

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Complications microvasculaires et macrovasculaires chez l'enfant et l'adolescent diabétique

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

Auteur correspondant : 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

Conflits d'intérêts : PB a agi en tant que consultant pour AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk et Horizon Pharma. Il siège aux comités consultatifs d'AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk et XORTX. RPW bénéficie du soutien de Dexcom, Eli Lilly et Tandem Diabetes Care pour ses recherches. Il a siégé au comité consultatif de Dompe.

1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

1. Ajout de recommandations de dépistage et de traitement des complications vasculaires dans le diabète de type 2 (DT2)
2. Mise à jour des seuils du rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) pour le diagnostic d'albuminurie élevée
3. Recommandation pour la surveillance du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) chez les jeunes diabétiques
4. Modification de la fréquence de dépistage de la rétinopathie dans le diabète de type 1 (DT1)

2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

Dépistage et prévention des complications.

2.1 Prévention

- Enfants et adolescents diabétiques doivent bénéficier d'une éducation et d'un traitement intensifs pour prévenir ou retarder l'apparition et la progression des complications vasculaires. **A**
- L'atteinte des objectifs glycémiques réduira le risque d'apparition et de progression des complications vasculaires du diabète. **A**
- Le dépistage des complications vasculaires doit être effectué avant la conception et à chaque trimestre de la grossesse. **B**

2.2 Albuminurie

- Dans le DT1, la surveillance de l'albuminurie doit commencer dès la puberté ou l'âge de 11 ans, selon la première éventualité, dans le cas d'un diabète qui dure depuis deux à cinq ans, puis être répétée chaque année par la suite. **B**
- Dans le DT2, la surveillance de l'albuminurie doit commencer au

moment du diagnostic, puis être répétée chaque année par la suite. **B**

- Songer à confirmer l'augmentation persistante de l'albuminurie par le recueil des premières urines du matin pour le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) afin d'exclure la protéinurie orthostatique. **E**
- En raison de la variabilité biologique, il est recommandé d'utiliser deux des trois prélèvements d'urine sur une période de trois à six mois comme preuve d'une albuminurie élevée. Les variables de confusion sont l'activité physique, les menstruations, les infections urinaires, la fièvre, les néphropathies non diabétiques et l'hyperglycémie prononcée. Il est conseillé de répéter les tests en cas de résultats anormaux car une albuminurie élevée peut être transitoire. **E**
- Dans le DT1, la surveillance du DFGe doit commencer dès la puberté ou l'âge de 11 ans, selon la première éventualité, dans le cas d'un diabète qui dure depuis deux à cinq ans. **E**
- Songer à débiter la surveillance du DFGe dès le diagnostic de diabète chez les jeunes diabétiques de type 2. **E**
- Envisager un bilan de néphropathie non diabétique chez tous les enfants et adolescents diabétiques de type 1 ou 2 atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade A3 (RACU > 300 mg/g ou 30 mg/mmol) ou G2-5 (DFGe < 90 ml/min/1,73 m²), y compris une analyse d'urine, une échographie rénale et un bilan immunitaire. **E**
- Optimiser la glycémie pour prévenir l'apparition et la progression de l'albuminurie. **B**
- Optimiser la pression artérielle (PA) pour prévenir l'apparition et la progression de l'albuminurie. **B**
- Envisager d'administrer des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les adolescents présentant une albuminurie élevée persistante pour prévenir la progression vers la protéinurie. **E**
- Surveiller les variations de la PA, de la créatinémie et de la kaliémie dans les deux semaines suivant l'instauration d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA, puis chaque année par la suite. **E**
- Envisager d'interrompre les inhibiteurs de l'ECA ou l'ARA pendant les épisodes de déshydratation et d'acidocétose diabétique (ACD). **E**
- Des conseils en matière de contraception sont indispensables chez les femmes diabétiques postpubères traitées par inhibiteurs de l'ECA ou ARA en raison de leur tératogénicité potentielle. **E**

2.3 Rétinopathie

- Le dépistage d'une rétinopathie diabétique (RD) doit commencer dès la puberté ou l'âge de 11 ans dans le cas d'un diabète qui dure depuis deux à cinq ans. **B**
- Dans le DT2, le dépistage de la RD doit commencer au moment du diagnostic. **C**
- Ce dépistage doit être effectué par un ophtalmologue, un optométriste ou un observateur expérimenté dûment formé, à l'aide d'un examen biomicroscopique ou d'une photographie du fond d'œil, pupilles dilatées. **B**
- Pour les personnes ayant un diabète depuis moins de dix ans, atteintes de rétinopathie diabétique non proliférante légère (c'est-

à-dire uniquement des micro-anévrismes) et dont les objectifs glycémiques sont optimaux, un dépistage est recommandé tous les deux ans. Le dépistage peut être effectué tous les trois ans en l'absence de rétinopathie à la première évaluation, mais doit être plus régulier s'il existe des particularités à haut risque de perte visuelle. **E**

- En raison de l'aggravation potentielle de la RD chez les personnes diabétiques ayant une glycémie sous-optimale de longue date qui s'améliore rapidement par la suite, une surveillance ophtalmologique est recommandée avant l'instauration d'un traitement intensif et tous les trois mois pendant six mois à un an par la suite, en particulier si la rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) est modérée ou plus sévère au moment de l'intensification. **E**
- Il est recommandé de rapidement orienter les jeunes diabétiques atteints de rétinopathie menaçant la vision (RDNP sévère ou au-delà et/ou œdème maculaire diabétique [OMD]) vers un ophtalmologue expérimenté dans la prise en charge de la RD. **A**
- Le traitement au laser et les injections intravitréennes d'agents anti-facteur de croissance endothélial (VEGF) réduisent la vitesse de la perte visuelle chez les personnes présentant des stades de rétinopathie menaçant la vision (RDNP sévère ou au-delà et/ou OMD). **A**

Tableau 1. Recommandations de dépistage pour les complications vasculaires.

	Quand commencer le dépistage ?	Méthodes de dépistage
Néphropathie	DT1 : à la puberté ou à 11 ans avec durée de diabète de 2 à 5 ans DT2 : au diagnostic	RACU Confirmer avec premières urines du matin Fréquence : tous les ans
Rétinopathie	DT1 : à 11 ans avec durée de diabète de 2 à 5 ans DT2 : au diagnostic	Photographie du fond d'œil ou ophtalmoscopie mydriatique Fréquence : tous les 2 ou 3 ans
Neuropathie	DT1 : à 11 ans avec durée de diabète de 2 à 5 ans DT2 : au diagnostic	Historique Examen clinique Tests cliniques Fréquence : tous les ans
Maladies macrovasculaires	DT1 : à 11 ans avec durée de diabète de 2 à 5 ans DT2 : au diagnostic	Panel lipidique tous les 3 ans PA au moins tous les ans ; de préférence à chaque consultation

2.4 Autres affections oculaires

- Un bilan oculaire est également recommandé pour détecter les cataractes, les erreurs de réfraction majeures ou d'autres troubles oculaires au moment du dépistage de la rétinopathie ou plus tôt s'il y a des troubles visuels. **E**

2.5 Neuropathie

- Le dépistage de la neuropathie périphérique chez les jeunes diabétiques de type 1 doit commencer dès la puberté ou l'âge de 11 ans dans le cas d'un diabète qui dure depuis deux à cinq ans et être répété chaque année par la suite. **B**
- Dans le DT2, le dépistage de la neuropathie diabétique doit commencer au moment du diagnostic et être répété chaque année par la suite. **B**
- Le dépistage de la neuropathie périphérique comprend la sensation de température, les tests sensoriels par vibration ou piquûre d'épingle et l'examen réflexe de la cheville. Le dépistage de la neuropathie autonome cardiaque comprend l'évaluation de l'orthostase et de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). **E**

2.6 Pression artérielle

- Mesurer la PA au moins une fois par an et de préférence à chaque consultation à compter du diagnostic de DT1 ou de DT2. **E**
- Pour les diabétiques âgés de moins de 13 ans, l'hypertension se définit comme une pression artérielle systolique (PAS) et/ou diastolique (PAD) moyenne supérieure ou égale au 95^e percentile pour le sexe, l'âge et la taille à trois reprises ou plus. Pour les diabétiques âgés de 13 ans et plus, l'hypertension se définit comme une PAS et/ou PAD moyenne supérieure ou égale à 130/80 mmHg. **B**
- Envisager une mesure ambulatoire de la pression artérielle durant 24 heures pour dépister et surtout confirmer l'hypertension. **E**
- Le traitement initial de l'hypertension consiste en une perte de poids, une réduction de la consommation de sel et une augmentation de l'activité physique. **E**
- En cas d'incapacité à atteindre une PA normale après six mois d'interventions sur le mode de vie, un inhibiteur de l'ECA ou un autre agent antihypertenseur est recommandé. **E**
- Les inhibiteurs de l'ECA étaient efficaces et sûrs chez les enfants dans les études à court terme **A**, mais ne sont pas sûrs durant la grossesse, ce qui doit être abordé avec les femmes en âge de procréer. **B**

2.7 Lipides

- Le dépistage de la dyslipidémie est recommandé peu de temps après le diagnostic (lorsque la glycémie est stabilisée) chez tous les jeunes diabétiques de type 1 dès l'âge de 11 ans. **E** Si les taux de lipides sont normaux, répéter le dépistage tous les trois ans. S'il y a des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou de maladie cardiovasculaire (MCV) précoce ou si les antécédents familiaux sont inconnus, commencer le dépistage dès l'âge de deux ans. **E**
- Dans le DT2, le dépistage de la dyslipidémie doit commencer au moment du diagnostic de diabète (lorsque la glycémie est stabilisée) et être répété chaque année. **C**
- Un profil lipidique à jeun est idéal pour le dépistage, bien que

souvent peu pratique chez les jeunes diabétiques. Il est possible de mesurer les lipides sans être à jeun et, si les taux de triglycérides ou de LDL sont élevés, de procéder à un profil lipidique à jeun. Le prélèvement d'échantillons à jeun est requis pour surveiller le traitement. **E**

- Un taux de cholestérol LDL élevé est défini comme étant supérieur à 2,6 mmol/l (100 mg/dl). **E** Si tel est le cas, des interventions visant à améliorer la glycémie, à instaurer des changements alimentaires et à renforcer l'activité physique doivent être mises en place. Les interventions alimentaires doivent limiter les graisses saturées à 7 % des calories totales et le cholestérol alimentaire à 200 mg/jour et environ 10 % des calories provenant des graisses mono-insaturées.
- Si les interventions ci-dessus ne font pas baisser le cholestérol LDL à moins de 3,4 mmol/l (130 mg/dl), les statines peuvent être envisagées chez les enfants à partir de l'âge de dix ans (tableau 2). **E**
- Des conseils en matière de contraception sont indispensables chez les femmes diabétiques postpubères traitées par statines en raison de leur tératogénicité potentielle. **E**

Tableau 2. Valeurs seuils recommandées pour différents paramètres d'intervention et de prévention primaire des maladies microvasculaires et cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1.

Valeur seuil	Type d'intervention
< 13 ans : PA > 90 ^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille ≥ 13 ans : PA > 120/80 mmHg	Interventions sur le mode de vie : activité physique, régime alimentaire et moins de temps d'écran
< 13 ans : PA > 90 ^e percentile malgré interventions sur le mode de vie ≥ 13 ans : PA > 120/80 mmHg malgré interventions sur le mode de vie	Inhibiteur de l'ECA ou autre agent antihypertenseur En cas d'albuminurie élevée : inhibiteur de l'ECA ou ARA
< 13 ans : PA > 95 ^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille ≥ 13 ans : PA > 130/90 mmHg	Interventions sur le mode de vie et inhibiteur de l'ECA ou autre agent antihypertenseur En cas d'albuminurie élevée : inhibiteur de l'ECA ou ARA
Cholestérol LDL > 2,6 mmol/l (> 100 mg/dl)	Interventions sur l'alimentation et le mode de vie
Cholestérol LDL > 3,4 mmol/l (> 130 mg/dl)	Statine

2.8 Mode de vie

- La prévention ou l'arrêt du tabagisme réduira la progression de l'albuminurie et des maladies cardiovasculaires. **B**

2.9 Maladies macrovasculaires

- La surveillance de la PA et des lipides est recommandée, comme

ci-dessus. Le bénéfice d'un dépistage systématique d'autres marqueurs de complications macrovasculaires en dehors du cadre de la recherche n'est pas clair. **E**

2.10 Diabète de type 2

- Le dépistage de toutes les complications doit commencer au moment du diagnostic. L'attention portée aux facteurs de risque doit être renforcée en raison du risque accru de complications et de mortalité. **B** (Voir aussi le chapitre 3 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète de type 2.)

3. INTRODUCTION

Les complications vasculaires à long terme du diabète comprennent la néphropathie diabétique, la rétinopathie, la neuropathie et les maladies macrovasculaires. Il en résulte :

- une insuffisance rénale et une hypertension dues à la néphropathie diabétique ;
- une déficience visuelle et une cécité dues à la RD ;
- des douleurs, une paresthésie et une perte de sensation dues à la neuropathie périphérique ;
- une hypotension posturale, une gastroparésie, des diarrhées, une parésie vésicale et une impuissance dues à la neuropathie autonome ;
- des maladies cardiaques, des maladies vasculaires périphériques et des accidents vasculaires cérébraux dus aux maladies macrovasculaires.

Ces recommandations comprennent des directives fondées sur des données probantes pour la prévention, le dépistage et le traitement de ces complications. Des informations et orientations complémentaires sont également fournies dans les recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD et notamment le chapitre 3 sur le diabète de type 2 et le chapitre 25 sur la prise en charge du diabète dans les contextes de ressources limitées.

Les complications vasculaires liées au diabète cliniquement manifestes sont rares chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, des anomalies fonctionnelles et structurelles précoces peuvent être présentes quelques années après l'apparition du DT1, et déjà à l'apparition du DT2. À noter que les détails de la prise en charge des pathologies de stade avancé ne seront pas abordés dans ce chapitre.

L'enfance et l'adolescence sont des périodes au cours desquelles une éducation et un traitement intensifs peuvent prévenir ou retarder l'apparition et la progression de complications.¹ Une diminution de l'incidence des complications vasculaires a été signalée dans le DT1 dans de nombreuses régions dotées de centres spécialisés.^{2,3} Cela s'est produit au cours d'une période de changements majeurs, d'intensification de la prise en charge du diabète, d'amélioration de l'identification des facteurs de risque et d'avènement du dépistage régulier des complications. Rien ne prouve qu'il s'agisse d'un phénomène mondial : dans les régions où les soins de santé sont sous-optimaux, le risque de complications demeure plus élevé.⁴ Dans l'ensemble, les complications vasculaires continuent d'être un facteur

clé de mortalité prématurée en cas d'apparition du diabète durant l'enfance.^{5,6}

Bien que le DT2 juvénile demeure une affection rare dans de nombreux pays, son incidence devrait augmenter de 600 % entre 2017 et 2060.^{7,8} Autre élément aggravant, le DT2 juvénile présente un phénotype métabolique plus extrême que le DT2 de l'adulte, y compris une insulino-résistance accrue et une détérioration plus rapide de la fonction des cellules β pancréatiques.^{9,10} Ces facteurs contribuent à augmenter le risque de complications vasculaires,¹⁰⁻¹⁴ comme souligné dans une revue systématique récente¹⁵ et les données de l'étude TODAY-2 (*Treatment Options for T2D in Adolescents and Youth*) de 2021.¹⁶ Le fardeau des complications micro et macrovasculaires est plus élevé dans le DT2 juvénile que dans le DT1 juvénile.¹¹

3.1 Études interventionnelles sur la prise en charge intensive de la glycémie

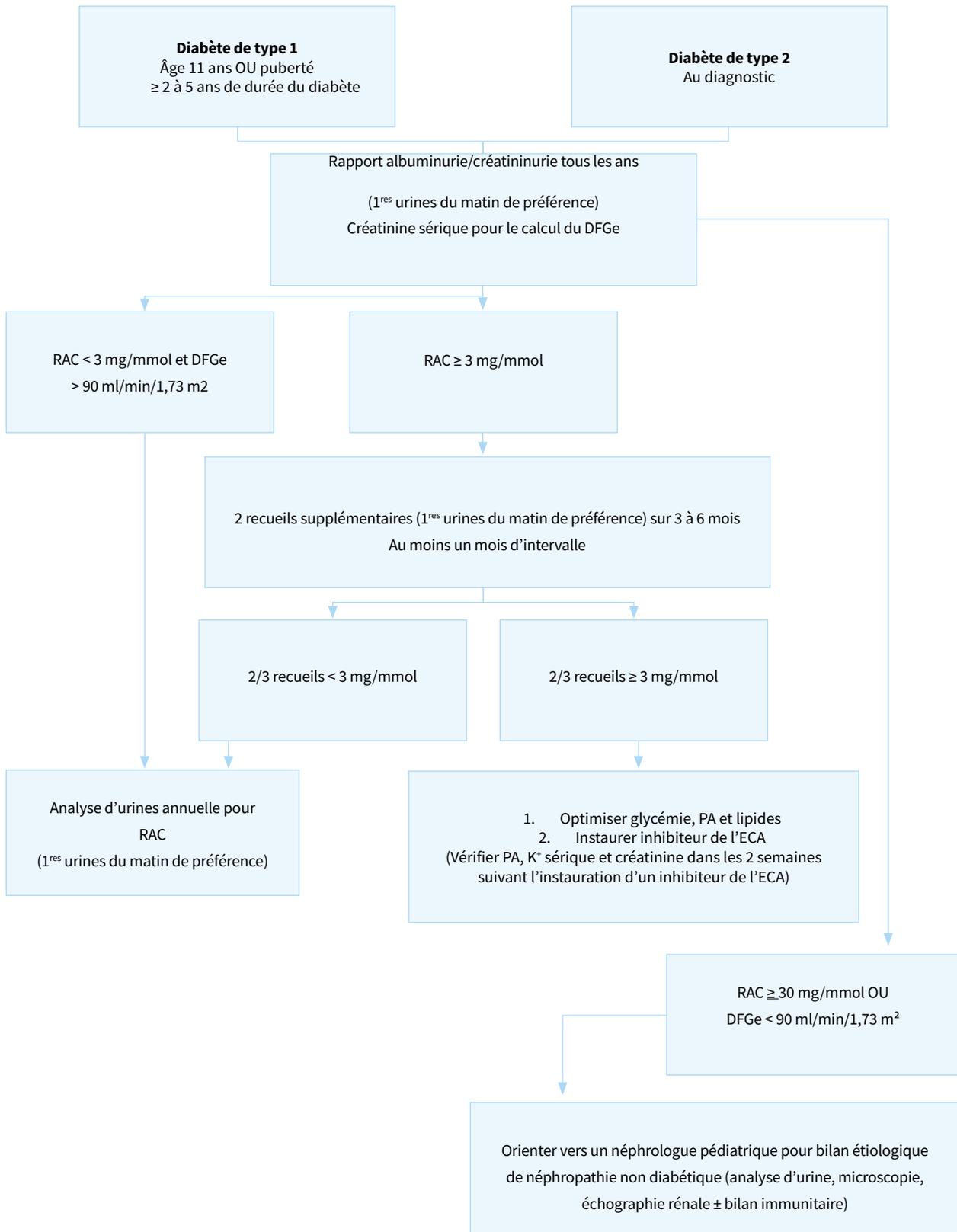
L'essai DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) était un essai contrôlé randomisé (ECR) multicentrique portant sur 1 441 personnes diabétiques de type 1 mené en Amérique du Nord entre 1983 et 1993.¹⁷ Les participants à l'étude comprenaient 195 adolescents (âgés de 13 à 17 ans), assignés au traitement intensif ou au traitement conventionnel. L'essai DCCT a fourni des preuves sans équivoque que le traitement intensif du diabète et l'amélioration de la glycémie entraînaient une réduction significative du risque de complications microvasculaires par rapport au traitement conventionnel.¹⁷ À la fin de l'essai (durée médiane de participation de 6,5 ans pour l'ensemble du groupe), l'étude EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) a continué à suivre la cohorte. Celle-ci a démontré que l'effet positif d'un traitement intensif antérieur perdurait après la fin de l'intervention, c'est-à-dire qu'il y avait un effet « mémoire métabolique » de l'amélioration de la glycémie, que l'on appelle désormais « effet héritage » ou « legacy effect ».¹⁸⁻²⁰ Au cours de l'étude EDIC, un effet positif du traitement intensif sur la maladie macrovasculaire a également été identifié avec une réduction de 50 % des événements cardiovasculaires sur une période de 17 ans.^{21,22} Les bénéfices ont persisté après trois décennies de suivi, entraînant des bénéfices substantiels dans l'incidence de la rétinopathie (5 % contre 45 %), de l'insuffisance rénale (0 % contre 5 %), de la neuropathie clinique (15 % contre 50 %), de l'infarctus du myocarde (3 % contre 5 %), de l'AVC (3 % contre 5 %) et du décès (6 % contre 20 %). Sans oublier un gain de 1,62 année de qualité de vie et une baisse des coûts des soins de santé.^{15,23}

Les études contemporaines de suivi à long terme corroborent l'importance d'atteindre les objectifs glycémiques comme facteur décisif dans les complications vasculaires chez les jeunes diabétiques de type 1.²⁴ De même, dans l'étude TODAY-2, l'HbA1c était l'un des facteurs de risque primordiaux d'apparition de complications micro et macrovasculaires sur une période de 15 ans dans le DT2 juvénile.¹⁶

3.2 Autres facteurs de risque de développement de complications

Une durée de diabète plus longue, un âge plus avancé et la puberté sont des facteurs de risque bien connus de complications. En outre, une prévalence plus élevée de complications microvasculaires a été signalée chez les adolescentes par rapport aux adolescents.^{25,26}

Figure 1. Algorithme de dépistage de la néphropathie diabétique chez les jeunes diabétiques de type 1 et 2.



Les points clés du diagnostic d'albuminurie chez les jeunes diabétiques sont : 1. S'assurer que l'albuminurie n'est pas orthostatique avec au moins 1 recueil des premières urines du matin. 2. S'assurer que l'albuminurie est persistante, avec 2/3 recueils positifs.

Les années de durée du diabète prépubères ont un impact significativement moindre sur les complications.²⁷ Cependant, le risque de complications vasculaires est plus élevé chez les personnes atteintes de diabète pendant la puberté que chez les jeunes qui développent un diabète après la puberté.²⁸ Pour la même durée de diabète, l'âge et la puberté augmentent le risque de rétinopathie et le taux d'excrétion d'albumine élevé.²⁹ Des études longitudinales ont aussi rapporté que l'apparition du DT1 plus tôt dans la vie, en particulier avant la puberté, était associée à une plus longue absence de complications telles que néphropathie et rétinopathie,²⁷ mais ce bénéfice initial disparaît à long terme.²⁵ Une étude récente a mis au point un modèle prédictif de l'insuffisance rénale chez les adultes atteints de DT1, qui comprend l'âge, le sexe, la durée du diabète, le DFGe, l'albuminurie, la PAS, l'HbA1c, le tabagisme et les MCV antérieures.³⁰ L'incorporation de ces modèles dans la pratique clinique est susceptible d'individualiser les soins en fonction du risque de chaque patient.

Des taux élevés de facteurs de risque cardiovasculaire ont été signalés chez les enfants et les adolescents ayant un DT1.^{5,31-33} L'étude SEARCH a révélé que 26 % des jeunes diabétiques de type 1 étaient en surpoids, 14 % obèses, 13 % hypertendus et 29 % dyslipidémiques.⁵ Il convient de noter qu'un regroupement de ces facteurs de risque a été associé à des taux élevés de complications vasculaires multiples.²³ La prévalence des facteurs de risque cardiométaboliques augmente avec un DT1 de longue durée ; ces facteurs peuvent toutefois se présenter même peu de temps après le diagnostic.^{33,34}

Le tabagisme est associé à un risque accru de développer une albuminurie persistante.³⁵ Les preuves de l'effet du tabagisme sur la rétinopathie sont moins claires. Le DT1 et le tabagisme interagissent pour engendrer une morbidité et une mortalité cardiovasculaires excessives.³⁶

Chez les jeunes diabétiques de type 1, une PA élevée et des altérations du rythme circadien de la PA ont été associées au risque de développer une néphropathie, une rétinopathie et une neuropathie.³⁷⁻³⁹ L'hypertension a des répercussions plus importantes sur les MCV chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques⁴⁰ et la prise en charge de la PA est efficace pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans le diabète.⁴¹

La dyslipidémie a été associée à la néphropathie diabétique, à la rétinopathie, à la neuropathie et aux MCV dans les études DCCT/EDIC et d'autres.⁴²⁻⁴⁴ Cela incluait des taux de cholestérol LDL et de cholestérol non HDL plus élevés, ainsi qu'une taille de particule LDL plus importante et un taux d'apolipoprotéine B supérieur.

Les antécédents familiaux de MCV ou la présence de facteurs de risque de MCV augmentent le risque de néphropathie diabétique.⁴⁵⁻⁴⁷ Un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé est un facteur de risque de néphropathie,^{48,49} de rétinopathie,⁵⁰ de neuropathie⁵¹ et de MCV.⁵² En effet, une étude récente a révélé qu'un IMC supérieur laissait présager un profil cardiovasculaire plus à risque chez les adolescents atteints de DT1, ce qui est similaire aux observations faites sur de nombreux paramètres chez les jeunes atteints de DT2 ou peut même être moins favorable.⁵³

Les considérations liées au mode de vie contribuent également au risque de complications ; les hommes diabétiques sédentaires ont une

mortalité plus élevée que les personnes actives.⁵⁴ La maladie coeliaque est également un facteur de risque indépendant de rétinopathie et d'élévation précoce de l'albuminurie chez les jeunes diabétiques de type 1.^{55,56}

Dans l'étude TODAY-2, les principaux facteurs de risque de complications microvasculaires dans le DT2 juvénile comprenaient l'IMC, l'insulinorésistance, l'hypertension et la dyslipidémie.¹⁶

4. NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Les complications rénales sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les jeunes adultes atteints de DT1. En leur absence, la mortalité est similaire à celle de la population générale, alors qu'elle est significativement plus élevée avec une albuminurie élevée.⁵⁷⁻⁵⁹ Les changements au niveau du rein chez les personnes atteintes de DT1 sont généralement classés en cinq stades, reflétant les altérations spécifiques et progressives de la morphologie et de la fonction rénales. Le stade le plus précoce se caractérise par une hypertrophie glomérulaire, une hyperfiltration et une hyperperfusion. Cela est suivi d'un stade de changements morphologiques subcliniques et d'augmentations des taux d'excrétion d'albumine (AER) dans la plage normale.⁶⁰ De nouvelles augmentations de l'excrétion d'albumine, avec un AER compris entre 30 et 300 mg par 24 heures ou entre 20 et 200 µg/min dans un prélèvement d'urines de 24 heures ou chronométré ou avec un RAC compris entre 3 et 30 mg/mmol (30 et 300 mg/g), indiquent le développement d'une albuminurie modérément élevée (anciennement appelée « micro-albuminurie ») (stade 3), qui peut évoluer vers une albuminurie très élevée (anciennement appelée « macro-albuminurie ») (AER > 200 µg/min ou > 300 mg/24 heures ; RAC > 30 mg/mmol ou > 300 mg/g) (stade 4) et, sans traitement, vers une insuffisance rénale (stade 5).^{60,61}

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme des anomalies de la structure ou de la fonction rénale présentes depuis plus de trois mois. Elle est désormais classée selon la cause, le DFG (G1-5) et l'albuminurie (A1-3) (critères *Kidney Disease Improving Global Outcomes* ou KDIGO).⁶² L'IRC, imputable au diabète, est maintenant appelée « néphropathie diabétique ». La prévalence de l'insuffisance rénale est heureusement relativement rare dans le DT1.⁶³ Dans une cohorte finlandaise, le risque cumulé d'insuffisance rénale était de 2,2 % après une durée de diabète de 20 ans et de 7,0 % après 30 ans. Le risque relatif d'insuffisance rénale est de 0,13 (IC à 95 % 0,08-0,22) chez les personnes diagnostiquées au cours des dernières décennies (2005-2011) par rapport à celles diagnostiquées durant la période 1965-1979.⁶⁴ Une étude récente avec un suivi sur 50 ans a toutefois identifié une insuffisance rénale chez plus de 25 % de la population atteinte de DT1 suivie pendant 40 ans.⁶⁵

Bien que les stades avancés de la néphropathie diabétique (protéinurie patente ou insuffisance rénale) soient rares chez l'enfant et l'adolescent atteints de DT1, des altérations rénales structurelles et fonctionnelles précoces se développent peu de temps après le diagnostic de diabète et progressent souvent pendant la puberté. Les taux d'albuminurie élevée chez les jeunes diabétiques de type 1 ont diminué au fil du temps, ce qui est probablement le reflet des

améliorations de la glycémie. Les données de cohortes historiques,²⁵ telles que l'étude ORPS, ont indiqué une prévalence de la micro-albuminurie allant jusqu'à 26 % après une durée de diabète de dix ans, alors que des études plus récentes rapportent une prévalence comprise entre 4 et 9 % après quatre à huit ans de diabète.^{11,66,67} Des études de biopsie ont montré que les lésions rénales, telles que l'épaississement de la membrane basale et l'expansion mésangiale, peuvent être détectées chez les jeunes patients normo-albuminuriques atteints de DT1 et ces changements sont prédictifs d'une albuminurie ultérieure.⁶⁸

En revanche, les enfants et les adolescents atteints de DT2 peuvent présenter une hausse significative de l'albuminurie au moment du diagnostic ou peu de temps après. La prévalence d'une albuminurie élevée dans une revue systématique récente était de 22,2 % (IC à 95 % 17,3-27,4 %).⁶⁹ Les facteurs augmentant le risque de néphropathie non diabétique sont plus fréquents chez les adolescents atteints de DT2, en particulier dans les populations autochtones^{70,71} touchées par les effets intergénérationnels de la colonisation européenne.^{72,73} Les facteurs de risque déterminants comprennent l'exposition au diabète *in utero*, la prévalence supérieure de l'obésité et des maladies rénales à médiation immunitaire, telles que la néphropathie à immunoglobulines A (IgA), dans les populations autochtones et asiatiques.^{74,75} À ce titre, de nombreux adolescents ayant un DT2 présentent des résultats histologiques non caractéristiques de la néphropathie diabétique. Chez les enfants autochtones canadiens, les changements histologiques comprennent de larges glomérules, une artériolosclérose focale légère et un épaississement de la membrane basale glomérulaire focale et légère.⁷⁶

De façon classique, l'albuminurie a été considérée comme la première manifestation clinique de la néphropathie diabétique et un facteur de risque clé pour la progression vers la protéinurie. Cependant, 40 à 50 % des cas d'albuminurie élevée chez les jeunes diabétiques de type 1 peuvent être transitoires ou intermittents et ne progressent donc pas nécessairement vers des stades plus avancés de néphropathie.^{25,77} Cependant, comme le soulignent des études récentes, même si l'albuminurie revient dans la plage normale, les jeunes diabétiques ayant une micro-albuminurie intermittente présentent un risque cardiorenal supérieur.^{25,78}

De nombreuses preuves indiquent que l'augmentation de l'excrétion d'albumine, même dans la plage normale, prédit le risque de MCV chez les adultes atteints de DT1 ainsi que dans les populations non diabétiques.⁷⁹ Chez les jeunes diabétiques de type 1, des augmentations précoces de l'AER peuvent se produire au cours des premières années suivant le diagnostic et prédire le risque futur d'albuminurie et de protéinurie.⁸⁰ Dans une cohorte incidente de DT1 apparaissant durant l'enfance, après une durée de six ans, une élévation précoce de l'AER (> 7,5 µg/min) a été détectée chez 5 % des enfants de moins de 11 ans et 25 % des enfants de plus de 11 ans. En comparant les enfants avant et après la puberté, elle était présente chez 5 % des enfants contre 26 %.⁸¹ Dans la même cohorte, il n'y a pas eu de réduction de longue durée de l'AER ou de l'albuminurie ayant montré une réduction de la rétinopathie : de 24 à 22 % dans la cohorte de courte durée (de deux à moins de cinq ans)⁸¹ et de 45 à 30 % dans les cohortes d'une durée médiane de 8,6 ans.³ Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude bangladaise.⁸² L'étude ADDIT (*Adolescent*

T1D cardio-renal Intervention Trial) a montré que les adolescents âgés de 10 à 16 ans chez qui les taux d'excrétion d'albumine urinaire augmentaient (tertile supérieur de la plage normale) couraient un risque plus élevé de développer non seulement une albuminurie élevée, mais aussi une MCV, comme indiqué par une épaisseur intima-média carotidienne, une PAS et des taux de protéine C réactive haute sensibilité plus importants, ainsi qu'un risque plus élevé de progression de la rétinopathie.⁸³⁻⁸⁵

4.1 Dépistage de l'albuminurie et d'un débit de filtration glomérulaire estimé anormal

L'albuminurie est l'un des premiers marqueurs de la maladie.⁶¹ Auparavant, l'ISPAD faisait appel à des critères fondés sur le sexe pour définir une albuminurie élevée. Toutefois, pour s'aligner sur les recommandations d'experts internationaux,⁶² une définition uniforme de valeurs supérieures ou égales à 30 mg/g ou 3 mg/mmol est maintenant recommandée.

L'évaluation de l'ACR dans un échantillon d'urine (spot) est la méthode la plus facile à appliquer au cabinet et fournit généralement des informations fiables. Les premières urines du matin sont à privilégier en raison de la variation diurne connue de l'excrétion d'albumine et des effets posturaux. Un échantillon aléatoire peut être utilisé, mais il faut savoir que cela est associé à un risque accru de faux positifs. Une valeur anormale doit être confirmée par au moins un recueil des premières urines du matin. Les recueils de 24 heures ou pendant la nuit chronométrés sont plus contraignants et n'ajoutent pas grand-chose à la prédiction ou à la fiabilité.⁸⁶

Les variables confondantes à prendre en compte lors du dépistage de l'albuminurie comprennent l'activité physique intense, le stress thermique, les infections urinaires, les maladies rénales (néphropathie à IgA ou autres types de néphrite), l'hyperglycémie prononcée, la fièvre, les menstruations). Toutes ces variables peuvent conduire à une albuminurie élevée.

Celle-ci est confirmée par deux échantillons anormaux ou l'ensemble des trois sur une période de trois à six mois. Une albuminurie élevée persistante prédit la progression vers une insuffisance rénale^{87,88} et est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire et de mortalité.⁷⁹

Un suivi régulier est important pour identifier une progression rapide ou lente vers l'albuminurie, ainsi que des cas de régression vers la normo-albuminurie. Un suivi longitudinal régulier de l'albuminurie est également important pour identifier les jeunes diabétiques chez qui l'albuminurie augmente légèrement de manière progressive dans la plage normale, ce qui pourrait prélude le développement d'une albuminurie élevée (auparavant « micro-albuminurie »).

Il convient par ailleurs de noter que la néphropathie diabétique peut survenir en l'absence d'albuminurie élevée. Les études épidémiologiques laissent penser à une forte hétérogénéité de la néphropathie diabétique dans le DT1. Par exemple, le déclin rénal progressif précoce, défini comme une perte annuelle du DFGe supérieure ou égale à 3,3 %, peut précéder l'apparition d'une micro-albuminurie et sa progression vers une macro-albuminurie.⁸⁹ De plus, une IRC en l'absence d'albuminurie est fréquente dans le DT1, ce qui corrobore des voies distinctes de la néphropathie diabétique

dans le DT1, dont l'IRC albuminurique et normo-albuminurique.⁹⁰ En réalité, l'on sait que jusqu'à un tiers de l'ensemble des cas de micro-albuminurie (albuminurie modérément élevée) régressent vers la normo-albuminurie.⁹¹ Par conséquent, l'absence d'albuminurie chez un patient n'exclut pas la néphropathie diabétique.

Comme l'albuminurie n'est pas le seul indicateur de néphropathie diabétique, l'évaluation de la fonction rénale est également nécessaire. Une surveillance régulière du DFGe est capitale pour détecter à la fois le déclin de la fonction rénale et l'hyperfiltration, un facteur de risque potentiellement important au début de l'évolution de la maladie. Malheureusement, peu d'études ont évalué la validité des équations du DFGe chez les enfants atteints de diabète. Il a été démontré que les formules existantes reposant sur la créatinine étaient peu concordantes avec la clairance de la créatinine urinaire.⁹² Une étude récente a montré que la nouvelle équation de l'étude CKiD reposant sur le sexe⁹³ fonctionnait le mieux chez 53 enfants atteints de DT1 en termes de biais, de précision et d'exactitude, par rapport à la mesure du DFG à base d'iohexol.⁹⁴ L'équation du DFGe iCARE a été élaborée et validée chez les enfants autochtones canadiens⁹⁵ atteints de DT2, mais mérite d'être validée dans d'autres cohortes, ainsi que chez les enfants atteints de DT1.

4.2 Traitement antihypertenseur en prévention de la néphropathie

Un traitement antihypertenseur efficace chez les jeunes atteints de diabète et de néphropathie retarde l'insuffisance rénale terminale (IRT).^{96,97} Une étude prospective récente a montré une amélioration pronostique supplémentaire avec préservation de la fonction rénale pour les personnes chez qui une néphropathie a été diagnostiquée après 2000, associée à un meilleur contrôle de la PA, un usage plus important de l'inhibition du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA), un meilleur contrôle des lipides et de la glycémie et un tabagisme moindre.⁹⁸

Chez l'adulte, les inhibiteurs de l'ECA et les ARA réduisent la progression de la micro-albuminurie vers la macro-albuminurie et augmentent le taux de retour à la normo-albuminurie.^{99,100} Une revue systématique et une méta-analyse ont montré que chez les personnes atteintes de diabète, seuls les inhibiteurs de l'ECA pouvaient empêcher la multiplication de la créatinine sérique par deux par rapport au placebo.¹⁰¹ En outre, dans les études contrôlées contre placebo, seuls les inhibiteurs de l'ECA (à la dose maximale tolérable) ont significativement atténué le risque de mortalité toutes causes confondues.¹⁰² Les inhibiteurs du SRAA ralentissent la progression de la néphropathie diabétique avancée établie, mais l'étude RASS (*Renin Angiotensin System Study*) a démontré que le blocage du SRAA n'empêchait pas l'expression histologique ou clinique de la néphropathie diabétique en début de DT1.¹⁰³ Une méta-analyse incluant des essais comparant les bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) à d'autres agents antihypertenseurs chez les personnes diabétiques (et en grande partie sans albuminurie ni protéinurie) n'a montré aucun effet supérieur du bloqueur de SRA pour la prévention rénale et cardiovasculaire et suggère que n'importe quelle classe d'antihypertenseurs peut être prescrite aux personnes diabétiques, en particulier en l'absence d'insuffisance rénale.¹⁰⁴

Malgré les preuves ci-dessus provenant principalement d'études

chez l'adulte, demeurent des préoccupations concernant le recours aux inhibiteurs de l'ECA dans la protection à long terme de la fonction rénale chez les jeunes patients non hypertendus. Dans une méta-analyse de données individuelles de patients, les effets bénéfiques étaient plus modestes chez ceux dont la micro-albuminurie était la plus faible.¹⁰⁵ Un patient jeune albuminurique pourrait prendre des inhibiteurs de l'ECA pendant des décennies. Les effets secondaires sont notamment toux, hyperkaliémie, céphalées et impuissance.^{106,107} L'un des principaux problèmes de sécurité liés au recours aux inhibiteurs de l'ECA, ainsi qu'aux ARA, est le risque potentiel de malformation congénitale lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse. Une revue systématique de 2012 a mis en évidence que l'exposition du fœtus à des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA présentait de graves complications néonatales et à long terme et recommandait de mieux sensibiliser à ces effets délétères potentiels.¹⁰⁸ Par conséquent, lors de l'instauration du traitement, il faut sensibiliser les adolescentes à ce risque et leur fournir des conseils en matière de contraception.

Les données récentes de l'étude AddIT, où 443 adolescents ont été randomisés pour recevoir un inhibiteur de l'ECA (quinapril, 5 mg), une statine (atorvastatine, 10 mg), une combinaison des deux ou un placebo selon un plan factoriel deux par deux, ont indiqué que le traitement par inhibiteurs de l'ECA durant deux à quatre ans chez des adolescents atteints de DT1 jugés à risque de complications sur la base de leur RAC dans le tertile supérieur de la plage normale était sûr, avec seulement quelques effets secondaires signalés, principalement une hypotension (nécessitant une réduction de la dose). Le traitement par inhibiteurs de l'ECA dans ce groupe n'a pas eu d'effet significatif sur le critère d'évaluation principal (variation de l'aire sous la courbe du RAC \log_{10}), mais a été associé à une diminution de 43 % du critère d'évaluation secondaire, à savoir l'incidence cumulée de la micro-albuminurie au cours de la période de traitement de deux à quatre ans, sans toutefois atteindre la signification statistique.¹⁰⁹

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) et les agonistes des récepteurs du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) sont des traitements de nouvelle génération très efficaces qui modifient déjà la prise en charge du diabète de type 2.¹¹⁰⁻¹¹³ Ces médicaments ont montré des bénéfices protecteurs significatifs en ce qui concerne la progression de l'IRC¹¹¹ dans au moins trois grands ECR. Les recommandations internationales pour la prise en charge des adultes atteints de néphropathie diabétique recommandent désormais les inhibiteurs du SGLT-2 en première intention.⁶² À ce stade, ils n'ont pas été approuvés pour un usage pédiatrique ; plusieurs essais sont néanmoins en cours et leurs orientations seront disponibles au moment de la mise à jour de nos recommandations.

5. RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

La RD est une maladie du système neurovasculaire rétinien évolutive et susceptible de menacer la vision. La durée du diabète, une glycémie sous-optimale, une PA élevée et l'albuminurie sont des facteurs de risque connus contribuant au développement de la RD.^{3,85,114,115} Celle-ci a été définie et classée selon l'échelle clinique internationale de sévérité de la rétinopathie diabétique de Wilkinson *et al.*¹¹⁶

La *rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP)* se caractérise par des micro-anévrismes, des hémorragies rétinienes (pré et intrarétiniennes), des nodules cotonneux liés à l'ischémie et au micro-infarctus, des exsudats durs dus à des fuites de protéines et de lipides, des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), ainsi qu'une dilatation et une tortuosité des veinules. Les stades légers (micro-anévrismes uniquement) et modérés de la RDNP ne menacent pas la vision et ne progressent pas systématiquement vers des stades de rétinopathie plus sévères.^{117,118}

La *RDNP sévère (précédemment désignée par le terme « préproliférante »)* se caractérise par une obstruction vasculaire, une augmentation du nombre d'hémorragies rétinienes et de micro-anévrismes, des AMIR, des anomalies veineuses prononcées, ainsi qu'une ischémie et des infarctus des fibres nerveuses rétinienes à l'origine de nodules cotonneux.

La *rétinopathie diabétique proliférante (RDP)* est caractérisée par une néovascularisation rétinienne et/ou de la surface postérieure du vitré. Cela peut résulter en des événements menaçant la vision tels que la rupture des vaisseaux avec saignement dans l'espace vitréorétinien et/ou une fibrose et une contraction entraînant un décollement de rétine tractionnel, ce qui peut provoquer une cécité irréversible.

L'*œdème maculaire diabétique (OMD)/maculopathie* se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation de micro-anévrismes qui produisent une exsudation et un gonflement de la rétine centrale.

La prévalence de la RD toutes formes confondues est variable dans plusieurs études et la RDNP est fréquente chez l'enfant et l'adolescent atteint de DT1.¹¹⁹⁻¹²¹ Les données récentes de 156 090 personnes atteintes de DT1 âgées de 10 à 21 ans (durée médiane du DT1 de 5,2 ans) dans 11 pays ont montré une prévalence non ajustée de la RD toutes formes confondues de 5,8 %. La variation entre les pays était de 0 à 16,2 % avec moins de 1 % de jeunes patients ayant une rétinopathie sévère. Quatre registres nationaux ont signalé des taux supérieurs à 10 %.¹²²

Bien que la progression puisse être rapide, en particulier lorsque la glycémie est sous-optimale,^{3,117,120,121,123} une régression de la RD peut aussi se produire avec une amélioration des taux d'HbA1c.^{124,125} Les adolescents présentent un risque plus élevé de progression vers des stades de RD menaçant la vision (RDNP sévère ou au-delà et/ou OMD) par rapport aux adultes diabétiques.¹²⁶ Par conséquent, l'adolescence est la période où les efforts doivent se concentrer sur le dépistage des premiers signes de RD et l'identification des facteurs de risque modifiables. Le dépistage régulier de la RD a réduit la proportion de cécité imputable au diabète.¹²⁷

Au Royaume-Uni, un programme de dépistage national a été lancé à partir de 2002, dès l'âge de 12 ans, car il n'y avait aucun signalement de RD menaçant la vision avant cet âge.¹²⁸ Les données provenant de 2 125 adolescents dépistés à l'âge de 12 ou 13 ans ont montré des taux d'orientation pour RD inférieurs à 20 % mais, parmi ceux-ci, trois personnes avec diabète de courte durée (moins de cinq ans) ont nécessité une orientation rapide pour une RD modérée à sévère. Lors du suivi à cinq ans postérieur, une progression vers une RD menaçant la vision s'était produite chez 9 % des adolescents diagnostiqués avant l'âge de cinq ans et chez 3 % de ceux diagnostiqués entre cinq et sept

ans.¹²⁸ Une étude récente menée au Bangladesh auprès de 662 jeunes diabétiques de type 1 a montré que 6,6 % d'entre eux souffraient de RD.¹¹⁹

Plusieurs rapports ont mentionné de faibles taux d'orientation pour le dépistage de la RD dans les centres spécialisés dans le diabète pédiatrique.^{123,124} Dans le registre T1D Exchange aux États-Unis, moins de 1 % de 12 235 jeunes diabétiques ont déclaré un traitement de la RD à l'âge moyen de 12 ans et une durée de diabète de cinq ans, bien qu'une sous-estimation de la prévalence réelle soit possible puisque les données reposaient sur la RD autodéclarée et uniquement sur les cas nécessitant un traitement.¹²⁵

À l'inverse, les données sur les demandes de prise en charge par les assurances montrent des taux nettement plus élevés communiqués par les optométristes ou les ophtalmologues dans un vaste réseau de soins gérés aux États-Unis : 20 % de 2 240 jeunes patients avaient développé une RD à une durée médiane de 3,2 ans avec un taux d'incidence de 52,3 pour 1 000 personnes-années, estimé à 25 % à une durée de cinq ans. Une RD sévère ou un OMD était présent chez 2 % des patients et le plus jeune patient atteint de RDP était âgé de six ans. Des taux plus faibles de recours au dépistage ont été observés pour les patients dont le foyer avait de faibles revenus et ce groupe avait des taux plus élevés de RD, laissant entendre que le taux réel pourrait être encore plus élevé.¹²⁷

Une aggravation initiale de la RD peut survenir avec une amélioration de l'HbA1c comme cela s'est produit dans l'essai DCCT, mais cette aggravation n'a pas entraîné de perte visuelle cliniquement significative lorsqu'elle était détectée et gérée de manière appropriée et, au fil du temps, l'insulinothérapie intensive a continué à être supérieure au traitement standard.¹²⁹ Cette aggravation initiale de la RD associée à une amélioration de la glycémie s'est également produite chez les jeunes diabétiques dont la croissance est altérée en raison d'une sous-insulinisation sévère.¹³⁰ Cependant, dans un délai d'un an et demi à trois ans, le bénéfice d'un traitement intensif est évident.¹²⁹

La grossesse est un facteur de risque reconnu d'accélération et de progression de la DR ;^{131,132} par conséquent, le dépistage doit être effectué avant la conception, tous les trimestres et un an après l'accouchement.

5.1 Évaluation de la rétinopathie

Les méthodes de détection les plus sensibles pour le dépistage de la RD sont l'examen biomicroscopique du fond d'œil à la lampe à fente, avec les pupilles dilatées, par un ophtalmologue ou un optométriste et la photographie mydriatique stéréoscopique des sept champs de la rétine. Ce dernier examen est optimal pour la recherche mais souvent peu disponible dans le cadre clinique où il peut être remplacé par la photographie mydriatique et non mydriatique de deux champs du fond d'œil. D'autres méthodes sont l'ophtalmoscopie directe, l'ophtalmoscopie indirecte, l'angiographie à la fluorescéine du fond d'œil, l'imagerie à champ ultralarge et la tomographie par cohérence optique (OCT). La photographie du fond d'œil est un outil validé qui peut être utile pour la surveillance de la qualité clinique et dans la recherche, mais les clichés peuvent ne pas être gradables, auquel cas une ophtalmoscopie doit être pratiquée ; la mydriase peut réduire

le taux d'échec technique.¹³³ L'imagerie à champ ultralarge peut améliorer la détection de la rétinopathie et prédire la progression vers la rétinopathie proliférante.¹³⁴ L'angiographie à la fluorescéine révèle des anomalies vasculaires fonctionnelles (perméabilité vasculaire) ainsi que structurelles, tandis que l'OCT ne révèle que des anomalies structurelles, l'OMD entre autres, y compris la perte des différentes couches de la rétine neurale. La technique plus récente d'angiographie par tomographie par cohérence optique (OCTA) est prometteuse en raison de la possibilité de détecter des perturbations de la densité des vaisseaux rétiens, de l'épaisseur fovéale et de la zone avasculaire centrale, prédictives de la survenue et de la sévérité futures de la RD. Les altérations de la densité des vaisseaux rétiens se produisent tôt avant l'apparition d'autres complications liées au diabète cliniquement détectables, ce qui peut grandement contribuer à la détection précoce de la DR.^{135,136}

Lorsqu'une cohorte incidente d'enfants diagnostiqués entre 1990 et 1992, avec un taux médian d'HbA1c de 8,7 %, a été examinée à la recherche d'une RD après six ans de diabète, les effets relatifs de l'âge et de la puberté ont pu être comparés. La RD précoce, définie comme un micro-anévrisme ou une hémorragie, était présente dans 24 % de la population étudiée. La RD était présente chez 8 % des enfants de moins de 11 ans et 25 % de ceux ayant 11 ans ou plus et en comparant les enfants prépubères par rapport aux enfants pubères, elle était présente chez 12 % contre 29 %.²⁹

Des données plus récentes faisant appel aux mêmes méthodes au milieu de l'adolescence (âge médian 16,4 ans) avec une durée de diabète minimale de cinq ans ont démontré que la RD était passée de 53 % (1990-1994) à 23 % (2000-2004), puis à 12 % (2005-2009).³ Cette réduction ne s'est pas maintenue dans le même centre de référence en Australie, le taux étant de 21 % au cours de la décennie 2000-2009 et de 20 % de 2010 à 2019.¹³⁷ Dans une population plus jeune atteinte de DT1 (âge médian de 14,5 ans, durée de deux à cinq ans), la prévalence de la rétinopathie simple légère était passée de 16 % en 1990-1994 à 7 % en 2003-2006.⁸¹ Par ailleurs, ceux dont le diabète durait depuis moins longtemps avaient beaucoup moins de RD et la rétinopathie n'était présente que dans 6 % du groupe le plus jeune (âge de 11 à 13 ans). Une rétinopathie modérément sévère n'a été observée que chez les personnes atteintes de diabète depuis plus de dix ans¹³⁷ et neuf cas de rétinopathie menaçant la vision ont été constatés au cours de la dernière décennie.¹³⁸ La prévalence de l'OMD chez les jeunes diabétiques de type 1 était de 0,9 % au cours de la dernière décennie.¹³⁷

Le groupe d'étude DCCT/EDIC a examiné la fréquence optimale de redépistage de la RD et recommande un dépistage répété à intervalles variables, fonction du statut initial de la RD et de l'HbA1c chez l'adulte ayant un DT1.¹³⁹ Alors que les participants à cette étude ont consenti à la randomisation pour un traitement intensif ou un traitement standard dans le DCCT, une cohorte observationnelle d'adolescents australiens en condition de vie libre a également démontré que le dépistage pouvait être étendu à trois ans en l'absence de RD avec moins de 1 % de risque de progression vers une RD modérément sévère.¹⁴⁰

Pour les adolescents atteints de DT2, l'étude de suivi TODAY montre une augmentation inquiétante de la RD sur sept ans. Lors de la deuxième évaluation en 2017-2018, 51 % des participants avaient une rétinopathie, comparativement à 13 % en 2010-2011. L'âge moyen

était de 24 ans et la durée du diabète de 11 ans : 9 % avaient une RD modérée à sévère et 3,5 % un OMD.¹⁶

5.2 Traitement spécifique de la rétinopathie diabétique

Une fois la RD menaçant la vision détectée, les options thérapeutiques comprennent la photocoagulation au laser et/ou le traitement anti-VEGF.^{117,141} La photocoagulation au laser panrétinienne (PRP), communément appelée « traitement au laser », consiste en de multiples brûlures discontinues de la rétine externe sur toute la périphérie moyenne et éloignée, épargnant toutefois la macula centrale. Il a été prouvé qu'elle réduisait la progression de la perte visuelle de plus de 50 % chez les jeunes patients atteints de RDP.^{142,143} Cependant, la photocoagulation n'est pas indiquée pour une RDNP légère ou modérée.¹⁴⁴ Les effets secondaires du traitement sont une baisse de la vision nocturne et périphérique et des changements subtils dans la perception des couleurs. Les complications du traitement au laser comprennent une hémorragie vitréenne, une néovascularisation ou des décollements choroïdiens et des séquelles visuelles de brûlures mal placées.

Pour la RDP, l'injection intravitréenne d'anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bévécizumab) est maintenant de plus en plus utilisée et donne à 12 mois de meilleurs résultats que la PRP en matière d'acuité visuelle.¹⁴⁵ Ce traitement n'est pas destructeur, mais nécessite des rendez-vous et des injections répétés pour être efficace (à savoir injections mensuelles pendant les cinq premiers mois avec jusqu'à neuf injections la première année) et comporte le risque rare d'infection oculaire.¹⁴⁵ Dans l'étude Protocol S du réseau DRCR à cinq ans, l'acuité visuelle était similaire pour les groupes PRP et ranibizumab intravitréen, bien que les yeux traités par anti-VEGF avaient de meilleurs champs visuels et une incidence plus faible d'OMD.^{146,147}

Pour l'OMD avec perte de vision, les anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bévécizumab) sont désormais considérés comme la norme de soins et ont montré à cinq ans des résultats supérieurs à ceux du traitement au laser.^{148,149} L'utilisation intravitréenne de stéroïdes à action prolongée (dexaméthasone et flucinolone) est une solution alternative aux anti-VEGF pour l'OMD, avec la possibilité d'alléger le fardeau des injections.¹⁵⁰ Cependant, en raison des résultats d'acuité visuelle inférieurs et des effets indésirables potentiels du développement d'une cataracte et d'un glaucome, les corticoïdes intravitréens sont rarement utilisés en première ligne pour l'OMD.

Un traitement chirurgical tel que la vitrectomie peut être indiqué en cas d'hémorragie vitréenne persistante, de décollement de rétine tractionnel ou de fibrose étendue.¹⁴¹

6. CATARACTES DIABÉTIQUES

Des cataractes ont été rapportées chez des personnes atteintes d'un DT1 à proximité ou même antérieurement au diagnostic, avec une prévalence comprise entre 0,7 et 3,4 %.¹⁵¹ Ainsi, un bilan oculaire initial pour détecter les cataractes doit aussi être envisagé au moment du dépistage de la rétinopathie ou plus tôt s'il y a des troubles visuels.

7. NEUROPATHIE DIABÉTIQUE DANS LA POPULATION JEUNE

Les composantes somatique et autonome du système nerveux périphérique (SNP) sont couramment affectées par le DT1 et le DT2 dans la population pédiatrique et adulte.¹⁵² L'anatomie unique de la branche somatique du SNP, le corps cellulaire étant adjacent à la moelle épinière ou à l'intérieur de celle-ci et certaines fibres nerveuses se projetant sur de longues distances vers les extrémités les plus distales, rend le SNP sensible aux variations des sources énergétiques, comme c'est souvent le cas dans le diabète.^{153,154} Souvent, les petites fibres nerveuses non myélinisées qui transportent la perception de la douleur et de la température sont affectées en premier lieu dans le diabète, suivies de lésions des fibres nerveuses myélinisées, qui transmettent le sens vibratoire et positionnel.¹⁵⁵ La faiblesse est un signe tardif et rarement présent chez les jeunes patients.¹⁵⁶ Le type de lésion le plus fréquent survient dans un gradient distal-proximal symétrique, connu sous le nom de « distribution en chaussettes ou en gants », et est communément appelé « neuropathie diabétique ».

La prévalence communiquée de la neuropathie diabétique chez l'enfant et l'adolescent varie en raison du recours à différents tests diagnostiques¹⁵⁷ et de la présence fréquente de neuropathie subclinique,¹⁵⁸ difficile à détecter. L'étude Pittsburgh EDC (*Epidemiology of Diabetes Complications*) a fait état d'une prévalence de 3 % de neuropathie diabétique chez les jeunes de moins de 18 ans ayant un diabète de type 1 (n = 400).¹⁵⁹ Une étude EURODIAB plus vaste portant sur des personnes atteintes de DT1 (n = 3 250) a révélé une prévalence de 19 % dans la tranche des 15 à 29 ans.¹⁶⁰ Une étude australienne a mentionné que 14 % des jeunes âgés de 11 à 17 ans atteints d'un diabète de type 1 (n = 819) développaient une neuropathie diabétique après seulement deux à cinq ans de durée de l'affection.¹⁶¹ L'étude *SEARCH for Diabetes in Youth* a conclu à une neuropathie diabétique chez 7 % des jeunes atteints de DT1 (n = 1 734).¹⁶² Cette variabilité dans les estimations de la prévalence pourrait être attribuable au test diagnostique utilisé ; une petite étude sur les personnes atteintes de DT1 (n = 73) a conclu à une prévalence de 4 % par les symptômes neuropathiques, de 36 % par un examen neurologique anormal, de 57 % par des anomalies de la conduction nerveuse, de 51 % par le seuil de perception vibratoire et de 26 % par le seuil de perception tactile.¹⁵⁷

Dans le DT2, la tendance générale est à une prévalence croissante de la neuropathie diabétique ces dernières années, parallèlement à la prévalence croissante du DT2 pédiatrique.¹⁶³⁻¹⁶⁵ L'étude *SEARCH* a rapporté une neuropathie diabétique chez 22 % des jeunes diabétiques de type 2 (n = 258),^{11,162} tandis que l'étude *TODAY* a signalé une incidence cumulée de neuropathie diabétique de 38,5 % chez les hommes et 27,2 % chez les femmes.¹⁶⁶

La neuropathie autonome la plus fréquemment étudiée est la neuropathie autonome cardiaque,¹⁶⁷ un facteur de risque indépendant pour la mortalité cardiovasculaire.¹⁶⁸ L'étude *SEARCH* a révélé des signes précoces de dysfonction autonome cardiovasculaire¹⁶⁹ à une prévalence similaire chez les jeunes diabétiques de type 1 (12 %) et de type 2 (17 %).¹⁷⁰ Une revue systématique des études publiées sur

de jeunes diabétiques de type 1 (âgés de moins de 24 ans) a estimé la prévalence de la neuropathie autonome cardiaque de 16 % à 75 %, selon la méthode diagnostique.¹⁷¹

7.1 Évaluation de la neuropathie périphérique diabétique dans la population pédiatrique

Les jeunes diabétiques ressentent initialement des brûlures, des picotements et/ou des paresthésies au niveau des pieds dus à un dysfonctionnement des petites fibres. Au fil du temps, l'atteinte fibreuse s'étend et les jeunes diabétiques souffrent d'engourdissement et, dans les cas extrêmes, d'un mauvais équilibre dû à une perte proprioceptive.^{152,155} Bien qu'il existe plusieurs scores de symptômes pour les adultes,¹⁵⁵ aucun n'existe en pédiatrie.¹⁷²

7.1.1 Examen clinique

L'examen physique doit inclure une évaluation au chevet du patient de la fonction des petites fibres, de la perception de la température ou de la piqûre dans les pieds.^{173,174} La fonction des grandes fibres est évaluée au niveau du gros orteil à l'aide d'un diapason de 128 Hz (haute spécificité mais faible sensibilité) pour la perception vibratoire¹⁷⁵ et d'un monofilament de 10 g pour la sensation de toucher/pression.¹⁷⁵ L'évaluation des réflexes de la cheville complète l'évaluation de la fonction des grandes fibres.^{173,174} Plusieurs outils cliniques simples existants peuvent servir à évaluer la neuropathie diabétique dans la population pédiatrique.¹⁵⁶ Les études DCCT,¹⁷⁶ *SEARCH*¹⁶² et *TODAY*¹⁶⁶ ont toutes utilisé le *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI).¹⁷⁷

7.1.2 Tests quantitatifs

Les tests quantitatifs sont rarement nécessaires et principalement utilisés à des fins de recherche. Il existe des valeurs normatives pour les tests sensoriels quantitatifs chez les jeunes patients.¹⁷⁸ D'autres tests disponibles incluent le test de discrimination thermique¹⁷⁹ pour la fonction des petites fibres et l'évaluation de la vibration pour la fonction des grandes fibres à l'aide d'un biothésiomètre¹⁵⁷, *Vibratip*TM de poche.¹⁸⁰ De nouveau, ceux-ci sont principalement utilisés dans le cadre de la recherche et des plages normales spécifiques à l'âge et au sexe doivent être appliquées lors de l'interprétation des résultats.

7.1.3 Études de conduction nerveuse

Les études de conduction nerveuse sont utiles sur le plan clinique si le tableau de la neuropathie diabétique est atypique, avec des signes et symptômes moteurs plus évidents que les signes et symptômes sensoriels et/ou un tableau clinique fortement asymétrique.^{181,182,183} Des valeurs normatives pour les vitesses de conduction nerveuse en pédiatrie ont été publiées.¹⁸⁴

7.2 Évaluation de la neuropathie autonome diabétique chez l'enfant et l'adolescent

La neuropathie autonome peut se manifester dans les systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal et sudomoteur sous forme de tachycardie au repos, d'intolérance à l'activité physique, de gastroparésie et de sudation dysfonctionnelle.^{152,185} La neuropathie autonome cardiovasculaire peut être détectée par une altération de la

VFC ou des changements de la PA en réponse à certaines manœuvres, par exemple, respiration profonde, position debout et manœuvre de Valsalva ; cependant, l'examen des réflexes cardiovasculaires sont la référence. Il est important de consulter les valeurs normatives de la VFC.¹⁸⁶ La neuropathie autonome dans le système gastro-intestinal peut être détectée par scintigraphie de vidange gastrique, tandis que dans le système sudomoteur, les tests de sudation thermorégulatrice et Sudoscan peuvent être utilisés.^{187,188} Ces tests de diagnostic sont rarement utilisés dans la pratique pédiatrique.

8. MALADIES MACROVASCULAIRES

Les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent la principale cause de mortalité chez les personnes atteintes de DT1.¹⁸⁹ Chez ces personnes, les événements cardiovasculaires apparaissent plus précocement et la mortalité est supérieure à celle de leurs pairs non diabétiques.¹⁹⁰ Des données récentes du registre suédois du diabète ont montré que la population jeune chez qui le diagnostic de DT1 a été établi avant l'âge de dix ans présentait un risque dix fois plus élevé d'infarctus du myocarde aigu futur par rapport à ceux diagnostiqués entre 26 et 30 ans et un risque de MCV plus de 30 fois plus élevé que la population générale.¹⁹¹

Chez les jeunes diabétiques de type 1, les manifestations patentes de MCV (angine ou infarctus du myocarde notamment) sont rares, mais des signes subcliniques précoces peuvent être détectés par des mesures de substitution, telles qu'épaisseur intima-média carotidienne et aortique, vélocité de l'onde de pouls et dilatation induite par le flux.¹⁹² L'athérosclérose commence dans l'enfance et l'adolescence, comme le montrent l'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne et aortique¹⁹³⁻¹⁹⁵ et l'athérosclérose coronarienne silencieuse mesurée par échographie intravasculaire chez les jeunes adultes dont le diabète est apparu durant l'enfance.¹⁹⁶

La glycémie sous-optimale est l'un des principaux facteurs de risque modifiables liés aux anomalies vasculaires précoces et au risque accru d'événements cardiovasculaires ultérieurs.⁵ Cependant, d'autres facteurs de risque cardiométaboliques traditionnels tels que l'obésité, l'hypertension et la dyslipidémie, les perturbations de la fonction rénale ainsi que des facteurs de risque non modifiables (le sexe et la durée du diabète notamment) et des facteurs de mode de vie contribuent au risque de MCV.⁵ L'hypertension a des répercussions plus importantes sur les MCV chez les jeunes diabétiques que chez les personnes non diabétiques.⁴⁰ La régulation de la PA réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans le diabète.⁴¹ Le cholestérol joue un rôle important dans l'apparition et la progression de l'athérosclérose. Un DT1 bien contrôlé n'est pas associé à des troubles lipidiques prononcés, mais des changements dans les sous-classes de lipoprotéines peuvent être détectés.⁴⁴ En revanche, les jeunes patients présentant des concentrations d'HbA1c sous-optimales ont un profil lipidique plus athérogène que la population jeune non diabétique, avec une association positive entre l'HbA1c et des taux accrus de cholestérol total, de cholestérol LDL, de cholestérol non HDL et de triglycérides.^{42,197-199} Les adolescents atteints de DT1 présentent par ailleurs des taux plus élevés d'apolipoprotéine B

(apoB) par rapport à leurs pairs non diabétiques, quel que soit le taux d'HbA1c.¹⁹⁸ Les études chez les adultes et les adolescents ayant un DT1 suggèrent un rôle complémentaire possible de la mesure de l'apoB en plus du dépistage du cholestérol LDL. Cependant, les données sont actuellement insuffisantes pour justifier l'ajout du dépistage de l'apoB aux recommandations actuelles de dépistage des lipides chez les jeunes diabétiques. Les changements lipidiques associés à un risque cardiovasculaire accru sont également associés à l'obésité centrale dans le DT1 ainsi que dans le DT2.²⁰⁰

Un IMC élevé est associé à une augmentation des taux d'événements cardiovasculaires et de mortalité dans le DT1 chez l'adulte.²⁰¹ Surpoids et obésité sont fréquents chez les jeunes diabétiques de type 1, avec des taux allant de 9 à 20 % et sont associés à un taux plus élevé de cholestérol LDL et de triglycérides et à des concentrations plus faibles de cholestérol HDL.^{202,203}

L'insulinorésistance est un autre facteur de risque de MCV bien connu, fréquent chez les adolescents ayant un DT1.²⁰⁴ Chez les adultes diabétiques de type 1, le risque de MCV et de mortalité associée augmente avec la présence et la sévérité de la néphropathie diabétique.²⁰⁵ Des données récentes provenant de cohortes d'adolescents atteints de DT1 ont confirmé la valeur de l'AER comme marqueur précoce des complications vasculaires.^{84,206} Dans l'étude AddIT, un rapport albumine/créatinine (RAC) dans le tertile supérieur de la distribution de la population était associé à une épaisseur intima-média carotidienne, une dilatation induite par le flux et une PA plus importantes.⁸⁴

Les facteurs liés au mode de vie peuvent également contribuer aux MCV. Il s'agit notamment du tabagisme, de l'alcool, de la sédentarité et du stress.¹⁹⁰ Dans une étude récente, 10 % des jeunes diabétiques de type 1 ont déclaré avoir consommé de l'alcool, 10 % avoir fumé et 6 % avoir consommé de l'alcool et des cigarettes.²⁰⁷ Comparativement aux jeunes non buveurs et non fumeurs, les fumeurs ont montré des pourcentages significativement plus élevés de facteurs de risque de MCV. Dans une cohorte d'adolescents atteints de DT1, ceux qui atteignaient quatre à six des objectifs des recommandations de dépistage présentaient de meilleurs marqueurs de substitution de MCV que ceux qui atteignaient moins d'objectifs et avaient des résultats comparables à ceux des témoins non diabétiques.²⁰⁸

8.1 Prise en charge de l'hypertension

Chez l'enfant et l'adolescent (moins de 13 ans), l'hypertension se définit comme une PA égale ou supérieure au 95^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille, tandis que chez les adolescents plus âgés (≥ 13 ans), elle est définie comme une PAS supérieure ou égale à 130 et/ou une PAD supérieure ou égale à 80 mmHg. Une PA élevée (précédemment appelée « préhypertension ») est définie comme une PA supérieure ou égale au 90^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille ou, à partir de l'âge de 13 ans, comme une PA comprise entre 120 et 129/80 mmHg.²⁰⁹ Comme pour l'hypertension patente, une PA élevée est associée à une hypertension chez l'adulte.^{210,211}

Chez les enfants et les adolescents ayant une PA élevée ou une hypertension, la PA élevée doit être confirmée sur trois jours distincts. La confirmation de l'hypertension est recommandée par une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) durant 24 heures. Des

valeurs de MAPA normatives sont disponibles et doivent être utilisées pour interpréter les résultats.²¹²

Chez les enfants et les adolescents ayant une PA élevée, le traitement initial comprend des interventions sur le mode de vie, y compris un régime DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) et une activité physique modérée à intense au moins trois à cinq jours par semaine (30 à 60 minutes par séance).^{210,213,214} Si la PA cible n'est pas atteinte dans les six mois suivant le début de l'intervention sur le mode de vie, un traitement pharmacologique doit être instauré.

Lorsque l'hypertension est confirmée chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, en plus de la modification du mode de vie, un traitement pharmacologique doit être envisagé,²⁰⁹ avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), un inhibiteur des canaux calciques à action prolongée ou un diurétique thiazidique. Les inhibiteurs de l'ECA sont recommandés chez les enfants et les adolescents ayant de l'hypertension et/ou de l'albuminurie, mais un ARA peut être prescrit si l'inhibiteur de l'ECA n'est pas toléré (en raison de la toux notamment).²⁰⁹ Les inhibiteurs de l'ECA étaient efficaces et sûrs chez les enfants dans les études à court terme.^{109,215,216} Des conseils en matière de procréation et la mise en place d'une contraception efficace sont nécessaires lorsque le traitement est instauré, en raison des effets tératogènes potentiels des deux classes de médicaments. L'objectif du traitement est de maintenir une PA inférieure au 90^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille.

8.2 Prise en charge de la dyslipidémie

Le dépistage de la dyslipidémie doit commencer à partir de l'âge de 11 ans chez les jeunes diabétiques de type 1. S'il y a des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou de décès d'origine cardiovasculaire précoce, le dépistage doit être commencé dès l'âge de deux ans. Il est approprié de procéder à un dépistage sans être à jeun ; si le bilan lipidique est anormal (c'est-à-dire que les taux de triglycérides ou de LDL sont élevés), un profil à jeun doit être pratiqué.^{217,218} Les données de l'étude NHANES III suggèrent que le dépistage des lipides sans être à jeun a une bonne valeur pronostique²¹⁷, mais les données chez les jeunes diabétiques font défaut.²¹⁸ Les lipides à jeun sont également indiqués pour les jeunes diabétiques prenant un traitement contre la dyslipidémie.

Un taux de cholestérol LDL élevé est défini comme étant supérieur à 2,6 mmol/l (100 mg/dl).²¹⁹ Si tel est le cas, des interventions visant à améliorer la glycémie, à instaurer des changements alimentaires et à renforcer l'activité physique doivent être l'approche à privilégier. Les changements alimentaires doivent limiter les graisses saturées à 7 % des calories totales et le cholestérol alimentaire à 200 mg/jour.²²⁰

Des études antérieures ont indiqué qu'un programme de six mois dirigé par un diététicien donnant la priorité à un régime de type méditerranéen améliorait les taux de cholestérol LDL et non HDL. Un autre essai de six mois évaluant l'effet d'un programme d'activité physique supervisé a montré des améliorations dans la dyslipidémie.^{221,222} Un meilleur contrôle glycémique a été associé à un profil lipidique plus favorable, mais peut être insuffisant pour complètement rétablir la normolipémie.¹⁹⁷

Si la mise en œuvre d'interventions sur le mode de vie pendant six

mois ne réduit pas le cholestérol LDL à moins de 3,4 mmol/l (130 mg/dl), les statines doivent être envisagées chez les enfants âgés de plus de dix ans, avec une cible idéale de cholestérol LDL inférieure à 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Chez les adultes diabétiques, les statines sont efficaces en prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires majeurs, dont mortalité d'origine vasculaire, AVC et revascularisation des membres et coronarienne.^{223,224} Des essais à court terme, principalement dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale, ont montré que la simvastatine, la lovastatine et la pravastatine étaient efficaces et sans danger chez l'enfant et l'adolescent.²²⁵⁻²²⁷ Aucun effet secondaire significatif n'a été observé en termes de croissance, de progression pubertaire, de paramètres de la fonction endocrinienne ou d'enzymes hépatiques ou musculaires.²²⁵⁻²²⁷ L'essai AddIT a confirmé l'efficacité et l'innocuité du traitement par statines (atorvastatine) chez des adolescents atteints de DT1 traités pendant une période de deux à quatre ans.¹⁰⁹ Dans l'essai AddIT, le recours à l'atorvastatine était associée à une diminution des taux de cholestérol total, LDL et non HDL ainsi qu'à une amélioration du rapport apolipoprotéine B/apolipoprotéine A ; le traitement par statines n'a toutefois pas entraîné d'amélioration de l'épaisseur intima-média carotidienne ou de la dilatation induite par le flux.^{109,228}

Références:

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* Aug 1994;125(2):177-88. doi:10.1016/s0022-3476(94)70190-3
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* Jan 6 1994;330(1):15-8. doi:10.1056/nejm199401063300103
- Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes care.* Nov 2011;34(11):2368-73. doi:10.2337/dc11-0102
- Majaliwa ES, Munubhi E, Ramaiya K, et al. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes care.* Sep 2007;30(9):2187-92. doi:10.2337/dc07-0594
- Urbina EM, Isom S, Bell RA, et al. Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Heart Assoc.* Jul 2 2019;8(13):e010150. doi:10.1161/JAHA.118.010150
- Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* Mar 2017;34(3):380-386. doi:10.1111/dme.13124
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine.* Apr 13 2017;376(15):1419-1429. doi:10.1056/NEJMoa1610187
- TÖNnies T, Saydah S, Isom S, et al. 156-OR: Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged <20 Years through 2060. *Diabetes.* 2021;70(Supplement 1)doi:10.2337/db21-156-OR
- RISE Consortium, RISE Consortium Investigators. Effects of Treatment of Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes With Metformin Alone or in Combination With Insulin Glargine on beta-Cell Function: Comparison of Responses In Youth And Adults. *Diabetes.* Jun 9 2019;68(8):1670-1680. doi:10.2337/db19-0299
- RISE Consortium. Impact of Insulin and Metformin Versus Metformin Alone on beta-Cell Function in Youth With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* Aug 2018;41(8):1717-1725. doi:10.2337/dc18-0787
- Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA.* Feb 28 2017;317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686
- TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural. *Diabetes care.* Jun 2013;36(6):1735-41. doi:10.2337/dc12-2420
- Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, et al. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* May 2016;39(5):823-9. doi:10.2337/dc15-0991
- RISE Consortium. Lack of Durable Improvements in beta-Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* Sep 2019;42(9):1742-1751. doi:10.2337/dc19-0556
- Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Hafez M, Shehadeh N, Novo Nordisk Pediatric Type 2 Diabetes Global Expert P. Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people-A literature review. *Pediatr Diabetes.* Mar 2020;21(2):158-172. doi:10.1111/pedi.12953
- Today Study Group, Bjornstad P, Drews KL, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Jul 29 2021;385(5):416-426. doi:10.1056/NEJMoa2100165
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* Sep 30 1993;329(14):977-86. doi:10.1056/nejm199309303291401
- Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England journal of medicine.* Feb 10 2000;342(6):381-9. doi:10.1056/nejm200002103420603
- Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Jama.* Oct 22 2003;290(16):2159-67. doi:10.1001/jama.290.16.2159
- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes.* May 2010;59(5):1244-53. doi:10.2337/db09-1216
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine.* Dec 22 2005;353(25):2643-53. doi:10.1056/NEJMoa052187
- Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes care.* May 2016;39(5):686-93. doi:10.2337/dc15-1990
- Sauder KA, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Co-occurrence of early diabetes-related complications in adolescents and young adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* Jan 2019;3(1):35-43. doi:10.1016/S2352-4642(18)30309-2
- Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Olafsdottir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ.* Aug 28 2019;366:l4894. doi:10.1136/bmj.l4894
- Amin R, Widmer B, Prevost AT, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* Mar 29 2008;336(7646):697-701. doi:10.1136/bmj.39478.378241.BE
- Benitez-Aguirre P, Craig ME, Cass HG, et al. Sex differences in retinal microvasculature through puberty in type 1 diabetes: are girls at greater risk of diabetic microvascular complications? *Investigative ophthalmology & visual science.* Dec 4 2014;56(1):571-7. doi:10.1167/iov.14-15147
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes care.* Apr 2003;26(4):1224-9. doi:10.2337/diacare.26.4.1224
- Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes.* Feb 2014;15(1):18-26. doi:10.1111/pedi.12112
- Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* Jun 2005;22(6):711-8. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01527.x
- Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, et al. A Validated Prediction Model for End-Stage Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes care.* Apr 2021;44(4):901-907. doi:10.2337/dc20-2586
- Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia.* Apr 2008;51(4):554-61. doi:10.1007/s00125-007-0921-8
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes care.* Jul 2013;36(7):2035-7. doi:10.2337/dc12-1959
- Jones S, Khanolkar AR, Gevers E, Stephenson T, Amin R. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000625. doi:10.1136/bmjdr-2018-000625
- Kim G, Divers J, Fino NF, et al. Trends in prevalence of cardiovascular risk factors from 2002 to 2012 among youth early in the course of type 1 and type 2 diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes.* Sep 2019;20(6):693-701. doi:10.1111/pedi.12846
- Shah AS, Dabelea D, Talton JW, et al. Smoking and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Cardiovascular Disease Study. *J Pediatr.* Jul 2014;165(1):110-6. doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.024
- Gay EC, Cai Y, Gale SM, et al. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes care.* Aug 1992;15(8):947-52. doi:10.2337/diacare.15.8.947

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

- Indigenous children. *Pediatr Nephrol*. Mar 2022;37(3):547-553. doi:10.1007/s00467-021-05110-y
74. Narva AS. The spectrum of kidney disease in American Indians. *Kidney Int Suppl*. Feb 2003;(83):S3-7. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s83.2.x
 75. Fiorentino M, Bolognani D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. Jan 1 2017;32(1):97-110. doi:10.1093/ndt/gfw070
 76. Sellers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, Gibson IW, Birk PE, Ogborn M. Macroalbuminuria and renal pathology in First Nation youth with type 2 diabetes. *Diabetes care*. May 2009;32(5):786-90. doi:10.2337/dc08-1828
 77. Gorman D, Sochetti E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. Mar 1999;134(3):333-7. doi:10.1016/s0022-3476(99)70459-2
 78. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Nov 7 2016;11(11):1969-1977. doi:10.2215/cjn.02870316
 79. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Nov 10 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/s0140-6736(12)61350-6
 80. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care*. Dec 2000;23(12):1811-5. doi:10.2337/diacare.23.12.1811
 81. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes*. Mar 24 2011;doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
 82. Zabeen B, Nahar J, Islam N, Azad K, Donaghue K. Risk Factors Associated with Microalbuminuria in Children and Adolescents with Diabetes in Bangladesh. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. Jan-Feb 2018;22(1):85-88. doi:10.4103/ijem.IJEM_269_17
 83. Marcovecchio ML, Woodsie J, Jones T, et al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT): urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments. *Diabetes care*. 2014;37(3):805-13. doi:10.2337/dc13-1634
 84. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Armitage J, et al. Renal and Cardiovascular Risk According to Tertiles of Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio: The Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT). *Diabetes care*. Sep 2018;41(9):1963-1969. doi:10.2337/dc18-1125
 85. Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: a natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AddIT) observational cohort. *Diabetologia*. May 2022;65(5):872-878. doi:10.1007/s00125-022-05661-1
 86. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*. Aug 2010;21(8):1355-60. doi:10.1681/asn.2010010063
 87. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes care*. Nov-Dec 1988;11(10):840-5. doi:10.2337/diacare.11.10.840
 88. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *The New England journal of medicine*. Feb 9 1984;310(6):356-60. doi:10.1056/nejm198402093100605
 89. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes care*. 2014;37(1):226-34. doi:10.2337/dc13-0985
 90. Penno G, Russo E, Garofolo M, et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. Jun 2017;60(6):1102-1113. doi:10.1007/s00125-017-4251-1
 91. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. 2003;348(23):2285-2293. doi:10.1056/NEJMoa021835
 92. Boettcher C, Utsch B, Galler A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rates Calculated by New and Old Equations in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes-What to Do With the Results? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:52. doi:10.3389/fendo.2020.00052
 93. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*. Apr 2021;99(4):948-956. doi:10.1016/j.kint.2020.10.047
 94. Gaebe K, White CA, Mahmud FH, et al. Evaluation of novel glomerular filtration rate estimation equations in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. Jan 2022;36(1):108081. doi:10.1016/j.jdiacomp.2021.108081
 95. Dart AB, McGavock J, Sharma A, Chateau D, Schwartz GJ, Blydt-Hansen T. Estimating glomerular filtration rate in youth with obesity and type 2 diabetes: the iCARE study equation. *Pediatr Nephrol*. Sep 2019;34(9):1565-1574. doi:10.1007/s00467-019-04250-6
 96. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Sep 2000;36(3):646-61. doi:10.1053/ajkd.2000.16225
 97. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *British medical journal (Clinical research ed)*. Jun 6 1987;294(6585):1443-7. doi:10.1136/bmj.294.6585.1443
 98. Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney international*. Feb 2015;87(2):417-26. doi:10.1038/ki.2014.206
 99. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Dec 12 2012;12:Cd004136. doi:10.1002/14651858.CD004136.pub3
 100. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2005;(4):Cd004136. doi:10.1002/14651858.CD004136.pub2
 101. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Bmj*. Oct 24 2013;347:f6008. doi:10.1136/bmj.f6008
 102. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 18 2006;2006(4):Cd006257. doi:10.1002/14651858.Cd006257
 103. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. Jul 2 2009;361(1):40-51.
 104. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj*. Feb 11 2016;352:i438. doi:10.1136/bmj.i438
 105. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of internal medicine*. Mar 6 2001;134(5):370-9. doi:10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009
 106. Izzo JL, Jr., Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. Sep 2011;13(9):667-75. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x
 107. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Bmj*. Oct 9 2004;329(7470):828. doi:10.1136/bmj.38237.585000.7C
 108. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. *Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review*. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). Aug 2012;60(2):444-50. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196352
 109. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. Nov 2 2017;377(18):1733-1745. doi:10.1056/NEJMoa1703518
 110. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. Nov 16 2020;doi:10.1056/NEJMoa2030186
 111. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic

- review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Nov 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6
112. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Aug 31 2017;377(9):839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011
 113. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Jul 28 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
 114. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* Nov 2008;115(11):1859-68. doi:10.1016/j.ophtha.2008.08.023
 115. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* Sep 2014;15 Suppl 20:257-69. doi:10.1111/pedi.12180
 116. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* Sep 2003;110(9):1677-82. doi:10.1016/s0161-6420(03)00475-5
 117. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature reviews Disease primers.* Mar 17 2016;2:16012. doi:10.1038/nrdp.2016.12
 118. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes care.* Mar 2013;36(3):631-7. doi:10.2337/dc12-0863
 119. 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, Pritchett LM, Sickler JK, Wolf RM, Channa R. Clinical and Demographic Factors Associated With Diabetic Retinopathy Among Young Patients With Diabetes. *JAMA Netw Open.* Sep 1 2021;4(9):e2126126. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26126
 121. Zabeen B, Khaled MZ, Husain L, et al. Risk factors associated with retinopathy in young people with type 1 diabetes in Bangladesh. *Endocrinology, diabetes & metabolism.* Apr 2021;4(2):e00197. doi:10.1002/edm2.197
 122. Bratina N, Auzanneau M, Birkebaek N, et al. Differences in retinopathy prevalence and associated risk factors across 11 countries in three continents: A cross-sectional study of 156,090 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Sep 13 2022;doi:10.1111/pedi.13416
 123. Huo B, Steffen AT, Swan K, Sikes K, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Clinical outcomes and cost-effectiveness of retinopathy screening in youth with type 1 diabetes. *Diabetes care.* Feb 2007;30(2):362-3. doi:10.2337/dc06-1824
 124. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, Ying GS, Binenbaum G. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology.* Dec 2015;122(12):2457-64. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.010
 125. Beauchamp G, Boyle CT, Tamborlane WV, et al. Treatable Diabetic Retinopathy Is Extremely Rare Among Pediatric T1D Exchange Clinic Registry Participants. *Diabetes care.* Dec 2016;39(12):e218-e219. doi:10.2337/dc16-1691
 126. Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology.* Apr 2017;124(4):424-430. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.031
 127. Wang SY, Andrews CA, Gardner TW, Wood M, Singer K, Stein JD. Ophthalmic Screening Patterns Among Youths With Diabetes Enrolled in a Large US Managed Care Network. *JAMA ophthalmology.* May 1 2017;135(5):432-438. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0089
 128. Scanlon PH, Stratton IM, Bachmann MO, Jones C, Leese GP. Risk of diabetic retinopathy at first screen in children at 12 and 13 years of age. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* Dec 2016;33(12):1655-1658. doi:10.1111/dme.13263
 129. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* Jul 1998;116(7):874-86. doi:10.1001/archophth.116.7.874
 130. Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB. Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes care.* May-Jun 1981;4(3):360-5. doi:10.2337/diacare.4.3.360
 131. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. *Diabetic retinopathy during pregnancy.* *Ophthalmology.* Nov 1996;103(11):1815-9. doi:10.1016/s0161-6420(96)30421-1
 132. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *The British journal of ophthalmology.* Mar 1997;81(3):249-51. doi:10.1136/bjo.81.3.249
 133. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* Apr 2011;129(4):435-44. doi:10.1001/archophthalmol.2010.319
 134. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, et al. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology.* May 2015;122(5):949-56. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.008
 135. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology.* Apr 1 2017;135(4):306-312. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.5877
 136. Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J Clin Med.* Jun 3 2020;9(6):doi:10.3390/jcm9061723
 137. Allen DW, Liew G, Cho YH, et al. *Thirty-Year Time Trends in Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Youth With Type 1 Diabetes.* *Diabetes Care.* May 20 2022;doi:10.2337/dc21-1652
 138. Graves LE, Pryke AF, Cho YH, et al. Sight-threatening retinopathy in nine adolescents with early onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Dec 2021;22(8):1129-1134. doi:10.1111/pedi.13265
 139. DCCT EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine.* Apr 20 2017;376(16):1507-1516. doi:10.1056/NEJMoa1612836
 140. Januszewski AS, Velayutham V, Benitez-Aguirre PZ, et al. Optimal Frequency of Retinopathy Screening in Adolescents With Type 1 Diabetes-Markov Modeling Approach Based on 30 Years of Data. *Diabetes care.* Aug 17 2022;doi:10.2337/dc22-0071
 141. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama.* Aug 22 2007;298(8):902-16. doi:10.1001/jama.298.8.902
 142. Mitchell P, Foran S. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy Australian Diabetes Society for the Department of Health and Ageing 2008. https://www.optometry.org.au/wp-content/uploads/Professional_support/Guidelines/nhmrc_diabetic_guidelines.pdf
 143. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* Jul 1981;88(7):583-600.
 144. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1996;94:505-37.
 145. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, (phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* Jun 3 2017;389(10085):2193-2203. doi:10.1016/s0140-6736(17)31193-5
 146. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology.* Oct 1 2018;136(10):1138-1148. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3255
 147. Maguire MG, Liu D, Glassman AR, et al. Visual Field Changes Over 5 Years in Patients Treated With Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology.* Mar 1 2020;138(3):285-293. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.5939
 148. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine.* Mar 26 2015;372(13):1193-203. doi:10.1056/NEJMoa1414264
 149. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular

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

- diabetes. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019:28–34. .
190. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. *Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment?* *Lancet Diabetes Endocrinol*. Oct 2018;6(10):809-820. doi:10.1016/S2213-8587(18)30035-4
 191. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet (London, England)*. Aug 11 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/s0140-6736(18)31506-x
 192. Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. Sep 2019;20(6):668-677. doi:10.1111/pedi.12874
 193. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Feb 2010;156(2):237-41. doi:10.1016/j.jpeds.2009.08.036
 194. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. *Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes*. *Diabetes*. Feb 2002;51(2):493-8. doi:10.2337/diabetes.51.2.493
 195. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. Apr 13 2004;109(14):1750-5. doi:10.1161/01.Cir.0000124725.46165.2c
 196. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. Aug 2002;51(8):2637-41.
 197. Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., et al. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr*. Jan 2013;162(1):101-7 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.06.006
 198. Guy J, Ogdén 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