

Svensk Förening för Pediatrisk Endokrinologi och Diabetes

Stadieindelning av typ 1 diabetes hos barn och ungdomar och råd vid uppföljning av barn med positiva autoantikroppar men ännu ej klinisk typ 1- diabetes diagnos

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024. Chapter 2. *Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes*

Michael J. Haller, Kirstine J. Bell, Rachel E.J. Besser, Kristina Casteels, Jenny J. Couper, Maria E. Craig, Helena Elding Larsson, Laura Jacobsen, Karin Lange, Tal Oron, Emily. Sims, Cate Speake, Mustafa Tosur, Francesca Ulivi, Anette-G. Ziegler, Diane K. Wherrett, M. Loredana Marcovecchio.

HormResPaediatr 2024;97:529–545 DOI: 10.1159/000543035

www.ispad.org

Den svenska texten har tagits fram på uppdrag av NAG diabetes/NPO endokrinologi. SFPED har representerats av Frida Sundberg, Marie Fredriksson, Karin Åkesson och Helena Elding Larsson. Övriga medverkande i skrivgruppen har varit Jessica Melin, Karin Filipsson och Jan Eriksson.

Introduktion:

Ett ökande antal personer provtas av olika anledningar avseende diabetesrelaterade autoantikroppar. Provtagning kan till exempel ha gjorts inom ramen för studier eller som del i en sjukdomsutredning. Oavsett varför prover tagits behöver personer som visar sig bära på diabetesrelaterade autoantikroppar följas upp i sjukvården. Nationell arbetsgrupp diabetes (NAG) publicerar därför dessa råd avseende uppföljning av barn med positiva diabetesrelaterade autoantikroppar.

Autoantikroppar mot betacellsantigen är markörer för den betacellsautoimmunitet som kan leda till typ 1-diabetes. De fyra autoantikroppar vi idag mäter rutinmässigt vid diabetesdebut är riktade mot insulin (IAA), glutamatdekarboxylas (GADA), insulinoma associerat protein 2

(IA-2A) och Zinktransportör T8 (ZnT8). Alla dessa fyra kan i olika kombinationer föregå klinisk typ1-diabetes.

Autoantikroppar kan uppkomma så tidigt som vid 6 månaders ålder, men serokonversion kan ske när som helst under barndomen. En enstaka autoantikropp kan vara ett första tecken som följs av fler autoantikroppar, medan 2 eller fler konfirmerade autoantikroppar idag anses som ett tidigt stadium av sjukdomen. Denna prekliniska period med pågående autoimmunitet kan vara från 2 månader upp till 20 år. De yngsta barnen har oftare ett snabbare förlopp än lite äldre barn.

Uppföljning av barn med pågående autoimmunitet bidrar till en möjlighet till tidig diagnos med lägre HbA1c, mindre risk för allvarliga symptom inklusive ketoacidosis och - enligt vissa studier – ett lägre HbA1c upp till 5 år efter diagnosen. Barn som följs kan även ges möjlighet att delta i studier avseende prevention. Samtidigt kan det skapa oro att veta att man har ett tidigt stadium av en allvarlig sjukdom. Därför är det av yttersta vikt att uppföljning och stöd ges på ett sätt som hjälper och gagnar familjerna. ISPAD har nyligen publicerat riktlinjer för uppföljning av barn med betacellsautoantikroppar. Detta dokument bygger på ISPADs guidelines.

Stadieindelning typ 1-diabetes

Stadieindelning ska utföras på alla med minst 2 olika autoantikroppar. Glykemisk stadieindelning skall göras med minst två olika metoder.

Stadium 1: Barn med konfirmerade (två olika mättillfällen), multipla (dvs två eller fler), autoantikroppar (mätta med två olika metoder), inga symptom och normal glukostolerans

Stadium 2: Barn med konfirmerade, multipla autoantikroppar, inga symptom men med nedsatt glukostolerans. Definitionen på nedsatt glukostolerans är:

- Faste p-glukos 5,6–6,9 mmol/L
- 120 min p-glukosvärde efter oral glukosbelastning (OGTT) mellan 7,8–11,0 mmol/L
- 30, 60 och/eller 90-minuters p-glukosvärde vid OGTT $\geq 11,1$ mmol/L
- HbA1c 39–47 mmol/mol OBS! vid ett HbA1c ≥ 43 bör stadium 3 typ 1-diabetes ha uteslutits, ffa på de yngre barnen som kan ha ett måttligt förhöjt HbA1c vid en tidig diagnos. Finns symptom ska stadium 3 misstänkas.

Som komplement till ovanstående kan CGM under 10–14 dagars mätning med $>7,8$ mmol/L mer än 10% av tiden stärka bedömningen att det rör sig om stadium 2

För att barn ska anses vara i stadium 2 ska minst två av ovanstående kriterier vara uppfyllda. Helst ska OGTT och/eller CGM-kurva ha utförts.

Stadium 3: Klinisk insulinberoende typ 1-diabetes med eller utan symptom

Vid avsaknad av symptom ska diagnosen verifieras med minst 2 upprepade provtagningar.

- Slumpmässigt p-glukos $\geq 11,1$ mmol/L **med symptom** eller

- Två oberoende slumpmässiga p-glukos $\geq 11,1$ mmol/L **utan symptom** och/eller
- 120 min glukosvärde efter OGTT $\geq 11,1$ mmol/L och/eller
- Fastande p-glukos $\geq 7,0$ mmol/L och/eller
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol

Alla glukosvärden anges som venösa plasmaglukos.

Testning av autoantikroppar: när räknas de som positiva?

Autoantikroppar (en enda eller multipla) ska bekräftas i ett nytt prov, gärna med en annan metod.

Autoantikroppar före 9 månaders ålder kan spegla mammans autoantikroppar. Dock kan barn utveckla egna autoantikroppar från 6 månaders ålder och då ses ofta ett snabbt förlopp. Hittar man autoantikroppar hos ett barn under 1 års ålder ska dessa betraktas som barnets egna autoantikroppar tills motsatsen är bevisad (t ex genom att bekräfta att mamman har samma autoantikroppar och att titrarna hos barnet sjunker vid nästa blodprov).

Uppföljning av autoantikroppspositivitet

Uppföljning av autoantikroppspositiva ska göras av sjuksköterskor/läkare med kännedom om typ 1-diabetes olika stadier hos barn.

Familjen ska få skriftlig och muntlig information när en eller flera autoantikroppar har bekräftats. Denna ska ges både till vårdnadshavare och åldersanpassat till barn.

Singelpositiva:

Uppföljning ska ske av personal med kännedom om typ 1-diabetes olika stadier hos barn. Provtagning kan ske på t ex vårdcentral med svar till den läkare/sjuksköterska som ansvarar för uppföljningen och telefonsvar kan ges. Information om symptom på klinisk typ 1-diabetes ska ges.

Upp till 3 års ålder: Upprepad provtagning: autoantikroppar och HbA1c var 6:e månad till 3 års ålder, därefter enligt algoritm från 3 år.

Från 3 års ålder: Upprepad provtagning av autoantikroppar och HbA1c en gång om året i 3 år, dock längst till och med det år barnet fyller 18 år, därefter ingen fortsatt uppföljning.

Multipelpositiva:

Uppföljning sker primärt inom barnsjukvården men lokala alternativ kan förekomma. Både stadium 1 och stadium 2 ska följas av sjuksköterska/läkare med specifik kunskap om typ 1-diabetes olika stadier. Stadium 1 kan följas på allmän barnmottagning med tillgång till barndiabeteskonsult medan stadium 2 följs inom barndiabetesteamen.

Upp till 3 års ålder:

Muntligt besked fysiskt/digitalt/per telefon och skriftlig information ges.

- HbA1c och slumpmässigt p-glukos var 3:e månad. Blodsockermätare i hemmet med information om när blodsocker ska mätas. Frikostighet med 7–10 dagars CGM.

3–9 års ålder:

Stadieindelning (stadium 1 eller 2) enligt kriterier ovan. Glykemisk stadieindelning skall göras med minst två olika metoder.

Muntligt besked fysiskt/digitalt/per telefon och skriftlig information ges.

- Stadium 1: HbA1c och slumpmässigt p-glukos var 6:e månad. Blodsockermätare i hemmet med information om när blodsocker ska mätas. Om HbA1c stiger till ≥ 39 mmol/mol eller upprepat slumpmässigt venöst p-glukos $\geq 7,8$ (kapillärt $\geq 8,2$) mmol/L sätts en CGM 7–10 dagar, alternativt görs en OGTT. Om stadium 2 diagnosticeras, görs övergång till algoritm för detta stadium.
- Stadium 2: HbA1c och slumpmässigt p-glukos var 3:e månad. Blodsockermätare i hemmet med information om när blodsocker ska mätas. Vid HbA1c 43–47 mmol/mol behöver stadium 3 typ 1-diabetes uteslutas eller bekräftas genom OGTT eller slumpmässiga prov för glukos. Om slumpmässigt venöst p-glukos $\geq 11,1$ (kapillärt $\geq 12,2$) utan symtom behöver detta bekräftas med ett nytt slumpmässigt värde vid ett separat tillfälle eller med OGTT för att diagnosen stadium 3 typ 1-diabetes ska kunna ställas i enlighet med WHO:s kriterier.

Från 10 års ålder:

Stadieindelning (stadium 1 eller 2) enligt kriterier ovan. Glykemisk stadieindelning skall göras med minst två olika metoder.

Muntligt besked fysiskt/digitalt/per telefon och skriftlig information ges.

- Stadium 1: HbA1c och slumpmässigt p-glukos årligen. Blodsockermätare i hemmet med information om när blodsocker ska tas. Om HbA1c stiger till ≥ 39 mmol/mol eller upprepat slumpmässiga venösa p-glukos $\geq 7,8$ (kapillärt $\geq 8,2$) sätts en CGM 7–10 dagar, alternativt görs en OGTT. Om stadium 2 diagnosticeras, görs övergång till algoritm för detta stadium.
- Stadium 2: HbA1c och slumpmässigt p-glukos var 3:e månad. Blodsockermätare i hemmet med information om när blodsocker ska mätas. Om HbA1c är 43–47 mmol/mol bör stadium 3 typ-1 diabetes uteslutas eller bekräftas genom OGTT eller slumpmässiga glukos. Om slumpmässigt venöst p-glukos $\geq 11,1$ (kapillärt $\geq 12,2$) utan symptom behöver detta bekräftas med ett nytt slumpmässigt värde vid ett separat tillfälle eller med OGTT för att diagnosen stadium 3 typ 1-diabetes ska kunna sättas i enlighet med WHO:s kriterier.

Från 18 års ålder:

Personer med stadium 1 och 2 ges information av barnläkare enligt informationsblad nedan. Personer med stadium 2 remitteras till vuxendiabetesteam på specialistklinik för fortsatt uppföljning, då de har en hög risk att inom närtid utveckla stadium 3 typ 1-diabetes.

Även personer i stadium 1 kan remitteras till vuxendiabetesteam på specialistklinik om risken att insjukna i stadium 3 typ 1-diabetes ses som hög eller om det finns andra särskilda skäl. Dessa skäl kan innefatta positivitet för 3 eller fler diabetesautoantikroppar, positiva IA-2A och eller ZnT8A eller psykosociala orsaker.

Oavsett om remiss ställs till vuxensjukvården eller ej, bör dessa personer noggrant informeras om att kontakta vården om symptom uppstår eller förhöjda p-glukos uppmäts i hemmet. De skall också informeras om att risken att få symtomatisk diabetes är ökad i vissa situationer, exempelvis vid en kraftig infektion eller behandling med kortison, och att de då behöver vara extra vaksamma på symptom. Vid planerad eller konstaterad graviditet ska dessa personer uppmanas att kontakta vården för provtagning, då det är extra viktigt med normala p-glukos under graviditet och då p-glukos kan vara högre än önskvärt utan symptom.

Kunskapen är fortfarande begränsad när det gäller hur stor andel av individer som utvecklar förstadier till typ 1-diabetes under barndomen som senare insjuknar i stadium 3 typ 1-diabetes i vuxen ålder, samt hur snabbt denna utveckling sker.

Diagnoskoder:

Då vi idag inte har specifika ICD-10-koder för de tidiga stadierna av typ 1-diabetes föreslås följande nomenklatur:

Autoantikropsstatus	Nomenklatur	ICD-10 kod	Glykemisk kontroll
Singelpositiv=en diabetesrelaterad autoantikropp	Ökad risk för typ 1-diabetes	R76.0	Normoglykemi
Multipelpositiv=minst två diabetesrelaterade autoantikroppar	Stadium 1 typ 1-diabetes	R76.0	Normoglykemi
Multipelpositiv=minst två diabetesrelaterade autoantikroppar eller minst en kombinerat med dysglykemi	Stadium 2 typ 1-diabetes	R76.0 + R73.0	Dysglykemi
Oftast minst en positiv diabetesautoantikropp kombinerat med hyperglykemi	Stadium 3 typ 1-diabetes	E10.9	Hyperglykemi i enlighet med WHO och ADA-kriterier för klinisk typ 1-diabetes

Information till dig som har ett barn med en diabetesautoantikropp

I ditt barns blodprov har vi kunnat påvisa en autoantikropp som tyder på ökad risk att utveckla klinisk typ 1-diabetes. Risken att utveckla sjukdomen är ca 15 % inom 15 år, därför vill vi följa ditt barn med ytterligare blodprov. Det uppföljande provet tas olika ofta beroende på barnets ålder:

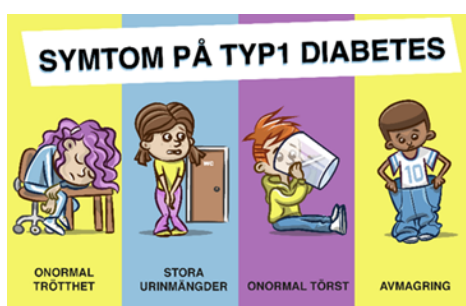
Barn yngre än 3 år: Var 6:e månad till 3 års ålder, därefter var 12:e månad i 3 år.

Barn från 3 år: Var 12:e månad i 3 år, dock längst till och med 18 års ålder, och därefter avslut om ingen ytterligare autoantikropp utvecklas.

Vid provtagning mäts autoantikroppar för typ 1-diabetes igen. Om ditt barn utvecklar ytterligare autoantikroppar innebär detta ett tidigt stadium av typ 1-diabetes och blodprovskontrollerna kommer att ske tätare. Vid provtagning mäts också långtidsblodsocker (HbA1c), som ger en fingervisning om hur ditt barns blodsockernivåer varit de senaste 2–3 månaderna och som är förhöjt vid det kliniska insjuknandet i typ 1-diabetes.

För er som föräldrar är det viktigt att känna igen tecknen på klinisk typ 1-diabetes.

- Ökad törst, ökat vätskeintag
- Stora urinmängder och fler toalettbesök än vanligt
- Viktnedgång
- Trötthet



Om du som förälder upptäcker något av dessa symtom hos ditt barn ska ni söka vårdcentral eller akutmottagning samma dag och kontrollera ett blodsocker. Barnet kan hinna utveckla symptom på typ 1-diabetes som kräver vård mellan provtagningstillfällena.

Syftet med att provta för diabetesautoantikroppar är att upptäcka typ 1-diabetes innan allvarliga symtom uppstår. På så vis kan man undvika det farliga tillståndet ketoacidosis (även kallat syraförgiftning) som kan uppstå om man ej uppmärksammar de första symptomen på typ 1-diabetes. Att hitta sjukdomen i tid har också flera andra fördelar.

Har ni frågor angående typ 1-diabetes eller diabetesautoantikroppar är ni välkomna att kontakta:

Information till dig som har ett barn med två eller flera diabetesautoantikroppar

I ditt barns blodprov har vi kunnat påvisa två eller flera autoantikroppar kopplade till typ 1-diabetes. Det innebär ett förstadium till sjukdomen typ 1-diabetes. 90 % av barn och ungdomar med två eller flera autoantikroppar utvecklar sjukdomen inom 20 år. I princip alla med flera autoantikroppar kommer att utveckla typ 1-diabetes under sin livstid. Vi vill följa ditt barn med blodprover för att i god tid kunna upptäcka sjukdomen. De uppföljande proverna tas olika ofta beroende på barnets ålder.

Barn yngre än 3 år: blodprov var 3:e månad

Barn 3-9 år: blodprov var 6:e månad

Barn 10 år eller äldre: blodprov en gång per år

Vid provtagning mäts långtidsblodsocker (HbA1c) samt vanligt blodsocker. Båda är förhöjda vid insulinberoende typ 1-diabetes. Det kan också bli aktuellt med glukosbelastning som innebär blodprov före och två timmar efter att man druckit en sockerlösning. Ett alternativ till glukosbelastning kan vara kontinuerlig glukosmätning vilket innebär att vävnadssockret följs under 1–2 veckor med en liten sensor i huden.

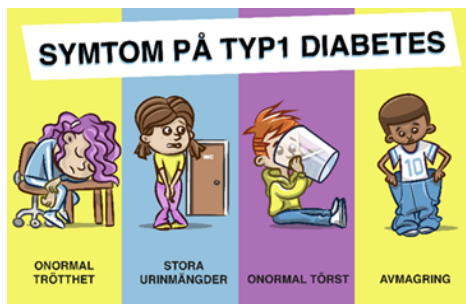
Barnet kan hinna utveckla symptom på typ 1-diabetes som kräver vård mellan provtagningstillfällena.

Om du som förälder upptäcker symptom hos ditt barn är det viktigt att kontrollera ett blodsocker på en gång, antingen med den mätare som ni har hemma eller så söker ni direkt vårdcentralen eller akutmottagningen. Om värdet är över 12 mmol/L vid fler än ett tillfälle eller högre än 15 mmol/L ska ni söka akut vård.

Syftet med att provta för diabetesautoantikroppar är att upptäcka typ 1-diabetes innan allvarliga symptom uppstår. På så vis kan man undvika det farliga tillståndet ketoacidosis (även kallat syraförgiftning) som kan uppstå om man ej uppmärksammat de första symptomen på typ 1-diabetes.

För er som föräldrar är det viktigt att känna igen tecknen på typ 1-diabetes.

- Ökad törst, ökat vätskeintag
- Stora urinmängder och fler toalettbesök än vanligt
- Viktnedgång
- Trötthet



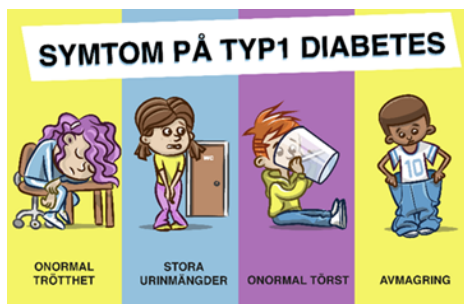
Har ni frågor angående typ 1-diabetes eller diabetesautoantikroppar är ni välkomna att kontakta:

Information till dig (skrift till barn) som har en diabetesautoantikropp

Vi har undersökt ditt blodprov och hittat att du har en ökad risk att få en sjukdom som heter typ 1-diabetes. Det är en sjukdom som innebär brist på ett hormon som heter insulin och påverkar sockermängden i blodet. Sjukdomen är viktig att upptäcka i tid för annars kan man bli väldigt sjuk. Därför är det viktigt att vi regelbundet får kontrollera blodprover på dig.

Symtom på typ 1-diabetes är:

- Du är törstig och vill dricka mycket
- Du kissar mycket
- Du är trött
- Du är torr i munnen
- Du kan gå ner i vikt



Om du har någon av dessa symtom är det jätteviktigt att du berättar det för dina föräldrar. Då behöver du kontrollera ett blodsocker samma dag. Detta kan göras hemma om ni har en blodsockermätare eller så åker man till vårdcentralen eller till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Vi vill hjälpa dig på bästa sätt och har du några frågor eller är nervös för detta kan du alltid prata med oss.

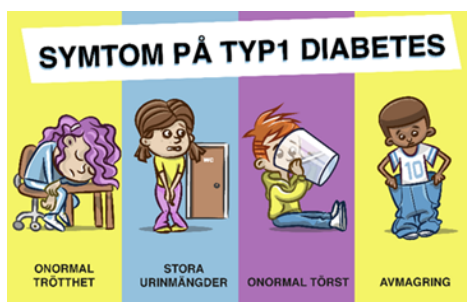
Har ni frågor angående typ 1-diabetes eller diabetesautoantikroppar är ni välkomna att kontakta:

Information till dig (skrift till barn) som har två diabetes autoantikroppar

Vi har undersökt ditt blodprov och hittat att du har ett förstadium till sjukdomen typ 1-diabetes. Det är en sjukdom som innebär brist på ämnet insulin och detta påverkar sockermängden i blodet. Sjukdomen är viktig att upptäcka i tid för annars kan man bli väldigt sjuk. Därför är det viktigt att vi regelbundet får kontrollera blodprover på dig.

Symtom på typ 1-diabetes är:

- Du är törstig och vill dricka mycket
- Du kissar mycket
- Du är trött
- Du är torr i munnen
- Du kan gå ner i vikt



Om du har någon av dessa symtom är det jätteviktigt att du berättar det för dina föräldrar. Då behöver du kontrollera ett blodsocker samma dag. Detta kan göras hemma om ni har en blodsockermätare, eller så åker man till vårdcentralen eller till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Vi vill hjälpa dig på bästa sätt och har du några frågor eller är nervös för detta kan du alltid prata med oss.

Har ni frågor angående typ 1-diabetes eller diabetesautoantikroppar är ni välkomna att kontakta:

Information till dig som fyllt 18 år och har två eller fler diabetesautoantikroppar och normal glukostolerans

Vi har i ditt blod hittat två eller flera autoantikroppar kopplade till typ 1-diabetes. Detta skedde vid provtagning

År _____ Datum _____ Plats _____.

Det innebär att du har ett förstadium till typ 1-diabetes. Du har därmed hög risk att utveckla symptomgivande sjukdom på sikt, vilken behöver behandlas med insulin. Under barndomen har vi följt dig med blodprover regelbundet. Ditt blodsocker har hittills varit normalt.

Efter 18 års ålder kommer du inte längre att bli kallad för kontroller av blodsockret. Du måste själv vara vaksam på symtom som uppträder vid typ 1-diabetes. Dessa är:

- Ökad törst och ökat vätskeintag
- Ökade urinmängder (och kanske behöver du kissa på natten)
- Trötthet
- Viktnedgång

Det är viktigt att du är observant på dessa symtom och testar ditt blodsocker vid minsta misstanke. Du ska vara extra vaksam i samband med infektioner eller om du behandlas med kortison, då risken att få symptomatisk diabetes ökar i samband med detta. Om du planerar eller konstaterats vara gravid uppmanas du att kontakta vården för provtagning, då det är extra viktigt med normala blodsocker under graviditet och då blodsocker-värdena kan vara förhöjda utan symtom.

Typ 1-diabetes kan vara ett livshotande tillstånd om du inte kommer till sjukhus i tid. Tag med dig detta papper till vårdcentralen eller akutmottagningen om du får dessa symtom. Om du tappat bort papperet är det viktigt att komma ihåg att det är blodsockret som behöver kontrolleras. Har du en blodsockermätare hemma och vet hur den används kan du också testa blodsockret hemma. Vid blodsocker högre än 12 mmol/L vid två upprepade tillfällen eller blodsocker högre än 15 mmol/L rekommenderar vi att du samma dag kontaktar sjukvården. Om du då inte får någon bokad tid för ett fysiskt sjukvårdsbesök inom ett dygn rekommenderar vi dig att söka på akutmottagningen på närmaste sjukhus.

