

Diabetes, hjärtkärlrisk och nya möjligheter

Preventiv kardiologi 2022-10-21

Anna Norhammar,

Professor cardiology

Cardiology Unit, Department of Medicine

Karolinska Institutet, Stockholm

Senior consultant Capio S:t Görans hospital

Sweden



Diabetes och hjärtkärlsjukdom

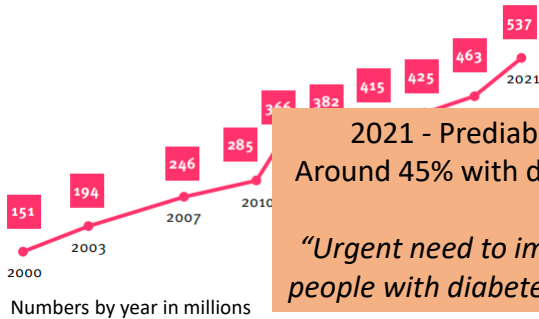
1. Epidemiologi, prevalens och incidens
2. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget
3. Betydelsen av riskfaktor kontroll
4. Kvarstående kardiovaskulära problem
5. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

SGLT-2i

GLP-1 RA

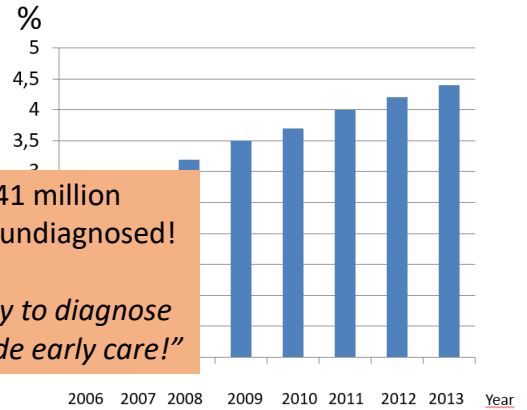
Global diabetes prevalence

Yr 2001 151 million - 4.6%
 Yr 2021 537 million - 10.5%
 Yr 2030 643 million - 11.3% ???
 Yr 2045 783 million - 12.2% ??



Prevalence increases in Sweden

60% increase T2DM yr; 2006-2013



IDF Atlas, 10th edition, 14th November 2021
 14 November – World diabetes day, birthday of Banting


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

Hyperglycaemia in pregnancy

This IDF Diabetes Atlas 10th edition

One of new highlights in IDF 10th Atlas

“This IDF Diabetes Atlas 10th edition also shows that hyperglycaemia in pregnancy affects approximately one in six pregnancies”

1/6  **HYPERGLYCAEMIA**

■ Pregnant women with gestational diabetes can have babies that are large for gestational age, increasing the risk of pregnancy and birth complications for the mother and baby

Child

1. Large babies, birth defects
2. Birth complications
3. First days hypoglycaemia risk
4. Future diabetes risk

Mother

1. Birth complications
2. Increased preeclampsia
3. *Future risk for mother at risk for diabetes and CVD*

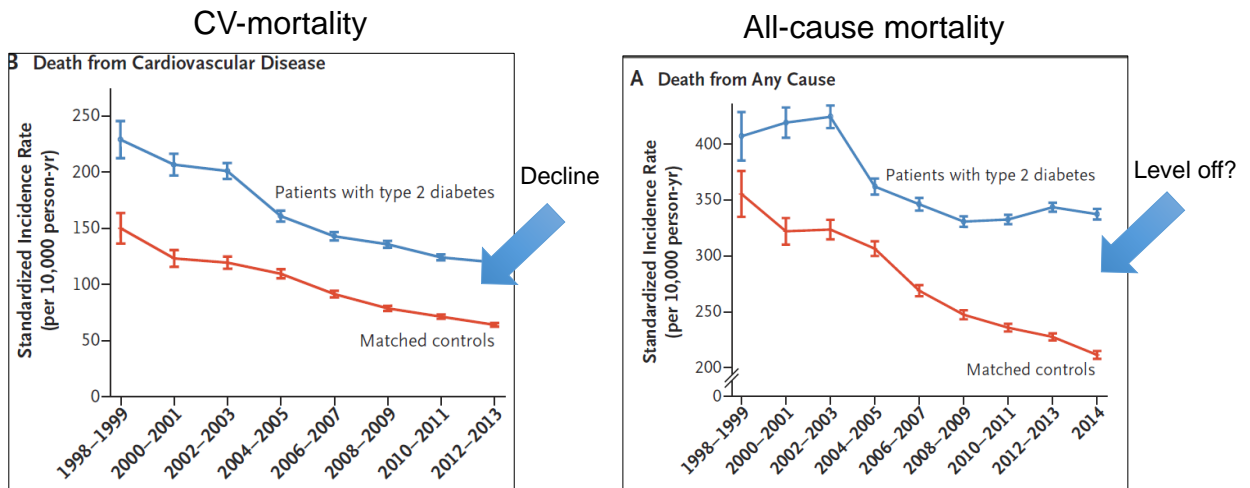
Diabetes och hjärtkärlsjukdom

1. Epidemiologi, prevalens och incidens
- 2. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget**
3. Betydelsen av riskfaktor kontroll
4. Kvarstående kardiovaskulära problem
5. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

SGLT-2i

GLP-1 RA

Favorable all-cause mortality trends globally latter decades Sweden 1998-2013, CV-mortality decreases, all-cause level off?



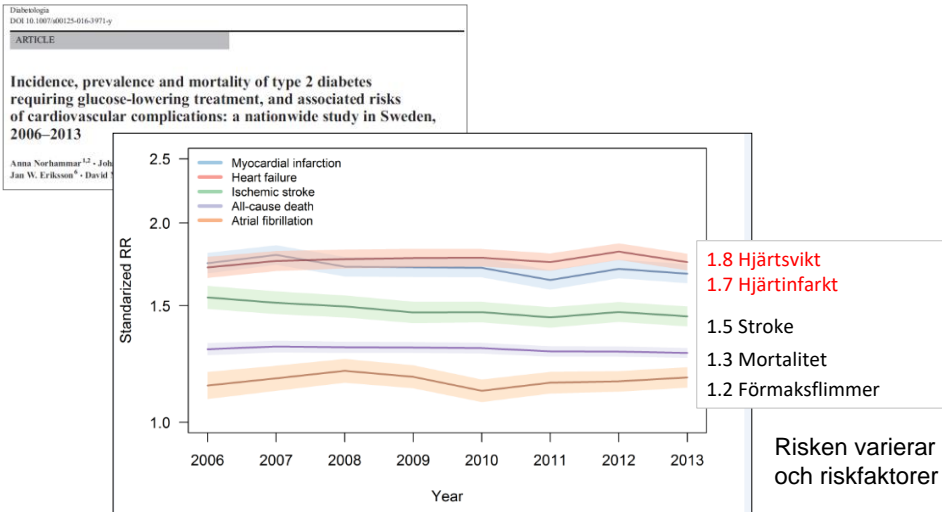
NDR; Rawshani A, et al N Engl J Med 2017;376:1407-18.

National Diabetes Registry Sweden 1998-2012, T2DM n=457,473, and matched controls

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

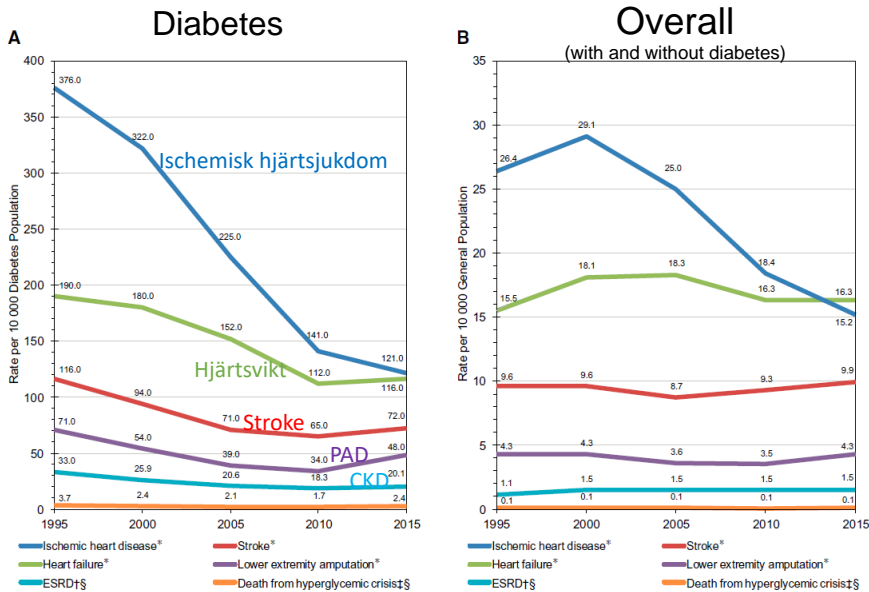
Risk jämfört med populationen i Sverige 2006-2013

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



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

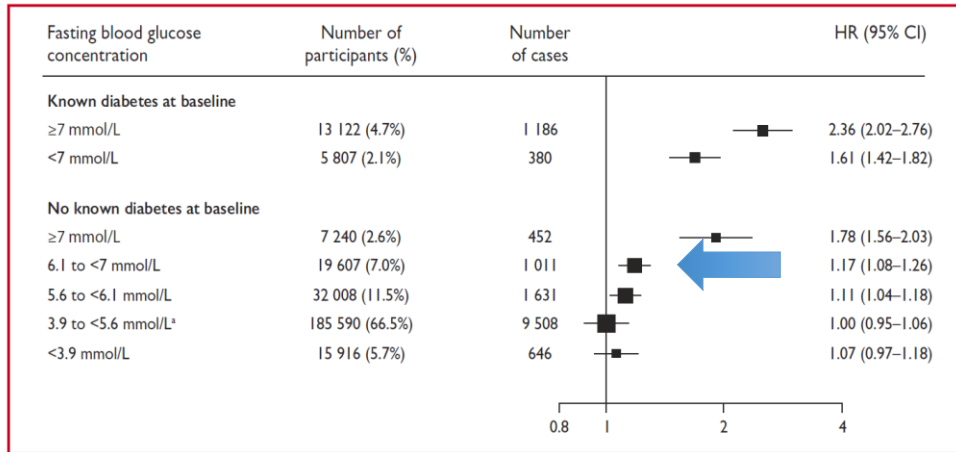
Trender i hjärtkärlkomplikationer i USA 1995 till 2015



Ref: Virani SS et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2020 Update, Circulation, 2020.

Risk för hjärtsjukdom även nedom diabetesgräns

N=279 290, (14 814 fall).
Justerade hazard ratios



Risken för hjärtsjukdom startar under diabetesgränsen

Ref; a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:22152222.

Prediabetes associated with future HF & AF

Fasting glucose at baseline 1985 – 1996, Health check-up (AMORIS), Stockholm.
N=294 057, 48 yrs, 27 years follow up to 2011 of heart failure and atrial fibrillation
AF=28,233, HF25,604

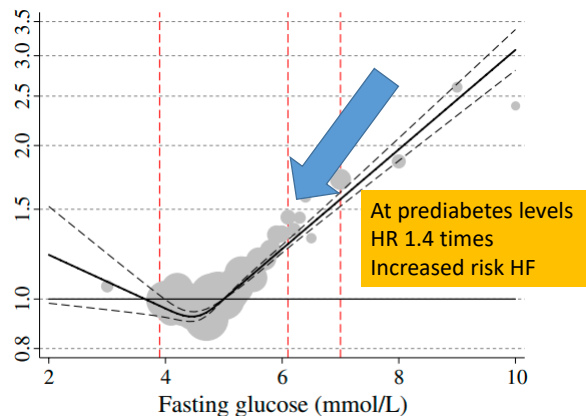
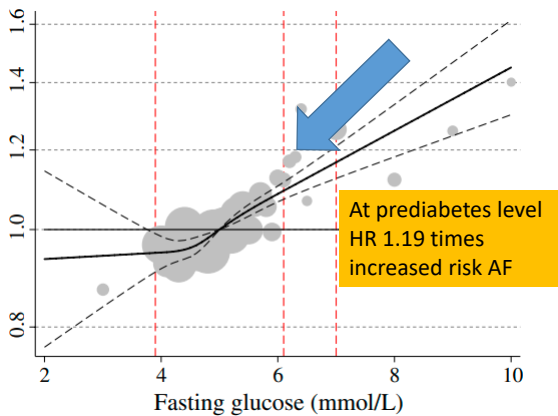
Risk* for Atrial fibrillation

IFG; 1.19 (1.13–1.26)
New DM 1.23 (1.15–1.32)
Known DM 1.30 (1.21–1.41)

Risk* for heart failure events

IFG 1.40 (1.33–1.48)
New DM 2.11 (1.99–2.23),
Known DM 2.22 (2.08–2.36)

HR

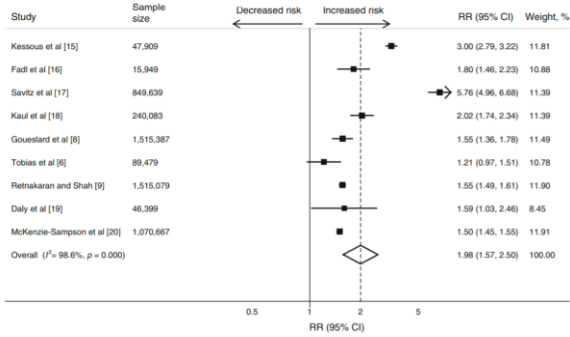


Viktor Lind Lind et al. Cardiovascular Diabetology (2021) 20:227 *Adjusted for age, sex, cholesterol, triglycerids

Graviditetsdiabetes- 2ggr ökad risk för CVD och 1.5 för hjärtsvikt

Ökad risk för CVD

HR 1.98 (1.57-2.50), HR 1.56 (1.04-2.32) no incident diabetes
HR 2.31 (1.57 -3.39) the first decade



Metaanalys, n=9 studier, n=5,390,591 kvinnor
n= 101,424 kardiovaskulära händelser

Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R et al, Diabetologia 2019;62:905–914

Ökad risk för hjärtsvikt

HR 1.62(1.28-3.05), adj HR 1.39 (1.09-1.79)

Table 2—Event rates and relative risk (95% CI) for the association of gestational diabetes mellitus (GDM) and incident hospitalization for heart failure

	Crude incidence rate per 10,000 person-years (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)		
		Unadjusted	Adjusted model 1	Adjusted model 2
No GDM	1.14 (1.05, 1.23)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
GDM	2.58 (2.08, 3.20)	2.21 (1.76, 2.78)	1.62 (1.28, 2.05)	1.39 (1.09, 1.79)

Model 1: adjusted for age, ethnicity, neighborhood income quintile, rurality, parity, preterm delivery, pregestational hypertension, preeclampsia, and preexisting cardiovascular disease. Model 2: model 1 plus chronic kidney disease, postpartum diabetes, postpartum hypertension, and postpartum coronary artery disease as time-varying covariates.

Ontario 2007-2018 med GDM, följt till 2019
n= 906319, 5.5% med GDM, HF events n= 763
Risk for peripartum cardiomyopathy 1.83 (1.45-2.33)

Echouffo-Tcheugui et al. Diabetes Care 2021;44, October

Gestational diabetes and cardiovascular risk

“Reproductive history - A snapshot of woman’s cardiovascular risk”

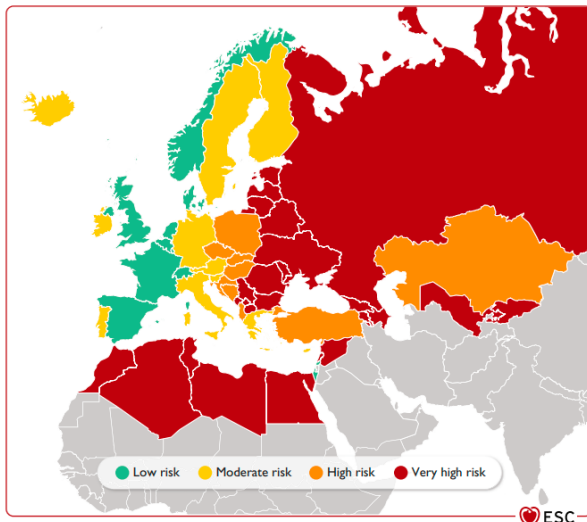
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE

SNAPSHOT OF SCIENCE

A Woman's Reproductive History Can Predict Future Heart Disease

O' Kelly AC et al; Circulation Research Feb 18, 2022,

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
4. 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

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

Kardiovaskulär riskbedömning ESC 2021

Exempel patient very high/high risk

65 år, ej CVD, ej rökare,
Hypertoni läkemedel
Diabetes 7 år
 Blodtryck 139/89
 BMI 27,
LDL 4,7 mmol/L
 HDL 2.1
Albuminuri

High risk →

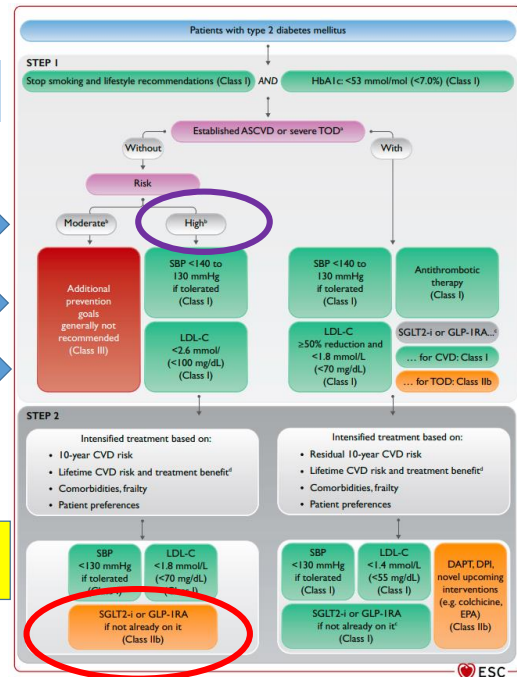
SBP < 140 mmHg →

LDD < 2.6 mmHg →

Om *hög/mycket hög* risk överväg SGLT2i/GLP1 RA!
 som hjärtskydd.
 LDL<1.8 och SBP< 130 mmHg



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



Diabetes och hjärtkärlsjukdom

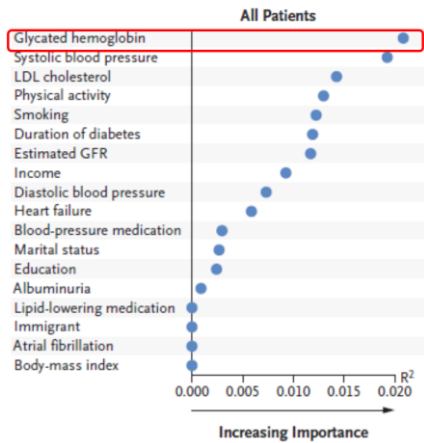
1. Epidemiologi, prevalens och incidens
2. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget
3. **Betydelsen av riskfaktor kontroll**
4. Kvarstående kardiovaskulära problem
5. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

SGLT-2i

GLP-1 RA

NDR – riskfaktorer för hjärtinfarkt

B Acute Myocardial Infarction



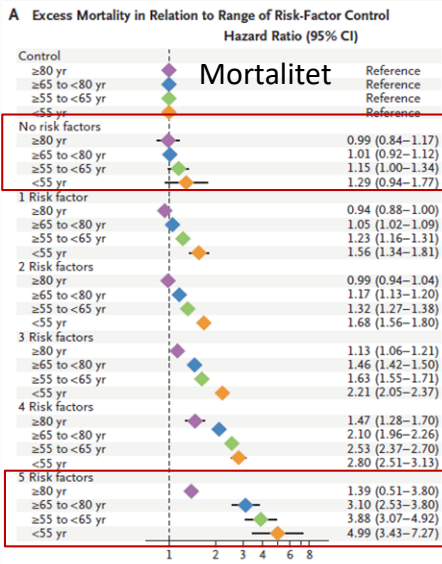
Glukoskontroll viktig
men ej tillräckligt att kontrollera¹⁻⁸

Rawshani A et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018;379:633-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256

1. UKPDS Group. Lancet. 1998;352(9131):854-65. 2. Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89. 3. DCCT. N Engl J Med 1993;329(14):977-86. 4. Nathan DM, et al. N Engl J Med. 2005;353(25):2643-53. 5. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59. 6. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2010;363(3):233-44. 7. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. 8. Duckworth W et al. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39

Prevention lönar sig - betydelse av god riskfaktorkontroll

T2DM Swedish diabetes registry 1998-2012, uppföljning 5,7 år, risk för död
n=271,174, Kontroller n=1,355,870



Fem riskfaktorer
HbA1c, LDL, albuminuria, rökning, BP

Om alla fem välkontrollerade - låg risk!

Preventiv behandling viktig !!!
Tidigt!

Rawshani A, et al N Engl J Med 2018;379.

Diabetes och hjärtkärlsjukdom

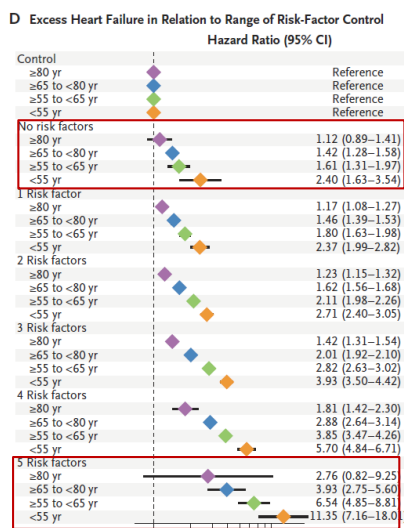
1. Epidemiologi, prevalens och incidens
2. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget
3. Betydelsen av riskfaktor kontroll
- 4. Kvarstående kardiovaskulära problem**
5. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

SGLT-2i

GLP-1 RA

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



Rawshani A, et al N Engl J Med 2018;379.

Fem riskfaktorer

HbA1c, LDL, albuminuria, rökning, BP

Risk för hjärtsvikt

Ingen riskfaktor

HR 1.12 up to 2.40

5 riskfaktorer

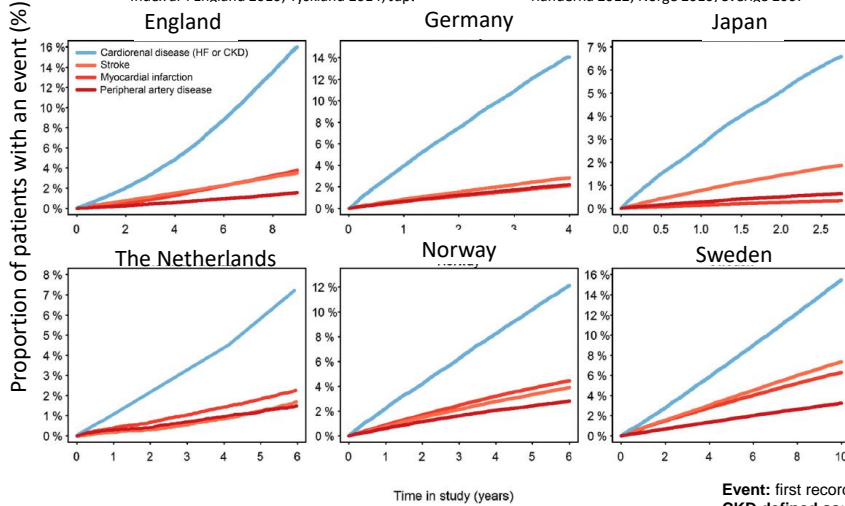
HR 2.76 up to 11.35

*Prevention viktigt!
Men ännu ej tillräckligt för att
hindra hjärtsvikt!*

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

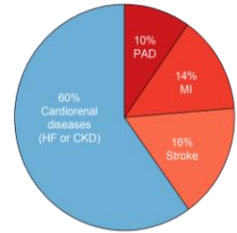
N=705 000 Hjärtkärlfriska med typ 2 diabetes

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%

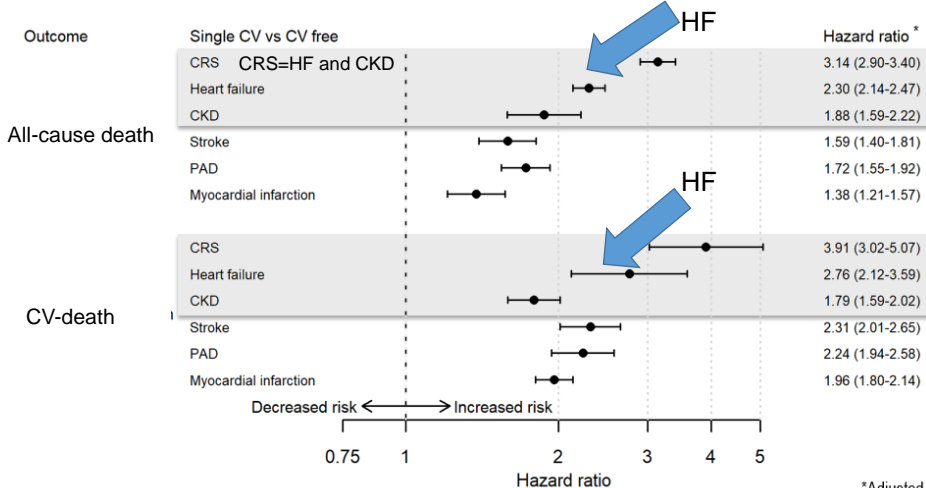


Birkeland K et al. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1607–1618.

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

Högst dödlighet efter svikt och eller CKD

705 000 CV-renal free T2DM; England 2010, Germany 2014; Japan 2016; the Netherlands 2012; Norway 2010, Sweden 2007



Hjärtsvikt, CKD eller båda två var associerade med högst dödlighet

*Adjusted for age and sex

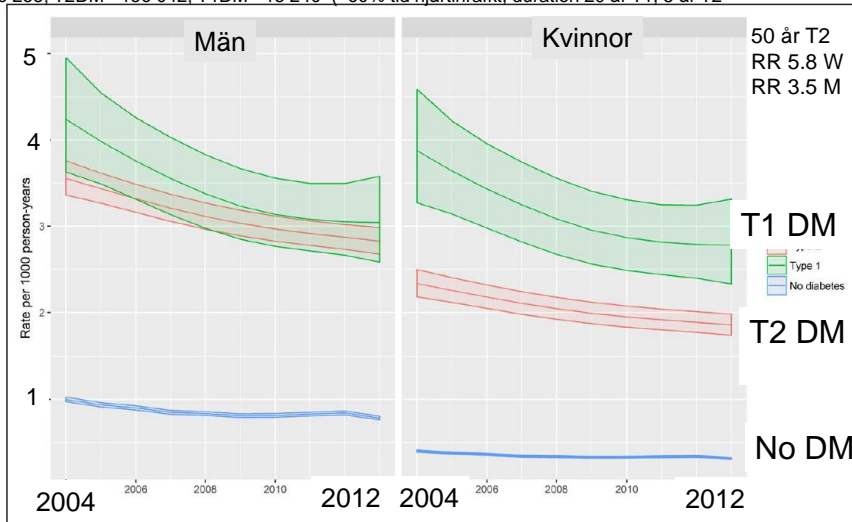
Cardiorenal disease defined as heart failure (HF) or chronic kidney disease (CKD).
 Cardiorenal syndrome defines as the presence of both HF and CKD).
CKD defined as: diabetic nephropathy, acute kidney failure, CKD, unspecified kidney disease, hypertensive kidney failure and dialysis

CVRD; Cardiovascular-renal disease

Birkeland K et al. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1607–1618.

Kvarstående ökad risk för hjärtsvikt – trots minskad incidence av hjärtsvikt

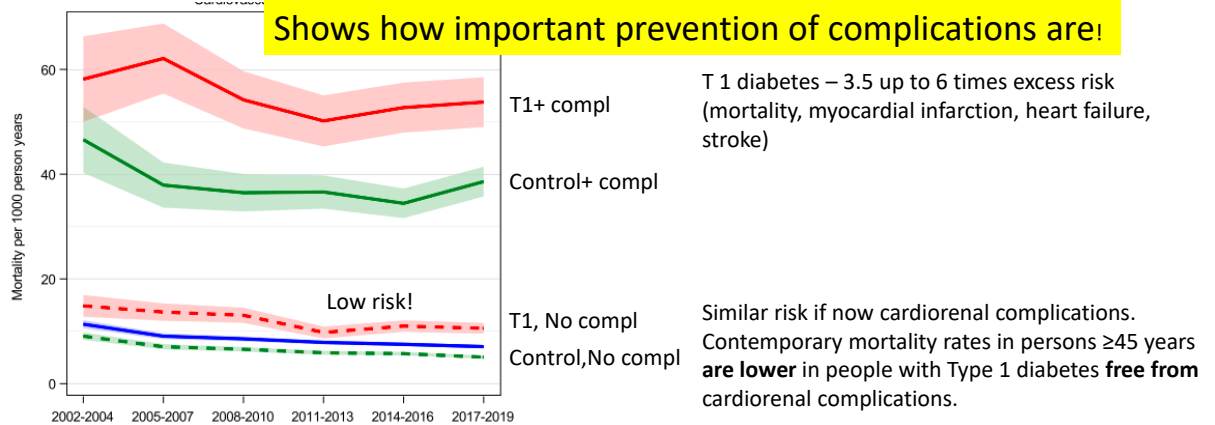
Scotland – incidence hjärtsvikt 2004-2013. Utan tidigare svikt
 Ej DM=3 066 253, T2DM= 136 042, T1DM= 18 240 (=60% tid hjärtinrakft, duration 20 år T1, 5 år T2



David A McAllister et al Circulation 2018;138:2774–2786..

Type 1 diabetes- new NDR-report, still increased CV- and mortality risk if CKD/CVD present!

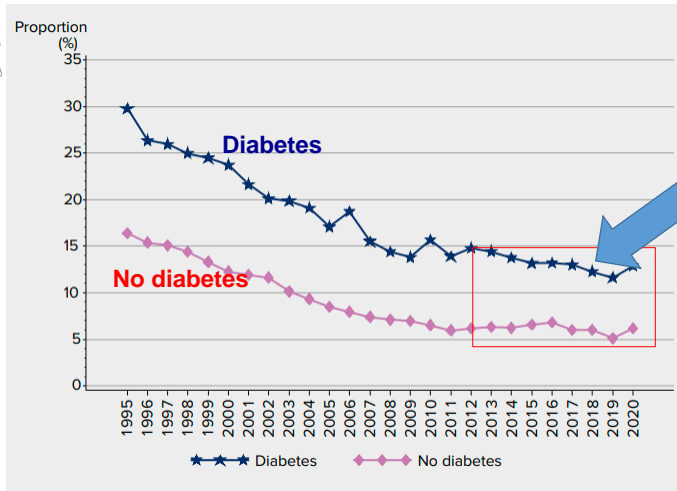
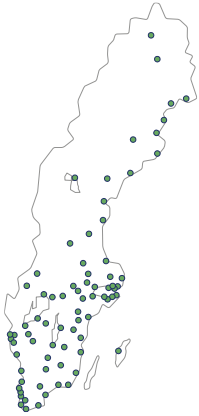
n=45,575 and compared with matched controls from the general population n=220,141
 Incidence rates from 2002 to 2019



Hallström S, et al, The Lancet Regional Health - Europe 2022;21: 100469

Prognos 1-årsdödlighet efter hjärtinfarkt

The SWEDHEART registret, 1-årsdödlighet efter AMI 1995-2020



Mer än 50% minskad dödlighet efter hjärtinfarkt

Finns en kvarstående överrisk vid diabetes!



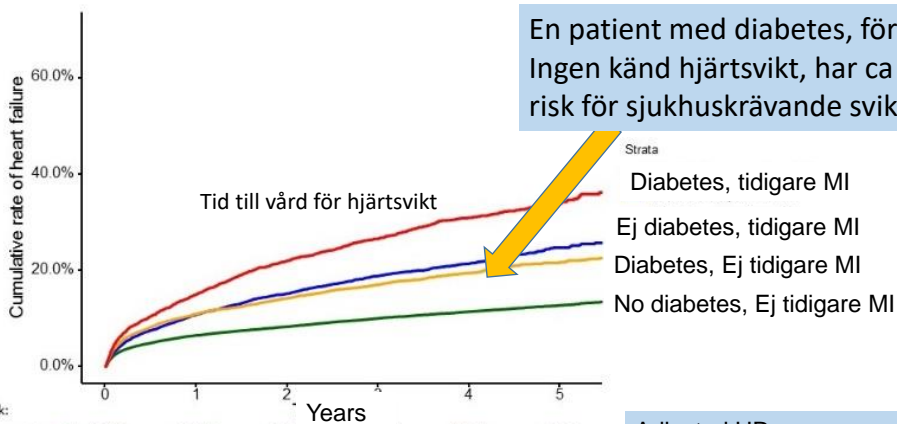
Annual report Swedeheart 2022

Annual report Swedeheart 2021
Ritsinger V et al EHJ prevention 2020 & abstract AHA 2015

Hur är långtidsrisken efter hjärtinfarkt?

Hög risk för hjärtsvikt efter AMI om diabetes

73 959 patienter med och utan diabetes åren 2012-2017 med AMI i SWEDHEART-registret



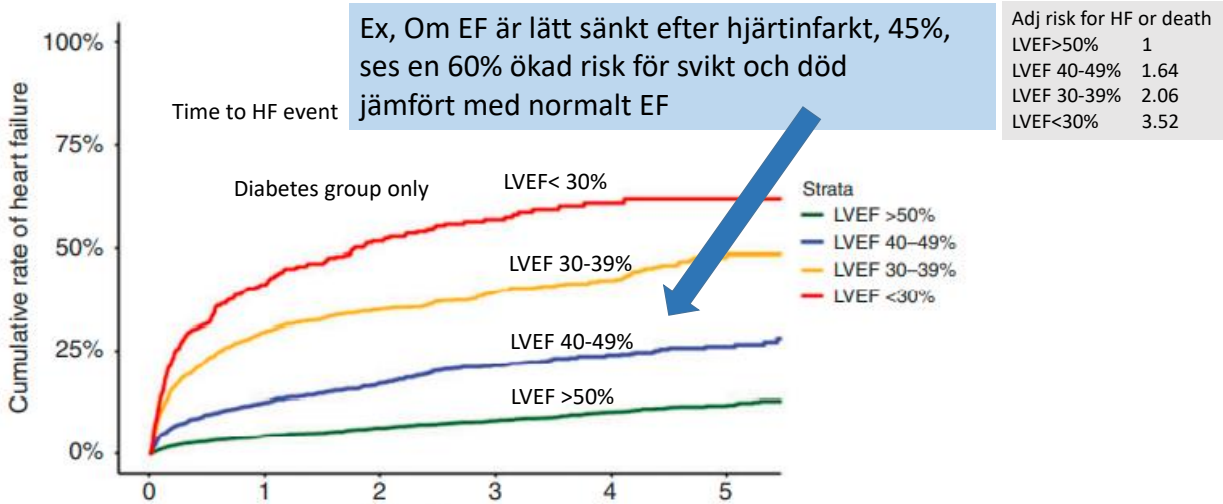
Numbers at risk:	0	1	2	3	4	5
No diabetes, no previous MI	46059	33726	25992	18592	11646	5250
No diabetes, previous MI	7797	5500	4173	2933	1891	833
Diabetes, no previous MI	10982	7364	5491	3793	2261	1004
Diabetes, previous MI	4388	2869	2046	1427	854	373

Adjusted HR	
First MI, no previous HF	1.48 [1.40-1.57]
First MI, LVEF ≥ 50%	1.56 [1.39-1.76]

Ritsinger et al, EHJ prevention 2020.

Heart failure event by echo-findings in diabetes after MI

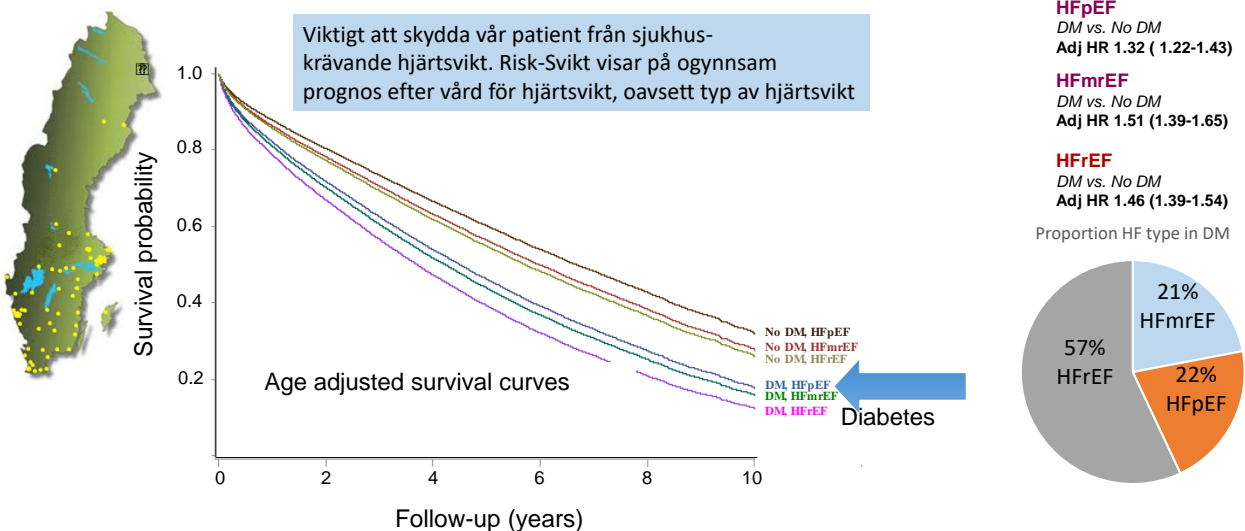
73 959 patients with and without diabetes 2012-2017 with AMI in the SWEDEHEART-registry



Ritsinger et al, EHJ prevention 2020.

Still dismal survival after HHF in Sweden 2003-2011

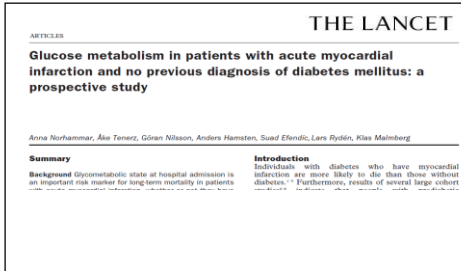
N=30 606, Diabetes in 25% (n=7487), Swedish Heart Failure registry
 HFmrE; EF=40-50%, HFrfEF; EF<40%, HFpEF; EF≥50%



Johansson Isabelle et al; Diab Vas Dis Res 2018

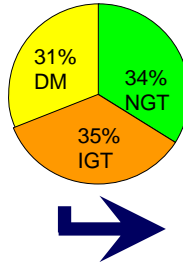
Glukosstörningar vanligt ≈ 60% av patienter med hjärtinfarkt om OGTT

OGTT 4-5 dagar efter infarkt

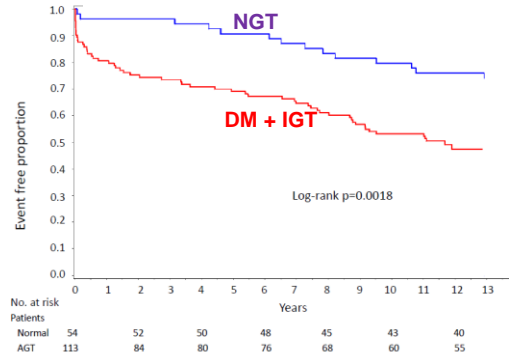


Norhammar et al Lancet 2002; 359: 2140

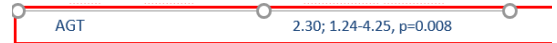
60%



10 års uppföljning
CV event; CV death, MI, stroke, heart failure

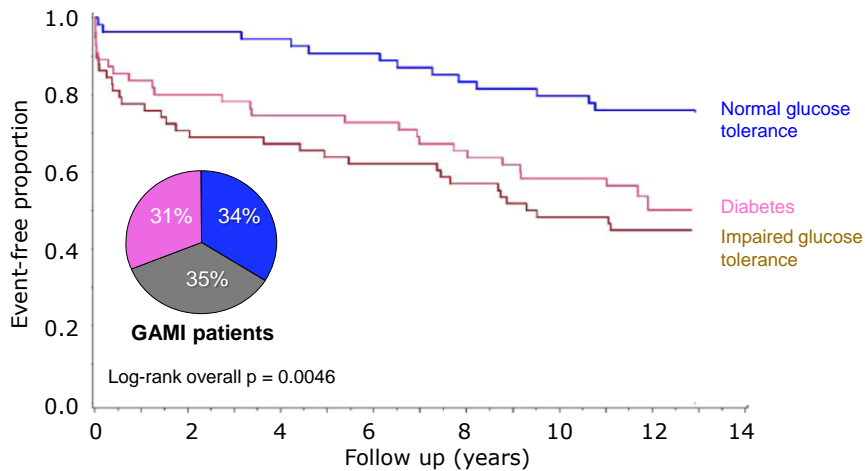


Ritsinger et al Diab Vas Dis Res 2014



Newly detected glucose abnormalities – at CV risk

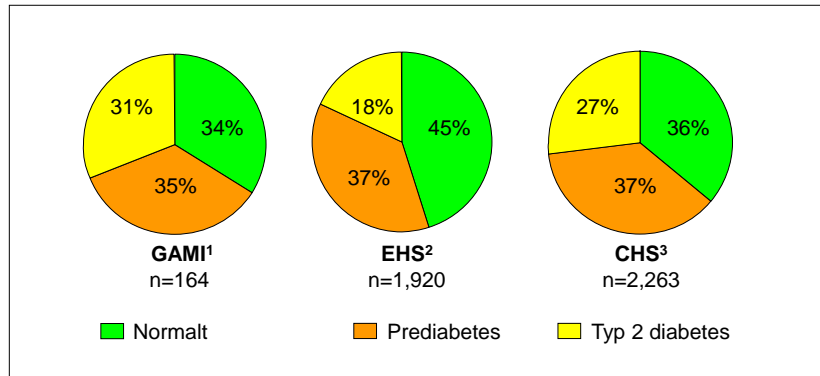
OGTT 4-5 days after AMI; GAMI – long-term follow up
First major event (death, MI, stroke or severe heart failure)



GAMI: Glucose abnormalities in patients with AMI.

Ritsinger et al. Diab Vasc Dis Res 2015; 12(1):23-32

Glucose disturbances are common (60-65%) in AMI Repeated results in Sweden, Europe, China.....



(1. Norhammar et al. Lancet. 2002;359:2140–4)

(2. Bartnik et al. Eur Heart J. 2004;25:1880–90)

(3. Hu et al. Eur Heart J. 2006;27:2573–9)

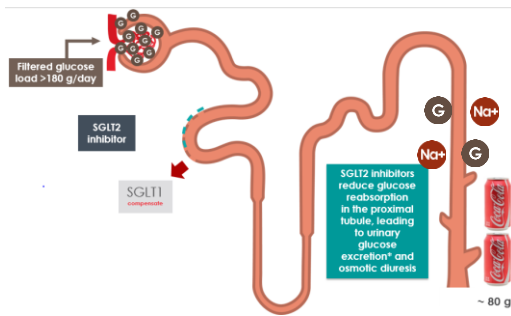
Diabetes och hjärtsjukdom

1. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget
2. Betydelsen av riskfaktor kontroll
3. Kvarstående kardiovaskulära problem
4. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

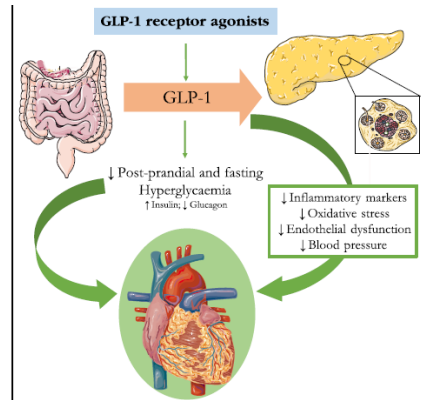
SGLT-2i

SGLT-2i and GLP1 RA – have different mechanism

SGLT-2i increases glucose and sodium excretion to urine



GLP1 RA stimulates insulin and inhibits glucagon secretion



Adopted and By courtesy from BI

Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75:1272–1277.

Ferranini E, Cell 2017 review

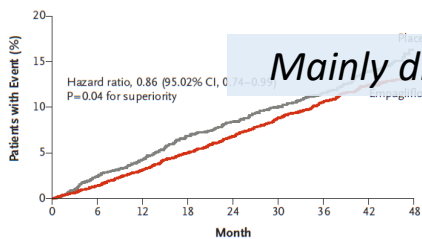
Hiddo J.L. Heerspink et al review; *Kidney International* (2018) 94, 26–39

Lotte Bjerre Knudsen *Frontiers in Endocrinology* April 2019

Daniel Drucker *Diabetes* 2018;67:1710–1719

MACE (primary endpoint- CV-death/MI/Stroke)

EMPGA-REG OUTCOME
N= 7020, 100% CVD

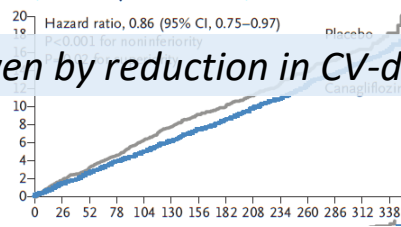


HR 0.86 (0.74-0.99)

Superiority p=0.04

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

CANVAS Program
N= 10142, 66% CVD

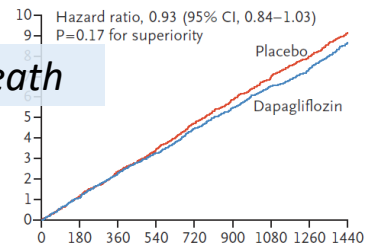


HR 0.86 (0.75-0.97)

Superiority p=0.02

Neal B et al. *N Engl J Med.* 2017

DECLARE TIMI-58
N= 17160, 40% CVD



HR 0.93 (0.84-1.03)

Superiority p=0.17

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

Mortality HR 0.68 (0.57-0.82)

Jämförelser mellan olika studier ska göras med försiktighet pga skillnader i studiedesign, population och inklusion/exklusions kriterier

Hospitalisation for heart failure and renal events

(Renal events; renal function, renal transplantation, renal death)

	Heart failure	Renal events
EMPGA-REG OUTCOME N= 7020, 100% CVD	HR 0.66 (0.50-0.85)	HR 0.61 (0.53-0.70)
CANVAS Program N= 10142, 66% CVD	HR 0.67 (0.52-0.87)	HR 0.60 (0.47-0.77)
DECLARE TIMI-58 N= 17160, 40% CVD	HR 0.73 (0.61-0.88)	HR 0.53 (0.43-0.66)

Fitchett D European Heart Journal (2016) 37, 1526
 Wanner N Engl J Med 2016;375:323-34.
 Neal B et al. N Engl J Med. 2017
 Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2018 Nov.10

Consistent robust
 significant reductions
 in HF and renal events

Jämförelser mellan olika studier ska göras med försiktighet pga skillnader i studiedesign, population och inklusion/exklusions kriterier

SGLT2-hämmare - ny hjärtsvikt medicin
 vid HFrEF och HFpEF, med eller utan
 diabetes

Chronic HFrEF; primary outcome

DAPA-HF 2019

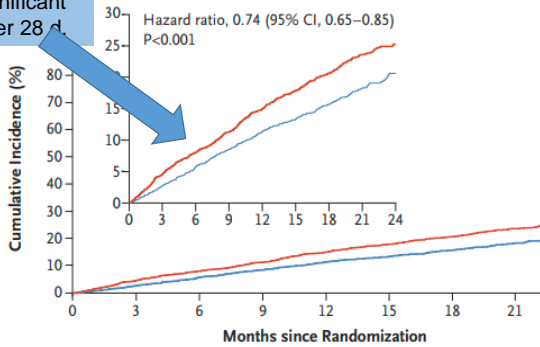
N=4744, LVEF ≤40%, NYHA 2-4, eGFR> 30 ml/min
 Primary outcome; CV-death + worse HF/urgent HF
 SGLT-2i 10 mg dapagliflozin vs placebo
 Mean age 66, mean EF 31%

EMPEROR-Reduced 2020

N=3730, LVEF ≤40%, NYHA 2-4, eGFR>20ml/min
 Primary outcome; CV-death + worse HF
 SGLT-2i 10 mg empagliflozin vs placebo
 Mean age 67, mean EF 27%

Fast effect significant after 28 d

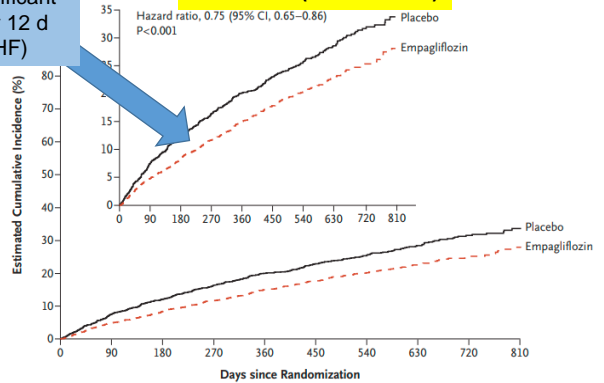
HR 0.74 (0.65-0.85)



J.J.V. McMurray, NEJM 2019

Significant after 12 d (all HF)

HR 0.75 (0.65-0.86)



M. Packer, NEJM 2020 & M Packer Circulation 2021

HFpEF/HFmrEF; primary outcome

EMPEROR-preserved 2021

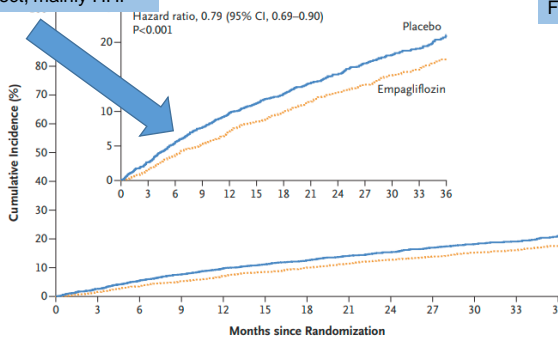
N=5998, LVEF >40%+ structural HF, NYHA 2-4, eGFR> 19 ml/min
 Primary outcome; CV-death + hosp HF
 SGLT-2i empagliflozin 10 mg vs placebo
 Mean age 72, mean EF 54.3%, mean follow-up 26.2 months

DELIVER 2022

N=6263, LVEF >40%+ structural HF, NYHA 2-4, eGFR> xx ml/min
 Primary outcome; CV-death + hosp HF+ urgent HF
 SGLT-2i dapagliflozin 10 mg vs placebo
 Mean age 72, mean EF 54%, mean follow-up 2.3 yr.

HR 0.79 (0.69-0.90)

Fast effect, mainly HHF

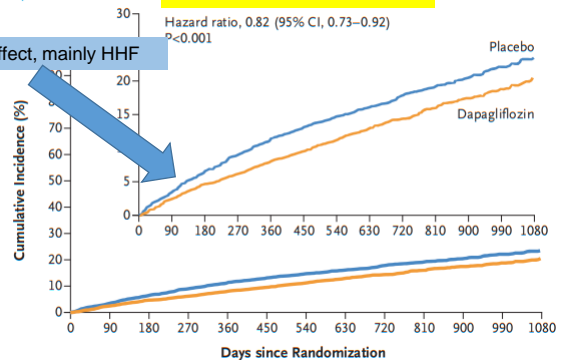


S.D. Anker et al, NEJM 2021

HR 0.82 (0.73-0.92)

A Primary Outcome

Fast effect, mainly HHF



S.D. Solomon et al, NEJM 2022

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Guidelines for HFrEF (EF≤40%)

Management of HFrEF



Ny strategi

- 4 klasser basbehandling
- Starta lågdos alla snabbt
- Ej långsam sekventiell titrering
- Ändå viktigt nå måldoser på sikt

Mål

1. Minska total död
2. Minska ny svikthospitalisering
3. Förbättra symptom och livskvalitet

Theresa A. McDonagh et al, ESC guidelines on HF, EHJ 2021

Diabetes och hjärtkärlsjukdom

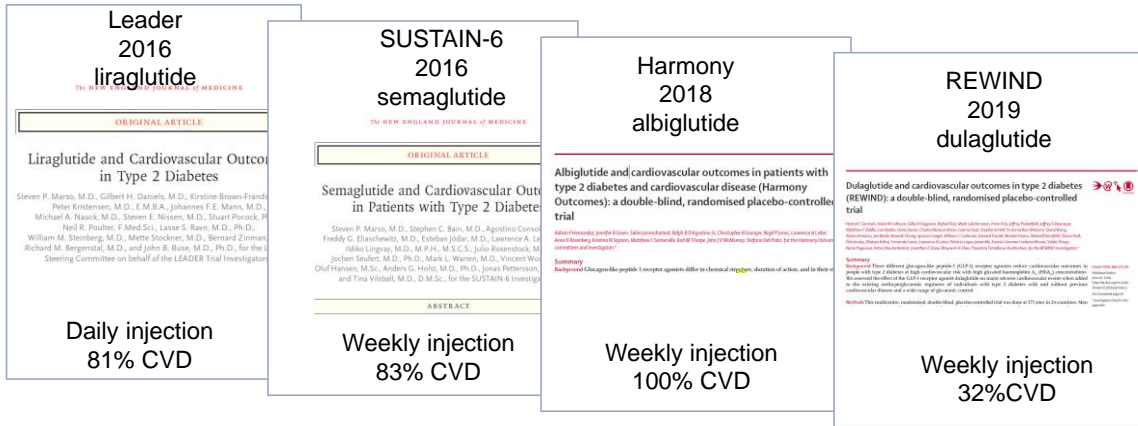
1. Kardiovaskulär risk – trender och dagsläget
2. Betydelsen av riskfaktor kontroll
3. Kvarstående kardiovaskulära problem
4. Nya möjligheter – kardiovaskulära utfallsstudier

SGLT-2i

GLP-1 RA

GLP1-RA; 4 major CVOT trials CV-preventive effects

Different modified GLP-1 RA



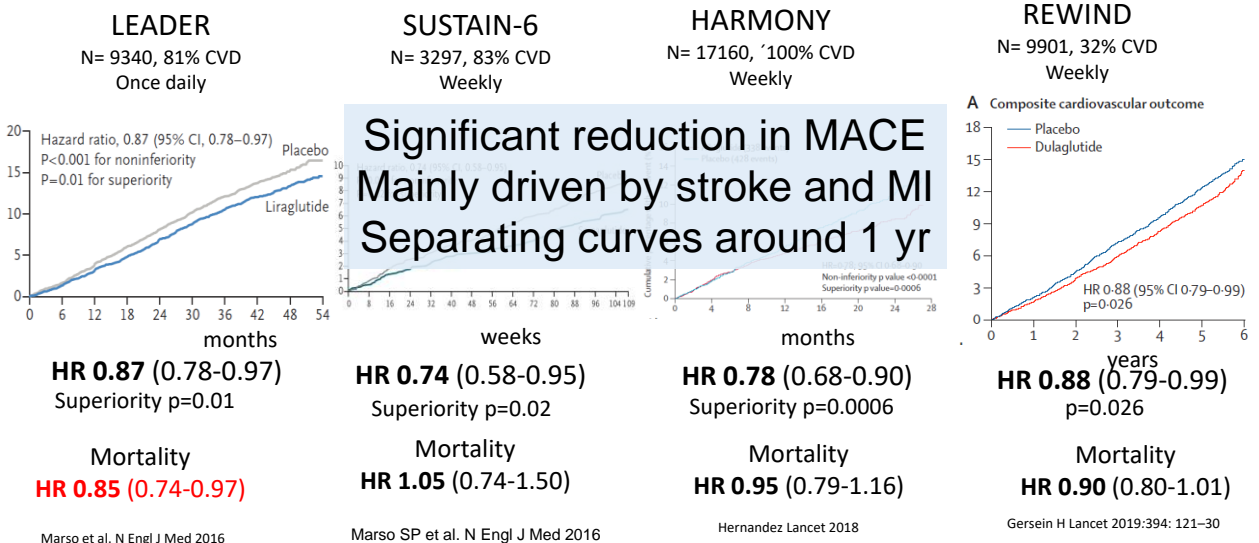
Marso et al. N Engl J Med 2016

Marso SP et al. N Engl J Med 2016

Hernandez Lancet 2018

Gersein H Lancet 2019:394: 121-30

MACE (primary endpoint)



Marso et al. N Engl J Med 2016

Marso SP et al. N Engl J Med 2016

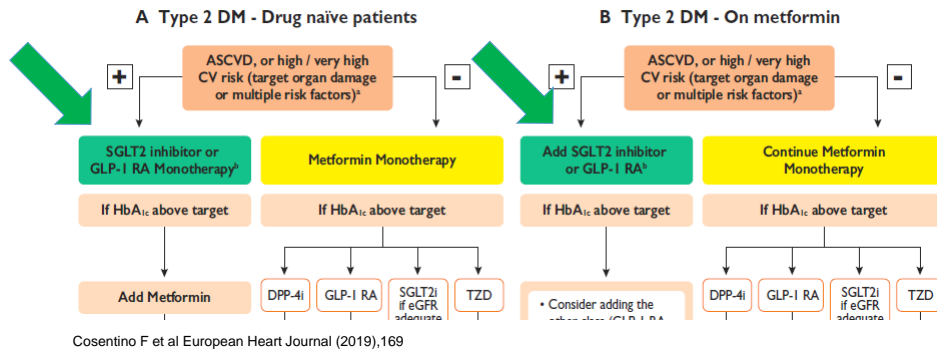
Hernandez Lancet 2018

Gersein H Lancet 2019:394: 121-30

Jämförelser mellan olika studier ska göras med försiktighet pga skillnader i studiedesign, population och inklusion/exklusions kriterier

ESC guidelines; Diabetes, Prediabetes & Cardiovascular Disease September 2019

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






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 hjärtkärlsjukdom 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 ordinerars oavsett HbA_{1c} nivå
- att till patienter med typ 2 diabetes och hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion 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 denna 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

23 april 2020, www.dagensdiabetes.se

Konsensus diabetes-hjärtriktlinjer T2DMSFD och Kardiologföreningen



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 hjärtkärlsjukdom 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 vänsterkammarmfunktion bör behandling med SGLT-2 hämmare primärt övervägas, oavsett HbA_{1c} nivå.
- att personer som diagnostieras 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 denna 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 kardiovaskulär skyddande effekt som tillägg till metformin

23 april 2020, www.dagensdiabetes.se
Konsensus diabetes-hjärtriktlinjer T2DMSFD och Kardiologföreningen

Exempel
1. Hjärtinfarkt
2. Metformin
3. EF 45%
Lägg till hjärtskydd
SGLT2i /GLP-1RA

Exempel
1. Hjärtsvikt
Lägg till SGLT2i

Sammanfattning

- Diabetes typ 2 medför fortfarande ökad risk för hjärtkärlsjukdom och död
- Prediabetes och graviditetsdiabetes medför ökad hjärtkärlrisk
- Prevention är möjligt! Om god multifaktoriell riskfaktor kontroll, men räcker ej alltid
- Förändrat komplikationsmönster vid diabetes då fler överlever hjärtinfarkt, fler hinner få hjärtsvikt och njursvikt.... och demens, förmaksflimmer!
- SGLT2-hämmare förhindrar hjärtsvikt och skyddar mot försämrad njursjukdom samt förlänger liv och minskar hjärtkärldöd
- GLP-1 RA skyddar mot nya hjärtkärlhändelser hos de med etablerad hjärtkärlsjukdom/hög risk, ffa skyddas mot ateroskleroshändelser!

Tack för att ni lyssnat!

Anna Norhammar,

Professor cardiology
Cardiology Unit, Department of Medicine
Karolinska Institutet, Stockholm
Senior consultant Capio S:t Görans hospital
Sweden



Reported side effects of SGLT-2i in trials

SGTL-2i in T2 DM

	Active group
• Diabetic Ketoacidosis	0.1-0.6%
• Genital infections	6.4%-35/1000
• Amputation?	1.9%-6.3/1000*
• Fractures?	3.8%-15/1000*

*2-folded in CANVAS-Program, not in CREDENCE nor EMPA-REG OUTCOME or DECLARE TIMI 58

Marso et al. N Engl J Med 2016
Marso SP et al. N Engl J Med 2016
Hernandez Lancet 2018
Gersein H Lancet 2019;394: 121-30

SGTL-2i in HFrEF (Emperor-reduced)

	Active group
• Ketoacidosis	0%
• Hypoglycemi	
No DM	0.7%
DM	2.2%
• Genital infections	1.7%*
• UVI	4.9%
• Hypotension	9.4%
• Symptomatic hypotens.	5.7%
• Volume depletion	10.6%

*Only genital infections more common in active arm

M. Packer, NEJM 2020 supplement

eGFR inclusion criteria in different SGLT-2i trials

		eGFR (inclusion)
T2DM	EMPAREG-outcome	≥ 30 mL/min
T2DM	CANVAS-program	≥ 30 mL/min
T2DM	DECLARE-TIMI 58	≥ 60 mL/min
T2DM+ CKD	CREDESCENCE	≥30 to <90 mL/min/
HFrEF	DAPA-HF	≥ 30 mL/min
HFrEF	EMPEROR-reduced	≥ 20 mL/min, no dialysis at inclusion
CKD	DAPA-CKD	25 to 75 ml/min
HFpEF	EMPEROR-preserved	> 20 m/min

In addition in diabetes.....

GLP-1 RA studied to eGFR 15 ml/min (exclusion criteria in REWIND)

Flera studier pågår!

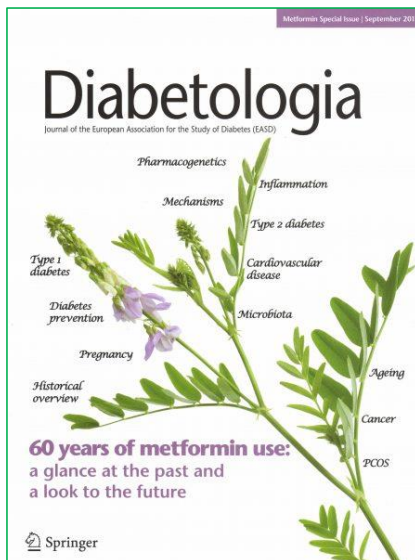
SGLT2i	vid njursvikt AMI + svikt, DM and noDM AMI + svikt, no DM	EMPA-KIDNEY EMPACT MI DAPA-MI
GLP1 RA	övervik+ CVD T2DM + CVD	SELECT SOUL (oralt GLP-1RA)
GLP1 RA/GIP tirzepatide vs dulaglutide	T2 diabetes+ CVD	SURPASS-CVOT
SGLT2 vs metformin T2, ej cvd		SMARTTEST RRCT
Metformin vs standard , AMI+ prediabetes		MIMET (Sverige)
Metformin vs standard CVD + prediabetes		VA-IMPACT (USA)



The **M**ycardial **I**nfarction and new treatment with **Met**formin study (MIMET) - a registry based randomised controlled trial

Diabetologia highlight of Metformin

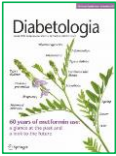
Galega officinalis Goat's rue



- 1772 *Galega officinalis* – use to treat diabetes
- 1878 Synthesis of biguanide (Rathke)
- 1918 Guanidine lowers blood glucose in animals
- 1929 Metformin and biguanides lower glucose in animal
- 1930 Less metformin research due to insulin
- 1947 Biguanides anti-malaria, lowers glucose
- 1950 Biguanides in influenza, lowers glucose
- 1957 Jean Sterne publication metformin in diabetes
- 1958 Metformin introduced in UK and Europe
- 1977 Phenformin withdrawn lactacidosis
- 1994 Metformin approved in USA
- 1998 UKPDS metformin in T2D prevents complications
- 2002 DPP study prevent diabetes
- 2005 All guidelines first-line diabetes treatment
- 2008 Long-term UKDPS – CV effects
- 2011 Metformin included in WHO's essential medicines list

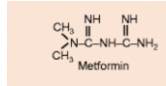
Bailey et al Diabetologia September 2017, Volume 60, Issue 9

Pros and cons with Metformin



Reduction in hepatic glucose synthesis – mechanisms not exactly known

- Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK)
- Inhibition of electron transport in mitochondrial respiratory Complex I



Con/side effects

- Lactic acidosis
- B-12 deficiency
- CV-efficacy is lacking



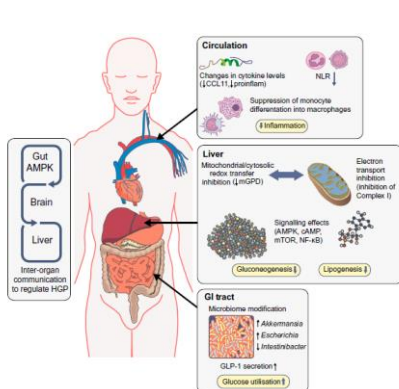
Pro/Favorable effects

- Reduces hepatic glucose production
- Reduce insulin resistance
- Increase peripheral muscle sensitivity
- Reduce insulin levels and glucose levels
- Weight loss/neutral
- Reduce hs-CRP, decrease PAI-1, fibrinogen
- Observational: reduce cancer
- RCT: prevents diabetes, microvascular dis.
- Mice; prolong life 40%
- Cheap
- Side effects known

Diabetologia September 2017, Volume 60, Issue 9



Metformin multipla effekter



↓
 Glukos
 Inflammation
 PAI-1, fibrinogen
 Vikt
 Blodtryck

↑
 Insulinkänslighet
 Perifert glukosupptag
 Ökad livslängd hos möss

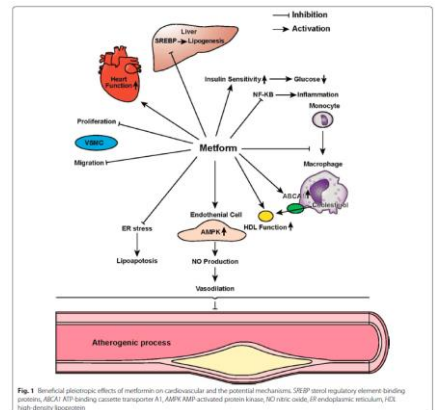
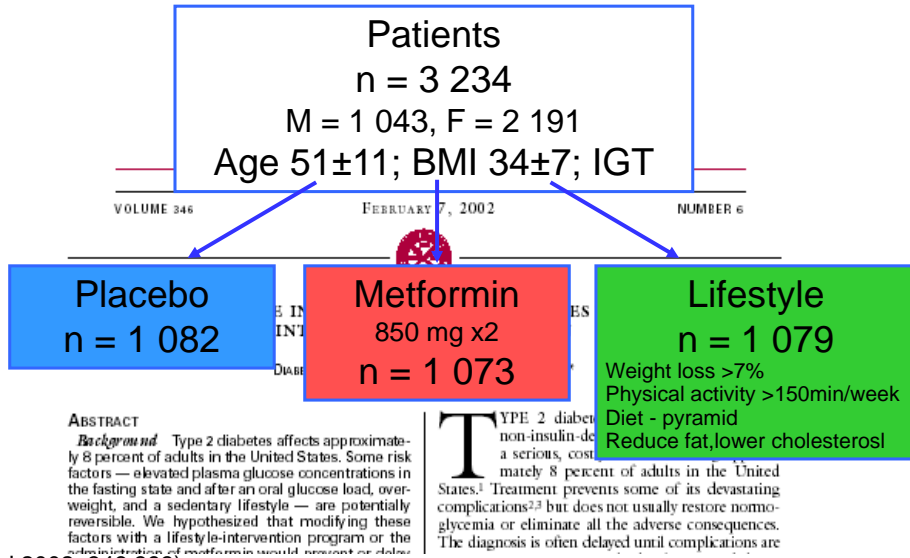


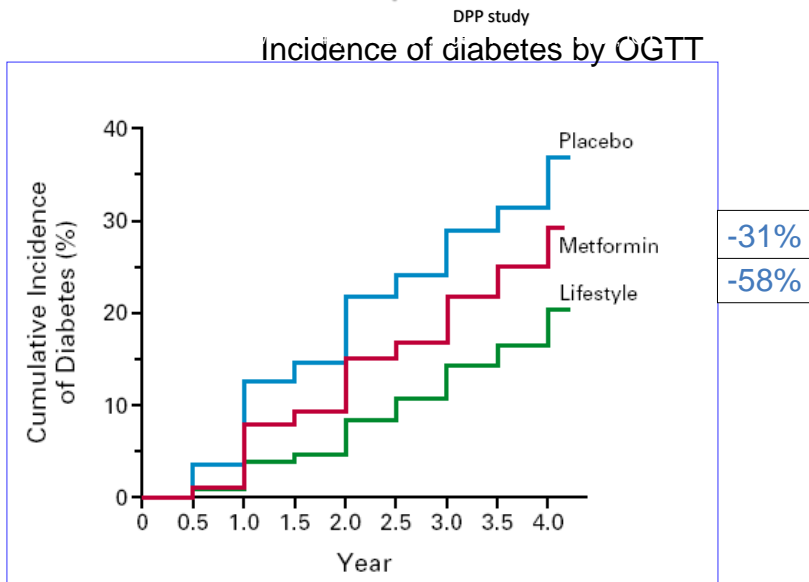
Fig. 1. Beneficial pleiotropic effects of metformin on cardiovascular and the potential mechanisms. SREBP steroid regulatory element binding protein, mTOR mammalian target of rapamycin, AMPK AMP-activated protein kinase, NO nitric oxide, HSL endothelium-specific lipase, HDL high-density lipoprotein.

Rena et al Diabetologia (2017) 60:1577–1585, Luo et al. Cardiovasc Diabetol (2019) 18:54

Metformin prevents diabetes



Metformin prevents diabetes

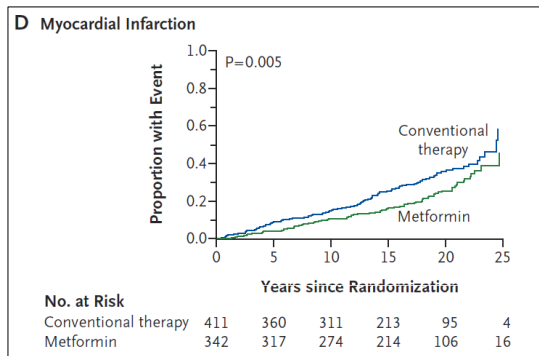


Metformin prevents CV-event in UKPDS

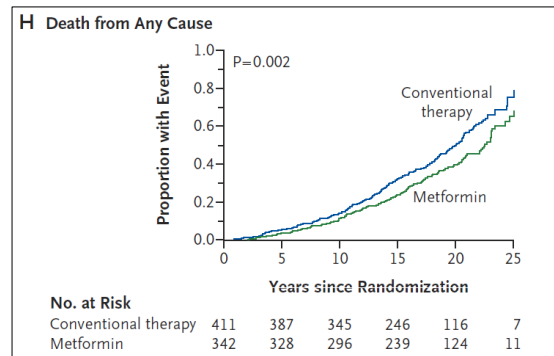
New T2 diabetes, RCT Conventional (diet) vs intense (metformin n=349) yr;1977-1991

10-year follow-up, and still at 40-year (EASD 2022)

Myocardial infarction reduced by 33%, p=0.005



Death reduced by 27%, p=0.002



Holman R. N Engl J Med 2008;359:1577-89.



Syfte

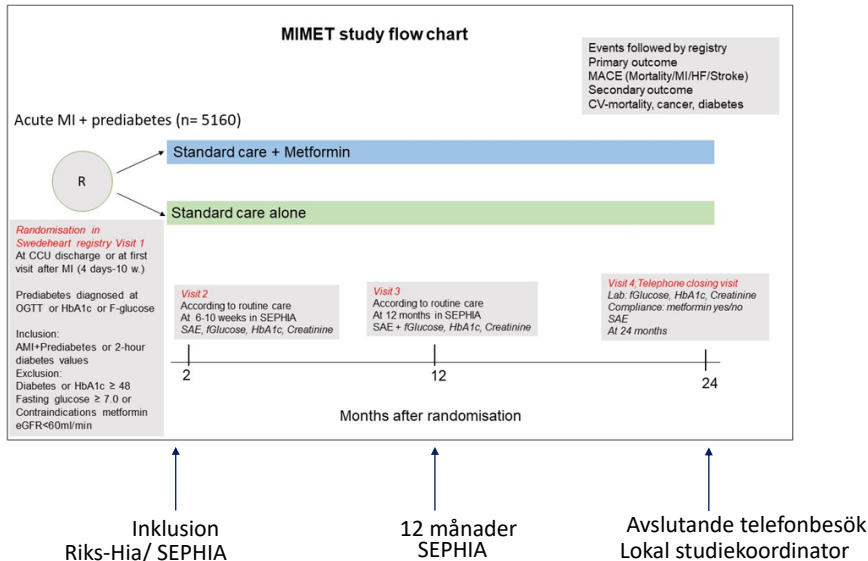


Att undersöka om metformin minskar risken att insjukna i ny hjärtkärllhändelse och ökar överlevnaden efter en hjärtinfarkt hos patienter med förstadium till diabetes



MIMET

MIMET flödesschema



Event i register:
SWEDEHEART,
Nationella patient-
registret,
Dödsorsaksregistret



MIMET

Inklusionskriterier



- Patient med akut hjärtinfarkt
- 18-80 år med svenskt personnummer
- Nydiagnostiserad prediabetes:
 - a. HbA1c 42-47 mmol/mol eller
 - b. Kapillärt eller venöst fasteblodsocker 6.1-6.9 mmol/L eller
 - c. OGTT 2-timmarsvärde kapillärt socker 8.9-12.1 mmol/L eller
 - d. OGTT 2-timmarsvärde venöst socker 7.8-11.0 mmol/L
 - e. HbA1c $<$ 48 mmol/mol och OGTT 2-timmarsvärde kapillärt socker $>$ 12.1 mmol/L eller
OGTT 2-timmarsvärde venöst socker $>$ 11.0 mmol/L
- Signerat samtycke



MIMET

Exklusionskriterier



- Typ 1 diabetes
- Känd typ 2 diabetes
- Indikation för glukossänkande läkemedel
- Allvarlig annan sjukdom med kort förväntad överlevnad
- Njursvikt (eGFR <60ml/min)
- Leversvikt
- Malignitet det senaste året
- Alkohol- eller drogmissbruk
- Graviditet/amning
- Tidigare sjukhusvårdad för laktacidosis
- Oförmögen att delta i enlighet med studieprotokollet



MIMET

Primära och sekundära utfallsmått

Rapporterade i SWEDEHEART, nationella patientregistret och dödsorsaksregistret



Primärt utfallsmått

Tid till större kardiovaskulär händelse, första av

- Total död
- Hjärtinfarkt
- Hjärtsvikt
- Stroke

Sekundära utfallsmått

1. CV död (*huvuddiagnos hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke*)
2. Total död, hjärtinfarkt, stroke och revaskularisering*
3. Total död
4. CV död
5. Hjärtinfarkt
6. Stroke
7. Hjärtsvikt
8. Ny cancerdiagnos
9. Initiering av annan glukossänkande behandling än metformin*
10. Diabetes diagnos***

*CABG eller PCI >4 månader efter index hjärtinfarkt

** Från läkemedelsregistret

*** Från läkemedelsregistret och nationella patientregistret