

Diabetes, kranskärl och hjärtsvikt

VIC-dagarna 2021-10-21

Anna Norhammar,

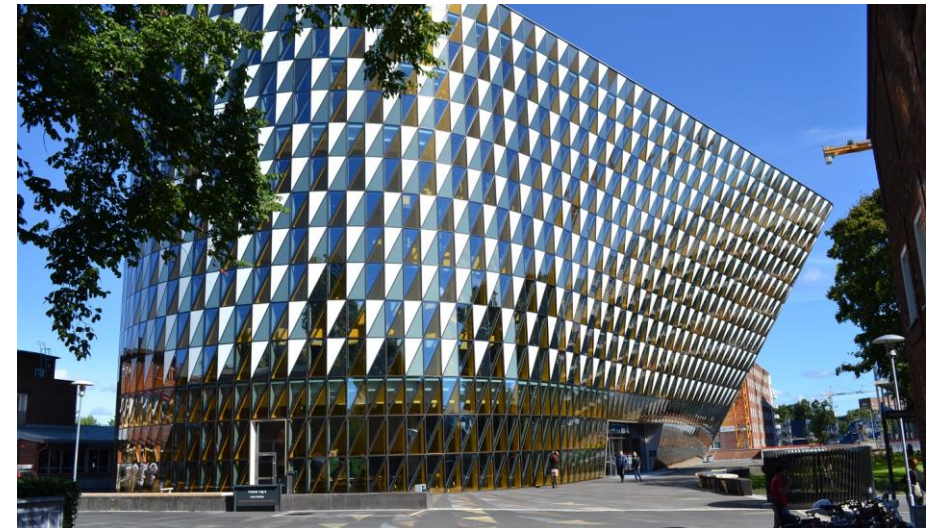
Professor cardiology

Cardiology Unit, Department of Medicine

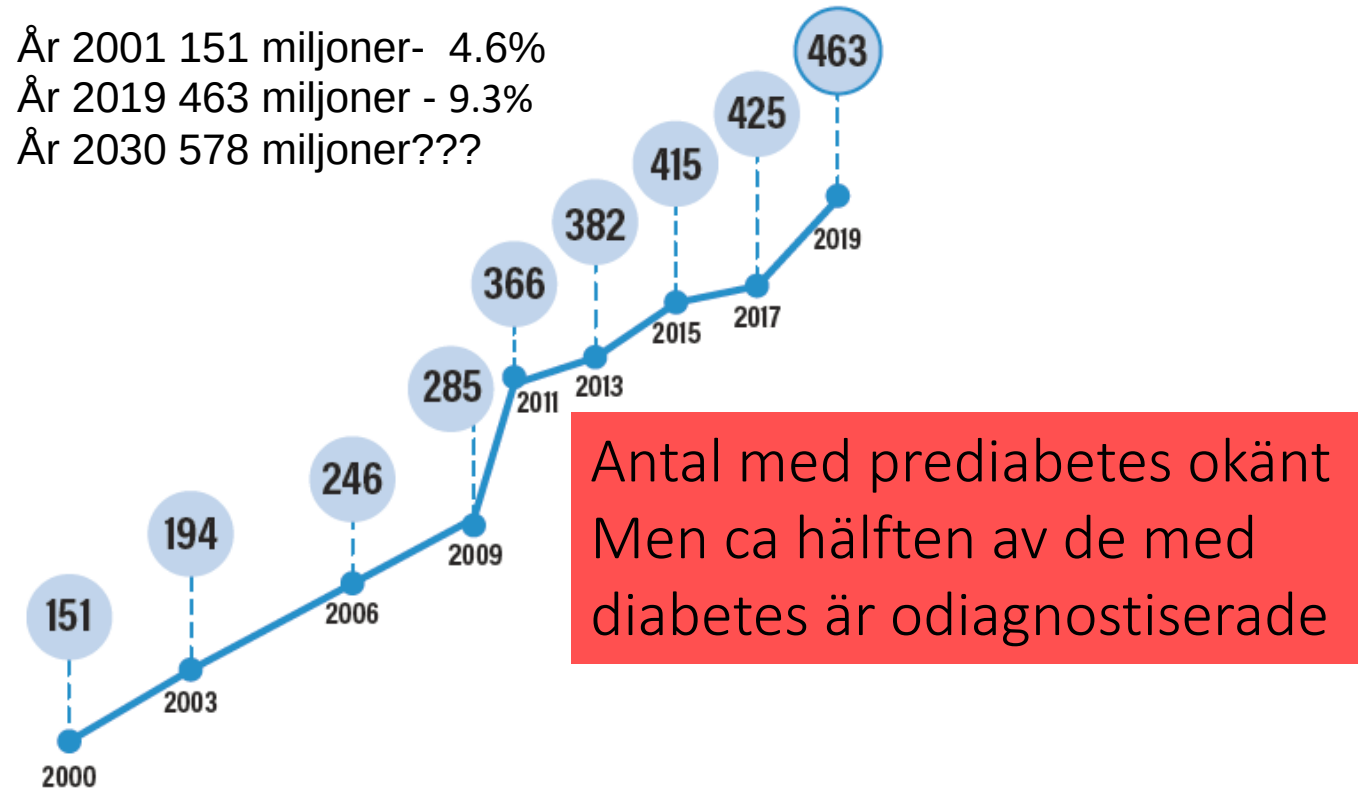
Karolinska Institutet, Stockholm

Senior consultant Capio S:t Görans hospital

Sweden



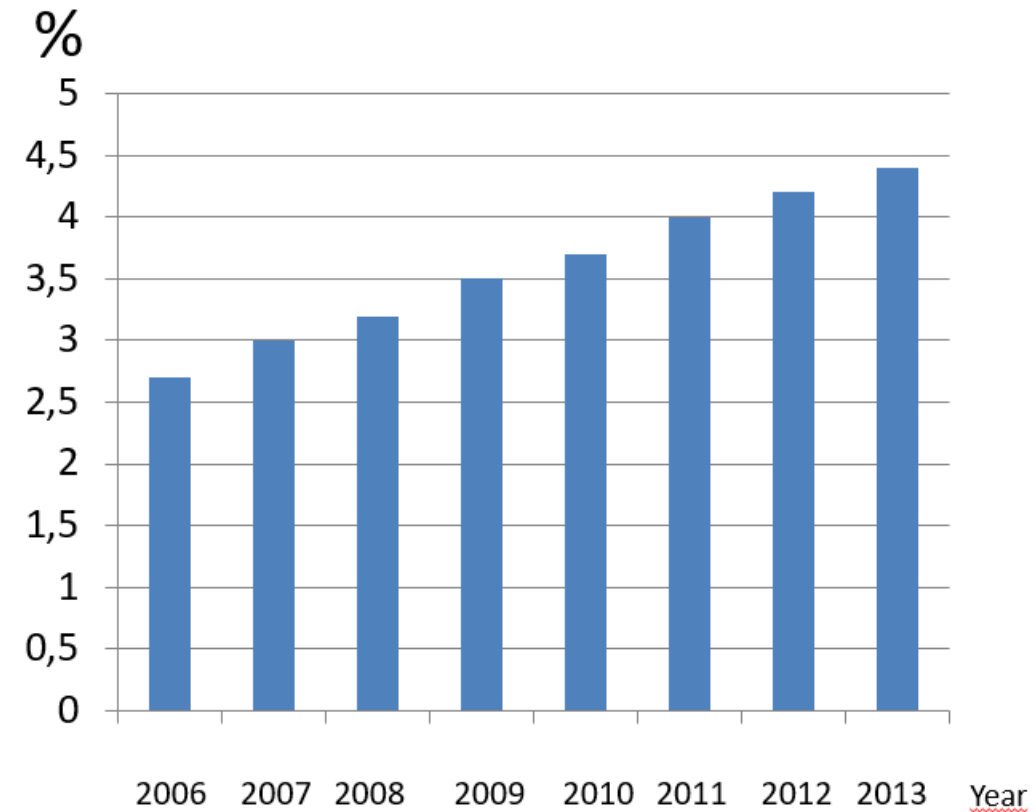
Global prevalens av diabetes ökar



IDF Atlas 14th November 2019
14 November – World diabetes day, birthday of Banting

Prevalensen ökar även i Sverige

60% ökning i T2DM prevalens 2006-2013
LM-behandlade T2DM 2006-2013



Norhammar et al. Diabetologia 2016;59:1692–1701

Hjärtkärlkomplikationer vid typ 2 diabetes -2-faldigt ökad risk för hjärtsvikt och hjärtinfarkt

Risk jämfört med populationen i Sverige 2006-2013

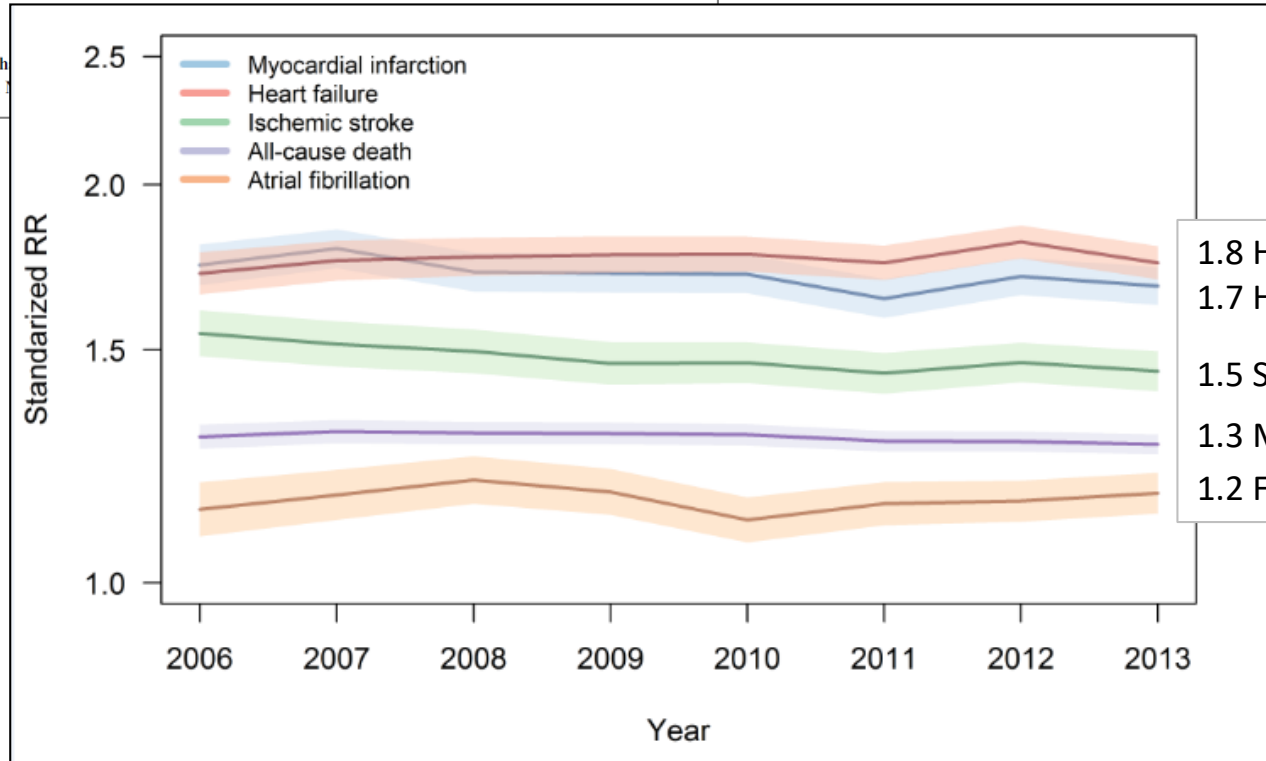
Läkemedelsbehandlad typ 2 diabetes år 2013, n=352,436

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-016-3971-y

ARTICLE

Incidence, prevalence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lowering treatment, and associated risks of cardiovascular complications: a nationwide study in Sweden, 2006–2013

Anna Norhammar^{1,2} • Johanna
Jan W. Eriksson⁶ • David

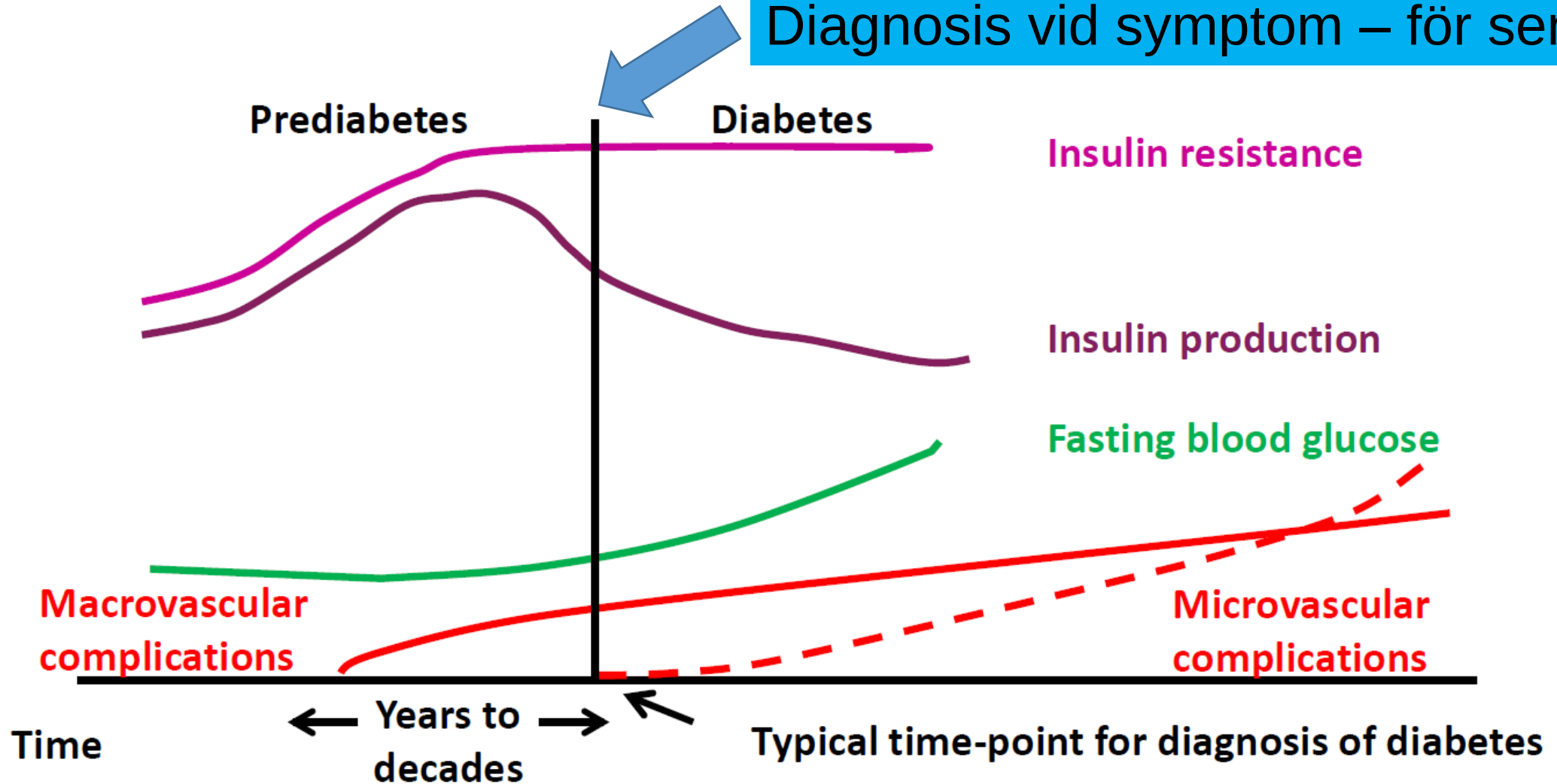


1.8 Hjärtsvikt
1.7 Hjärtinfarkt

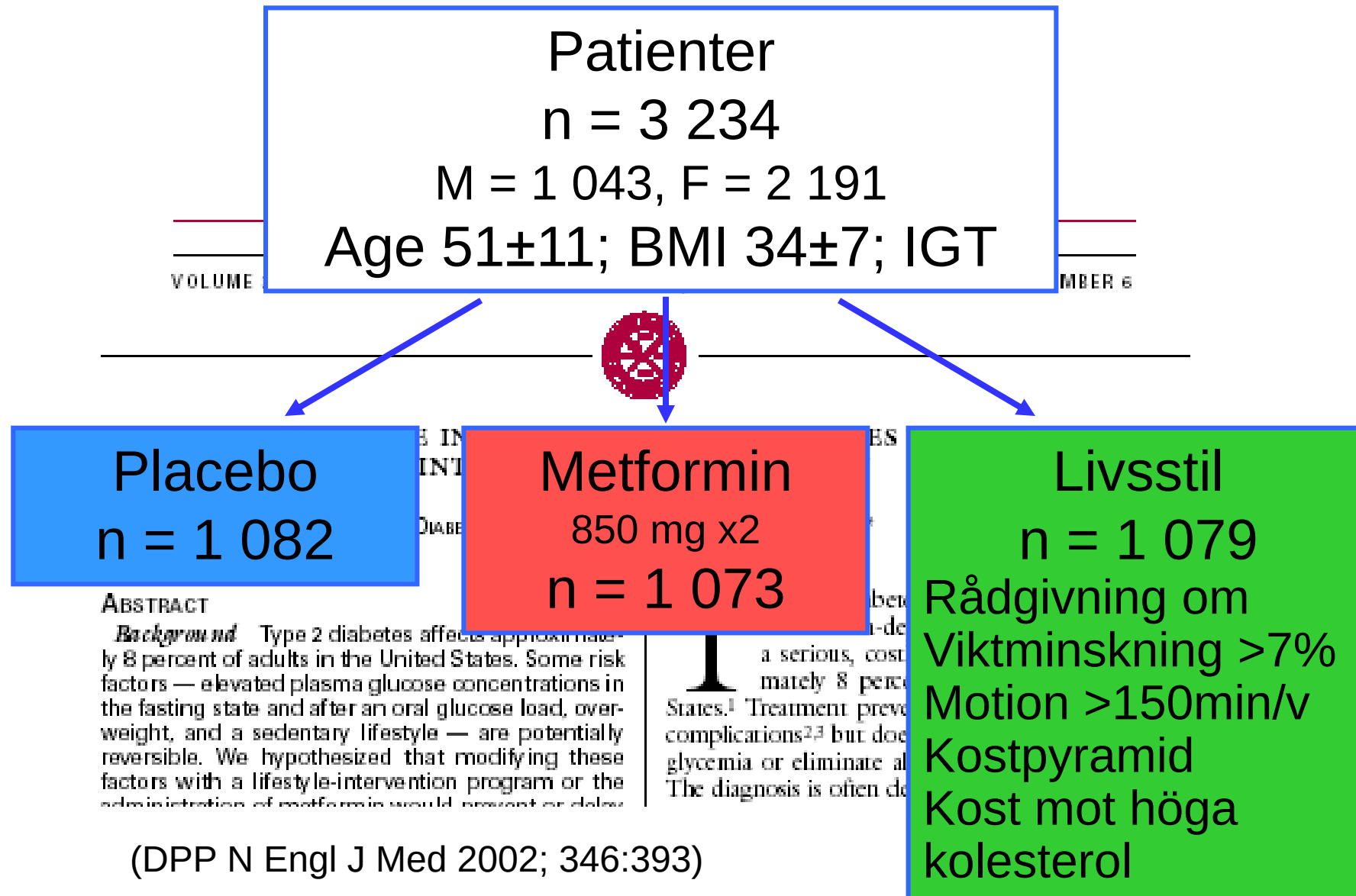
1.5 Stroke
1.3 Mortalitet
1.2 Förmaksflimmer

Development of type 2 diabetes

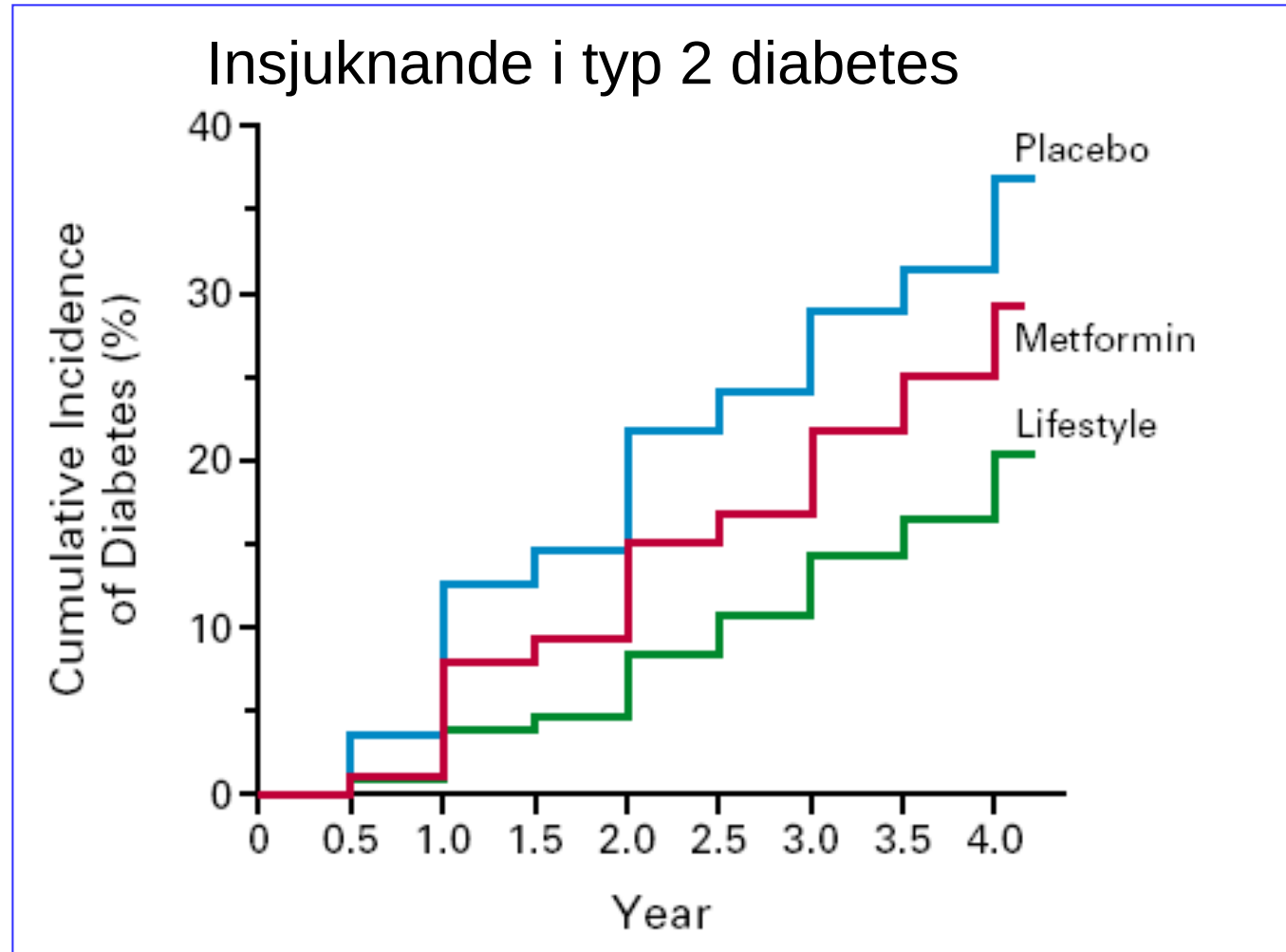
Diagnosis vid symptom – för sent?



Förhindra typ 2 diabetes från IGT – livsstil viktigt!



Förhindra typ 2 diabetes



-31%

-58%

(DPP N Engl J Med 2002; 346:393)

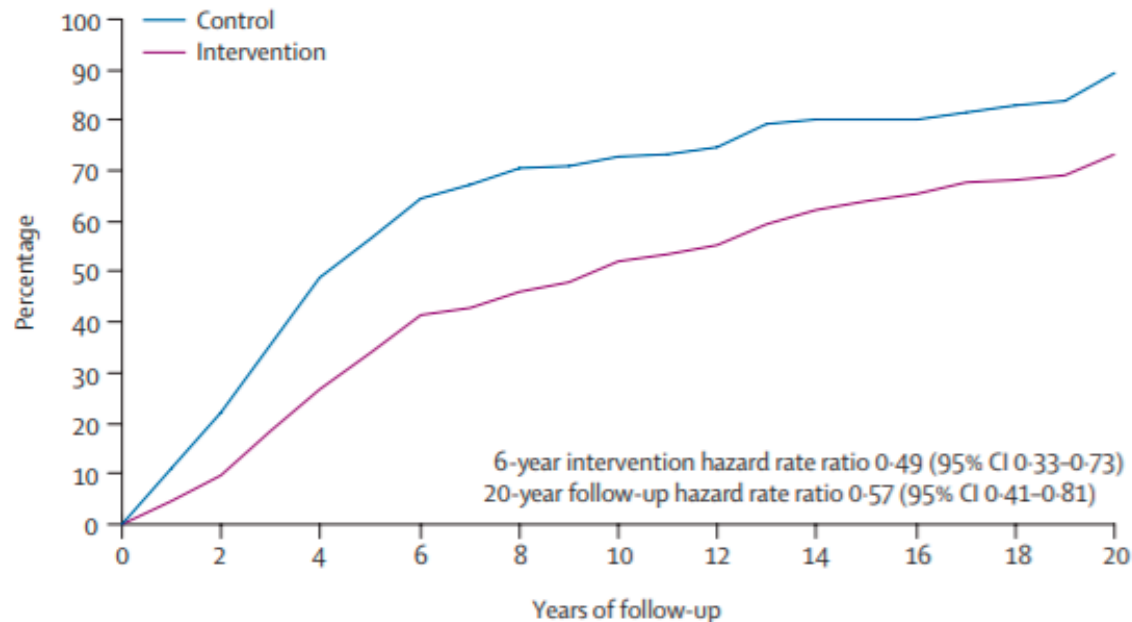
Lifestyle prevents diabetes and CVD

N=577, IGT, China, control or lifestyle (diet, exercise or both) for 6 years 1986-1992

The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study

Guangwei Li, Ping Zhang, Jinping Wang, Edward W Gregg, Wenyang Yang, Qihong Gong, Hui Li, Hongliang Li, Yayun Jiang, Yali An, Ying Shuai, Bo Zhang, Jingling Zhang, Theodore J Thompson, Robert B Gerzoff, Gojka Roglic, Yinghua Hu, Peter H Bennett

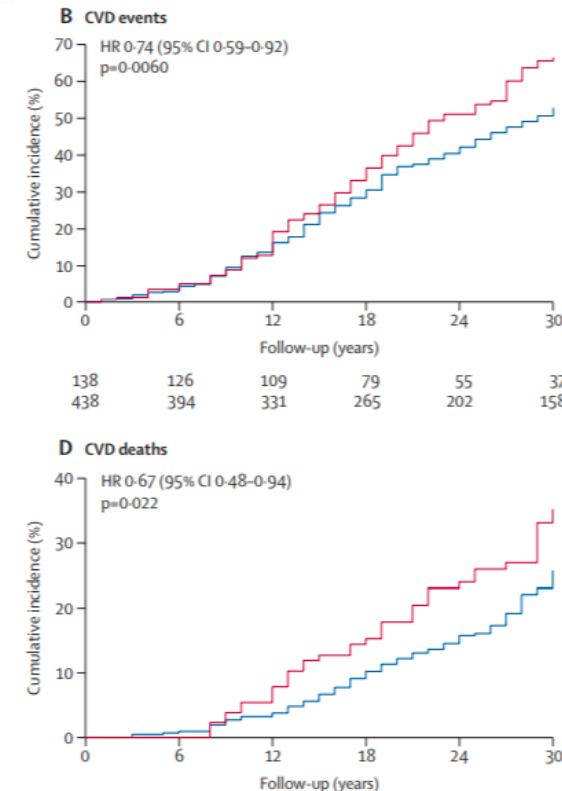
HR for incident diabetes 0.49; 95% CI 0.33–0.73)
HR for incident diabetes 0.57; 0.41–0.81) 20 year follow-up



Lancet 2008; 371: 1783–89

Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study

Qihong Gong*, Ping Zhang*, Jinping Wang, Jixiang Ma, Yali An, Yanyan Chen, Bo Zhang, Xinxing Feng, Hui Li, Xiaoping Chen, Yiling J Cheng, Edward W Gregg, Yinghua Hu, Peter H Bennett†, Guangwei Li†, for the Da Qing Diabetes Prevention Study Group‡



CV event
0.74; 95% CI 0.59–0.92)

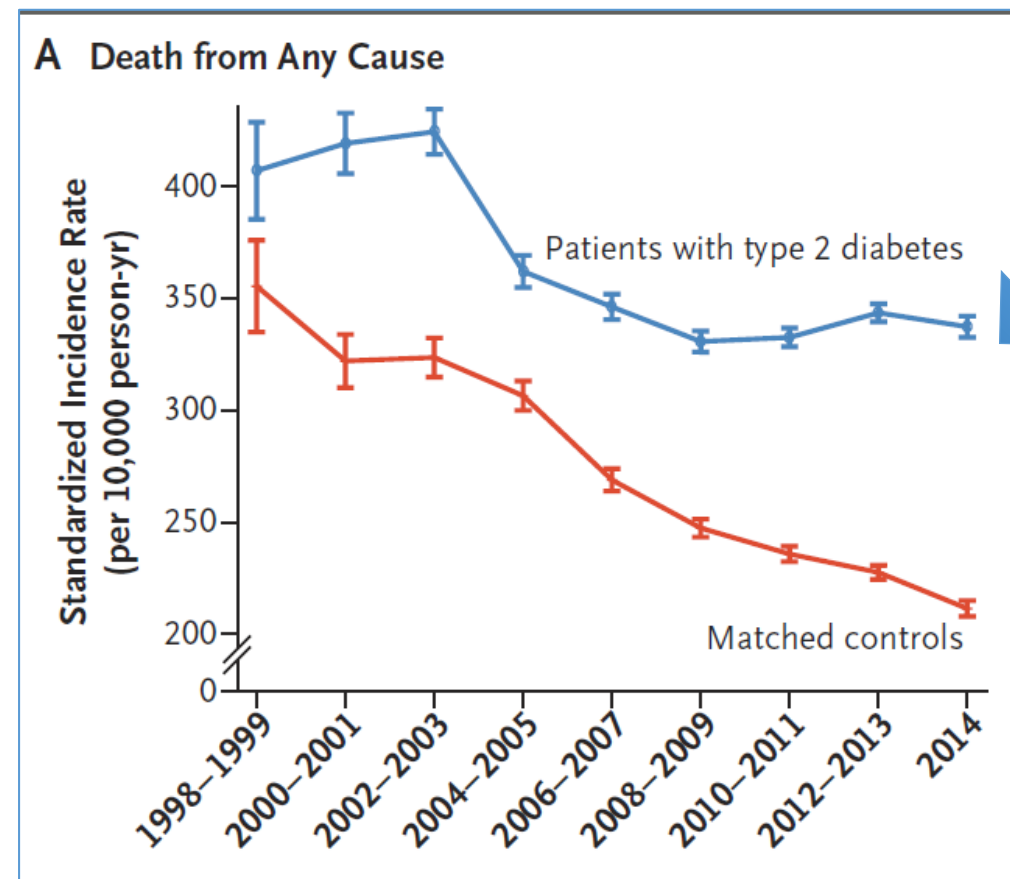
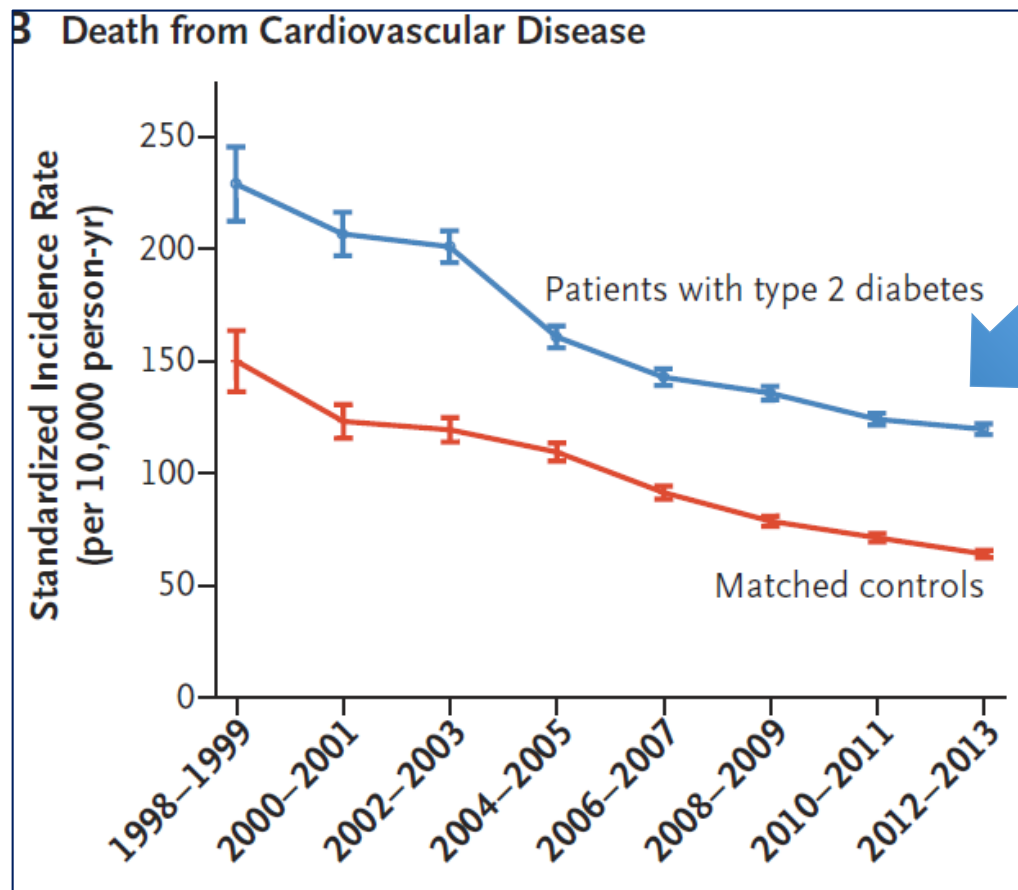
CV death
0.74; 95% CI 0.67–0.94)

All death
0.74; 95% CI 0.61–0.89)

Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 452–61

Trend med minskad kardiovaskulär död vid typ 2 diabetes, level off?

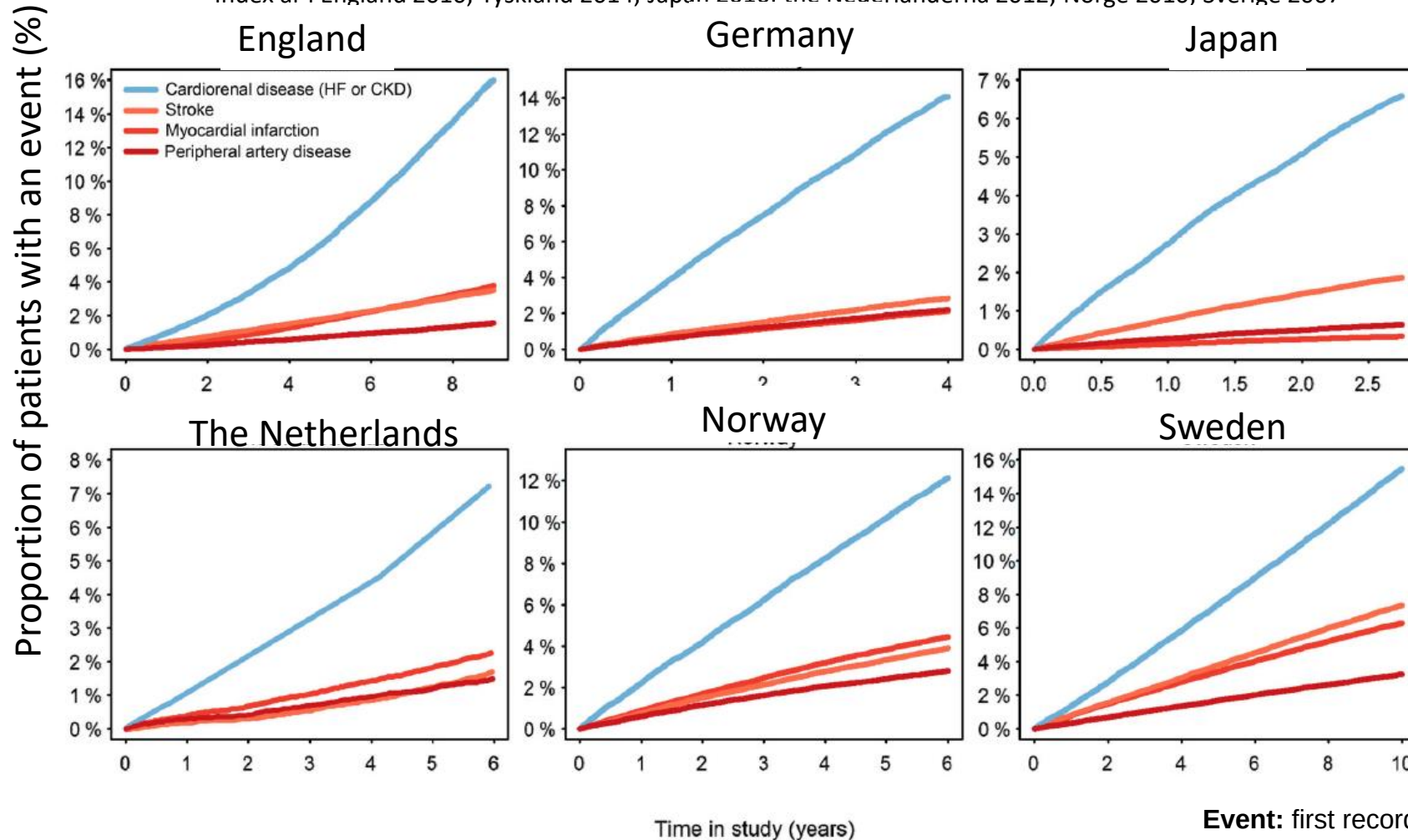
Från Nationella diabetesregistret 1998-2012



Hjärtsvikt och njursvikt är idag första kardiovaskulära presentationen vid typ 2 diabetes

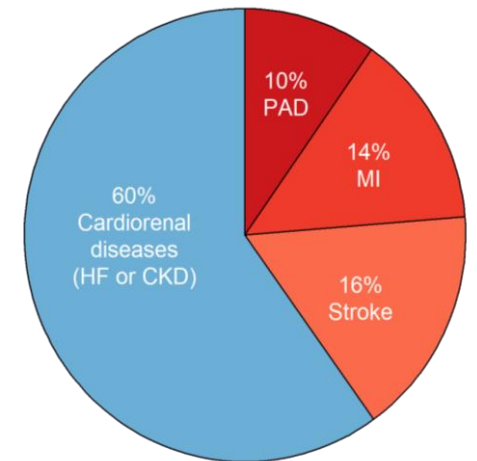
N=705 000 Hjärtkärifriska med typ 2 diabetes

Index år i England 2010; Tyskland 2014; Japan 2016; the Nederländerna 2012; Norge 2010; Sverige 2007



Event 18% (n=137 081)

CKD	36%	60%
HF	24%	
Stroke	16%	
MI	14%	
PAD	10%	



Event: first recorded hospitalised (in or out visit)

CKD defined as: diabetic nephropathy, acute kidney failure, CKD, unspecified kidney disease, hypertensive kidney failure and dialysis

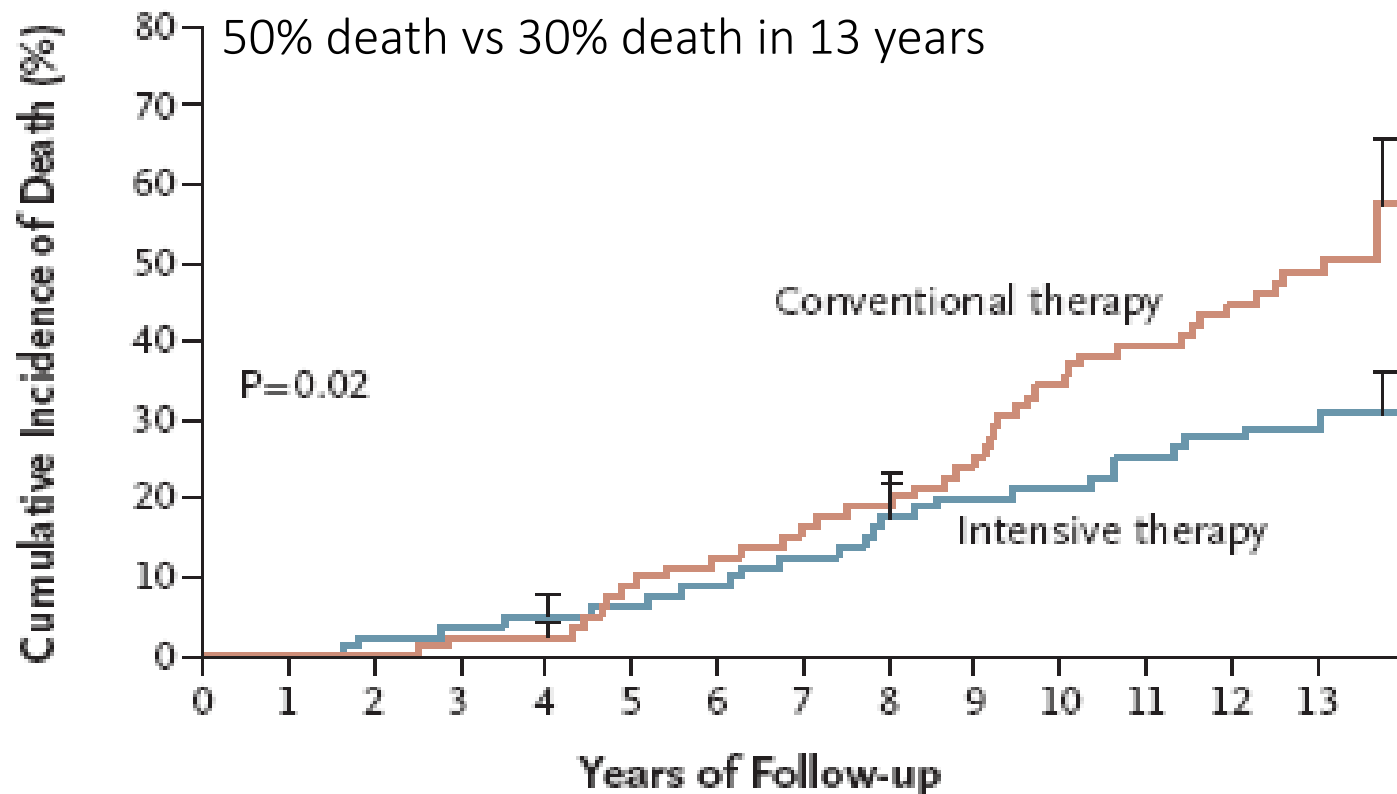
Multifaktoriell behandling vid typ 2 diabetes

The Steno 2 studien 13 års uppföljning, Typ 2 diabetes + spår äggvita i urinen, n = 160; age = 55 år

Intensiv kontroll av blodtryck, LDL, HbA1c samt livsstil vs. standard



- Småkärlssjuka efter 4 år
- Hjärtkärlproblem efter 8 år
- Dödlighet efter 13 år



(Gaede et al New Engl J Med 2008; 358: 580)

Prevention of heart failure in the 21yr follow up-STENO-2

Multifactorial risk factor control important!

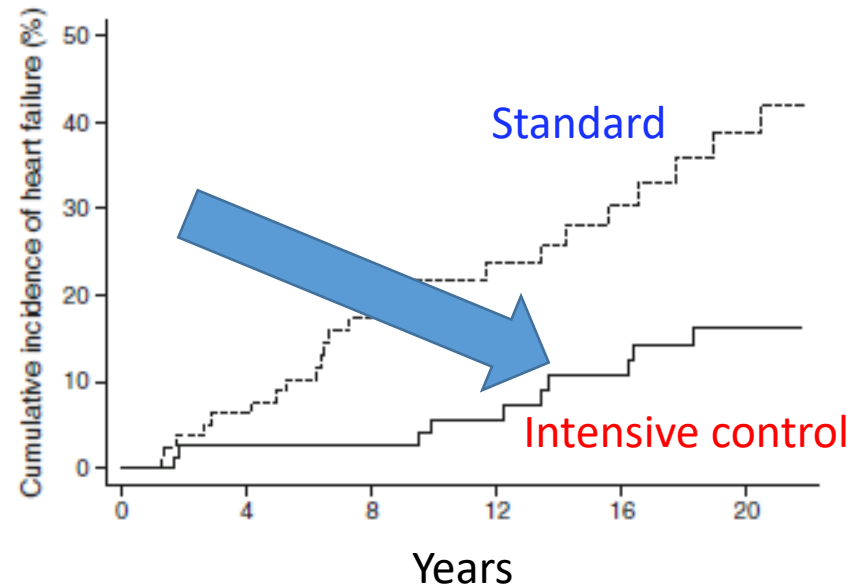
T2DM with microalbuminuria, n = 160, RCT 1993, conventional vs. intensified goals

Open treatment after 7.8 years, Intensified: HbA1c, LDL, BP, ACE, Statin, Aspirin, Life-style

N=160, T2DM

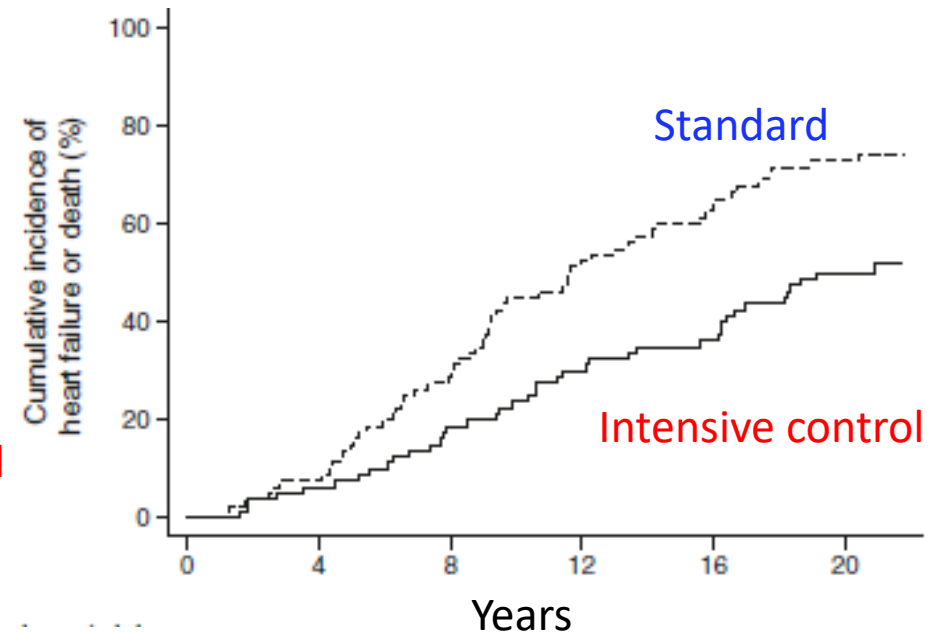
Heart failure

HR 0.30 (0.14-0.64)



Heart failure+ Death

HR 0.51 (0.34-0.76)



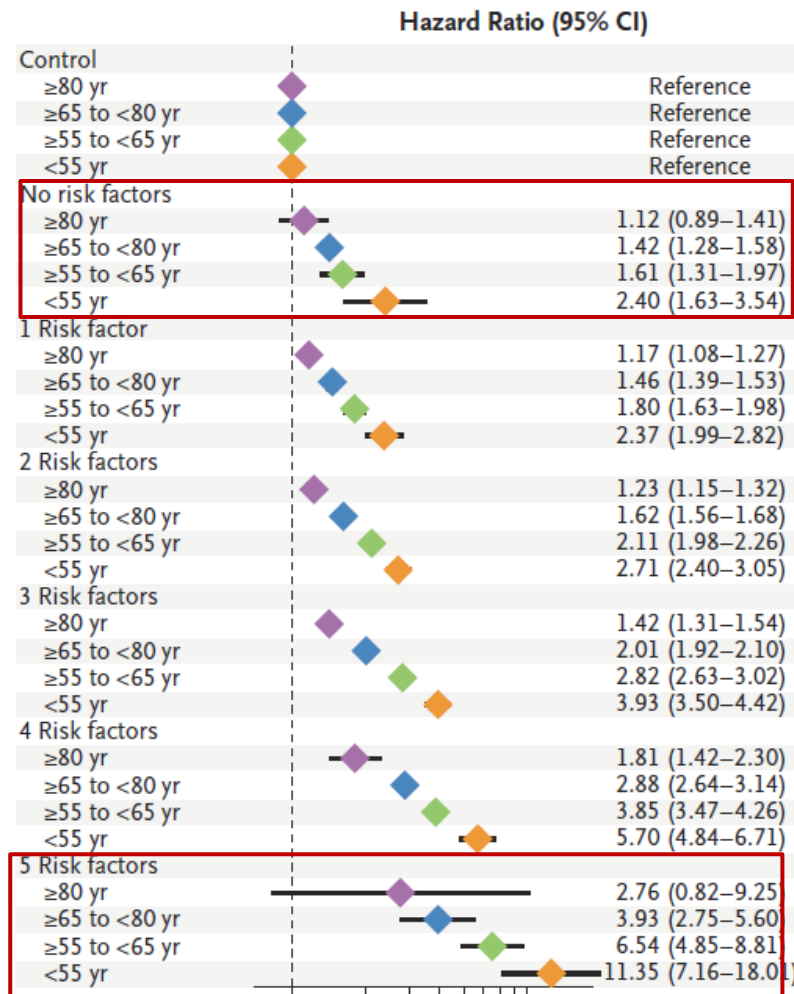
Intense; n=10 HF event
Standard n=24 HF event

Prevention lönar sig – men finns kvarstående ökad risk för hjärtsvikt

T2DM Swedish diabetes registry, 1998-2012, follow-up 5.7 years

n=271,174 controls 1,355,870

D Excess Heart Failure in Relation to Range of Risk-Factor Control



Five risk factors

HbA1c, LDL, albuminuria, smoking, BP

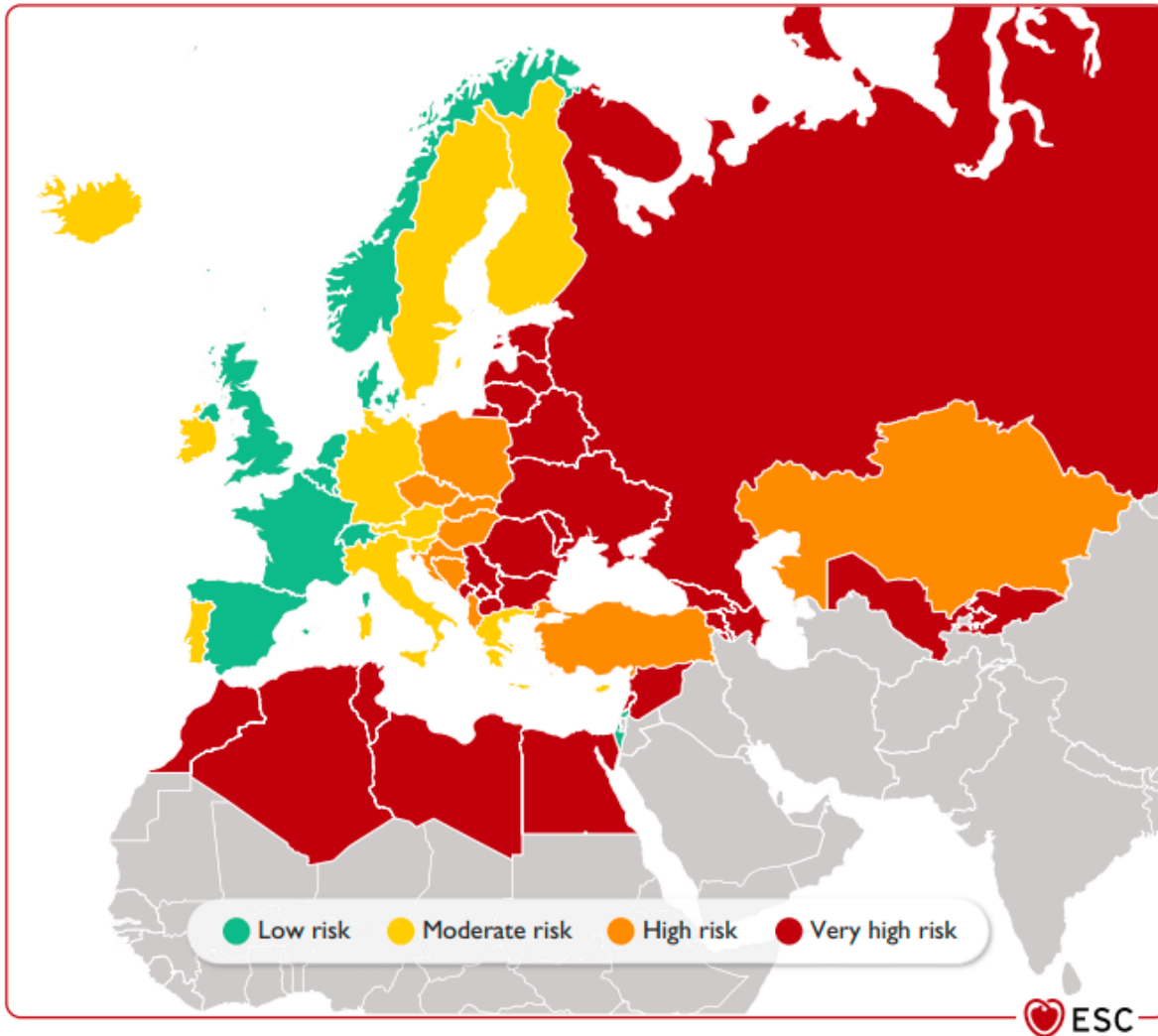
Risk for Heart Failure

No risk factor: 1.12 up to 2.40

5 risk factors: HR 2.76 up to 11.35

*Preventive treatment important
But not enough for HF
prevention!*

Kardiovaskulär riskbedömning – Sverige moderat CV-risk



Low-risk countries: Belgium, Denmark, France, Israel, Luxembourg, Norway, Spain, Switzerland, the Netherlands, and the UK.
Moderate-risk countries: Austria, Cyprus, Finland, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Italy, Malta, Portugal, San Marino, Slovenia, and Sweden.

- Sverige moderat risk baserat på MONICA data
- Går ifrån primär/sekundär prevention
- Individualisera risken
- Särskilt hög risk: 1. Diabetes
2. CKD
3. Familjär hyperkolesterolemi
5. Etablerad CVD



2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, EHJ 2021

Kardiovaskulär riskbedömning - diabetes medför enligt ESC alltid minst moderat CV-risk, de flesta har hög risk

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)	} Alla över 50 år + DM Har hög/mkt hög risk
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	

© ESC 2019

b Proteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

c Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes,

Prevent CVD in diabetes
Prevent prediabetes to diabetes

1. Life style
2. Reduce caloric intake
3. Mediterranean diet
4. Physical activity 150 min/week
5. Smoking cessation
6. Risk factor control
 - Blood pressure (130/80)
 - Lipids (LDL <2.5 or < 1.8 or <1.4)
 - Glucose levels (<53 or 42-48)

Screen for diabetes if CVD

If CVD look for diabetes

1. Fasting glucose
2. HbA1c
3. If still not certain – perform OGTT

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes,

Blood pressure goals in DM

- Goal <140/90 mmHg
- SBP to 130 mmHg
- If tolerated <130 mmHg but not <120 mmHg
- Older SBP 130-139 mmHg
- DPB <80 mmHg, not <70 mmHg
- SBP <130 mmHg if risk for CKD or cerebrovascular events

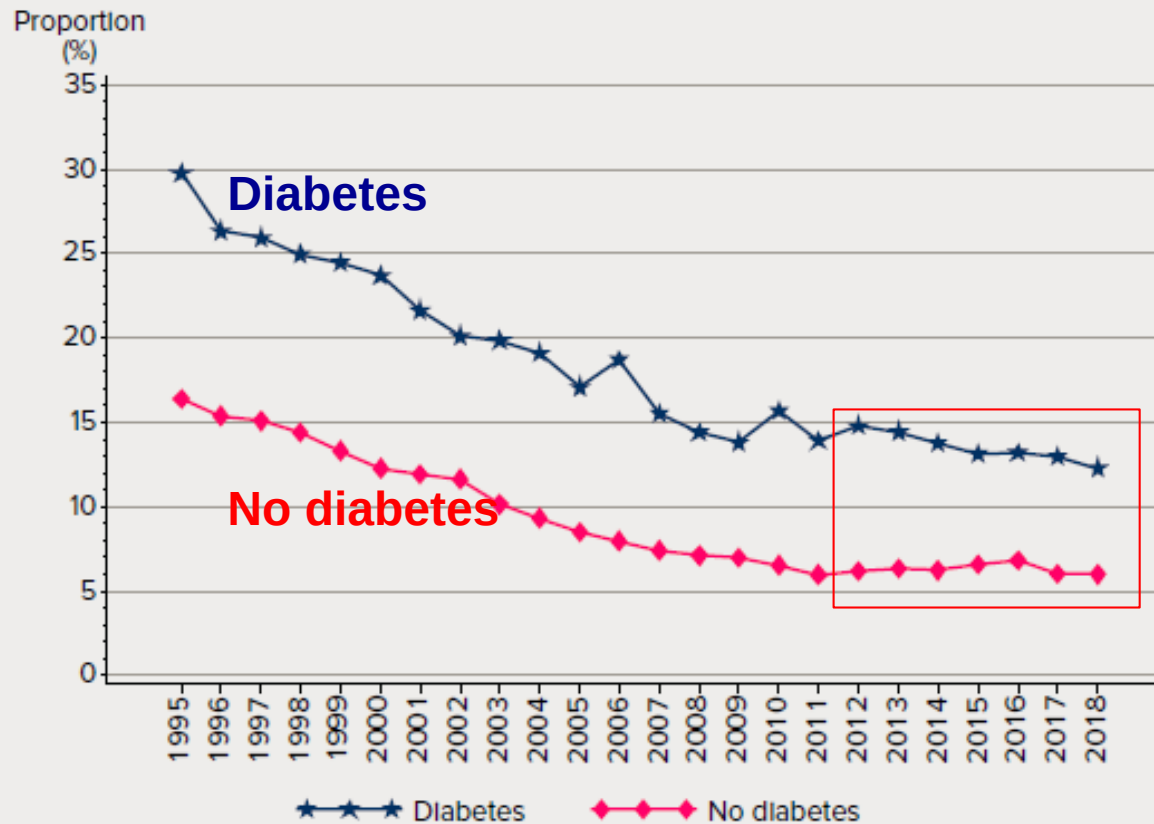
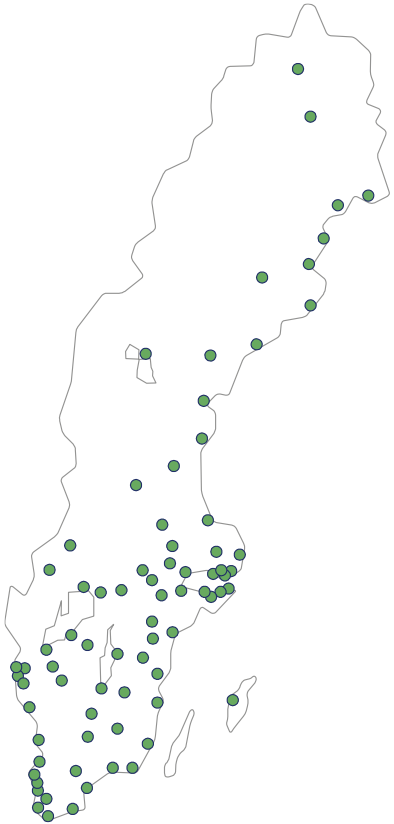
LDL-goals in DM

- Moderate CV-risk LDL<2.5 mmol/L
- High CV-risk LDL< 1.8 mmol/L
- Very high CV risk <1.4 mmol/L

Prognos

1-årsdödlighet efter hjärtinfarkt

The SWEDEHEART registret, 1-årsdödlighet efter AMI 1995-2018



Trots >50% minskad dödlighet finns en kvarstående överrisk vid diabetes!



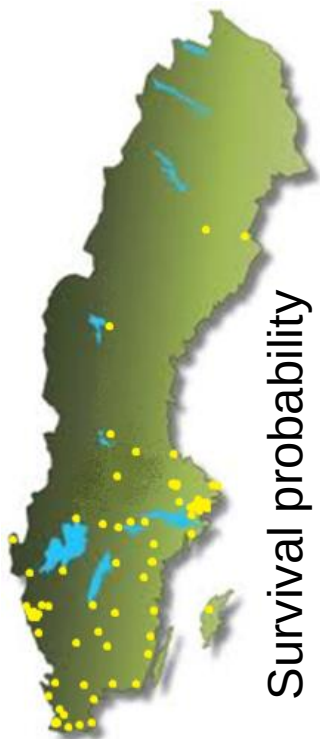
Figure 112. Trend in one-year mortality in MI patients in relation to presence of diabetes mellitus or not, all ages, 1995–2018.

Mortality after MI for patients with diabetes is significantly higher than for patients without diabetes.

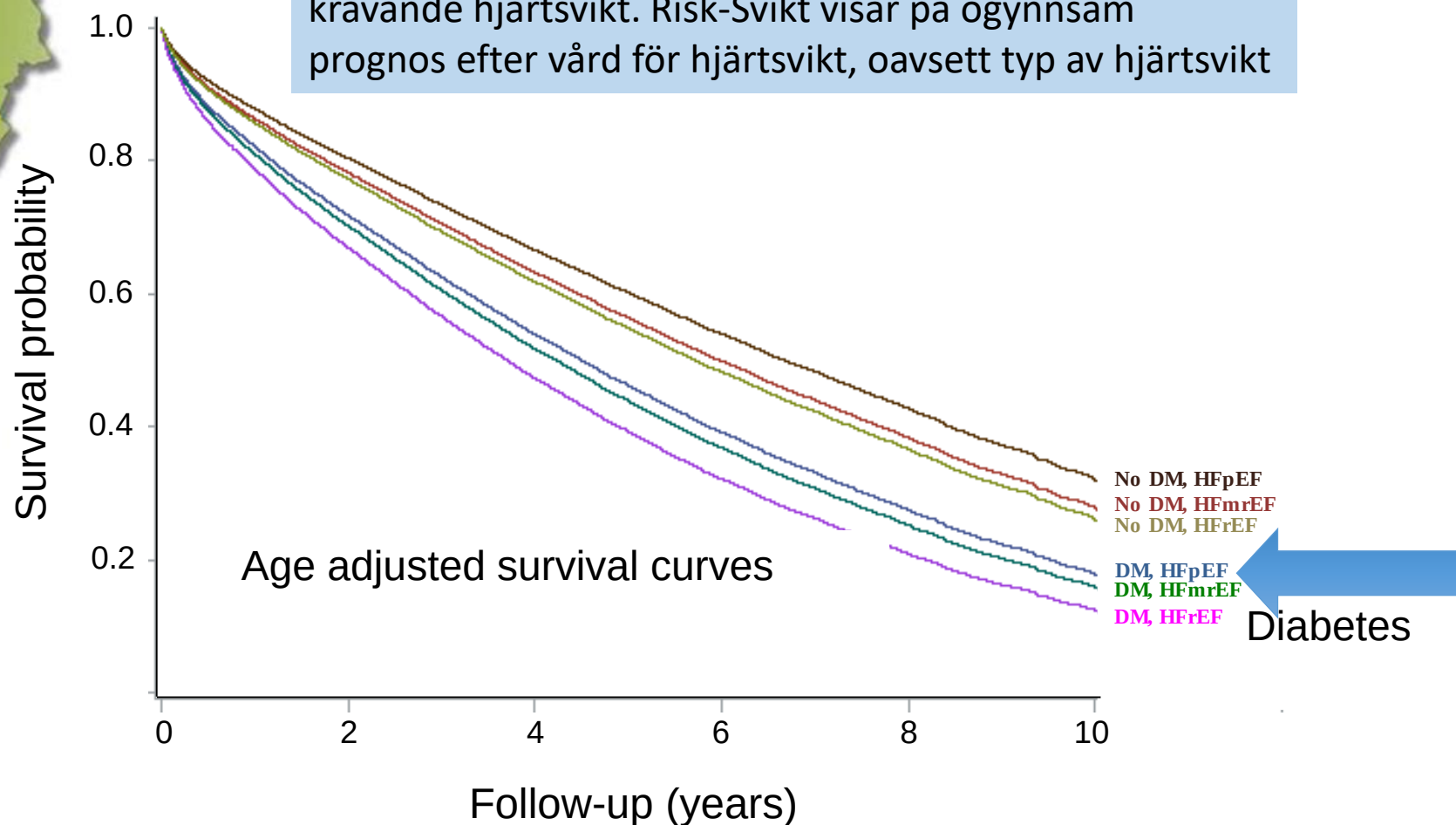
Still dismal survival after HHF in Sweden 2003-2011

N=30 606, Diabetes in 25% (n=7487), Swedish Heart Failure registry

HFmrEF; EF=40-50%, HFrEF; EF<40%, HFpEF; EF≥50%



Viktigt att skydda vår patient från sjukhuskrävande hjärtsvikt. Risk-Svikt visar på ogynnsam prognos efter vård för hjärtsvikt, oavsett typ av hjärtsvikt



HFpEF

DM vs. No DM

Adj HR 1.32 (1.22-1.43)

HFmrEF

DM vs. No DM

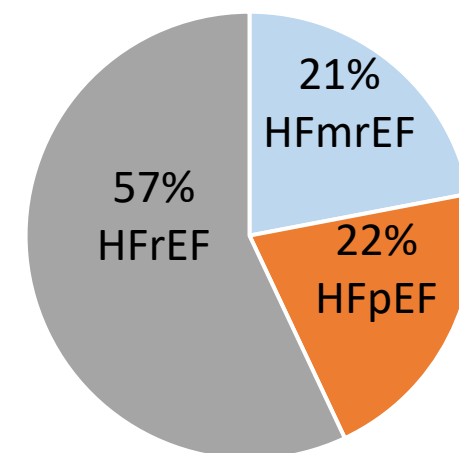
Adj HR 1.51 (1.39-1.65)

HFrEF

DM vs. No DM

Adj HR 1.46 (1.39-1.54)

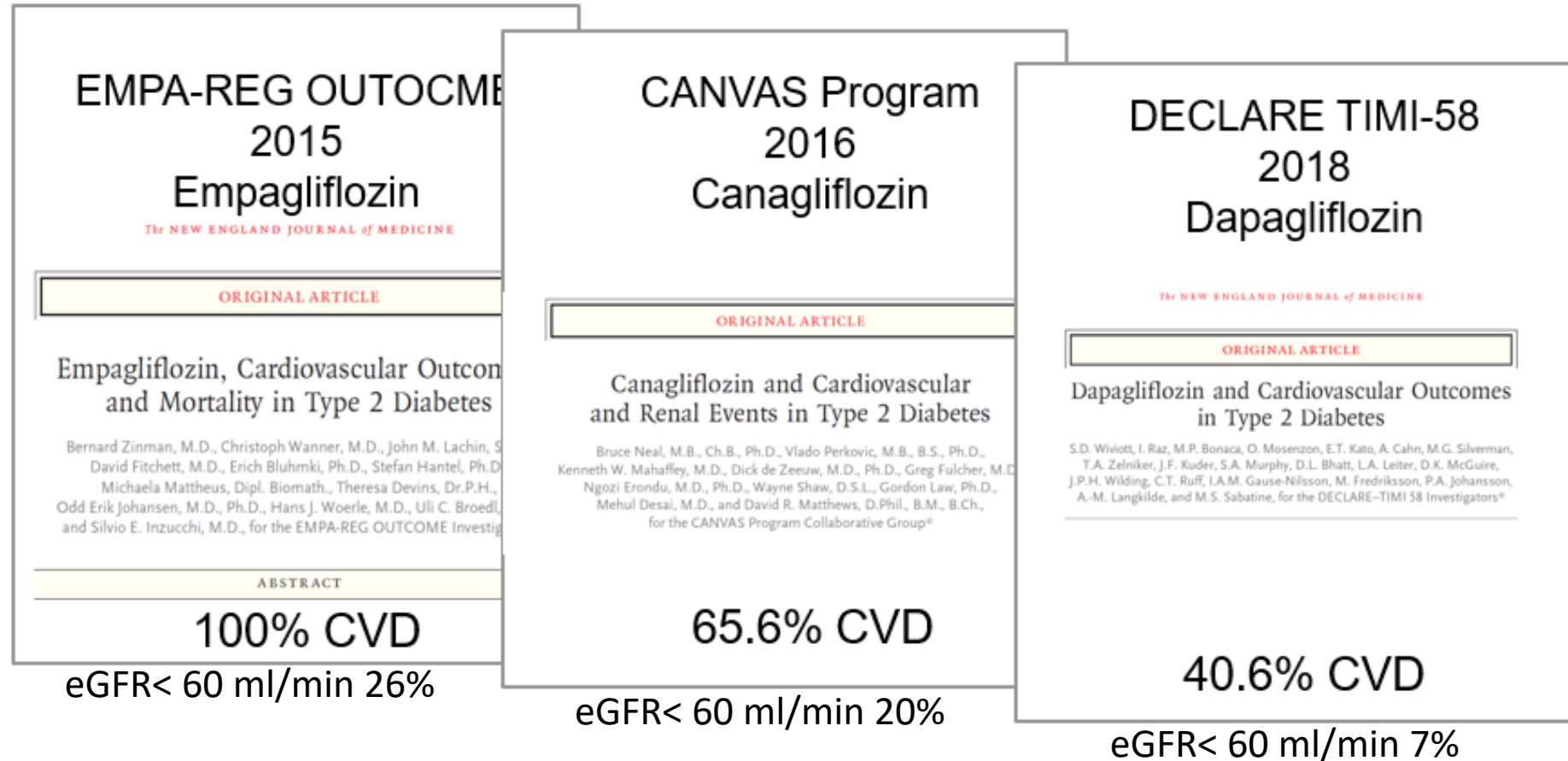
Proportion HF type in DM



SGLT-2i; 3 major CVOT trials CV-preventive effects

Mean follow-up time $\approx$ 3 to 4 years, previous HF $\approx$ 10-14%

On top of standard care; metformin, insulin, SU and CV-preventive drugs



Zinman et al. N Engl J Med 2015; 373:2117

Neal B et al. N Engl J Med. 2017

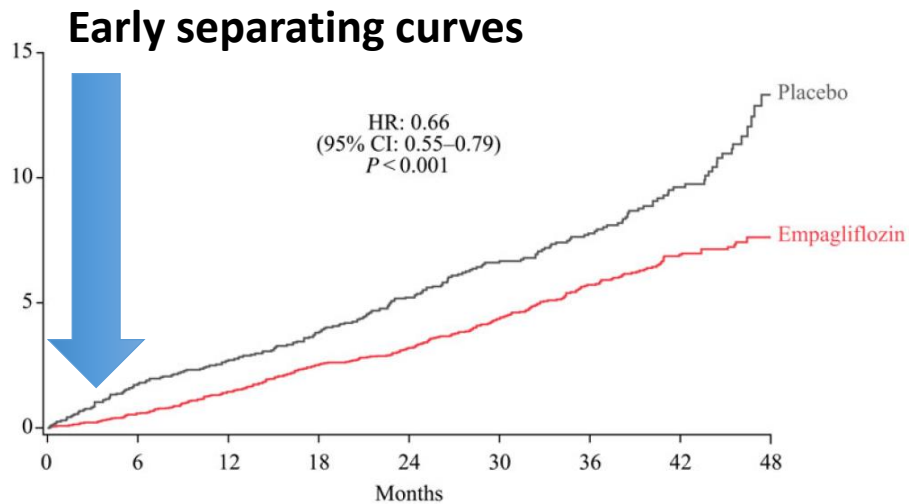
Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2018 Nov.10

SGLT2-inhibitors reduce CV-mortality + HF*

Consistent effects on HF in T2DM if previous CVD or high risk for CVD

EMPGA-REG OUTCOME

N= 7020, 100% CVD

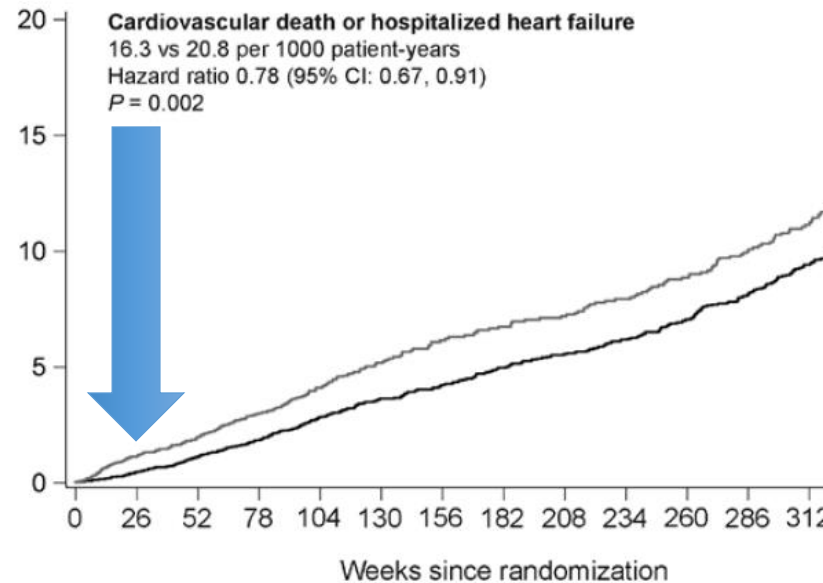


HR 0.66 (0.55-0.79)

Fitchett D European Heart Journal (2016) 37, 1526

CANVAS Program

N= 10142, 66% CVD

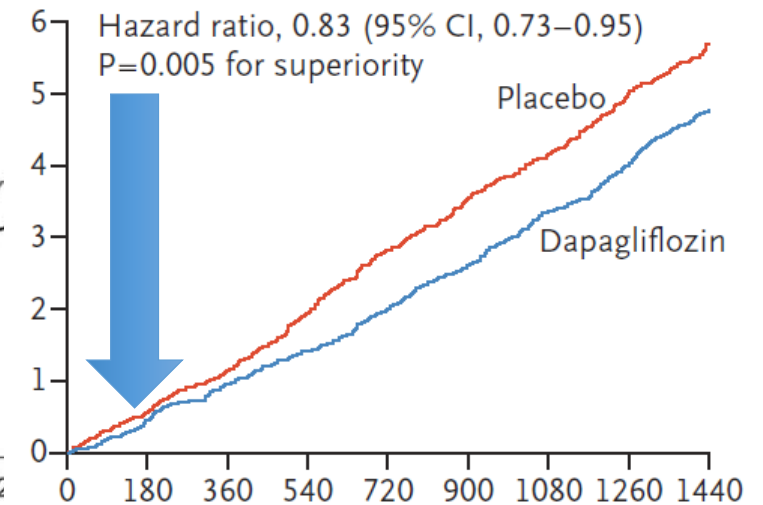


HR 0.78 (0.67-0.91)

Rådholm Circulation. 2018;137

DECLARE TIMI-58

N= 17160, 40% CVD

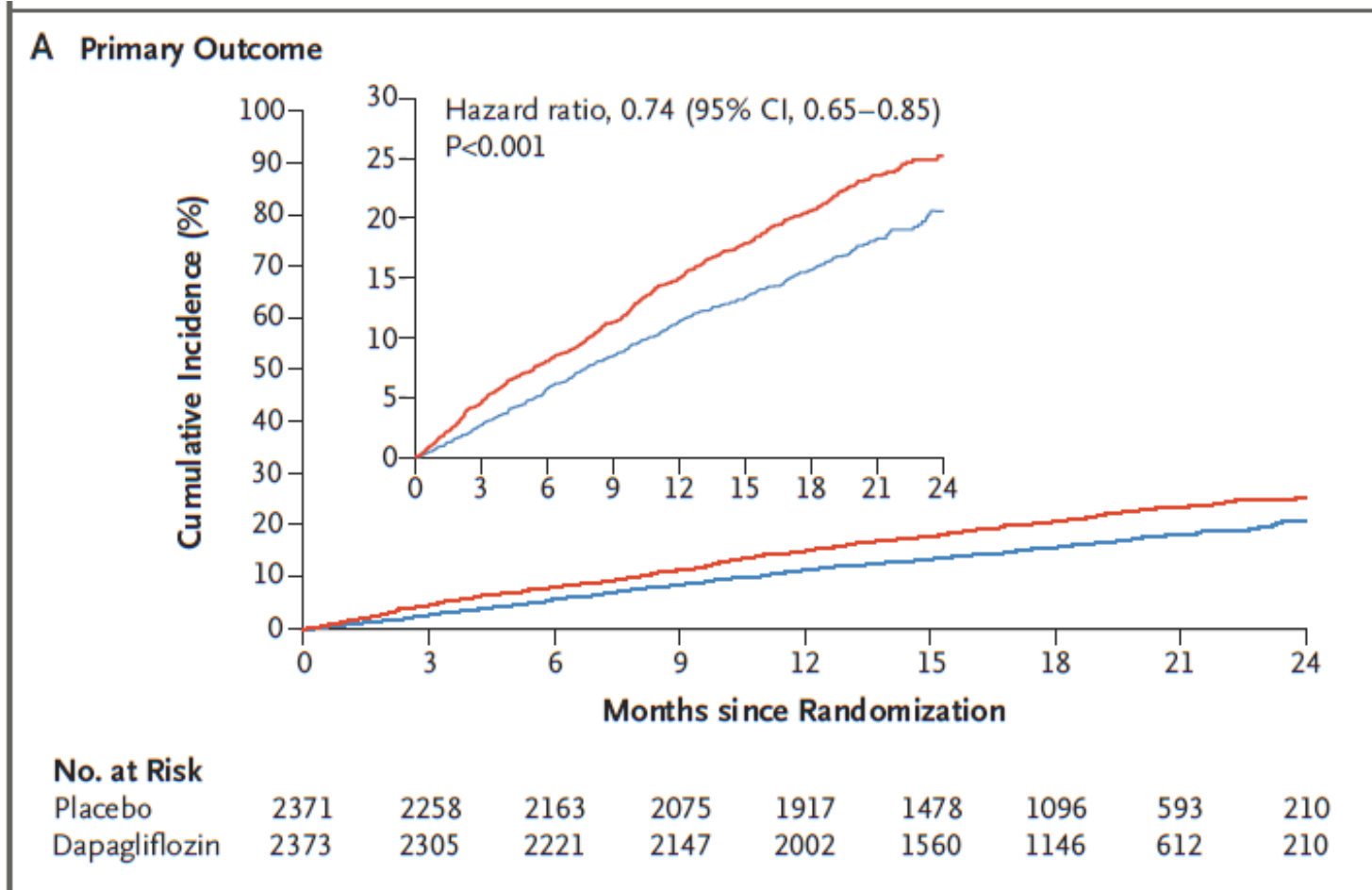


HR 0.83 (0.73-0.95)

Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2018 Nov.10
(*primary outcome in DECLARE TIMI-58)

DAPA-HF- primary outcome (CV-death + worse HF)

SGLT-2i dapagliflozin, N=4744, LVEF $\leq 40\%$



HR 0.74 (0.65-0.85)

Diabetes 0.75 (0.63-0.90)

No DM 0.73 (0.60-0.88)

Regardless of diabetes

Regardless of HbA1c level!

Very low side effects

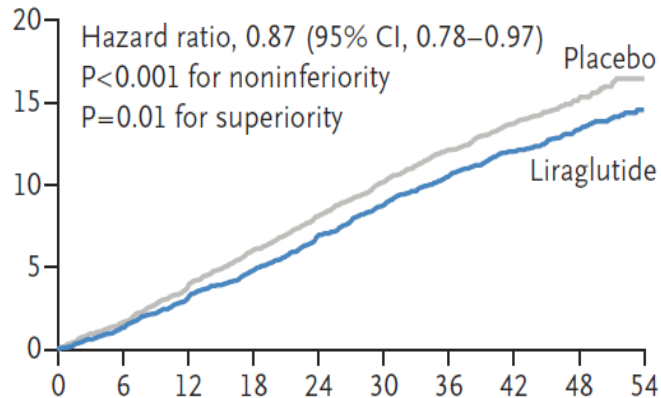
Fast effects, day 28 significant

GLP-1 RA reduce MACE (MI/stroke/CV-death)

Significant reduction in MACE in T2DM with CVD or at high risk, mainly driven by stroke and MI.

LEADER

N= 9340, 81% CVD
Once daily



HR 0.87 (0.78-0.97)
Superiority p=0.01

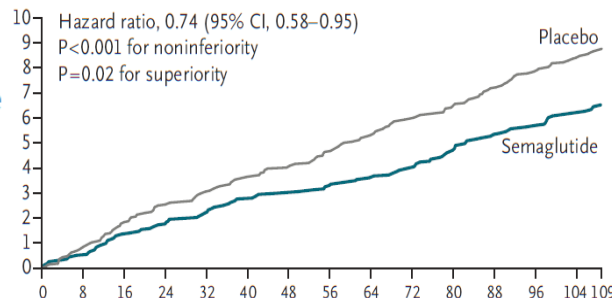
Mortality

HR 0.85 (0.74-0.97)

Marso et al. N Engl J Med 2016

SUSTAIN-6

N= 3297, 83% CVD
Weekly



HR 0.74 (0.58-0.95)
Superiority p=0.02

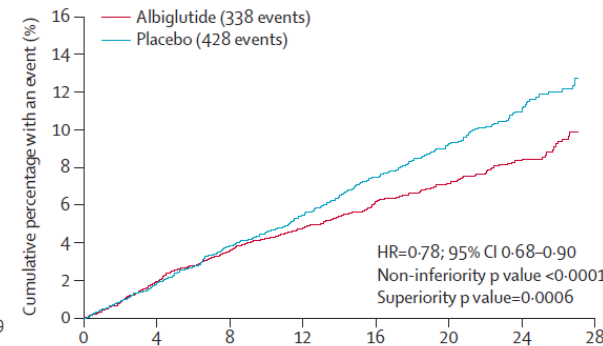
Mortality

HR 1.05 (0.74-1.50)

Marso SP et al. N Engl J Med 2016

HARMONY

N= 17160, 40% CVD
Weekly



HR 0.78 (0.68-0.90)
Superiority p=0.0006

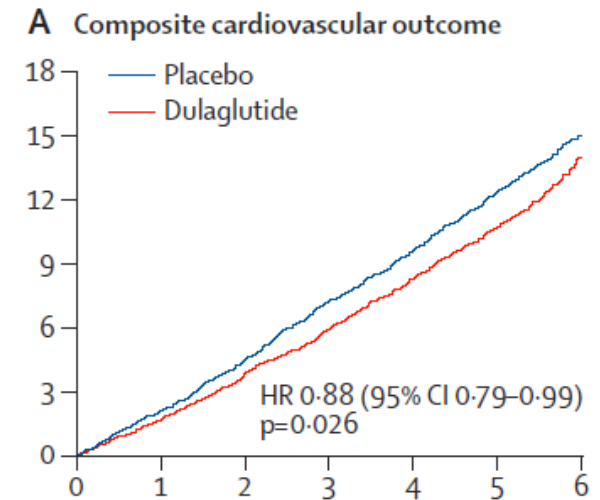
Mortality

HR 0.95 (0.79-1.16)

Hernandez Lancet 2018

REWIND

N= 9901, 32% CVD
Weekly



HR 0.88 (0.79-0.99)
p=0.026

Mortality

HR 0.90 (0.80-1.01)

Gersein H Lancet 2019;394: 121–30

Socialstyrelsens Diabetesriktlinjer 2017

Hjärtkärlsjukdom - bör erbjuda liraglutid eller empagliflozin prio 3/10

Tillägg metformin - GLP-1 analog, DPP-4-hämmare, SGLT-t hämmare prio 5/10

Tillägg till metformin – liraglutide eller empagliflozin prio 3/10

Glukossänkande läkemedelsbehandling

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda personer med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom GLP-1-analogen liraglutid eller SGLT-2-hämmaren empagliflozin (prioritet 3).

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda personer med typ 2-diabetes behandling med GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare som tillägg till metformin (prioritet 5).
- erbjuda personer med typ 2-diabetes GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare som monoterapi (prioritet 7).

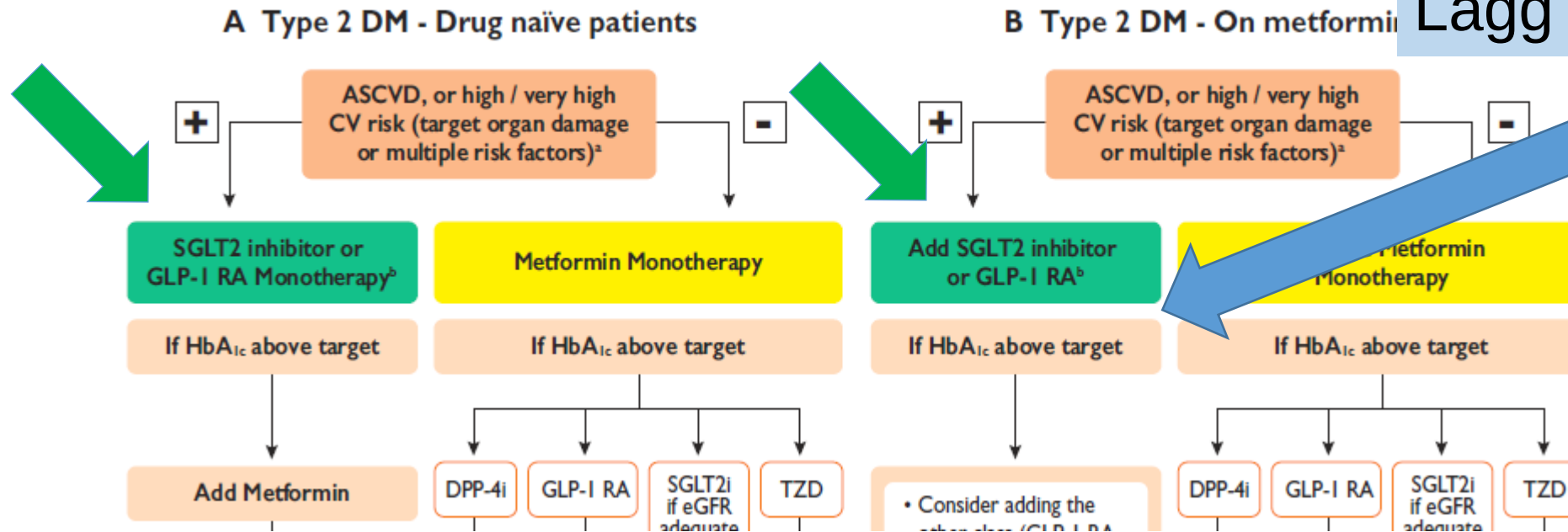
ESC guidelines; Diabetes, Prediabetes & Cardiovascular Disease September 2019

**SGLT-2i or GLP-1 RA first line
if T2DM and ASCVD/high risk**

Exempel

1. Hjärtinfarkt
2. Metformin
3. EF 45%

Lägg till hjärtskydd





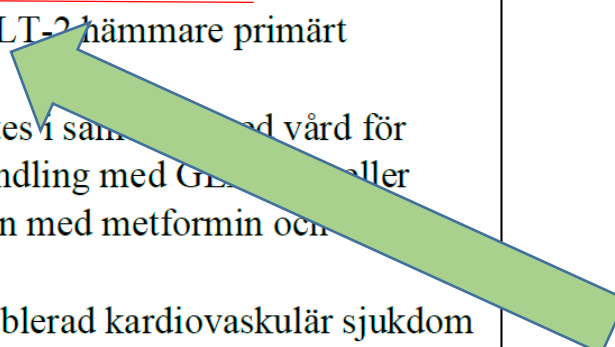
Konsensusdokument kring nya diabetes-hjärtriktlinjer från Svenska Kardiologföreningen och Svensk förening för Diabetologi avseende användning av SGLT-2 hämmare och GLP-1RA hos patienter med förhöjd risk för kardiovaskulär händelse

- att till patienter med typ 2 diabetes och etablerad aterosklerotisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt bör diabetesläkemedel med påvisad kardiovaskulär skyddseffekt användas i större omfattning än vad som görs idag
- att till personer med typ 2 diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom bör behandling med SGLT-2 hämmare eller GLP-1RA ordineras oavsett HbA_{1c} nivå
- att till patienter med typ 2 diabetes och hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammerfunktion bör behandling med SGLT-2 hämmare primärt övervägas, oavsett HbA_{1c} nivå.
- att personer som diagnosticeras med typ 2 diabetes i samband med vård för ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt bör behandling med GLP-1RA eller SGLT-2 inledas tidigt. Den bör ges i kombination med metformin och behandling kan inledas stegvis.
- att patienter med typ 2 diabetes i stabil fas av etablerad kardiovaskulär sjukdom bör erbjudas SGLT-2 hämmare eller GLP-1RA med dokumenterad kardiovaskulärt skyddande effekt som tillägg till metformin

Exempel

1. Hjärtinfarkt
2. Metformin
3. EF 45%

Lägg till hjärtskydd
SGLT2i /GLP-1RA



Exempel

1. Hjärtsvikt
Lägg till SGLT2i

Sammanfattning

- Diabetes medför ökad risk för hjärtkärlsjukdom som hjärtinfarkt, hjärtsvikt och förmaksflimmer
- Prevention viktigt – behandla flera riskfaktorer och livsstil!
- God prevention har lett till förändrat komplikationsmönster
- Kvarstående problem är hjärtsvikt och njursvikt
- Nya diabetesläkemedel är hjärtskyddande
- Nya hjärtskyddande diabetesläkemedel ska användas oavsett glukosnivå/HbA1c
- SGLT2-hämmare skyddar mot hjärtsvikt oavsett diabetes
- GLP-1RA tycks skydda mer mot ateroskleros (stroke, hjärtinfarkt)