



Endodiabetes Linköping 26-28 mars 2025

Pro/Con: Tidig lipidsänkande behandling hos patienter med typ 1 diabetes (T1D)



Jonas Brinck, docent, överläkare Medicinsk enhet Endokrinologi

Karolinska universitetssjukhuset  jonas.brinck@ki.se



**Karolinska
Institutet**

 **KAROLINSKA**
UNIVERSITY HOSPITAL

Conflict-of-interest

Ersättning för föreläsningar/Advisory Board

Amarin, Amgen, Bayer, Ionis, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Ultragenyx

Institutionella forskningsanslag

Amgen, Ionis, Novartis, Sanofi

Kim 31 år med typ 1 diabetes (T1D)

Socialt: Sambo, inga barn, dataspelsutvecklare, rökare sedan 17åå (f.n. 3c/dag), fysiskt inaktiv

Nuvarande sjukdom: T1D debut 14åå, dålig metabol kontroll (HbA1c>100 mmol/mol första 5 år), därefter bra. Mild DRP bilateralt.

Nuvarande behandling: Tandem T-slim IQ control med Dexcom CGM, ingen annan behandling.

Status: BMI 28 kg/m², blodtryck 128/68, inga fotsår (riskkategori 1)

Lab: HbA1c 54 mmol/mol, eGFR 84 ml/min/1,73m², Tg 2,1 mmol/L, LDL-C 3,2 mmol/L, HDL-C 1,3 mmol/L, U-alb/krea <3 mg/mmol

- Vilket är Kims LDL-kolesterolmål (mmol/L)?

< 1,4
< 1,8
< 2,6
< 3,0
< 4,9

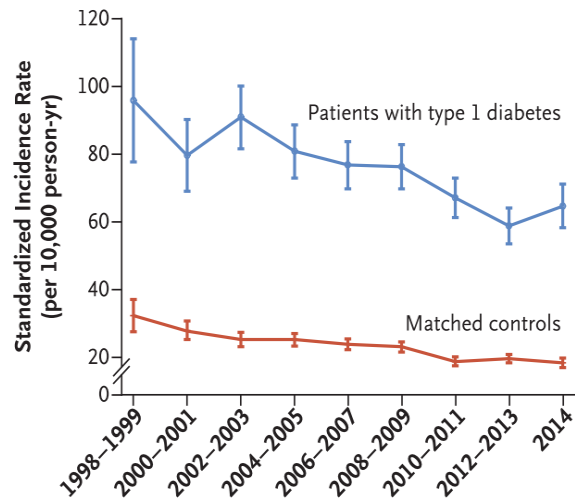
Patienter med T1D har hög hjärtkärlrisk

N Engl J Med 2017; **376**(15): 1407-18.

Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes

Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D., Björn Eliasson, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D., Mervete Miftaraj, M.Sc., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Annika Rosengren, M.D., Ph.D., and Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D.

A Death from Any Cause



B Death from Cardiovascular Disease

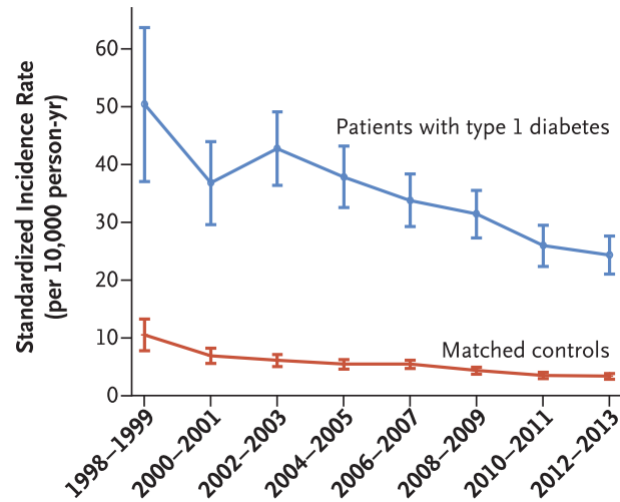


Figure 1. Major Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes and Matched Controls. Controls were matched for age, sex, and county. I bars represent 95% confidence intervals.

Diabetes Care 2018; **41**(4): 876-83.

Characteristics and Prognosis in Women and Men With Type 1 Diabetes Undergoing Coronary Angiography: A Nationwide Registry Report

Viveca Ritsinger,^{1,2} Christel Hero,³ Ann-Marie Svensson,⁴ Nawzad Saleh,¹ Bo Lagerqvist,⁵ Katarina Eeg-Olofsson,³ and Anna Norhammar^{1,6}

Standard mortality rate (SMR) är högre hos T1D än allmänna befolkningen hos individer som genomgått koronarangiografi

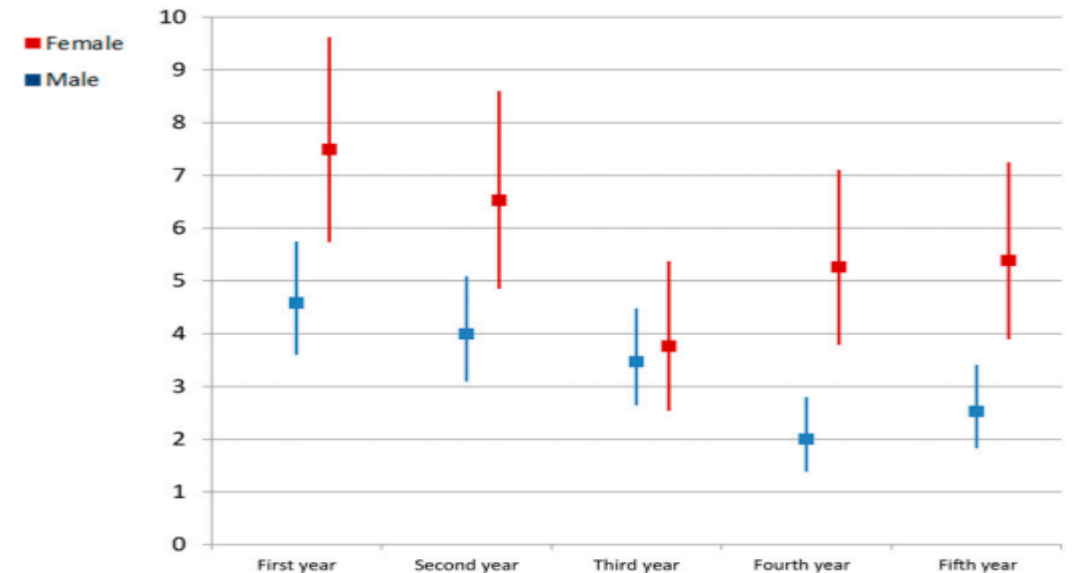


Figure 3—The SMR for the first 5 years after the index coronary angiography in women (red) and men (blue) with type 1 diabetes compared with the general population.

Kolesterol är en viktig riskfaktor för hjärtkärlsjukdom vid T1D

Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus

- NDR data 1998-2014
- Cox regression och maskinlärning
- Kvantifiering av olika riskfaktorers betydelse för mortalitet och hjärtkärlhändelser

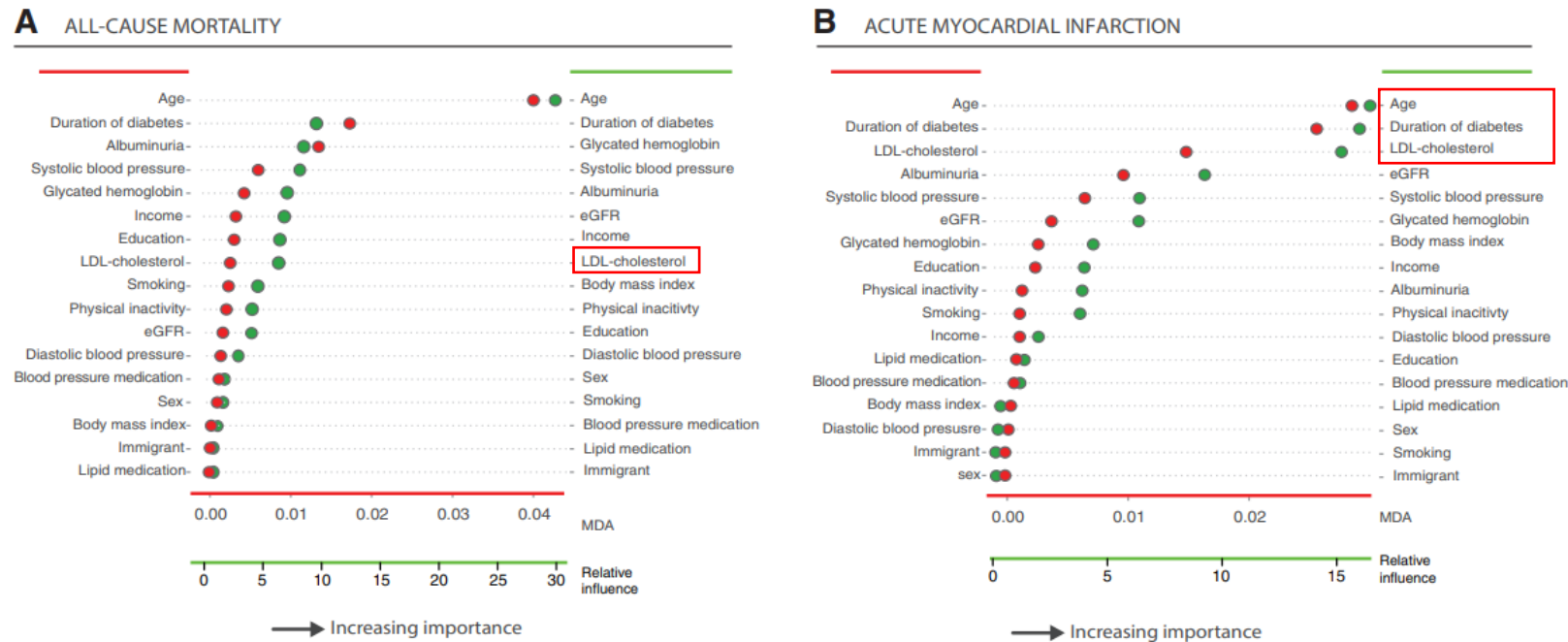


Figure 2. Strength of association for risk factors according to the random survival forest (mean decrease-accuracy) and gradient-boosting model (relative influence).

— Random forest (mean-decrease accuracy) — Gradient boosting (relative influence)

CONCLUSIONS: Glycohemoglobin, albuminuria, duration of diabetes mellitus, systolic blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol appear to be the most important predictors for mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus.

Riktlinjer finns för bedömning av hjärtkärlrisk vid T1D



European Heart Journal (2020) 41, 255–323
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

En pragmatisk uttolkning av ESC/EASDs riktlinjer för lipidsänkning för patienter med T1D i Region Stockholm

Riskgrupp	Typ 1 diabetes	Målnivå kolesterol
Mycket hög risk	<ul style="list-style-type: none"> med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom i kombination med organskada (signifikant njurskada*, vänsterkammerhypertrofi eller signifikant retinopati**) i kombination med ≥ 3 större riskfaktorer (hypertoni, rökning, dyslipidemi***, obesitas) med tidigt insjuknande (<10 års ålder) i kombination med lång duration (>20 år) 	LDL kol <1,4 mmol/L (non-HDL kol <2,2 mmol/L)
Hög risk	<ul style="list-style-type: none"> med ≥ 10 års duration utan organskada men någon riskfaktor 	LDL kol <1,8 mmol/L (non-HDL kol <2,6 mmol/L)
Medelhög risk	<ul style="list-style-type: none"> hos ung patient (<35 år) med <10 års duration utan riskfaktorer 	LDL kol <2,6 mmol/L (non-HDL kol <3,4 mmol/L)

Ingen risk stratifiering	<ul style="list-style-type: none"> i ålder >80–85 år; pågående behandling kan bibehållas men ny behandling initieras inte med <2 års förväntad överlevnad; överväg utsättning av pågående behandling 	Ingen målnivå
---------------------------------	--	----------------------

*eGFR <30 ml/min/1,73 m², eller eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² och U-alb/krea kvot >3 mg/mmol, eller U-alb/krea kvot >30 mg/mmol

**behandlingskrävande retinopati eller makulaödem

***triglycerider $\geq 1,7$ mmol/L (fastande, upprepade värden), lipoprotein(a) >200 nmol/L

Hjärtkärlriskbedömning av Kim 31 år

Socialt: Sambo, inga barn, dataspelsutvecklare, **rökare** sedan 17åå (f.n. 3c/dag),
fysiskt inaktiv

Nuvarande sjukdom: **T1D debut 14åå**, dålig metabol kontroll (HbA1c>100 mmol/mol första 5 år), därefter bra. **Mild DRP bilateralt.**

Nuvarande behandling: Tandem T-slim IQ control med Dexcom CGM, ingen annan behandling.

Status: **BMI 28 kg/m²**, blodtryck 128/68, inga fotsår (riskkategori 1)

Lab: HbA1c 54 mmol/mol, eGFR 84 ml/min/1,73m², **Tg 2,1 mmol/L**, LDL-C 3,2 mmol/L, HDL-C 1,3 mmol/L, U-alb/krea <3 mg/mmol

Hög risk	<ul style="list-style-type: none">med ≥10 års duration utan organskada men någon riskfaktor	LDL kol <1,8 mmol/L (non-HDL kol <2,6 mmol/L)
-----------------	---	--

Riskfaktorer idag

- 17 års T1D duration
- Rökare

Riskfaktorer imorgon

- >20 års duration
- Försämring av DRP?
- Annan neuropati?
- Utveckling av obesitas?

Svenska T1D patienter är underbehandlade gällande lipidsänkning



Hög risk	<ul style="list-style-type: none"> med ≥ 10 års duration utan organskada men någon riskfaktor 	LDL kol $< 1,8$ mmol/L (non-HDL kol $< 2,6$ mmol/L)
-----------------	--	---

	<u>Andel $< 1,8$ mmol/L</u>	<u>Andel $< 2,5$ mmol/L</u>	<u>Andel med lipidsänkare</u>
T1D (18-80 år) med 10-20 års duration	19%	56%	33%

Medelhög risk	<ul style="list-style-type: none"> hos ung patient (< 35 år) med < 10 års duration utan riskfaktorer 	LDL kol $< 2,6$ mmol/L (non-HDL kol $< 3,4$ mmol/L)
----------------------	---	---

	<u>Andel $< 1,8$ mmol/L</u>	<u>Andel $< 2,5$ mmol/L</u>	<u>Andel med lipidsänkare</u>
T1D (18-35 år) med < 10 års duration	14%	51%	4%

“Gamla regeln” att vi behandlar kolesterol från 40 års ålder hos T1D

	<u>Andel $< 1,8$ mmol/L</u>	<u>Andel $< 2,5$ mmol/L</u>	<u>Andel med lipidsänkare</u>
T1D (40-45 år)	16%	53%	44%

Men... det finns ju inga randomiserade studier på T1D!

THE LANCET • Vol 361 • June 14, 2003 • www.thelancet.com

🕒 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial

Heart Protection Study Collaborative Group*

Deltagare

- T1D n=615
- T2D n=5348
- Kontroller n=14573 (med kranskärslsjukdom)

Baseline LDL-C (mmol/L)

- Diabetes pat: 3,2
- Kontroller: 3,4

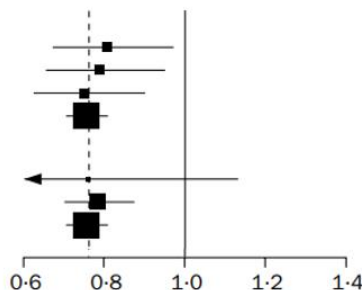
Intervention

- Dubbelblindad, randomiserad
- Simvastatin 40 mg
- Placebo

Utfall

- MACE (incident infarkt, infarktdöd, stroke, större kärlhändelse)

	Simvastatin-allocated	Placebo-allocated
Duration of diabetes (years)		
<6	203/1073 (18.9%)	247/1074 (23.0%)
≥6 to <13	201/966 (20.8%)	241/940 (25.6%)
≥13	197/937 (21.0%)	259/970 (26.7%)
No diabetes	1432/7291 (19.6%)	1837/7282 (25.2%)
Type of diabetes		
Type 1	43/313 (13.7%)	53/302 (17.5%)
Type 2	558/2665 (20.9%)	695/2683 (25.9%)
No diabetes	1432/7291 (19.6%)	1837/7282 (25.2%)



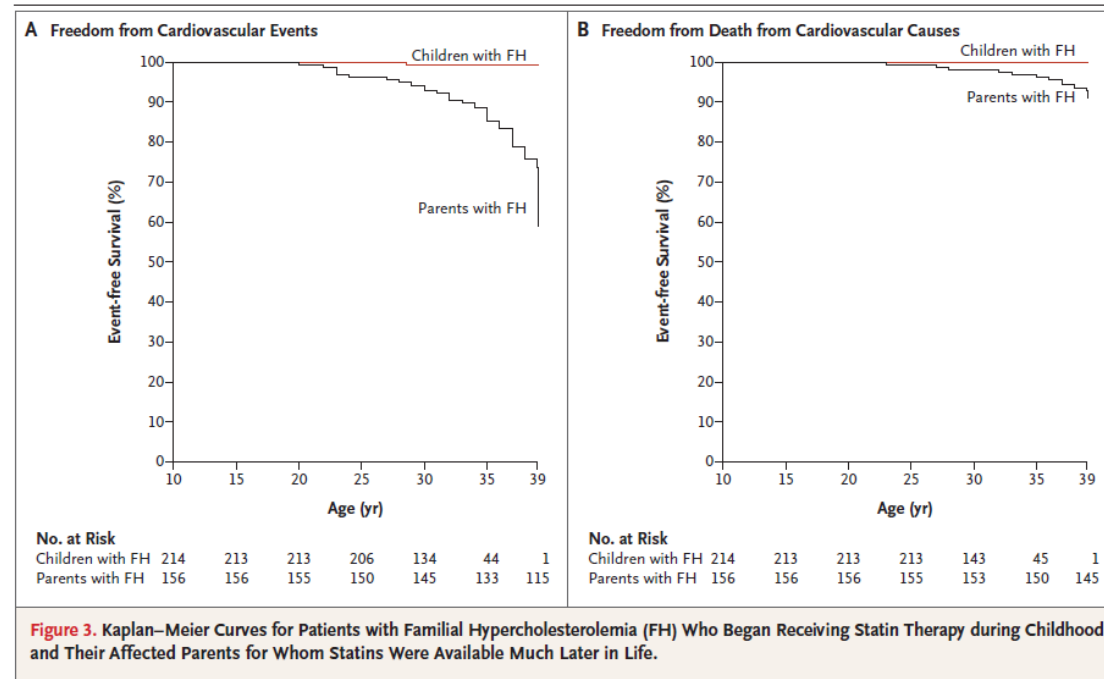
INTERPRETATION:

Statin therapy should now be considered routinely for all diabetic patients at sufficiently high risk of major vascular events, **irrespective of their initial cholesterol concentrations.**

N Engl J Med 2019; 381(16): 1547-5



20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia



Andel kärlnfriska vid 39 åå: Barngrupp: **99,3%** Föräldragrupp: **73,7%**

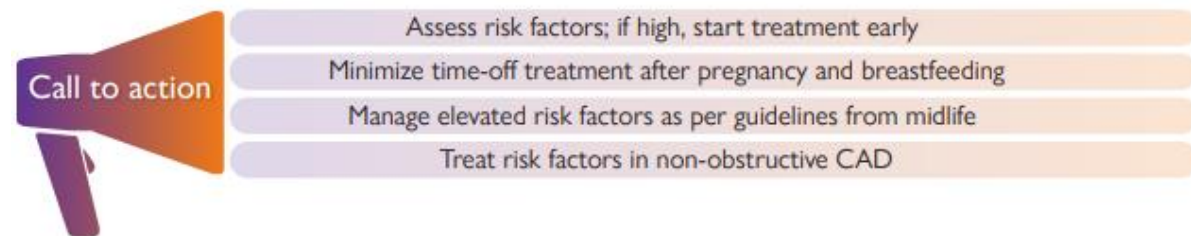
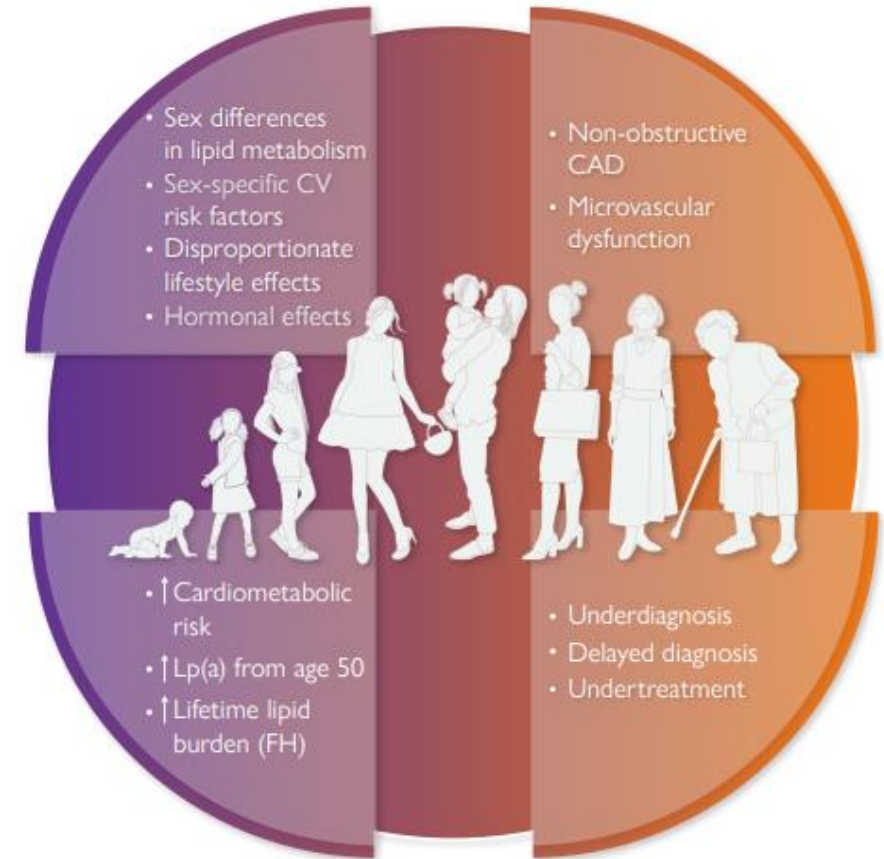
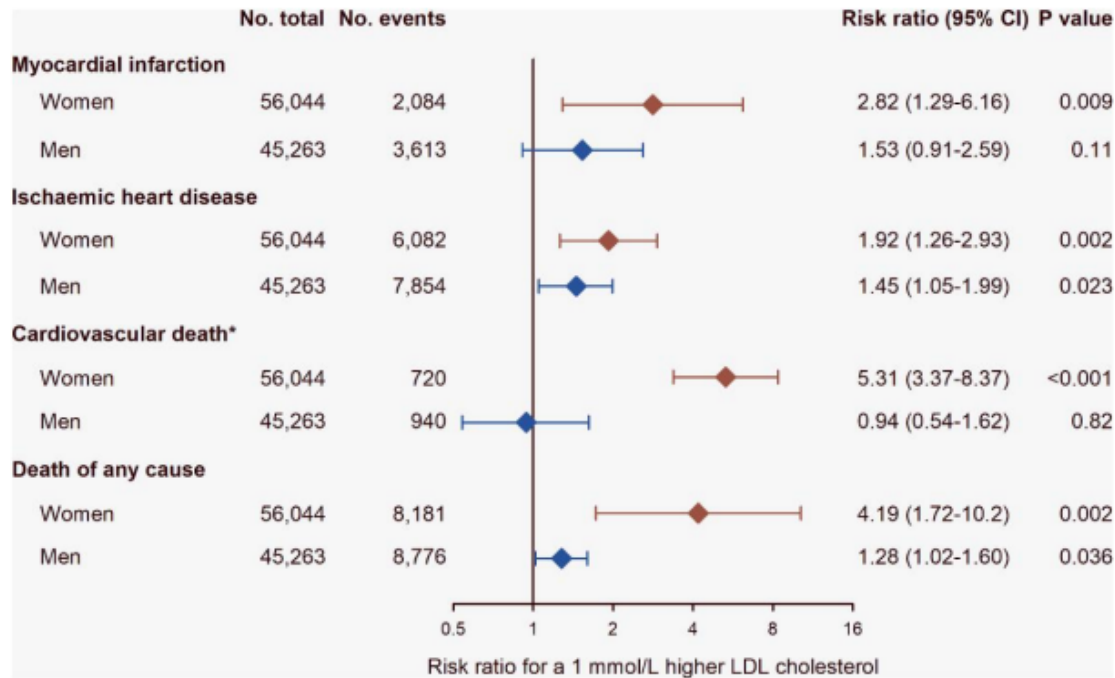
CONCLUSIONS:

In this study, **initiation of statin therapy during childhood** in patients with familial hypercholesterolemia slowed the progression of carotid intima-media thickness and **reduced the risk of cardiovascular disease in adulthood.**

- Men... tänk om Kim med T1D blir gravid!

Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society

Kausala effekten av 1 mmol/L LDL-C är högre för kvinnor än män



ABSTRACT:

“Women are also disproportionately impacted (in relative terms) by diabetes, chronic kidney disease, and auto-immune inflammatory disease.”

Behandla Kim 31 år med T1D lipidsänkare

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) **41**, 255–323
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Recommendations for the management of dyslipidaemia with lipid-lowering drugs

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment		
Statins are recommended as the first-choice lipid-lowering treatment in patients with DM and high LDL-C levels: administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patient ^e and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels. ¹⁸⁷	I	A
If the target LDL-C is not reached, combination therapy with ezetimibe is recommended. ^{200,201}	I	B

- Strukturerad hjälp att sluta röka
- Högpotent statin (atorvastatin, rosuvastatin) ger ca 50% LDL-C sänkning) med en kostnad på ca 500 kr/år

Sammanfattning: **PRO** lipidsänkande behandling

- Kolesterol en av de viktigaste riskfaktorerna för utveckling av hjärtkärlsjukdom hos T1D patienter
- Bedöm hjärtkärlrisk utifrån befintliga riktlinjer (ESC/EASD) på ett klokt sätt
- Behandla T1D primärpreventivt!