

Dansk Diabetes Database

(DDD)



Dokumentalistrapport for børne- og ungdomsdiabetes

Version 1.0

Juni 2021



Formand(skabets) forord

Denne rapport er en systematiseret gennemgang af evidensen bag, og grundlaget for valg af standarder og indikatorer for børne- og ungdomsdiabetes i Dansk Diabetes Database (DDD). DDD er en videreførelse og udbygning af Dansk Register for Børne- og Ungdomsdiabetes (DanDiabKids). DanDiabKids blev etableret i 1996 og der er flere gange sket en opdatering af indikatorer i registeret for at det afspejler aktuelle behandlingsregimer og kvalitet i børnediabetes populationen.

Målet med DDD er at etablere en diabetes database, som rummer både børn og voksne med type 1, type 2 og anden diabetes. Der tilstræbes tæt på 100% dækning af den totale diabetespopulation i Danmark ved hjælp af allerede eksisterende sundhedsregistre, samt at mindske registreringsbyrden for klinikerne, samtidig med at der fås et mere retvisende billede af kvaliteten i diabetesbehandlingen.

Diabetes er en kronisk sygdom forbundet med en betydelig risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer fra øjne, nyrer, nervebaner, fødder samt hjerte-kredsløb. Derudover er der øget risiko for psykiske sygdomme, visse andre autoimmune sygdomme og udvikling af allergi overfor klæbestoffer i plaster. Gruppen med ko-morbiditet har også øget risiko for ikke at være optimalt reguleret. I behandlingen af så vel type 1, type 2 og monogene diabetes spiller forebyggelse, tidlig opsporing og intensiv behandling af disse komplikationer derfor en central rolle, og valget af indikatorer og standarder reflekterer netop denne situation. Det er pt. ikke muligt at forebygge diabetes hos børn som for største delens vedkommende er immunologisk udløst. Hovedfokus er derfor optimal behandling og forebyggelse af komplikationer.



Styregruppens repræsentanter

Styregruppen for DanDiabKids er lig med DSBD's bestyrelse

Jannet Svensson, overlæge, ph.d., formand (JS)

Birgitte Dolmer, overlæge

Mette Madsen, overlæge, næstformand

Per Kjærsgaard, overlæge

Benedicte Dessau-Arp, Afdelingslæge

Suppleanter:

Lene Lyngsoe, overlæge

Malene Boas, overlæge

Anders Jørgen Schou, overlæge (AJS)

Klinisk epidemiolog: Elisabeth Svensson

Dokumentalist: Jesper Sand har lavet udkast baseret på tidligere indikatorer. Derefter er rapporten opdateret til nyeste indikatorer og færdiggjort af styregruppens medlemmer samt formænd fra udvalg, herunder Niels Birkebæk, Jesper Johannesen, Birthe S. Olsen og Birgitte Hertz

Styregruppen for DSBD

Dataansvarlig myndighed: Lisbet David Greve RKKP.



Formål og baggrund

Type 1 diabetes er en af de hyppigste kroniske sygdomme i barnealderen, med en forekomst på 3-4 ‰ ved 15 års alderen, og incidens på ca. 25 per 100.000^{1,2}. På verdensplan er det en incidens blandt de højeste i verden. I skandinavisk sammenhæng ligger vi under Finland, Sverige og Norge. Der er nogenlunde lige fordeling mellem piger og drenge, med peak for begge køn omkring puberteten. Efter puberteten ligger incidens for drenge højere end for piger, derfor ses også flere fædre med diabetes end mødre. Få procent af børn og unge har ikke type 1 diabetes (T1D), men derimod andre sjældnere former for diabetes, der i visse tilfælde skal behandles anderledes end T1D. Andelen af børn og unge med type 2 diabetes (T2D) i Danmark er meget lav (< 1 ‰ af den samlede børne- og ungdomsdiabetespopulation), andelen med monogene diabetes typer (MODY) udgør ca. 2%³. Det er pt. ikke muligt at forebygge diabetes hos børn som for største delens vedkommende er immunologisk udløst.

Diabetes er en kronisk sygdom forbundet med en betydelig risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer fra øjne, nyrer, nervebaner, fødder samt hjerte-kredsløb. I behandlingen af så vel type 1, type 2 og monogene diabetes spiller forebyggelse, tidlig opsporing og intensiv behandling af disse komplikationer derfor en central rolle, og valget af indikatorer og standarder reflekterer netop denne situation.

Behandling af diabetes har gennemgået en rivende udvikling over de seneste år med nye insulintyper og stigende brug af insulin pumper og kontinuerte glukose målere. Der er siden tilkommet nye behandlings- og monitoreringsmetoder og ny dokumentation for værdien af en god metabolisk kontrol også hos børn med diabetes⁴⁻⁷. Desuden har målene for hæmoglobin A1c (HbA1c) ændret sig i perioden⁸.

Dansk Register for Børne- og Ungdomsdiabetes (DanDiabKids) har eksisteret siden 1996 og har en dækningsgrad vedrørende type 1 diabetes incidens på over 99 %⁹. DanDiabKids har offentliggjort resultater siden 2003. Registret varetages af Dansk Selskab for Børne- og Ungdomsdiabetes (DSBD) og føres på børneafdelingen, Herlev Universitets Hospital. Registeret blev i 2006 godkendt af Sundhedsstyrelsen som en landsdækkende database, og det medfører, at der er indberetningspligt til databasen. Denne rapport er en systematiseret opdatering af evidensen bag, og grundlaget for valg af standarder og indikatorer for diabetes i DanDiabKids.

Indikatorerne er valgt så de bedst muligt afspejler kvaliteten af diabetesbehandlingen i Danmark på udvalgte kerneområder. En forudsætning for inklusion af en given indikator er, at der foreligger videnskabelig evidens for at den valgte indikator er af *væsentlig prognostisk betydning*, at måling af indikatoren direkte bidrager til at bestemme kvalitet af patientens behandling. Samtidig skal indikatoren være tilgængelig hos og sammenlignelig imellem de indberettende enheder. Der er flere gange sket en opdatering af indikatorer i registeret for at det afspejler aktuelle behandlingsregimer og kvalitet i børnediabetes populationen. Derfor er hovedfokus på optimal behandling og forebyggelse af komplikationer.

Registeret modtager kliniske data fra alle danske afdelinger, der behandler børn og unge med diabetes. Behandling af diabetes i praksis er meget sjældent, hvorfor opsporing og screening udenfor børneafdelingerne ikke er relevant.

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) arbejder på etablere en ny Dansk Diabetes Database, som rummer både børn og voksne, type 1 og type 2 diabetes, med evidensbaserede indikatorer, som findes relevante for både klinikere og ledere på hospitaler, almen praksis og i Steno Diabetes Centrene.



Det overordnede formål er at sikre kvalitetsudvikling af diabetesbehandlingen samt bedre udnyttelse af de landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser på diabetesområdet – såvel klinisk, ledelsesmæssigt som forskningsmæssigt. Etablering af en fælles database for børn og voksne sikrer, at analyser kan foretages på tværs af diabetesområdet. Data for børn og voksne samles i RKKP's Videncenter på fælles SAS platform under standardiseret programmering - og på fælles RKKP datamodel.

Data på børneområdet er hidtil blevet indberettet i KMS-systemet. I forbindelse med den nye database implementeres, udfases KMS systemet, og data indsamles via centrale registre samt via regionernes indberetningsmoduler. Valide og tidstro rapportering har høj prioritering, og der leveres på daglige - , månedlige og årlige leverancer fra RKKPs afrapporteringssystem til regionernes ledelsesinformationssystem så afdelingerne har kontinuerligt mulighed for at vurdere egne proces- og resultatindikatorer.



Indholdsfortegnelse

Styregruppens repræsentanter	3
Formål og baggrund	4
Indholdsfortegnelse	6
Indikatorskema for Dansk Register for Børne – og Ungdomsdiabetes.....	7
Metodologi	8
Indikatorområde 1: Metabolisk eller glykæmisk regulering	9
Indikatorområde 2: Hypertension	11
Indikatorområde 3: Komorbiditet.....	12
Cøliaki	12
Stofskifte.....	14
Hypoglykæmi	15
Regionale årlige opgørelser.....	17
Den diabetiske fod	17
Lipider	18
Rygning	19
BMI	20
Akutte komplikationer	21
Ketoacidose.....	21
Microvasculære komplikationer	22
Komorbiditet.....	23
Kontakt dermatitis.....	23
Psykiatrisk ko-morbiditet.....	24
Reference:	25



Indikatorskema for Dansk Register for Børne – og Ungdomsdiabetes

Indikatorer og standarder til løbende afrapportering for børne- og ungdomsdiabetes

Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
Glykæmisk regulering	Andelen af børn og unge der har en HbA1c på ≤ 53 mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af børn og unge der har en HbA1c på ≥ 70 mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
Hypertension	Andelen af børn >11 år som har fået målt blodtryk 15. mdr. inden skæringsdato	Proces	Mindst 95%
Komorbiditet	Andelen af børn og unge der screenes for cøliaki min 2 screeninger inden for 5 år efter diabetesdebut.	Proces	Ikke fastsat
	Andelen af børn >11 år der er screenet for TSH 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Ikke fastsat
	Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos børn og unge, hvor de er afhængig af hjælp fra andre (udover forventet for alder og mental status/kognitive habitus) siden sidste screening.	Resultat	Ikke fastsat
BMI	Andelen af børn og unge der har en BMI's \leq plus 2.	Resultat	Ikke fastsat

Årlige opgørelser for børne- og ungdomsdiabetes

Område	Årlige opgørelser	Type	Afrapportering
Den diabetiske fod	Andelen af børn > 11 år som har fået foretaget fodundersøgelse 15 mdr. inden skæringsdato, og hvor resultatet af fodundersøgelsen er kendt.	Proces	Region
	Andelen af børn og unge med neuropati (vibrationssans > aldersspecifik grænseværdi eller neuropati med monofilament).	Resultat	Region
Blodtryk	Andelen af børn > 11 år med et blodtryk ≤ 90 percentilen.	Resultat	Amb
Lipider	Andelen af børn > 11 år som har fået målt LDL-kolesterol 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Amb
	Andelen af børn > 11 år med LDL-kolesterol ≤ 2.5 mmol/l.	Resultat	Amb
Rygning	Andelen af børn > 12 år som er ikke-rygere.	Resultat	Region
Akutte komplikationer	Andelen af børn og unge der udvikler diabetisk ketoacidose.	Resultat	Amb
	Antal af hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos børn og unge.	Resultat	Amb
	Antal af akutte medicinske indlæggelser.	Resultat	Region
Microvaskulære komplikationer (nyre)	Andelen af børn > 11 år som er blevet undersøgt for albuminuri 15 mdr. inden skæringsdato.	Resultat	Amb
	Andelen af børn > 11 år som har fået målt eGFR 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Amb
Komorbiditet	Andelen af børn og unge med stofskiftesygdom.	Resultat	Amb
	Andelen af børn og unge med cøliaki.	Resultat	Amb
	Andelen af børn og unge med kontakt dermatitis.	Resultat	Amb
	Andelen af børn og unge med psykiatrisk komorbiditet (depression, angsttilstande og spiseforstyrrelse) diagnosticeret efter diabetesdebut.	Resultat	Region



Metodologi

Litteratursøgning

Den anvendte litteratur og gennemgang stammer primært fra de kliniske retningslinjer (2020) og ISPAD guidelines (2018) samt National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2020, og den amerikanske diabetes organisation (ADA) og internationale diabetesføderation IDF [5].



Indikatorområde 1: Metabolisk eller glykæmisk regulering

HbA1c har gennem mere end 25 år været et anerkendt mål for metabolisk kontrol, idet DCCT-undersøgelsen og andre undersøgelser har vist en tæt sammenhæng mellem en lav HbA1c og færre mikro- og makrovaskulære komplikationer¹⁰. Nyere studier har bekræftet sammenhængen mellem HbA1c og både morbiditet og mortalitet^{7,11-13}. HbA1c er et mål for den glykæmiske regulering de seneste tre måneder⁸, men udtrykker i højere grad gennemsnittet i de seneste 4-8 uger. HbA1c er internationalt standardiseret (International Federation of Clinical Chemistry standard IFCC) og måles i mmol/mol.

Sammenhæng mellem HbA1c og livskvalitet er veldokumenteret, dog er det uvist om en god livskvalitet medfører god diabetes adfærd og dermed god glykæmisk kontrol, eller god diabetes kontrol giver god livskvalitet^{8,14-16}. Tidligere fandtes en negativ korrelation mellem HbA1c og svær hypoglykæmi, hvilket var en barriere for den optimale glykæmiske regulering¹⁷. Flere internationale undersøgelser har imidlertid vist, at der ikke længere er nogen association mellem en lav HbA1c og forekomsten af alvorlig hypoglykæmi. Hyppigheden af svær hypoglykæmi har været stærk faldende over de seneste årtier. Der er også set fald i forekomsten af alvorlig hypoglykæmi i Danmark¹⁸. Dette er sket parallelt med adgang til tekniske hjælpemidler blandt andet i form af kontinuerlig blodsuktermåling med alarm ved hypoglykæmi og insulin-pumper med mulighed for automatisk at afbryde insulintilførsel ved hypoglykæmi¹⁸⁻²⁰.

I Danmark bruger de fleste børn og unge i dag en form for kontinuert glukose måler. Det betyder at nye mål for optimal glykæmisk kontrol bruges i den kliniske hverdag så som "time-in-range" og glukose variabilitet. Disse parametre er dog endnu ikke etableret som prædiktorer for komplikationer, ligesom de kun er tilgængelige i downloads fra udstyr og ikke nødvendigvis som etableret del af afrapportering i diabetes journaler. Derfor er de heller ikke endnu tilgængelige som nationalt sammenligningsgrundlag. Deres fordel ulempe er at de afspejler glykæmisk kontrol her og nu og dermed er langt mere fluktuerende, men jo også bedre afspejler aktuelle blodsukker regulering. Dette kan være vigtigt især som mål for børn, der gennemgår en kraftig udvikling fysiologisk og psykologisk og dermed stor variation i insulin behov. Derfor kan disse mål i fremtiden vise sig at være bedre til at følge aktuelle status hos børn²¹.

Bedre behandlings muligheder og fald i forekomsten af alvorlig hypoglykæmi er baggrund for at såvel "The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD) som "The American Diabetes Association" (ADA) har sænket målet for HbA1c til ≤ 53 mmol/mol for børn og unge med adgang til moderne diabetes teknologi^{8,17,22}. Et mål på < 58 mmol/mol angives som acceptabelt for børn og unge, der ikke mærker lavt blodsukker (hypoglykæmi unawareness) samt børn / unge, der ikke har adgang til eller ikke er i stand til at betjene moderne diabetes teknologi.

En del unge i aldersintervallet 12 – 20 år kan - af mange forskellige grunde - i kortere eller længere tid have svært ved at fastholde en optimal diabetes egenomsorg (4), og nogle har i perioder uacceptabelt høje HbA1c værdier over 70 mmol / mol.

Styregruppens konsensus og anbefalinger

HbA1c er en uundværlig del af diabetesbehandlingen hos børn som både afspejler aktuelle glykæmiske regulation samt er prædikator for fremtidens komplikationer. Derfor er det en af de væsentligste parameter til at følge klinisk kvalitet. Indikatoren følger de kliniske retningslinjer.



Indikatorer:

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andelen af patienter med diabetes, der har en HbA1c på < 53 mmol/mol. Standard ikke fastsat.
- Andelen af patienter med diabetes, der har en HbA1c på ≥ 70 mmol/mol. Standard ikke fastsat.



Indikatorområde 2: Hypertension

Hypertension er en af de vigtigste modificerbare faktorer for udviklingen af hjerte-karsygdom. Hos diabetes patienter har hypertension en endnu større indvirkning på risikoen for vaskulære komplikationer sammenlignet med ikke-diabetes patienter^{23,24}. Den øgede dødelighed hos diabetes patienter skyldes i høj grad død fra kardiovaskulær sygdom. Fx ses for dem med HbA1c over 83 mmol/mol er der en ti gange øget dødelighed af hjertekarsygdomme¹³. Behandling gennem optimeret glykæmisk kontrol evt. kombineret med antihypertensiv behandling reducerer risikoen for udvikling af vaskulære komplikationer på sigt^{25,26}.

Der mangler dog større kohorte studier med blodtryksmåling i barnealderen der viser, betydning af blodtryksmåling i barnealderen for senere dødelighed. Desuden mangler der interventionsstudier der påviser at behandling i barnealderen kan mindske dødeligheden. I høj grad er evidensen i barnealderen baseret på viden fra voksenstudier. Et enkelt studie har dog vist tracking af blodtryk i barnealderen til voksenalderen²⁷

Blodtrykket bør måles ambulant efter almindelig kliniske vejledninger årligt fra 11 års alderen. Patienten i ro, siddende eller liggende. Udføres enten auskultatorisk eller med automatiseret blodtryksapparat med passende manchet. Bør måles 3 gange. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes som resultat. Såfremt der er mere end 5 mmHg mellem de to sidste målinger, måles blodtryk en fjerde gang og så fremdeles (klaringsrapport).

Et forhøjet resultat skal evt. konfirmeres ved hjemmeblodtryksmåling, automatiseret døgnblodtryks el.lign. for at belyse white-coat hypertension og ved grænsetilfælde. Vigtigheden af sikker diagnose skyldes at behandlingen kan være livsvarigt og eventuelle bivirkninger til dette er ukendt. Ved større væggtab, øget motion eller andre faktorer, der kan føre til fald i blodtrykket bør diagnosen re-evalueres.

Der foreligger definerede normalområder for blodtryk ift. køn, alder og højde, og hypertension defineres som $BT \geq 95$ percentilen ifht. køn, alder og højde,¹⁰.

Anvendelighed:

Procesindikator der umiddelbart kan anvendes i databasen. Beskriver om patienterne screenes for hypertension, som led i de vaskulære komplikationer.

Seneste årsrapport 2018/19 viste 95% opfyldelse af indikatoren på landsplan.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Hypertension er en vigtig risikofaktor for udviklingen af vaskulære komplikationer²⁴, samtidig er den modificerbar, idet en sænkning af blodtrykket reducerer risikoen for udviklingen af vaskulære komplikationer.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andelen af børn og unge >11 år som har fået målt blodtryk 15 mdr. inden skæringsdato. Standard: Mindst 95%
- Andelen af børn og unge > 11 år med et blodtryk ≤ 90 percentilen. Standard ikke fastsat (Regional årlig opgørelse).



Indikatorområde 3: Komorbiditet

Cøliaki

Børn og unge med type 1 diabetes har en øget risiko for cøliaki. Prævalensen af cøliaki er 1-16% hos børn med type 1 diabetes, sammenlignet med 0,3 til 1 % i befolkningen²⁸⁻³². Cøliaki ses formentlig hyppigere ved tidlig diabetesdebut og oftest i løbet af barnets første år med diabetes og sjældent efter 10 års diabetes sygdom. En stor del af de børn der screenes positive ved diabetes debut har sandsynligvis haft cøliaki før diabetes debut. Kun omkring 10% af børn med diabetes og cøliaki har fået diagnosticeret deres cøliaki før diabetes.

Symptombilledet ved cøliaki kan variere fra mangel på symptomer til svær malabsorption. I barnealderen kan sygdommen vise sig ved en række uspecifikke symptomer såsom de gastrointestinale mavesmerter, meteorisme, diaré, obstipation, nedsat appetit såvel som de ekstra-intestinale stagnerende vækst, forsinket pubertet, jernmangelanæmi, ledsmerter, træthed og irritabilitet.^{33,34} Patienter med cøliaki kan også udvikle hudsygdommen dermatitis herpetiformis. Hos patienter med diabetes kan sygdommen vise sig ved meget svingende blodsukre og en øget forekomst af hypoglykæmi. Symptomerne kan være vanskelige at erkende, og nogle af symptomerne kan overses, fordi de henføres til patientens diabetes.

Indikationen for at screene for cøliaki ved diabetes debut er derfor en relativ høj forekomst samt gode behandlingsmuligheder i form af gluten-fri kost. Desuden oplever en stor del af de børn der findes ved screening en klar forbedring i trivsel efter start på glutenfri kost. De har færre tilfælde med hypoglykæmi og undgår på sigt mal-absorptions med blandt andet nedsat knogletæthed og anæmi.³² Den primære screening foregår ved bestemmelse af cøliakirelaterede autoantistoffer i serum. På de fleste laboratorier måles vævstransglutaminase antistoffer (IgA) "TgA" og/eller endomysium antistoffer EMA (IgA).

Der anbefales screening med Transglutaminase autoantistoffer (TTG) og screening for total IgA eller både TTG IgG og IgA, da flere børn med cøliaki også har IgA mangel. Begge antistoffer har en diagnostisk sensitivitet og specificitet på 95-100%, dog er sensitiviteten af antistofferne lavere hos børn yngre end 2 år. Nyeres studier viser at ved meget høje værdier af TTG (> 10 gange øvre grænse) kan diagnosen stilles alene på autoantistoffer og efter konfirmation med endomysie antistoffer. Dermed lægger retningslinierne sig op af retningslinierne for børn uden diabetes selvom børn med cøliaki og diabetes oftest er fundet ved screening. Ved usikkerhed om diagnosen er biopsi dog stadig indiceret ((www.paediatri.dk/retningslinier)). Ved let til moderat forhøjede cøliakiantistoffer bør en konfirmatorisk test foretages.

At have både cøliaki og diabetes bidrager til sygdomsbyrden og forøger fokus på mad, da børn med cøliaki skal undgå gluten i maden. Det betyder, at den gruppe har en ekstra belastning og øget risiko for udvikling af psykiatrisk sygdom og med accept problemer, derfor er det vigtigt at størelsen på denne gruppe opgøres.

Konsensus og anbefalinger

Cøliaki bidrager til sygdomsbyrden og øger risikoen for hypoglykæmi, hvorfor screening indenfor de første 5 år anbefales. Alle børn med type 1 diabetes bør screenes for cøliaki min 2 gange indenfor de første 5 år, og ved symptomer. Ved usikkerhed om screeningsresultatet eller få symptomer kan der overvejes verificering med tarm biopsi. Behandlingen er livslang glutenfri diæt.



Indikatorer:

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andel af børn og unge der screenes for cøliaki min 2 screeninger inden for 5 år efter diabetesdebut. Standard ikke fastsat.
- Andel af børn og unge med cøliaki (Årlig regional opgørelse).



Stofskifte

Børn og unge med type 1 diabetes har en højere risiko for at få andre autoimmune sygdomme. Og livstidsrisikoen for at udvikle en associeret autoimmun sygdom er 25%.

Autoimmun thyroidea sygdom er beskrevet som den hyppigste diabetes associerede autoimmune lidelse. Prævalensen er i børn og unge populationer beskrevet som værende mellem 3% og 8% stigende med alder og nærmende sig 20% livstidsrisiko for diabetes patienter for at udvikle autoimmun thyroidea sygdom, hvoraf hypothyroidisme udgør størstedelen.

Antithyroid antistoffer (antithyroid peroxidase eller antithyroglobulin antistoffer) er positive ved en meget høj andel (29%) ved diabetes debut og er stærke prædiktorer for udviklingen af hypothyroidisme. Hypothyroidisme giver paraklinisk et resultat med lav frit-T4 og høj Thyroidea stimulerende hormon (TSH.) Symptomerne inkluderer struma, påvirket vækst, træthed, kuldefornemmelse, bradykardi og vægtøgning. Behandlingen består i substitutionsbehandling med syntetisk thyroidea hormon.

Hyperthyroidisme ses også associeret med type 1 diabetes. Oftest som Grave's sygdom eller som den hyperthyroide fase af en Hashimoto's thyroiditis. Paraklinisk ses et eleveret niveau af frit T3 og eller frit T4 og en supprimeret TSH. Symptomerne består i vægttab, takykardi, tremor, struma og evt. exophthalmus. Behandlingen består i antithyroid behandling med primært imidazolderivater.

Screening for stofskiftesygdum med brug af måling af TSH (og evt. frit T4) er en relevant og effektiv måde at diagnosticere stofskifte påvirkning, hvorefter yderligere diagnostik med analyse af antithyroid antistoffer, ultralyd af thyreoidea og evt. scintigrafi er nødvendig for afklaring af diagnosen.

Anvendelighed

Procesindikator der umiddelbart kan anvendes i databasen. Beskriver om patienterne får udført screening for stofskiftesygdum i form af måling TSH, og angives som andelen af populationen som har fået foretaget 2 TSH-målinger inden for de første 5 år efter diabetes debut.

Seneste årsrapport viste, at populationen havde en prævalens af stofskiftesygdum på 1%.

Konsensus og anbefalinger

Stofskifte er en relativ hyppig associeret sygdom, der kan have betydning for forekomst af hypoglykæmi og vækst. Derfor bør alle børn screenes regelmæssigt fra 11 års alderen. Registrering af den andel af børn og unge over 11 år der har TSH måling, benyttes som indikatorer for om der bliver udført relevant screening for stofskiftesygdum i populationen.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andel af børn og unge >11 år der er screenet for TSH 15 mdr. inden skæringsdato. Standard ikke fastsat.
- Andelen af børn og unge med stofskiftesygdum (Årlig regional opgørelse)



Hypoglykæmi

Hypoglykæmi er den hyppigste akutte komplikation til diabetes behandling og defineres som blodglukose $\leq 3,9$ mmol/l. Alvorlig hypoglykæmi / svær hypoglykæmi ("insulintilfælde/insulinchok") defineres generelt som den kliniske tilstand med blodglukose $\leq 3,9$ mmol/l, hvor patienten er bevidsthedspåvirket og har behov for hjælp udefra³⁵. I børnepopulationer, hvor især små børn per definition altid har brug for assistance, defineres svær hypoglykæmi ved blodglukose $\leq 3,9$ mmol/l, og samtidige kramper og/eller bevidstløshed³⁶.

Frygt for hypoglykæmi og især alvorlig hypoglykæmi udgør en relativ, men væsentlig barriere i behandlingen af diabetes patienter for at opnå optimal glykæmisk kontrol^{37,38}. (Evidensniveau 2b) Tidligere forbandt man stram glykæmisk regulation og lavere HbA1c med en væsentligt øget risiko for svær hypoglykæmi³⁹, men senere års populationsstudier har ikke fundet association mellem HbA1c og svær hypoglykæmi^{40,41}.

Incidensen i databasens population er tidligere beskrevet som værende stabil trods overordnet fald i HbA1c¹⁹ og over en årrække fra 2008 til 2013 beskrevet faldende fra en incidens omkring 16 per 100 patient år til omkring 5 per 100 patient år. Over hele perioden var der en overordnet incidens af svær hypoglykæmi på 7,6 per 100 patient år⁴². (Evidensniveau 2c) Det samtidige fald i både HbA1c og incidensen af svær hypoglykæmi tilskrives de tekniske udvikler i såvel insulin typer, insulinlevering, pumpe- vs. Penbehandling som selv-monitorering af blod glukose vs. CGM^{41,43}

Tidligere tilfælde af svær hypoglykæmi har også vist sig at have både en umiddelbar, men også en langsigtet og blivende negativ effekt på den glykæmiske regulation med højere HbA1c²⁰. (Evidensniveau 2c) Frykten for alvorlig hypoglykæmi og effekten af evt. tilfælde bliver at både den glykæmiske regulation, adfærd og livskvaliteten bliver påvirket.

Det overordnede behandlingsmål for børn og unge med diabetes er at opnå den bedst mulige glykæmiske kontrol uden unødigt risiko alvorlig hypoglykæmi, balanceret i forhold til livskvalitet og byrde for familien.³⁶ Hypoglykæmi som akut komplikation kan og skal behandles akut efter gældende retningslinjer, og efterfølgende ved regulation i behandlingen forsøgt forebygget. Dette vil være i form af vurdering og regulation i forholdet mellem kost, motion og insulinbehandlingen., samt den vigtige uddannelse af patient og forældre.³⁶ Hypoglykæmi er en komplikation der med moderne behandling burde kunne undgås, såfremt den enkelte benytter de redskaber der er tilgængelig.

Ved gentagne tilfælde med hypoglykæmi bør der overvejes tilgrundliggende årsager herunder manglende justering af insulin under sport og ved indtagelse af alkohol, intentionel overdosering af insulin, cøliaki, stofskiftesygdom eller Addison.

Anvendelighed

Alvorlig hypoglykæmi er i det væsentligste en selvrapporteret hændelse, da langt fra alle kommer på hospitalet, men håndteres i hjemmet. Derfor fordrer det at der spørges ind til dette ved kliniske besøg. Alvorlig hypoglykæmi kan umiddelbart anvendes som procesindikator og er en meget væsentlig resultatindikator i databasen.

Beskriver hvor stor en andel af patienterne der IKKE har oplevet den alvorlige komplikation til insulinbehandlingen. Indberettes for hver patient, som tilfælde af alvorlig hypoglykæmi inden for seneste år.

Seneste årsrapport viste at 98% af populationen ikke havde haft tilfælde af alvorlig hypoglykæmi.³



Konsensus og anbefalinger

Svær hypoglykæmi kan på sigt have konsekvenser mht. unawareness og evt. kognitive udfordringer. Samtidig kan det være tegn på en for stram glykæmisk kontrol, derfor er forekomsten af svær hypoglykæmi i population en parameter der skal følges tæt.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos børn og unge, hvor de er afhængig af hjælp fra andre (udover forventet for alder og mental status/kognitive habitus) siden sidste screening. Standard ikke fastsat.
- Antal hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos børn og unge (Årlig regional opgørelse).



Regionale årlige opgørelser

Den diabetiske fod

Forekomsten af diabetisk neuropati (perifer neuropati) hos unge anføres internationalt til 10-27%, omend noget af denne variation formentlig skyldes brug af forskellige metoder. I DK skønnes forekomsten minimal, dog vurderet ved en høj tærskelværdi for perifer neuropati. Desuden ses der allerede i den unge voksen alder svær neuropati hos personer som igennem børne og unge alderen har haft alt for høj HbA1c. Diabetes er en relativ hyppig årsag til mononeuropatier hos børn og unge. Symptomer som recidiverende mavesmerter og blærebetændelser bør lede til overvejelser om forekomst af diabetisk autonom neuropati (DAN). Ved elektrofysiologisk undersøgelse er der observeret subkliniske tegn på diabetisk gastroparese hos børn og unge med diabetes, og der kan ligeledes ses nedsat hjerterytmevariabilitet som tegn på autonom neuropati hos børn og unge^{44,45}. Berøringssans og kutan smertesans undersøges med monofilament/10g eller biothesiometer. Ved tegn på forandringer i fødderne henvises til fodterapeut, som forestår videre udredning, behandling og undervisning.

Konsensus og anbefalinger

Diabetisk neuropati er en sjælden men en alvorlig og potentielt invaliderende komplikation. Det er muligt med biothesiometri at finde tidlige ikke symptomatiske stadier, hvilket giver mulighed for en forebyggende indsats ved bl.a. optimering af glukoseniveau.

Regelmæssig screening anbefales og bør indgå i det regelmæssige opfølgingsforløb.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andelen af børn og unge > 11 år som har fået foretaget fodundersøgelse 15 mdr. inden skæringsdato, og hvor resultatet af fodundersøgelsen er kendt. Standard ikke fastsat.
- Andelen af børn og unge med neuropati (vibrationssans > aldersspecifik grænseværdi eller neuropati med monofilament) (årlig opgørelse).



Lipider

Hos voksne individer med T1D har statiner vist sig effektiv som primær og sekundær forebyggelse af kardiovaskular sygdom og død ⁴⁶. Hvor stor betydning behandling med statiner har hos børn er mere usikkert, da der mangler longitudinelle studier med opfølgning af fx hjertekarsygdom hos børn og unge med T1D. Hos børn og unge med familiær hyperkolesterolæmi ⁴⁷ har simvastatin, lovastatin og pravastatin i korttids studier vist sig effektive og sikre uden bivirkninger i form af vækstforstyrrelser, pubertetsudvikling eller ændret lever og muskel enzymer ⁴⁸. AddIT studiet har også hos børn og unge med T1D vist, at atorvastatinbehandling gennem 2 til 4 år er sikker og effektiv ⁴⁹.

Anvendelighed

Måling af lipider udgør en rutine blodprøveundersøgelse og er derfor anvendelig. Faste er ikke et krav for bestemmelse af lipiderne, dette gælder dog ikke for triglycerider.

Konsensus og anbefalinger

Det skal erindres, at der er tale om et behandlingsmål (LDL \leq 2.5 mmol/l) (ISPAD) på lige fod med HbA1c, og at denne grænse ligger lavt i normal området.

Forhøjet LDL defineres som LDL $>$ 2.6 mmol/l. Primær intervention stiler mod sikring af nær-normal sukkermetabolisme, kostomlægning og øget motionsindsats. Hvis disse tiltag ikke reducerer LDL til under 3.4 mmol/l, bør statinbehandling overvejes hos børn over 10 år med et behandlingsmål under 2.6 mmol/l.

Baseret på data fra en dansk kohorte ligger 29% over 2.6 mmol/l (gennemsnit: 2.21 mmol/l) mod 31% i baggrundsbefolkningen (gennemsnit 2.35 mmol/l). Der er derfor ikke konsensus vedr. hvor mange der bør opfylde målet. Derfor er kvalitetsmålet at børn og unge screenes og andelen der er over behandlingsmålet følges.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikatorer specificeret:

- Andelen af børn og unge $>$ 11 år som har fået målt LDL-kolesterol 15 mdr inden skæringsdato. Standard ikke fastsat.
- Andelen af børn og unge $>$ 11 år med LDL-kolesterol \leq 2.5 mmol/l. Standard ikke fastsat.



Rygning

I forvejen er hjertekarsygdomme den hyppigste årsag til øget mortalitet blandt personer med diabetes ⁵⁰. Rygning er kendt for at bidrage til en øget risikoen for hjertekar-sygdomme, hvorfor alle anbefales ikke at starte med at ryge ⁵¹. Samtidig er teenage årene en kritisk periode hvor grundlaget for den enkeltes livsstil grundlægges ⁵². Det er også en periode, hvor der er en høj grad af risiko adfærd, oprør mod regler og oplevelse af udødelighed, som netop øger risikoen for at unge starter med fx rygning ⁵³.

For børn og unge med diabetes er der tegn på at rygning ikke blot øger risikoen for hjertekarsygdom, men at rygning også er associeret til anden risiko adfærd som fx højt alkohol forbrug ⁵⁴. Desuden er rygning associeret til højere HbA1c og er dermed endnu højere risiko for komplikationer ⁵⁵.

Samlet bidrager det til at se på rygning som en væsentlig faktor for unge med diabetes helbred og derfor en parameter vi bør følge.

Konsensus og anbefalinger:

På grund af rygningens betydning for senere morbiditet og mortalitet sættes fokus på dette ved at følge andelen af unge over 12 år som IKKE ryger.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andelen af unge > 12 år som er ikke-rygere.



BMI

Højt body mass index (BMI) i voksenalderen, hos patienter med type 1 diabetes, er en risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom⁵⁶ og overvægt og fedme er associeret til øget dødelighed hos voksne⁵⁷. BMI standard deviation score (BMISDS) er højere blandt børn med T1D i de nordiske lande sammenlignet med raske børn, og hyppigheden af fedme er væsentlig over den forventede⁵⁸. I en ny nordisk undersøgelse blandt børn fandtes BMISDS positivt korreleret til diabetes varighed, højere insulinindosis og behandlingsmodalitet (højere blandt pumpebehandlede). BMISDS var negativt korreleret til HbA1c og endelig var BMISDS højere blandt børn, der havde haft svær hypoglykæmi⁵⁸. Svær fedme giver anledning til dårlig livskvalitet⁵⁹. De seneste retningslinjer fra International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) noterer at "forebyggelse og behandling af overvægt og fedme er en meget vigtig del af diabetesbehandlingen"⁶⁰.

BMISDS er et udtryk for standardafvigelsen i forhold til alders- og kønskorrigerede reference kurver. Fedme defineres ved: BMISDS > 1.881 (> 97th centilen).

Konklusion og anbefaling

Høj BMISDS og fedme er et stigende problem blandt børn og unge med T1D. Høj BMISDS og fedme er korreleret til kardiovaskulær sygdom blandt voksne med diabetes og svær fedme giver anledning til dårlig livskvalitet.

Diabetesbehandlingen bør balanceres mellem at opnå den bedst mulige glykæmiske kontrol samtidig med en BMISDS $\leq 1,881$ (≤ 97 centilen).

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andelen af børn og unge der har en BMISDS $\leq 1,88$ (< 97 centilen) (årlig regional opgørelse).



Akutte komplikationer

Ketoacidose

Blandt børn med nydiagnosticeret type 1 diabetes er frekvensen af ketoacidose mellem 13-80 procent, lavest i Sverige⁶¹. Incidensen blandt børn med etableret diabetes er opgjort til mellem 1 og 12 episoder per 100 personår^{3,62}. I Danmark er den årlige incidens af ketoacidose blandt børn og unge lav og har ligget stabilt under 2% i mange år³

Tilstanden skyldes en kombination af absolut eller relativ insulinmangel og høje koncentrationer af modregulatoriske hormoner (glukagon, kortisol, adrenalin og væksthormon). Tilsammen bidrager dette til øget glukoseproduktion fra især leveren (via glukogenolyse og glukoneogenese), nedsat glukoseoptag, øget lipolyse, der medfører dannelse af ketonstoffer og metabolisk acidose. Hyperglykæmien medfører osmotisk diurese medførende dehydrering og elektrolyt derangering.

Det kliniske billede er præget af dehydrering, kvalme, mavesmerter, opkastning, påvirket respiration som kompensatorisk mekanisme for acidosen, og påvirket bevidsthed med konfusion og i yderste konsekvens bevidstløshed og koma. Tilstanden kan være letal.

Definitionen af diabetisk ketoacidose er hyperglykæmi (blodglukose >11mmol/l), metabolisk acidose (pH<7,3 eller std. Bikarb.<15mmol/l) og målbare ketoner i blod og/eller urin.

Behandlingen er rettet mod at korrigere dehydreringen og elektrolytforstyrrelserne, korrigere acidosen og nedbringe hyperglykæmien mod et normalt blodsukkerniveau. Der henvises i øvrigt til relevante behandlingsinstrukser

Risikofaktorer for debut af diabetes med ketoacidose hos børn er alder under 5 år og over 12 år, lav socioøkonomisk status, forsinket henvisning til specialiseret enhed, fejlagnostisering af initiale symptomer og infektion. Faktorer der beskytter er højt uddannelsesniveau hos forældrene, samt pårørende med type 1 diabetes⁶³. Hos børn og unge med etableret type 1 diabetes er risikofaktorerne for ketoacidose høj HbA1c og nedsat adherence, psykisk sygdom, socioøkonomiske forhold, misbrug og langvarig diabetes^{64,65}. En systematisk gennemgang af pumpebrug har dog fundet reduktion af ketoacidose sammenlignet med 4-gangsterapi(5). Forskellen ligger måske i at risikoen for ketoacidose hos nogen måske være øget i opstartsfasen. Et dansk registerstudie tyder på at størrelsen af diabetesafdelingen havde betydning for om pumpebehandling reducerede eller øgede forekomsten af ketoacidose(6).

Diabetisk ketoacidose er associeret til senere højere HbA1c, kognitive vanskeligheder og øget morbiditet^{63,65,66}

Konsensus og anbefalinger

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig komplikation som kan medføre både akutte og kroniske komplikationer og derfor en parameter der bør være standard i monitorering af kvaliteten af diabetes behandling. Heldigvis er forekomsten i Danmark lav, hvorfor forekomsten af diabetisk ketoacidosis opgøres som regional resultat indikator årligt

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andelen af børn og unge der har været indlagt med diabetisk ketoacidose (Regional årlig opgørelse



Microvasculære komplikationer

Diabetisk nefropati giver anledning til en betydelig sygelighed og risiko for tidlig død allerede hos yngre voksne med type 1 diabetes. Ved fravær af diabetisk albuminuri er dødeligheden fundet at være den samme hos type 1 diabetes patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen (Orchard 2010),, hvorimod den er signifikant højere, hvis der er forhøjet albumin ekskretions rate. Ved fravær af diabetisk retinopati er dødeligheden fundet at være den samme hos type 1 diabetes patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen, hvorimod den er signifikant højere hvis der er forhøjet albumin ekskretions rate.^{67,68}

Prævalensen af albuminuri i den danske børn og unge diabetes population er relativt lav, og ved seneste årsrapporten opgjort til 3%. Udviklingen af diabetisk nefropati sker dog gradvis og kan foruden at starte allerede i børnealderen opdages især i ungdommen og tidlig voksenalder, men med effektiv indsats med intensiveret glykæmisk kontrol og/eller målrettet antihypertensiv behandling kan man bevare nyrefunktion og begrænse udviklingen til mere alvorlig nyrepåvirkning.

Albuminuri anvendes som udtryk for nyrepåvirkning og normo-/mikro-/makro-albuminuri ("proteinuri") defineres af området for mikro-albuminuri (30-300mg/g) udført som albumin/creatinin ratio på morgenurin. Fejlkilder til fund af forhøjet albuminudskillelse er pågående eller nyligt overstået febrilia, urinvejsinfektion, intensiv fysisk aktivitet og dysreguleret diabetes. Derfor bør vurdering af evt. albuminuri med henblik på behandling, bero på gentagne målinger og evt. uddybende døgnurinsamling hvis praktisk muligt.

Albuminuri anvendes som udtryk for nyrepåvirkning⁶⁹, og normo-/mikro-/makro-albuminuri ("proteinuri") defineres af området for mikro-albuminuri (30-300mg/g) udført som albumin/kreatinin- ratio på morgenurin¹⁰. Man bør imidlertid være opmærksom på, at stigning i albuminudskillelsen selv inden for normalområdet udgør en øget risiko for CVD (Lancet 2012).

Udviklingen af diabetisk nefropati sker gradvist/gradvis⁶⁹ og kan i visse tilfælde påvises at starte allerede i børnealderen, men særligt især ungdommen og tidlig voksenalder. Men med effektiv indsats i form af intensiveret glykæmisk kontrol og/eller målrettet anti-hypertensiv behandling kan man bevare nyrefunktionen og begrænse udviklingen til mere alvorlig nyrepåvirkning.

Konsensus og anbefalinger:

Undersøgelse for albuminuri anvendes som procesindikator for om patienten screenes og vurderes for udvikling af diabetisk nefropati og risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom. Regelmæssig albumin undersøgelse i urinen bør indgå i de kliniske kontroller¹⁰.

Patienter med diabetes skal have undersøgt urinen for niveauet af albuminudskillelse fra 11 års alderen

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andelen af børn og unge > 11 år som er blevet undersøgt for albuminuri 15 mdr. inden skæringsdato. Standard ikke fastsat.
- Andelen af børn og unge > 11 år som har fået målt eGFR 15 mdr inden skæringsdato. Standard ikke fastsat.



Komorbiditet

Cøliaki (se tidligere)

Stofskifte (se tidligere)

Kontakt dermatitis

Diabetes hos børn og unge behandles i stigende grad med insulin pumper og brug af kontinuert glukose måling (CGM) hvilket betyder, at der 24/7 sidder plaster på huden for at fæstne henholdsvis infusionsæt/patch pumpe eller sensor. Aktuelt er det over 70% af børn og unge, der bruger insulinpumpe og over 90%, der bruger CGM.

Det betyder, at huden udsættes for de klæbestoffer som findes i plasteret og det materiale der er brugt til fremstilling af henholdsvis plastikkateter, sensorer og patch-pumperne. Samtidig er huden dækket til – således at den naturlige påvirkning med luft, rengøring ved badning og afstødning af hudceller kompromitteres^{70,71}.

Over de seneste år er der igennem flere studier vist, at hudproblemer er hyppige (op mod 90% har på et tidspunkt oplevet gener fra huden) og 25% har aktuel eksem eller eksem-lignende udslæt⁷⁰. Samtidig er der tegn på, at hudproblemer bidrager til at øge sygdomsbyrden for den enkelte og samfundsøkonomisk til udgifter til brug af teknologi^{72,73}. Desuden er der tegn på at manglende indsigt i behandlingsmulighederne og måske også omfanget af problemet gør at det for mange er en kronisk tilstand⁷³.

De fleste hudproblemer opstår først efter omkring 4 mdrs. brug af et specifikt plaster og fraset god hygiejne og brug af fed creme til stabilisering af hudbarrieren er der få gode forebyggende behandlingsmuligheder. Der er desuden øget hyppighed af hudproblemer for dem med atopi⁷⁰.

På grund af øget fokus på dette problem er der begyndt at komme nye infusionsæt og plaster typer, som ikke indeholder fx acrylater som er de hyppigste forekommende allergener i plasterne⁷⁴. Det indikerer at det er vigtigt at fastholde det som del af kvaliteten.

Konsensus og anbefalinger:

På grund af teknologi, som kræver plaster til at fæstne disse redskaber til huden og den høje forekomst af kontakt dermatitis, er registrering af kontakt dermatitis en vigtig brik i kvaliteten af diabetesbehandlingen.

Kontakt dermatitis registreres i journalen som IDC10 kode, hvorfor denne kan bruges til at registrere forekomsten på regionalt niveau og der startes med årlig opgørelse som resultat indikator. På grund af manglende fokus stor risiko for at det er underrapporteret

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andel af børn og unge med kontakt dermatitis (Regional årlig opgørelse).



Psykiatrisk ko-morbiditet

Psykiatrisk ko-morbiditet er hyppig hos børn og unge med diabetes⁷⁵⁻⁷⁷ og over 50% af voksne med angst udviklede denne angst og depression imellem 10-25 års alderen⁷⁸. For mange opfattes diabetes som en ekstra belastning og screening for psykologisk belastning anbefales af internationale guidelines¹⁶.

Den hyppigste type af psykiatrisk sygdom som er associeret til diabetes er de reaktive som angst, depression og spiseforstyrrelser⁷⁶. Der er højere forekomst hos piger, svarende til at netop disse typer psykiatrisk sygdom også har højere hyppighed i piger i baggrundsbefolkningen.

Psykiatrisk ko-morbiditet ses allerede i barnealderen og unge voksen alder at øge risikoen for dysregulation og flere indlæggelser med ketoacidosis. Hvorvidt høj HbA1c i sig selv bidrager til at øge risikoen for psykiatrisk sygdom er diskuteret, men det er sandsynligt at psykologisk sårbarhed bidrager til at diabetes er en belastning og dermed påvirker adhærens til behandlingen⁶⁴.

Generelt er der få studier, der viser hvilke tiltag forekomsten af psykisk belastning bør føre til¹⁶. Flere har påvist at kombination af træning i diabetes viden og psykologiske mekanismer øger sandsynligheden for at der sker en ændring i HbA1c, mens de fleste interventioner med fokus på psykiske udfordringer påvirker livskvaliteten positivt⁷⁹. Men første skridt i retning af at forbedre dette område er at sætte fokus på det, så det er en del af vores bevidsthed

Konsensus og anbefalinger:

Psykiatrisk ko-morbiditet er et større problem end øvrige sen-diabetiske komplikationer i alderen fra 12-30 år. Psykiatrisk ko-morbiditet bidrager til både den aktuelle og langsigtede risiko for komplikationer og dermed morbiditet og mortalitet. Derfor bør det indgå som fast del af kvalitetsmonitoreringen.

Indikatorer

På baggrund af ovenstående er følgende indikator specificeret:

- Andel af børn og unge med psykiatrisk ko-morbiditet (depression, angsttilstande og spiseforstyrrelse) diagnosticeret efter diabetes debut.



Reference:

1. Svensson, J. *et al.* Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time. *Pediatr. Diabetes* **10**, 248–254 (2009).
2. Patterson, C. C. *et al.* Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* **62**, 408–417 (2019).
3. Svensson, J. Dansk Diabetes Database, National årsrapport 2018/2019. (2020).
4. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J. Pediatr.* **139**, 804–812 (2001).
5. Olsen, B. S. *et al.* The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications* **18**, 160–164 (2004).
6. Carlsen, S. *et al.* Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes – a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatr. Diabetes* n/a-n/a (2016) doi:10.1111/pedi.12372.
7. Samuelsson, J., Samuelsson, U., Hanberger, L., Bladh, M. & Åkesson, K. Poor metabolic control in childhood strongly correlates to diabetes-related premature death in persons <30 years of age-A population-based cohort study. *Pediatr. Diabetes* **21**, 479–485 (2020).



8. DiMeglio, L. A. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **19**, 105–114 (2018).
9. Svensson, J. *et al.* Danish Registry of Childhood and Adolescent Diabetes. *Clin. Epidemiol.* **8**, 679–683 (2016).
10. Donaghue, K. C. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* **19**, 262–274 (2018).
11. Rawshani, A. *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. **392**, 10 (2018).
12. Sandahl, K. *et al.* Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabet. Med.* n/a-n/a (2016) doi:10.1111/dme.13124.
13. Lind, M. *et al.* Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1972–1982 (2014).
14. Svensson, J. *et al.* The DISABKIDS generic and diabetes-specific modules are valid but not directly comparable between Denmark, Sweden, and Norway. *Pediatr. Diabetes* **21**, 900–908 (2020).
15. Caferoğlu, Z., İnanç, N., Hatipoğlu, N. & Kurtoğlu, S. Health-Related Quality of Life and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **8**, 67–73 (2016).
16. Delamater, A. M. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* **19**, 237–249 (2018).



17. Redondo, M. J. *et al.* The Evolution of Hemoglobin A1c Targets for Youth With Type 1 Diabetes: Rationale and Supporting Evidence. *Diabetes Care* **44**, 301–312 (2021).
18. Fredheim, S. *et al.* Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol.* **52**, 591–599 (2015).
19. Johansen, A. *et al.* Prevalence and predictors of severe hypoglycemia in Danish children and adolescents with diabetes: Predictors of hypoglycemia in children. *Pediatr. Diabetes* **16**, 354–360 (2015).
20. Pilgaard, K. A. *et al.* Episodes of severe hypoglycemia is associated with a progressive increase in hemoglobin A1c in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* **21**, 808–813 (2020).
21. Battelino, T. *et al.* Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* **42**, 1593–1603 (2019).
22. Association, A. D. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care* **43**, S163–S182 (2020).
23. Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., Wentworth, D. & The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* **16**, 434–444 (1993).
24. Kollias, A., Dafni, M., Poulidakis, E., Ntineri, A. & Stergiou, G. S. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* **32**, 2315–2331 (2014).



25. Hansson, L. *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. *The Lancet* **351**, 1755–1762 (1998).
26. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **287**, 2563–2569 (2002).
27. Knerr, I. *et al.* Tracking and Prediction of Arterial Blood Pressure From Childhood to Young Adulthood in 868 Patients With Type 1 Diabetes: A multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care* **31**, 726–727 (2008).
28. Adlercreutz, E. H. *et al.* Prevalence of celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes: regional variations across the Øresund strait between Denmark and southernmost Sweden. *Pediatr. Diabetes* (2014) doi:10.1111/pedi.12200.
29. Craig, M. E. *et al.* Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care* **40**, 1034–1040 (2017).
30. Camarca, M. E. *et al.* Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* **38**, (2012).
31. Hansen, D. *et al.* Clinical Benefit of a Gluten-Free Diet in Type 1 Diabetic Children With Screening-Detected Celiac Disease: A population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* **29**, 2452–2456 (2006).
32. Mahmud, F. H. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* **19**, 275–286 (2018).
33. Hansen, D. *et al.* Clinical Benefit of a Gluten-Free Diet in Type 1 Diabetic Children With Screening-Detected Celiac Disease: A population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* **29**, 2452–2456 (2006).



34. Fasano, A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* **128**, S68–S73 (2005).
35. Seaquist, E. R. *et al.* Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* **36**, 1384–1395 (2013).
36. Abraham, M. B. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **19**, 178–192 (2018).
37. Johnson, S. R., Cooper, M. N., Davis, E. A. & Jones, T. W. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet. Med.* **30**, 1126–1131 (2013).
38. Freckleton, E., Sharpe, L. & Mullan, B. The Relationship Between Maternal Fear of Hypoglycaemia and Adherence in Children with Type-1 Diabetes. *Int. J. Behav. Med.* **21**, 804–810 (2014).
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* **46**, 271–286 (1997).
40. Birkebaek, N. *et al.* Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008–2012: association with hemoglobin A_{1c} and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **5**, e000377 (2017).
41. Haynes, A. *et al.* Decreasing Trends in Mean HbA_{1c} Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes Care* **42**, 1630–1636 (2019).



42. The Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence *et al.* Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol.* **52**, 591–599 (2015).
43. Karges, B. *et al.* Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* **318**, 1358 (2017).
44. Choung, R. S. *et al.* Risk of Gastroparesis in Subjects with Type 1 and 2 Diabetes in the General Population. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 82–88 (2012).
45. Jaiswal, M. *et al.* Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **36**, 157–162 (2013).
46. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet* **371**, 117–125 (2008).
47. Langslet, G., Breazna, A. & Drogari, E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* **10**, 1153-1162.e3 (2016).
48. Haller, M. J. *et al.* Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM* **22**, 65–68 (2009).
49. Marcovecchio, M. L. *et al.* ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1733–1745 (2017).
50. Lind, M. *et al.* Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1972–1982 (2014).



51. Pan, A., Wang, Y., Talaei, M. & Hu, F. B. Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* **132**, 1795–1804 (2015).
52. Sawyer, S. M. *et al.* Adolescence: a foundation for future health. *The Lancet* **379**, 1630–1640 (2012).
53. Patton, G. C. *et al.* Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *The Lancet* **387**, 2423–2478 (2016).
54. Valerio, G. *et al.* Alcohol consumption or cigarette smoking and cardiovascular disease risk in youth with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* **56**, 1315–1321 (2019).
55. Braffett, B. H., Rice, M. M., Young, H. A. & Lachin, J. M. Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS ONE* **14**, (2019).
56. Purnell, J. Q., Zinman, B. & Brunzell, J. D. The Effect of Excess Weight Gain With Intensive Diabetes Mellitus Treatment on Cardiovascular Disease Risk Factors and Atherosclerosis in Type 1 Diabetes Mellitus Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) Study. *Circulation* **127**, 180–187 (2013).
57. Di Angelantonio, E. *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* **388**, 776–786 (2016).
58. Birkebaek, N. H. *et al.* Body mass index standard deviation score and obesity in children with type 1 diabetes in the Nordic countries. HbA1c and other predictors of increasing BMISDS. *Pediatr. Diabetes* **19**, 1198–1205 (2018).



59. Schwimmer, J. B., Burwinkle, T. M. & Varni, J. W. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* **289**, 1813–1819 (2003).
60. Smart, C. E. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **19**, 136–154 (2018).
61. Cherubini, V. *et al.* Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* **63**, 1530–1541 (2020).
62. Kao, K.-T., Islam, N., Fox, D. A. & Amed, S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J. Pediatr.* **221**, 165-173.e2 (2020).
63. Fredheim, S. *et al.* Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia* **56**, 995–1003 (2013).
64. Sildorf, S. M. *et al.* Poor Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes and Psychiatric Comorbidity. *Diabetes Care* **41**, 2289–2296 (2018).
65. Wolfsdorf, J. I. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr. Diabetes* **19**, 155–177 (2018).
66. Aye, T. *et al.* Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care* **42**, 443–449 (2019).
67. Orchard, T. J., Secrest, A. M., Miller, R. G. & 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* **53**, 2312–2319 (2010).



68. Groop, P.-H. *et al.* The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes* **58**, 1651–1658 (2009).
69. Mogensen, C. E. *et al.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *The Lancet* **346**, 1080–1084 (1995).
70. Berg, A. K. *et al.* High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr. Diabetes* **19**, 733–740 (2018).
71. Berg, A. K., Simonsen, A. B. & Svensson, J. Perception and Possible Causes of Skin Problems to Insulin Pump and Glucose Sensor: Results from Pediatric Focus Groups. *Diabetes Technol. Ther.* **20**, 566–570 (2018).
72. Berg, A. K. *et al.* Cost of Treating Skin Problems in Patients with Diabetes Who Use Insulin Pumps and/or Glucose Sensors. *Diabetes Technol. Ther.* **22**, 658–665 (2019).
73. Weng, A. T., Zachariae, C., Christensen, K. B., Svensson, J. & Berg, A. K. Five-Month Follow-up Shows No Improvement in Dermatological Complications in Children With Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring Systems and Insulin Pumps. *J. Diabetes Sci. Technol.* **15**, 317–323 (2021).
74. Simonsen, A. B. Allergisk kontakteksem ved anvendelse af insulinpumper og glukosesensorer hos børn med diabetes. *Ugeskriftet.dk*.
75. Butwicka, A., Frisén, L., Almqvist, C., Zethelius, B. & Lichtenstein, P. Risks of Psychiatric Disorders and Suicide Attempts in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* **38**, 453–459 (2015).
76. Dybdal, D. *et al.* Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 1–8 (2017) doi:10.1007/s00125-017-4517-7.



77. Cooper, M. N. *et al.* Psychiatric disorders during early adulthood in those with childhood onset type 1 diabetes: Rates and clinical risk factors from population-based follow-up. *Pediatr. Diabetes* (2016) doi:10.1111/pedi.12469.
78. Pedersen C, Mors O, Bertelsen A & et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* **71**, 573–581 (2014).
79. Skinner, T. C., Joensen, L. & Parkin, T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet. Med.* **37**, 393–400 (2020).

