

**Maja Refshauge Kristiansen**

maja.refshauge.kristiansen@rsyd.dk  
Forsknings- og udviklingsassistent, cand. scient. i humanfysiologi. Dansk center for strategisk forskning i type 2-diabetes, Region Syddanmark.

**Jens Steen Nielsen**

Jens.Steen.Nielsen@rsyd.dk  
Lektor og DD2 programleder. Dansk center for strategisk forskning i type 2-diabetes, Region Syddanmark.

**Jacob Volmer Stidsen**

Jacob.Volmer.Stidsen@rsyd.dk  
Ph.d.-studerende, cand.med.  
Steno Diabetes Center Odense, Region Syddanmark.

**Dansk center for strategisk forskning i type 2-diabetes, DD2, arbejder på at skabe bro mellem nye forskningsresultater og behandling af patienterne via indsamling af viden og data om type 2-diabetes og stille det til rådighed for diabetesforskningen. Målet er, at alle med T2D bliver tilbudt individuel behandling.**

# Type 2-diabetes er mere end én sygdom

Type 2-diabetes er en mere heterogen sygdom end tidligere antaget. En bedre forståelse for patofysiologien bag kan bruges til at inddele mennesker med type 2-diabetes i subgrupper og lede til en mere individualiseret behandling.

Type 2-diabetes, T2D, er en mere heterogen sygdom end tidligere antaget. En bedre forståelse for patofysiologien bag kan bruges til at inddele T2D i subgrupper og formentlig lede til en mere individualiseret behandling. I et studie som inkluderede 4.653 patienter, klinisk diagnosticeret med type 2-diabetes fra DD2-kohorten, har vi foreslået at opdele patienterne efter fænotyper.

Inden opdelingen blev patienter tilhørende allerede, kendte specielle former for diabetes identificeret. De blev inddelt i sjældne subgrupper: (0,5 procent), latent autoimmune diabetes of adults (LADA), (3,5 procent), sekundær diabetes (0,9 procent) og Glucocorticoid-associeret diabetes (3 procent).

Efterfølgende blev alle med WHO-defineret type 2-diabetes

inddelt i tre fænotyper, baseret på patienternes faste plasmaglukose og C-peptidniveau og benævnt insulinopen T2D, klassisk T2D og hyperinsulinæmisk T2D (se tabel 1, side 47).

At have insulinopen T2D betyder, at man har en høj insulinsensitivitet og lav betacellefunktion og dermed er dårlig til at producere insulin (se figur 1, rød, side 48).

Klassisk type 2-diabetes betyder, at man har lav insulinsensitivitet og dermed har svært ved at optage glukose fra blodet og ind i musklerne og leveren samt en lav betacellefunktion (blå). Mens dem med hyperinsulinæmisk T2D har en lav insulinsensitivitet og høj betacellefunktion (orange).

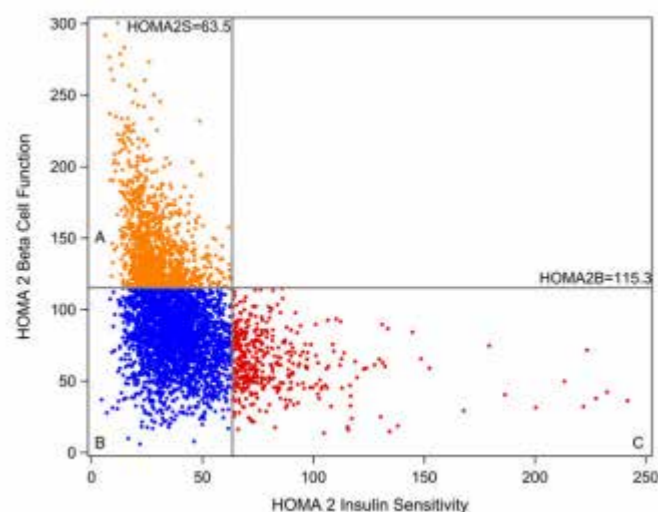
I figur 1 (side 48) ses de tre subgrupper inddelt på baggrund af insulinsensitivitet og betacellefunktion beregnet ud fra faste ►

	<b>Insulinopen T2D</b> (N=411)	<b>Klassisk T2D</b> (N=2713)	<b>Hyperinsulinæmisk T2D</b> (N=1161)
<b>Alder (år, IQR)</b>	63,8 (55,3; 69,8)*	61,9 (53,3; 68,6)	62,9 (53,8;70,3)*
<b>Mænd N, % (95 % CI)</b>	239, 58,2 (53,4; 62,9)	1625, 59,9 (58,1; 61,7)	639, 55,0 (52,2; 57,9)
<b>Talje (cm, IQR)</b>	92,0 (85; 100)***	105,0 (97; 115)	112,0 (102; 121)***
<b>BMI (kg/cm<sup>2</sup>, IQR)</b>	25,6 (23,2; 28,7)***	30,1 (27,1; 34,0)	33,0 (29,3; 37,0)***
<b>HbA1c (%), IQR)</b>	6,52 (6,05; 7,0)***	6,62 (6,20; 7,20)	6,33 (6,05; 6,71)***
<b>Faste plasmaglukose (mmol/L, IQR)</b>	6,51 (5,88; 7,38)***	7,63 (6,88; 8,75)	6,42 (5,88; 6,94)***
<b>Tidligere kardiovaskulær sygdom N, % (95 % CI)</b>	72, 17,5 (13,8; 21,2)	556, 20,5 (19,0; 22,0)	308, 26,5 (24,0; 29,1)
<b>Tidligere myokardieinfarkt N, % (95 % CI)</b>	17, 4,1 (2,2; 6,1)	120, 4,4 (3,6; 5,2)	75, 6,5 (5,0; 7,9)
<b>Tidligere hjertesvigt N, % (95 % CI)</b>	7, 1,7 (0,5; 3,0)	90, 3,3 (2,6; 4,0)	71, 6,1 (4,7; 7,5)
<b>Tidligere cerebrovaskulære sygdommer N, % (95 % CI)</b>	17, 4,1 (2,2; 6,1)	175, 6,5 (5,5; 7,4)	78, 6,7 (5,3; 8,2)

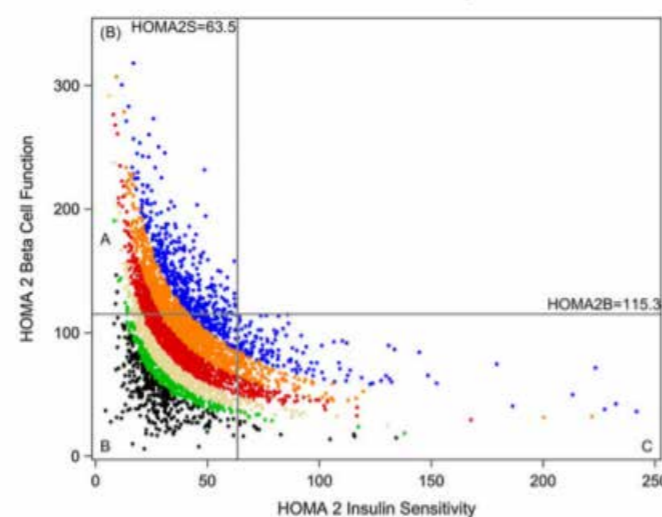
**Tabel 1:** Kliniske karakteristika for de tre subfænotyper blandt patienter med WHO defineret type 2-diabetes. Alle sammenligninger bruger klassisk type 2-diabetes som referencegruppe. HbA1c var tilgængelig hos 3.543 og BMI hos 2.748 af 4.285 patienter. \* = P < 0,05. \*\*\* = P < 0,0001

IQR = interquartile ranges (interkvartilområdet)

CI = Confidence interval (konfidensinterval)



**Figur 1:** Insulinsensitivitet og betacellefunktion i patienter med WHO-defineret T2D beregnet med HOMA2: insulinopen T2D (rød), klassisk T2D (blå) og hyperinsulinæmisk T2D (orange). De to gennemgående streger, der inddeler grafen i fire rum, illustrerer medianværdierne for baggrundspopulationen, altså værdier for mennesker uden T2D.



**Figur 2:** Faste plasmaglukose (FPG) intervaller i type 2-diabetes fænotypegrupper. Blå: FPG < 6,1, orange: 6,1 ≤ FPG < 7,0, rød: 7,0 ≤ FPG < 8,0, grøn: 8,0 ≤ FPG < 9,0, sort: 9,0 ≤ FPG < 10,0. Hyperinsulinæmisk T2D = øverste firkant til venstre, klassisk T2D = nederste firkant til venstre, insulinopen T2D = nederste firkant til højre.

► plasmaglukose og C-peptid målt i en fastende blodprøve.

Patienter med klassisk T2D er den patientgruppe, der har de højeste værdier for faste plasmaglukose med en median på 7,63 mmol/l sammenlignet med patienter med insulinopen T2D og hyperinsulinæmisk T2D, der ligger væsentligt lavere (6,51 og 6,42 mmol/l). I figur 2 side ses plasmaglukose-niveauerne i de tre fænotyper.

Ved sammenligning af patienter med insulinopen T2D med patienter med klassisk T2D viste studiet, at de insulinopene var:

n Ældre (63,8 vs. 61,9 år,  $p = 0,01$ )

n Havde en smallere taljeomkreds (median 92 cm vs. 105 cm,  $p = 0,0001$ )

n Tenderede til en lavere forekomst af tidligere diagnosticeret kardiovaskulære sygdomme (17,5 procent vs. 20,5 procent).

I kontrast hertil var patienterne med hyperinsulinæmisk T2D svært overvægtige med en median talje på 112 cm vs. 105 cm,  $p$

< 0,0001, og havde væsentligt flere tilfælde af tidligere diagnosticeret kardiovaskulære sygdomme (26,5 procent vs. 20,5 procent) sammenlignet med klassisk T2D.

Dette studie indikerer dermed, at T2D er en heterogen sygdom med hensyn til patofysiologi, kropskomposition og kardiovaskulære komplikationer.

Dette er et udsnit af et studie, hvis du vil læse hele studiet, se referencen af Stidsen et al. 2018.

#### KEYWORDS

Type 2-diabetes. Fænotyper. Patofysiologi. Betacellefunktion. Insulinsensitivitet. Kardiovaskulær sygdom.

# Skræddersyet behandling i almen praksis

”Individualiseret behandling af type 2-diabetes i almen praksis (IDA)” er et igangværende studie, hvor 1.175 patienter med nydiagnosticeret T2D bliver fulgt over ti år.

I IDA er ønsket at reducere forekomsten af diabetesrelaterede komplikationer. Studiets hypotese er, at en mere individualiseret behandling vil reducere bivirkninger ved polyfarmaci og dermed øges patientens fastholdelse i behandlingen samt patientens livskvalitet.

Desuden forventes det, at den individualiserede tilgang til behandlingen har potentialet til at forbedre cost-benefit ratioen ved behandlingen af T2D (Stidsen et al. 2017).

Da op mod 90 procent af mennesker med diabetes bliver behandlet i almen praksis, er studiet tilrettelagt i almen praksis. Princippet er en udvidelse af shared care (tværsektorielt samarbejde inden for sundhedssektoren). Undersøgelser der kan fastlægge patientens fænotype bliver lavet centralt.

Resultaterne af undersøgelse bliver herefter sendt til den praktiserende læge, der kan bruge oplysningerne i sit valg af behandling. Herudover er der mulighed for endokrinologisk sparring.

På basis af en indledende undersøgelse findes patienterne med de sjældne diabetesformer, og resten inddeles i de tre fænotyper:

n Insulinopen T2D

n Klassisk T2D

n Hyperinsulinæmisk T2D.

På baggrund af den enkelte patients fænotype udarbejdes individuelle behandlingsvejledninger, hvor der blandt andet tages højde for tilfælde med hjerte- og karsygdomme, nyrefunktion samt BMI.



IDA-studiet undersøger om individualiseret behandling af type 2-diabetes kan reducere bivirkninger ved polyfarmaci og øge patientens fastholdelse i behandlingen samt livskvalitet.

Ud over behandlingsvejledningen for diabetes bliver der lavet en vejledning vedrørende hypertension, som er baseret på målinger af karmodstand, hydreringsstatus og inotropi målt ved impedans kardiografi. På baggrund af årsagen til hypertension gives en individuel vejledning i forhold til valg af antihypertensiva.

Der laves i IDA-behandlingsvejledninger til diabetes, hypertension og dyslipidæmi baseret på tre forskellige algoritmer. n

#### KEYWORDS

Type 2-diabetes. Almen praksis. Individualiseret behandling. Fænotyper. Behandlingsvejledninger.

#### REFERENCER

1. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH et al.: Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: a clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;e3005.
2. Stidsen JV, Nielsen JS, Henriksen JE et al.: Protocol for the specialist supervised individualised treatment of new clinically diagnosed type 2 diabetes in general practice (IDA): a prospective controlled multicentre open-label intervention study. *BMJ Open.* 2017;7.