

Kliniske retningslinier for behandling af **Børn** med Type 1 og Type 2 diabetes

Sundhedsstyrelsens Diabetesstyregruppe har ønsket kortfattede behandlingsretningslinier rettet til diabetesbehandlere. Man har ikke ønsket nogen MTV rapport med evidensvurdering på området og ej heller en detaljeringsgrad med karakter af instruks. Vejledningerne er overvejende baseret på de sidste nye ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) guidelines.

Udarbejdelsen af retningslinjerne er sket i perioden maj-december 2009.

Medlemmer af arbejdsgruppen:

Repræsentanter for DPS og DSBD (Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Børne- og Ungdomsdiabetes.)

Birgitte Hertz, overlæge, Børneafdelingen, Regionshospitalet Viborg, Skive, Kjellerup
Jannet Svensson, afdelingslæge ph.d. Børneafdelingen Glostrup Hospital
Birthe Olsen, overlæge, Børneafdelingen, Glostrup Hospital

Repræsentanter for DES (Dansk Endokrinologisk Selskab):

Eva Hommel, overlæge dr.med., Steno Diabetes Center
Minna Wittrup, afdelingslæge, Ph.d. Steno Diabetes Center
Claus Juhl, overlæge, ph.d. Sydvestjysk sygehus, Esbjerg

Repræsentant for Foreningen af Kliniske Diætister:

Mia Skøn Nielsen, diætist, Børneafdelingen, Glostrup Hospital.

Repræsentant for Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker:

Jane Thomsen, diabetessygeplejerske, Børneafdelingen, Sygehus Lillebælt, Kolding

Repræsentanter for Landsforeningen af statsaut. fodterapeuter:

Helle Danielsen fodterapeut, ambulatoriet for diabetiske fodsår, Slagelse Sygehus.

Indholdsfortegnelse.

1. Indledning	3
2. Diabetesklassifikation og debut	3-4
3. Behandling	5
a. organisering	5-6
b. behandlingsmål	6-7
c. behandlingskomponenter	7
i. insulin	7-9
ii. tabletbehandling	
iii. kost	9-10
iv. fysisk aktivitet	11
v. uddannelse	11-12
vi. psykosocial omsorg	12-13
4. Akutte komplikationer	13
a. hypoglykæmi	13-14
b. ketoacidose	14
5. Diabetiske komplikationer	15
a. retinopati	15
b. nefropati	15
c. neuropati	15
d. makrovaskulære komplikationer	15-16
e. fødder	16
6. Associerede sygdomme	16-17
7. Akut sygdom	17-18
8. Operative indgreb	18-19
9. Adolescensproblematik	19
a. alkohol, rygning og rusmidler	19
b. prævention	19
c. transition	19-20
10. Referencer	21-22

1. Indledning

Type 1 diabetes er en kronisk sygdom, som kræver både livslang medicinsk behandling og uddannelse af patienterne i egenomsorg. Hermed kan risikoen reduceres for både akutte komplikationer og diabetiske følgesygdomme, og risikoen for faldende livskvalitet kan ligeledes minimeres. Første gang man forsøgte at opnå fælles nationale standarder for behandlingen af børn og unge med diabetes var i 1999, hvor der blev udgivet en klaringsrapport omkring kvalitetssikring i behandlingen af børn og unge med diabetes i Danmark (1). Der er siden tilkommet nye behandlingsmetoder og ny dokumentation for værdien af en god metabolisk kontrol, også hos børn med diabetes, og målene for HbA1c har ændret sig i perioden. HbA1c har gennem mere end 20 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 mikrovaskulære komplikationer. DCCT undersøgelsen viste også, at en lav HbA1c var relateret til en høj forekomst af alvorlig hypoglykæmi.

Dansk Register for Børne- og Ungdomsdiabetes (DIA-REG B&U) har eksisteret siden 1996 og har en dækningsgrad på over 95 %. Registeret modtager kliniske data fra alle danske afdelinger, der behandler børn og unge med diabetes. Data offentliggøres en gang årligt, og afdelingerne har også kontinuerligt mulighed for at vurdere egne proces- og resultatindikatorer. Der er over de seneste 10 år set et fald i HbA1c i registeret uden en samtidig stigning i antallet af børn, der oplever et alvorligt hypoglykæmitilfælde. Ud fra dette er der således ingen grund til, at målet for glykæmisk kontrol er højere for børn end for voksne (2).

En vis procentdel af børn og unge har ikke autoimmun diabetes, men derimod andre sjældnere former for diabetes, der i visse tilfælde skal behandles anderledes end type 1 diabetes. Andelen af børn og unge med type 2 diabetes synes også at være stigende. Vi har forsøgt at samle den foreliggende viden om ovenstående i dette dokument.

2. Diabetesklassifikation hos børn og unge (3):

Diabetes diagnosen stilles ved samtidig vægttab, polyuri og/eller polydipsi og et forhøjet plasmaglukose på > 11,1 mmol/l. Andre mere vage symptomer er nyopstået nykturi, vaginal candidiasis, recidiverende hudinfektioner, mavesmerter og opkastninger, kronisk vægttab eller ændring i adfærd og koncentration, samt svær overvægt. I disse tilfælde stilles diagnosen ved følgende målinger, en faste plasmaglukose værdi > 7 mmol/l eller en tilfældig plasmaglukosemåling > 11,1 mmol/l, eller en 120 minutters plasmaglukoseværdi > 11,1 mmol/l efter Oral Glukose Tolerance Test (OGTT). Der bør foreligge mindst to patologiske værdier.

Faktorer som bør føre til udredning for specifik diabetesklassifikation:

- Debutalder <1/2 år (1 år)
- Familiær-ophobning
- Syndrom billede
- Associerede sygdomme
- Lille insulin behov

Ofte er det ikke muligt ud fra det kliniske billede at afgøre hvilken type diabetes, der er tale om.

En ikke ubetydelig del af personer med type 2 diabetes debuterer med ketoacidose og en ikke ubetydelig del af personer med type 1 diabetes er overvægtige. Familiær forekomst findes både for type 1, type 2 og for de monogene former. Et lille insulin behov efter 2-3 års diabetesvarighed (< 0,5 enhed/kg) bør føre til overvejelser omkring diabetesklassifikation. C-peptid > 300 nmol/l tyder på restbetacelle funktion.

Man kan eventuelt lade sig vejlede af dosisjusteret HbA1c (I_{da}A1c), som siger noget om rest beta-celle funktion: $I_{da}A1c = 4 \cdot \text{insulin/kg} + HbA1c$. I_{da}A1c under 9 tyder på c-peptid > 300 nmol/l (4)

Fænotypiske karakteristika ved debut:

Ketoacidose:

Ketoacidose kan ikke bruges til at adskille type 1, type 2 eller monogene diabetes typer. Forekomsten af ketoacidose ved debut er højest i lande med lav incidens. I Danmark debuterer ca. 1/3 med ketoacidose, tallet kendes ikke for T2DM. Ketoacidose er i langt højere grad en markør for hvor hurtigt diagnosen stilles.

BMI.

Som i mange andre lande ses der nu i Danmark se en stigende BMI ved diabetesdebut, hvor op mod 8% af alle nyopdagede har nu et BMI der er 2 standard deviationer eller mere over det forventede for alderen. Høj BMI bør føre til overvejelser om muligheden for type 2 diabetes (se figur).

Debutalders betydning for diagnosen:

Indenfor de seneste 10 år har man fundet et tiltagende antal af genetiske årsager til monogen diabetes og andre specifikke syndrombilleder, hvor en korrekt klassifikation kan have både en prognostisk betydning og være afgørende for en korrekt behandling.

Børn < 1 år:

Da type 1 diabetes er meget sjælden før ½ års alderen, bør tidlig debut (<1 år) føre til overvejelser vedr. diabetes type. Der findes ikke populationsbaserede studier, men Edghill et al. fandt at ca. 50 % med debut < ½ år havde enten mutationer i kaliumkanal- eller insulingenet. Debut under 1/2 års alderen bør derfor altid føre til genetisk udredning. (se figur) (5).

Unge i adolescensen:

I puberteten, som er præget af insulinresistens, ses der et peak i forekomsten af nydiagnosticerede personer med type 1 diabetes. Det er også i denne periode at type 2 diabetes og monogene diabetesformer hyppigt debuterer. De sidste skal specielt mistænkes ved familiær ophobning, høj BMI, ingen tegn på autoimmunitet eller lille eller meget stort insulin behov. Der bør derfor overvejes yderligere udredning.

Familiær ophobning:

Cirka 15 % af alle børn med type 1 diabetes og 30-40 % af børn/unge med type 2 diabetes er arveligt disponeret for diabetes. Monogene diabetesformer kan opstå som nymutationer eller have autosomal dominant arvegang.

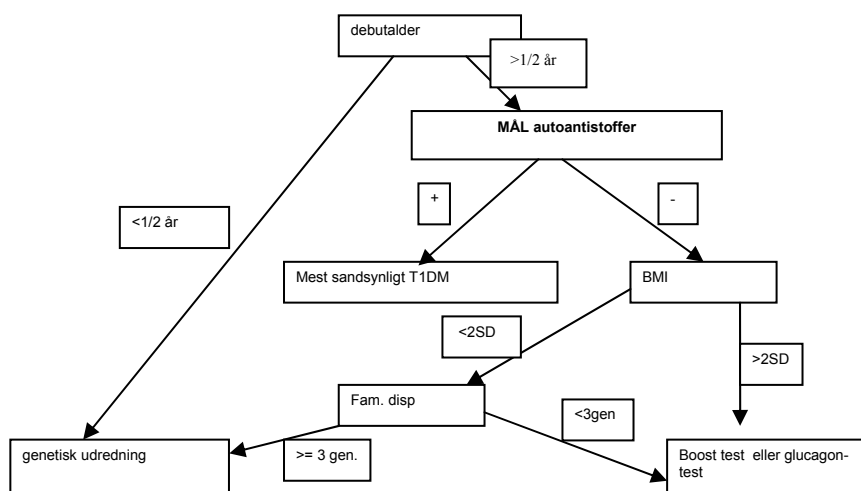
Associerede sygdomme:

Der findes en del syndromer, hvori diabetes indgår. Alle er listet i ISPAD guidelines klassifikation. Man bør overveje udredning for andet end type 1 og type 2 diabetes, hvis der er et af følgende symptomer: døvhed, optikusatrofi eller mistanke om syndrom.

Udredning:

Fraset monogene diabetesformer, som er defineret ved en gendefekt, findes der ikke 100 % sikre kriterier, der adskiller type 1 og type 2 diabetes.

Flow-chart til udredning for specifikke diabetes typer hos børn og unge:



NB*: Mål GAD og evt. flere autoantistoffer som IA2A og ICA før genetisk test.
3 gen betyder diabetes i 3 eller flere generationer

2 SD betyder BMI 2 standard deviationer over forventet for køn og alder.

Måling af stimuleret c-peptid er mest optimalt, men fastende c-peptid kan også bruges til at vurdere rest betacelle funktion og dermed om det kunne være type 2 diabetes

Måling af autoantistoffer: (IA-2A, GAD)

- Forhøjede autoantistoffer findes hos:
 - 70-90 % af personer med type 1 diabetes ved debut
 - 6 % af personer med type 2 diabetes ved debut
 - raske skolebørn, 5% ICA, 1-2 % GAD og 1-2% IA-2A

3. Behandling af børn og unge med diabetes i Danmark (6).

Det overordnede mål for behandlingen af danske børn og unge med diabetes er at yde en omsorg og behandling der sikrer normal vækst og udvikling, høj livskvalitet og minimal risiko for akutte og kroniske komplikationer til sygdommen. Dette opnås bedst ved at hjælpe børn og familier til at opnå en høj grad af egenomsorg, og til at bevare motivationen for bedst mulig varetagelse af sygdommen.

Hyppig opfølgning af barnet er essentielt for at opretholde en god metabolisk kontrol og for at monitorere risikofaktorer for udviklingen af akutte og kroniske komplikationer. Omsorgen for barnet bør indebære en fastlagt struktur, samt proces- og resultatindikatorer, der er medvirkende til en kontinuerlig overvågning og optimering af behandling af børn og unge med diabetes i Danmark.

3 a. Struktur.

Børn og unge bør fra diabetesdebut tilbydes en fremadrettet integreret omsorg og behandling fra et multidisciplinært pædiatrisk diabetesteam. Børn bør behandles af et team, der har specialiseret viden om børns fysiologiske udvikling og sygelige tilstande.

Diabetesteamets medlemmer bør være pædiatere, sygeplejersker og diætister med speciel indsigt i diabetes hos børn og unge i et tæt samarbejde med børne-ungdomspsykolog, socialrådgiver og børne-ungdomspsykiater.

Teamet bør løbende efteruddannes og have mulighed for at deltage i forskning. Børn bør følges i børneafdeling med speciel viden om diabetes til endt pubertet og i slutningen af forløbet er det vigtigt, at der eksisterer et formaliseret samarbejde imellem pædiatere og de unges fremtidige diabetesbehandlere. Se senere under transition.

Procesindikatorer.

Omsorg ved sygdomsdebut.

Det bør være muligt at få stillet en korrekt diagnose og påbegynde relevant behandling døgnet rundt, og der bør foreligge nedskrevne og opdaterede vejledninger for behandling af diabetisk ketoacidose og andre præsentationsmåder af diabetes hos børn og unge.

Børn og unge med diabetes bør fra diabetesdebut døgnet rundt have mulighed for kvalificeret rådgivning, og bør deltage i beslutninger omkring de behandlinger som diabetesteamet tilbyder.

Børn og unge med nydiagnosticeret diabetes bør tilbydes indlæggelse, hvis det skønnes nødvendigt eller et ambulante forløb enten i diabetesambulatoriet eller hjemme hos familien.

Allerede fra sygdomsstart bør familierne tilbydes psykosocial støtte, der matcher familiens sociale, kulturelle og aldersrelaterede behov.

Fremadrettet behandling og omsorg.

Patienten bør følges i diabetesambulatoriet mindst 4 gange årligt og hyppigere ved behov. Der bør være mulighed for kontakt mellem familie og diabetesteamet imellem de ambulante besøg.

En ambulant kontrol bør indeholde vurdering af:

- Generel helbredstilstand.
- Højde, vægt og BMI
- Blodtryk
- Aktuelle medicinske behandling inkl. insulin justering.
- Glykæmisk kontrol, vurderet ud fra HbA1c og målte blodglukoseværdier.
- Forekomst af alvorlige tilfælde af hypoglykæmi og ketoacidose.
- Psykosociale problemer i barnets dagligdag. (Familie, skole/fritid)

- Interkurrente sygdomme.
- Opdatering af alders-relateret diabetesviden

I forbindelse med det ambulante besøg bør der i samarbejde med barnet og familien lægges en individuel plan for barnets fremtidige diabetesbehandling. Planen bør indeholde fælles mål for behandlingen og skal skrives ned og udleveres til familien. Ligeledes bør der ved behov udleveres aldersrelateret undervisningsmateriale.

En gang om året bør der udføres en udvidet statuskonsultation, der herudover indebærer vurdering af:

- Højde og vægt føres ind på vækstkurver
- Pubertet, vurderet ved Tanner stadiet
- Undervisning ved diætist
- Screening for co-morbide tilstande, f.eks. thyroideasygdomme og cøliaki.
- Screening for psykiske problemer hos barn og familie
- Screening for risikoadfærd (rygning, alkohol og euforiserende stoffer).
- Fra 12-års alderen screening for retinopati, nefropati og neuropati samt lipidstatus (se afsnit om sen-komplikationer).

Omsorg for børn og unge med anden etnisk baggrund.

Børn og unge med anden etnisk baggrund har en signifikant dårligere metabolisk kontrol og er dermed i langt højere risiko for at udvikle diabetiske følgesygdomme. Mange af disse familier kommer fra kulturer, hvor ansvaret for behandlingen ligger hos lægen og ikke hos familien, hvilket kan være en barriere for at opnå en god forståelse omkring sygdommen og dermed en god blodglukosekontrol. Det er ikke ualmindeligt at disse forældre har en kortere skolegang og uddannelse end de danske forældre.

For at overkomme mange af disse barrierer, bør der:

- være en uddannet tolk tilstede, hvis en eller begge forældre har behov for dette.
- udarbejdes specielt undervisningsmateriale, der er tilrettet forskellige kulturelle, sproglige og religiøse forhold.
- ske vurdering af familiens psykosociale forhold og ved behov tilbydes hjælp fra personer med kendskab til familiernes kulturelle og religiøse tilhørsforhold.

Omsorg for børn og unge i skole og daginstitution.

Langt størstedelen af danske børn, også dem med diabetes, passes i institution fra et-års alderen. Hjemme er det forældrene, der har ansvaret for børnenes diabetes, mens ansvarsfordelingen kan være mere diffus, når barnet passes udenfor hjemmet. Flere undersøgelser har peget på, at danske børn med diabetes er overladt til sig selv i skole og fritidshjem. Kun 17 % af danske børn med diabetes har en kontaktperson i skolen, der har kendskab til diabetes, og forældre til børn med diabetes kontaktes ofte på deres arbejde og må forlade jobbet for at hjælpe barnet (7).

Det fremgår af den danske folkeskolelov, at der skal være plads til alle børn i folkeskolen, og at der skal tages hensyn til det enkelte barns behov. Dette indebærer, at der skal være plads til børn med diabetes, så de kan deltage i skolens aktiviteter på lige fod med alle andre børn. Selv store børn og unge kan have behov for hjælp i forbindelse med f.eks. hypoglykæmi, og en nylig amerikansk undersøgelse har vist, at 75 % af skolebørn med diabetes gennemsnitligt oplever fem årlige tilfælde af lavt blodglukose, som kræver hjælp fra en anden person. Det indebærer at:

- diabetesteamet bør oplære personale på daginstitutioner og skoler i forhold vedr. diabetes.
- der skal udleveres standardiseret undervisningsmateriale til skole og daginstitutioner omhandlende akutte situationer.
- At der i skole og daginstitutioner er resurser til at hjælpe barnet med f.eks. blodglukosemåling, insulin-givning og hjælp til udadgående aktiviteter og idræt.

Behandlingsresultater og kvalitetssikring og forbedring.

Det er af største vigtighed, at der foregår en kontinuerlig forbedring af behandlingsresultaterne af børn og unge med diabetes. Derfor bør der løbende foregå en registrering af metaboliske og psykosociale behandlingsresultater.

3 b. Behandlingsmål (8).

Monitorering af metabolisk kontrol, HbA1c

HbA1c er det vigtigste kvalitetsmål i behandling af diabetes hos børn og unge. Metoden reflekterer gennemsnitsblodglukose over de seneste 6-8 uger, og udtrykker i højere grad gennemsnittet i de seneste 4 uger. Det anbefales at:

- Der regelmæssigt foretages kvalitetskontrol af HbA1c-målemetoden i forhold til DCCT standarder (fremover formentlig IFCC standard, se rapport for voksne).
- En aktuel HbA1c måling bør foreligge ved alle ambulante besøg, så denne og medbragte blodglukose værdier kan benyttes i vurderingen af den metaboliske kontrol og ændringer i behandlingen.
- HbA1c bør måles mindst 4 gange årligt bortset fra hos børn med glucokinase mutationer, en monogen diabetestype, hvor risikoen for følgesygdomme er minimal.

Mål for HbA1c: < 7.5 % hos alle med type 1 diabetes uanset alder. Målet bør dog individualiseres og være så normal som muligt, uden risikoen for alvorlig hypoglykæmi samtidig øges. For børn med type 2 diabetes er målet <7,0 %

Monitorering af metabolisk kontrol, blodglukosemålinger.

Mange studier, herunder data fra det danske børne register har vist, at hyppigere blodglukosemålinger er relateret til en lavere HbA1c.

For at kunne indstille insulinbehandlingen korrekt anbefales at måle blodglukose:

- fastende og præ-prandielt, for at kunne afgøre måltidsinsulin dosis i forhold til aktuelle blodglukose og kulhydratmængde og vurdere om basalinsulindosis er korrekt.
- Post-prandielt for at afgøre om insulin/kulhydrat og korrektionsratio er korrekt.
- Om natten for at afdække eventuel hypoglykæmi eller dawn fænomen
- I forbindelse med sport og i situationer hvor blodglukose kan afvige fra det sædvanlige.

Mål for blodglukoseniveau:

- Fastende eller præ-prandielt: 4-7 mmol/l
- Post-prandialt: 5-10 mmol/l
- Ved sengetid: 6-10 mmol/l
- Om natten: 5-8 mmol/l

Disse mål bør individualiseres og ligge så nær på normale værdier, som muligt uden øget risiko for akutte komplikationer. Både høje og lave blodglukoseværdier kan påvirke de cerebrale funktioner. Svær hypoglykæmi er en alvorlig tilstand, der hos små børn kan medføre blivende kognitive skader. De samme sequelae er ikke påvist hos unge og voksne patienter. Det er også en mistanke om, at kronisk hyperglykæmi er relateret til en ringere neurokognitiv udvikling.

Monitorering af metabolisk kontrol, kontinuerlig glukose monitorering.

Almindelig blodglukosemåling udføres i reglen mellem 4-6 gange i døgnet og der vil derfor være lange tidspunkter på døgnet, og specielt om natten, hvor blodglukose ikke måles. I de senere år er der kommet flere apparater, der kan måle glukosekoncentrationen i under huden. Der foregår en del forskning vedr. værdien af disse i behandlingen, og der arbejdes på en rapport vedr. dette under DES, som forventes færdig sommer 2010. Børn med type 2 diabetes, som har en HbA1c < 7% (uden behov for insulinbehandling) kan nøjes med at måle dagligt fastebloodsukker og 1 post-prandielt blodsukker, men hvis HbA1c overstiger 7%, bør frekvensen af blodglukose målinger øges.

Monitorering af metabolisk kontrol, urin- og blodketonstoffer.

Ketonmonitorering bør anvendes ved infektionssygdomme, opkastninger, ukontrollabel hyperglykæmi, og mistanke om udvikling af diabetisk ketoacidose.

- Blodketonstof måling er den mest valide metode, idet den afspejler real-time ketonniveauet i kroppen, og kan derfor i højere grad benyttes til at vurdere om ketoacidose er under udvikling og om behandlingen går i den rigtige retning. Blodketonmåling er især nødvendig for børn, der behandles med insulinpumpe, idet det subkutane depot af insulin er lille
- Urinketonstrimler måler mængden af acetoacetat i urinen, mens blodketonstrimler måler mængden af β -OH butyrat i blodet.

Patientens overvågning af den metaboliske kontrol.

For at opnå en god metabolisk kontrol og undgå episoder med alvorlig hypoglykæmi, bør den daglige diabetesmonitorering nedskrives og bruges i vurderingen af ændringer i insulin og livsstil.

Nedskrivningen kan foregå i en dagbog, der medbringes til de ambulante kontroller, og bør indeholde information om blodglukosemålinger, insulinindosis, sygdom, fysisk aktivitet, fester, menstruation etc., Derudover akutte komplikationer såsom hypoglykæmiske episoder og ketonuri/ketonæmi, med beskrivelse af alvorlighedsgrad og årsager.

3 c. Behandlingskomponenter.

(i) Insulinbehandling (9).

Indtil for få år siden blev en stor del af børn og unge med diabetes behandlet med 2 daglige injektioner morgen og aften. Dette var imidlertid en uflexibel og ufysiologisk behandling, og i takt med, at mange nyere undersøgelser har vist en bedre blodglukosekontrol og livskvalitet ved intensiv insulinbehandling har behandlingsmønstret ændret sig således, at de fleste børn nu behandles med basal-bolus-terapi (MDI) eller insulinpumpebehandling.

I samme periode er der tilkommet flere hurtigt- og langtidsvirkende insulinanaloger, som har teoretiske fordele sammenlignet med de rekombinante humane insulin typer.

Hurtigtvirkende insulin.

Hurtigtvirkende human insulin består af det humane insulinmolekyle, hvorimod insulinanalogerne er let modificerede humane insulinmolekyler. Ved de hurtigtvirkende insulinanaloger (insulin Aspart, lispro og glulisin) bevirker ændringerne, at insulinmolekylerne hyppigere forekommer i monomer form og derfor absorberes hurtigere fra under huden. Den farmakokinetiske effekt af hurtigtvirkende insulinanaloger er stort set ens, men med højere og hurtigere maksimal insulinvirkning og kortere virkningstid end hurtigtvirkende human insulin. På trods af de teoretiske fordele ved behandling med hurtigtvirkende insulinanaloger er evidensen for en forbedret HbA1c og reduceret risiko for komplikationer sparsom.

Langtidsvirkende insulin.

NPH var i mange år benyttet som basalinsulin i forskellige insulinregimer. Imidlertid er der stor variation i absorption og virkning af NPH, og insulinet har en u hensigtsmæssig virkningstop efter 6-8 timer. Derfor er der i de senere år udviklet to nye langtidsvirkende insulinanaloger, insulin glargine og insulin detemir. Glargin og detemir er opløsninger ved henholdsvis pH 4 og pH 7, mens NPH er en suspension og derfor kræver omhyggelig opblanding inden injektion. Efter injektion er NPH en suspension, glargine udfældes, mens insulin detemir forbliver opløst men bindes til albumin. Blandt voksne har man fundet, at detemir giver anledning til en signifikant lavere intraindividuel variation i insulinabsorptionen sammenlignet med NPH og glargin. De langtidsvirkende insulinanaloger bruges alle i forbindelse med basal-bolus insulinregime.

Blandingsinsuliner:

Blandingsinsulin er præfabrikerede insulinblandinger af henholdsvis hurtigt- og langtidsvirkende insulin. Den hurtigtvirkende insulin kan enten være human insulin eller en hurtigtvirkende insulinanalog. Den langtidsvirkende insulin udgøres enten af protaminkrystalliseret human insulin eller protaminkrystalliseret insulinanalog. Ved behandling med blandingsinsulin kan antallet af injektioner mindskes, idet insulinet dækker en længere periode, men behandlingen er mindre fleksibel, og der foreligger kun få undersøgelser, hvor effekten af behandling med blandingsinsulin sammenlignes med andre behandlingsregimer.

Behandlingsregimer.

Valg af insulinregime afhænger af barnets alder, varighed af diabetes, livsstilsfaktorer og familiens præferencer. Generelt bør insulinbehandlingen være så intensiv og fleksibel som muligt, men behandlingen skal også individualiseres, så den passer til det enkelte barns behov og dagligdag. Mange børn kan ikke få hjælp til insulingivning i daginstitution og skole, og det kan være nødvendigt at simplificere behandlingen, så der ikke gives insulin midt på dagen til frokost, men behovet dækkes af morgeninsulinet. MDI behandling og insulinpumpebehandling er de mest fysiologiske regimer, men specielt i remissionsfasen kan der være en tilfredsstillende blodglukose regulation ved 2 daglige injektioner, morgen og aften. De fleste regimer udenfor remissionsfasen indebærer dog hurtigtvirkende insulin til måltiderne og 1 eller 2 daglige injektioner af langtidsvirkende insulin.

Daglig insulindosis afhænger af:

Alder, vægt, pubertetsstadiet, diabetesvarighed, fødeindtag, fysisk aktivitet og metabolisk kontrol. Det er individuelt, hvor meget insulin et barn har behov for. Der skal give tilstrækkeligt insulin til at opnå en tilfredsstillende metabolisk kontrol uden risiko for alvorlig hypoglykæmi.

Tommelfinger regel for dagligt insulinbehov:

- Under remissionsfasen er insulinbehovet ofte < 0,5 IE/kg/døgn.
- Præpubertalt er insulinbehovet oftest 0,7-1.0 IE/kg/døgn
- I puberteten er behovet oftest mellem 1 og 2 IE/kg/døgn

Fordeling af insulindosis.

- Ved MDI bør den langtidsvirkende insulin repræsentere mellem 40-60 % af den daglige insulindosis og gives 1-2 gange i døgnet. Resten af insulinet gives som hurtigtvirkende insulin til måltiderne.
- Langtidsvirkende insulin kan gives som en eller to daglige doser.

Injektionssteder.

De almindeligste injektionssteder er følgende:

- Abdomen til hurtigtvirkende insulin.
- Femur og gluteal regionen til langtidsvirkende insulin

Ulemper ved injektioner.

- Lokale hudreaktioner
- Lipohypertrofi og lipohypotrofi forekommer hyppigt hos børn.
- Smerter ved injektion.
- Hæmatomer kan forekomme.

Insulin absorption.

Der er stor intra- og interpersonel variation i insulinoptagelsen, som kan påvirkes af følgende parametre:

- Alder, jo yngre, jo mindre subkutan fedt og dermed hurtigere absorption.
- Fedtmasse, jo mere fedt og lipohypertrofi jo langsommere optagelse.
- Insulindosis, jo større dosis jo langsommere absorption.
- Injektionssted, hurtigst på abdomen
- Subkutan versus intramuskulær injektion, hurtigere optagelse ved intramuskulær injektion.
- Fysisk aktivitet, hurtigere absorption ved fysisk aktivitet.
- Kropstemperatur, jo højere temperatur jo hurtigere optagelse.

Injektionsremedier.

Alle børn og unge, der ikke behandles med insulinpumpe, benytter en- eller flergangspenne til injektion. Flergangspenne kan give ½-1 enhed insulin ad gangen, mens engangspenne kan give 1 enhed.

Nålelængde.

Gennem de seneste år er insulinnåle blevet tiltagende kortere og tyndere. Til børn anbefales brug af 5-6, max 8 mm nåle, hvor risikoen for intramuskulær injektion er minimal.

Insuflon.

- Kan med fordel benyttes til børn med stikkeangst.
- Skal skiftes hver 3-4 dag
- For at undgå mulig interaktion mellem forskellige insulintyper, anbefales det ikke, at forskellige insulintyper gives på samme tid i insuflonet.

Insulinpumpebehandling.

Insulinpumpebehandling er den mest fysiologiske insulinbehandling, som kan afpasses efter mængden af kulhydrater i maden, aktuelle blodglukose og fysisk aktivitet. Nogle randomiserede og de fleste ikke-randomiserede studier har vist en forbedring i HbA_{1c} og en reduceret prævalens af alvorlig hypoglykæmi hos børn og unge.

Dawn fænomenet.

Dawn fænomenen hentyder til den blodglukosestigning, der specielt i puberteten, ofte ses tidligt på morgenen og medfører fastende hyperglykæmi. Årsagen til fænomenet er en øget natlig væksthormonsekretion, der medfører øget insulinresistens og øget hepatisk glukoseproduktion.

Tilstanden kan bedres ved:

- At give den langtidsvirkende insulin senere på aftenen
- At skifte fra NPH til langtidsvirkende insulinanalog
- At skifte til insulinpumpebehandling.

(ii) Tabletbehandling:

Tablet behandling er relevant til monogene diabetesformer samt type 2 diabetes. Hos børn med Kir6.2 eller Sur 1 mutationer, hvor genmutationen involverer kaliumkanalen, er der ofte behov for væsentlig højere doser af sulfunylurinstof i sammenligning med doserne til behandling af type 2 diabetes.

Til børn og unge med type 2 diabetes er første behandlingsvalg livsstilsændringer, derefter metformin, Hvis dette ikke er tilstrækkeligt lægges insulinbehandling oveni. Fra 18 års-alderen kan indledes kombinationsbehandling med andre orale antidiabetika.

iii. Ernæring (10).

Diætetisk behandling af børn og unge med diabetes, er en vigtig del af behandlingen, og de beskrevne anbefalinger gælder også for raske børn og unge i familien. Formålet med diætetisk behandling er, at skabe balance imellem kost, energiforbrug og insulinprofiler for, at optimere den glykæmiske kontrol og undgå senkomplikationer.

Organisation af diætetisk vejledning:

Så hurtigt som muligt efter diabetesdebut, og altid indenfor den første måned, bør der etableres kontakt til en klinisk diætist med pædiatrisk erfaring. Ved første møde bør der gives simple råd, og de efterfølgende uger reel oplæring. Kontakten til den kliniske diætist bør være 2 – 4 gange det første år og herefter årligt for, at identificere specifikke diætetiske problemstillinger. Kontinuerlig opfølgning ved en klinisk diætist er essentiel for behandlingen. Generelt bør diætetisk vejledning være individuel og tilpasset barnets alder og udvikling,

Metoder:

Der foreligger ingen randomiserede longitudinelle studier, der viser at en undervisningsmetode er bedre end en anden i forhold til diætvejledning. Det er vigtigt at vælge en metode, der passer til barnet og familien. Madpyramider og tallerkenmodeller er eksempler på anvendelige redskaber.

Energiindtag:

Ved diagnosetidspunktet har barnet ofte tabt sig, og appetitten og energiindtaget vil derfor være øget. Når barnet først har opnået en passende vægt, vil energiindtaget stabiliseres så optimal vækst og vægt oprettholdes. De givne kostråd bør være fleksible, og tilpasses barnets appetit og insulinregime og fysiske aktivitet. I forbindelse med puberteten øges energiindtaget hvilket kræver tilpasning af insulin doseringen. Et for stort energiindtag forårsager overvægt, det er især et problem hos pubertespiger med diabetes, som generelt er tykkere end ikke-diabetiske børn og unge. Diabetes teamet bør være opmærksomme på dette. Ved type 2 diabetes vigtigt at reducere energiindtaget mhp. væggtab.

Næringsstoffer:

Kulhydrater:

Hos børn bør kulhydrater samlet udgøre 50 – 55 % af det totale daglige energiindtag. Sunde kilder til kulhydrater er: fuldkornsbrød, fiberrige morgenmads produkter, bønner, linser, frugt samt grøntsager. Generelt bør sukroseindtaget hos børn og unge højst udgøre 10 % af det samlede daglige energiindtag. Drikkevarer sødet med sukrose kan medføre hyperglykæmi, og skal så vidt muligt undgås.

Kostfibre:

Det totale daglige indtag af kostfibre bør være 2,8 – 3,4 g pr indtaget megajoule (1000 kilojoule) Gode kilder til kostfibre er bælgrugter, frugt, grøntsager og fuldkorns brød og cerealier.

Fedt:

Fedtindtaget bør udgøre 30 – 35 % af det totale daglige energiindtag. Undersøgelser viser, at børn og unge med diabetes indtager mere fedt end anbefalingerne foreskriver.

Højest 10 % af det totale daglige energiindtag bør komme fra mættede fedt- eller transfedtsyrer. Kilder til mættet fedt er hovedsagligt fede animalske levnedsmidler.

10 – 20 % af det totale daglige energiindtag bør komme fra monoumættet fedt.

Højest 10 % af den totale daglige energiindtag bør komme fra polyumættet fedt.

For at øge mængden af umættet fedt, anbefales det at øge mængden af magert kød og fisk.

Proteiner:

Proteinindtaget bør udgøre 10 – 15 % af det totale daglige energiindtag. I den tidlige barndom bør indtaget være omkring 2 g / kg / dag og ved 10 års alderen omkring 1 g/kg/dag og herefter 0,8 – 0,9 g/kg/dg. Indtaget af vegetabilsk protein bør øges fra eksempelvis bælgfrugter. Gode kilder til animalsk protein er fisk, magert kød samt magre mejeriprodukter.

Vitaminer og mineraler:

Børn og unge med diabetes har samme ernæringsmæssige behov for vitaminer / mineraler samt antioxidanter som raske børn og unge. Supplement med ekstra vitamin / mineral / antioxidant tilskud anbefales ikke, med mindre der foreligger en specifik mangeltilstand.

Kulhydratvurdering:

Moderne kulhydrattælling fokuserer på at optimere den glykæmiske kontrol, og samtidig tillade maksimal fleksibilitet i valget af levnedsmidler. Ved forståelse af mønstre læres der at dosere insulin og ændre kulhydratmængder. Der udregnes en individuel kulhydrat - insulin ratio. Anvendelsen af glykæmisk indeks kan muligvis bidrage yderligere i forhold til optimering af den glykæmiske kontrol.

iv. Fysisk aktivitet (11).

Fysisk aktivitet medfører bedre kontrol af vægten, reduceret risiko for hjerte-karsygdomme, øget insulinfølsomhed og bedre livskvalitet. Børn/unge med diabetes bør have adgang til sport på lige vilkår med andre unge. Det kræver adgang til undervisning og vejledning fra et kvalificeret behandlerteam, som bør have skriftlige vejledninger tilgængelige.

Generelt vil fysisk aktivitet af længere varighed (>30 min) kræve justering af insulin og/eller kulhydratindtag

Eksplionsssport (sprint, vægtløftning, badminton) giver ofte højt blodglukose efter 30-60 min. og risiko for hypoglykæmi i timerne efter, mens længerevarende sport (fodbold, løb, cykling og svømning) ofte medfører vedvarende hypoglykæmi ½ til 1 time efter start.

Regulering af insulin:

Insulinfølsomheden vil være øget under, lige efter og helt op til 24 timer efter motion. Derfor kan det være nødvendigt at reducere insulindosis. Hurtigtvirkende insulin skal ofte reduceres med op til 25-75 % afhængig af type af motion, mens langtidsvirkende insulin efterfølgende ofte bør reduceres med 30-50%.

Specielt for pumpebrugere:

Pumpen kan afkobles under fysiske aktivitet, dog max. 2 timer. En anden mulighed er at beholde pumpen på og reducere basalraten med 50-70 % før, under og efter sport tilpasset den enkelte.

Kulhydratindtag:

Et måltid bestående af kulhydrater, fedt og protein bør indtages 3-4 timer før motion. Hypoglykæmi under sport kan forebygges ved indtagelse af en drik, der indeholder max. 6-8 % glukose. Større glukoseindhold kan medføre ventrikelretention og irriterer ventrikelslimhinden.

Er insulindosis ikke reduceret tilføres 1 -1,5 gram kulhydrat/kg/time afhængig af motionens intensitet.

Motion der varer mere end 1 time kræver både reduktion af insulindosis og tilføring af ekstra kulhydrater før, under og efter motion. Kortvarig eksplosionssport kræver sjældent ekstra kulhydrater før, men næsten altid efter.

Monitorering.

Der bør måles blodglukose før, lige efter og timer efter motion samt før sengetid for at forebygge hypoglykæmi. Er blodglukose > 14 mmol/l bør der testes for blod/urinketoner. Ved ketonuri/-æmi gives ekstra hurtigt-virkende insulin og motion afventes til blodglukose og ketonstoffer er normaliseret.

NB.

Visse former for sport kræver specialtilladelse for personer med diabetes (f.eks, dykning).

Insulin er på dopinglisten og kræver tilladelse fra anti-doping Danmark, hvis man dyrker sport på højere niveau.

v. Undervisning/uddannelse (12).

Undervisning er en væsentlig faktor i moderne diabetesbehandling. Undervisningens formål er, at give barnet/familien den nødvendige viden og færdigheder til at opnå egenomsorg, og gøre dem i stand til at gennemleve kriser og foretage nødvendige livsstilsændringer.

Undervisningen skal tillige sætte patienten/familien i stand til at bruge den tilegnede viden i praksis, sådan at de selv kan justere insulin afhængig af måltider (mængde og art), fysisk aktivitet og blodglukosemålinger. For at opnå dette, kræves et fortløbende undervisningsforløb, der er stilet til den enkelte person med diabetes, og som bør repeteres ved behov.

Alle børn og unge med diabetes, deres forældre og andre der drager omsorg for barnet bør inddrages i undervisningen og skal have let adgang hertil.

Undervisningen bør foretages af et multidisciplinært team og tilrettelægges med hensyntagen til barnets alder, familiens struktur, diabetesvarighed, modenhed, livsstil og kulturelle baggrund, og skal ske i et passende tempo. Undervisningen skal starte straks ved debut og bør suppleres med skriftlige vejledninger.

Undervisningsemner ved debut:

- Årsag til sygdommen, symptomer og diagnose. Vigtigt at fjerne skyld.
- Insulin, både insulintyper og virkningsmekanismer samt injektionssteder.
- Måling af blodglukose, Hvordan og hvornår måles. Normalværdier. Ønskede værdier ved diabetes
- Information om kost, motion, hypoglykæmi, ketoacidose og forholdsregler ved sygdom.
- Information om afdelingens diabetesteam, muligheden for akut telefonbistand og psykologhjælp
- Information om diabetesforeningen.
- Opfordring til at anvende diabetes identifikationskort/medaljon eller andet.

Fortløbende undervisningsemner:

- Patofysiologi, epidemiologi og diabetestyper.
- Insulin: egenproduktion, virkning, typer, absorption, variabilitet og justering af behandlingen.
- Kost.
- Mål for metabolisk kontrol.
- Hypoglykæmi: Symptomer, forebyggelse og behandling. Oplæring i brug af glucagon.
- Behandling i forbindelse med sygdom og/eller højt blodglukose
- Diabetisk ketoacidose; Symptomer, forebyggelse og behandling.
- Psykosociale problemer og etablering af relevant støtte.
- Mikro – og makrovaskulære komplikationer. Forebyggelse/risikofaktorer, screening og behandling.
- Motion, ferie og rejser.
- Rygning, alkohol og rusmidler.
- Skole, uddannelsesmuligheder og kørekort.
- Seksualitet, prævention, graviditet og fødsel.
- Opdatering på forskning.

Undervisningen kan foregå individuelt eller i grupper og undervisningsforløbet bør evalueres, således at det regelmæssigt vurderes om barnet opnår mål for glykæmisk kontrol og om den psykosociale belastning mindskes.

vi. Psyko-social omsorg (13).

Børn og unge vokser og udvikler sig og deres muligheder for selv at deltage i diabeteshåndteringen øges i takt med den individuelle motoriske, kognitive og emotionelle modningsproces. Flere studier viser, at forældredre involvering er nødvendig for at sikre sufficient egenomsorg og metabolisk kontrol langt ind i adolescence. Forældrene har derfor brug for tilstrækkelig viden og støtte fra et tværfagligt diabetesteam tilpasset barnets alder og udviklingstrin.

Der er voksende evidens for, at unge med diabetes har overhyppighed af psykiatriske lidelser herunder depression, spiseforstyrrelser, betydelige indlæringsvanskeligheder og at op til halvdelen af dysregulerede unge har en psykiatrisk diagnose og eller tilhører dysfunktionelle familier.

Psykosocial og adfærdsmæssig intervention kan øge compliance og bedre den glykæmiske kontrol. Der opnås bedst resultater når interventionen er familiebaseret – dvs. den involverer forældrene.

På basis af ovenstående har man konkluderet at psykosociale forhold er væsentlige faktorer i behandlingen af diabetes og det anbefales i ISPAD Guidelines 2006-2007 at: "Der skal findes ressourcer til at inkludere professionelle med ekspertise i børn og unges adfærdsmæssige og psykiske helbred i det tværfaglige team. Disse specialister skal omfatte psykologer og socialrådgivere."

Det tværfaglige team:

- Professionelle med ekspertise i psykologiske forhold skal være tilgængelige, ikke blot for patienterne og deres familie – men også for at yde support til diabetes teamet i diagnosticering og behandling af psykisk lidelse og adfærdsmæssige problemer.
- Der skal være let adgang til at konsultere psykiatere i tilfælde med svær psykiatrisk lidelse med behov for psykofarmaka.
- Alle medarbejdere med speciale indenfor psykologiske/socialle områder bør have undervisning i diabetes og dennes håndtering.
- Det tværfaglige diabetesteam skal arbejde for at opnå og opretholde regelmæssig, konsekvent og uafbrudt kontakt med patienter og deres familie. Når ambulante aftaler ikke overholdes eller er for sjældne skal andre kontaktformer være tilgængelige såsom telefon, e-mail etc.

Vurdering af udvikling.

- Vurdering af udviklingsmæssige fremskridt indenfor alle områder vedrørende livskvalitet (fysisk, intellektuelt, akademisk, emotionelt og socialt) bør rutinemæssigt udføres og livskvalitet (QoL) måles med valideret metode. Dette er specielt vigtigt når der forekommer indlæringsvanskeligheder. Ved mistanke om indlæringsvanskeligheder eller psykosociale vanskeligheder (f.eks. ADHD) skal skolen og PPR involveres. Specifikke diabetesbehandlingsplaner bør formuleres og foreligge i skriftlig form til brug i skolen og skolens personale skal undervises i håndtering af diabetes. ([link diab.dk](http://link.diab.dk))
- Der bør udføres rutinemæssig vurdering af den udviklingsmæssige tilpasning til og forståelse af diabeteshåndteringen, herunder diabetes relateret viden, evne til insulin justering, evne til at sætte egne mål og løse diabetesrelaterede problemer samt til at følge et insulinregime og evne til egenomsorg. Dette er specielt vigtigt i den sene barndom og inden adolescence, hvor mange unge diabetespatienter overtager ansvaret for egen diabetes håndtering uden at have den nødvendige modenhed.
- Identifikation af psykosociale problemer, spiseforstyrrelser, depression og andre psykiatriske lidelser bør finde sted ved regelmæssige screeninger. Disse regelmæssige vurderinger er specielt vigtige for unge som ikke opnår behandlingsmålene eller ikke virker velfungerende emotionelt eller socialt.

Forebyggende indsats:

- Det tværfaglige team skal stile imod at yde en forebyggende indsats for patienter og deres familier på vigtige trin i udviklingen; specielt i forbindelse med debut af diabetes og før puberteten.

- Det tværfaglige team skal stille imod at vurdere familiens generelle trivsel og diabetesrelateret trivsel (kommunikation, forældreinvolvering, support og ansvarsfordeling i relation til diabetes og egenomsorg) især når der er tegn på kulturelle, sproglige eller diabetesmæssige problemer.

Behandlingsmæssige tiltag:

- Evidensbaseret psykosocial, adfærdsmæssig eller psykiatrisk intervention skal være tilgængelig for patienter eller familier som er i konflikt, har uhensigtsmæssig kommunikation, oplever adfærdsmæssige eller psykiatriske vanskeligheder eller har compliance problemer som påvirker den glykæmiske kontrol.
- I rådgivning af unge mennesker og deres forældre kan forskellige metoder som f.eks. motiverende interviews være gavnlige.
- Unge bør opmuntres til at påtage sig stigende ansvar for deres diabetesbehandling men med en fortsat support og involvering fra forældrene. Overgangen til voksen diabetes ambulatoriet bør diskuteres og omhyggeligt planlægges og inddrage både den unge, forældrene og diabetes teamet i voksenambulatoriet i god tid inden overgangen finder sted.

4. Akutte komplikationer.

a. Hypoglykæmi (14).

Klinisk skelnes mellem asymptomatisk (biokemisk) hypoglykæmi, mild til moderat hypoglykæmi (insulinføling), som barnet selv bemærker og som større børn kan handle på og svær hypoglykæmi (insulintilfælde/insulinchok) med behov for hjælp fra andre. Definitionen af hypoglykæmi er en blodglukoseværdi på under 3,9 mmol/l.

Hypoglykæmi unawareness er den tilstand hvor patienten ikke registrer følingssymptomer og derfor er udsat for uvarslede tilfælde af svær hypoglykæmi. Hypoglykæmi unawareness forekommer sjældent hos børn, men helt små børn har pr. definition behov for hjælp.

Symptomerne på hypoglykæmi kan variere både individuelt og med alderen.

Behandling ved mild/moderat hypoglykæmi:

Mild til moderat hypoglykæmi hvor barnet er upåvirket behandles med 0,3 g kulhydrat/kg i form af druesukker/juice hvilket vil medføre en stigning i blodglukose på 2.5 – 3.6 mmol/l. Målet er BG på 5,6 mmol/l. Blodglukose kontrolleres efter 10- 15 minutter og hvis BG ikke er steget skal ovenstående gentages.

Alvorlig hypoglykæmi

Ved præhospitals behandling med bevidstløshed gives glukagon intramuskulært. I hospitalsregi behandles med glukose 10-30% intravenøst med en dosering på 200 – 500 mg /kg.

Forebyggelse af hypoglykæmi

Ved hvert besøg skal det registreres om barnet har haft insulintilfælde, insulinshock og antallet af målte lave blodglukoseværdier samt insulinfølinger skal vurderes. Ved ændring af behandlings regimer eller livsstil f. eks ved ændringer i kost eller motionsmønster skal insulinindosis justeres og blodglukose følges tæt. Hvis barnet eller den unge har flere uforklarlige svære hypoglykæmier skal alle aspekter af diabetesbehandlingen vurderes og anden underliggende sygdom mistænkes (Mb. Addison, spiseforstyrrelse)

Der bør foreligge skriftlig instruks til behandling og forebyggelse af hypoglykæmi i afdelingen og til udlevering til patienterne.

b. Diabetisk ketoacidose (15).

Diabetisk ketoacidose opstår pga. en kombination af lavt serum insulin og høje koncentrationer af modregulatoriske hormoner som resulterer i en accelereret katabolsk tilstand med øget glukoneogenese og glycogenolyse og nedsat perifer optagelse af glukose i lever, muskler og fedtvæv. Dette medfører øget lipolyse og hermed øget dannelse af ketonstoffer. Konsekvensen er hyperglykæmi, polyuri og heraf følgende tab af væske og elektrolytter samt metabolisk acidose.

Diabetisk ketoacidose ved diagnose af Type 1 diabetes er hyppigere hos små børn (< 5 år). Risikoen for diabetisk ketoacidose er hos børn med type 1 diabetes 1-10 % per patientår.

Definition af ketoacidose:

Blodglukose > 11 mmol/l

Venøs pH < 7.3 eller bikarbonat < 15 mmol/l

Ketonæmi eller ketonuri

Inddeling af ketoacidose i forskellige grader:

Mild: PH < 7.3 eller bikarbonat < 15 mmol/l

Moderat: PH < 7,2 eller bikarbonat < 10 mmol/l

Alvorlig: PH < 7,1 eller bikarbonat < 5 mmol/l.

Behandling af diabetisk ketoacidose.

Der bør altid foreligge en instruks for behandling af ketoacidose på enhver børneafdeling. I øvrigt henvises til DSBD's instruks vedrørende ketoacidosebehandling.

Forebyggelse af diabetisk ketoacidose

Børn og unge med type 1 diabetes samt deres familie skal være informerede om at insulinbehandling er livsvigtig for barnet og ikke må afbrydes, at blodglukosen kan stige selvom man ikke spiser og/eller kaster op samt at feber generelt øger insulinbehovet.

Ved ketoacidose skal patienten udredes for mulig underliggende sygdom og ved recidiverende tilfælde skal det afklares om der er psykosociale årsager til den mangelfulde insulinbehandling. Det kan eksempelvis dreje sig om spiseforstyrrelser, misbrug eller familiære problemer.

5. Diabetiske komplikationer (16)

Der er evidens for at optimeret diabeteskontrol reducerer risikoen for senkomplikationer. Studier tyder på at en periode med god kontrol har betydning for udviklingen af komplikationer senere i livet, den såkaldte "glykæmiske hukommelse", og selvom disse data ikke stammer fra pædiatriske studier understreger det vigtigheden af at opretholde en så optimal diabetesregulation som muligt i barne- og ungdomsårene. Flere studier har påvist at diagnosticering af diabetes i puberteten er associeret med en større risiko for udvikling af sen-diabetiske komplikationer sammenlignet med præpubertal diagnose og dette bør afspejle sig i planlægning af komplikationsscreeningsprogrammet.

a. Retinopati:

Retinopati påvises sjældnere hos børn og unge med diabetes sammenlignet med voksne. I en kohorte af diabetesbørn med gennemsnitlig diabetesvarighed på 6 år og HbA1c på 8,7 % fandtes begyndende retinopati hos 8 % af børn under 11 år og hos 12 % af de ældre børn.

Der er ikke epidemiologiske holdepunkter for at angive præcist tidspunkt og interval for retinopatiscreening. Det anbefales pragmatisk at der foretages årlig øjenscreening efter to års diabetesvarighed hos børn der har fået diagnosticeret diabetes i puberteten, og efter 5 års diabetesvarighed (dog senest som 11-årig) hos præpubertalt diagnosticerede børn. Hvis patientens diabetes er dysreguleret eller hvis der er tegn på begyndende øjenbaggrundsforandringer, foretages hyppigere screening, typisk hver 3.-12. måned. Screeningsmetoden bør være fundusfoto, idet oftalmoskopisk screening er mindre sensitiv til påvisning af retinopati. I tilfælde af fremskredne retinopatiforandringer kan laserbehandling anvendes, og der henvises i øvrigt til kliniske retningslinjer for diabetisk øjensygdom desangående.

b. Nefropati:

Screeningsmetoden og grænseværdierne for normo/micro/macro-albuminuri adskiller sig ikke fra den voksne patient og der henvises til de kliniske retningslinjer for dette. Opsamling af døgnurin hos børn vil imidlertid oftere volde problemer og være forbundet med fejlkilder og urin/albumin ekskretionsratio på morgenurin kan derfor anbefales. Ved påvisning af albuminuri ved gentagne undersøgelser hos børn med kort diabetesvarighed må anden årsag end diabetes overvejes og udredes (f. eks. IgA nefritis).

Heller ikke for nefropatiscreening er der valide data der understøtter et præcist screeningsprogram. Det anbefales pragmatisk at der foretages årlig undersøgelse for albuminuri efter to års diabetesvarighed hos børn der har fået diagnosticeret diabetes i puberteten, og efter 5 års diabetesvarighed (dog senest som 11-årig)

hos præpubertalt diagnosticerede. I tilfælde af dysreguleret diabetes, hypertension eller tidligere påvist albuminuri bør hyppigere screening (hver 6-12 måned) foretages.

Fejlkilder til albuminuri ved børn inkluderer dysreguleret diabetes, nylig moderat til hård fysisk aktivitet, aktuell eller nylig febril sygdom, urinvejsinfektion og udflåd og diagnosen bør stilles ved gentagne undersøgelser, f. eks. påvisning af albuminuri ved 2 af 3 undersøgelser indenfor 3-6 måneder.

c. Neuropati

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.

d. Makrovaskulære komplikationer

Forekomst af makrovaskulære komplikationer eller symptomer herpå er yderst sjældne hos børn og unge og indsatsen bør rettes mod risikofaktorerne tobaksrygning, forhøjet blodtryk og dyslipidæmi.

Det er indlysende at børn og unge med diabetes ikke bør starte på tobaksrygning, og hos patienter der ryger bør der gøres en vedvarende og energisk indsats for at motiverer til rygestop.

Blodtryk

Der foreligger normalområder for både ambulatorieblodtryk og døgnblodtryk hos børn. Indikationen for døgnblodtryksmåling adskiller sig ikke fra voksne diabetespatienter og inkluderer mistanke om white coat hypertension og diskrepans mellem tegn på organskade og blodtryk (f.eks. albuminuri eller fundus hypertoni og normotension). Der er dokumentation for at ACE-inhibitor behandling sænker blodtrykket og reducerer urin albuminudskillelse hos børn. Man må dog overveje indikationen nøje, idet børn der sættes i behandling må forventes at skulle behandles i mange år frem, og at eventuelle bivirkninger relateret hertil ikke er kendte. Også ARB kan anvendes, men dokumentationen er mindre.

Dyslipidæmi

Det er veldokumenteret at dyslipidæmi hos børn og unge er associeret til øget forekomst af aterosclerotiske komplikationer senere i livet. Mens livsstilsintervention naturligvis bør anbefales, er der ikke valide data der dokumenterer effekt af tidlig intervention i form af medikamentel kolesterolsænkende behandling. Skemaer til risikostratificering kan ikke anvendes hos børn, og den traditionelt anvendte 10-års risiko for udvikling af kardiovaskulært event giver ikke mening hos børn og unge. Indikation for behandling må bero på en individuel afvejning der inkluderer graden af dyslipidæmi, den familiære disposition og øvrige kardiovaskulære risikofaktorer indtil resultatet fra pågående kontrollerede studier foreligger. I Danmark er pravastatin og atorvastatin godkendt til behandling af børn med dyslipidæmi, mens ezetimibe kan anvendes af børn over 10 år. Der er ikke fundet holdepunkter for specifikke bivirkninger ved lipidsænkende behandling af børn og unge, specielt er der ikke fundet forstyrrelser i relation til vækst, kønshormoner eller andre endokrine systemer. Muskelsmerter er, som hos voksne, den mest rapporterede bivirkning (17).

Screening for dyslipidæmi bør starte ved 12 års alderen. Ved normal undersøgelse kan screening gentages efter 5 år. Hos patienter med familiær disposition til dyslipidæmi eller tidlig kardiovaskulær sygdom, bør screening foretages ved diagnosetidspunktet og herefter en gang årligt .

e. Fødder (18)

For børn og unge med diabetes anbefales en årlig screening for at opdage tidlige tegn på forandringer i fødderne og forebygge disse med korrekt behandling og vejledning. Screening foretages fra barnet er ca. 12 år og udføres af behandler fra diabetesteam eller pædiatrisk ambulatorium.

Barnets/den unges evne til at føle vibration undersøges med biothesiometer. Berørings og kutan smertesans undersøges med monofilament/10g. Ved tegn på forandringer i fødderne henvises til fodterapeut som forestår videre udredning, behandling og undervisning. Der ydes tilskud til behandling hos statsaut. fodterapeut med henvisning fra læge.

Fodterapeutens udredning kaldes en fodstatus og bør indeholde:

- Objektiv undersøgelse med palpering af fodpuls og vurdering af hud, underhud og negle. Årsag til objektive fund vurderes.

- Neurologisk undersøgelse for at opdage neurologiske forandringer i fødderne.
- Gangfunktionsanalyse og objektive undersøgelser
- Skokontrol og skovejledning.
- Vejledning i egenomsorg

Fodstatusundersøgelse sammenholdes og relevant behandling og undervisning sættes i værk. En fodterapeut laver opfølgende fodterapi, fodindlæg og ortonyxibehandling.

En ortopædkirurg bør være med i ordination af indlægsbehandling til børn og skal være med til ordination af ortopædisk fodtøj til børn og unge

6. Associerede autoimmune sygdomme (19).

Børn og unge med type 1 diabetes har en øget risiko for at udvikle andre autoimmune sygdomme, hyppigst autoimmun thyreoiditis og cøliaki, og associerede endokrinopater ses hyppigst hos patienter med HLA genotypen HLA-DR3.

Thyreoideasygdomme.

Cirka 25 % af børn med diabetes har positive anti-thyroid peroxidase og/eller anti-thyroglobulin antistoffer i det første år efter diabetesdebut. Børnene udvikler hyppigst hypothyreoidisme, men kan også udvikle hyperthyreoidisme.

Hypothyreoidisme:

Primær hypothyreoidisme ses hos 2 – 8 % af børn med type 1 DM. Sygdommen ses hyppigst hos piger, og er hyppigst i puberteten. Antithyroid antistoffer ved diabetesdebut øger risikoen for senere hypothyreose.

Hyperthyreoidisme:

Primær hyperthyreoidisme er betydelig sjældnere end hypothyreoidisme, men forekommer hyppigere end i normalbefolkningen. Tilstanden er forårsaget af enten Grave's eller Hashimoto's thyreoiditis.

Screening:

Alle børn og unge med type 1 diabetes bør løbende screenes for thyreoideasygdom.

- Ved diabetesdebut måles antistoffer mod thyreoideaperoxidase og thyroglobulin og TSH når den metaboliske kontrol er under kontrol
- Ved symptomer og ved årsstatus måles TSH
- Ved eleveret TSH måles thyroxin (T4) og evt. trijodthyronin (T3).
- Ved supprimeret TSH måles thyroxin (T4) og evt. trijodthyronin (T3). Suppler med thyroidea receptor antistoffer (TRAB)

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 befolkningen. Cøliaki ses formentlig hyppigere ved tidlig diabetesdebut og oftest i løbet af barnets første år med diabetes.

Diagnose: Positive cøliakirelaterede autoantistoffer kombineret med tyndtarmsbiopsi, hvor histologien viser krypthypertrofisk villusatrofi.

Screening:

Alle børn og unge med type 1 diabetes bør screenes for cøliaki:

- Ved diabetesdebut, årligt de første fem år og herefter hvert andet år og ved symptomer.
- Der bestemmes IgA vævstransglutaminase antistof og/eller IgA endomysium antistof. Begge antistoffer har en diagnostisk sensitivitet og specificitet på 95-100%, dog lavere hos børn under 2 år. Til lige måles total IgA, da børn med IgA mangel har negative screeningsprøver og samtidig en øget risiko for cøliaki. Hos patienter med IgA mangel skal der i stedet måles vævstransglutaminase – eller gliadin IgG antistoffer (har dog en lavere sensitivitet og specificitet).
- Ved let til moderat forhøjede cøliakiantistoffer og ingen symptomer bør der foretages en konfirmatorisk antistoffest efter 3 – 6 måneder.
- Ved positive antistoffer skal der foretages tyndtarmsbiopsi. Vigtigt at der gives rigelig gluten optil biopsitagningen.

Andre autoimmune sygdomme:

Vitiligo: Pigmentforstyrrelse karakteriseret ved hvide hudskjolder. Ses med øget hyppighed - ca. 6 % - hos børn med diabetes. Ingen behandlingsmuligheder.

Primær binyrebarkinsufficiens: Op til 2 % af patienter med type 1 diabetes har binyrebark autoantistoffer. Normalt ingen symptomer. Kombinationen af diabetes og Addisons sygdom ses hyppigst ved Autoimmun Polyglandulær syndrom (APS 1 og 2).

7. Akut sygdom (20).

Generelt er børn og unge med diabetes ikke mere akut syge end andre børn og unge.

Sygdom, specielt associeret med feber øger blodglukoseniveauet pga. større koncentration af stresshormoner, hvilket resulterer i insulinresistens og dermed større risiko for DKA.

Der er ofte behov for at øge insulindoser flere dage før og flere dage efter en infektionssygdom.

Organisation.

Barnet/den unge og forældre bør have adgang til testmaterialer til måling af blodglukose og urin/blodketoner samt glukagon og have modtaget både skriftlig og mundtlig information om forholdsregler i forbindelse med sygdom. De bør have adgang til at kontakte behandlesystemet døgnet rundt i tvivlspørgsmål.

Flere målinger:

Der bør måles blodglukose ca. hver 3-4 time døgnet rundt og helst superviseret af en voksen.

Der testes samtidig for ketoner enten i blod eller urin.

Behandling:

Sygdom og hyperglykæmi:

Hyperglykæmi og feber øger væsketabet og det er vigtigt at erstatte dette. Ved højt blodglukose med sparsomme ketoner gives insulin svarende til 5-10 % af døgndosis hver 2.-4. time eller hyppigere afhængig af blodglukose, ketoner samt hvor længe barnet har været sygt.

Ved højt blodglukose og moderat til højt indhold af ketoner i blod/urin gives insulin svarende til 10-20 % af døgndosis ca. hv. 2.-4. time. Hvis blodglukose falder til under 10 mmol/l kan der suppleres med glukoseholdige væsker for at undgå hypoglykæmi. Ved længerevarende sygdom kan basalinsulinen øges.

Sygdom uden hyperglykæmi:

Sygdom med opkastning og diarre giver ofte lavt blodglukose pga. mindre kulhydratindtag, dårlig optagelse og forsinket ventrikeltømning, og kræver ofte mindre insulin, men insulin må aldrig helt undlades.

Hvis appetitten er lille kan man forsøge med glukoseholdige væsker og let fordøjeligt mad.

Kvalme og opkastning kan ofte forveksles med gastroenteritis men kan være tegn på DKA.

Ved opkastninger er der ofte behov for indlæggelse og intravenøs behandling.

Vær altid opmærksom på symptomer på dehydrering.

Børn der behandles med insulinpumpe kan under sygdomsperioder lettere regulere basalinsulinen efter behov, men der kræves fortsat nøje overvågning af både blodglukose og blod/urinketoner.

Familien skal kende forholdsregler ved sygdom og være undervist i:

- DKA – udvikling og behandling.
- Behandling af højt og lavt blodglukose.
- Aldrig stoppe insulinbehandling helt.
- Altid mistænke DKA ved kvalme og opkastning.

Henvendelse til behandlerteamet hvis:

- Sygdomsårsagen er ukendt
- Der er udtalt vægttab
- Opkastningerne ikke aftager efter nogle timer
- Blodglukose ikke falder trods behandling med ekstra insulin
- Blodglukose ikke kan holdes over 3,5mmol/l
- Blod/urinketoner trods behandling ikke svinder eller blodketoner > 3,0

- Almentilstand forværres

8. Operative indgreb (21).

Formålet med behandlingen er at sikre nær-normale blodglukoseværdier og samtidig minimere risikoen for hypoglykæmi under den kirurgiske procedure. Hyperglykæmi øger risikoen for per- og postoperative komplikationer, herunder sår-infektioner. Smerte forbundet med den kirurgiske behandling og traumet fra kirurgien per se øger insulinresistensen. Selv mindre indgreb som anlæggelse af venflon giver målbar øgning i insulinresistensen. Patienten er fastende pre-, per- og postoperativt, hvilket øger risikoen for hypoglykæmi og anæstesiens ophæver naturligvis muligheden for insulinfølgings symptomer.

Nedenstående er baseret på konsensus-guidelines i mangel på kontrollerede kliniske studier.

Peroperativ blodglukose kontrol

Der tilstræbes en optimeret metabolisk kontrol før operation og elektive kirurgiske indgreb udsættes i tilfælde af svær dysregulation.

Kirurgisk behandling af børn med type 1 diabetes bør foregå på hospital. Elektive operationer programsættes tidligst muligt på operationsdagen. To timer forud for større kirurgiske indgreb startes glukoseinfusion (glukose 5 % tilsat kalium og evt. natriumklorid efter afdelingens instruks, infusionshastighed 4-5 ml/kg/time). Det er ikke muligt evidensbaseret at angive et præcist mål for det peroperative blodglukoseniveau. ISPAD anbefaler blodglukoseniveau på 4,5 – 6 mmol/l baseret på studier hos voksne. Vigtigst er det dog at undgå svær hypoglykæmi og anbefalingen kan derfor sættes højere til f.eks. 6-12 mmol/l. Dette kræver hyppige blodglukosemålinger (hver 30 - 60 minut). Kontinuerlig blodglukosemåling er endnu ikke pålideligt nok til peroperativ monitorering. Insulin kan gives som refrakte doser, men kan med fordel gives som infusion på infusionspumpe efter afdelingens instruks. Insulindosis på 0,05ie/kg/time kan anvendes, men kan øges ved stort insulinbehov. Også fastende patienter har behov for insulininfusion for at undgå diabetisk ketoacidose. Truende hypoglykæmi behandles derfor med øget glukoseinfusion og ikke med ophør af insulin.

Det er vigtigt at være opmærksom på at tilstedeværelsen af en præcis instruks er essentiel men ikke tilstrækkelig, og at grundig og vedvarende instruktion af det overvågende personale pre-, per og postoperativt er af største vigtighed.

Når patienten kan spise og drikke overgås til behandling med subkutan hurtigtvirkende insulin i refrakte doser. Blodglukosemål i den postoperative periode anbefales pragmatisk til 5-10 mmol/l.

9. Adolescensproblematik (21).

a. Alkohol – Rygning – Rusmidler.

Unge med diabetes bør informeres om risici og forholdsregler i forbindelse med indtagelse af alkohol og rusmidler, samt konsekvenser i forbindelse med rygning.

Informationerne bør gives med forståelse for at forbud og skræmmekampagner ikke forebygger, hvorimod undervisning og vejledning bør gives så den unge forstår risici og bliver i stand til at handle fornuftigt.

Den unge informeres om at:

- undgå rygning pga. den betydelige risiko for hjerte-karsygdomme ved diabetes. Tilbud om hjælp til evt. rygestop bør være tilgængelig.
- undgå at drikke så meget at symptomer på hypoglykæmi negligeres. Den unge skal kende risikoen ved hypoglykæmi kombineret med alkohol.
- måle blodglukose og evt. spise kulhydrater før sengetid efter indtagelse af alkohol for at forebygge hypoglykæmi om natten.
- symptomer på hypoglykæmi let forveksles med beruselse.
- opkastning efter alkoholindtag kan være begyndende DKA.
- rusmidler kan påvirke dømmekraften og blodglukosekontrollen og være vanedannende.
- hash kan medføre ændrede spisevaner – mange taber appetitten.

b. Prævention.

Unge piger med diabetes bør informeres om vigtigheden af planlagte graviditeter. Dårlig metabolisk kontrol omkring konceptionen øger risikoen for medfødte malformationer, spontane aborter og neonatal død.

Fra puberteten bør diabetesteamet undervise om disse forhold og spørge ind til eventuel seksuel aktivitet, således at uplanlagte graviditeter kan undgås.

Der bør eksistere et tæt samarbejde mellem diabetesteamet og erfaren gynækolog.

Hvis den unge er seksuelt aktiv bør teamet tilråde brug af antikonception. Det kan dreje sig om barrieremetoden (kondom), oral antikonception (p-piller, mini-piller), og spiralbehandling.

Det er vigtigt, at gøre de unge opmærksomme på at kun kondomer beskytter mod seksuelt overførte infektioner, f.eks. HIV og herpes.

Oral antikonception.

- Lav-dosis østrogenpræparater (< 50 µg ethinyløstradiol) bør benyttes.
- Mini-piller, der udelukkende består af progesteron, er mindre effektive, hvis den unge har et uregelmæssigt liv og derfor ikke får tabletterne på det rigtige tidspunkt.
- behandling med p-piller kan medføre vægtstigning og øget insulinresistens.

c. Transition fra Børne- til voksenregi.

Transition er betegnelsen for den planlagte proces, som fører en ung person med en kronisk sygdom fra det børne- og familiecentrerede behandlingssystem på en børneafdeling til den voksenorienterede behandling i et voksenambulatorium.

Processen skal involvere både det pædiatriske team og teamet fra voksenambulatoriet. Der bør være mulighed for kommunikation mellem behandlingsstederne og deres respektive journaliseringssystemer.

Der er en reel risiko for at unge tabes i løbet af transitionen og dette kan medføre øget risiko for akutte komplikationer og senkomplikationer samt øget mortalitet.

- Den unge henvises til et behandlingssted for voksne som er i stand til at yde den nødvendige diabetesmæssige service til unge voksne.
- Det anbefales at etableres et fælles adolescens team med medlemmer fra begge professionelle teams, der arbejder sammen for at facilitere transitionsprocessen for både patienten og dennes familie.
- Der kan udnævnes en specifik person (behandler) som kan bevæge sig imellem pædiatrisk team og voksteamet og som kan følge den unge fra pædiatrisk regi til voksenambulatoriet. Alternativt kan en behandler fra det pædiatriske team bære ansvaret for forbindelsen.
- Overgangen skal diskuteres med den unge og dennes forældre i god tid forud for overgangen. Det bedste tidspunkt for denne bestemmes af de to teams i fællesskab og afhænger af den unges modenhed, familiens præferencer og af begge ambulatoriers tilbud og ressourcer. Det anbefales, at der er stor fleksibilitet vedrørende alder ved transition, da de individuelle unges psykosociale forudsætninger og behov er meget forskellige.
- Der skal udfærdiges en individuel transitionsplan indeholdende kliniske oplysninger vedrørende den unges diabetesmæssige fortid, regulation, komplikationer, co-morbiditet og andre relevante oplysninger som kan have indflydelse på den fortsatte behandling af patienten.
- Relevante oplysninger vedrørende patientens behandling bør være tilgængelige for begge teams for at lette kommunikationen mellem alle, som er involverede i behandlingen af den unge herunder også patientens egen læge.
- Det skal sikres at der ikke opstår et behandlingsmæssigt hul i perioden fra den unge forlader det pædiatriske regi og indtil vedkommende første gang møder i voksenambulatoriet.
- Den unge skal have en navngivet kontaktperson. Kontaktpersonen er ansvarlig for at kontakte den unge hvis denne udebliver fra de første kontroller i voksenambulatoriet.

10. Referencer.

1. Ole Andersen, Birthe Olsen, Lars Peter Hansen, Jørgen Kreutzfeldt. Kvalitetssikring af behandlingen af insulinkrævende diabetes mellitus hos børn og unge. Klaringsrapport, Ugeskrift for læger; 1999;2.
2. 8. Dansk Børnediabetes Database. Landsdækkende klinisk database for børn og unge med diabetes under 18 år. Årsrapport 2007. Status efter de første 11 år. <http://www.kliniskedatabaser.dk/doks/DSBDAarsrapport2007.pdf>
3. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Definition, epidemiology, diagnosis and classification. Maria Craig, Andrew Hattersley, Kim Donaghue. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:3-12.
4. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al (2009) New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Care 32: 1384-1390
5. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al (2008) Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. Diabetes. 57: 1034-1042
6. ISPAD Concensus Guidelines 2009, The delivery of ambulatory diabetes care Pihoker C, Forsander G, Wolfsdorf J, Klingensmith GJ. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:58-70.
7. http://www.diabetes.dk/Livet_med_diabetes/Barn_med_diabetes/~/_media/Files/Diabetes.dk/Forskning/Skoleliv/Skoletema.ashx
8. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Assessment and monitoring of glycemic control Marian Rewers, Catherine Pihoker, Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Peter Swift, Georgeanna J. Klingensmith. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:71-81.
9. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Insulin treatment Hans-Jacob Bangstad, Thomas Danne, Larry C Deeb, Przemyslaw Jarosz-Chobot, Tatsuhiko Urakami, Ragnar Hanas. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:82-99.
10. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Nutritional management Carmel Smart, Ellen Aslander-van Vliet, Sheridan Waldron. Ed. Peter Swift. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:100-117.
11. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Exercise. Kenneth Robertson, Peter Adolfsson, Gary Scheiner, Ragnar Hanas, Michael C Riddell. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:154-168.
12. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Diabetes Education. Peter GF Swift. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:51-57.
13. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Psychological issues. Alan M. Delamater. Ed. Peter Swift. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:175-184.
14. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Hypoglycemia. Alan M. Delamater. Ed. Peter Swift. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:175-184.
15. ISPAD Concensus Guidelines 2009, Diabetic ketoacidosis. Joseph Wolfsdorf, Maria E Craig, Denis Daneman, David Dunger, Julie Edge, WR Warren Lee, Arlan Rosenbloom, Mark A Sperling, Ragnar Hanas. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:118-133.

16. ISPAD Concensus Guidelines 2009. Microvascular and macrovascular complications. Kim Donaghue, Francesco Chiarelli, Daniela Trotta, Jeremy Allgrove, Knut Dahl-Jorgensen. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:195-203.
17. D.M Maahs, R.P Wadwa, F. Bishop , S.R. Daniels, M. Rewers, G. Klingensmith. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat ?. J Pediatr 153; (2008): 458-465.
18. International Consensus on the Diabetic Foot 2007
American Diabetes Association Position Statement. Foot care. Diabetes care 2009;s.36 - s38.
19. ISPAD Concensus Guidelines 2009. Other complications and associated conditions
Olga Kordonouri, Ann M Maguire, Mikael Knip, Edith Schober, Renata Lorini, Reinhard W Holl, Kim C Donaghue. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:204-210.
20. ISPAD Concensus Guidelines 2009. Sick day management.
Stu Brink, Lori Laffel, Supawadee Likitmaskul, Li Liu, Ann M Maguire, Birthe Olsen, Martin Silink, Ragnar Hanas. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:146-153.
21. ISPAD Concensus Guidelines 2009. Management of children with diabetes requiring surgery or fasting.
Peter Betts, Stu Brink, Martin Silink, Peter Swift, Ragnar Hanas. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:169-174.
22. ISPAD Concensus Guidelines 2009. Adolescence. John Court, Fergus Cameron, Kristina Berg-Kelly, Peter Swift. Published in Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:185-194.