



Titel:	Behandling af Type 2 diabetes hos børn og unge
Forfattergruppe:	Jesper Johannesen, Afdelingen for Børn og unge Herlev Hospital og Steno Diabetes Center Copenhagen Julie Tonsgaard Kloppenborg, Afdelingen for Børn og unge Herlev Hospital og Steno Diabetes Center Copenhagen Kurt Kristensen, Børn og Unge klinik, Aarhus Universitets Hospital og Steno Diabetes Center Aarhus Jens Otto Broby Madsen, Børne og Ungeafdelingen Hvidovre Hospital Annette Korsholm Mouritsen, Børneafdelingen, Sjællands Universitetshospital Roskilde. Astrid Bruun Rasmussen, Børne og Unge afdelingen, Aalborg Sygehus Anders Jørgen Schou, HC Andersen Børne- Ungehospital og Steno Diabetes Center Odense.
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Dansk selskab for Børne og Ungdoms Diabetes (DSBD), Adipositasudvalget og Endokrinologi udvalget
Tovholders navn og mail:	Julie Tonsgaard Kloppenborg, julie.tonsgaard.kloppenborg@regionh.dk

Behandling af type 2 diabetes hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	3
Monitorering	6
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	9
Appendiks	9

Resume

Antallet af børn og unge med type 2 diabetes (T2D) er stigende - både på verdensplan og i Danmark. De nyeste studier har vist at T2D hos børn og unge er en mere aggressiv sygdom med hurtigere udvikling af følgesygdomme sammenlignet med børn og unge med type 1 diabetes (T1D) og voksne med T2D(1–3).

Barnet/den unge med T2D har ofte også svær overvægt, er familiært disponeret til T2D, er i pubertet samt andre overvægtsrelaterede sygdomme forårsaget af insulinresistens(4). Behandlingen af T2D bør være tværfaglig og inkludere helhedsorienteret, familiebaseret livsstilsintervention og adfærdsændringer med fokus på kost, motion, fysisk inaktivitet og søvn. Farmakologisk behandles med metformin, basal insulin og glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog. Da unge med T2D ofte også er psykisk udfordrede med lavere livskvalitet og højere depressionsscore er det vigtigt at der i behandlingen også er fokus på den mentale trivsel og sundhed(4).

Baggrund

Incidensen af børn og unge med T2D varierer fra 79-3300 pr 100.000 i Nord- og Sydamerika til 0,6-1,4 pr. 100.000 i Europa(4). I 2014 var der i Danmark registreret 7 børn og unge med T2D i DanDiabkids registeret under Dansk Selskab for Børnediabetes (DSBD)(5). På nuværende tidspunkt behandles ca. 52 børn og unge med T2D på de danske børneafdelinger.

Udviklingen af T2D kendetegnes ved fravær af diabetes specifikke autoantistoffer, ikke monogenetisk udløsende årsag samt insulinresistens med relativ insulin mangel. I senere stadier ses også nedsat insulinsekretions kapacitet hos beta-cellerne i pankreas. Studier har vist at beta-cellerne hurtigere taber deres funktion hos unge med nyopdaget T2D sammenlignet med voksne og at unge hurtigere udvikler stigende blodsukker og HbA1c end voksne efter udtræning af medicinen (3).

T2D optræder oftest med debutalder > 10 år, er hyppigere hos piger, ledsaget af svær overvægt, og ofte med familiær disposition. Øvrige disponerende faktorer er intrauterin eksposition til maternel hyperglykæmi eller maternel overvægt i graviditeten samt høj eller lav fødselsvægt(6). Hos børn og unge med Type 2 diabetes ses også andre tilstande associeret til insulinresistens (hypertension, dyslipidæmi, polycystisk ovariesyndrom (PCOS) lignende tilstand, acantosis nigricans og andre følgesygdomme til overvægt.

Unge med type T2D udvikler langt hurtigere følgesygdomme end unge med T1D. TODAY-studiet i USA har vist at ved opfølgning af unge, der blev diagnosticeret med T2D som 13-årige, havde 67,5 % udviklet hypertension, 54 % nyresygdom, 51,6 % dyslipidæmi og 32,4 % nervesygdom, i en alder af kun 26 år trods behandling med metformin ± insulin ± livsstilsintervention. Alle deltagere havde svær overvægt ved diagnosen(1).

Da størstedelen af unge med T2D samtidigt har svær overvægt, er det vigtigt at screene både for følgesygdomme til diabetes (hypertension, dyslipidæmi, nefropati, neuropati og retinopati) og følgesygdomme til svær overvægt (non-alkoholisk fedtlever (NAFLD), PCOS lignende tilstande (primær eller sekundær amenoré, oligomenoré samt hirsutisme), obstruktiv søvnapnø, samt psykisk og mental mistrivsel).

Symptomer og diagnostiske kriterier

T2D kan debutere med alt fra asymptomatisk hyperglykæmi fundet ved screening til kliniske symptomer på hyperglykæmi (øget tørst, øgede diureser, nykturi, uforklarligt vægttab og træthed) og diabetisk ketoacidose (DKA).

Diagnosen kræver fravær af diabetes specifikke autoantistoffer (IAA, GAD-65, IA-2A og ZnT8A), MODY-tilstand (monogenetisk diabetes) og et af følgende:

- Venøst faste plasma glukose $\geq 7,0$ mmol/L
- 2 timers BS ved oral glukose tolerance test (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L
- Tilfældigt venøst plasma $\geq 11,1$ mmol/L
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol

Ved manglende hyperglykæmiske symptomer, bekræftes diagnosen ved anden laboratorie test fra samme prøve eller ved at gentage prøven en anden dag.

Differentialdiagnoser

- Monogenisk diabetes (MODY gen panel type 1-13)
- Type 1 diabetes
- Gestationel diabetes mellitus
- Medicin induceret hyperglykæmi (fx steroidinduceret)
- Sekundær diabetes (fx til cystisk fibrose, Mb cushing, hæmokromatose, sygdom i pancreas)
- Mitokondriesygdom eller syndromer.

Undersøgelser ved debut

- Højde og vægt
- Fokus på: krops proportioner og fedtfordeling, pubertetsstadiet (for piger også menstruationscyklus) acantosis nigricans, stria og mulige andre følgesygdomme ved samtidig svær overvægt (se DPS vejledningen for undersøgelse af patienten med svær overvægt (link kommer)).

Paraklinik:

- Blodprøver:
 - Blodsukker, syre-base status og HbA1c
 - Hæmatologi (Hæmoglobin, leukocytter inkl differentialtælling, trombocytter, CRP)
 - Thyroideatal (TSH, T3, fritT4)
 - Levertal (ALAT, basisk fosfatase, gamma-glutamyltransferase (GGT), LDH) og amylase
 - Lipider (Triglycerider, LDL, HDL, totalt kolesterol)
 - Diabetes specifikke autoantistoffer (GAD-65, IAA, IA-2A, ZnT8A) tages og analyseres i henhold til afdelingens aftalte procedure.
 - C-peptid
- Blodtryk
- Urinstix og spot albumin/creatinin ratio

Behandling

Behandlingen af T2D er en specialisopgave, og det anbefales at behandlingen udføres af et tværfagligt team bestående af pædiatere, sygeplejersker, diætister, fysioterapeut/idrætsfysiolog, socialrådgivere og psykologer med erfaring i behandling af patienter med diabetes.

Det anbefales at børn og unge med debut af T2D, indlægges på en specialiseret afdeling for børn og unge med henblik på grundig oplæring og uddannelse i T2D tilsvarende det der tilbydes ved debut af T1D.

Målet for behandlingen er at forbedre den glykæmiske regulering, forebygge akut og kroniske komplikationer herunder også mental trivsel, øge insulinfølsomheden, forbedre den endogene insulin sekretion hvis muligt samt supplere med exogen insulin ved behov.

Blodsukkermåling:

Det anbefales at anvende kontinuerlig glukose monitor de første 3 måneder efter debut. Herefter tages stilling til om fortsat anvendelse af kontinuerlig glukose monitorering (CGM) eller eventuelt kun 14 dage op til en klinisk opfølgning. Ved skift af farmakologisk behandling, anbefales fast anvendelse af CGM indtil glykæmisk kontrol er opnået.

Behandlingsvejledningen tager udgangspunkt i HbA1c - se nedenstående flowchart

Ved debut med DKA - behandles ketoacidosen først efter gældende instruks inden nedenstående behandling opstartes.

Ved HbA1c \geq 70 mmol/L og ingen DKA opstartes i livsstilsintervention + metformin til alle. Hvis c-peptid er $<$ 400 pmol/L målt ikke-fastende eller der er mistanke om type 1 diabetes, da opstartes i insulinbehandling efter gældende retningslinjer.

Ved HbA1c $<$ 70 mmol og ingen DKA opstartes i livsstilsintervention + metformin. Obs ved forhøjede levertal (ALAT $>$ 100), da dette skal udredes inden opstart af metformin.

Primær behandling:

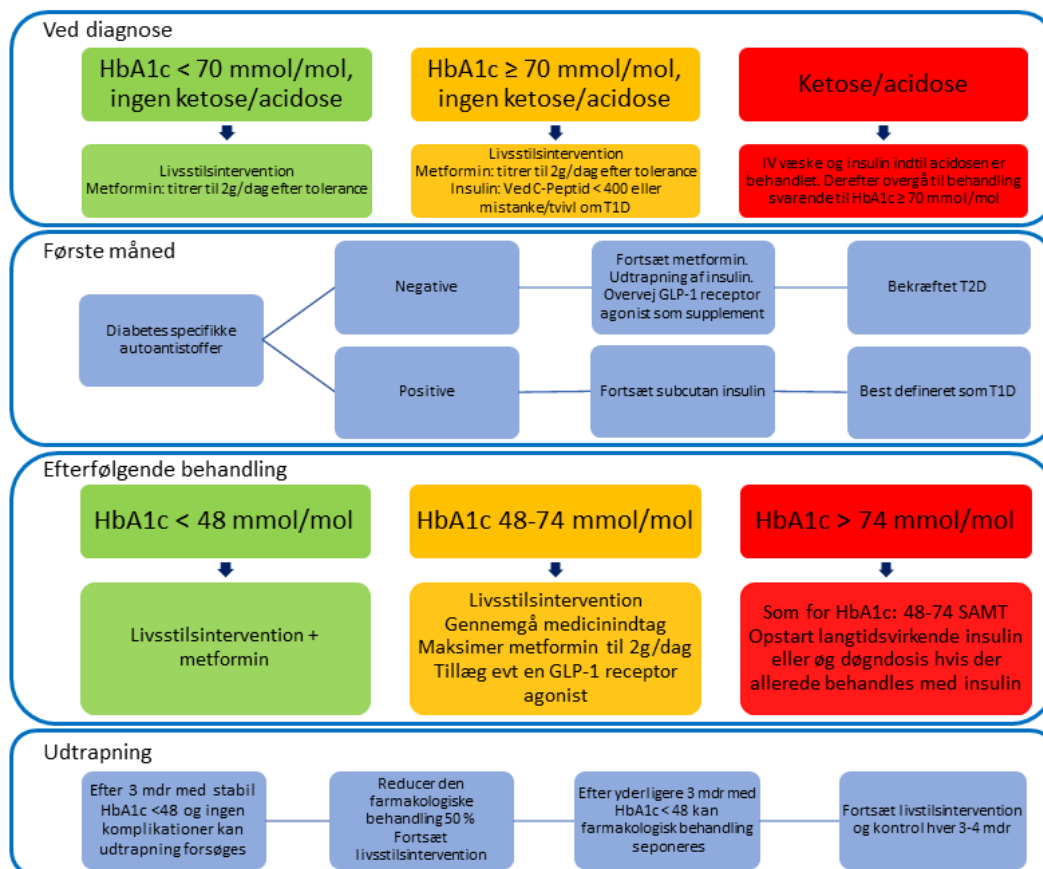
Behandlingsmål: HbA1c $<$ 48 mmol og høj mental trivsel (WHO-5 $>$ 50)

1. Familiebaseret livsstilsintervention:

Behandlingen varetages af et tværfagligt team der bør bestå af pædiater, diætist, sygeplejerske, fysioterapeut/idrætsfysiolog/motionsvejleder, socialrådgiver og psykolog. Livsstilsinterventionen bør indeholde følgende elementer:

- Motion (min 1 time x 3 om ugen), fokus på kost (indhold, mængde, snacks, hyppighed, forstyrrede spisevaner), skærmtid, søvn, samt psykosocial trivsel.
- Ved svær adipositas skal familien undervises i forståelsen af fedtmassens komplekse regulering og betydningen af fedtmassens indvirken på reguleringen af diabetes. (se *DPS instruks for adipositasbehandling*)

Såfremt der ikke er et systematiseret tilbud i afdelingen omkring livsstilsintervention, må behandler undersøge muligheden for hvad der tilbydes af livsstilsintervention i bopælskommune til barnet/den unge og henvise hertil mhp en shared-care model.

Farmakologisk behandling:**1. Metformin (Biguanid):**

Virkemåde: Metformin reducerer leverens glukoneogenese og stimulerer det perifere glukoseoptag i vævet.

Dosering: start med 500 mg x 1, titreres op med 500 mg om ugen indtil max dosis på 1g x 2 dagligt.

Bivirkninger: kvalme, mavesmerter og diarre. Der titreres langsommere op hvis der opleves bivirkninger. Husk at tjekke B-12 vitamin løbende under behandlingen. Ved ALAT forhøjelser > 100 U/L henvises til DPS instruks herfor mhp udredning inden opstart af metformin.

Ved skift fra insulin sc til metformin po efter verificering af type 2 diabetes diagnosen, reduceres insulindosis med ca. 20 % for hver gang metformin dosis øges.

2. GLP-1 analog: Kun Victoza (liraglutid) er godkendt i Dk til behandling af T2D hos unge > 12 år.

Virkemåde: Stimulerer insulinsekretionen, hæmmer glukagonsekretionen, sænker mavesækkens tømningstid, øger mæthedsfølelsen og nedsætter legemsvægten.

Dosering: Victoza opstartes med 0,6 mg sc x 1 dagligt. For at undgå bivirkninger, da øges med 0,6 mg efter minimum 14 dage til max dosis på 1,8 mg sc x 1 dagligt. Amylase måles 4 uger efter opstart af behandling eller ved mavesmerter.

Bivirkninger: kvalme, mavesmerter, diarre, forstoppelse, sure opstød og opkastninger. Pankreatit og galdesten er sjældne men kan forekomme.

Ozempic (semaglutid) er endnu ikke godkendt til behandling af T2D hos unge, men studier er undervejs. Kan anvendes off-label. Da det er et langt mere potent lægemiddel end liraglutid, anbefales langsommere optitrering end hvad der foreskrives i produktresumet. Potenserer sammen med livsstilsintervention et større vægttab end liraglutid.

- 3. Insulin:** Ved behov for opstart af insulin opstartes i langtidsvirkende insulin svarende til 0,25-0,5 ie/kg/døgn efter gældende retningslinjer.

Endnu ikke godkendte farmakologiske alternativer

Selektive Sodium Glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitorer, dipeptidyl peptidase 4 (DDP4) inhibitorer, glitazoner og sulfonylurinstof er endnu ikke godkendt til unge < 18 år, men studier er undervejs for SGLT2.

Monitorering og opfølgning

Der anbefales tæt opfølgning de første 3 måneder efter debut med henblik på regulering af livsstilsinterventionen og den farmakologiske behandling.

Ved HbA1c < 48 mmol/mol anbefales 3-4 besøg årligt fordelt på læge og sygeplejerske med individuel vurdering af behov for supplerende behandlingstilbud (diætist eller psykolog).

Nedenstående tabel viser hvor ofte der skal screenes for følgesygdomme.

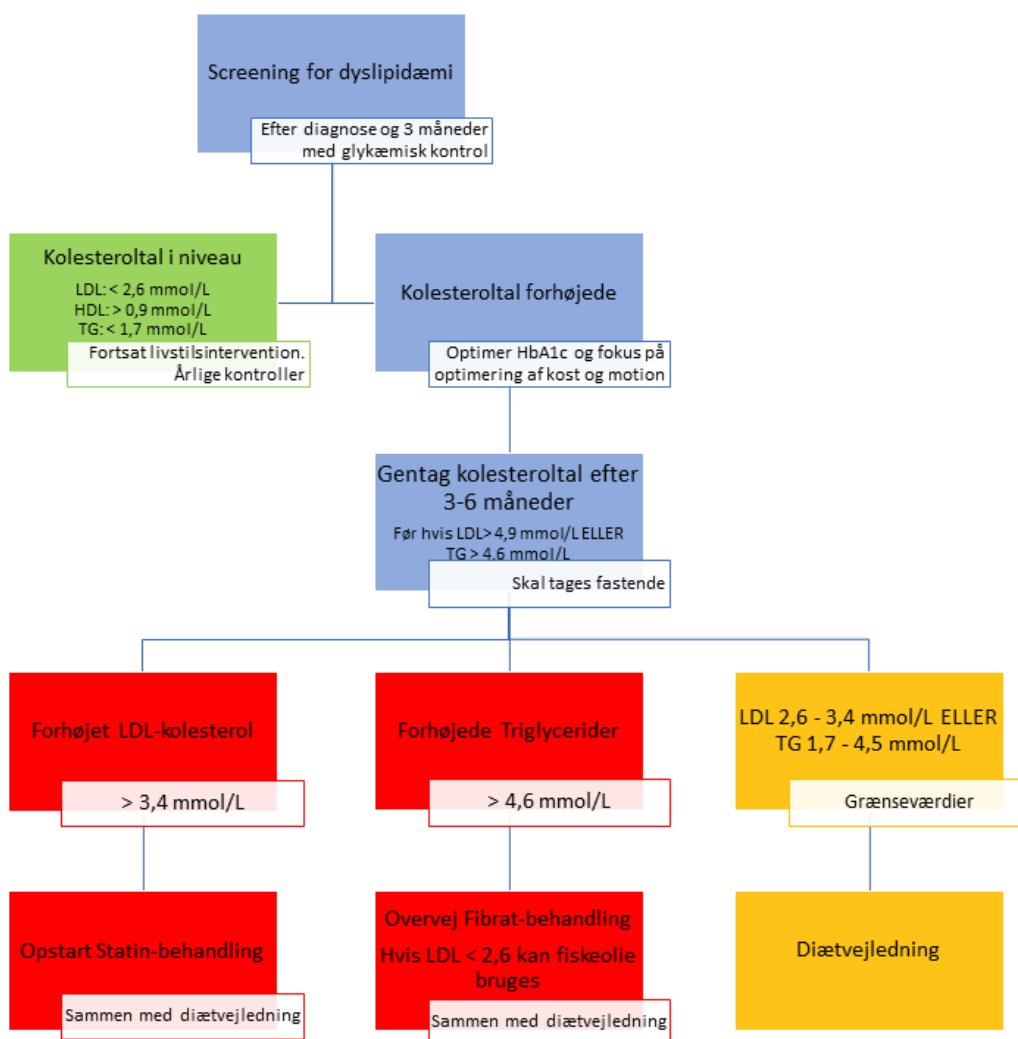
Ved udvikling af følgesygdomme herunder hypertension, dyslipidæmi henvises til DPS instruks herfor.

Komorbiditet/komplikationer	Screenings interval	Screenings test
Hypertension	Diabetes debut + hvert besøg	BT
Dyslipidæmi	Diabetes debut + årligt + 3 <u>mdr</u> efter diagnose	lipider
<u>Nefropati</u>	Diabetes debut + årligt	Urin <u>alb/crea</u>
NAFLD	Diabetes debut + årligt	ALAT
OSA (obstruktiv søvnapnø)	Diabetes debut + årligt	Snorken, søvn kvalitet, apnø, morgenhovedpine, træthed om dagen
PCOS	Diabetes debut + årligt	Menstruations cyklus + <u>hyperandrogenisme</u>
<u>Retinopati</u>	Diabetes debut + årligt	<u>Fundus</u> foto
<u>Neuropati</u>	Diabetes debut + årligt	Storfiber: stemmegaffel, monofilament, reflekser Småfibre: kulde/varme Autonome: svimmelhed, GI problemer, svedproblemer
Psykosocial trivsel	Diabetes debut + hvert besøg	WHO skema
Rygning, <u>vaping</u> , stoffer og alkohol	Diabetes debut + hvert besøg	Klinik og anamnese

Ved tegn på ovenstående komplikationer da konfereres med relevant ekspert indenfor pågældende fagområde.

Dyslipidæmi:

Ved dyslipidæmi anbefales at følge nedenstående guideline, da der ikke foreligger DPS klinisk retningslinje for behandling af dyslipidæmi hos børn og unge.



Pausering af den farmakologiske behandling(7)

1. 3 mdr. med stabil HbA1c < 48 mmol/mol og ændret livsstil og kropssammensætning og uden følgesygdomme/komplikationer, da kan det overvejes at reducere i den farmakologiske behandling med 50 %.
2. Ved reduktion i antidiabetisk farmakologisk behandling, da opfølgning igen efter 3 mdr. Er HbA1c fortsat < 48 mmol og der opretholdes en sundere kropssammensætning og livsstil, da kan forsøges med pausering af den farmakologiske behandling mens livstilsinterventionen opretholdes

3. Såfremt HbA1c stiger på ny, da skal der tillægges farmakologisk behandling igen – se behandlingsflowchart.

Hos voksne med T2D med nyre- og/eller hjertepåvirkning anbefales fortsat behandling med GLP-1 analog trods opnået glykæmisk kontrol med HbA1c < 48 mmol/mol. Dette skyldes at, da studier hos voksne har vist at GLP-1 analoger har en fortsat beskyttende effekt på hjerte og nyrer(8).

Da T2D er en kronisk sygdom, er det vigtigt at barnet/den unge og familien fortsat følges i ambulatoriet hver 3-4 mdr. uanset hvilken type behandling som barnet/den unge tilbydes helt frem til de fylder 18 år og kan overgå til voksen regi.

Diagnosekoder

DE119 Type 2 diabetes uden specifikation

Referencer

1. TODAY Study Group, Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, m.fl. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 29. juli 2021;385(5):416–26.
2. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, m.fl. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA.* 28. februar 2017;317(8):825–35.
3. Utzschneider KM, Tripputi MT, Kozedub A, Barengolts E, Caprio S, Cree-Green M, m.fl. Differential loss of β -cell function in youth vs. adults following treatment withdrawal in the Restoring Insulin Secretion (RISE) study. *Diabetes Res Clin Pract.* august 2021;178:108948.
4. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, m.fl. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* november 2022;23(7):872–902.
5. Oester IMB, Kloppenborg JT, Olsen BS, Johannesen J. Type 2 diabetes mellitus in Danish children and adolescents in 2014. *Pediatr Diabetes.* 26. juni 2015;
6. Rughani A, Friedman JE, Tryggestad JB. Type 2 Diabetes in Youth: the Role of Early Life Exposures. *Curr Diab Rep.* 7. august 2020;20(9):45.
7. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, m.fl. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA [Internet].* 15. august 2017 [henvist 7. juli 2022];318(7):637–46. Tilgængelig hos: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817591/>
8. Dansk Endokrinologisk Selskab. Type 2 Diabetes [Internet]. Dansk Endokrinologisk Selskab. [henvist 9. august 2022]. Tilgængelig hos: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>



Interessekonflikter

Ingen interesse konflikter

Appendiks

Vi henviser til følgende litteratur for mere information omkring behandling af type 2 diabetes hos børn og voksne:

<https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>

<https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>

I HØRING TIL D. 31.10.2023