia,^{48,49} retinopatia,⁵⁰ neuropatia⁵¹ e DCV.⁵² De facto, um estudo recente concluiu que um IMC mais elevado pode ser prognóstico de um perfil cardiovascular com maiores alterações em adolescentes com DM1, que é semelhante, ou menos favorável, que o dos jovens com DM2 em várias métricas.⁵³

As questões do estilo de vida também contribuem para o risco de complicações; os homens sedentários com diabetes têm uma mortalidade superior à dos indivíduos ativos.⁵⁴ A doença celíaca também constitui um fator de risco independente de retinopatia e de albuminúria elevada precoce em jovens com DM1.^{55,56}

No estudo TODAY2 os principais fatores de risco de complicações microvasculares na DM2 juvenil incluíram o IMC, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia.¹⁶

4. DOENÇA RENAL DIABÉTICA

As complicações renais são uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os jovens adultos com DM1. Na sua ausência, a mortalidade é semelhante à da população em geral, enquanto é significativamente superior com albuminúria elevada.⁵⁷⁻⁵⁹ As alterações que ocorrem no rim em indivíduos com DM1 são geralmente classificadas em cinco estágios, refletindo alterações específicas e progressivas na morfologia e na função renais. O estágio mais precoce é caracterizado por hipertrofia glomerular, hiperfiltração e hiperperfusão. Este é seguido por um estágio de alterações morfológicas subclínicas e aumentos nas taxas de excreção de albumina (TEA) dentro do intervalo normal.⁶⁰ Mais aumentos na excreção de albumina, com uma TEA entre 30 e 300 mg/24h ou 20 e 200 µg/min numa colheita de urina de 24 horas ou em horários específicos ou uma ACR entre 3 e 30 mg/mmol (30-300 mg/g) indicam o desenvolvimento de albuminúria moderadamente elevada (anteriormente chamada microalbuminúria) (estágio 3), que pode

progredir ainda mais para albuminúria elevada grave (anteriormente chamada macroalbuminúria) (TEA >200 µg/min ou >300 mg/24h; ACR >30 mg/mmol [>300 mg/g]) (estágio 4) e, sem qualquer tratamento, para falência renal (estágio 5).^{60,61}

A DCR está definida como anomalias na estrutura ou na função renal, presentes durante >3 meses. A DCR está atualmente classificada de acordo com a causa, a TFG (G1-5) e a classificação da albuminúria (A1-3) (orientações KDIGO).⁶² A DCR atribuída à diabetes chama-se agora DRD. Felizmente, a prevalência da falência renal é relativamente rara na DM1.⁶³ Numa coorte finlandesa, o risco cumulativo de falência renal foi de 2,2% após 20 anos e 7,0% após 30 anos de duração da diabetes. O risco relativo de falência renal é de apenas 0,13 (95% IC 0,08-0,22) nas pessoas diagnosticadas durante as décadas mais recentes (2005-2011) comparativamente às diagnosticadas entre 1965 e 1979.⁶⁴ No entanto, um estudo recente com um seguimento de 50 anos, identificou falência renal em mais de 25% da população com DM1 com 40 anos de seguimento.⁶⁵

Apesar dos estágios avançados da DCD, como proteinúria manifesta ou falência renal, serem raros em crianças e adolescentes com DM1, as alterações estruturais e funcionais precoces do rim desenvolvem-se pouco após o diagnóstico de diabetes, e é frequente progredirem durante a puberdade. As taxas de albuminúria elevada nos jovens com DM1 têm diminuído ao longo do tempo, provavelmente refletindo melhorias na glicemia. Dados de coortes históricas,²⁵ como as do estudo ORPS, indicaram uma prevalência de microalbuminúria de até 26% após 10 anos de duração da diabetes, enquanto estudos mais recentes reportaram uma prevalência entre 4 e 9% após 4 a 8 anos de duração da diabetes.^{11,66,67} Estudos de biópsia demonstraram que as lesões renais, como um espessamento das membranas basais e expansão mesangial, podem ser detetadas em indivíduos jovens normoalbuminúricos com DM1, e que estas alterações são preditivas de albuminúria subsequente.⁶⁸

Pelo contrário, crianças e adolescentes com DM2 podem apresentar albuminúria elevada significativa na altura do diagnóstico ou pouco após o diagnóstico. A prevalência de albuminúria elevada numa revisão sistemática recente foi de 22,2% (95% IC 17,3-27,4%).⁶⁹ Os fatores de risco que aumentam o risco de DR não-diabética são mais prevalentes em adolescentes com DM2, e especialmente nas populações indígenas,^{70,71} impactadas pelos efeitos intergeracionais da colonização europeia.^{72,73} Fatores de risco importantes incluem a exposição à diabetes *in utero*, a maior prevalência de obesidade e doença renal imunomediada, como nefropatia IgA nas populações indígenas e asiáticas.^{74,75} Como tal, muitos adolescentes com DM2 apresentam aspetos histológicos não característicos da DRD. Nas crianças indígenas canadianas, as alterações histológicas incluem glomerulos de grande dimensão, arteriosclerose ligeira focal, e um espessamento das membranas basais glomerulares focal e ligeiro.⁷⁶

A albuminúria foi classicamente considerada a primeira manifestação clínica da DRD e um fator de risco chave para a progressão para proteinúria. No entanto, 40 a 50% dos casos de albuminúria elevada em jovens com DM1 podem ser transitórios ou intermitentes e, portanto, não necessariamente progredirem para estágios mais avançados de nefropatia.^{25,77} No entanto, conforme sublinhado em estudos recentes, mesmo se a albuminúria regredir para o intervalo

normal, os jovens com diabetes com microalbuminúria intermitente têm um risco cardiorenal aumentado.^{25,78}

Evidência extensa indica que aumentos na excreção de albumina, mesmo dentro do intervalo normal, podem ser preditivos de risco de DCV em adultos com DM1 bem como em populações sem diabetes.⁷⁹ Nos jovens com DM1, podem ocorrer aumentos precoces na TEA durante os primeiros anos após o diagnóstico e podem ser preditivos de risco futuro de albuminúria e proteinúria.⁸⁰ Numa coorte incidental de DM1 infantil, após 6 anos de duração foi detetada uma elevação precoce da TEA (> 7,5 µg/min) em 5% das crianças com menos de 11 anos e 25% com mais de 11 anos. Se compararmos as crianças antes e após a puberdade, esteve presente em 5%, comparativamente a 26%.⁸¹ Não houve uma redução secular na TEA ou na albuminúria na mesma coorte o que apresentou uma redução na retinopatia: de 24 para 22% na coorte de curta duração (2-<5 anos)⁸¹ e de 45 para 30% nas coortes com duração mediana de 8,6 anos.³ Foram reportados resultados semelhantes num estudo do Bangladesh.⁸² O estudo *Adolescent T1D cardio-renal Intervention* (AddIT) provou que adolescentes com idade entre 10 e 16 anos com um aumento dos níveis de excreção de albumina na urina (tercil superior do intervalo normal) tinham um risco mais elevado de desenvolverem não só albuminúria elevada como também apresentaram um risco aumentado de DCV, conforme indicado por uma maior espessura da íntima média da carótida, TA sistólica e níveis de proteína C reativa de elevada sensibilidade, e risco mais elevado de progressão da retinopatia.⁸³⁻⁸⁵

4.1 Rastreo de albuminúria e TFGe anormal

A albuminúria constitui um dos primeiros marcadores de DRD.⁶¹ Inicialmente, a ISPAD usava critérios com base no sexo para definir a albuminúria elevada; no entanto, para estar alinhada com as recomendações dos peritos internacionais para as orientações,⁶² atualmente recomenda uma definição uniforme de valores ≥ 30 mg/g ou 3 mg/mmol.

Fazer a avaliação da TEA a partir de uma amostra isolada de urina constitui o método mais fácil para fazer o teste em contexto de gabinete e geralmente fornece informação rigorosa. A primeira urina da manhã é preferível devido à variação que se conhece ao longo do dia na excreção da albumina e nos efeitos posturais. Pode ser usada uma amostra aleatória, mas deve ter-se a consciência de que isto está associado a um risco aumentado de falsos resultados positivos. Um valor de rastreo anormal deve ser confirmado com pelo menos uma colheita da primeira urina da manhã. As colheitas durante a noite em horários específicos ou de 24 horas são mais trabalhosas e adicionam pouco à previsão ou ao rigor.⁸⁶

Fatores de confusão a serem considerados ao fazer o rastreo de albuminúria incluem exercício extenuante, estresse devido ao calor, infeções urinárias, doença renal (isto é, nefropatia IgA ou outros tipos de nefrite), hiperglicemia acentuada, febre, hemorragia menstrual. Todos estes fatores podem conduzir a albuminúria elevada.

A albuminúria elevada é confirmada se forem encontradas duas ou três amostras anormais ao longo de um período de 3 a 6 meses. A albuminúria persistentemente elevada é preditiva de progressão para falência renal^{87,88} e está associada a um risco aumentado de doença macrovascular e mortalidade.⁷⁹

O seguimento regular é importante para identificar a progressão rápida ou lenta para albuminúria, bem como casos de regressão à normoalbuminúria. O seguimento longitudinal regular da albuminúria também é importante para identificar os jovens com diabetes com pequenos aumentos progressivos de albuminúria dentro do intervalo normal, que podem ser um prelúdio para o desenvolvimento de albuminúria elevada (previamente “microalbuminúria”). Também é importante notar que a DRD pode ocorrer na ausência de albuminúria elevada. Estudos epidemiológicos sugerem uma grande heterogeneidade da DRD na DM1. Por exemplo, o declínio renal progressivo precoce, definido como uma perda anual da TFGe $\geq 3,3\%$, pode preceder o início da microalbuminúria e a sua progressão para macroalbuminúria.⁸⁹ Adicionalmente, a DRC na ausência de albuminúria é prevalente em pessoas com DM1, o que suporta a hipótese de vias distintas da DRD na DM1, incluindo DRC albuminúrica e DRC normoalbuminúrica.⁹⁰ De facto, sabe-se que até um terço de todos os casos de microalbuminúria (albuminúria moderadamente elevada) regridem para normoalbuminúria.⁹¹ Portanto, a ausência de albuminúria num paciente não exclui a DRD.

Uma vez que a albuminúria não constitui o único indicador de DRD, a avaliação da função renal também é importante. A monitorização regular da TFGe é importante para detetar tanto o declínio da função renal como a hiperfiltração, um fator de risco potencialmente importante no início do decurso da doença. Infelizmente, há poucos estudos que tenham avaliado a validade das equações de TFGe em crianças com diabetes. As fórmulas existentes baseadas na creatinina demonstraram ter pouca concordância com a eliminação de creatinina na urina.⁹² Recentemente, um estudo mostrou que a nova equação CKiD dependente do sexo⁹³ apresentava melhor desempenho em 53 crianças com DM1 no que diz respeito aos vieses, precisão e rigor, comparativamente à TFG determinada com base no iohexol.⁹⁴ A equação da TFGe do estudo iCARE foi desenvolvida e validada em crianças indígenas canadianas⁹⁵ com DM2, mas requer validação em coortes adicionais, bem como nas crianças com DM1.

4.2 Tratamento anti-hipertensor para a prevenção da nefropatia

Uma terapêutica anti-hipertensora eficaz em jovens com diabetes e nefropatia prolonga o tempo até ESKD (IRT, insuficiência renal terminal).^{96,97} Um estudo prospetivo recente apresentou um melhor prognóstico com preservação da função renal em indivíduos diagnosticados com nefropatia após o ano 2000, associado a um melhor controle da TA, uso mais alargado da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA), melhor controle dos lípidos e da glicémia e menos tabagismo.⁹⁸

Nos adultos, os IECA e os BRA reduzem a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria e aumentam a taxa de regressão para normoalbuminúria.^{99,100} Uma revisão sistemática e uma meta-análise mostraram que em indivíduos com diabetes, apenas os IECAs podem prevenir a duplicação da creatinina sérica comparativamente a placebo.¹⁰¹ Adicionalmente, em estudos controlados com placebo, apenas os IECA (na dose máxima tolerável) reduziram de modo significativo o risco de mortalidade por todas as causas.¹⁰² Os inibidores do S-RAA desaceleram a progressão da DRD avançada estabelecida, mas o estudo *Renin Angiotensin System*

(RASS) demonstrou que o bloqueio do S-RAA não previne os aspectos histológicos ou clínicos da DRD no início da DM1.¹⁰³ Uma meta-análise que incluiu ensaios que compararam os bloqueadores do S-RA vs. outros agentes anti-hipertensores em pessoas com diabetes (e na sua maioria sem albuminúria ou proteinúria) não apresentou qualquer efeito de superioridade do bloqueador do S-RA na prevenção dos resultados renais e cardiovasculares, e sugere que pode ser usada qualquer classe de agentes anti-hipertensores em pessoas com diabetes, especialmente naquelas que não apresentam insuficiência renal.¹⁰⁴

Apesar da evidência acima, principalmente de estudos em adultos, ainda existem algumas preocupações relativamente ao uso dos IECA na proteção da função renal a longo prazo em jovens sem hipertensão. Numa meta-análise conduzida em dados de pacientes individuais, os efeitos benéficos foram mais modestos nos que apresentavam níveis mais reduzidos de microalbuminúria.¹⁰⁵ Potencialmente, os jovens com albuminúria tomariam IECAs durante décadas. Os efeitos secundários incluem tosse, hipercalêmia, dor de cabeça e impotência.^{106,107} Uma questão de segurança chave relacionada com o uso dos IECA, bem como dos BRA, é o risco potencial de malformações congénitas quando usados durante a gravidez. Uma revisão sistemática conduzida em 2012 evidenciou que a exposição fetal aos IECA ou aos BRA apresenta complicações graves neonatais e a longo prazo e recomendou uma melhoria da consciência relativamente a estes potenciais efeitos prejudiciais.¹⁰⁸ Por conseguinte, ao iniciar o tratamento com estes medicamentos em meninas adolescentes, elas devem ser consciencializadas relativamente a este risco e deve ser fornecido aconselhamento acerca de anticoncepcionais.

Dados recentes do estudo AddIT, em que foram randomizados 443 adolescentes para o tratamento com um IECA (Quinapril, 5 mg), uma estatina (Atorvastatina, 10 mg), uma combinação de ambos ou placebo através de um desenho fatorial de 2x2, indicou que o tratamento com IECAs durante 2 a 4 anos em adolescentes com DM1 considerados em risco de complicações com base na sua ACR no tercil superior do intervalo normal é seguro, com apenas alguns reportes de efeitos adversos, principalmente hipotensão (que necessitou de uma redução da dose). O tratamento com IECAs neste grupo não teve qualquer efeito significativo sobre os valores estabelecidos para o resultado primário (alteração na área sob a curva da função \log_{10} ACR), mas esteve associado a uma redução de 43% no resultado secundário, incidência cumulativa de microalbuminúria durante o período de tratamento de 2 a 4 anos, apesar de não ter atingido significância estatística.¹⁰⁹

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e os agonistas do recetor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1-RA) são terapêuticas de próxima geração altamente eficazes que já estão a mudar a gestão da DM2.¹¹⁰⁻¹¹³ Estes medicamentos demonstraram benefícios protetores significativos no que diz respeito à progressão da DRD.¹¹¹ em pelo menos três grandes ECRs. Atualmente, as orientações internacionais para a gestão de adultos com DRD recomendam os inibidores do SGLT2 como terapêuticas de primeira linha.⁶² Até este momento ainda não foram aprovados para serem usados em criança; no entanto, vários ensaios clínicos estão atualmente a decorrer e as suas orientações estarão disponíveis na altura da próxima edição destas orientações.

5. RETINOPATIA DIABÉTICA

A RD é uma doença progressiva da neurovasculatura da retina com potencial ameaça da visão. A duração da diabetes, uma glicêmia subótima, TA elevada e albuminúria constituem fatores de risco conhecidos que contribuem para o desenvolvimento da RD.^{3,85,114,115} A RD foi definida e classificada de acordo com a escala internacional *Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity* de Wilkinson et al.¹¹⁶

A RDNP é caracterizada por microaneurismas, hemorragias da retina (tanto pré como intraretinianas), manchas de algodão relacionadas com isquémia e microenfartes, exsudados duros devido ao derrame de proteínas e lípidos, anomalias microvasculares intraretinianas (IRMAs) e dilatação e tortuosidade das vénulas. Os estágios ligeiros (apenas microaneurismas) e moderados da RDNP não ameaçam a visão e não progridem invariavelmente para estágios mais graves de retinopatia.^{117,118}

A RDNP grave (previamente conhecida como pré-proliferativa) caracteriza-se por obstrução vascular, aumento do número de hemorragias e microaneurismas retinianas, IRMAs, anomalias venosas acentuadas, e isquémia e enfartes das fibras do nervo retiniano causadoras das manchas de algodão.

A retinopatia diabética proliferativa (RDP) caracteriza-se por uma neovascularização da retina e/ou da superfície posterior do vítreo. Isto pode resultar em eventos que ameaçam a visão como rutura de vasos com hemorragia para o espaço do vítreoretiniano e/ou fibrose e contração resultando em descolamento da retina por tração, o que pode causar cegueira irreversível.

A DME/maculopatia caracteriza-se por uma diminuição da competência vascular (aumento da permeabilidade vascular) e formação de microaneurismas, que produzem exsudado e inchaço no centro da retina.

A prevalência de qualquer forma de RD é variável em vários estudos e a RDNP é comum em crianças e adolescentes com DM1.^{119,121} Dados recentes de 156.090 indivíduos com DM1 com idades entre 10 e 21 anos (duração mediana da DM1 de 5,2 anos) de 11 países apresentaram uma prevalência não ajustada de qualquer RD de 5,8%. A variação entre países foi de 0 a 16,2%, com <1% dos jovens a apresentarem retinopatia grave. Quatro registos nacionais reportaram taxas >10%.¹²²

Apesar de a progressão poder ser rápida, especialmente nos indivíduos com glicêmia subótima,^{3,117,120,121,123} a regressão da RD também pode ocorrer com a melhoria dos níveis de HbA1c.^{124,125} Os adolescentes apresentam um risco superior de progressão para estágios da RD com ameaça de visão (RDNP grave ou pior e/ou DME) comparativamente aos adultos com diabetes.¹²⁶ Por isso, a adolescência é a altura em que os esforços devem ser dirigidos para o rastreio dos sinais precoces de RD e a identificação de fatores de risco modificáveis. O rastreio regular da RD reduziu a proporção de cegueira devida a diabetes.¹²⁷

No UK, foi introduzido um programa de rastreio nacional a partir de 2002 com a idade inicial de rastreio a começar aos 12 anos, porque não havia reportes de RD com ameaça de visão antes desta idade.¹²⁸ Dados de 2.125 adolescentes rastreados entre 12 e 13 anos apresentaram taxas de referenciação por RD inferiores a 20%, mas

destas, três indivíduos com curta duração da diabetes (<5 anos) necessitaram de referenciação de urgência devido a RD moderada a grave. No seguimento subsequente a 5 anos, tinha ocorrido uma progressão para RD com ameaça de visão em 9% dos adolescentes diagnosticados antes dos 5 anos de idade e em 3% dos diagnosticados entre os 5 e os 7 anos de idade.¹²⁸ Um estudo recente conduzido em 662 jovens com DM1 no Bangladesh concluiu que 6,6% apresentava RD.¹¹⁹

Vários reportes encontraram baixas taxas de referenciação no seguimento de rastreios de RD em clínicas de diabetes pediátrica.^{123,124} No estudo de registo *T1D Exchange* conduzido nos EUA, menos de 1% dos 12.235 jovens com diabetes reportou terem sido tratados para a sua RD numa idade média de 12 anos e com uma duração de 5 anos, apesar de ser provável que a prevalência reportada esteja aquém da prevalência real uma vez que os dados eram baseados em RD autoreportada e apenas estavam reportados os casos que requeriam tratamento.¹²⁵

Pelo contrário, os dados das seguradoras apresentam taxas marcadamente superiores reportadas por optometristas ou oftalmologistas de uma larga rede de gestão de cuidados nos EUA: 20% de 2.240 jovens tinha desenvolvido RD com uma duração mediana de 3,2 anos com uma taxa de incidentes de 52,3 por cada 1.000 pessoas-anos; estimada em 25% aos 5 anos de duração. A RD ou DME graves estavam presentes em 2% e o doente mais jovem com RDP tinha 6 anos de idade. Foram encontradas taxas mais reduzidas de adesão ao rastreio nos indivíduos oriundos de famílias com rendimentos mais baixos e este grupo tinha taxas mais elevadas de RD, o que sugere que a taxa real pode ser ainda maior.¹²⁷

Pode ocorrer um agravamento inicial da RD com a melhoria da HbA1c conforme ocorreu no estudo DCCT, mas tal agravamento não resultou em perda de visão clinicamente significativa quando detetado e gerido de modo apropriado, e ao longo do tempo, a terapêutica intensiva com insulina continuou a ser superior à terapêutica padrão.¹²⁹ Este agravamento inicial da RD associado a uma melhoria da glicemia também ocorreu nos jovens com diabetes com défices de crescimento devido à subinsulinização grave.¹³⁰ No entanto, dentro de 1,5 a 3 anos, a vantagem do tratamento intensivo tornou-se evidente.¹²⁹

A gravidez é um fator de risco reconhecido para a aceleração e progressão da RD.^{131,132} Motivo pelo qual o rastreio deve ser realizado antes da concepção, a cada trimestre e um ano após o parto.

5.1 Avaliação da retinopatia

Os métodos mais sensíveis de deteção da RD no rastreio são um exame clínico do fundo do olho através de lâmpada de fenda biomicroscópica através de pupilas dilatadas por um oftalmologista ou optometrista e uma retinografia estereoscópica midriática de 7 campos. Esta última é ótima para a investigação, mas não é frequente estar disponível em contexto clínico onde, em vez desta, é frequente usar no rastreio a retinografia de 2 campos midriática e não midriática. Outros métodos são a oftalmoscopia direta, a oftalmoscopia indireta, a angiografia fluoresceínica do fundo, a imagiologia de campo ultra-largo e a tomografia de coerência óptica (OCT). A retinografia fornece uma ferramenta validada que pode ser útil para monitorizar a qualidade clínica e na investigação, mas as retinografias podem não ser escaláveis

caso em que é necessário efetuar uma oftalmoscopia. A midríase pode reduzir a taxa de falhas técnicas.¹³³ A imagiologia de campo ultra-largo pode melhorar a deteção da retinopatia e prever a progressão para retinopatia proliferativa.¹³⁴ A angiografia fluoresceínica revela as anomalias vasculares funcionais (permeabilidade vascular) bem como as anomalias estruturais nos vasos sanguíneos, enquanto o OCT revela apenas anomalias estruturais, especificamente DME e outras anomalias incluindo a perda de várias camadas da retina neural. A nova técnica de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é prometedora devido à possibilidade de detetar perturbações na densidade dos vasos da retina, na espessura da fóvea e da zona avascular foveal, que constituem fatores de previsão da futura ocorrência e gravidade da RD. As alterações na densidade dos vasos da retina ocorrem muito antes do início de outras complicações clinicamente detetáveis relacionadas com a diabetes, o que pode contribuir em grande medida para a deteção precoce da RD.^{135,136}

Quando uma coorte incidental de crianças diagnosticadas em 1990-1992, com uma HbA1c mediana de 8,7% foi examinada para a pesquisa de RD após 6 anos de duração da diabetes, os efeitos relativos da idade e da puberdade puderam ser comparados. A RD precoce, definida como um microaneurisma ou hemorragia, estava presente em 24% da população do estudo. A RD estava presente em 8% das crianças com menos de 11 anos de idade e 25% das crianças com 11 anos ou mais velhas; e quando se compararam as crianças na pré-puberdade e as crianças na puberdade, estava presente em 12% vs. 29%.²⁹

Dados mais recentes que usaram os mesmos métodos em plena adolescência (idade mediana de 16,4 anos) com uma duração mínima de 5 anos, demonstraram que a RD declinou de 53% (em 1990-1994) para 23% (em 2000-2004) e depois para 12% (em 2005-2009).³ Esta redução não foi mantida na mesma clínica de referenciação na Austrália, sendo a taxa de 21% na década de 2000-2009 e 20% em 2010-2019.¹³⁷ Numa população mais jovem com DM1 (idade mediana de 14,5 anos, duração de 2 a 5 anos), a prevalência de retinopatia subjacente ligeira declinou de 16% em 1990-1994 para 7% em 2003-2006.⁸¹ Adicionalmente, os indivíduos com menor duração da diabetes tiveram uma RD consideravelmente menor, e a retinopatia estava presente em apenas 6% dos indivíduos no grupo dos mais jovens (com idades entre 11 e 13 anos). Apenas foi encontrada RD moderadamente grave nas crianças em cuja duração da diabetes foi superior a 10 anos¹³⁷ e na última década foram encontrados nove casos de retinopatia com ameaça da visão.¹³⁸ A prevalência da DME nos jovens com DM1 foi de 0,9% na última década.¹³⁷

O grupo de estudos DCCT/EDIC reviu a frequência ótima para novo rastreio de RD e recomenda a repetição do rastreio a intervalos variáveis, com base no estado inicial da RD e da HbA1c em adultos com DM1.¹³⁹ Ao mesmo tempo que os participantes desse estudo consentiram em ser randomizados para terapêutica intensiva ou terapêutica padrão no estudo DCCT, uma coorte observacional de adolescentes em vida livre na Austrália também demonstrou que o rastreio podia ser prolongado para 3 anos se não houvesse presença de RD com menos de 1% de risco de progressão para RD moderadamente grave.¹⁴⁰

Para os adolescentes com DM2, o estudo de seguimento TODAY

apresenta um aumento preocupante de RD ao longo de 7 anos. Na segunda avaliação em 2017-2018, 51% dos participantes tinha retinopatia, comparativamente a 13% em 2010-2011. A sua média de idades era de 24 anos e a duração de 11 anos: 9% apresentava RD moderada a grave e 3,5% tinha DME.¹⁶

5.2 Tratamento específico da RD

Uma vez detetada a RD com ameaça de visão, as opções de tratamento incluem fotocoagulação por laser e/ou terapia antiVEGF.^{117,141} A fotocoagulação panretiniana (PRP), mais conhecida como “terapia com laser” consiste em múltiplas queimaduras discretas no exterior da retina ao longo da área periférica média e remota, mas poupando a mácula central. Foi provado reduzir a progressão da perda de visão em mais de 50% em jovens com RDP.^{142,143} No entanto, a fotocoagulação não está indicada na RDNP ligeira ou moderada.¹⁴⁴ Os efeitos secundários do tratamento são diminuição da visão noturna e periférica e alterações subtis na percepção das cores. As complicações da terapia com laser incluem hemorragia do vítreo, neovascularização coroidal e descolamentos e sequelas visuais devido a queimaduras mal realizadas.

No caso da RDP, a injeção intravítrea de antiVEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) está a ser cada vez mais usada e apresenta melhores resultados na acuidade visual a 12 meses do que a PRP.¹⁴⁵ Este tratamento não é destrutivo mas requer consultas e injeções repetidas para ser eficaz (p. ex. injeções mensais durante os primeiros 5 meses, com até 9 injeções no primeiro ano) e tem o risco raro de infeção ocular.¹⁴⁵ No estudo a 5 anos *DRCR network Protocol S*, a acuidade visual foi semelhante tanto no grupo com PRP como no grupo a fazer ranibizumab intravítrea, apesar de os olhos tratados com antiVEGF terem melhores campos visuais e menor incidência de DME.^{146,147}

No caso da DME com perda de visão, os antiVEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) são atualmente considerados o cuidado padrão e apresentaram resultados superiores ao longo de 5 anos comparativamente à terapia com laser.^{148,149} O uso intravítrea de esteroides de ação mais prolongada (dexametasona e fluocinolona) é uma alternativa aos antiVEGF na DME, com uma possível redução do fardo das injeções.¹⁵⁰ No entanto, devido aos resultados inferiores na acuidade visual e aos potenciais efeitos adversos de desenvolvimento de catarata e glaucoma, os esteroides intravítreaos raramente são usados como terapêutica de primeira linha na DME. Pode estar indicado o tratamento cirúrgico como vítreotomia em caso de hemorragia vítrea persistente, um descolamento de retina por tração ou fibrose extensa.¹⁴¹

6. CATARATAS DA DIABETES

Foram reportadas cataratas em pessoas com DM1 perto da altura do diagnóstico ou mesmo antes, com uma prevalência entre 0,7 e 3,4%.¹⁵¹ Por este motivo, também deve ser considerado um exame ocular inicial completo para detetar cataratas na altura do rastreio de retinopatia, ou mais cedo, se houver qualquer perturbação visual.

7. NEUROPATIA DIABÉTICA EM JOVENS

Os componentes somático e autonómico do sistema nervoso periférico (SNP) são normalmente afetados tanto pela DM1 como pela DM2 em jovens e adultos.¹⁵² A autonomia involgar do ramo somático do SNP, com o corpo celular adjacente ou na própria medula espinal com fibras nervosas selecionadas que se projetam a longas distâncias até às extremidades mais distais, faz com que o SNP seja suscetível a mudanças nas fontes de energia, o que acontece frequentemente na diabetes.^{153,154} Na diabetes é frequente que as pequenas fibras nervosas não-mielinizadas que conduzem a percepção da dor e da temperatura sejam as primeiras a ser afetadas, seguindo-se as lesões nas fibras nervosas mielinizadas, que transmitem o sentido vibratório e da posição.¹⁵⁵ A fraqueza é um sinal tardio e raramente presente em jovens.¹⁵⁶ O tipo mais frequente de lesão ocorre num gradiente simétrico distal para proximal, conhecido como padrão de meias e luvas (polineuropatia), e normalmente chamado neuropatia diabética.

A prevalência reportada de neuropatia diabética em crianças e jovens varia devido ao uso de diferentes testes de diagnóstico¹⁵⁷ e à presença frequente de neuropatia subclínica,¹⁵⁸ que é difícil de detetar. O estudo *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* reportou uma prevalência de neuropatia diabética em 3% dos jovens com DM1 (n=400) com menos de 18 anos de idade.¹⁵⁹ Um estudo maior, o EURODIAB, conduzido em indivíduos com DM1 (n=3.250) encontrou uma prevalência de 19% na faixa dos 15 aos 29 anos.¹⁶⁰ Um estudo australiano reportou que 14% dos jovens com DM1 (n=819) com idades entre 11 e 17 anos desenvolveu neuropatia diabética após apenas 2 a 5 anos de duração da doença.¹⁶¹ O estudo *SEARCH for Diabetes in Youth* encontrou neuropatia diabética em 7% dos jovens com DM1 (n=1.734).¹⁶² Esta variabilidade nas estimativas de prevalência pode ter sido devido ao teste de diagnóstico utilizado; um pequeno estudo conduzido em indivíduos com DM1 (n=73) concluiu que a prevalência foi de 4% devido a sintomas de neuropatia, 36% devido a exames neurológicos anormais, 57% devido a anomalias na condução nervosa, 51% devido ao limite de percepção da vibração e 26% devido ao limite da percepção tátil.¹⁵⁷

Na DM2, a tendência geral é de um aumento na prevalência da neuropatia diabética nos anos mais recentes, paralela ao aumento da prevalência da DM2 pediátrica.^{163,165} O estudo SEARCH reportou neuropatia diabética em 22% dos jovens com DM2 (n=258),^{11,162} enquanto o estudo TODAY reportou uma incidência cumulativa de neuropatia diabética de 38,5% em indivíduos do sexo masculino e 27,2% em indivíduos do sexo feminino.¹⁶⁶

A neuropatia autonômica estudada com mais frequência é a neuropatia autonômica cardíaca,¹⁶⁷ um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular.¹⁶⁸ O estudo SEARCH encontrou sinais precoces de disfunção autonômica cardiovascular¹⁶⁹ com uma prevalência semelhante nos jovens com DM1 (12%) e com DM2 (17%).¹⁷⁰ Uma revisão sistemática de estudos publicados em jovens com DM1 (com idades inferiores a 24 anos) estimou a prevalência de neuropatia autonômica cardíaca entre 16% e 75%, com base no método de diagnóstico.¹⁷¹

7.1 Avaliação da neuropatia periférica diabética nos jovens

Inicialmente, os jovens com diabetes sentem ardor, picadas e/ou parestesias nos pés causadas por pequenas disfunções nas fibras. Ao longo do tempo, ocorre o envolvimento das fibras longas e os jovens com diabetes sentem dormência e, em casos extremos, desequilíbrio devido à perda de propriocepção.^{152,155} Apesar de existem múltiplas pontuações de sintomas para os adultos,¹⁵⁵ não existe nenhuma para os jovens.¹⁷²

7.1.1 O exame clínico

O exame físico deve incluir uma avaliação mecânica da função das pequenas fibras, através de um teste de temperatura ou da sensação de picada nos pés.^{173,174} A função das fibras longas é avaliada no dedo grande do pé com um diapasão de 128 Hz (elevada especificidade, mas baixa sensibilidade) para avaliar a percepção vibratória¹⁷⁵ e um monofilamento de 10 g para avaliar a sensação de toque/pressão.¹⁷⁵ A avaliação dos reflexos do tornozelo completa a avaliação da função das fibras longas.^{173,174} Há várias ferramentas clínicas simples que podem ser usadas para avaliar a neuropatia diabética em jovens.¹⁵⁶ Os estudos DCCT,¹⁷⁶ SEARCH¹⁶² e TODAY¹⁶⁶ usaram o *Michigan Neuropathy Screening Instrument*.¹⁷⁷

7.1.2 Testes quantitativos

Os testes quantitativos raramente são necessários e são primariamente usados para propósitos de investigação. Existem valores normativos para os testes sensoriais quantitativos em jovens.¹⁷⁸ Outros testes disponíveis incluem o teste de discriminação térmica¹⁷⁹ para o funcionamento das fibras curtas, e a avaliação da vibração para o funcionamento das fibras longas através de um biotesiómetro,¹⁵⁷ um Vibratip™ de bolso.¹⁸⁰ Repetimos, estas avaliações são principalmente usadas em contextos de investigação e têm de ser aplicados os intervalos normais específicos para a idade e sexo ao interpretar os resultados.

7.1.3 Estudos de condução nervosa

Os estudos de condução nervosa são clinicamente úteis se a apresentação da neuropatia diabética for atípica, com maior evidência de sintomas motores do que sensoriais e sinais e/ou uma forte apresentação clínica assimétrica.^{181,182,183} Os valores normativos para as velocidades da condução nervosa em jovens encontram-se publicados.¹⁸⁴

7.2 Avaliação da neuropatia autonômica diabética em jovens

A neuropatia autonômica pode manifestar-se nos sistemas cardiovascular, gastrointestinal e sudoríparo sob a forma de taquicardia em descanso, intolerância ao exercício, gastroparese e respostas sudoríparas disfuncionais.^{152,185} A neuropatia autonômica cardiovascular pode ser detetada através de uma perturbação na VFC ou alterações na TA em resposta a certas manobras, p. ex. respirar fundo, estar em pé e fazer a manobra de Valsalva; no entanto, os testes aos reflexos cardiovasculares são o padrão de referência. É importante consultar os valores normativos da VFC.¹⁸⁶ A neuropatia autonômica do sistema gastrointestinal pode ser detetada através de uma cintigrafia do esvaziamento gástrico, enquanto no sistema sudoríparo podem ser

usados um teste de suor termoregulatório e um Sudoscan.^{187,188} Estes testes de diagnóstico raramente são usados na prática pediátrica.

8. DOENÇA MACROVASCULAR

A DCV continua a ser a principal causa de mortalidade em pessoas com DM1.¹⁸⁹ Os indivíduos com DM1 experienciam um início mais precoce de eventos cardiovasculares e uma mortalidade por DCV mais elevada comparativamente aos seus pares sem diabetes.¹⁹⁰ Dados recentes do *Swedish Diabetes Registry* (o registo sueco da diabetes) mostraram que os jovens diagnosticados com DM1 antes dos 10 anos de idade tinham um risco 10 vezes mais elevado de enfarte agudo do miocárdio no futuro, comparativamente aos diagnosticados entre os 26 e os 30 anos de idade, e um risco de DCV mais de 30 vezes mais elevado do que a população em geral.¹⁹¹

Nos jovens com DM1, as manifestações evidentes de DCV como angina ou enfarte do miocárdio são raras, mas podem ser detetados sinais precoces subclínicos através de medidas colaterais como a espessura da íntima média da carótida e da aorta (cIMT; aIMT), a velocidade da onda de pulso e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF).¹⁹² A aterosclerose começa na infância e na adolescência conforme demonstrado pelo espessamento da cIMT e da aIMT¹⁹³⁻¹⁹⁵ e a aterosclerose coronária silenciosa avaliada através de ecografia intravascular em jovens adultos com diabetes infantil.¹⁹⁶

A glicemia subótima é um dos principais fatores de risco modificáveis relacionados com anomalias vasculares precoces e um aumento do risco de eventos de DCV mais tarde.⁵ No entanto, outros fatores tradicionais de risco cardiometabólico como obesidade, hipertensão e dislipidemia, perturbações da função renal juntamente com fatores de risco não modificáveis, como o sexo e a duração da diabetes, e os fatores de estilo de vida, contribuem para o risco de DCV.⁵ A hipertensão tem um impacto superior na DCV em jovens com diabetes do que em indivíduos sem esta condição.⁴⁰ O controle da TA reduz a morbidade e a mortalidade cardiovasculares na diabetes.⁴¹ O colesterol desempenha um papel importante no início e na progressão da aterosclerose. A DM1 bem controlada não está associada a perturbações grosseiras dos lípidos sanguíneos, mas podem ser detetadas alterações nas subclasses de lipoproteínas.⁴⁴ Em contraste, os jovens com concentrações subótimas de HbA1c têm um perfil lipídico mais aterogênico do que os jovens sem diabetes, com uma associação positiva entre a HbA1c e níveis aumentados de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol não-HDL e triglicéridos.^{42,197-199} Os adolescentes com DM1 também apresentam níveis mais elevados de apolipoproteína B (apoB) comparativamente aos seus pares sem diabetes, independentemente dos níveis de HbA1c.¹⁹⁸ Estudos em adultos e adolescentes com DM1 sugerem um possível papel complementar da determinação da apoB adicionalmente ao rastreio do colesterol-LDL. No entanto, os dados atuais são insuficientes para justificar a adição do rastreio da apoB às atuais orientações de rastreio lipídico em jovens com diabetes. As alterações nos lípidos associadas ao aumento do risco cardiovascular também estão associadas à obesidade central na DM1, bem como na DM2.²⁰⁰

Um IMC elevado está associado a taxas aumentadas de eventos de DCV e mortalidade em adultos com DM1.²⁰¹ O excesso de peso e

a obesidade são comuns entre os jovens com DM1, com taxas entre 9 e 20%, e estão associados a um colesterol-LDL e triglicéridos mais elevados e menores concentrações de colesterol-HDL.^{202,203}

A resistência à insulina constitui outro fator de risco bem conhecido da DCV, que é comum entre adolescentes com DM1.²⁰⁴ Em adultos com DM1, o risco de DCV e da mortalidade relacionada aumenta com a presença e a gravidade da DRD.²⁰⁵ Dados recentes de coortes de adolescentes com DM1 confirmaram o valor da TEA como sendo um marcador precoce de complicações vasculares.^{84,206} No estudo AdDIT, uma relação albumina/creatinina (ACR) no tercil superior da distribuição da população foi associada a uma cIMT, e uma dilatação e uma TA mediada pelo fluxo mais elevadas.⁸⁴

Os fatores de estilo de vida também podem contribuir para a DCV. Estes incluem o tabagismo, o consumo de álcool, um estilo de vida sedentário e o estresse.¹⁹⁰ Num estudo recente, 10% dos jovens com DM1 reportou consumir álcool, 10% fumava cigarros e 6% usava álcool e cigarros.²⁰⁷ Comparativamente aos jovens não consumidores de bebidas alcoólicas e não fumadores, os fumadores apresentaram percentagens significativamente mais elevadas de fatores de risco de DCV. Numa coorte de adolescentes com DM1, os que atingiram quatro a seis dos objetivos das orientações de rastreio apresentavam melhores marcadores colaterais de doença macrovascular do que os que atingiam menos e tiveram resultados comparáveis aos dos grupos de controle com não diabéticos.²⁰⁸

8.1 Gestão da hipertensão

A hipertensão em crianças e adolescentes (<13 anos) é definida como uma TA igual ou acima do percentil 95 para a idade, sexo e altura, enquanto em adolescentes mais velhos (com idades ≥13 anos) é definida como uma TAS ≥130 e/ou TAD ≥80 mmHg. Uma TA elevada (previamente conhecida como “pré-hipertensão”) é definida como uma TA no percentil ≥90 para a idade, sexo e altura, ou a partir dos 13 anos de idade como uma TA entre 120 e 129/80 mmHg.²⁰⁹ De modo semelhante à hipertensão declarada, a TA elevada está associada à hipertensão no adulto.^{210,211}

Crianças e adolescentes com TA elevada ou hipertensão devem fazer a confirmação da TA elevada em 3 dias separados. Recomenda-se a confirmação da hipertensão durante 24 horas por determinações de TA em ambulatório (DTAA). Os valores normativos da DTAA estão disponíveis e devem ser usados para interpretar os resultados.²¹²

Em crianças e adolescentes com TA elevada, o tratamento inicial inclui intervenções no estilo de vida, incluindo a dieta DASH e atividade física moderada a vigorosa pelo menos 3 a 5 dias por semana (30 a 60 minutos por sessão).^{210,213,214} Se a TA alvo não for atingida dentro de 6 meses após iniciar a intervenção no estilo de vida, deve ser iniciado o tratamento farmacológico.

Quando a hipertensão é confirmada em crianças e adolescentes com DM1, adicionalmente às modificações no estilo de vida deve ser considerado o tratamento farmacológico.²⁰⁹ Em crianças e adolescentes, o tratamento farmacológico da hipertensão deve ser iniciado com um inibidor do enzima conversor da angiotensina (IECA), um bloqueador dos recetores da angiotensina 2 (BRA), um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada, ou um diurético com tiazida. Os IECA são recomendados para serem usados em crianças e adolescentes com

hipertensão e/ou albuminúria, mas pode ser usado um BRA se o IECA não for tolerado (p. ex. devido a tosse).²⁰⁹ Têm demonstrado ser eficazes e seguros em crianças em estudos de curto prazo.^{109,215,216} É necessário planeamento familiar e a implementação de um contraceptivo eficaz quando o tratamento for iniciado devido aos potenciais efeitos teratogénicos das duas classes de fármacos. O objetivo do tratamento é uma TA consistentemente no percentil <90 para a idade, sexo e altura.

8.2 Gestão da dislipidemia

O rastreio da dislipidemia deve começar a partir dos 11 anos de idade em jovens com DM1. Se houver uma história familiar de hipercolesterolemia ou morte cardiovascular precoce, o rastreio deve ser iniciado mais cedo a partir dos 2 anos de idade. É apropriado fazer o rastreio com um perfil lipídico sem jejum; se este for anormal (isto é, se os níveis de triglicéridos ou de colesterol-LDL estiverem elevados), deve ser realizado um perfil em jejum.^{217,218} Dados do estudo NHANES III sugerem que o rastreio de lípidos sem jejum tem um bom valor de prognóstico,²¹⁷ mas há falta de dados em jovens com diabetes.²¹⁸ A determinação dos lípidos em jejum também está indicada em jovens com diabetes a fazerem tratamento para a dislipidemia.

O colesterol-LDL elevado é definido como valores >2,6 mmol/l (100 mg/dl).²¹⁹ Se existirem estes valores, as intervenções para a melhoria da glicemia, alterações da dieta e aumento do exercício físico devem ser a primeira abordagem à gestão. As alterações da dieta restringem a gordura saturada a 7% das calorias totais e o colesterol da dieta a 200 mg/dia.²²⁰

Estudos prévios reportaram que um programa de 6 meses conduzido por um nutricionista que deu prioridade a uma dieta mediterrânica melhorou os níveis de colesterol-LDL e colesterol não-HDL. Outro ensaio de 6 meses que avaliou o efeito de um programa de treino com supervisão apresentou melhorias na dislipidemia.^{221,222} Um melhor controle da glicose foi associado a um perfil lipídico mais favorável mas pode ser insuficiente para restaurar completamente níveis lipídicos normais.¹⁹⁷

Se a implementação de intervenções no estilo de vida durante 6 meses não reduzir o colesterol-LDL para <3,4 mmol/l (130 mg/dl), devem ser consideradas as estatinas em crianças com idade >10 anos, com um alvo ideal de colesterol-LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl). Em adultos com diabetes, as estatinas são eficazes na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares importantes, incluindo a mortalidade vascular, AVC e revascularização dos membros e coronária.^{223,224} Ensaio de curto prazo, principalmente em contexto de hipercolesterolemia familiar, demonstraram que simvastatina, lovastatina e pravastatina são eficazes e seguras em crianças e adolescentes.²²⁵⁻²²⁷ Não foram observados efeitos adversos significativos em termos do crescimento, progressão da puberdade, parâmetros da função endócrina ou enzimas hepáticas ou musculares.²²⁵⁻²²⁷ O ensaio AdDIT confirmou a eficácia e segurança da terapêutica com estatinas (atorvastatina) em adolescentes com DM1 tratados durante um período de 2 a 4 anos.¹⁰⁹ No ensaio AdDIT, o uso da atorvastatina foi associado a uma diminuição dos níveis de colesterol total, LDL e não-HDL bem como a uma taxa melhorada na relação apolipoproteína B/apolipoproteína A; no entanto, o tratamento com estatinas não conduziu a qualquer melhoria na cIMT ou na DMF.^{109,228}

Referências bibliográficas:

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(12):571-7. doi:10.1167/iovs.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/bmjopen-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. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*. Feb 1993;16(2):434-44. doi:10.2337/diacare.16.2.434
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet (London, England)*. Jun 13 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/S0140-6736(98)04311-6
42. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. Apr 2009;32(4):658-63. doi:10.2337/dc08-1641
43. Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care*. Oct 2007;30(10):2523-8. doi:10.2337/dc07-0282
44. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney international*. Sep 2003;64(3):817-28. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00164.x
45. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. May 4 1989;320(18):1161-5. doi:10.1056/nejm198905043201801
46. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Acerini CL, et al. Maternal but not paternal association of ambulatory blood pressure with albumin excretion in young offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):366-71. doi:10.2337/dc09-1152
47. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Owen K, et al. Clustering of cardio-metabolic risk factors in parents of adolescents with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes*. Dec 2017;18(8):947-954. doi:10.1111/pedi.12515
48. Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes care*. Sep 2006;29(9):2072-7. doi:10.2337/dc06-0239
49. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2007;18(1):235-43. doi:10.1681/ASN.2006040394
50. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients : role of BMI. *Diabetes care*. Apr 2002;25(4):798-9. doi:10.2337/diacare.25.4.798
51. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. Jul 2005;28(7):1649-55. doi:10.2337/diacare.28.7.1649
52. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes care*. Dec 2017;40(12):1756-1762. doi:10.2337/dc16-2523
53. Tommerdahl KL, Baumgartner K, Schafer M, et al. Impact of Obesity on Measures of Cardiovascular and Kidney Health in Youth With Type 1 Diabetes as Compared With Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. Mar 2021;44(3):795-803. doi:10.2337/dc20-1879
54. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *American Journal of Epidemiology*. Jan 1 1993;137(1):74-81. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116604
55. Pham-Short A, K CD, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in 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, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* Jan 1 2017;32(1):97-110. doi:10.1093/ndt/gfw070
76. Sellers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, Gibson IW, Birk PE, Ogborn M. Macroalbuminuria and renal pathology in First Nation youth with type 2 diabetes. *Diabetes care.* May 2009;32(5):786-90. doi:10.2337/dc08-1828
77. Gorman D, Sochetti E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* Mar 1999;134(3):333-7. doi:10.1016/s0022-3476(99)70459-2
78. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* Nov 7 2016;11(11):1969-1977. doi:10.2215/cjn.02870316
79. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis.* *Lancet (London, England).* Nov 10 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/s0140-6736(12)61350-6
80. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care.* Dec 2000;23(12):1811-5. doi:10.2337/diacare.23.12.1811
81. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes.* Mar 24 2011;doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
82. Zabeen B, Nahar J, Islam N, Azad K, Donaghue K. Risk Factors Associated with Microalbuminuria in Children and Adolescents with Diabetes in Bangladesh. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* Jan-Feb 2018;22(1):85-88. doi:10.4103/ijem.IJEM_269_17
83. Marcovecchio ML, Woodside J, Jones T, et al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT): urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments. *Diabetes care.* 2014;37(3):805-13. doi:10.2337/dc13-1634
84. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Armitage J, et al. Renal and Cardiovascular Risk According to Tertiles of Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio: The Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT). *Diabetes care.* Sep 2018;41(9):1963-1969. doi:10.2337/dc18-1125
85. Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: a natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT) observational cohort. *Diabetologia.* May 2022;65(5):872-878. doi:10.1007/s00125-022-05661-1
86. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2010;21(8):1355-60. doi:10.1681/asn.2010010063
87. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes care.* Nov-Dec 1988;11(10):840-5. doi:10.2337/diacare.11.10.840
88. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *The New England journal of medicine.* Feb 9 1984;310(6):356-60. doi:10.1056/nejm198402093100605
89. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care.* 2014;37(1):226-34. doi:10.2337/dc13-0985
90. Penno G, Russo E, Garofolo M, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* Jun 2017;60(6):1102-1113. doi:10.1007/s00125-017-4251-1
91. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. *Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes.* 2003;348(23):2285-2293. doi:10.1056/NEJMoa021835
92. Boettcher C, Utsch B, Galler A, et al. *Estimated Glomerular Filtration Rates Calculated by New and Old Equations in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes-What to Do With the Results?* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:52. doi:10.3389/fendo.2020.00052
93. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int. Apr 2021;99(4):948-956. doi:10.1016/j.kint.2020.10.047*
94. 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):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920
114. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. Nov 2008;115(11):1859-68. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023
115. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. Sep 2014;15 Suppl 20:257-69. doi:10.1111/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. Elgemai 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, Prichett 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
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. *Pediatrics*. May 2014;133(5):e1324-30. doi:10.1542/peds.2013-3645
176. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. May 2020;69(5):1000-1010. doi:10.2337/db19-1046
177. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. Nov 1994;17(11):1281-9. doi:10.2337/diacare.17.11.1281
178. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, et al. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. Apr 2010;149(1):76-88. doi:10.1016/j.pain.2010.01.011
179. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, et al. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. Nov 2012;29(11):1425-32. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03685.x
180. Bowling FL, Abbott CA, Harris WE, Atanasov S, Malik RA, Boulton AJ. A pocket-sized disposable device for testing the integrity of sensation in the outpatient setting. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. Dec 2012;29(12):1550-2. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03730.x
181. Höllner I, Haslinger V, Lüttsch J, et al. Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol*. Sep 2013;49(3):171-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.014
182. Walter-Höllner I, Barbarini DS, Lüttsch J, et al. *High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study*. *Pediatr Neurol*. Mar 2018;80:51-60. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017
183. Lee SS, Han HS, Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Dec 2010;11(8):521-8. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00636.x
184. Hyllienmark L, Ludvigsson J, Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Oct 1995;97(5):208-14. doi:10.1016/0013-4694(95)00092-d
185. Agochukwu-Mmonu N, Pop-Busui R, Wessells H, Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci*. Dec 2020;229:102736. doi:10.1016/j.autneu.2020.102736
186. Eyre EL, Fisher JP, Smith EC, Wagenmakers AJ, Matyka KA. Ethnicity and long-term heart rate variability in children. *Arch Dis Child*. Apr 2013;98(4):292-8. doi:10.1136/archdischild-2012-302266
187. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Dec 2019;7(12):938-948. doi:10.1016/s2213-8587(19)30081-6
188. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther*. Jul 2018;9(Suppl 1):1-42. doi:10.1007/s13300-018-0454-9
189. Sharma H, Lencioni M, Narendran P. Cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019:28-34. .

190. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. *Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment?* *Lancet Diabetes Endocrinol.* Oct 2018;6(10):809-820. doi:10.1016/S2213-8587(18)30035-4
191. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet (London, England).* Aug 11 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/s0140-6736(18)31506-x
192. Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* Sep 2019;20(6):668-677. doi:10.1111/pedi.12874
193. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* Feb 2010;156(2):237-41. doi:10.1016/j.jpeds.2009.08.036
194. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. *Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes.* *Diabetes.* Feb 2002;51(2):493-8. doi:10.2337/diabetes.51.2.493
195. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* Apr 13 2004;109(14):1750-5. doi:10.1161/01.Cir.0000124725.46165.2c
196. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes.* Aug 2002;51(8):2637-41.
197. Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., et al. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* Jan 2013;162(1):101-7 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.06.006
198. Guy J, 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