



# TRENDANALYS

## DIABETES TYP 1

Handledare: Professor Björn Holmquist

### SAMMANFATTNING

Flickor och pojkar med T1D har en högre mortalitet än barn och unga utan diagnos. Flickor med T1D har under perioden 2007 - 2016 fått en högre mortalitet än pojkar med T1D. Det är ovanligt att flickor och unga kvinnor har högre mortalitet än pojkar och unga män

Författare: Åsa Hjorth Hedenberg

Magisteruppsats i Statistik, 15 HP  
Statistiska institutionen: 2020-06-12  
EKONOMIHÖGSKOLAN VID LUNDS  
UNIVERSITET

**INNEHÅLL****DEL 1**

SAMMANFATTNING .....	sid 2
SYFTE OCH BAKGRUND .....	sid 3
METOD .....	sid 4
INCIDENCE PROPORTION .....	sid 5
INCIDENCE RATE .....	sid 5
RESULTAT INCIDENCE RATE .....	sid 7
DIAGRAM INCIDENCE RATE .....	sid 8
MORTALITET .....	sid 18
AGE SPECIFIC MORTALITY RATE (ASMR) .....	sid 19
DIAGRAM ASMR .....	sid 20
RESULTAT ASMR .....	sid 22
AGE-ADJUSTED RATES .....	sid 24
RESULTAT AGE-ADJUSTED RATES .....	sid 24
DIAGRAM AGE-ADJUSTED RATES .....	sid 25
LIFE TABLES OCH HAZARD FUNCTION .....	sid 26
REFERENSER .....	sid 30

**DEL 2 BILAGOR**

TABELLER 1 - 117

DIAGRAM 1 – 30

GLIDANDE MEDELVÄRDEN

## SAMMANFATTNING

- Incidens i sjukdomen typ 1 diabetes har ökat ganska kraftigt över tid, hos barn och unga i Sverige, födda 1985 – 2015.
- Sjukdomen har "krupit ner" i åldrar. Det har blivit vanligare att betydligt yngre barn insjuknar i T1D än det har varit tidigare.
- Pojkar och flickor insjuknar i ungefär samma takt upp till 13 års ålder. Därefter blir sjukdomen vanligare hos pojkar än hos flickor.
- Möjligen finns en liten ökning hos flickor jämfört med pojkar i åldern 10 – 13 år.
- Insjuknandet i T1D sjunker efter 13 års ålder hos flickor. Pojkarnas kurva för insjuknande ligger kvar på en högre nivå längre upp i ålder, än hos flickor.
- Den åldersspecifika mortaliteten ligger stabilt hos pojkar och flickor, utan T1D, **under perioden 2007 – 2016 (nedan "perioden" avser dessa år).**  
Flickor 0 – 6 år har en mortalitet från 0,22 till 0,15 döda per 1 000 individer. Hos pojkar 0 – 6 år är mortaliteten ungefär på samma nivå, från 0,23 till 0,20 under perioden. En liten förbättring under dessa år kan alltså noteras.
- I motsvarande ålder 0 – 6 år hos flickor med T1D ligger mortaliteten högt, under senare delen av perioden, kring ca 1,0 dödsfall per 1 000.
- Pojkar med T1D 0 – 6 år, år 2007 – 2016 har inga dödsfall i Sverige.
- För flickor och pojkar 7 – 13 år, utan diagnos, ligger mortaliteten som lägst, ca 0,07 döda per 1 000 individer. Mortaliteten ligger på samma nivå för pojkar och flickor.
- För flickor med T1D vid ålder 7 – 13 år, ser vi inga dödsfall i Sverige de tidigare åren under perioden. Under senare del av perioden har mortaliteten stigit och med hjälp av 5-årigt glidande medelvärde, kan beräknas att det dör ca 0,33 till 0,45 individer per 1 000 under sista halvan av perioden.
- Utvecklingen är den motsatta för pojkar med T1D, 7 – 13 år. Under början av perioden ligger mortaliteten kring 0,29 per 1 000 individer och senare delen av perioden finner vi inga dödsfall.
- I åldern 14 – 20 år, sjunker mortaliteten hos unga utan diagnos T1D. I denna åldersgrupp ser vi att pojkarna har en högre mortalitet än flickorna. Under perioden har pojkarna 0,4 döda per 1 000 individer inledningsvis av perioden, för att i slutet av perioden ligga kring 0,3 döda per 1 000 individer. Hos flickor utan T1D ser vi också en förbättring, från 0,2 döda per 1 000 till 0,16 döda per 1 000 senare delen av perioden.
- För pojkar och flickor med T1D i samma åldersgrupp 14 – 20 år, ser vi en negativ trend hos flickorna. Med 5-årigt glidande medelvärde, kan vi notera 0,35 döda per 1 000 individer. I slutet av perioden stiger det till 0,83 döda per 1 000. Hos pojkarna är trenden positiv, från 0,93 till 0,31 under perioden.
- I åldersgruppen 21 – 27 år, hos flickor och pojkar utan T1D, ligger trenden stabil, kring 0,26 döda per 1 000 för flickor och 0,70 hos pojkarna per 1 000 individer.
- I de två "äldsta" åldersgrupperna har pojkarna en högre mortalitet än flickor, hos dem utan T1D.
- Mortaliteten ligger högre hos barn och unga med T1D än de som inte har diagnosen. Dödligheten påverkas mer om en flicka får T1D än om pojkar får diagnosen. Flickorna med T1D har en negativ utveckling under år 2007 – 2016. Pojkar som får T1D leder också till en ökad mortalitet, men den påverkas inte lika mycket. Pojkar med T1D har en positiv utveckling under perioden. Flickor utan T1D har en lägre mortalitet än pojkar. Flickor med T1D har under perioden fått en högre mortalitet än pojkar med T1D. Det är ovanligt att flickor och unga kvinnor har högre mortalitet än pojkar.

## SYFTE OCH BAKGRUND

Syftet med uppsatsen har varit att göra en *trendstudie av diabetes typ 1 (T1D)*. Jag har kartlagt insjuknande, där en fråga har varit om tidpunkten för incidens i sjukdomen T1D förändrats över tid? Har utvecklingen sett olika ut för flickor och pojkar, unga kvinnor och män? Trenden för de med diagnos T1D, har kartlagts i jämförelse med dem utan diagnos<sup>1</sup>. Jag har undersökt hur mortaliteten skiljer sig åt, mellan barn och unga med respektive utan diagnosen. Jag har haft tillgång till en fantastisk datamängd; alla födda individer i Sverige under perioden 1985 – 2015, exakt 3 228 522 individer eller ungefär en tredjedel av Sveriges befolkning!

Det hela började med en träff med Max Petzold på Sahlgrenska sjukhuset. Informationen jag då fick var att data fanns för en stor forskningsstudie, men att det skulle vara intressant att göra en trendanalys över sjukdomen diabetes typ 1 (T1D). Det skulle bli ett litet sidospår från en stor studie. Samma data skulle kunna användas för att studera utvecklingen av T1D. Det tyckte jag lät jätteintressant! Det är ett enormt stort underlag. Data följer personerna till och med april 2017. Det första jag gjorde var att försöka få en överblick. Materialet omfattar hela 3 228 522 individer, fördelat på 30 årskullar barn födda i Sverige. Förutom data, fick jag även dokument som beskriver var data hämtats.

Materialet kommer närmast från professor Max Petzold, Sahlgrenska Akademien. Ursprungligen kommer data från Socialstyrelsen, patientregistret (PAR), medicinska födelseregistret (MFR), cancerregistret, dödsorsaksregistret, Nationella diabetesregistret (NDR) och Nationellt kvalitetsregister för diabetes bland barn (SWEDIABKIDS).

Antalet barn i Sverige, födda under perioden 1985 till 2015 var 3 386 925. Antal individer som ingår i data för uppsatsen är N = 3 228 522, exklusive "stillbirth".

Samtliga var barn till mödrar som var registrerade med en eller flera förlossningar i Socialstyrelsens medicinska födelseregister (MFR). Inga personnummer har funnits med, endast individnummer. Födelsedatum har av sekretesskäl angivits till den 15:e i varje månad. De uppgifter som jag har haft tillgång till är följande: barnets löpnummer, kön, primär dödsorsak (enligt diagnos ICD-10 kod), IVF, datum för debut diabetes typ 1, födelsedatum (alltid den 15:e varje månad), datum för emigration (första emigrationen, därefter utsluts barnet), datum för död, sista uppföljningsdatum, samt antal dagar uppföljning per individ.

---

<sup>1</sup> <http://worl.lifeexpectancy.com/articles/edr.pdf>

Journal of insurance medicine 2006;38:105 - 110, "Computing Exact Excess Death Rates From a Published Mortality Study", Robert M. Shavelle, PhD, MBA; David J. Strauss, PhD, FASA; David R. Paculdo, MPH

## METOD

Jag har använt mig av statistikprogrammet SPSS, Statistical Package for Social Sciences. Jag började med att sammanställa data, vilket resulterade i ett antal tabeller. Med hjälp av SPSS kördes sk "crosstab", med kolumnrubrikerna "Male" och "Female". På raderna angavs x antal individer för varje ettårs-grupp av "years follow-up". För vissa utvalda årskullar konstruerades tabeller för antal individer totalt och andra tabeller för individer med T1D, födda samma år. Se tabell 1 – 24. Innan dess hade jag sett att det i materialet fanns kolumner med datum för emigrering, datum för diabetes-debut och datum för död. Genom att skapa en ny kolumn och ta datum för emigrering, minus datum för födelse, fick jag fram hur lång tid de individer som emigrerat följdes upp. Samma procedur tillämpades för de individer som hade fått datum för diabetes-debut eller datum vid dödsfall. Individer utan dessa datum var med till studiens slut. Det resulterade i en ny kolumn med antal år av uppföljning för varje individ. Därefter grupperade jag dem i antal år av uppföljning, i ettårs-åldersklasser. Åldern 0,00 - 0,99 år blev en 0 åring. Likaså blev åldern 1,00 till 1,99 en ettåring osv, för samtliga ettårs-grupper. Från det stora datamaterialet valde jag ut sex årskullar; födda 1985, 1990, 1995, 2000, 2005 samt 2010. Samma typ av beräkningar gjordes för dessa sex årskullar. Av naturliga skäl får vi inte med lika många år uppföljning för årskullarna, eftersom data sträcker sig till april 2017, oavsett vilket år individen är född. Redovisningen i uppsatsen visas både i form av tabeller (bilagor) och med diagram. Här och var har det krupit in små utmaningar, nästan utan att synas. Antal år uppföljning, avrundat till en decimal, t ex till 1,0 skall inte alltid ingå i 1 års åldersgrupp, dvs fyllt ett år men inte två år. Det ser ju så ut! Ett barn kan vara 0,997 år och då har det inte fyllt ett år, även om avrundning till en decimal ger värdet 1!! Det är aldrig fel att granska i "skarvarna" till ett-års åldersgrupper, så individerna hamnar i "rätt" grupp.

Nyfödda som avlider inom 28 fullgångna levnadsdygn, definieras med neonatal mortalitet<sup>2</sup>. Den första dagen i livet och även andra levnadsdygnet förekommer många fler dödsfall än senare. Ända fram till och med dag 28 ligger mortaliteten högre och skall därför räknas bort. Födelsedatum hade satts till den 15:e varje månad. När jag beräknade ålder vid död, beräknade jag datum för död, minus födelsedatum. Det resulterade i vissa fall i en "ålder" av -15 till -1 dag!

Alla dessa individer faller inom ramen för neonatal mortalitet. På motsvarande vis "erhöll" en del nyfödda en ålder som blev 15 dagar äldre än de egentligen var vid dödsfallet... M a o har jag räknat bort de individer som avlidit vid en "ålder" av -15 dagar till +43 dagar. Kanske det hade varit mer korrekt att räkna med 28 + 7 dagar (snittfel), men för att vara säker på att ha fått med alla individer med neonatal mortalitet, har jag valt att räkna bort de som avlidit upp till "43 dagars ålder". Dessa individer finns inte med i beräkningarna för denna uppsats. Detta är en totalundersökning, inget urval har gjorts.

Incidence är ett epidemiologiskt uttryck som anger antal nya fall av t ex en sjukdom i en från början frisk population, under en angiven tidsperiod.

<sup>2</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023405/>

PMC6023405, US National Library of Medicine, National Institutes of Health

\*Quaker E Harmon, Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

\*Olga Basso, Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec

\*Clarice R Weinberg, Biostatistics and Computational Biology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

\*Allen J Wilcox, Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

Det finns två sätt att beräkna incidence, "incidence proportion", även kallad cumulative incidence eller "incidence rate".

## INCIDENCE PROPORTION

Formel för att beräkna "incidence proportion" = 
$$\frac{\text{Number of new cases of disease during specified period}}{\text{Size of population at start of period}}$$

Alla individer ur en viss population som är med från start är med i nämnaren, även de som kommer att redovisas i täljaren. Det är nödvändigt att ange period, eftersom sannolikheten eller risken för att insjukna i en viss sjukdom varierar beroende på tidslängd. "Incidence proportion" är just en proportion eller andel. I täljaren redovisas de som utvecklar en viss sjukdom och i nämnaren alla från början friska individer som kan komma att utveckla en viss sjukdom. Metoden är mer lämplig vid studier med kortare längd. Problemet med att använda metoden vid längre studier är att individer faller ifrån, p g a dödsfall, emigration eller av andra orsaker till "lost to follow-up". Antal individer i nämnaren justeras inte med denna metod, vilket kan leda till att nämnaren inte blir så exakt. Då nämnaren kan bli för hög, tenderar "incidence proportion" att underskatta sjukdomsutveckling. Eftersom denna uppsats handlar om att göra en längre trendstudie blir det lämpligare att istället använda sig av metoden "incidence rate".

## INCIDENCE RATE

"Incidence rate" är en tillförlitlig metod vid lägre tids-studier. Med metoden exkluderas alla individer från nämnaren, som inte längre kan insjukna, oavsett orsak, t ex de som avlider, redan har insjuknat eller har emigrerat.

Formel för att beräkna "incidence rate" = 
$$\frac{\text{Number of new cases of disease during specified period}}{\text{Time each person was observed, totaled for all persons}}$$

Om en individ faller ifrån nämnaren under ett år, d v s inte längre är en individ som har möjlighet att insjukna i en viss sjukdom, brukar man räkna med ½ år, oavsett om individen t ex insjuknar i januari, augusti eller december, man räknar med att det jämnar ut sig. Om en individ insjuknar, avlider eller emigrerar tredje året av en undersökning, räknas individen med som ett snitt, 2,5 år i nämnaren. Antal individer som insjuknar delas sedan med den totala summan "person-years". I täljaren redovisas alla som insjuknar i en viss sjukdom under en viss period och i nämnaren anges summan av alla "person-years", för samma period, för varje individ som ingår i studien! Med andra ord är varje individ medräknad i nämnaren tills någon av fyra alternativa slut: insjuknar i sjukdomen, avlider, emigrerar eller med till slutdatum för studien. I täljaren redovisas de som insjuknar i en viss sjukdom, på liknande sätt som vid "incidence proportion"<sup>34</sup>.

<sup>3</sup> <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>

U.S. Department of Health & Human Services, CDC Centers for Disease Control and Prevention

<sup>4</sup> [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713\\_DiseaseFrequency/EP713\\_DiseaseFrequency4.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_DiseaseFrequency/EP713_DiseaseFrequency4.html)

Boston University School of Public Health, Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH, June 8, 2016

Vid beräkningar av "incidence rate" i denna uppsats, har sex födelseår valts ut; 1985, 1990, 1995, 2000, 2005 samt de som är födda 2010. Det ger att diagrammen inte redovisar lika många år med utfall per åldersgrupp, den äldsta åldersgruppen födda 1985, har vi data upp till 32 års ålder. Åldersgruppen födda 2010 har vi data att följa till 7 års ålder.

Täljaren beräknas på samma vis för "incidence rate" som för "incidence proportion". Men det är en betydligt större utmaning att beräkna nämnaren, summan av alla "person-years" på individnivå, med ett material som ursprungligen består av 3 228 522 individer! Jag valde period ettårs-åldersgrupper, för alla år fram till april 2017. Beräkningar gjordes på samma vis för de sex utvalda årskullarna. Kolumnerna i SPSS som användes för att beräkna nämnaren var födelsedatum ("date\_birth\_child\_15"), Datum för diabetesdiagnos ("debut\_date\_diabetes\_1\_child"), Datum för död ("child\_date\_death") samt Datum för emigration ("Child\_date\_emigration"). Genom att ta datum för ev emigration, ev debut typ 1 diabetes eller ev död, minus födelsedatum kan vi skapa en ny kolumn med uppgifter om antal år uppföljning per individ! Se tabell 25 – 36.

Vi kan ta ett exempel hur beräkningar har gjorts. De individer som "faller ifrån" under andra året, genom debut av T1D, emigration eller död, har jag beräknat ett snitt och räknat med 1,5 års uppföljning. För årskull 2010, flickor, se tabell 35: 286 individer faller ifrån 0 - 1 år, 264 faller ifrån 1 - 2 år samt 54 564 blir då kvar i uppföljningen till två års ålder. Det blir  $(286 \cdot 0,5) + (264 \cdot 1,5) + (54\ 564 \cdot 2) = (143) + (396) + (109\ 128) = 109\ 667$  "Person-Years" med två uppföljningsår. Det utgör nämnaren. Efter två år hade 22 flickor insjuknat i T1D (se tabell 23), delat med 109 667 "person-years" i nämnaren =  $0,0002006 \dots \times 100\ 000 = 20,06$ . Det innebär att i snitt per år fram till 2 års ålder insjuknar 20,06 flickor födda 2010 per 100 000. Det anger hur snabbt en sjukdom uppstår i en population, i detta fall insjuknande i T1D, hos flickor födda år 2010. På liknade vis har alla beräkningar gjorts för perioderna, ålder 0 - 1, 0 - 2, 0 - 3... osv, för de sex utvalda årskullarna. Det gör det möjligt att jämföra insjuknande i T1D vid olika ettårs-åldersgrupper och per kön, över tid.

Resultaten finns även sammanställda i diagramform, se diagram 1 – 19 (s. 8 - 17). Diagrammen visar sammanställningar per kön med samtliga utvalda årskullar, för att se flickors och pojkars utveckling av insjuknande takt i T1D var för sig. Därefter följer diagram med varje årskull separat. Som exempel kan tas diagram 7. Den siffra som redovisas, t ex 0 - 4 år, i årskullen pojke född 2000, med värdet 32,2 (motsvarande i alla diagram 1 – 9) är ett genomsnitt av "incidence rate" varje år fram till den åldern. Det innebär att hos pojkar födda 2000 insjuknar i genomsnitt 32,2 pojkar per 100 000 person-years (d v s exklusive de som avlidit, emigrerat eller redan har insjuknat i T1D). Den siffra som redovisas är alltså ett genomsnitt per år vilket är i den takt som sjukdomen "sprids" under perioden 0 – 4 år. I diagrammen 10 – 19 (s. 12 - 17) visas det exakta värdet, incidens just vid en specifik ålder.

Fördelen med diagrammen 1 – 9 är att det blir enklare att se trenden medan diagram 10 – 19 anger exakta "incidence rate" för just ett specifikt år och hur de fluktuerar år för år. Jag har räknat fram dessa diagram 10 – 19 enligt beräkningarna:

$$x_1 = h_1$$

$$x_2 = \frac{h_1 + h_2}{2}$$

$$x_3 = \frac{h_1 + h_2 + h_3}{3}$$

$$x_4 = \frac{h_1 + h_2 + h_3 + h_4}{4}$$

O s v

Här kommer ett exempel, en beräkning för att få exakt värde för "incidence rate" per år, se exempel (flickor födda år 2000) (se diagram 7);

$$h_1 = x_1 = 4,7$$

$$h_2 = 2x_2 - x_1 = 2 * 10,6 - 4,7 = 21,2 - 4,7 = 16,5$$

$$h_3 = 3x_3 - 2x_2 = 3 * 17,3 - 2 * 10,6 = 51,9 - 21,2 = 30,7$$

$$h_4 = 4x_4 - 3x_3 = 4 * 20,1 - 3 * 17,3 = 80,4 - 51,9 = 28,5$$

$$h_5 = 5x_5 - 4x_4 = 5 * 26,0 - 4 * 20,1 = 130,0 - 80,4 = 49,6$$

O s v.

Så är beräkningar gjorda för diagrammen 10 – 19.

Vi kan göra en beräkning för att kontrollera att vi har gjort rätt. Om vi lägger ihop  $4,7 + 16,5 + 30,7 + 28,5 + 49,6 = 130,0 / 5 = 26,0$ . Detta kan vi jämföra med diagram 7. Kika på den cerise-färgade linjen för flickor, födda 2000, vid ålder <5 år (upp till fem år), vilket är 26,0. Varje år, dessa fem år har incidensen varit i snitt 26 individer per 100 000 person-years som insjuknat i T1D.

## INCIDENCE RATE RESULTAT

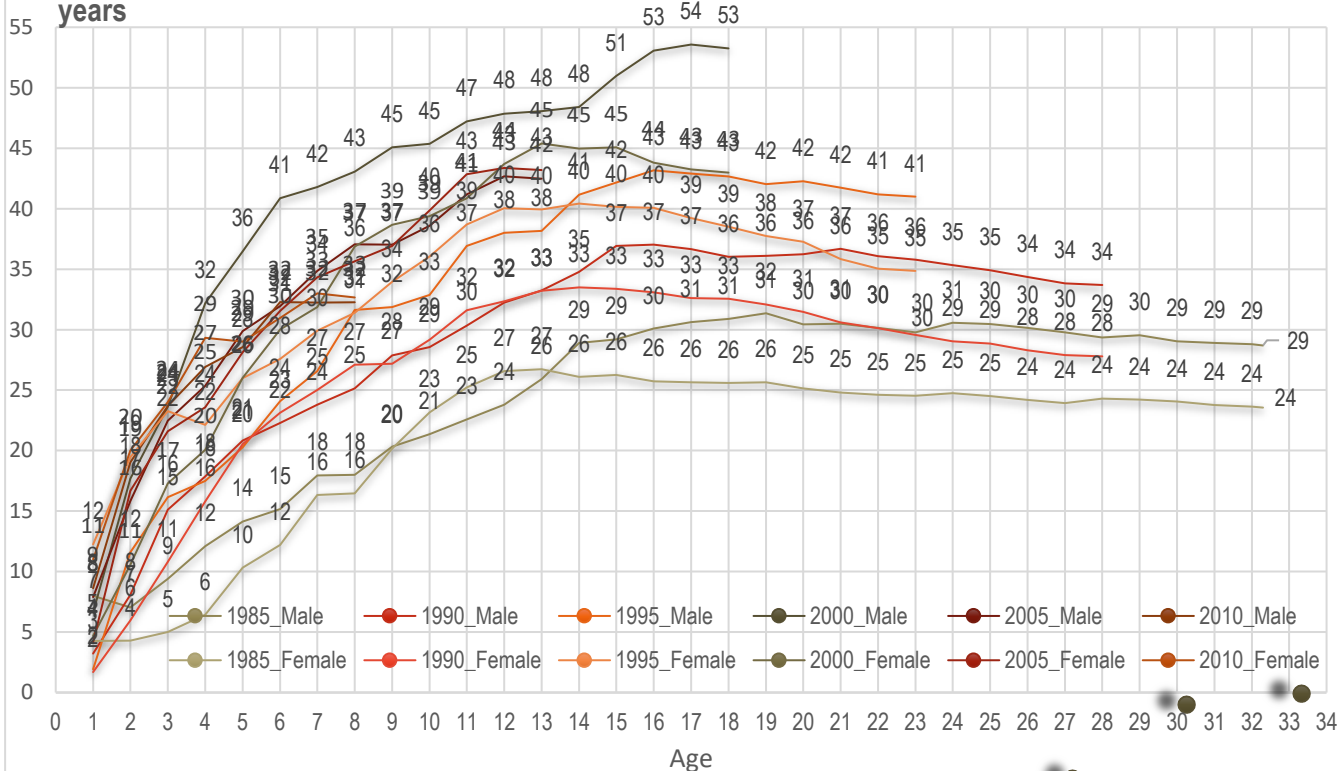
I diagrammen 1 – 19 redovisas resultaten av incidens i T1D, uppdelat i ettårs-åldersgrupper och per kön. Jämförelser görs mellan dem som är födda 1985, 1990, 1995, 2000, 2005 och år 2020. Incidens i T1D förekommer redan i mycket tidig ålder såsom 0 – 4 år. Flickor födda 1985 har en incidens vid 4 års ålder på 10,6 (avrundat till 11, i bilaga 4 finns diagrammen med resultat, avrundat med en decimal) fall per 100 000 "person-years" (Diagram 10). Om vi ser motsvarande siffra för flickor födda år 2010 är incidensen i T1D, 45,2 flickor per 100 000 "person-years" (Diagram 15). Motsvarande siffror för pojkar är från 20,2 fall för de som är födda 1985 (Diagram 10) till 36,5 fall per 100 000 pojkar födda år 2010 (Diagram 15).



### 1. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - male and female

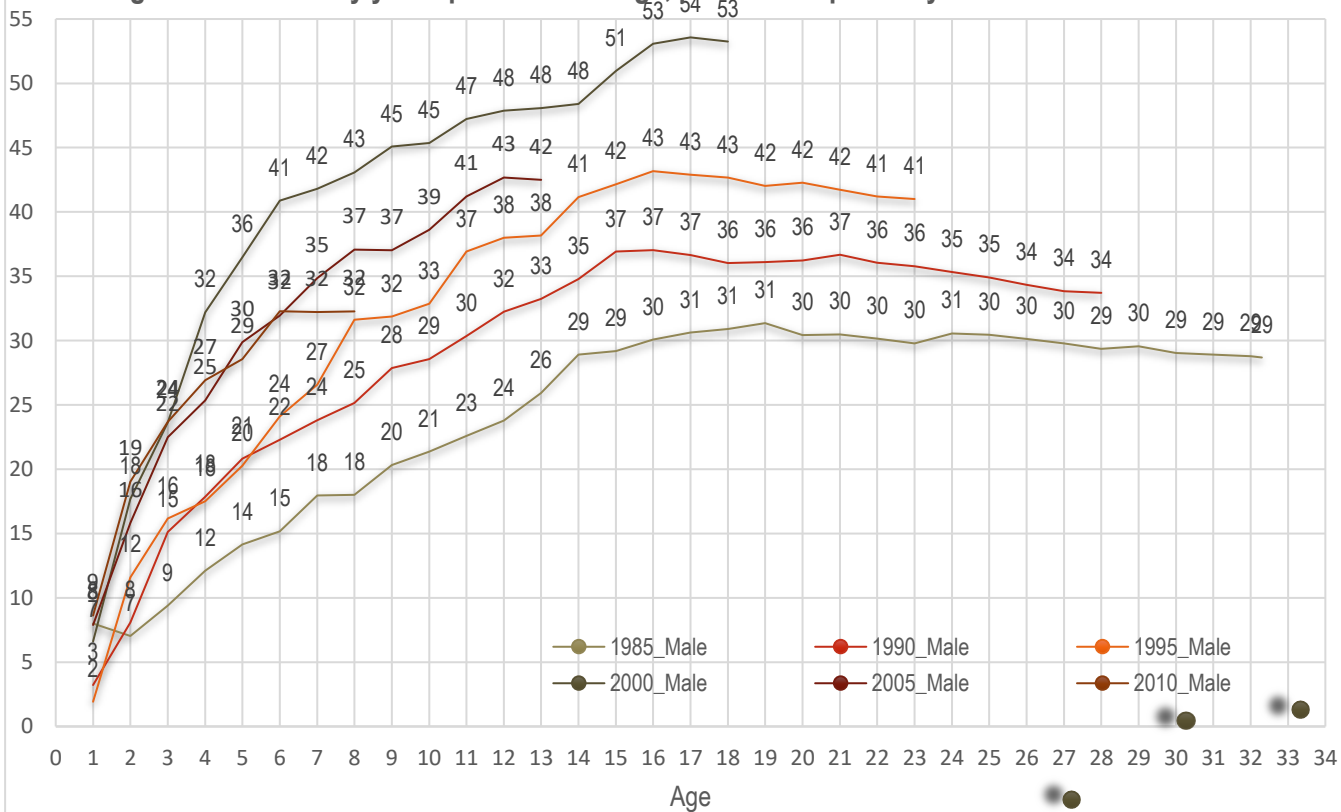
Average incidence, per year for all years up to a certain age, per 100 000 person-years



### 2. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - male

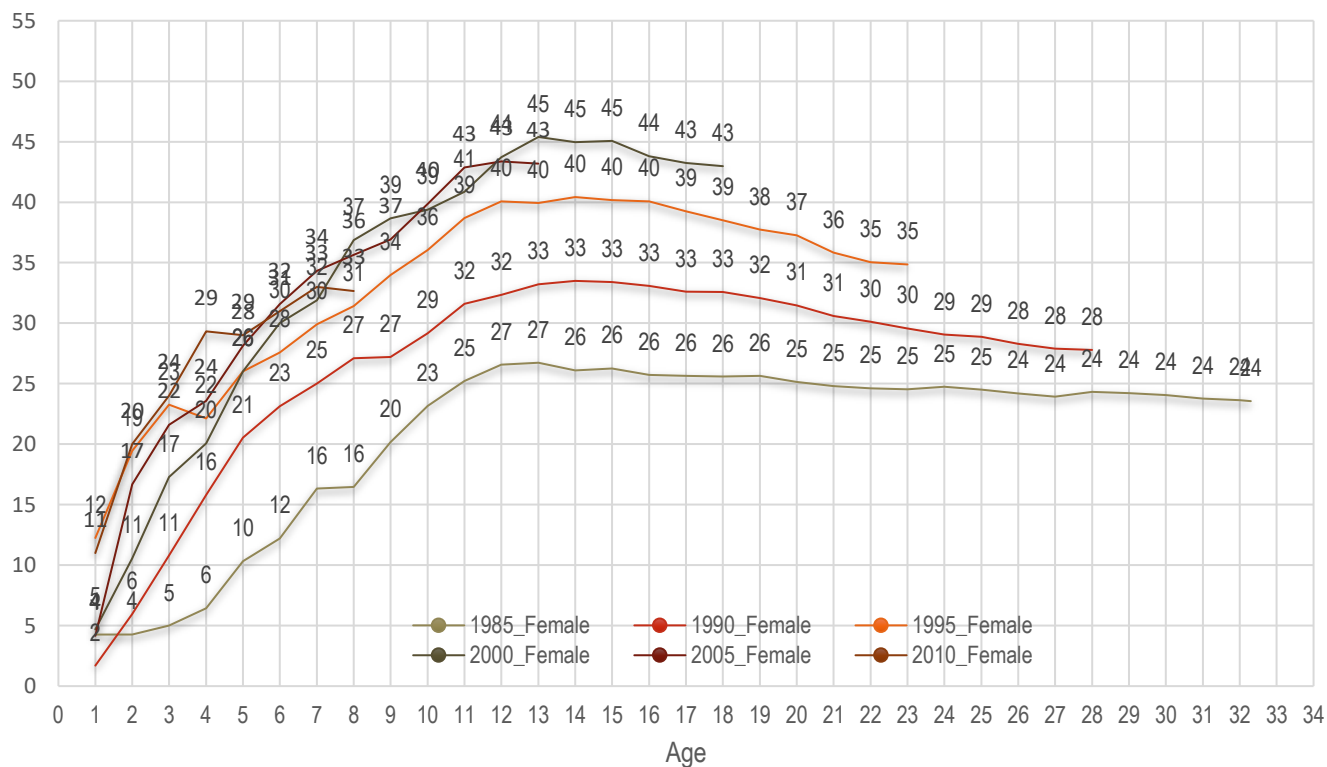
Average incidence every year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 3. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - female

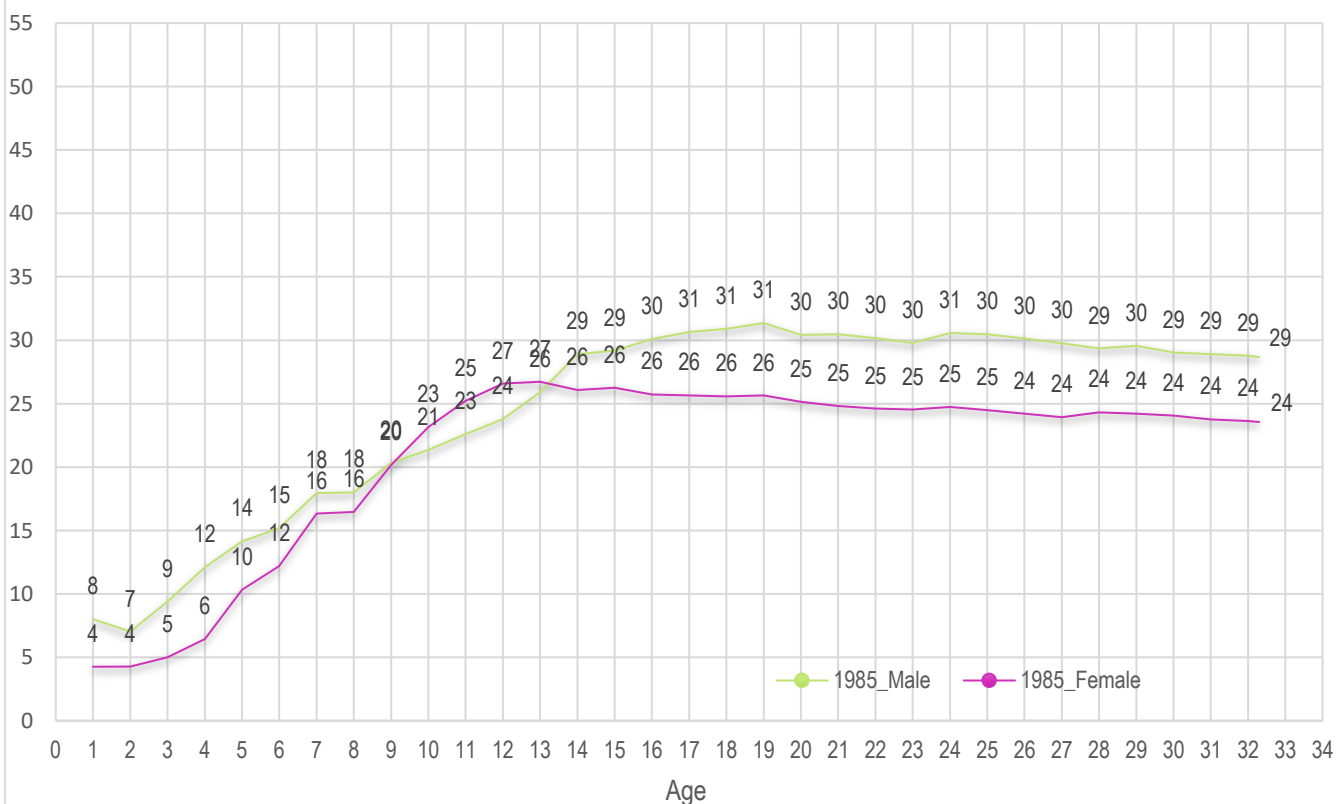
Average incidence per year, every year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 4. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1985 - male and female

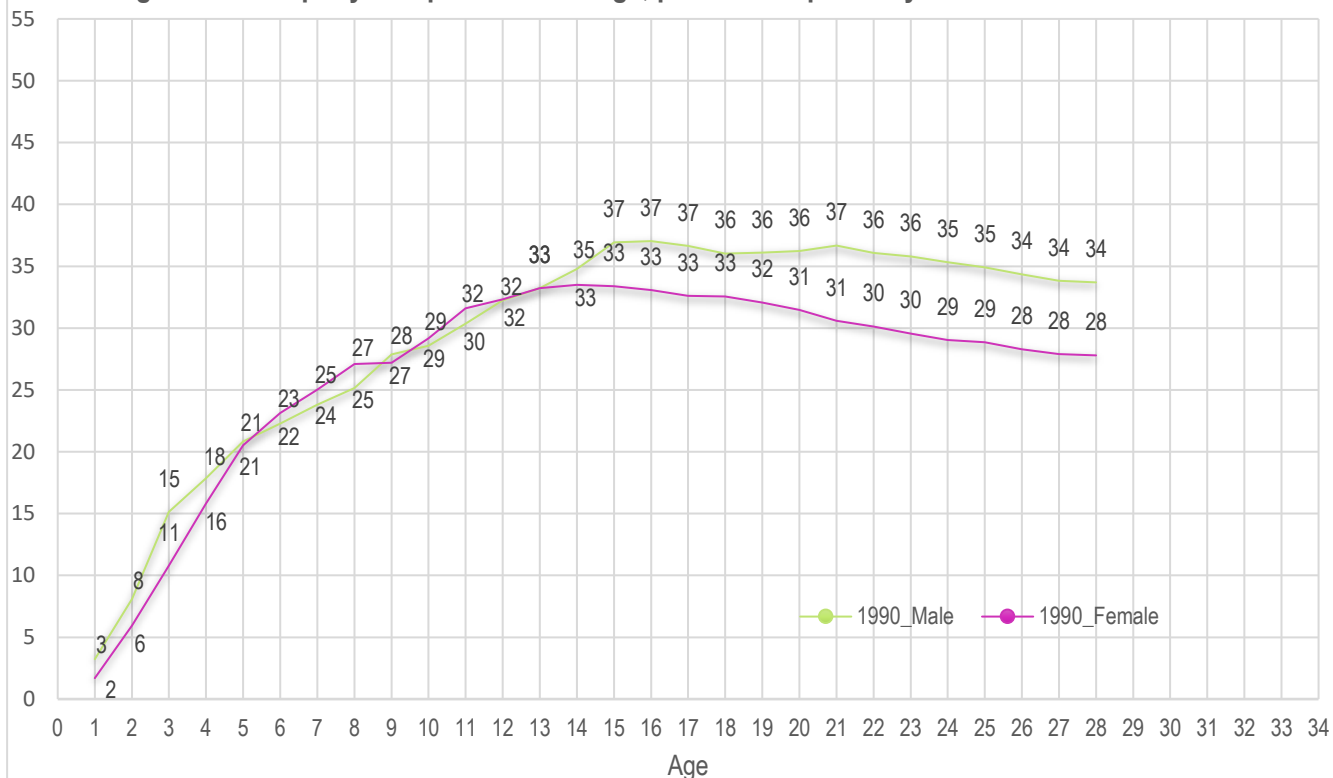
Average incidence per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 5. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1990 - male and female

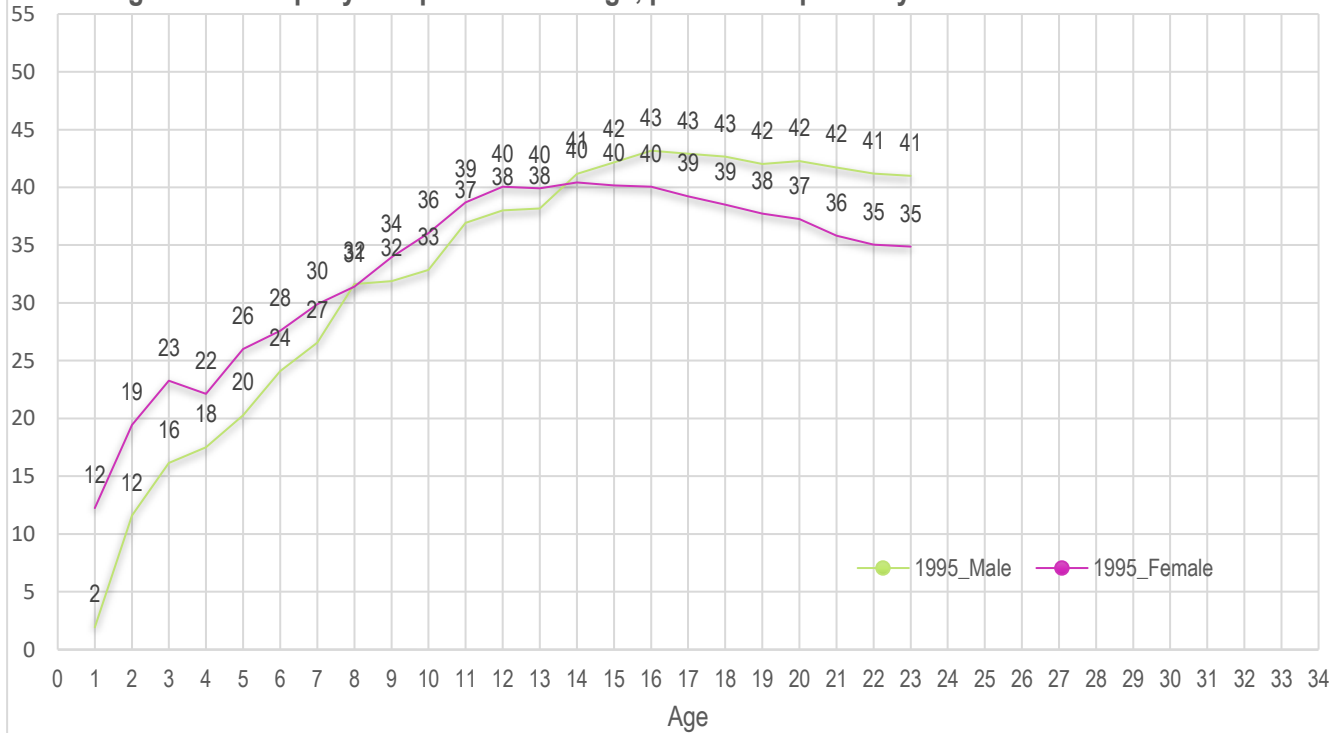
Average incidence per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 6. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1995 - male and female

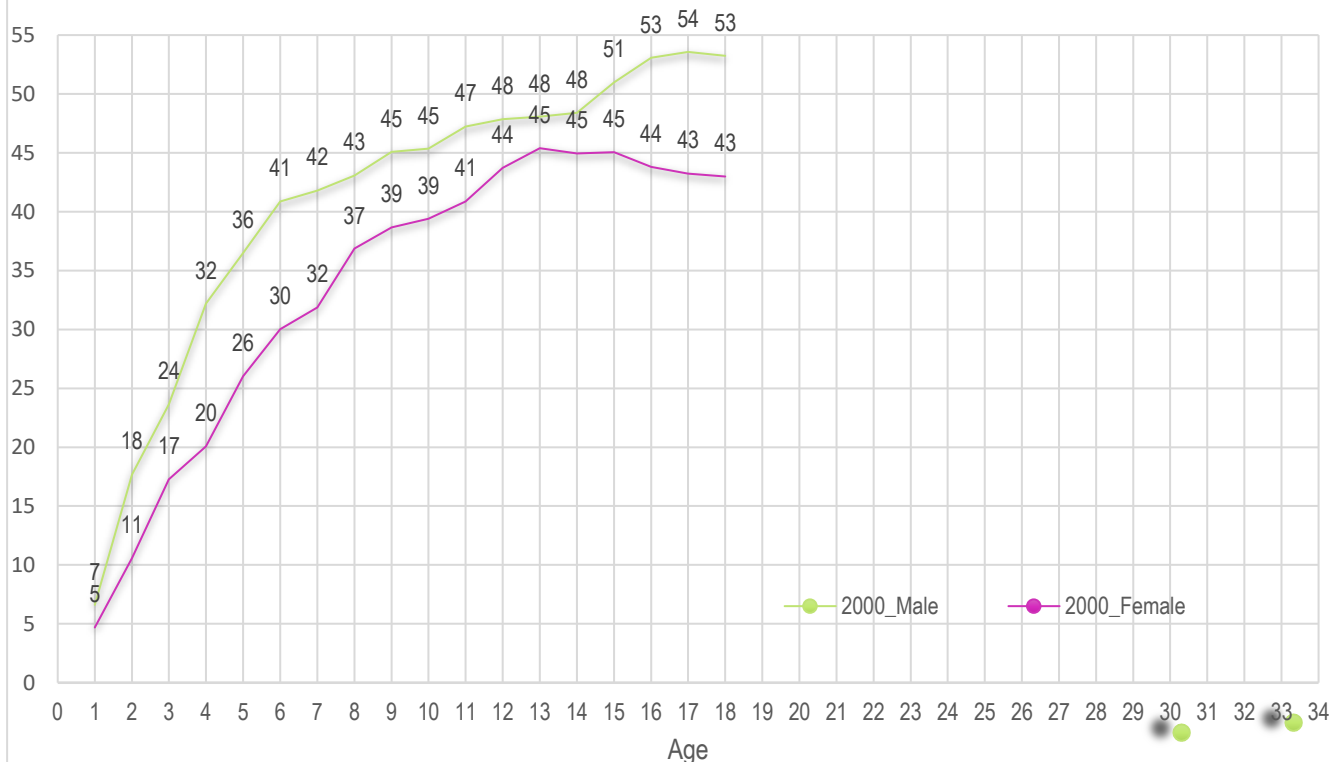
Average incidence per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 7. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 2000 - male and female

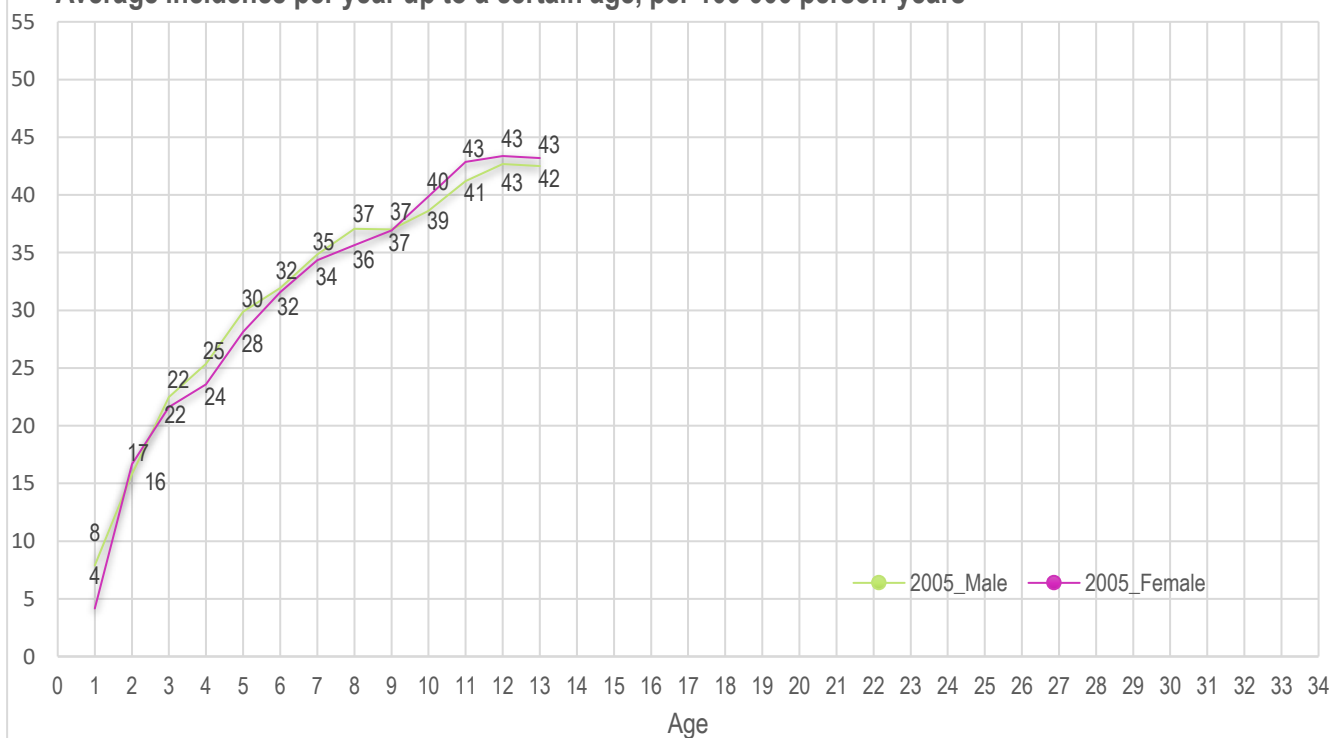
Average incidence per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 8. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 2005 - male and female

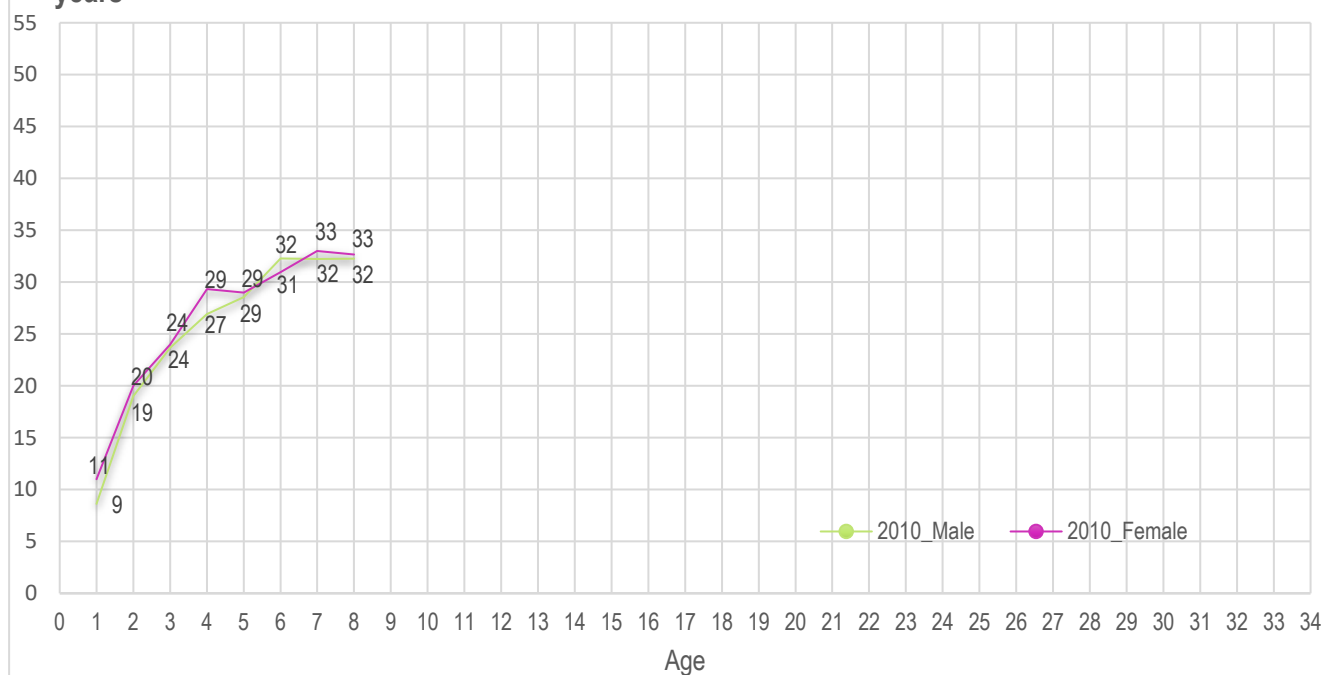
Average incidence per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 9. INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 2010 - male and female

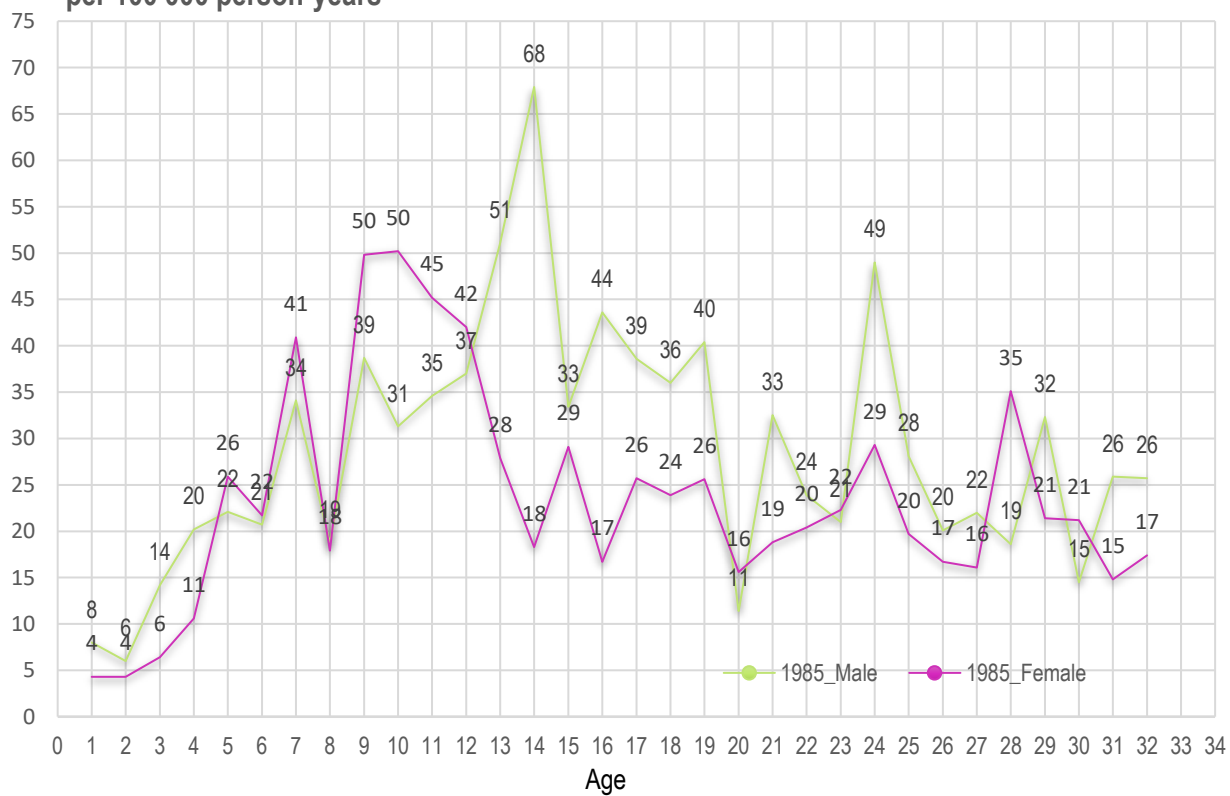
Average incidence for all years, per year up to a certain age, per 100 000 person-years



### 10. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1985 - male and female

per 100 000 person-years



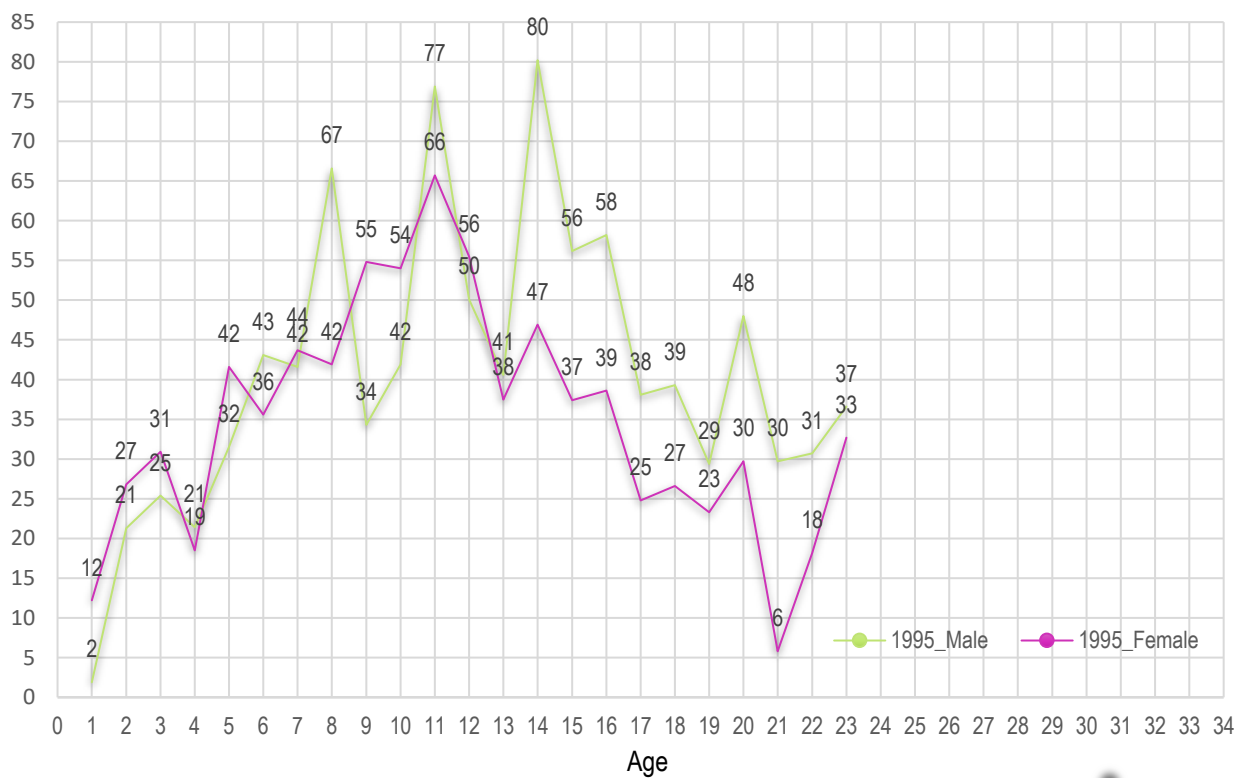
### 11. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

Born 1990 - male and female  
per 100 000 person-years

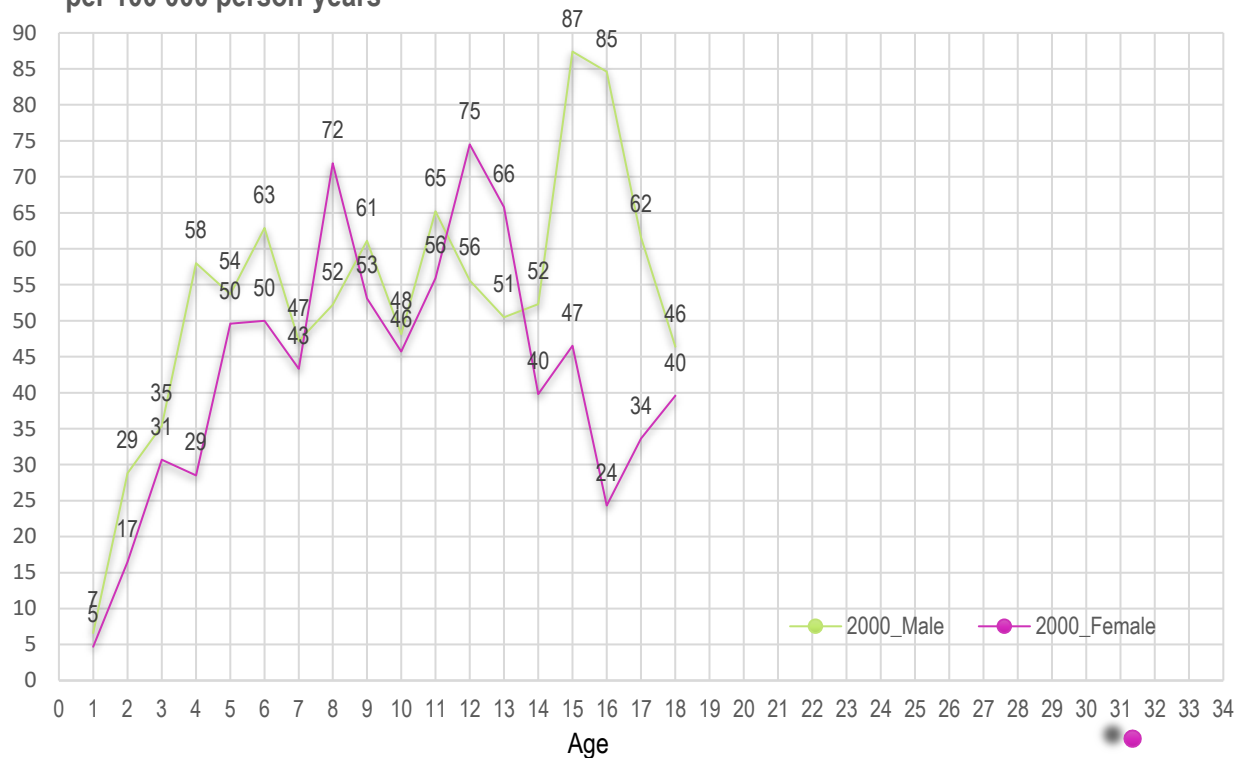


### 12. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES

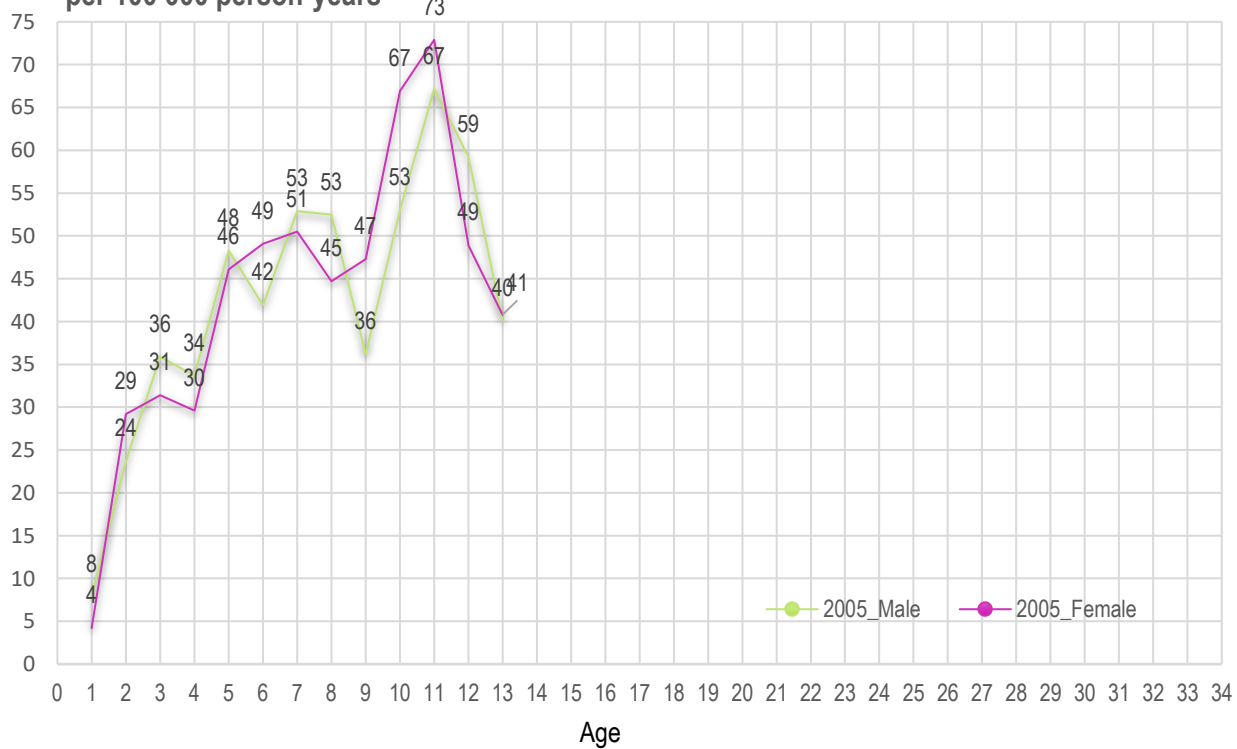
Born 1995 - male and female  
per 100 000 person-years



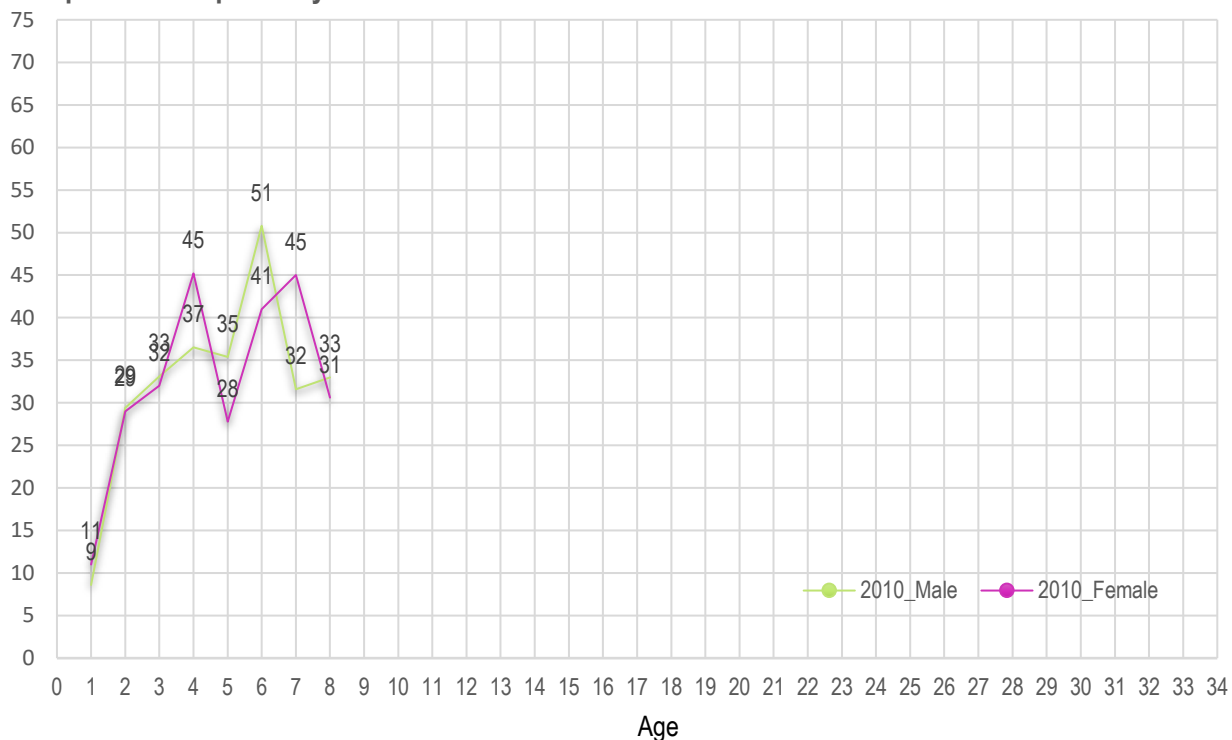
**13. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 2000 - male and female**  
**per 100 000 person-years**



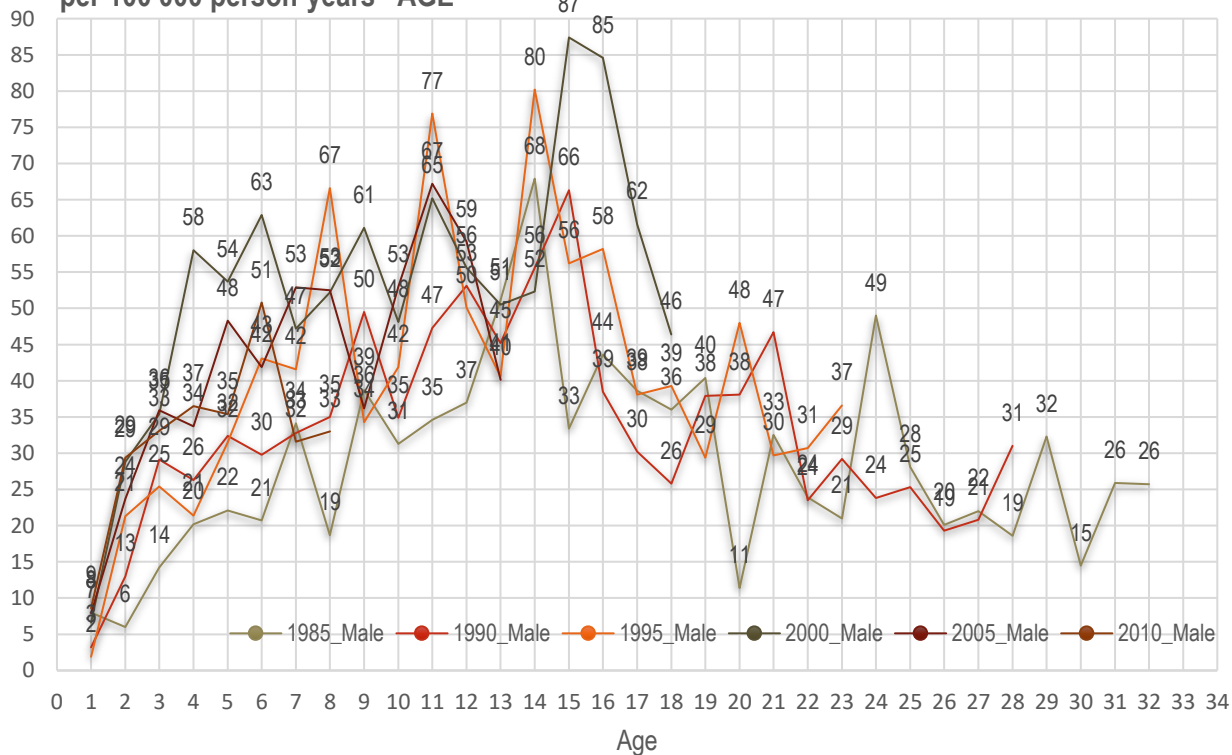
**14. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 2005 - male and female**  
**per 100 000 person-years**



**15. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 2010 - male and female**  
**per 100 000 person-years**

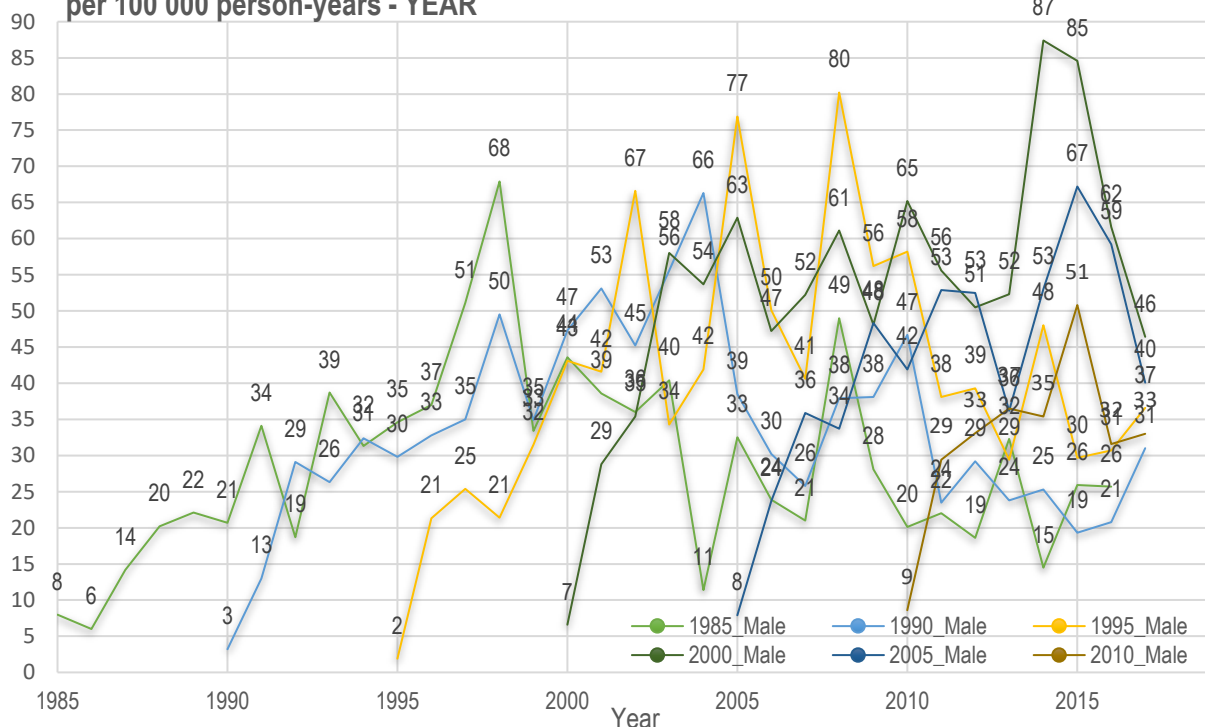


**16. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - male**  
**per 100 000 person-years - AGE**

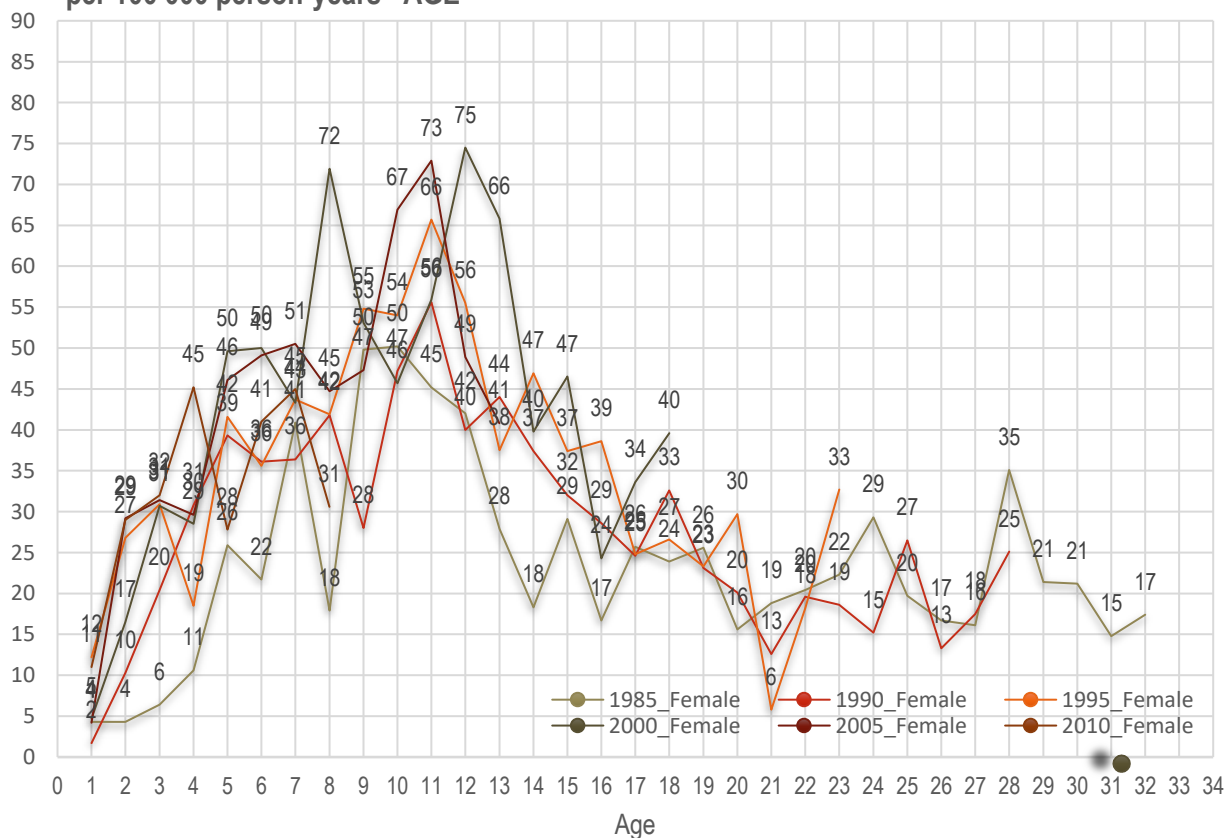


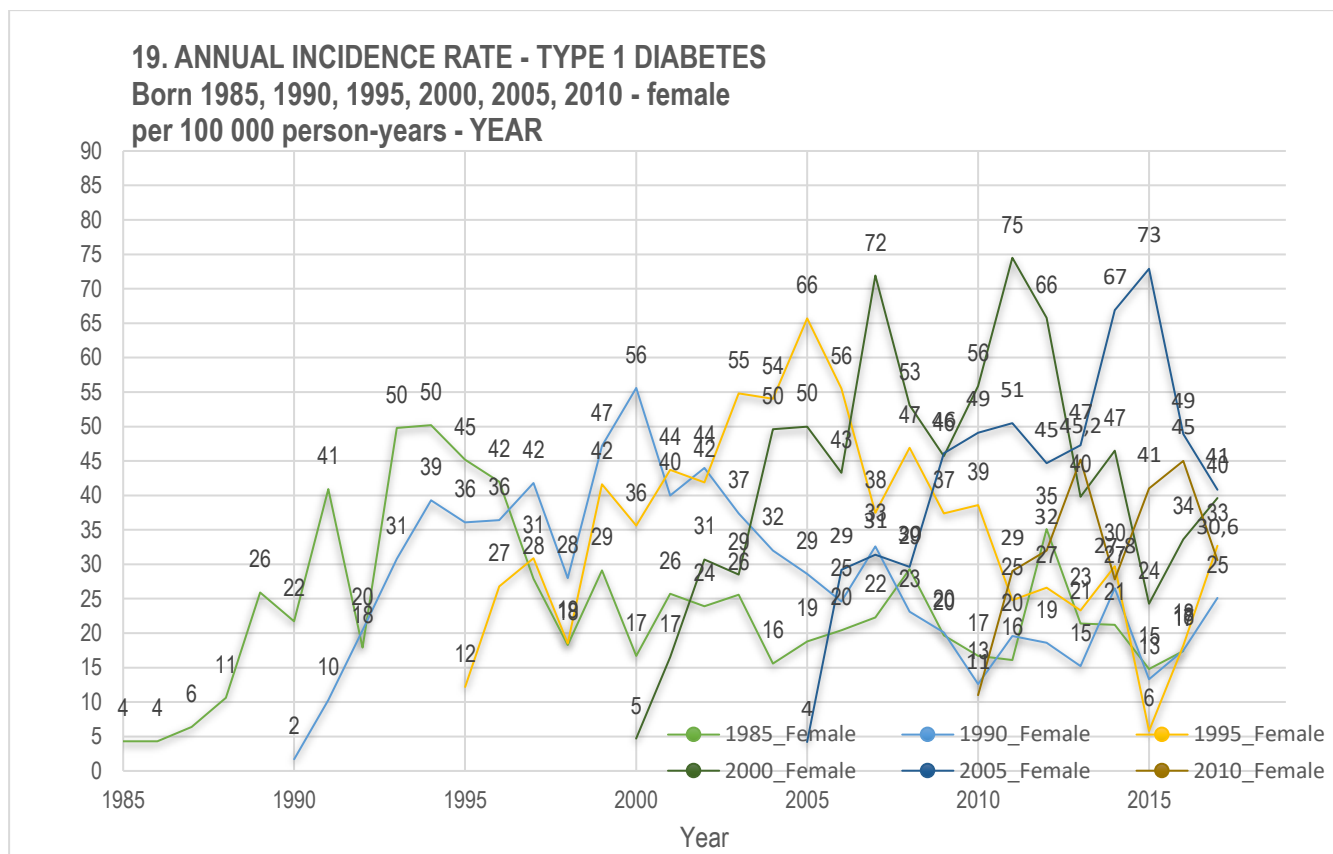


**17. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - male**  
**per 100 000 person-years - YEAR**



**18. ANNUAL INCIDENCE RATE - TYPE 1 DIABETES**  
**Born 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 - female**  
**per 100 000 person-years - AGE**





Trenden har varit att insjuknande i T1D har krupit ner i åldrarna. Incidensen i sjukdomen T1D ligger som allra högst i åldrarna 8 – 13 år hos flickor, från en nivå, som allra högst kring 50 fall per 100 000 hos dem som var födda 1985, till 73 – 74 fall per 100 000 hos flickor födda år 2000 och 2005. Pojkarnas högsta nivå i insjuknandet i T1D infaller något senare, vid ca 14 – 17 års ålder. Pojkar födda 1985 och 1990 ligger kring 66 - 67 nya fall av T1D per 100 000 pojkar. Utvecklingen där är att pojkar födda 1995 ligger på 80 fall per 100 000 samt pojkar födda år 2000 har 87 fall av T1D per 100 000 pojkar. Pojkarnas kurvor sjunker inte lika snabbt till en lägre nivå, på samma sätt som hos flickorna. Efter 14 års ålder avtar insjuknandet hos flickor, medan pojkarnas insjuknande kan ligga fortsatt högt ända upp kring 20 års ålder. Insjuknandet i T1D har ökat hos barn och ungdomar under perioden 00-talet och 10-talet. En förklaring skulle kunna vara att kodningen av sjukdomen enligt ICD-10 har ändrats över tid. Detta tas ingen hänsyn till i denna uppsats, om det är orsaken till ökningen av registrering av sjukdomen T1D. Överlag är sjukdomen vanligare hos pojkar än hos flickor. Trenden är att sjukdomen har ökat, särskilt hos dem födda år 2000 och framåt. Hos pojkarna har ökningen av antalet fall minskat hos dem som föddes år 2005 och 2010 jämfört med den högsta nivån, hos pojkar födda år 2000. Flickorna har också haft en klart negativ utveckling hos dem födda år 2000 och framåt. Men hos flickorna ser vi inte samma tillbakagång de två senaste årskullarna födda 2005 och 2010. En annan sak att lägga märke till är att insjuknandet från år till år har en ganska stor variation mellan åren. Det ser ut som insjuknandet "ökar" vissa år och "dyker" andra år. Finns det något i miljön som påverkar insjuknande i T1D? Se diagram 17 och 19. Dessa diagram utgår inte efter ålder, utan längs med x-axeln löper årtal. Diagrammen kan bli något svåra att utläsa, eftersom insjuknandet i T1D påverkas av ålder.

## MORTALITET

Ett mycket viktigt mått att följa över tid är mortalitet. Jag har valt att undersöka mortaliteten under tidsperioden 2007 till 2016, hos dem med T1D diagnos i jämförelse med dem utan diagnos. Med fokus på dessa år, kan vi följa unga män och kvinnor högre upp i ålder, med befintligt datamaterial. Vi har tidigare sett att incidens i T1D har krupit ned i åldrarna. Mortaliteten ser olika ut beroende av kön. Pojkar och unga män har högre mortalitet än flickor och unga kvinnor.

Hos barn och ungdomar är mortaliteten som lägst i åldrarna 5 – 14 år. Mortaliteten hos unga män 15 – 29 år ligger betydligt högre än hos unga kvinnor, då de unga männen är mer inblandade i olyckor. All "neonatal mortality rate", den exakta definitionen är "28 completed days of life"<sup>5</sup> har exkluderats. Postneonatal mortalitet, som sträcker sig från 28 dagar till 1 år samt "Under five mortality", har jag inte räknat bort. Vanligtvis används femårs åldersgrupper när man redovisar mortalitet. Man kan göra dessa intervaller längre om det är få dödsfall. Underlaget i detta fall är unga individer med låg mortalitet. Jag har förlängt intervallen till sju-års åldersgrupper; 0 - <7 år, 7 - <14 år, 14 - <21 år, 21 - <28 år, 28 - <35 år. Vid beräkning av mortalitet är det standard att dela in i olika åldrar och per kön. "Crude death rate" är när man redovisar mortaliteten för en grupp utan dessa hänsyn, vilket blir mycket missvisande.

Hur gör vi för att beräkna mortaliteten? Vi kan utgå ifrån formel för CDR:

$$\text{CDR} = \frac{\text{Number of deaths in the usual resident population in a given year}}{\text{Size of the mid-year resident population in that year}} \times 1000$$

På motsvarande vis beräknar vi CDR uppdelat efter kön:

$$\text{CDR females} = \frac{\text{Number of deaths among females in the usual resident population in a given year}}{\text{Size of the mid-year resident female population in that year}} \times 1000$$

$$\text{CDR males} = \frac{\text{Number of deaths among males in the usual resident population in a given year}}{\text{Size of the mid-year resident male population in that year}} \times 1000$$

Jag har använt mig av denna formel, med indelning efter kön, ålder och om individen har T1D eller ej. Genom att multiplicera med 1 000 får vi antal dödsfall per 1 000 i given population per år. Det är viktigt att populationen är densamma i täljare och nämnare och även att perioden är densamma. "Mid-year" population anger hur stor populationen är den 1 juli, ett specifikt år, då vi undersöker mortaliteten. "Mid-year" population används som ett slags genomsnitt för året. Det går ganska enkelt att beräkna täljaren. Nämnaren går inte lika snabbt att få fram. De individer som har emigrerat före den 1 juli, @Mid-year skall

<sup>5</sup> <http://www.medicalbiostatistics.com/ChildMortality.pdf>

"Measures of Mortality, Indicators of child mortality"

A Indrayan, Chapman&Hall, CRC Press

inte räknas in. De som avlidit före "Midyear" skall inte räknas med. De som föds efter "Midyear", om det är aktuellt för åldersgruppen, skall heller inte räknas med<sup>6</sup>. Med ett stort datamaterial kan det ta tid att göra dessa körningar. Man kan beräkna mortalitet uppdelat efter dödsorsak, rekommenderat är "threedigit" eller "four-digit". Specificeringen blir mer detaljerad med fler antal positioner i ICD-10 koden. Högsta nivån heter "Kapitel" och har endast tre positioner t ex "E10 "Diabetes mellitus typ 1". Den internationella standarden i ICD – 10 är alpha-numerisk och rymmer fler än 3 000 koder för olika dödsorsaker. Endast en kod per dödsfall får anges. Världshälsoorganisationen, WHO, har redan gett ut den 11:e versionen av ICD. Detaljeringsgraden har ökat och den finns redan att söka på WHO:s webbplats. Jag har valt att begränsa beräkningarna av mortalitet med "all causes", och fokuserat på hur skillnaden i mortalitet ser ut med diagnosen T1D och utan, under tioårsperioden 2007 - 2016. Från födelsedagen, som är angiven till den 15:e i varje månad, har den 15:e använts som födelsedag och kategoriserat individen "ett år äldre" från och med "födelsedagen". Jag har inte beräknat konfidensintervall eftersom det är en totalundersökning. Datamaterialet är stort, även för de med T1D, vilka är betydligt färre än övriga. Vi har många år att tillgå, både för barn och unga vuxna. Mortalitet är ett mått med mycket små fluktuationer från år till år hos barn och unga utan T1D. Undersökningen omfattar endast barn födda i Sverige 1985 – 2015. Efter en eventuell första emigrering "släpps" barnet och är inte längre med i data oavsett om de flyttar åter till Sverige.

#### AGE SPECIFIC MORTALITY RATE (ASMR)

$$\text{Formel för att beräkna Age Specific Mortality Rate} = \frac{\text{deaths (Age Group) in a year}}{\text{people (Age Group) @ Mid Year}}$$

Förkortningen ASMR – står för "age specific mortality rate". Det är en *åldersspecifik mortalitet*, uppdelat efter kön, och mäts för en period, ett specifikt år.

I täljaren har vi: antal avlidna i en viss åldersgrupp ett visst år, i nämnaren antal individer i en viss (samma) åldersgrupp @ midyear d v s 1 juli samma år<sup>7</sup>.

Täljaren kräver ingen större arbetsinsats, men det finns mer att fundera över vid beräkning av nämnaren. Den skall beräknas för ett större antal individer, hur många de är i en viss åldersgrupp vid tidpunkten 1 juli under ett specifikt år. Egentligen kl 12.00 men de uppgifterna finns inte med, klockslag. Vi får lämna det som "finlir".

Se tabellerna 37 – 46, inkluderar individer med T1D och tabellerna 67 – 76, övriga individer exkl T1D. Redovisningen i dessa tabeller visar antal döda individer under ett givet år, per 1 000 i åldersgruppen, uppdelat efter kön. Se rubrikerna i tabellerna "Age-specific death rate per 1 000 male" eller female. Skilda tabeller är gjorda, så de med T1D är redovisade för sig och övriga individer utan T1D redovisas för sig. Underlag följer i anslutning efter dessa tabeller. För att se underlag för de med T1D se tabellerna 47 – 66 samt för övriga se tabell 77 – 96.

Resultaten visas även i diagramform, se diagram 20 – 24.

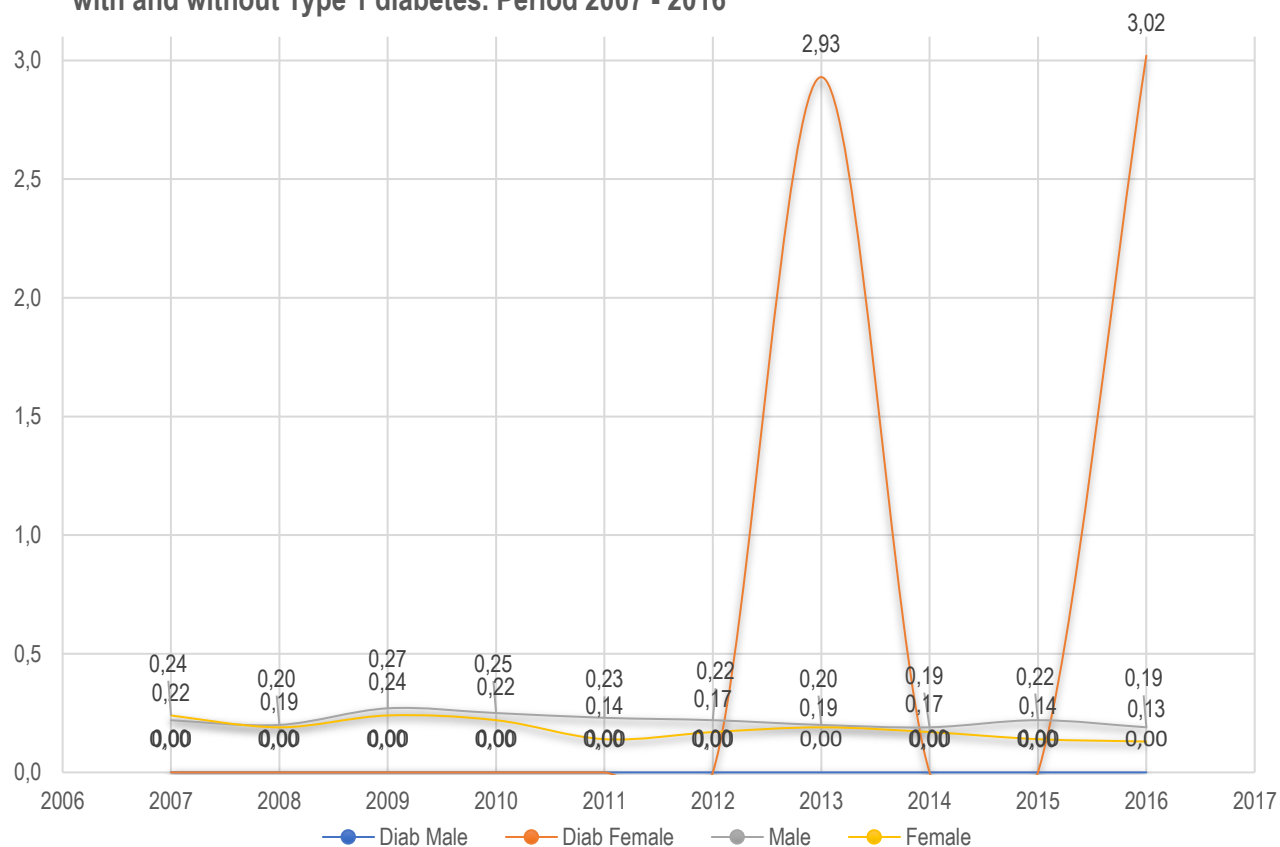
<sup>6</sup> <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html>

U.S. Department of Health & Human Services, CDC Centers for Disease Control and Prevention

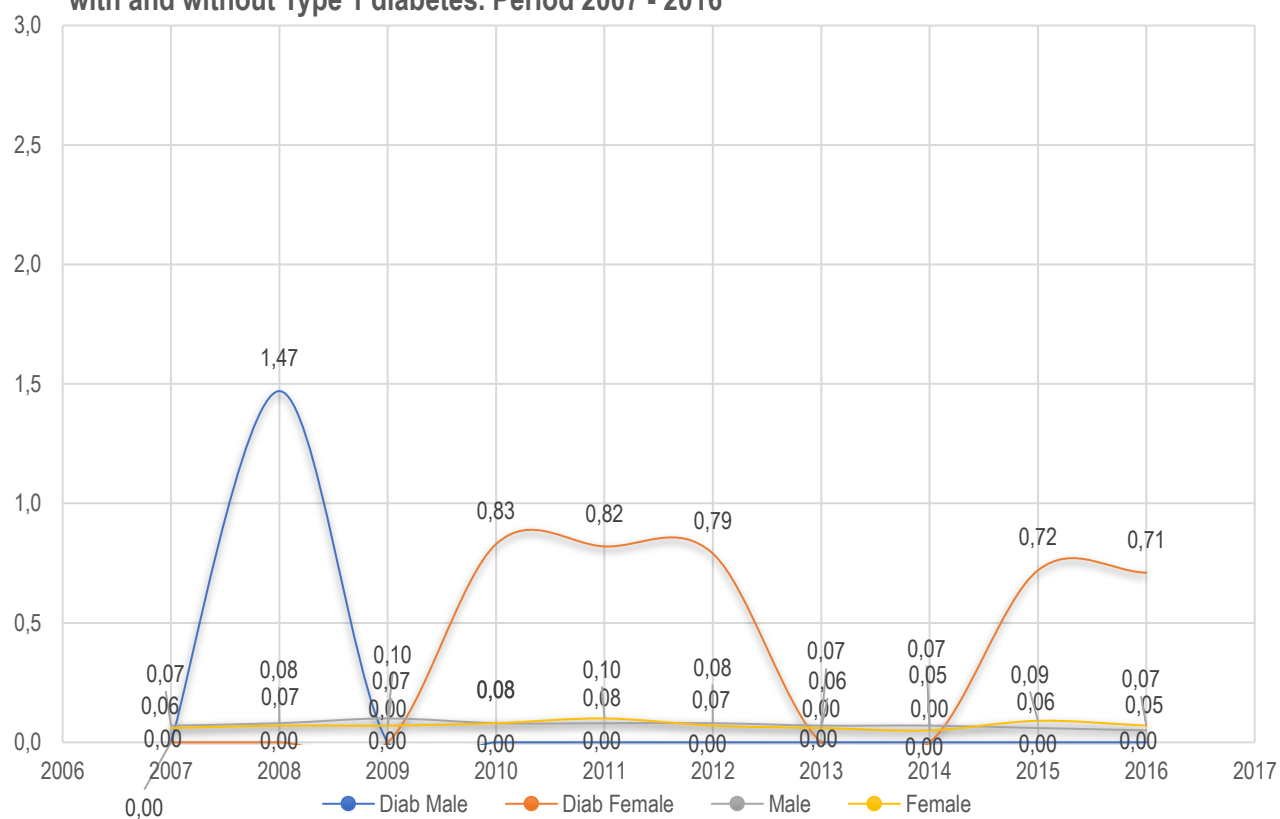
<sup>7</sup> [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406211/#\\_secltitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406211/#_secltitle)

PMC3406211, The Malaysian Journal of Medical Sciences, "Easy Way to Learn Standardization: Direct and Indirect Methods

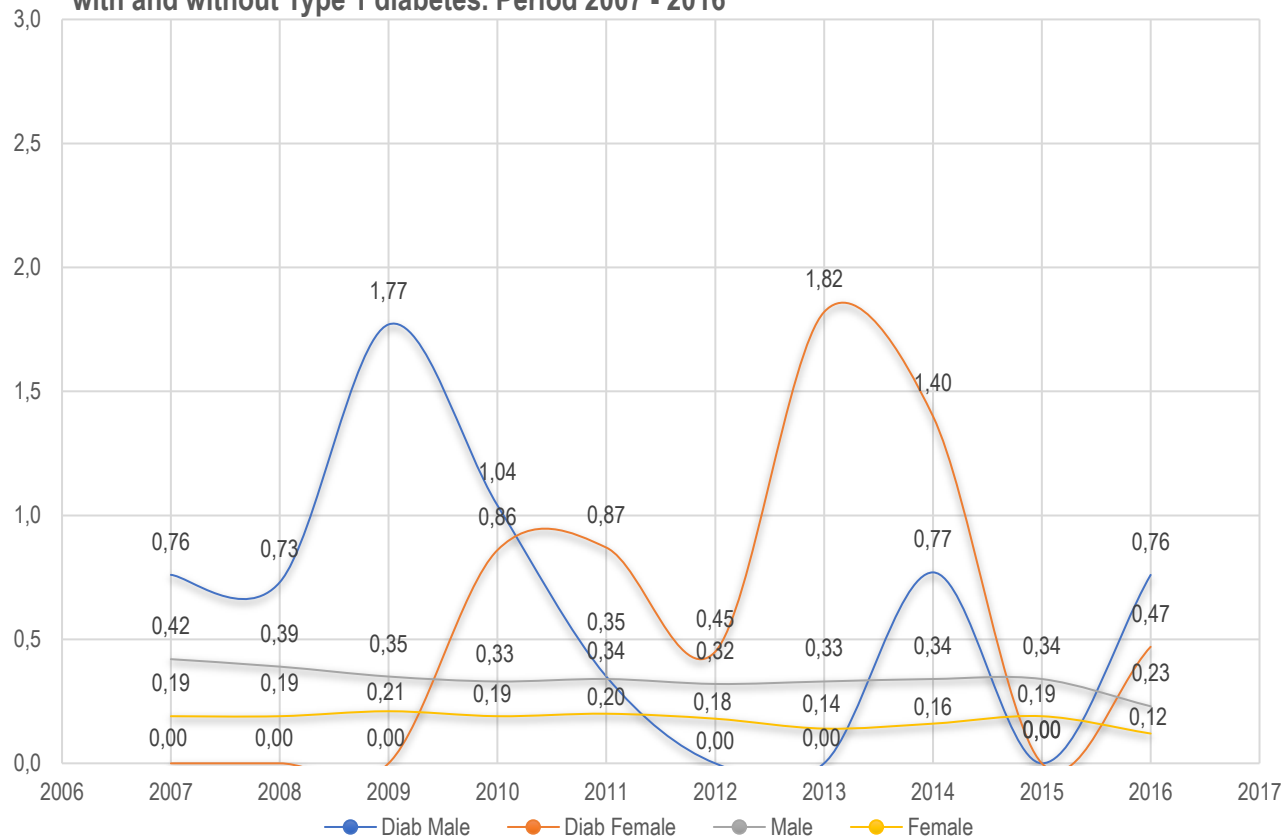
**20. ASMR per 1 000, age 0 - <7, Male and female with and without Type 1 diabetes. Period 2007 - 2016**



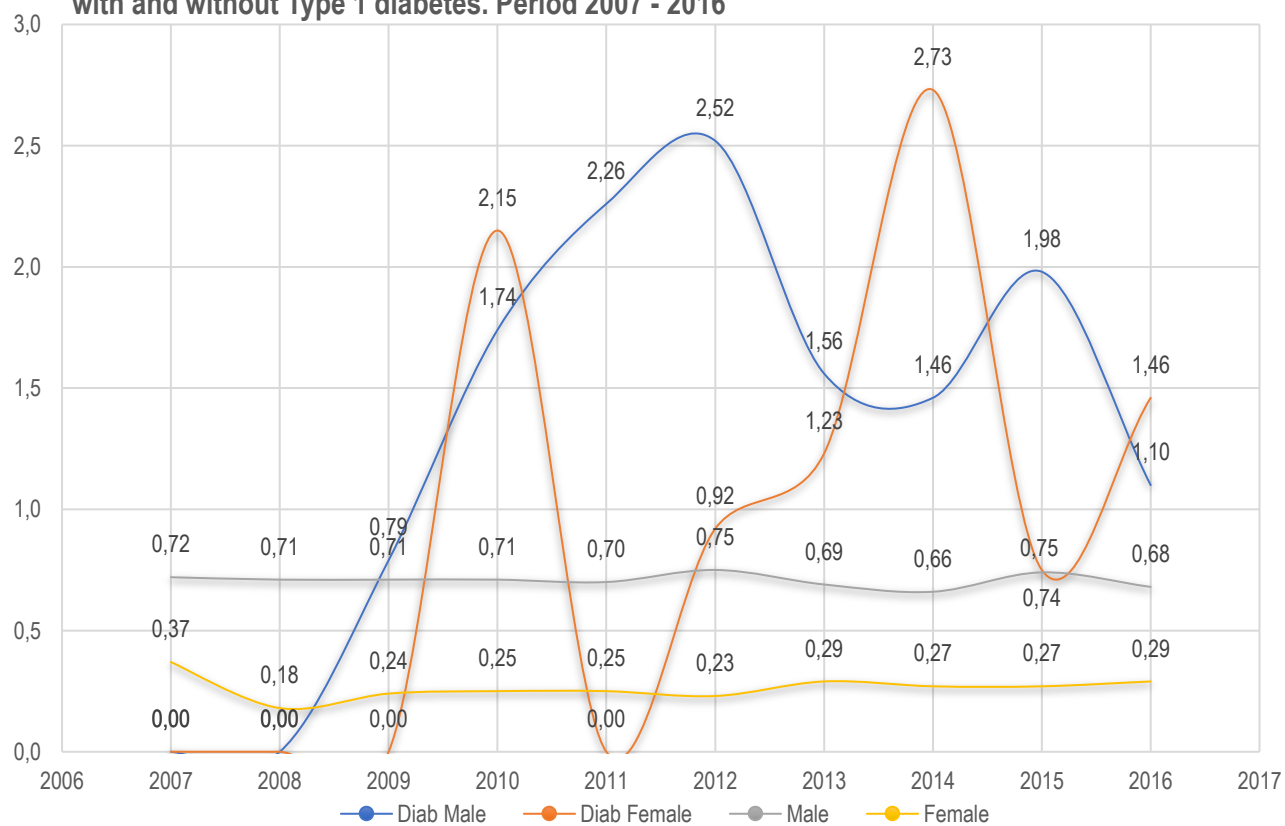
**21. ASMR per 1 000, age 7 - <14, Male and female with and without Type 1 diabetes. Period 2007 - 2016**

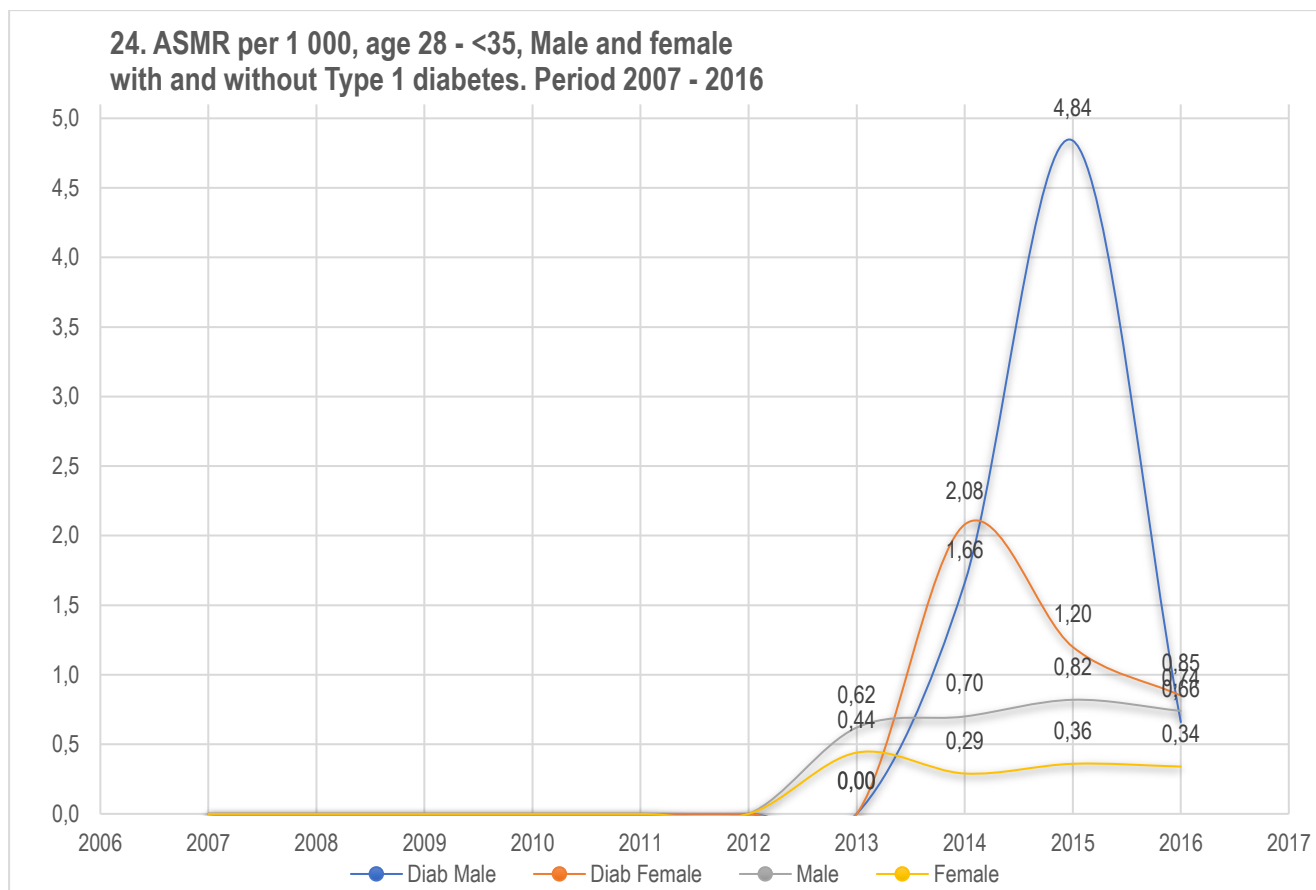


**22. ASMR per 1 000, age 14 - <21, Male and female with and without Type 1 diabetes. Period 2007 - 2016**



**23. ASMR per 1 000, age 21 - <28, Male and female with and without Type 1 diabetes. Period 2007 - 2016**





## ASMR RESULTAT

För att kunna säga något om mortaliteten hos barn och unga med T1D, tänkte jag först göra en sammanfattning av mortalitet hos övriga barn och unga, utan T1D, som framkommit från datamaterialet. Denna text och **redovisning om mortalitet refererar hela tiden till åren 2007 - 2016** och har inga utvalda åldersgrupper utifrån födelseår, såsom tidigare. Ett ytterligare steg i metoden som jag har valt är att göra 3-års, och ibland vid behov även 5-års, glidande medelvärden. Det underlättar att se trenden tydligare. Jag har använt mig av enklaste metoden, "Simple Moving Average" (SMA)<sup>8</sup>, vilket helt enkelt är tre perioders, eller tre års, medelvärde med lika vikt för varje period, det vill säga ingen period är viktigare än en annan.

### Övriga, barn och unga utan T1D

I den yngsta åldersgruppen 0 – 6 år ligger mortaliteten under perioden runt ca 0,22 till 0,15 per 1 000 för perioden, hos flickor. Motsvarande siffror hos pojkar är från 0,23 till 0,20 dödsfall per 1 000 individer. För både flickor och pojkar 0 – 6 år har mortaliteten under dessa tio år sjunkit något. Mest har mortaliteten sjunkit hos flickorna, som redan hade en något lägre mortalitet än pojkarna.

<sup>8</sup> <https://se.mathworks.com/help/matlab/ref/movmean.html>

Åldersgruppen 7 – 13 år har den allra lägsta mortaliteten. I början av perioden ligger pojkarna något högre i mortalitet än flickorna men detta utjämnas under perioden. Under senare delen av perioden finns inga skillnader i mortalitet, mellan flickor och pojkar. Mortaliteten ligger kring ca 0,6 – 0,7 per 1 000 individer. I åldern 14 – 20 år, ligger flickornas mortalitet åter kring 0,20 per 1 000 individer. Men i dessa år börjar pojkarnas mortalitet skilja sig från flickorna. Under perioden går pojkarna från 0,39 – 0,30 dödsfall per 1 000 individer, vilket är en förbättring. Vi kan även se en förbättring hos flickorna från ca 0,20 till 0,16 döda per 1 000 individer. Mortaliteten är ungefär dubbelt så hög hos pojkarna som den är hos flickorna i denna åldersgrupp.

I den "äldsta" åldersgruppen, 21 – 27 år, blir skillnaden mellan könen ännu större. Flickorna har en mortalitet under perioden, från 0,26 per 1 000 till 0,28, vilket är en mycket liten ökning. Pojkarnas mortalitet minskar lite, från 0,71 till 0,69 döda per 1 000 unga män. Pojkarna har en mortalitet som är 2,5 gånger högre än flickornas.

### **Barn och unga med T1D**

För flickor 0 – 6 år förekommer dödsfall under andra halvan av perioden. Kan det vara ett resultat av att incidensen för T1D har "krupit ned i åldrarna". Jag har använt mig av 5-årigt glidande medelvärde, vilket ger en mortalitet kring 1,0 per 1 000 flickor under andra halvan av perioden. Detta är betydligt högre än i någon annan undersökt åldersgrupp hos barn och unga utan T1D. Utvecklingen är negativ över tid. För pojkarna i samma åldersgrupp förekom inga dödsfall under perioden.

Åldersgruppen 7 – 13 år ser vi åter en försämring hos flickorna under perioden. Jag har här använt mig av 5-års glidande medelvärde. Flickorna hamnar då på en mortalitet på ca 0,33 under mellanperioden och ökar sedan till ca 0,45 per 1 000 flickor i åldersgruppen. I början av perioden ligger pojkarna på 0,29 dödsfall per 1 000 individer. Från 2009 och fram till 2016 förekommer inga dödsfall hos pojkar 7 – 13 år.

Flickor 14 – 20 år har också de en negativ trend under perioden. I början av perioden förekommer inga dödsfall, under mitten av perioden ligger dödsfallen kring 0,4 per 1 000 individer. Mot slutet av perioden förekommer dödsfall hos flickorna kring 0,9 dödsfall per 1 000 flickor. Detta är en negativ trend och mortaliteten ligger klart över den hos flickor utan T1D, vilka har en mortalitet från 0,20 till 0,16 under perioden, med glidande 3-års medelvärde. Även pojkarna i åldern 14 – 20 år har en högre mortalitet med T1D än övriga. Hos pojkarna är trenden positiv under perioden, från ca 1,0 dödsfall per 1 000 och sjunker sedan under perioden till ca 0,5 döda per 1 000 pojkar med T1D. Detta kan vi jämföra med en positiv trend för pojkar utan T1D som går från ca 0,4 till 0,3 döda per 1 000 pojkar utan diagnos.

Åldersgruppen 21 – 27 år har "mid-year population" som består av 881 individer år 2007, till 6 362 individer år 2016 med T1D. Det är något få individer med T1D och därför inte direkt lämpligt att redovisa dessa tal. För den "äldsta" åldersgruppen i detta material 28 – 32 års ålder, har vi inte lika många års data under perioden, för att kunna uttala sig om en trend.



## AGE-ADJUSTED RATES

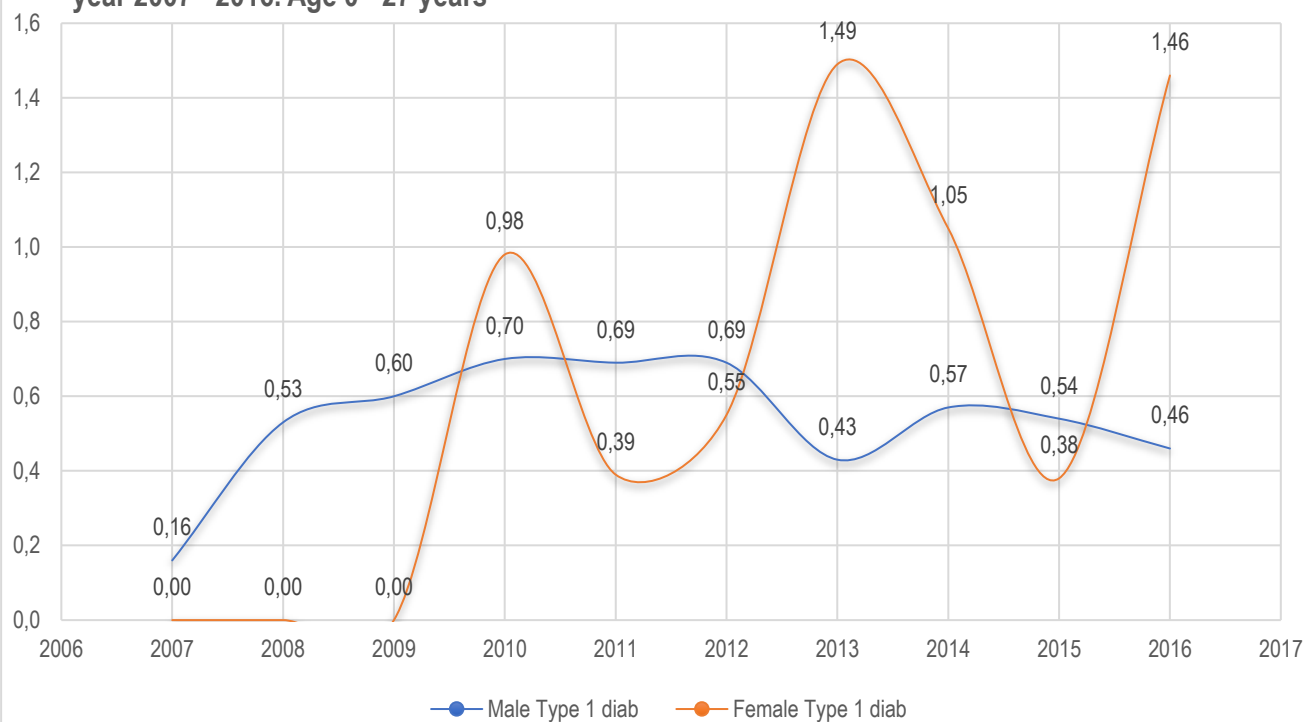
När vi nu har beräknat den åldersspecifika mortaliteten, per kön, åldersgrupp och år, har vi underlag för att göra beräkningar med åldersstandardisering. Det gör man för att få samma åldersstruktur för både kvinnor och män och för alla år. Då blir det möjligt att jämföra antal dödsfall per 1 000 individer. Vi kan då jämföra antal döda per 1 000 kvinnor ett specifikt år med t ex antal döda män per 1 000 individer. En metod man kan använda sig av är "direct standardization method". ("Crude death rate" är jämförelse av andel döda utan hänsyn tagen till åldersstruktur, vilket blir missvisande). För att beräkna "Age-adjusted rates" med "direct standardization method" behöver vi utse en standardpopulation. Mitt val av standardpopulation blev: antal individer per åldersgrupp för män 2016, utan diagnos T1D. Det går bra att välja en standardpopulation som redan finns.

Beräkningarna görs genom att ta en grupps ASMR gånger antal i "samma" grupp enligt standardpopulationen. Likadant görs för alla åldersgrupper och per kön. Med dessa "historiska" data kan vi beräkna den förväntade mortaliteten, "expected deaths", för olika åldrar och per kön. Om vi sedan adderar alla pojkar och unga mäns antal dödsfall och delar det med totalt antal individer i standardpopulationen, tar det gånger t ex 1 000, så får vi dödligheten per 1 000 pojkar och unga män. På så vis kan vi jämföra dödligheten i antal per 1 000 mellan t ex kvinnor och män. Det är vanligast att beräkningar görs per 1 000. Det går bra att räkna per 10 000 också. Hade vi inte haft kännedom om ASMR per grupp, hade vi istället fått använda oss av "indirect standardization", t ex SMR – standardized mortality ratios. Det är den mest använda indirekta metoden. Åldersstandardisera kan man göra med en direkt eller indirekt metod. Med direkt metod kan man använda en åldersstruktur som faktiskt existerar och använda den som standardpopulation.

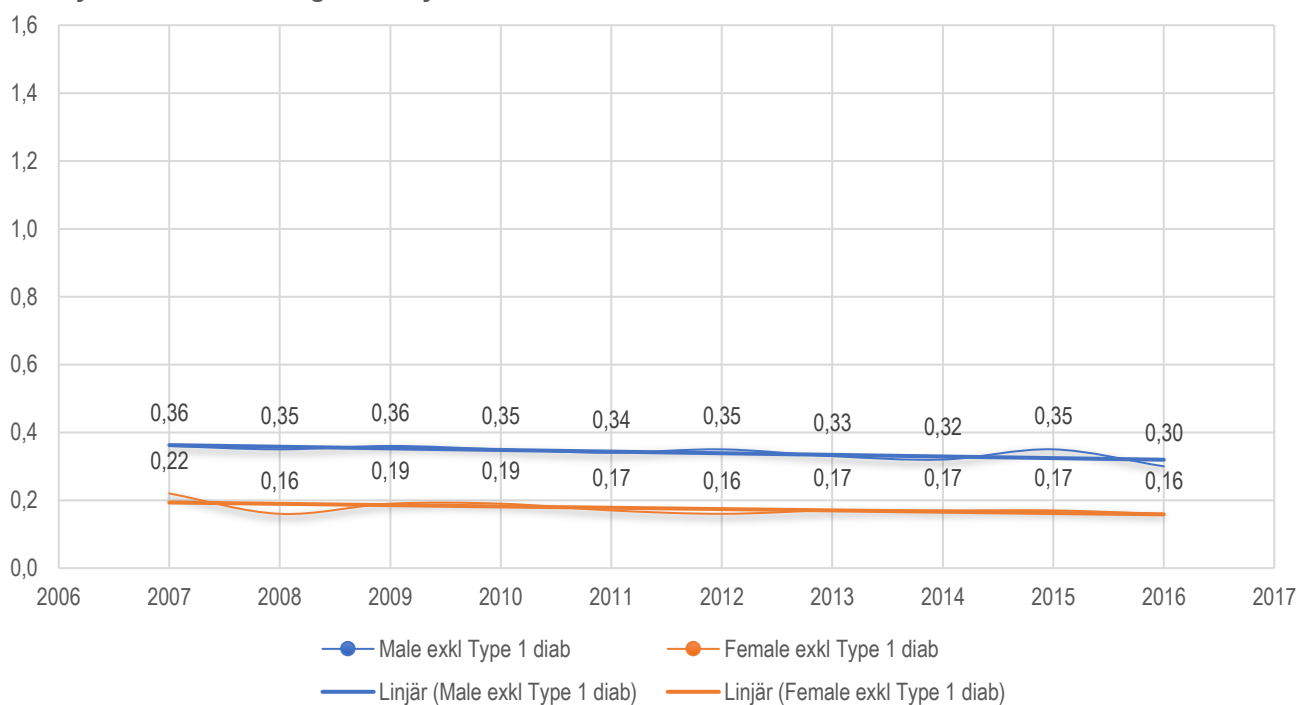
## AGE-ADJUSTED RATES RESULTAT

Diagram 25 och 26 visar Age-adjusted death rate per 1 000, hos flickor och unga kvinnor samt pojkar och unga män, med T1D. Diagrammet visar age-adjusted rates per år (se även bilaga 9, med 3-års glidande medelvärden)

**25. Age-adjusted death rate per 1 000, males and females, born 1985 - 2015**  
**Persons with diagnos type 1 diabetes, direct standardization**  
**(males without Type 1 diab, 1 July 2016 as standard population)**  
**year 2007 - 2016. Age 0 - 27 years**



**26. Age-adjusted death rate per 1 000, males and females, born 1985 - 2015**  
**Persons without diagnos Type 1 diabetes, direct standardization**  
**(males without Type 1 diab, 1 July 2016 as standardpopulation)**  
**year 2007 - 2016. Age 0 - 27 years**



### **Barn och unga med T1D**

Utvecklingen för flickor och unga kvinnor med T1D har varit negativ under åren 2007 - 2016. Från början av perioden låg den åldersstandardiserade mortaliteten på 0. Från mitten av perioden ökar flickornas "age-adjusted death rate" till ca 0,4 per 1 000 flickor. Från år 2013 – 2016 ligger flickornas "age-adjusted death rate" kring 1,0 per 1 000 flickor. För pojkar och unga män med T1D, sker under perioden en mindre förbättring, från att ha legat kring 0,60 år 2009 till att sjunka till ca 0,50 döda per 1 000 individer vid slutet av perioden. Därmed har flickornas "age-adjusted death rate" gått från att ha legat under pojkarna till att ligga betydligt högre än pojkarna vid periodens slut. Det är mycket ovanligt att flickor och unga kvinnor har en högre mortalitet än pojkar.

### **Övriga, barn och unga utan T1D**

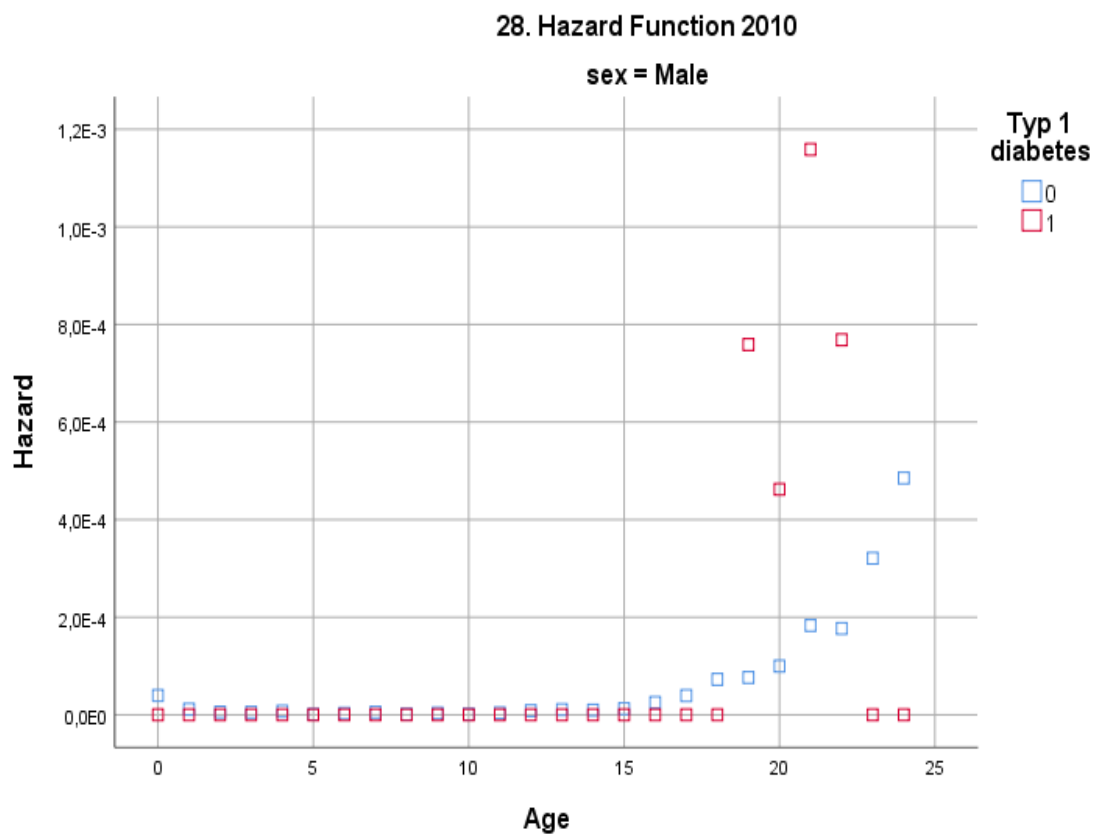
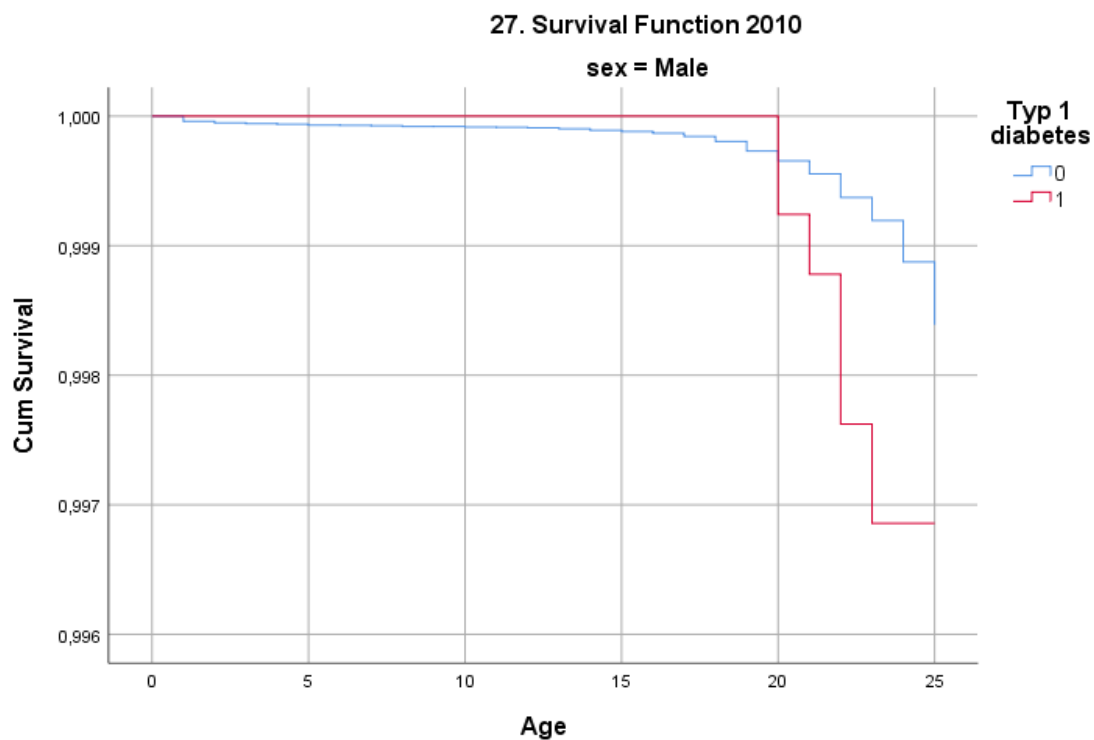
För flickor och pojkar, unga kvinnor och män utan T1D ligger "age-adjusted mortality rate" i åldern 0 – 27 år, betydligt lägre. Den ligger också stabilare över tid. Pojkarnas åldersstandardiserade mortalitet, 0 – 27 år, ligger kring 0,34 och flickorna kring 0,18. Flickornas åldersstandardiserade mortalitet ligger ungefär på hälften av vad vi kan se hos pojkarna.

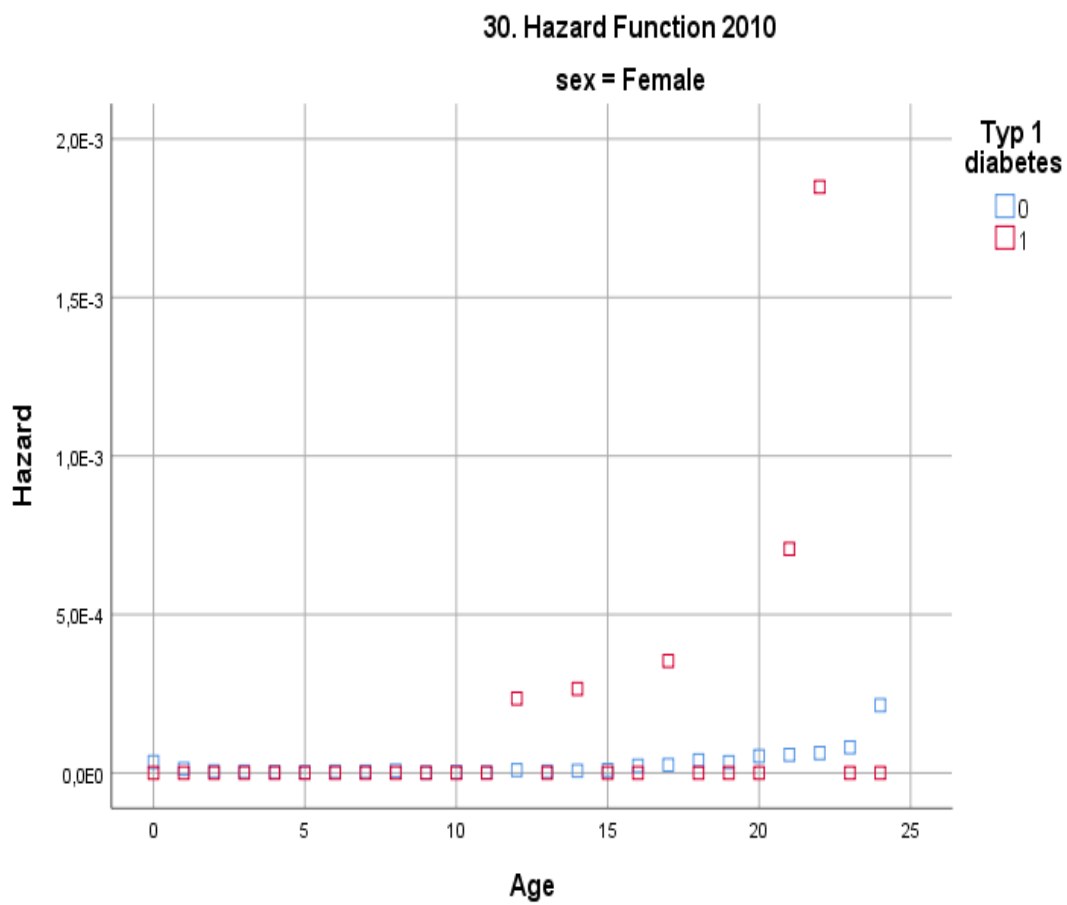
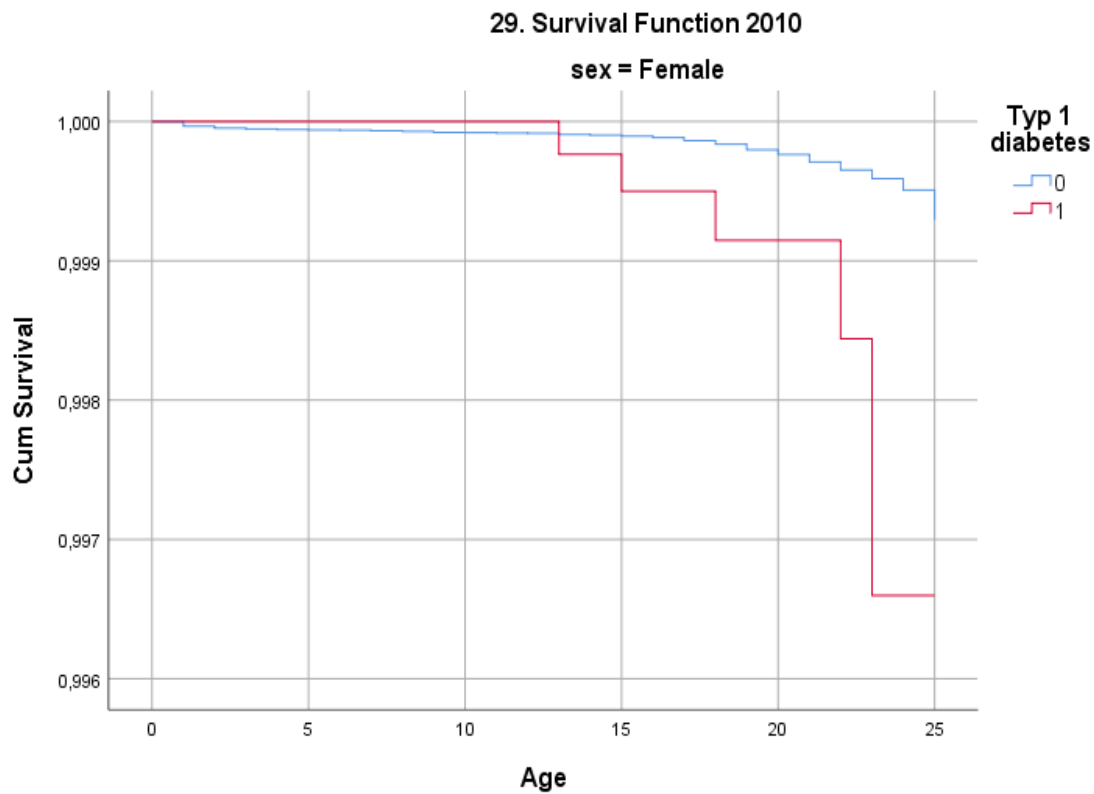
Slutsatsen är att trenden för barn och unga utan T1D ligger stabilt över tid, en mycket lite förbättring i mortaliteten kan ses under perioden 2007 – 2016 i åldrarna 0 – 27 år. Trenden för flickor och unga kvinnor med T1D har en klart negativ utveckling, samma period. Vi ser inte samma negativa utveckling över tid hos pojkar och unga män med T1D, under åren 2007 – 2016, i åldrarna 0 – 27 år. Diagnosen T1D leder till en ökad mortalitet hos barn och unga i Sverige, särskilt hos flickor i åldrarna 0 – 27 år. Obs i åldrarna 28 – 32 har jag för få år för att kunna dra slutsatser om en trend. De få år under perioden som uppgifter finns, ser vi den allra högsta mortaliteten hos unga män med T1D, jämfört med övriga i datamaterialet. Det skulle kunna tyda på att mortaliteten ligger senare i ålder hos de unga männen än hos flickor och unga kvinnor. Flickor ligger tidigare i ålder att insjukna, än pojkarna.

## **MORTALITET – EN VISUALISERING MED "LIFE TABLES" OCH "HAZARD FUNCTION"**

Med hjälp av SPSS kan man skapa "Survival analyzes" och där finns möjlighet att välja diagram som heter "Life Tables". De består av en X-axel med angivelse av t ex ålder eller år och en Y-axel som anger andel av en specifik grupp som fortfarande lever. Allteftersom åldern ökar, sjunker andelen överlevande. Vanligt är att ha två olika grupper att jämföra i samma diagram. "Life Tables" visar mortalitet och överlevnad i form av "historiska data" och dessa blir sedan förväntad överlevnad för en grupp<sup>9</sup>. I detta fall T1D pojkar och unga män i jämförelse med dem utan T1D. På motsvarande vis redovisas flickor och unga kvinnor separat. Eftersom kön har betydelse för mortalitet, har jag gjort separata diagram per kön. Förutom "Life Tables" har jag även kört något som heter "Hazard function". Med diagrammen "Hazard function" kan vi utläsa vid vilken ålder dödsfall har lägst respektive högst sannolikhet att inträffa. Jag har tagit som exempel år 2010. Det finns olika "Life Tables". Jag har valt att ta fram "static Life Tables" för att studera dödlighet ett specifikt år. Se diagrammen "Life Tables" 27 – 30, diagram för "Hazard function" 28 och 30, "Survival Function" diagram 27 och 29. Vill man inte göra dessa "static Life Tables" kan man istället välja ett annat perspektiv, att konstruera "Life Tables" utifrån "kohort", som utgår från födelseår.

<sup>9</sup> <http://core.ecu.edu/ofe/StatisticsResearch/Survival%20Analysis%20Using%20SPSS.pdf>





Den matematiska formeln för "Life Tables" ser ut så här:

$P_x$ : The probability that someone aged exactly  $x$  will survive to age  $(X+1)$

$$P_x = 1 - q_x$$

Innan "körningen" i SPSS, gjorde jag en del förberedelser. För att kunna se andelen som dör år 2010 i olika ettårs åldersgrupper har jag exkluderat de som dog före 1 januari 2010. Den neonatala mortaliteten har också exkluderats. Dessa individer saknar diabetesdiagnos T1D, vilket skulle leda till en betydligt högre mortalitet hos dem utan diagnos än de med T1D. Ytterligare justering innan "körning" i SPSS var att ändra koderna för död (1) och ej död (0), eftersom individer kan dö efter 2010 men vara i livet 2010. De som har emigrerat har jag exkluderat. De som föddes efter 2010 togs bort från materialet. En annan justering som är viktig är att koda om, att se över kodningen för T1D för just det året. En individ som får T1D 2013 är inte diabetiker år 2010. Man får vara observant på när koden för T1D har uppstått.

Resultaten med exakta siffror från diagrammen "Survival function", för just det året 2010 finns att läsa i tabell 117. Data visar ingen trend utan endast "Proportion Surviving" per ettårs åldersgrupper, per kön.

## REFERENSER

<http://worl.lifeexpectancy.com/articles/edr.pdf>

1, Journal of insurance medicine 2006;38:105 - 110, "Computing Exact Excess Death Rates From a Published Mortality Study", Robert M. Shavelle, PhD, MBA; David J. Strauss, PhD, FASA; David R. Paculdo, MPH

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023405/>

2, PMC6023405, US National Library of Medicine, National Institutes of Health

\*Quaker E Harmon, Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

\*Olga Basso, Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec

\*Clarice R Weinberg, Biostatistics and Computational Biology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

\*Allen J Wilcox, Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Durham, North Carolina

<https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>

3, U.S. Department of Health & Human Services, CDC Centers for Disease Control and Prevention

[http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713\\_DiseaseFrequency/EP713\\_DiseaseFrequency4.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_DiseaseFrequency/EP713_DiseaseFrequency4.html)

4 Boston University School of Public Health, Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH, June 8, 2016

<http://www.medicalbiostatistics.com/ChildMortality.pdf>

5, "Measures of Mortality, Indicators of child mortality

\*A Indrayan, Chapman&Hall, CRC Press

<https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html>

6, U.S. Department of Health & Human Services, CDC Centers for Disease Control and Prevention

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406211/#\\_secltitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406211/#_secltitle)

7, PMC3406211, The Malaysian Journal of Medical Sciences, "Easy Way to Learn Standardization: Direct and Indirect Methods

<https://se.mathworks.com/help/matlab/ref/movmean.html>

8, MATLAB and Simulink Training, Lindholmospiren 5, 417 56 Göteborg

<http://core.ecu.edu/ofe/StatisticsResearch/Survival%20Analysis%20Using%20SPSS.pdf>

9, East Carolina University, Office for Faculty Excellence, "Survival Analysis Using SPSS" By Hui Bian