



คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Update Treatment in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

จี้รันดา สันติประภาพ

October 9th, 2019



American Diabetes Association (ADA)

International Society for Pediatric
and Adolescent Diabetes (ISPAD)

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S13–S28 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>

13. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S148–S164 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S013>

WILEY 

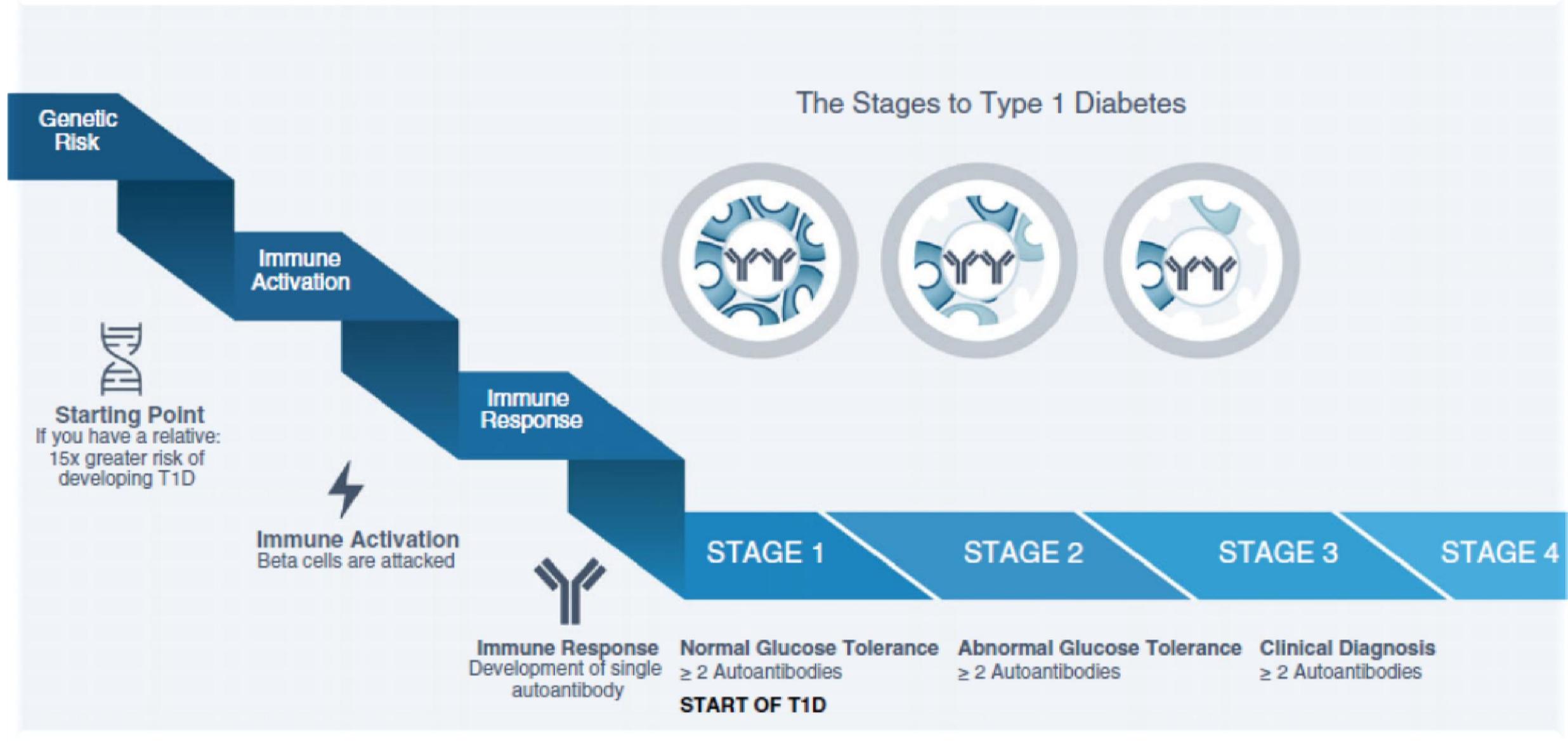
ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES

**ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:
Glycemic control targets and glucose monitoring for children,
adolescents, and young adults with diabetes**

Linda A. DiMeglio¹  | Carlo L. Acerini²  | Ethel Codner³  | Maria E. Craig⁴  |
Sabine E. Hofer⁵  | Kubendran Pillay⁶  | David M. Maahs⁷ 

Pediatric Diabetes October 2018; **19** (Suppl. 27): 105–114.

Type 1 Diabetes Disease Progression



Genetics

Individuals with 1st-degree relative with T1D have ~ 15-fold increased relative life time risk of T1DM

Prevalence of T1D by 20 years in general population is 0.3%, those with 1st-degree relative with T1D is 5%

Pociot F, et al. Diabetologia 1993;36:870-875

The major genetic risk factors are the HLA class II haplotypes HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8 on chromosome 6

Nerup J, et al. Lancet 1974;2:864-866

Heterozygotes for DR3/DR4 (DQ2/DQ8) have a 30-fold increased risk of islet autoimmunity and T1D

Erlich H, et al. Diabetes 2008;57:1084-1092

Genetics

These HLA-associated genetic risk factors are associated with the type of autoantibody to appear first

HLA-DR3-DQ2 → GADA

HLA-DR4-DQ8 → IAA (±GADA)

Wester A, et al. Diabetes 2015;66:735-740

The genome-wide association studies (GWAS) in T1DM has revealed >60 non-HLA genetic factors that contribute to T1DM: e.g. PTPN22, INS, CTLA4, and IL2RA genes

Cooper JD, et al. Diabetologia 2012;55:996-1000

Pociot F, et al. Lancet 2016;387:2331-2339

Autoantibodies

T1DM is associated with the appearance of autoantibodies many months or years before symptom onset

These antibodies are not thought to be pathogenetic but serve as biomarkers of the development of autoimmunity

Although not proven, it is generally thought that the autoantibodies are produced because of continued exposure to β -cell autoantigens

Katsarou A, et al. Nature Review Disease Primers. 2017

Autoantibodies

Autoantibodies target:

Islet cell: islet cell autoantibodies (found in 70-80% of newly Dx)

Insulin: anti-insulin autoantibodies (40-50%)

65 kDa glutamic decarboxylase: anti-GAD65 autoantibodies (70-80%)

Insulinoma-associated protein 2: IA-2 autoantibody (60%)

(Tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2 antibodies)

Zinc transporter 8: ZNT8 autoantibody (60-80%, found in 26% of T1DM patients who were negative for other abs)

Autoantibodies

The combined measurement of **ZnT8A**, **GADA**, **IA2A**, and IAA raises autoimmunity detection rates to 98% at disease onset

Wenzlau JM, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17040-5



Environmental Factors

The incidence of T1DM has increased by several times over the past 30 years

This increase can only be explained by changes in environment or lifestyle

Migrants tend to acquire the same risk of T1DM as the population in their new era of residence

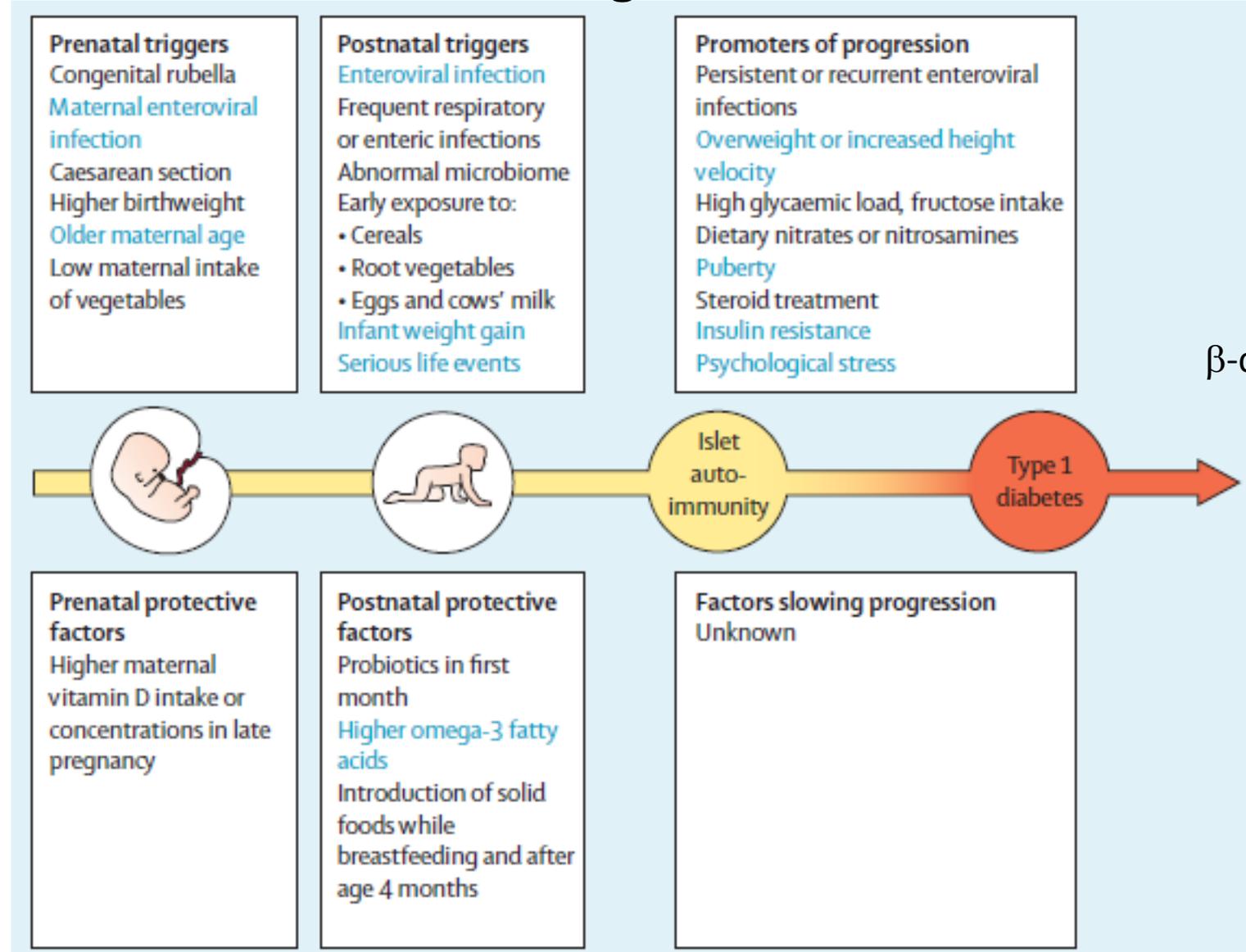
Söderström U, et al. *Acta Paediatr* 2012;101:73-77

Rewers M and Ludvigsson J. *Lancet* 2016;387:2340-48

Environmental Triggers and Protective Factors for Islet Autoimmunity and Promotes of Progression to T1DM

Accelerator Hypothesis

β -cell stress hypothesis



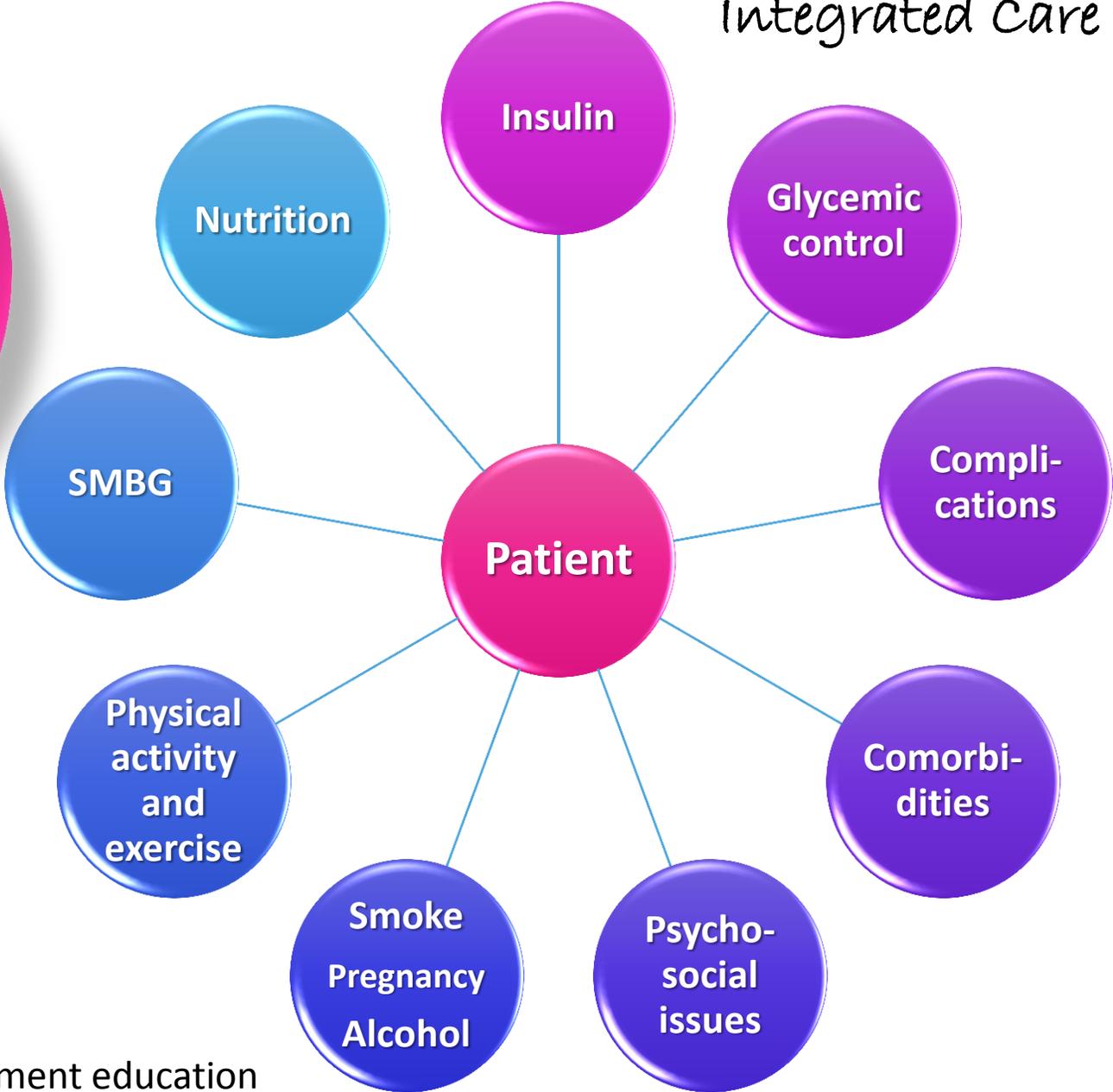
Our Case หนูนา



- First seen: 13^{10/12} years old
- Dx: T1DM at 7 yrs old
- Treated with Mixtard for 6 years at another Hospital
- Problem with BS fluctuations (hypoglycemia and hyperglycemia) and 2 episodes of DKA
- At 13 years old, she was switched to NPH and RI twice a day and referred for DM education
- Education: ๙.1, poor academic performance
- Parents were farmers, lived together, earned 14,000 baht/mo.

Integrated Care for Patient with T1D

DSME and DSMS
Pediatric
endocrinologist
Diabetes Nurse
Nutritionist
Social worker



Psychosocial support
Family
Friends
School/Teacher
Employer
Significant others

DSME Diabetes self-management education
DSMS Diabetes self-management support

Glycemic Control Recommended by ADA 2019 and ISPAD 2018

	Preprandial PG (mg/dL)	Postprandial PG (mg/dL)	Bedtime PG (mg/dL)	Overnight PG (mg/dL)	HbA1c (%)
ISPAD	70-130	90-180	80-140		<7.0**
ADA	90-130		90-150	90-150	<7.5*

- **For children, adolescents, and young adults ≤ 25 years who have access to comprehensive care
- *A lower goal (<7%) is reasonable if it can be achieved without excessive hypoglycemia

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):s148-164

DiMeglio L, et al. Pediatric Diabetes 2018;19(Suppl. 27):105-114

หน้า HbA1c 12%

Insulin Treatment

Goal of Insulin Treatment

- By providing components that give prandial insulin coinciding with each meal
- By providing separate components that provide basal insulin overnight and between meals

Prandial insulin therapy

Rapid-acting insulin analogues (lispro, aspart, glulisine)

Short-acting insulin (regular)

Basal insulin therapy

Intermediate-acting insulin (NPH)

Long-acting insulin analogues (glargine, detemir, degludec, glargine 300U)

Action of human insulin

Insulin type	Brand name	Laboratory	Onset of action	Peak	Duration of action
Human Regular	Humulin R	Lilly	0.5 hr	2.5 to 5 hr	5 to 8 hr
	Gensulin R Insuman Rapid	SciGen Sanofi	0.5 hr	1 to 4 hr	7 to 9 hr
	Actrapid	Novo- Nordisk	0.5 hr	2.5 to 5 hr	5 to 8 hr
Human –NPH	Humulin N	Lilly	1 to 2 hr	4 to 8 hr	8-14 hr
	Gensulin N Insuman Basal	SciGen Sanofi	1 hr	3 to 4 hr	11-20 hr
	Insulatard	Novo- Nordisk	1 to 2 hr	4 to 14 hr	10 to >24 hr

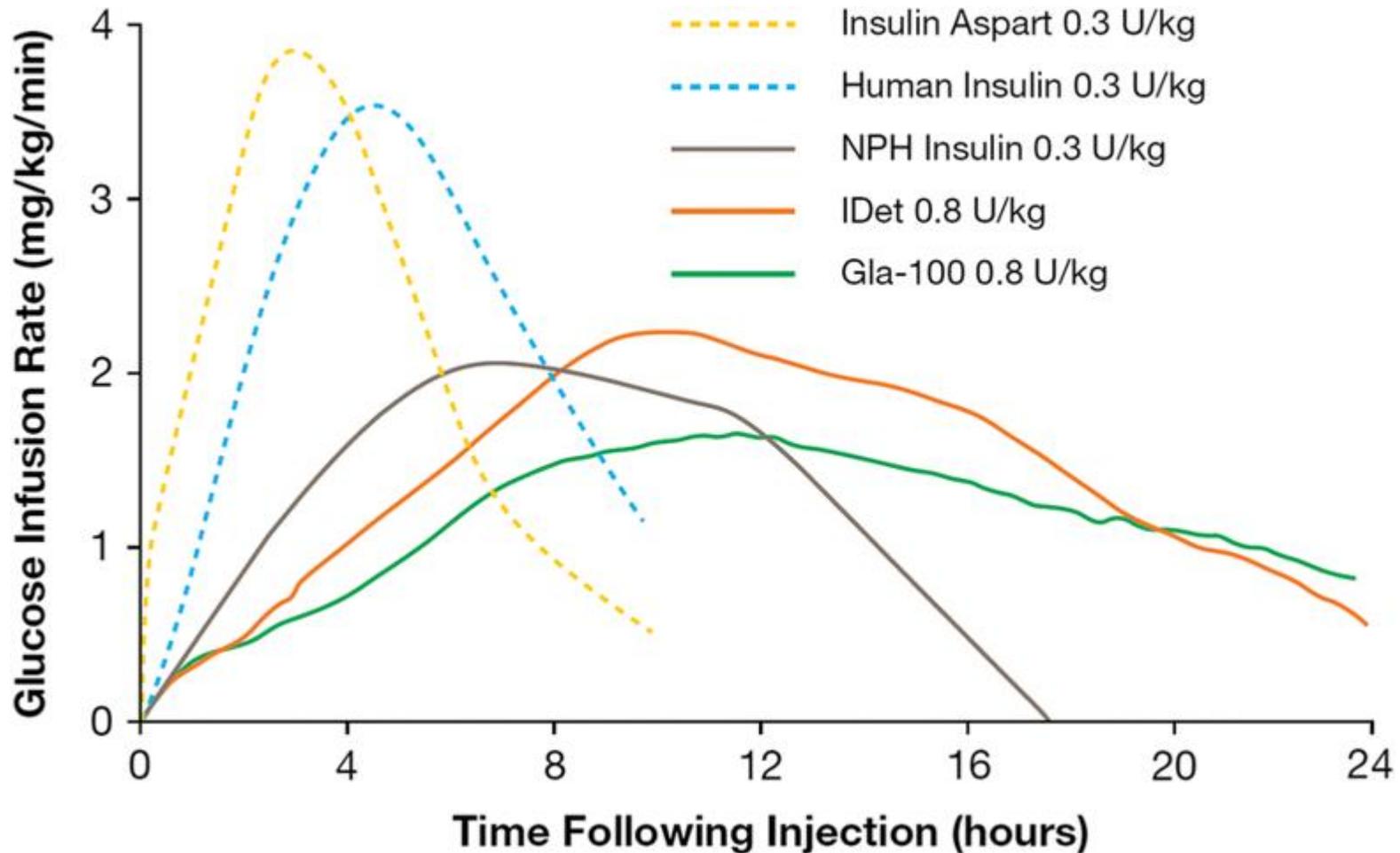
Action of insulin analogues

Insulin type	Brand name	Laboratory	Onset of action	Peak	Duration of action
<i>Rapid-acting analogues</i>					
Lispro insulin	Humalog	Lilly	<0.5 hr	0.5 to 1.5 hr	< 6 hr
Aspart insulin	Novorapid	Novo-Nordisk	< 0.25 hr	40 to 50 min	3 to 5 hr
Insulin glulisine	Apidra	Aventis	<0.25 hr	55 min	< 6 hr
<i>Long-acting analogues</i>					
Insulin Glargine 100U/mL	Lantus	Aventis	1 to 2 hr	8-12 hr	Up to 24 hr
Insulin Detemir	Levemir	Novo-Nordisk	1 to 2 hr	4-7 hr	Up to 24 hr

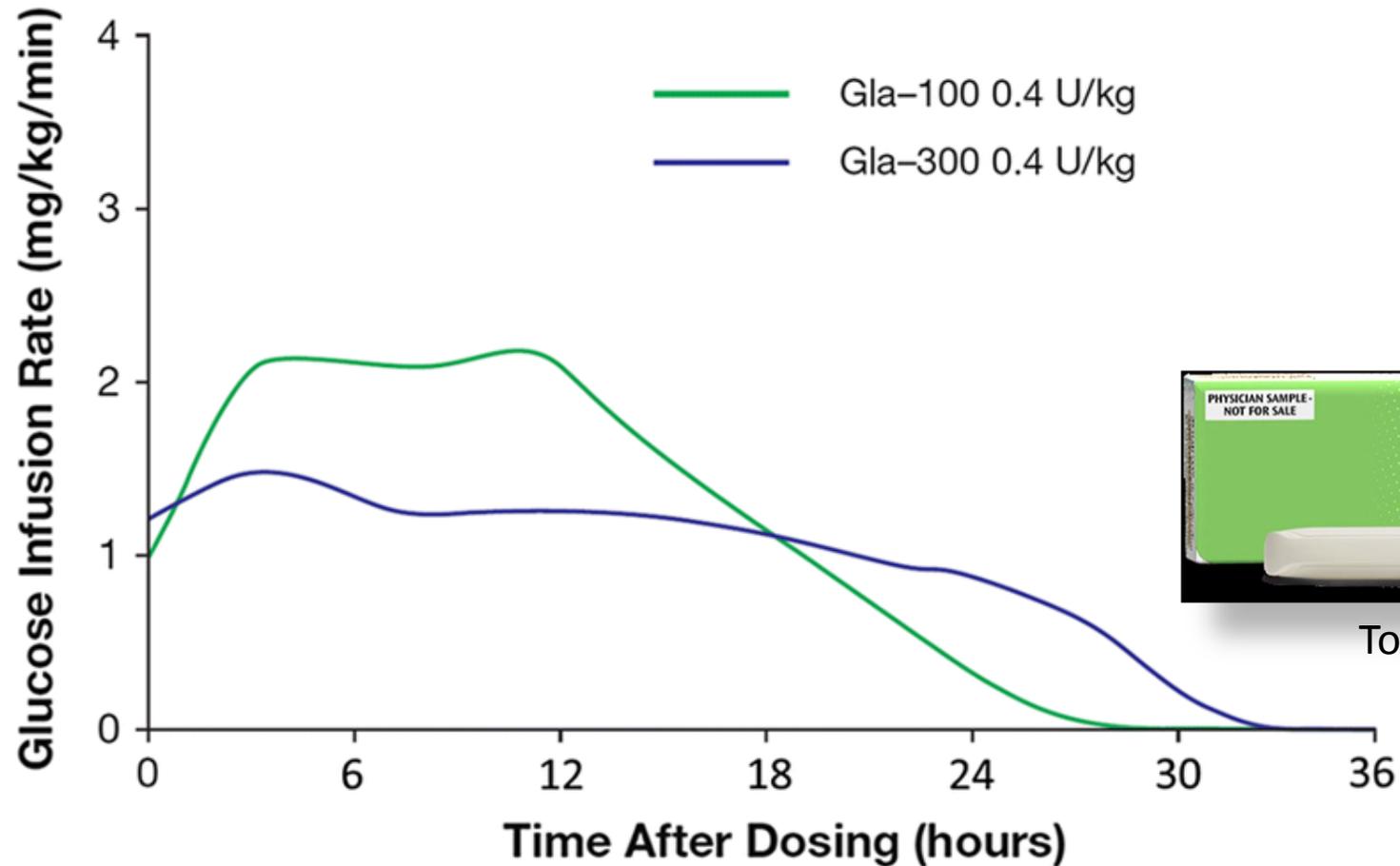
Action of new insulin analogues

Insulin type	Brand name	Laboratory	Onset of action	Peak	Duration of action
<i>Ultra Rapid-acting analogues</i>					
Fiasp (faster aspart)		Novo-Nordisk	5 min	1-3 hr	3-5 hr
<i>Newer Long-acting analogues</i>					
Insulin Glargine 300U/mL	Toujeo	Aventis	2-6 hr	Close to peakless	30-36 hr
Insulin degludec	Tresiba	Novo-Nordisk	0.5-1.5 hr	Close to peakless	>42 hr

Glucose-lowering effect of different insulin preparations based on data from published PD studies of patients with T2D

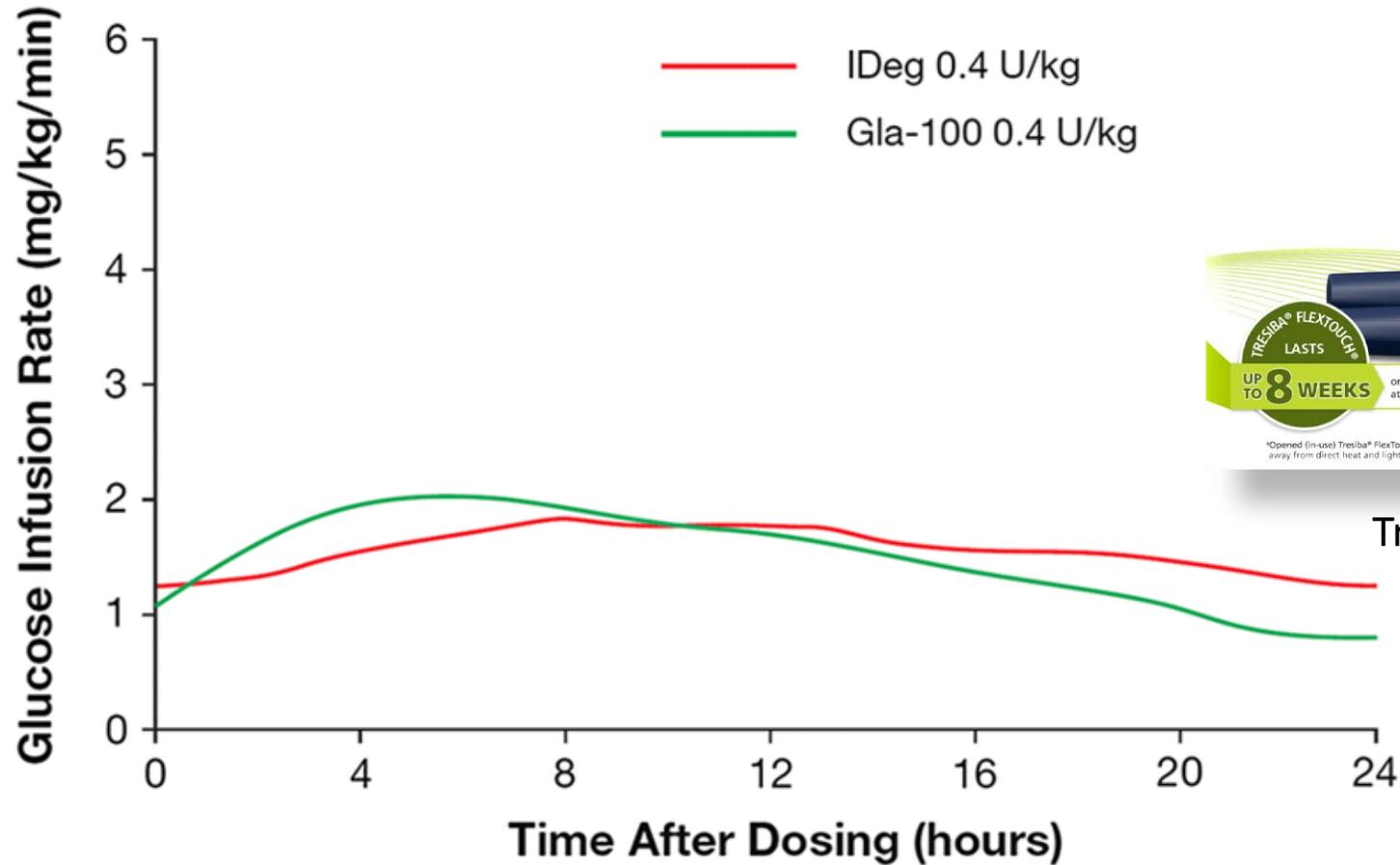


Glucose infusion rate profile of a Glargine 300 u/mL compared with Glargine 100 u/mL



Toujeo (30-36 hr)

Glucose infusion rate profile of Insulin Degludec compared with Glargine 100 u/mL



Insulin Treatment Recommendations by ADA

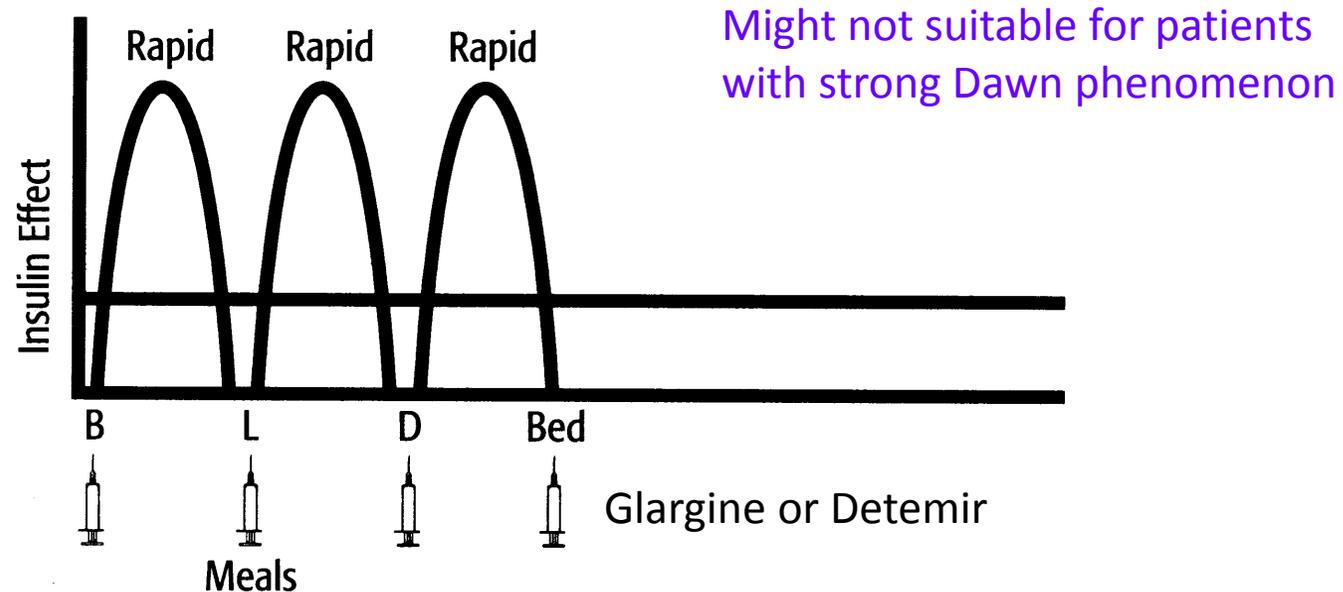
The majority of youth with T1D should be treated with intensive insulin regimens

- multiple daily injection (MDI) or
- continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

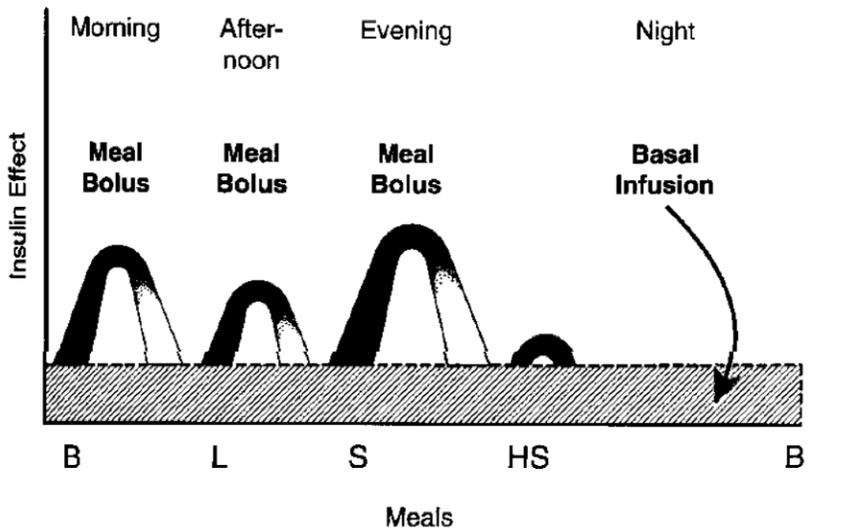
Diabetes Care 2019 Jan; 42(Supplement 1): S148-S164.

Multiple Daily Injections (MDI)

- Glargine/detemir or longer-acting analog and rapid-acting insulin
- Glargine/detemir 1-2 times/day or longer-acting analog once a day (before bedtime)
- Rapid-acting insulin before each meal



Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

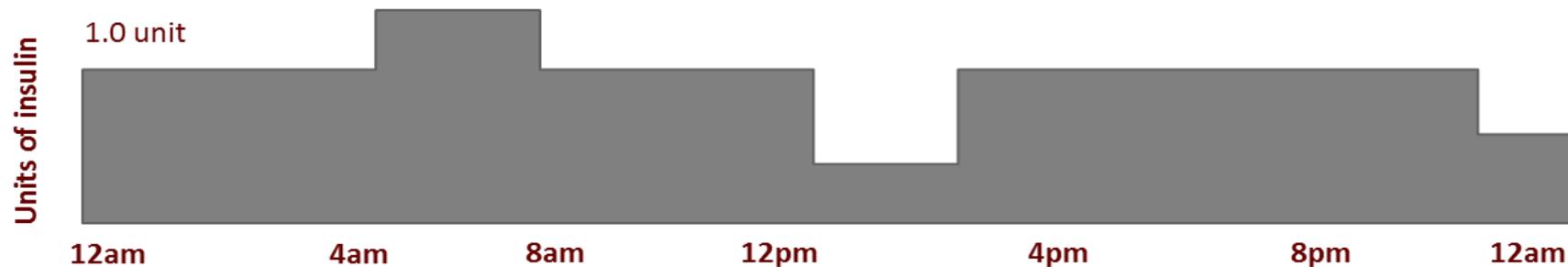


- CSII (insulin pump) permits the greatest degree of lifestyle flexibility
- Use rapid-acting insulin
- Insulin delivery is similar to that found in normal individual since there is continuous basal insulin delivery supplemented by preprandial increase in plasma insulin levels

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

Basal Insulin

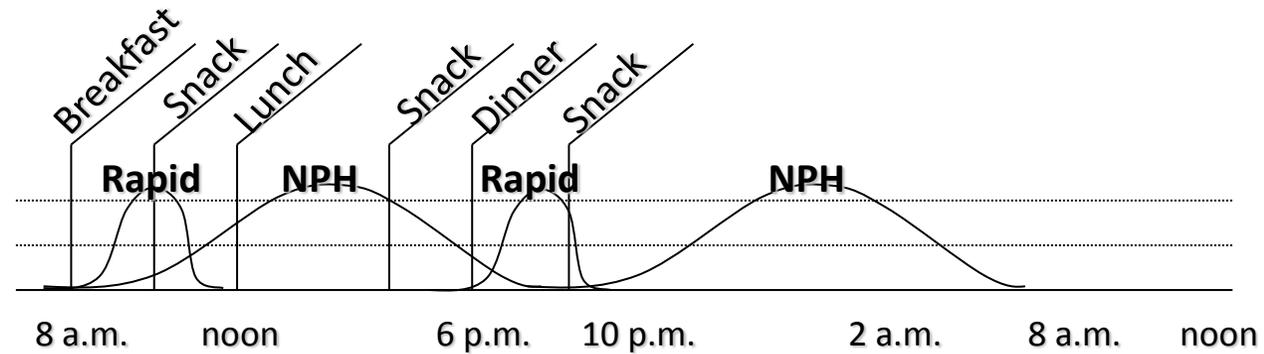
- Delivers continuously/automatically
- Adjusted to match patient's hepatic glucose production
 - Between meals and during the night (nocturnal)
- Similar to a normal functioning pancreas
 - Maintains BG stability



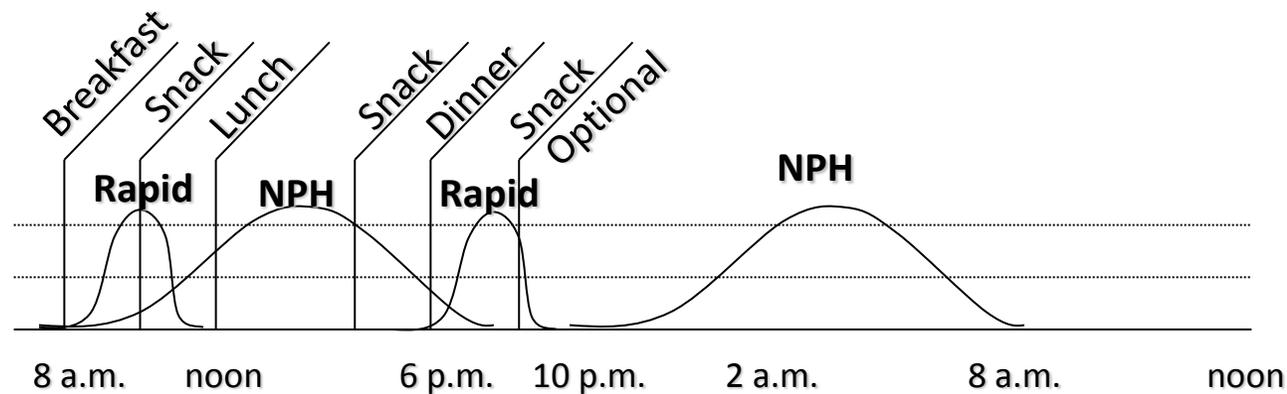
Credited by Medtronic

Insulin Regimens

- Conventional: twice-daily insulin injections



- Modified conventional: three-daily insulin injections



~~Premixed Insulin~~

Humulin® 70/30

Lilly

Mixtard® 30 HM

Novo Nordisk

Gensulin® M30

Bioton

Humalog® Mix25

Lilly

NovoMix®30 Penfill®

Novo Nordisk



Nutrition Therapy Recommendations by ADA

- Monitoring carbohydrate intake (CHO counting or experience-based estimation), is key to achieving optimal glycemic control
- Comprehensive nutrition education at diagnosis, with annual updates, by an experienced registered dietitian is recommended

Diabetes Diet

Should consist of

- CHO 50-55%
with sucrose <10% of total calorie
- Fat 30-35%
recommend high intake of MUFA
- Protein 10-15%
- Fiber

Smart C. Pediatr Diabetes 2009:10 (Suppl12):100-117

พลังงานที่ต้องการในแต่ละวัน

อายุ	ปริมาณพลังงาน
0-12 ปี	1000 kcal สำหรับ 1 ปีแรก + 100 kcal/ปี ที่มากกว่า 1 ปี
12-15 ปี	
เด็กหญิง	1500-2000 kcal + 100 kcal/ปี ที่มากกว่า 12 ปี
เด็กชาย	2000-2500 kcal + 200 kcal/ปี ที่มากกว่า 12 ปี
15-20 ปี	
หญิง	29-33 kcal/ น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น
ชาย	33-40 kcal/ น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น
ผู้ใหญ่	
กิจกรรมมาก active	31-35 kcal/ น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น
กิจกรรมปานกลาง	26-31 kcal/ น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น
ไม่มีกิจกรรม sedentary	22-26 kcal/ น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น

การรักษาผู้ป่วยโดยใช้ MDI

ความต้องการอินซูลิน

ความต้องการอินซูลินในแต่ละคนแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับ

- ภาวะเป็นหนุ่มสาว
- ขนาดน้ำหนักตัว
- ปริมาณ/ลักษณะอาหารที่รับประทาน
- การออกกำลังกาย
- การเจ็บป่วย ภาวะเครียด
- การมีประจำเดือน

เด็ก ประมาณ 0.7-1.0 ยูนิต/น้ำหนักตัว (กก.)/วัน

วัยรุ่น ประมาณ 1.0-2.0 ยูนิต/น้ำหนักตัว (กก.)/วัน

ผู้ใหญ่ ประมาณ 0.8-1.0 ยูนิต/น้ำหนักตัว (กก.)/วัน

การเริ่มต้นการฉีดอินซูลินแบบ Basal-Bolus Regimen

- Basal insulin ประมาณ 40-50% ของขนาดยาทั้งหมด
- Basal insulin ฉีดวันละ 1 ครั้ง (บางรายอาจต้องฉีด 2 ครั้ง) **ฉีดเวลาไหนก็ได้** เช้า หรือ ก่อนนอน การฉีดเช้า อาจช่วยลดการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำตอนกลางคืนได้
- Bolus insulin ถ้าใช้ อินซูลินชนิดออกฤทธิ์เร็ว (Rapid acting insulin analogs) สามารถฉีดก่อนรับประทานอาหารทันที (หรือหลังรับประทานอาหารภายใน 30 นาที)

Bangstad H-J. Pediatr Diabetes 2009;10(Suppl12):82-99

การเริ่มต้นการฉีดอินซูลินแบบ Basal-Bolus Regimen

○ โดยแพทย์จะกำหนด ขนาดยา ให้ ดังนี้

○ Basal insulin

○ Bolus insulin ซึ่งประกอบด้วย

Insulin-to-Carbohydrate Ratio ขนาดของอินซูลินต่อปริมาณคาร์โบไฮเดรต หรือ **อินซูลินต่อคาร์บ**

Insulin Sensitivity Factor (ISF) หรือ **correction factor** อินซูลิน 1 ยูนิตสามารถลดน้ำตาลได้เท่าไร หรือ **อินซูลินลดน้ำตาล**

Insulin-to-Carbohydrate Ratio

อินซูลินต่อคาร์บ (ICR)

- เริ่มต้น **เป็นการคาดคะเน**
- เด็กเล็ก 1 ยูนิต: คาร์บ 20-30 กรัม
- เด็กโต 1 ยูนิต: คาร์บ 15 กรัม
- วัยรุ่น 1 ยูนิต: คาร์บ 5-10 กรัม
- ผู้ใหญ่ 1 ยูนิต: คาร์บ 15 กรัม (1 ยูนิต: คาร์บ 7.5-30 กรัม)
- อินซูลินต่อคาร์บแตกต่างกันในแต่ละคน และในคนเดียวกัน อินซูลินต่อคาร์บอาจแตกต่างกันในแต่ละมื้อ โดยทั่วไปคนเราจะต้องการอินซูลินมื้อเช้า มากกว่ามื้อกลางวันหรือมื้อเย็น

Insulin-to-Carbohydrate Ratio

อินซูลินต่อคาร์บ

คำนวณอินซูลินต่อคาร์บได้อย่างไร มีหลายวิธี

- กฎ 500 หรือ 500 rule
- 500หารด้วยปริมาณอินซูลินที่ใช้ทั้งวัน
- ถ้าใช้อินซูลิน 55 ยูนิตต่อวัน
- อินซูลินต่อคาร์บ = $500/55 = 9$ กรัม
- อินซูลินต่อคาร์บ 1 ยูนิต ต่อ คาร์บ 9 กรัม

Insulin Sensitivity Factor (ISF) Correction Factor

อินซูลินลดน้ำตาล

ในผู้ใช้ อินซูลินชนิดออกฤทธิ์เร็ว

- กฎ 1800 หรือ 1800 rule: อินซูลิน 1 ยูนิต ลดน้ำตาลได้กี่ มก./ดล.
- $1800/\text{ปริมาณอินซูลินที่ใช้ทั้งวัน} = \text{น้ำตาลที่ลดลงต่ออินซูลิน 1 ยูนิต}$
- ถ้าใช้อินซูลิน 55 ยูนิตต่อวัน

อินซูลินลดน้ำตาล = $1800/55 = 32.7$ มก./ดล.

อินซูลิน 1 ยูนิต ลดน้ำตาลได้ประมาณ 30 มก./ดล.

ถ้าแพทย์แนะนำว่าระดับน้ำตาลก่อนมื้ออาหารไม่ควรเกิน 150 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลขณะนั้น ได้ 250 มก./ดล. จะต้องให้อินซูลินลดน้ำตาลเท่ากับ $(250-150)/30 = 3.3$ ยูนิต หรือ 3 ยูนิต

Davidson PC. Endocr Pract 2008;14:1095-101

Bangstad H-J. Pediatric Diabetes 2009;10 (suppl.12):82-99

ตัวอย่าง

เด็กผู้หญิงอายุ 13 ปี (น้ำหนัก 55 กก., สูง 145 ซม, BMI 26 กก./ม.²) มีประจำเดือนมา 2 ปีแล้ว ไม่ชอบเล่นกีฬา ชอบอ่านนิยาย

- ควรจะได้รับยาอินซูลินเท่าไร อย่างไร
- ควรรับประทานอาหารเท่าไร

ตัวอย่าง

อินซูลินที่ควรได้ใน 1 วัน ประมาณ 1 ยูนิต/กก.

เริ่มที่ 1 ยูนิต/กก. = $1 \times 55 = 55$ ยูนิต

แบ่ง 40% เป็น basal insulin = 22 ยูนิต

○ อินซูลินต่อคาร์บ = $500/55 = 9$

อินซูลินต่อคาร์บ 1 ยูนิตต่อ คาร์บ 9 กรัม หรือ

1 ส่วน ต่ออินซูลิน 1.7 ยูนิต

○ อินซูลินลดน้ำตาล (correction factor) = $1800/55 = 32.7$

อินซูลินลดน้ำตาล 1 ยูนิต ลดน้ำตาล 30 มก./ดล.

ตัวอย่าง

เด็กผู้หญิงอายุ 13 ปี (น้ำหนัก 55 กก., สูง 165 ซม, BMI 20 กก./ม.²) มีประจำเดือนมา 2 ปีแล้ว ไม่ชอบเล่นกีฬา ชอบอ่านนิยาย

พลังงานที่ต้องการในแต่ละวัน เริ่มต้น ที่ 1600 กิโลแคลอรี

พลังงานจากคาร์โบไฮเดรตประมาณ 800 กิโลแคลอรี

คาร์โบไฮเดรต 1 กรัมให้พลังงาน 4 กิโลแคลอรี

ดังนั้นต้องการ**คาร์โบไฮเดรต 200 กรัม/วัน**

ตัวอย่าง

○ ถ้าคิดเป็นส่วนของคาร์โบไฮเดรตโดยประมาณ

1 ส่วน มีคาร์โบไฮเดรต 15 กรัม

○ ต้องการส่วนคาร์โบไฮเดรตทั้งหมด = $200/15 = 13$ ส่วน หรือ 67 กรัม ต่อมื้อ แบ่งเป็น 3 มื้อหลัก

เช้า ประมาณ 4 ส่วน หรือ = 60-70 กรัม

กลางวัน ประมาณ 4 ส่วน หรือ = 60-70 กรัม

เย็น ประมาณ 5 ส่วน หรือ = 75-80 กรัม

มือเช้า CHO 4 ส่วน = 63 กรัม



= 2 ส่วน



= 1 ส่วน



= 1 ส่วน

รวม CHO = 4 ส่วน (63 กรัม)



ไม่ทับส่วน CHO

มื้อกลางวัน CHO 4 ส่วน = 69 กรัม



= 3 ส่วน



= 1 ส่วน

รวม CHO = 4 ส่วน (69 กรัม)



ไม่นับส่วน CHO

มือเย็น CHO 5 ส่วน = 81 กรัม



= 3 ส่วน



= 1 ส่วน



= 1 ส่วน



รวม CHO = 5 ส่วน (81 กรัม)

ไม่นับส่วน CHO

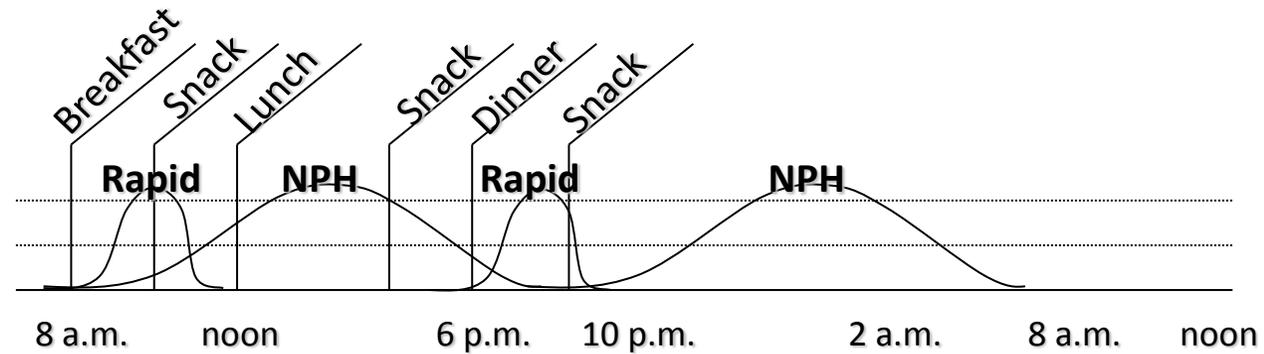
ตัวอย่าง สรุปร

เด็กผู้หญิงอายุ 13 ปี (น้ำหนัก 55 กก., สูง 145 ซม, BMI 26 กก./ม.²) มีประจำเดือนมา 2 ปีแล้ว ไม่ชอบเล่นกีฬา ชอบอ่านนิยาย

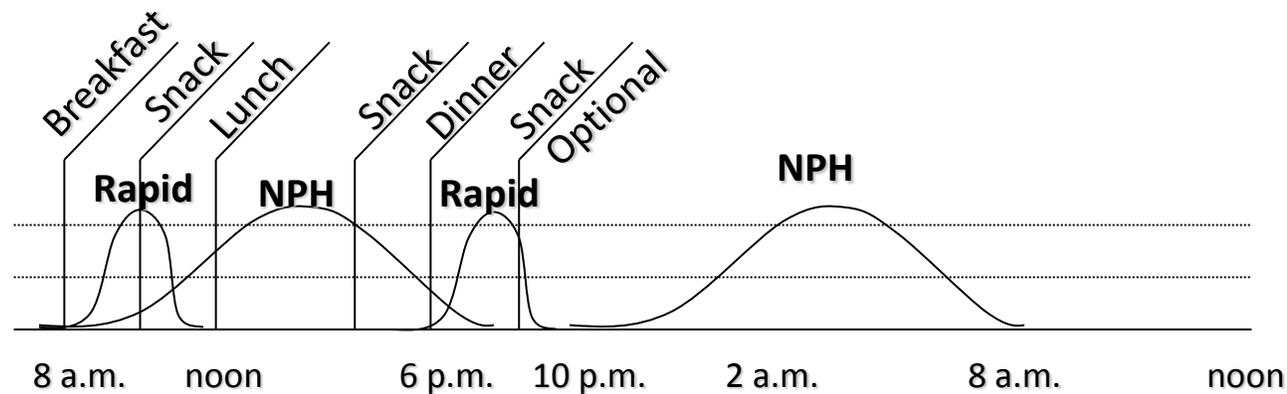
- พลังงานที่ต้องการในแต่ละวัน เริ่มต้น ที่ 1600 กิโลแคลอรี
- Bolus insulin (NovoRapid, Humalog, Apridra)
 - อาหารเช้า 4 ส่วน หรือ 63 กรัม ฉีด อินซูลิน 7 ยูนิต
 - กลางวัน 4 ส่วน หรือ 69 กรัม ฉีด อินซูลิน 8 ยูนิต
 - เย็น 5 ส่วน หรือ หรือ 81 กรัม ฉีด อินซูลิน 9 ยูนิต
- อินซูลินต่อคาร์บ 1 ยูนิตต่อคาร์บ 9 กรัม หรือ 1 ส่วน ต่ออินซูลิน 1.7 ยูนิต
- อินซูลินลดน้ำตาล 1 ยูนิต ลดน้ำตาล 30 มก./ดล.
- Basal insulin (Lantus or Levemir) 22 ยูนิต

Insulin Regimens

○ Conventional: twice-daily insulin injections



○ Modified conventional: three-daily insulin injections



For Conventional Treatment

- Total dose for adolescents: 1 unit/kg/day (at start)
- 2/3 for morning dose, 1/3 for evening dose
- Morning – NPH (2): Rapid (1) evening – NPH (1) :Rapid (1)

Example

BW 55 kg

Total dose = 55 unit

Morning = 36 unit, evening 18 unit

Morning – NPH 24 unit: Rapid 12 unit

Evening – NPH 9 unit: Rapid 9 unit

Starting dose for this patient

Before breakfast NPH 24 unit, Rapid 12 unit

Before dinner Rapid 9 unit

Before bedtime NPH 9 unit

หุนา

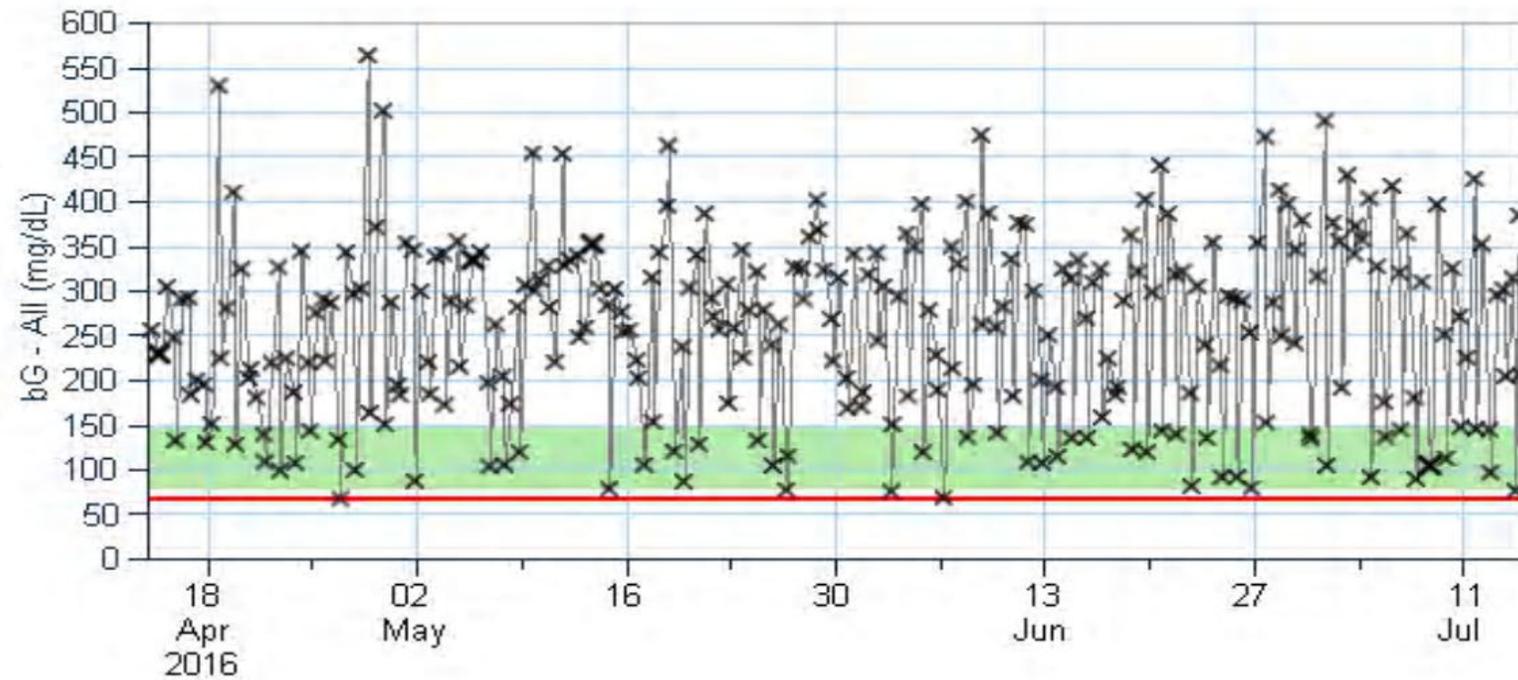
- Diet education: 4-0-4-1-4-1
- Modified conventional insulin regimen
 - 1.3 unit/kg/day
- 3 months later: HbA1c 9.9%

Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG)

SMBG Recommendations by ISPAD

- Patients with T1D should consider SMBG prior to meals and snacks, occasionally postprandially, at bedtime, prior to exercise, when they suspect low BG, and prior to critical tasks such as driving (6-10 times/d)
- Regular SMBG with or without CGM or isCGM is essential for diabetes management for all children with T1D
- Diabetes center personnel should advocate to nations, states, and health care funders to ensure that children and adolescents with T1D have adequate glucose monitoring supplies

Trend Report - bG - All 14.04.2016 - 14.07.2016



bG - All Statistics

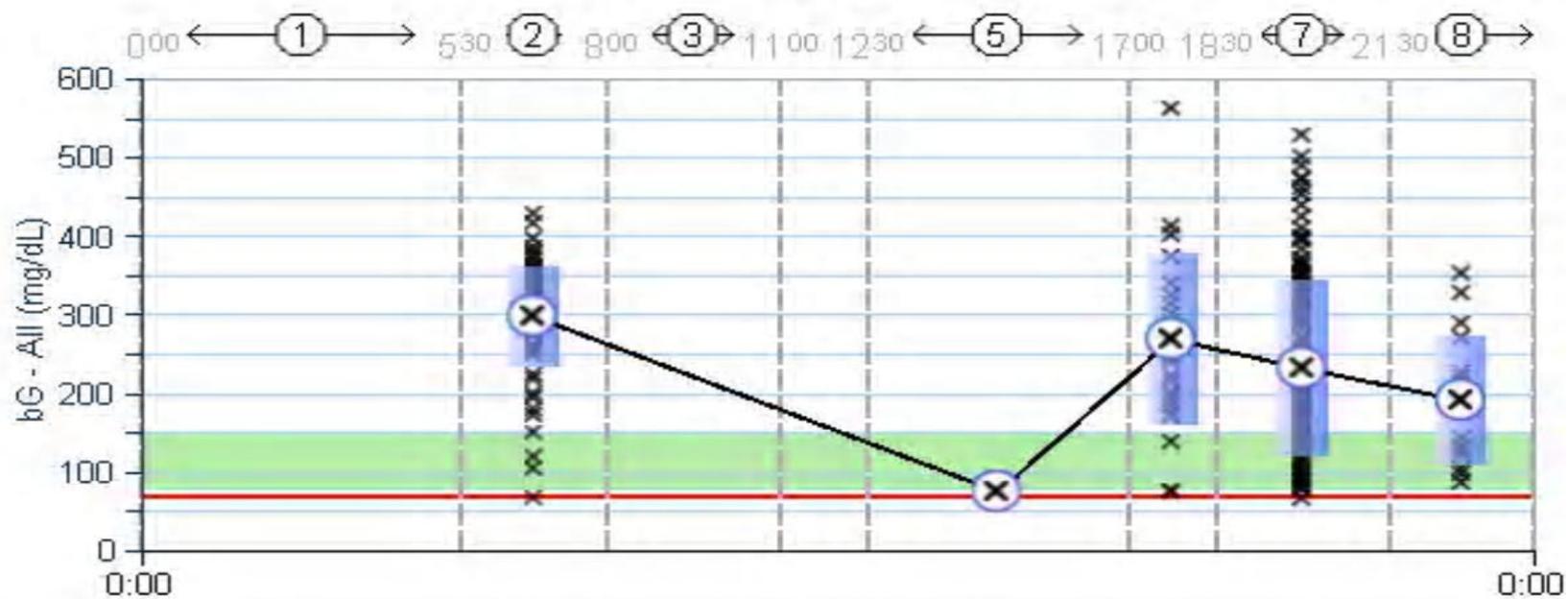
# of tests:	277	Avg tests/day:	3.0	# of meal test pairs:	0
Average (mg/dL):	256	# HI:	0	Average meal rise:	0
SD (mg/dL):	102.8	# LO:	0		
Highest (mg/dL):	564	LBGI:	0.2		
Lowest (mg/dL):	68	HBGI:	26.1		

Key

x	Measurement	■	bG - All target range
X	Multiple measurements	—	bG - All hypo limit

Standard Day Report - bG - All

14.04.2016 - 14.07.2016



# of tests:	0	92	0	0	1	27	140	17
Average:	0	300	0	0	77	271	234	193

bG - All Statistics

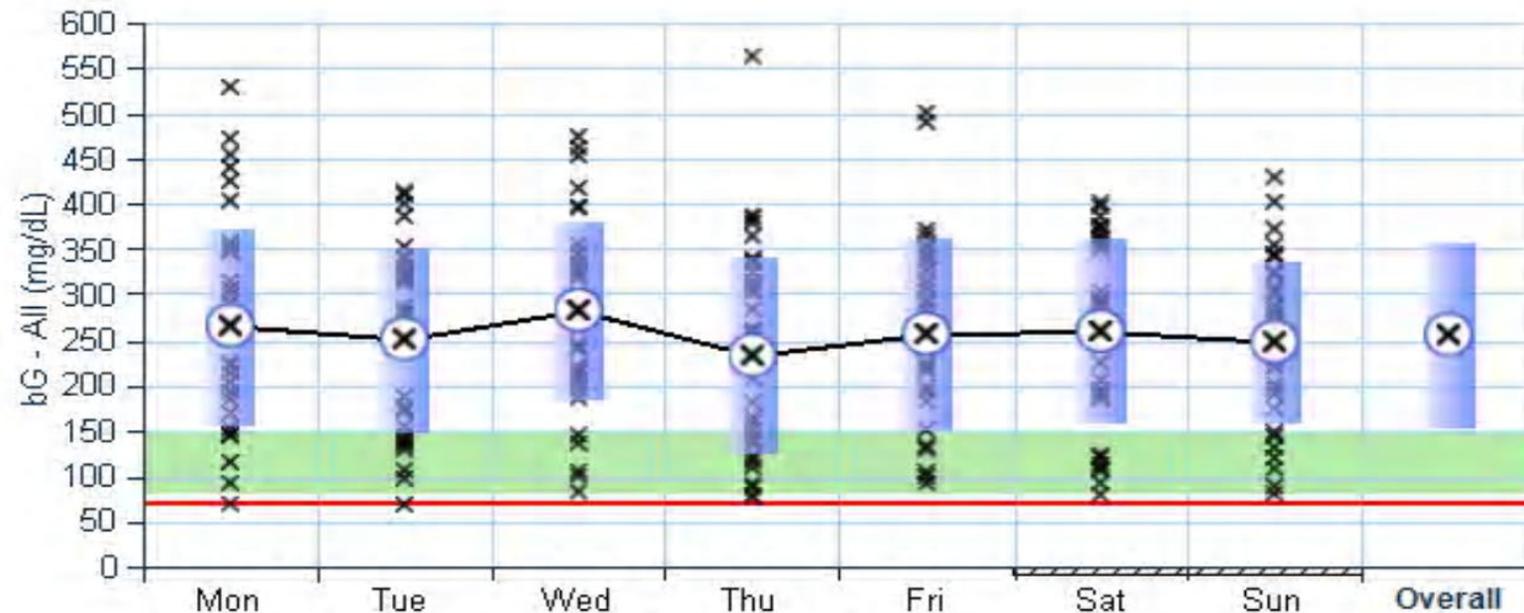
# of tests:	277	Avg tests/day:	3.0	# of meal test pairs:	0
Average (mg/dL):	256	# HI:	0	Average meal rise:	0
SD (mg/dL):	102.8	# LO:	0		
Highest (mg/dL):	564	LBGI:	0.2		
Lowest (mg/dL):	68	HBGI:	26.1		

Key

×	Measurement	■	bG - All target range
—	Average	—	bG - All hypo limit
⊗	Average	⋮	Time blocks
■	Standard deviation		

Standard Week Report - bG - All

14.04.2016 - 14.07.2016



# of tests:	39	39	39	43	39	39	39	277
Average:	266	251	283	233	257	260	248	256

bG - All Statistics

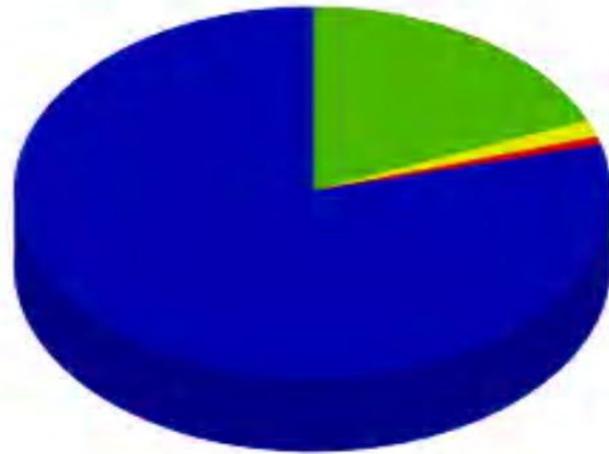
# of tests:	277	Avg tests/day:	3.0	# of meal test pairs:	0
Average (mg/dL):	256	# HI:	0	Average meal rise:	0
SD (mg/dL):	102.8	# LO:	0		
Highest (mg/dL):	564	LBGI:	0.2		
Lowest (mg/dL):	68	HBGI:	26.1		

Key

- × Measurement
- Average
- ⊗ Average
- █ Standard deviation
- █ bG - All target range
- bG - All hypo limit
- //// Non-work day

Target Report - bG - All

14.04.2016 - 14.07.2016



Above range	79.1%	(219)
Within range	18.8%	(52)
Below range	1.4%	(4)
Hypo	0.7%	(2)

Overall Statistics

# of tests:	277	Avg tests/day:	3.0	# of meal test pairs:	0
Average (mg/dL):	256	# HI:	0	Average meal rise:	0
SD (mg/dL):	102.8	# LO:	0		
Highest (mg/dL):	564	LBGI:	0.2		
Lowest (mg/dL):	68	HBGI:	26.1		

Key

- Above range
- Within range
- Below range
- Hypo

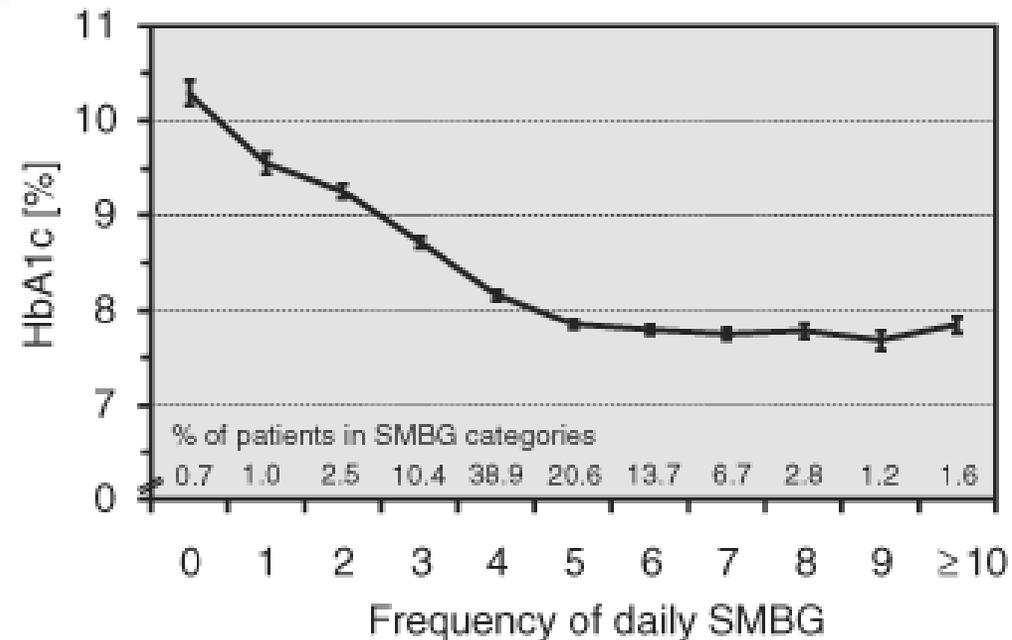
▲	0:00 - 5:30	5:30 - 8:00	8:00 - 11:00	11:00 - 12:30	12:30 - 17:00	17:00 - 18:30	18:30 - 21:30
Wednesday 22.06.2016							
		bG: 322 mg/dL 6:26				bG: 186 mg/dL 18:25	bG: 82 mg/dL 20:29
Thursday 23.06.2016							
		bG: 306 mg/dL 6:19					bG: 240 mg/dL 18:48
							bG: 136 mg/dL 20:47
Friday 24.06.2016							
		bG: 355 mg/dL 6:35				bG: 217 mg/dL 18:09	bG: 92 mg/dL 21:19
Saturday 25.06.2016							
		bG: 295 mg/dL 7:26					bG: 293 mg/dL 18:47
							bG: 92 mg/dL 21:26
Sunday 26.06.2016							
		bG: 289 mg/dL 6:37					bG: 254 mg/dL 18:31
							bG: 80 mg/dL 20:32
Monday 27.06.2016							
		bG: 355 mg/dL 6:39					bG: 473 mg/dL 18:38
							bG: 153 mg/dL 20:20
Tuesday 28.06.2016							
		bG: 288 mg/dL 7:11				bG: 414 mg/dL 18:05	bG: 250 mg/dL 20:57
Wednesday 29.06.2016							
		bG: 398 mg/dL 7:02				bG: 242 mg/dL 18:25	bG: 347 mg/dL 20:37
Thursday 30.06.2016							
		bG: 380 mg/dL 6:07				bG: 140 mg/dL 18:23	bG: 135 mg/dL 20:48

Frequency of SMBG Correlates with HbA1C in Youth with T1D

- To investigate whether the frequency of SMBG is related to long-term metabolic control
- Data was analyzed from DPV-Wiss-database
- 26,723 children and adolescents aged 0-18 yr with T1D from Germany and Austria

Frequency of SMBG correlates with HbA1c in children and adolescents with T1D

On average, a drop of HbA1c (\pm SE) of $0.2 \pm 0.007\%$ for one additional SMBG per day ($p < 0.001$)



Real-time Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Continuous glucose monitoring (CGM) system is made up of 3 separate subsystems operating together as a whole:

- sensor, which is implanted into the body
- transmitter, which connects to the sensor and sends the signal from the sensor
- receiver, which is a hand-held unit that receives the signal and displays the glucose measurements every five minutes



Guardian™ Connect Transmitter

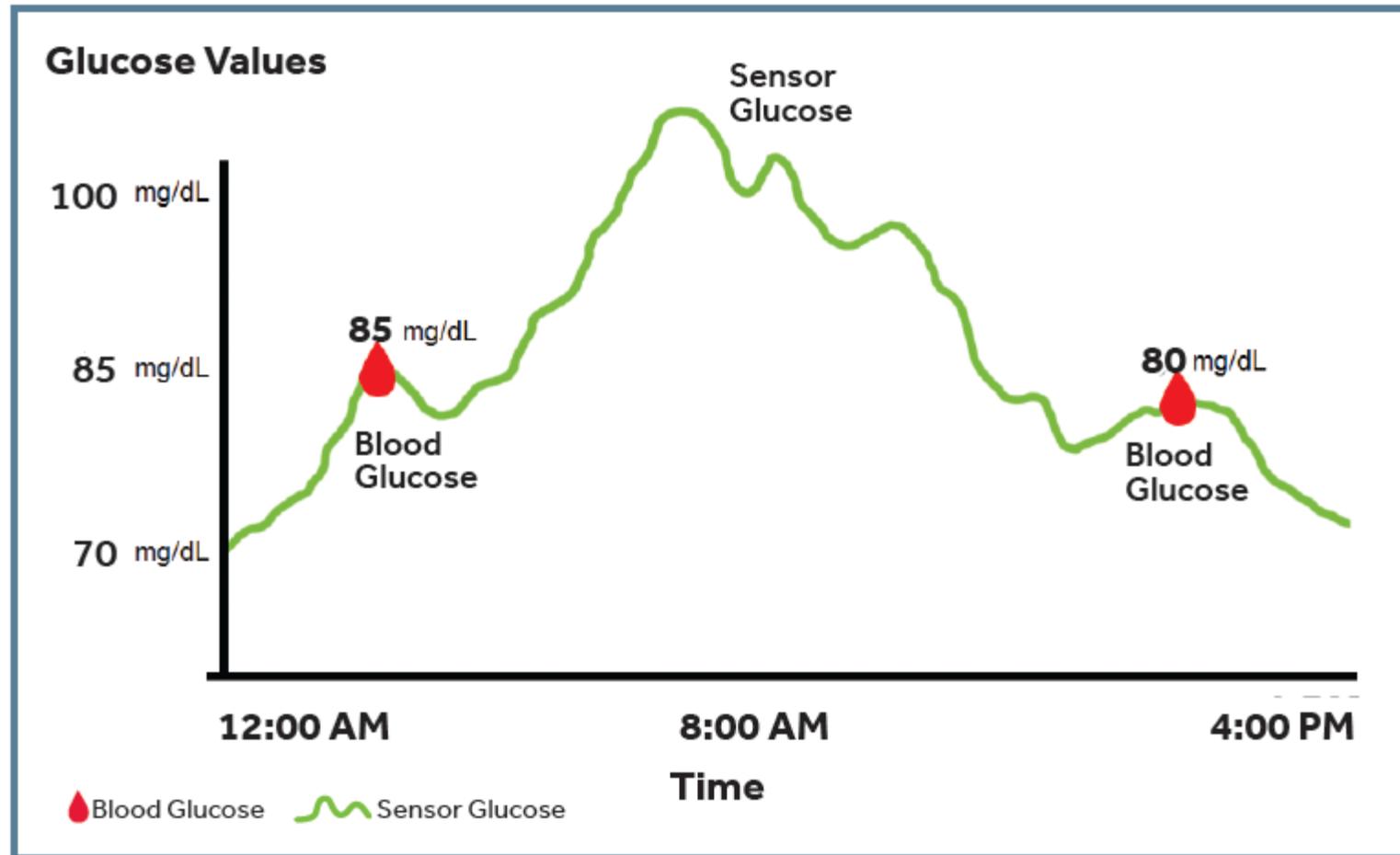


Guardian™ Sensor 3



Credit Medtronic

Continuous Glucose Monitoring (CGM)



CGM provides up to 288 sensor glucose readings a day

Credit Medtronic

Intermittently scanned CGM (isCGM)

FreeStyle Libre 

 **Abbott**



- Personal continuous glucose monitoring (CGM) device, “flash glucose monitoring” device, “isCGM”
- Transmits interstitial glucose data from a sensor to a receiver intermittently
- Lacks alarm function for hypoglycemia and hyperglycemia

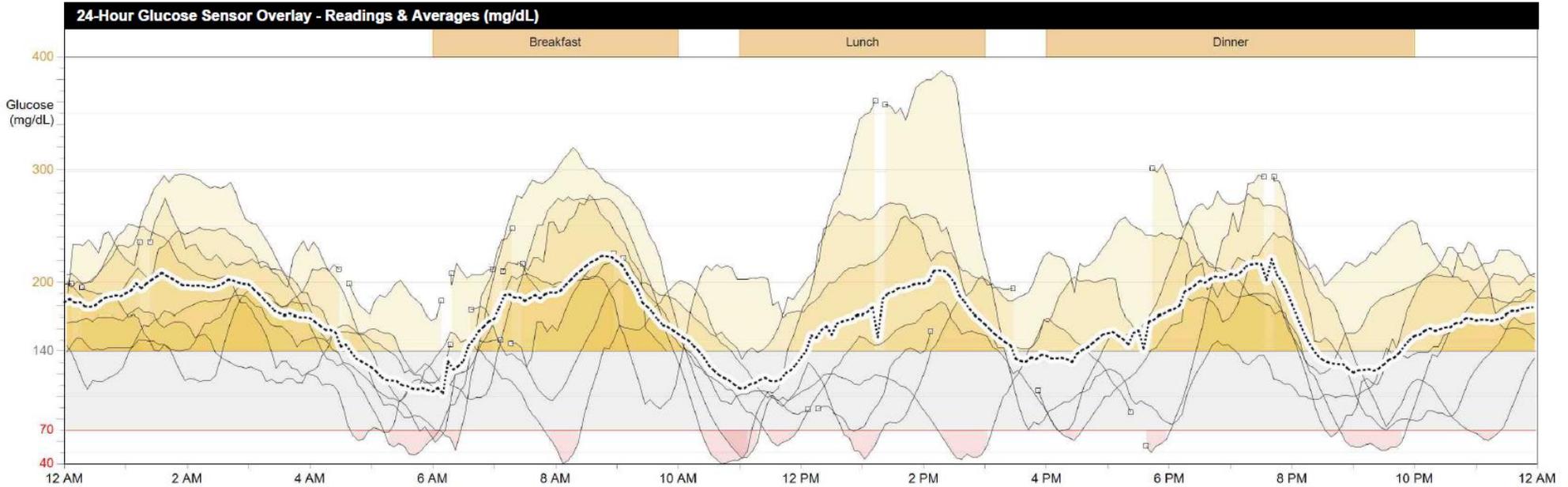


Insulin pump: Minimed 630G



- 8 basal patterns
- Basal range : 0.025 – 35 units per hour
- Maximum bolus : 75 units
- Maximum bolus speed : 15 unit per minutes
- Real-time CGMS
- Glucose predictive alert
- Low glucose suspend
- Missed bolus reminder

MiniMed 640G



Glucose Sensor Overlay Bedtime to Wake-Up and Meal Periods – Readings & Averages (mg/dL)

Bedtime to Wake-up

Bedtime: 8:00 PM - 12:00 AM
Wake-up: 5:00 AM - 9:00 AM

Breakfast: 6:00 AM - 10:00 AM
Meals Analyzed: 13

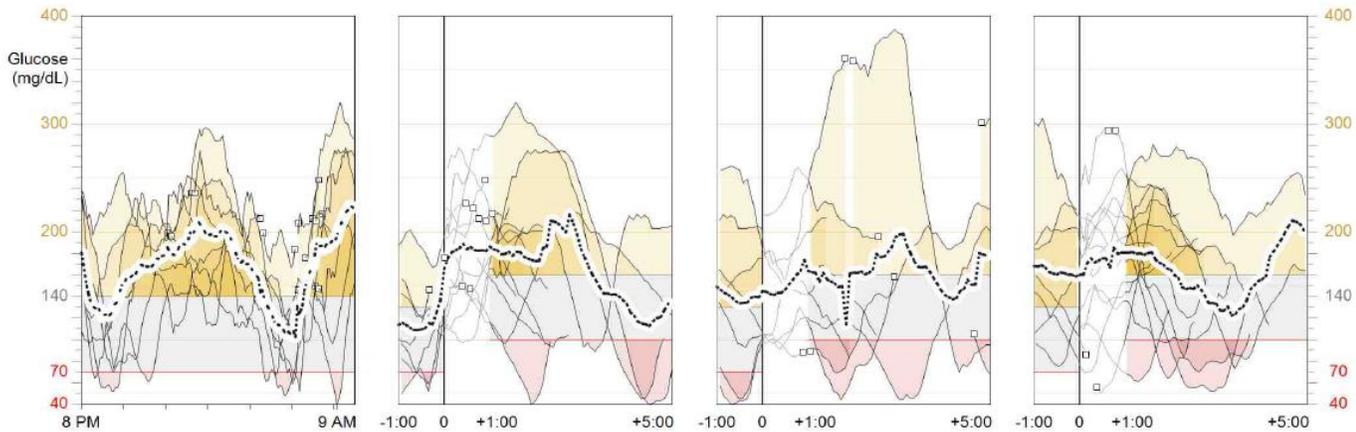
Avg Carbs: 8g
Avg Insulin: 0.4U
Avg Carbs/Insulin: 19.3g/U

Lunch: 11:00 AM - 3:00 PM
Meals Analyzed: 8

Avg Carbs: 10g
Avg Insulin: 0.5U
Avg Carbs/Insulin: 21.0g/U

Dinner: 4:00 PM - 10:00 PM
Meals Analyzed: 14

Avg Carbs: 9g
Avg Insulin: 0.5U
Avg Carbs/Insulin: 19.8g/U



Co-morbidities

- Autoimmune diseases
- Cardiovascular risk factors

Thyroid Disease

- Autoimmune thyroid disease is the most common autoimmune disorder associated with T1D (17-30%)
- Consider testing children with T1D for antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies soon after Dx
- Measure TSH levels at diagnosis when clinically stable or soon after glycemic control has been established. If normal, consider rechecking q 1-2 yr or sooner if the patients develop symptoms of thyroid dysfunctions, thyromegaly, abnormal growth rate, unexplained glycemic variability

TABLE 1 Summary of common complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes

Comorbid autoimmune disease	Symptoms	Risk factors	Screening and confirmatory tests	Screening recommendations
Hashimoto's thyroiditis	<ul style="list-style-type: none"> Decreased linear growth Painless goiter Fatigue Cold intolerance Bradycardia Weight gain Hypoglycemia may occur 	<ul style="list-style-type: none"> Age Duration of T1DM Presence of GAD autoantibodies Celiac disease 	<ul style="list-style-type: none"> Antithyroid peroxidase antibodies, antithyroglobulin antibodies, TSH, T4 or free T4 	<ul style="list-style-type: none"> At diagnosis (after glucose control established): antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies, TSH Every 2 years: TSH (sooner if positive thyroid antibodies at diagnosis or with symptoms)
Graves' disease	<ul style="list-style-type: none"> Weight loss Normal/increased appetite Palpitations Heat intolerance Goiter Proptosis Poor glycemic control 	<ul style="list-style-type: none"> Age Duration of T1DM Presence of GAD autoantibodies 	<ul style="list-style-type: none"> Thyroid stimulating immunoglobulin, TSH, T4 or free T4, T3 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom related
Celiac disease	<ul style="list-style-type: none"> Most often asymptomatic Hypoglycemia Poor linear growth Diarrhea Nausea, vomiting, abdominal pain 	<ul style="list-style-type: none"> Affected first degree relative Other autoimmune disease 	<ul style="list-style-type: none"> Tissue transglutaminase antibody Anti-endomysial antibody 	<ul style="list-style-type: none"> At diagnosis At least after a T1DM duration of 2 and 5 years (sooner if symptomatic or first-degree relative with celiac disease)
Autoimmune gastric disease	<ul style="list-style-type: none"> Most often asymptomatic Anemia (pernicious anemia or iron deficiency anemia) 	<ul style="list-style-type: none"> Thyroid autoimmunity Persistence of GAD autoantibodies 	<ul style="list-style-type: none"> Antiparietal cell autoantibodies Blood counts, vitamin B12, ferritin, gastrin 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom related

Primary adrenal insufficiency (Addison's disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemia • Fatigue • Nausea • Weight loss • Salt craving • Postural hypotension • Hyperpigmentation of skin and mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • First degree relative with disease 	<ul style="list-style-type: none"> • 21-hydroxylase antibodies, ACTH, fasting am cortisol, electrolytes, plasma renin 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Vitiligo	<ul style="list-style-type: none"> • Sharply delineated skin depigmentation, affecting extremities, face, and neck and trunk 	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroid disorder • polyglandular autoimmune syndrome (PAS) • vitamin D deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Alopecia	<ul style="list-style-type: none"> • Non-scarring, round and/or oval patches of hair loss 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyglandular autoimmune syndrome type 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Juvenile idiopathic rheumatoid arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Joint(s) inflammation characterized by swelling, limitation in the range of motion, tenderness; symptoms must be present for at least 6 weeks 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Sjogren syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Xerophthalmia (dry eyes) and xerostomia (dry mouth); recurrent parotitis, with other organ involvement 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> • Skin disorder with thick, red, bumpy patches covered with silvery scales 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Sarcoidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Non-caseating granulomas, predominantly in the lymph nodes, lungs, eyes and skin. 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related
Sclerodema diabeticorum	<ul style="list-style-type: none"> • Thickening of the skin with characteristic "peau d'orange" appearance 		<ul style="list-style-type: none"> • Clinical diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom related

Management of Cardiovascular Risk Factors

Children with T1D have a high risk of early subclinical and clinical CVD

Risk factors of CVD

- Hypertension
- Dyslipidemia
- Smoking: ask every visit/encourage to quit!

Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):s70-s76

Rewers MJ, et al. Pediatric Diabetes 2014;15(Suppl. 20):102-114

Dyslipidemia

- Screening for dyslipidemia should be performed soon after Dx (when diabetes stabilized) in all children with T1D aged ≥ 10 yr (ISPAD, ADA 2019)
- If there is a family history of hypercholesterolemia, early CVD, or unknown, screening should commence as early as 2 yr of age (ISPAD)
- Repeat every 3-5 yr if the result is normal (LDL-c < 100 mg/dL)

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):s148-s164

ISAPD 2019

TABLE 2 Recommended threshold values for different parameters for intervention and primary prevention of microvascular and CVD in children and adolescents with type 1 diabetes

Threshold value	Type of intervention
BP >90th percentile for age, gender and height	Lifestyle intervention: exercise, less screen time and diet
BP >90th percentile despite lifestyle intervention	ACE inhibitor or other BP lowering agent If microalbuminuria is present: ACE inhibitor or ARB
BP >95th percentile for age, gender and height	Lifestyle intervention and ACE inhibitor or other BP lowering agent If microalbuminuria is present: ACE inhibitor or ARB
LDL cholesterol >2.6 mmol/L (100 mg/dL)	Dietary and lifestyle intervention
LDL cholesterol >3.4 mmol/L (130 mg/dL)	Statins in patients > 10 yr of age

Step 2 AHA diet: restrict saturated fat to 7% of total calories and cholesterol to 200 mg/d

Screening Recommendations and Risk Factors of vascular complications by ISPAD/ADA

	When to commence screening?	Screening methods	Risk factors
Nephropathy	11 years with 2-5 years diabetes duration ≥10 yr of age or at onset of puberty if this is earlier, with 5 yr DM duration	Urinary albumin/creatinine ratio	Hyperglycaemia High BP Lipid abnormalities Smoking
Retinopathy	11 years with 2-5 years diabetes duration ≥10 yr of age or at onset of puberty if this is earlier, with 3-5 yr DM duration	Fundal photography or mydriatic ophthalmoscopy	Hyperglycemia High BP Lipid abnormalities Higher BMI
Neuropathy	11 years with 2-5 years diabetes duration ≥10 yr of age or at onset of puberty if this is earlier, with 5 yr DM duration	History Physical examination Clinical tests	Hyperglycemia Higher BMI Age Diabetes duration Genetics
Macrovascular disease	11 years with 2-5 years diabetes duration	Lipid profile every 2 years, BP annually	Hyperglycemia High BP Lipid abnormalities Higher BMI Smoking

Donaghue K, et al. Pediatric Diabetes 2018;19(Supp 27):262-274
Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):s148-s164

Nephropathy Treatment

- Diagnosed when elevated ACR (>30 mg/g) is documented with at least 2 of 3 urine samples (over a 6-mo interval following efforts to improve glycemic control and normalize BP)
- Treatment with ACEI or ARB, titrated to normalization of albumin excretion

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):s148-s164

หุนา

- Urine MAU/Cr 8 mg/g of Cr
- No DR
- Cholesterol 190, HDL-C 79, LDL-C 110, TG 116 mg/dL
- BP 112-122/70-85 mmHg

Psychosocial Issues

- At diagnosis and during routine follow-up care, assess psychosocial issues and family stresses
- Encourage developmentally appropriate family involvement in diabetes management tasks for children and adolescents,
- Premature transfer of diabetes care to the child can result in nonadherence and deterioration in glycemic control

Psychosocial Issues

- Assess youth with T1D for psychosocial and diabetes-related distress, starting at 7–8 years of age
- Starting at puberty, provide preconception counseling for all girls of childbearing potential
- Begin screening youth with T1D for eating disorders between 10 and 12 years of age

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):s148-s164

Affection

○ Teens with T1D experience depression at rates around 15% almost twice the rate of unaffected teens

Hood KK. Diabetes Care 2006:29:1389-1391

○ Affect and depressed mood have been shown to negatively influence metabolic control

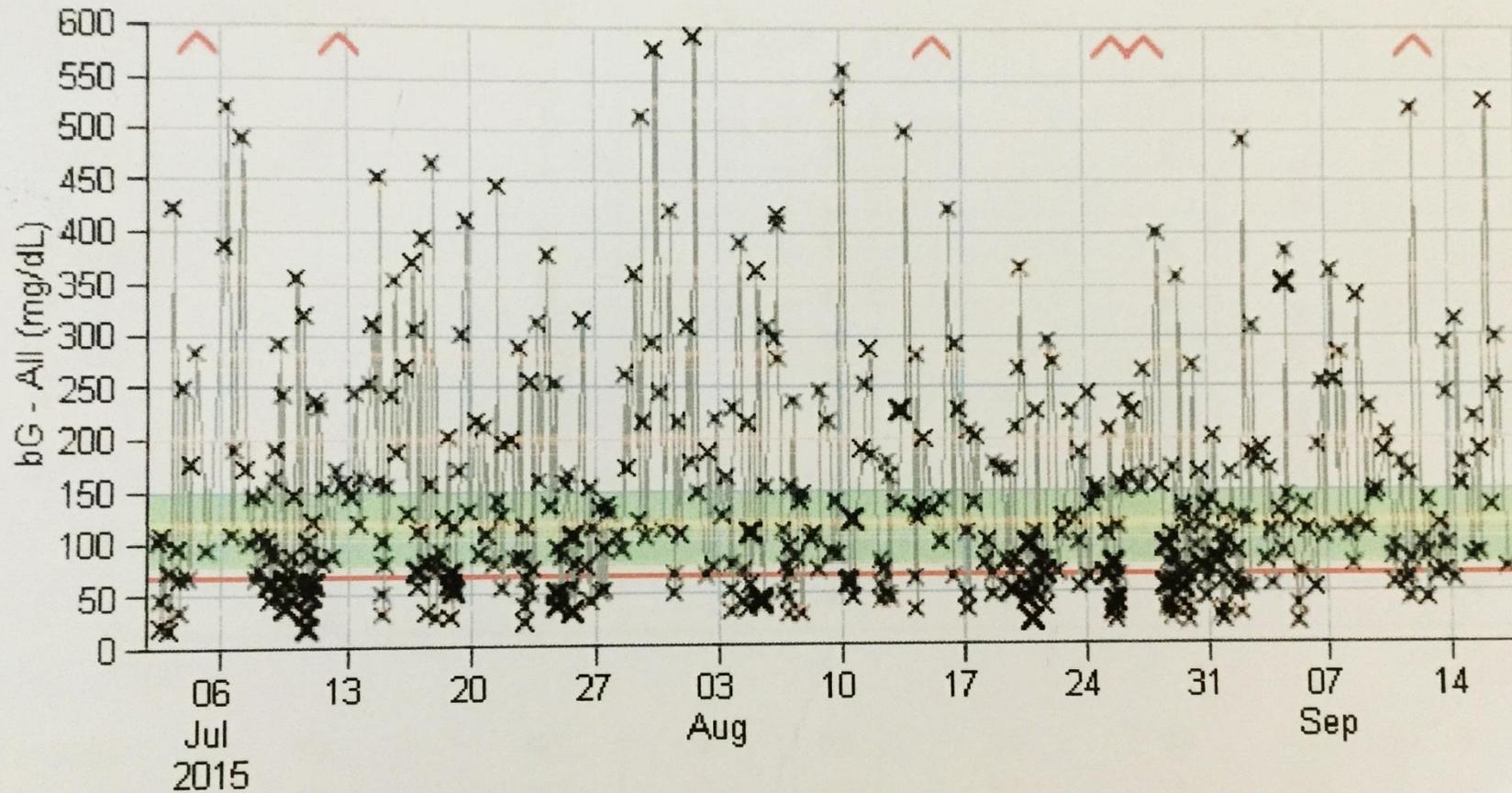
- Diminished adherence to BG monitoring
- Incompetence with diabetes task

Grey M. J Psychosom Res 2002:53:907-911

McGrady ME. Diabetes Care 2009:32:804-806

Fortenberry KT. Ann Behav Med 2009:37:1-9

Trend Report - bG - All
02.07.2015 - 17.09.2015



Hypoglycemia 30%

What are the useful investigations?

หุนา

Cause of hypoglycemia?

Self-injection of insulin!!!!!!

Dx. Dysthymia, low average IQ



Teenage Issues

- Exercise/physical activity
- Sexual activity
- Unexpected pregnancy

Sexual Health

Pre-pregnancy counseling and education should begin during early puberty

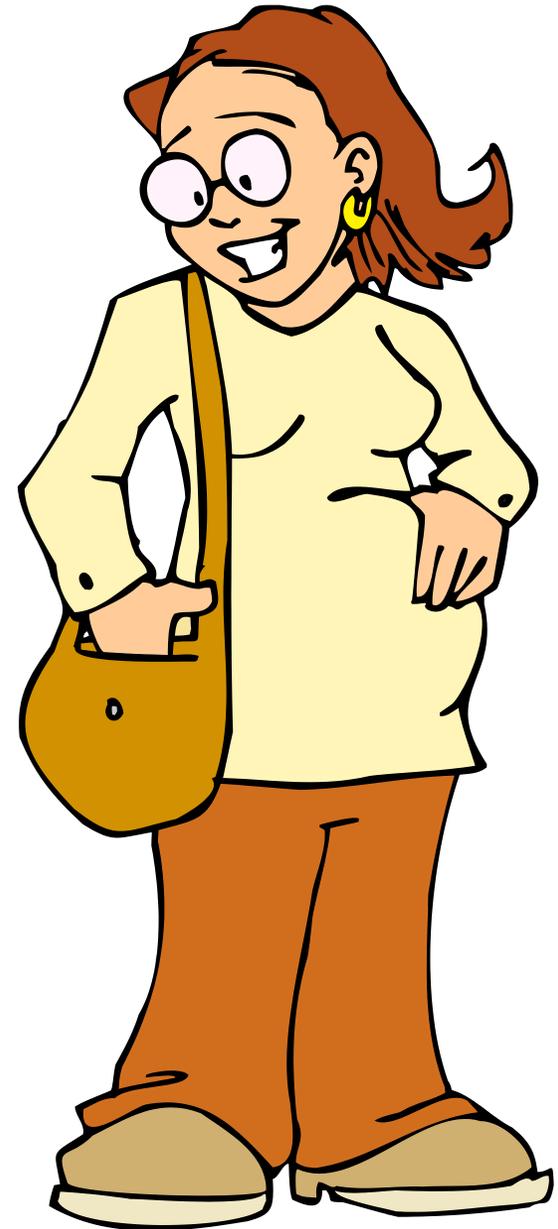
- A non-judgmental approach to sexual activity
- Contraception methods/ prevent STI
- Prevention of hypoglycemia during or after intercourse
- Genital hygiene, vulvovaginal candidiasis, menstrual disorders, STIs

Cameron FJ, et al. Pediatric Diabetes 2018;19(Supp; 27):250-261

ทฤษฎี

At the age of 15 ^{4/12} year old

- Had a boyfriend
- Contraception method was offered but refused
- HbA1c 9-11%



หญิง

HbA1C 7.5%

Urine MUC/Cr – negative

No DR

Diabetes in Pregnancy

- Preconception good glycemic control, ideally A1C <6.5%, should be addressed
- Risk of diabetic embryopathy, especially anencephaly, microcephaly, congenital heart disease, and caudal regression, was directly proportional to elevations in A1C during the first 10 weeks of pregnancy
- Pregnancy increases risk of development and/or progression of diabetic retinopathy
- A1C target in pregnancy is <6% if this can be achieved without significant hypoglycemia, but the target may be relaxed to <7% if necessary to prevent hypoglycemia

Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S165-S172

Guerin A, et al. Diabetes Care 2007;30:1920–1925

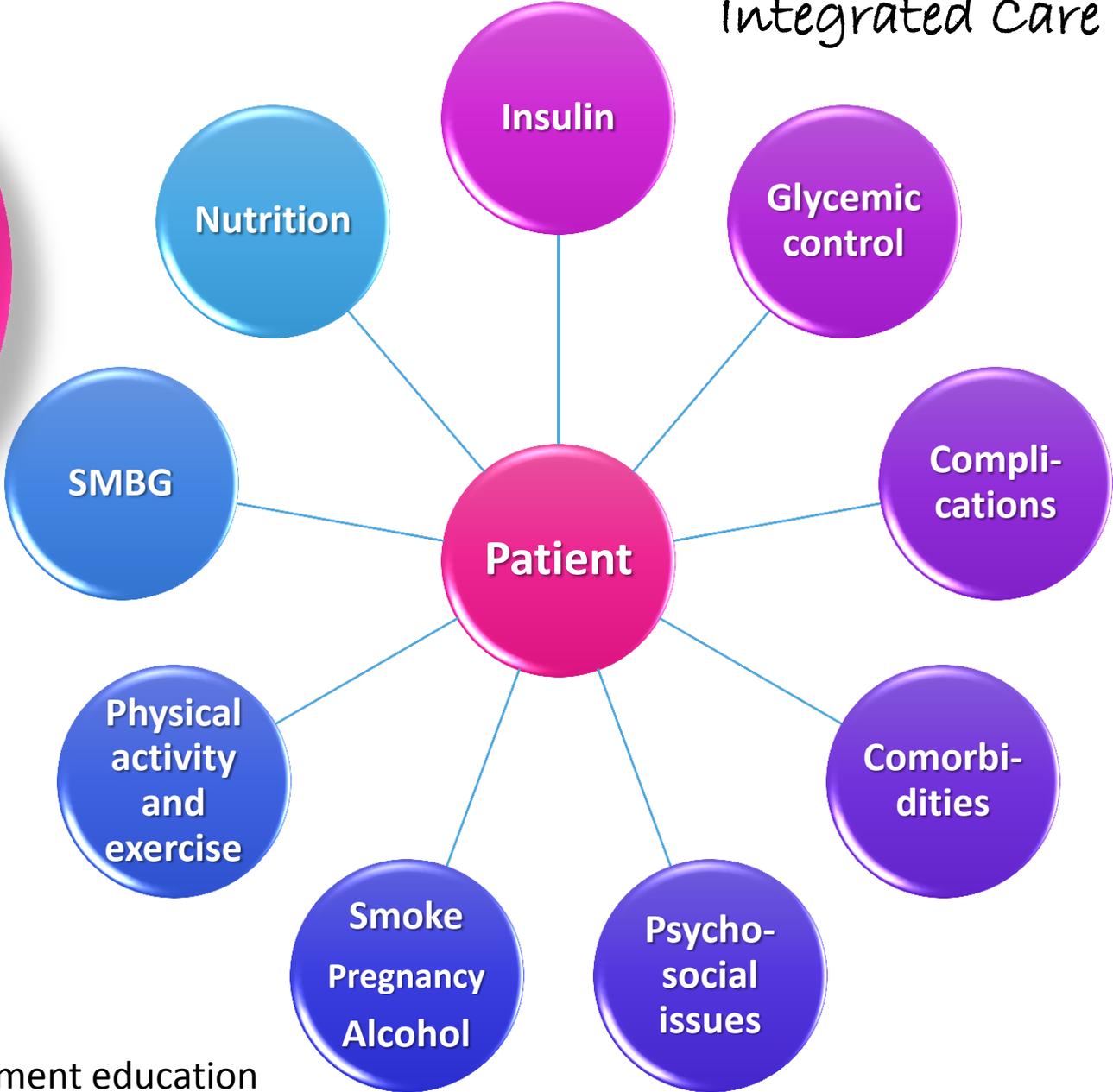
หัตถ์นา

- HbA1C 6.0-7.3%
- Delivered baby boy in a car
- GA 33+5 week, BW 2430 g, Apgar 8,9
- No congenital anomaly!



Integrated Care for Patient with T1D

DSME and DSMS
Pediatric
endocrinologist
Diabetes Nurse
Nutritionist
Social worker



Psychosocial support
Family
Friends
School/Teacher
Employer
Significant others

DSME Diabetes self-management education
DSMS Diabetes self-management support