

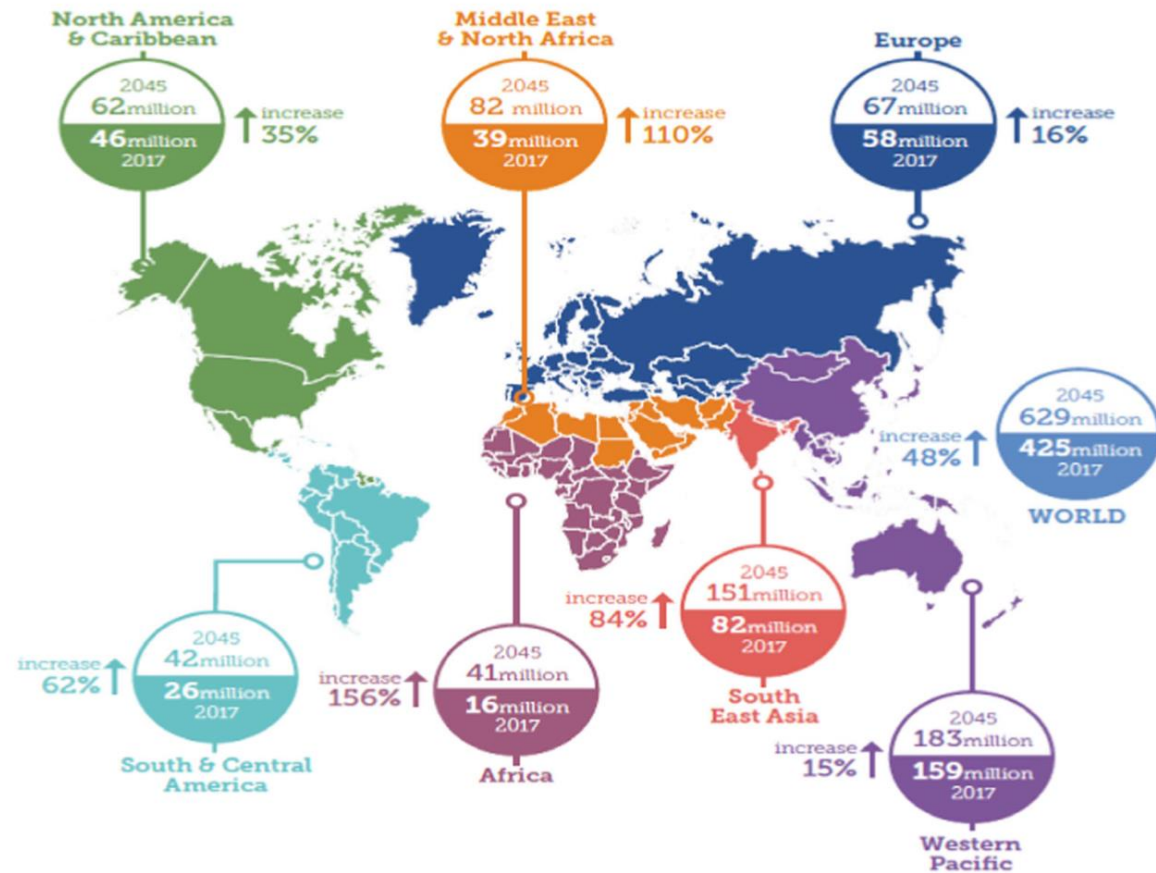
Wat is nieuw en relevant voor de huisarts bij de aanpak van Diabetes

Visie van de cardioloog

Wat zullen we aankaarten ?

- ▶ Wat is de prevalentie van diabetes bij cardiovasculaire ziekte ?
- ▶ Wat is de relatie tussen hyperglycemie en cardiovasculaire ziekte ?
- ▶ De impact van Cardiovasculaire Outcome Trials (CVOT) in diabetes
- ▶ Wie zijn de nieuwe glycemie verlagende farmaca ?
- ▶ Wat is de impact van de nieuwere glycemie veragende farmaca op cardiovasculaire ziekte ?
- ▶ Hoe kunnen/zullen we de nieuwe farmaca implementeren ?

Prevalentie van diabetes wereldwijd (2017 => 2045)



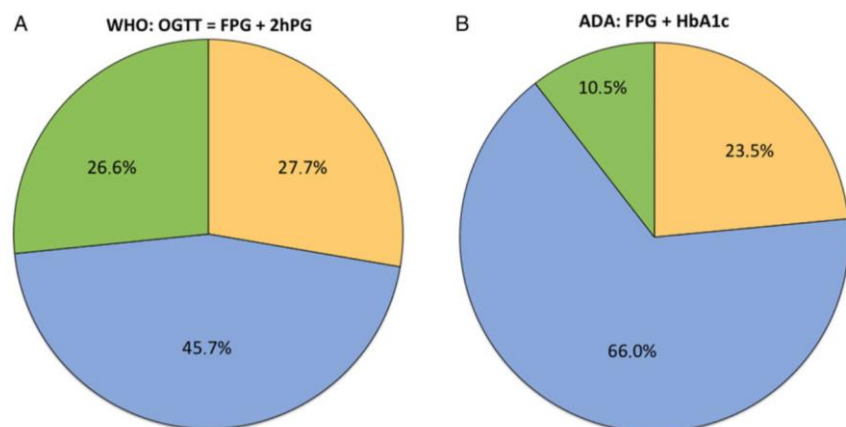
Prevalentie van diabetes bij patiënten met coronair lijden



European Heart Journal (2015) 36, 1171–1177
doi:10.1093/eurheartj/ehv008

CLINICAL RESEARCH
Disease management

Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology



Lifestyle behaviour and risk factor control in coronary patients: Belgian results from the cross-sectional EUROASPIRE surveys

Table 3. Prevalence of risk factor on target.

	EUROASPIRE	EUROASPIRE III	EUROASPIRE IV	p Value
Risk factor at interview				
Smoking	11% (72/669)	13% (44/326)	8% (28/343)	.209
Persistent smokers ^a	40% (65/161)	41% (39/94)	39% (26/67)	.540
Obese	28% (187/668)	26% (83/325)	30% (104/343)	.260
Central obese	47% (310/663)	46% (147/323)	48% (163/340)	.980
Adequate physical activity	17% (112/647)	23% (72/318)	12% (40/329)	.018*
Regular physical activity	50% (330/659)	47% (149/318)	53% (181/341)	.018*
Diabetes	21% (137/657)	19% (60/322)	23% (77/335)	.576
Elevated blood pressure ^b	46% (307/661)	50% (162/328)	43% (145/335)	.005*
Elevated total cholesterol ^c	20% (111/554)	25% (55/218)	17% (56/336)	.051
Elevated LDL-cholesterol ^d	40% (216/546)	50% (107/216)	33% (109/330)	.001*
Elevated HbA1c ^e	38% (40/106)	44% (15/34)	35% (25/72)	.288

De Smedt, Acta Cardiol 2018

Impact van Diabetes in het SCORE-model

Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD. ^{87, 93-95} <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria • eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) • Proteinuria (ACR >300 mg/g) • Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

Wat is het mechanisme van cardiovasculaire ziekte bij diabetes ?

- ▶ **Vaataantasting (atheromatose)**

- ▶ Glucotoxiciteit (impact van duur en ernst hyperglycemie)
- ▶ Interactie met andere risicofactoren (hyperlipemie, hypertensie, obesitas,...)

- ▶ **Cardiomyocyt disfunctie**

- ▶ Directe cellulaire glucose toxiciteit
- ▶ Endotheeldisfunctie (microvasculair), verstoord celmetabolisme, oxidatieve stress,...
- ▶ Diabetische cardiomyopathie (HPpEF => HFrEF)

Klassieke aanpak van het CV risicoprofiel bij diabetes

- ▶ **Aanpak van lifestyle factoren** (rookstop, mediterraan diëet, vermagering, bewegen)
- ▶ **Aanpak hyperlipemie:**
 - ▶ Per daling LDL met 1 mmol/L => 9% relatief risico reductie (mortaliteit)
- ▶ **Aanpak hypertensie:**
 - ▶ Systolische bloeddrukdaling met 10 mmHg => significante mortaliteit reductie
- ▶ **Aanpak hyperglycemie: “glucocentrische” approach**

Glucocentrische approach en outcome trials (1)

1. Klassieke trials (met focus op glycemie controle)

Trials (year)	Patients (n)	Treatment arms (intensive vs standard)	Follow-up (years)	Microvascular complications	Macrovascular complications	All-cause Mortality
UKPDS-33 [23] (1998)	n = 3867	sulfonylurea or insulin vs diet	11.0	Significant ↓	No difference =	No difference =
ACCORD [24] (2008)	n = 10,251	≥2 drugs vs diet ± drugs	3.5	Significant ↓	No difference =	Increased ↑
ADVANCE [25] (2008)	n = 11,140	gliclazide + other drugs vs current therapy	5.5	Significant ↓	No difference =	No difference =
VADT [26] (2009)	n = 1791	maximum or half dose metformin+glimepiride/ metformin+rosiglitazone	5.6	Significant ↓	No difference =	No difference =

Waarom gaf dit niet het verwachte resultaat?

=> Werkhypothese: hypoglycemie, overschatte impact hyperglycemie, te korte opvolging,....

2. Wake up call : verhoogd CV mortaliteit and myocardinfarct bij gebruik rosiglitazone

3. FDA Verplichting: uitvoeren cardiovasculaire outcome trials (CVOT) bij de introductie van nieuwe glucose verlagende farmaca (PRIMUM NON NOCERE !)

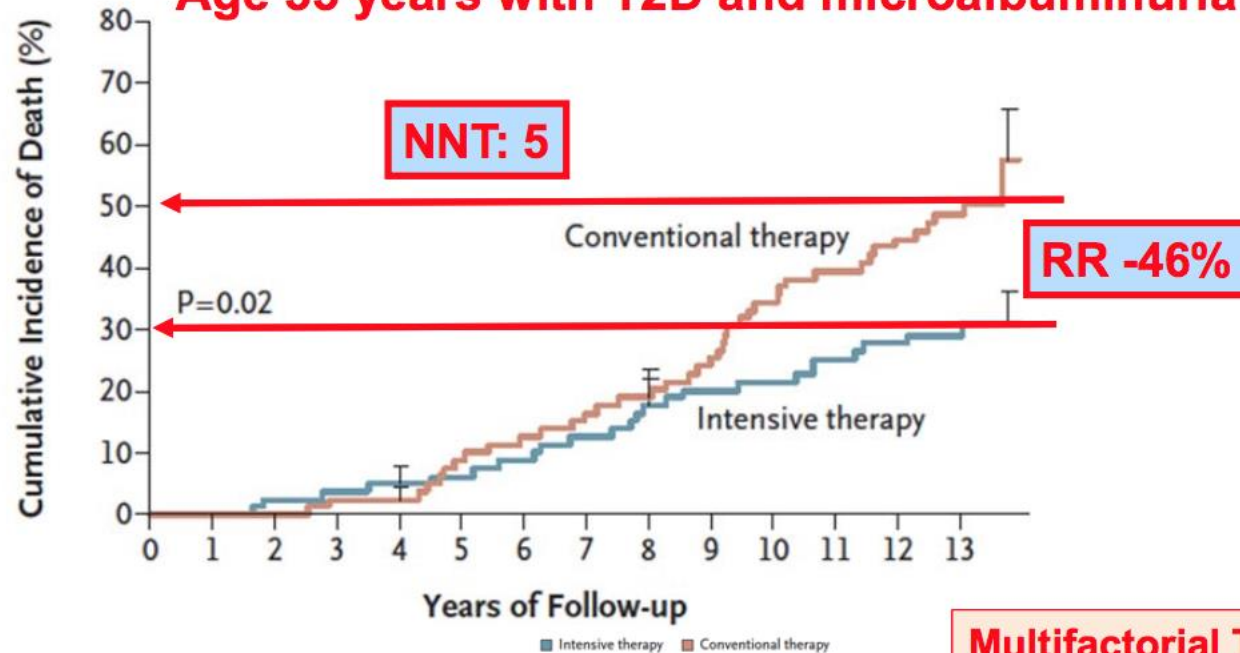
Aanpak globaal cardiovasculair risico bij diabetes

STENO-trial (glycemie controle, hyperlipemie, hypertensie, rookstop)

Multifactorial Treatment

Steno-Studie: Mortality after 13 years follow-up

Age 55 years with T2D and microalbuminuria

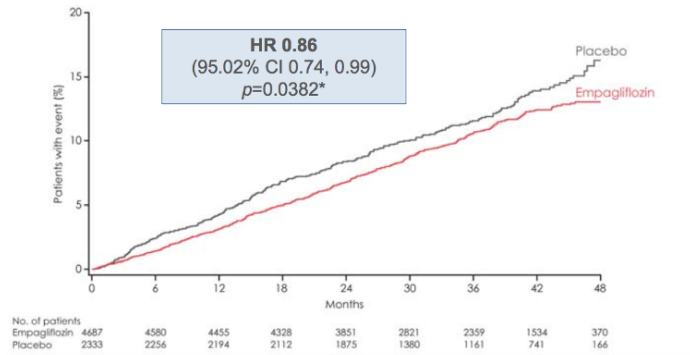


Multifactorial Treatment

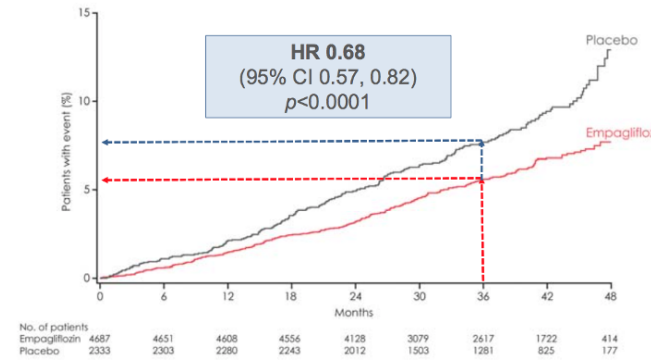
SGLT2 inhibitoren

EMPA-REG trial (empagliflozine) (NEJM 2015, 373: 2117)

Primary outcome:
3-point MACE: 14% Reduction

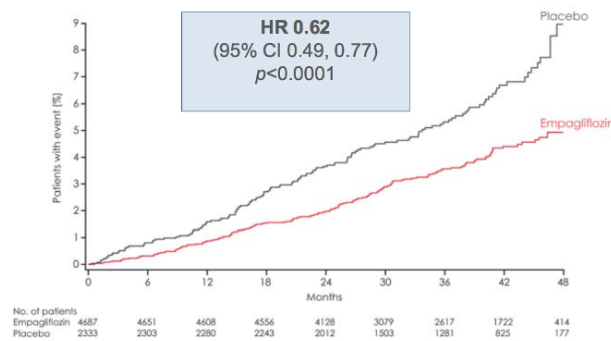


All-cause mortality
32% reduction



! Reductie hospitalisatie wegens hartfalen

CV death
38% Reduction



EMPA-REG Adverse Events

Adverse Events	Placebo (%)	Empagliflozin (%)
Urinary Tract Infections	18.1	18
Genital Infections	1.8	6.4
Men	1.5	5
Women	2.6	10
Diabetic Ketoacidosis	<0.1	0.1
Fractures	3.9	3.8
Volume Depletion	4.9	5.1
Thromboembolic events	0.9	0.6
Acute renal failure	6.6	5.2

3-4x

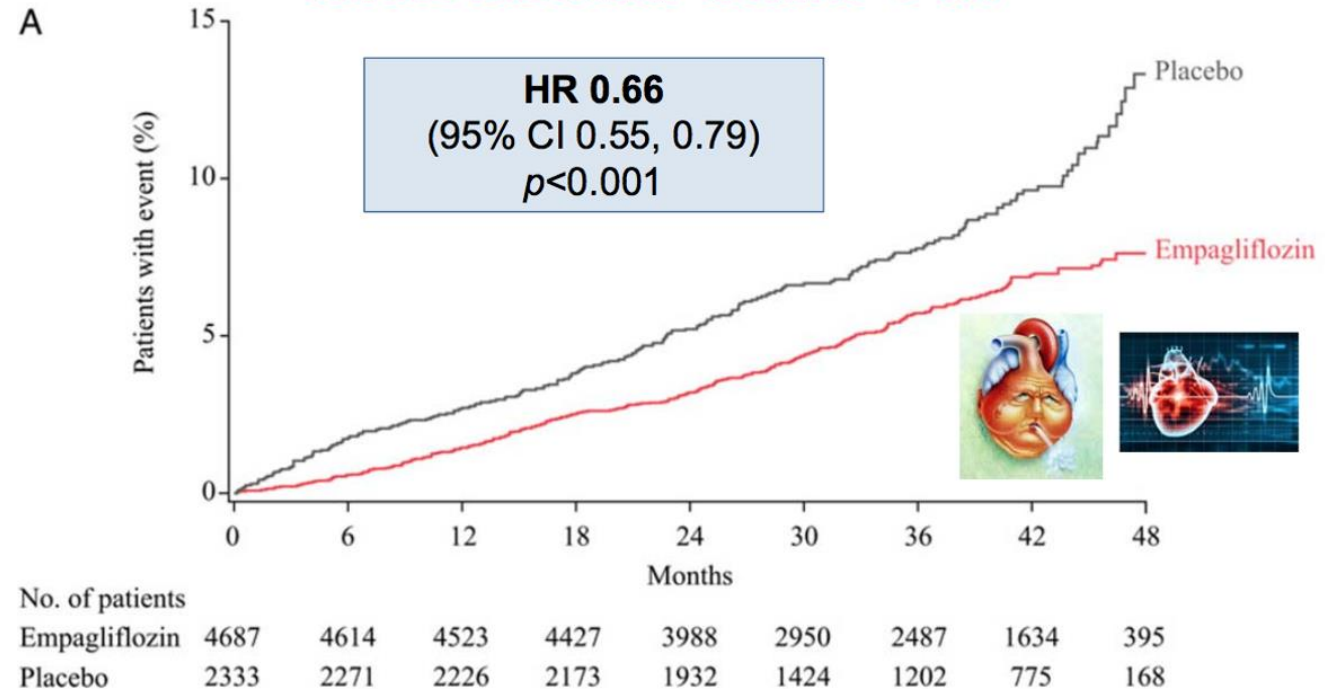
SGLT2 inhibitoren

EMPA-REG trial (empaglifozine)

Subanalyse bij patiënten met hartfalen

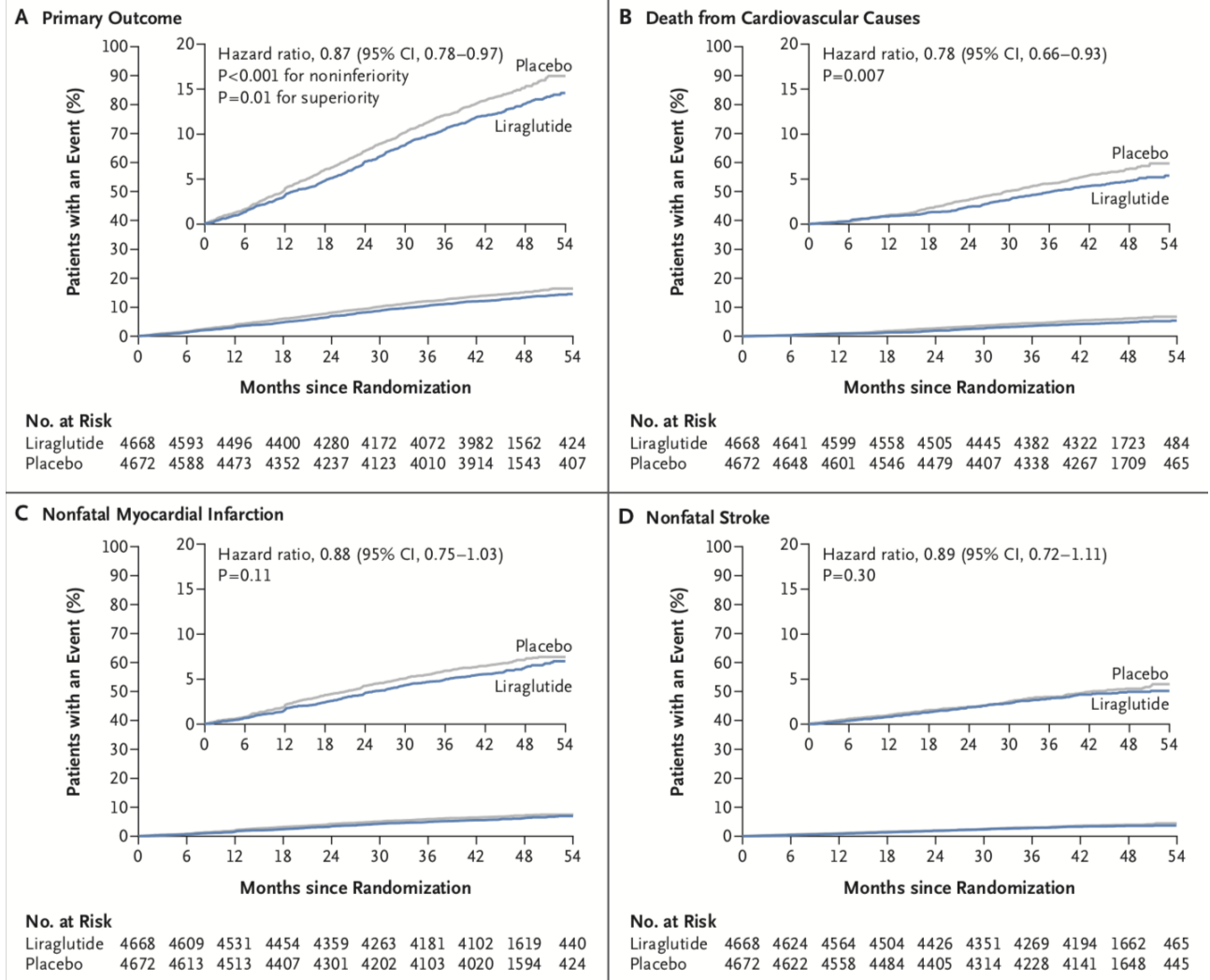
EMPA-REG: Heart Failure

Time to first hospitalisation for heart failure or cardiovascular death: -34%



GLP1 receptor agonisten

LEADER-trial (liraglutide) (NEJM 2016, 375:311)



Hoe werken SGLT2i en GLP1-RA in op het CV-risico

SGLT2i

- ▶ Inhibitie reabsorptie glucose en Na⁺
- ▶ Moduleren CV risicofactoren (gewichtsverlies 2kg, bloeddrukvelaging 2-4 mmHg, reductie albuminurie)
- ▶ Reductie LV belasting, met reductie neurohumorale activatie
- ▶ Reverse remodeling van LV
- ▶ Verbeterde energie balans
- ▶ Verhoogde contractiliteit (via blokkeren membraan Na⁺/H⁺ pomp)
- ▶ Reductie inflammatie

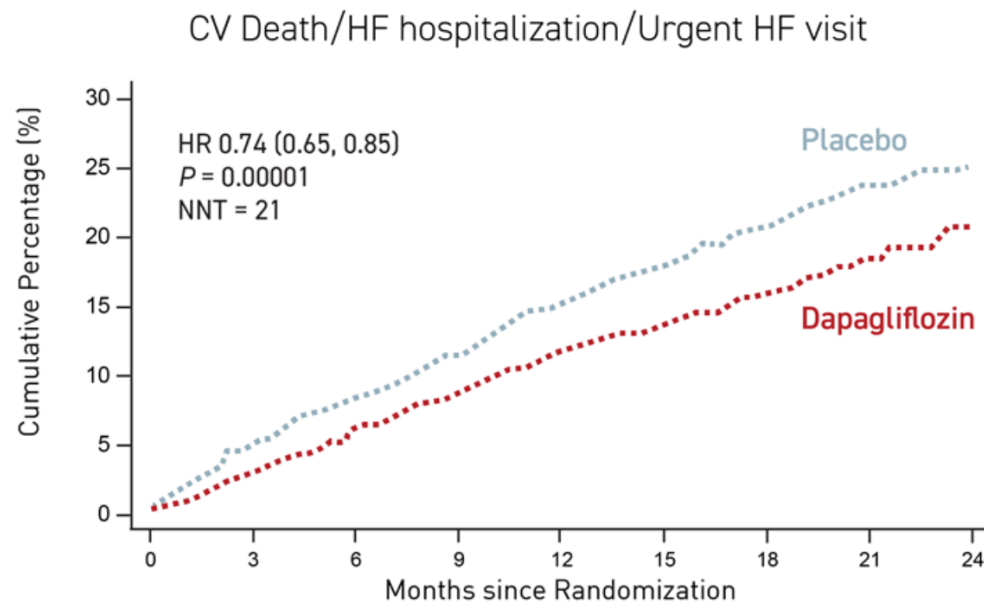
GLP1-RA

- ▶ GLP1 stimulatie met insuline vrijstelling
- ▶ Vertraagde maaglediging met verzadigingsgevoel
- ▶ Moduleren CV risicofactoren (gewichtsverlies 1-5kg, bloeddrukverlaging 2 mmHg)
- ▶ Moduleren endotheeldisfunctie
- ▶ Anti-inflammatoir effect
- ▶ Verminderen pro trombogene status

SGLT2i meer dan behandelen van diabetes (HFrEF)

DAPA HF-trial (dapagliflozine bij ptn met hartfalen, EF<40%) (NEJM 2019, 389:1995)

Primary Composite Outcome

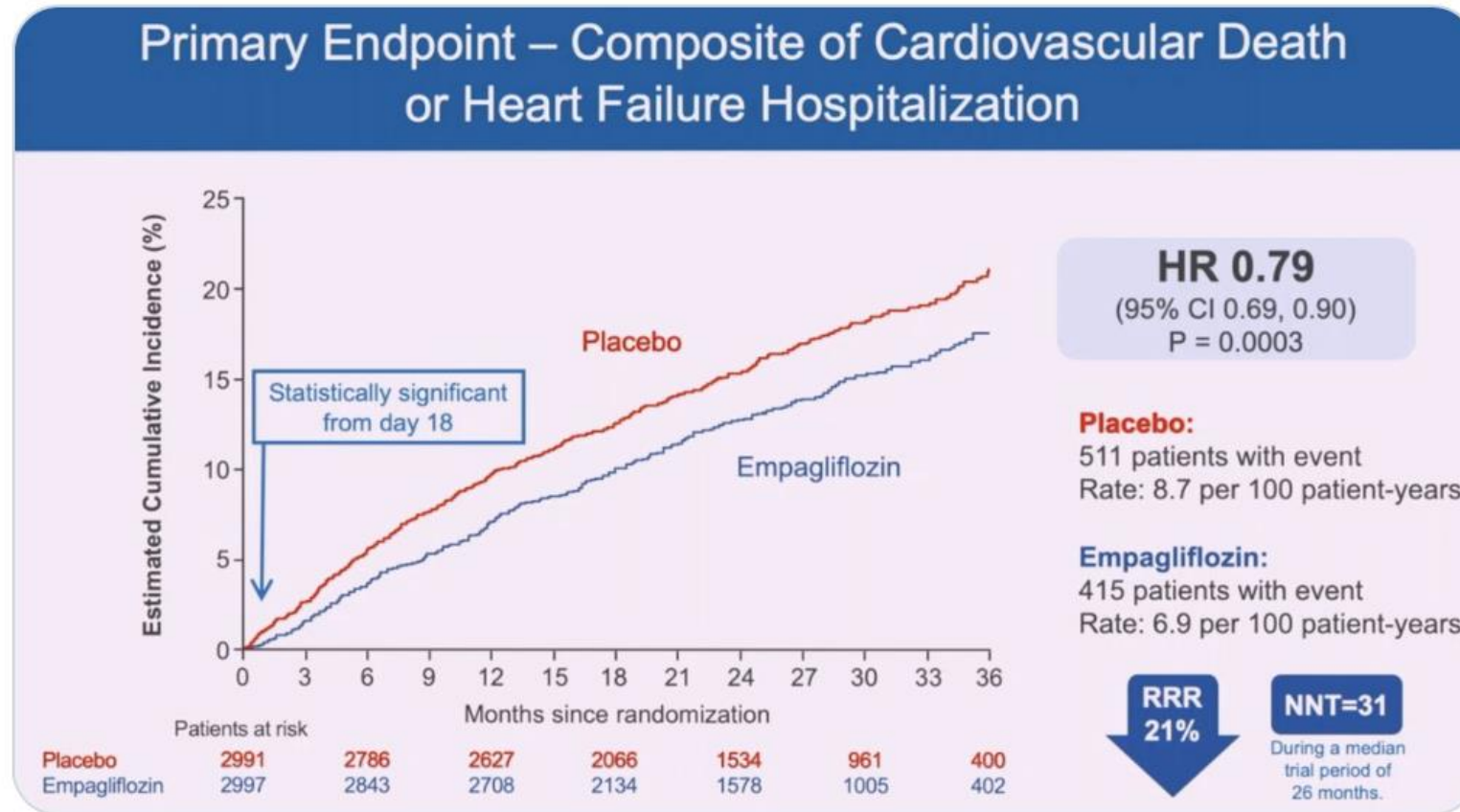


Number at Risk	
Dapagliflozin	2373 2305 2221 2147 2002 1560 1146 612 210
Placebo	2371 2258 2163 2075 1917 1478 1096 593 210

**A Landmark trial
In HF treatment (HFrEF)**

SGLT2i meer dan behandelen van diabetes (HFpEF)

EMPEROR Preserved trial (empagliflozine in HFpEF) (NEJM 2021, published before print)



Waar positoneren we nu SGLT2i en GLP1-RA

- ▶ Patiënten met overvulling, cardiale disfunctie of hartfalen met/zonder diabetes type 2 (HFrEF en vermoedelijk ook HFpEF)
=> voorkeur SGLT2i

- ▶ Patiënten met diabetes en atheromatose gemedieerde cardiovasculaire ziekte (klinisch eof subklinisch) zonder hartfalen
=> voorkeur voor GLP1-RA

Harmonisatie Richtlijnen American Diabetes Association (ADA), European Association for the study of diabetes (EASD) en European Society of Cardiology (ESC)

- ▶ Belang van de aanpak van het **globaal cardiovasculair risico**
(lifestyle (rookstop, diëet, bewegen, gewicht), aanpak lipiden en hypertensie)
- ▶ **Aanpak hyperglycemie**
 - ▶ ADA/EASD: (klassieker)
 - Stap 1: metformine
 - Stap 2: associatie SGLT2i of GLP1-RA bij cardiovasculaire ziekte (ongeacht HbA1c)
 - ▶ ESC: (nieuwere visie)
 - Stap 1: opstarten SGLT2i of GLP1-RA bij cardiovasculaire ziekte of hoog/zeer hoog cardiovasculair risico
 - Stap 2: associatie metformine bij onvoldoende daling HbA1c

Besluit

- ▶ Diabetes is een **prevalente CV-risicofactor**
- ▶ **Meerdere nieuwe klassen van glycemie verlagende farmaca** werden geïntroduceerd
- ▶ Recente **cardiovasculaire outcome trials** tonen een gunstig impact van SGLT2i en GLP1-RA
- ▶ De **toepassing van zowel SGLT2i als GLP1-RA** dienen we heden om te zetten naar de praktijk, zowel bij de aanpak van het CV-risicoprofiel als bij de behandeling van van hartfalen
- ▶ Aandacht voor én aanpak van het **globaal cardiovasculair risicoprofiel** blijft uitermate belangrijk.

NAAM AUTEUR

Functie

Afdeling of dienst

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
T +32 (0)9 332 21 11
E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

