

# BİRLİKTE GİDİLECEK DAHA ÇOK YOLUMUZ VAR

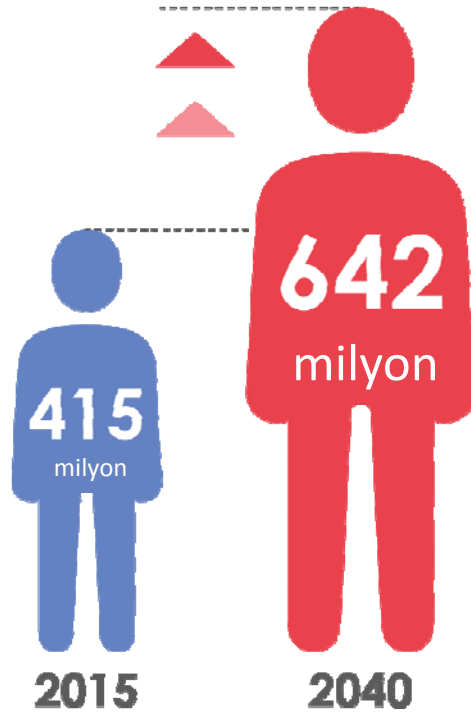
**Doç. Dr. Hasan Aydın**

**Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi**

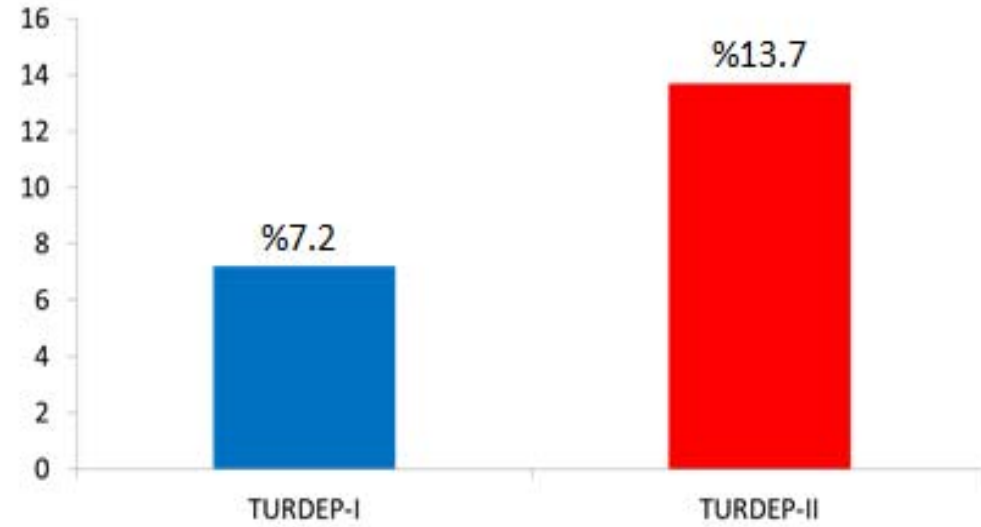
**Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.**

# T2D sıklığı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de artmaktadır.

## Dünyada<sup>1</sup>



## Türkiye’de<sup>2</sup>

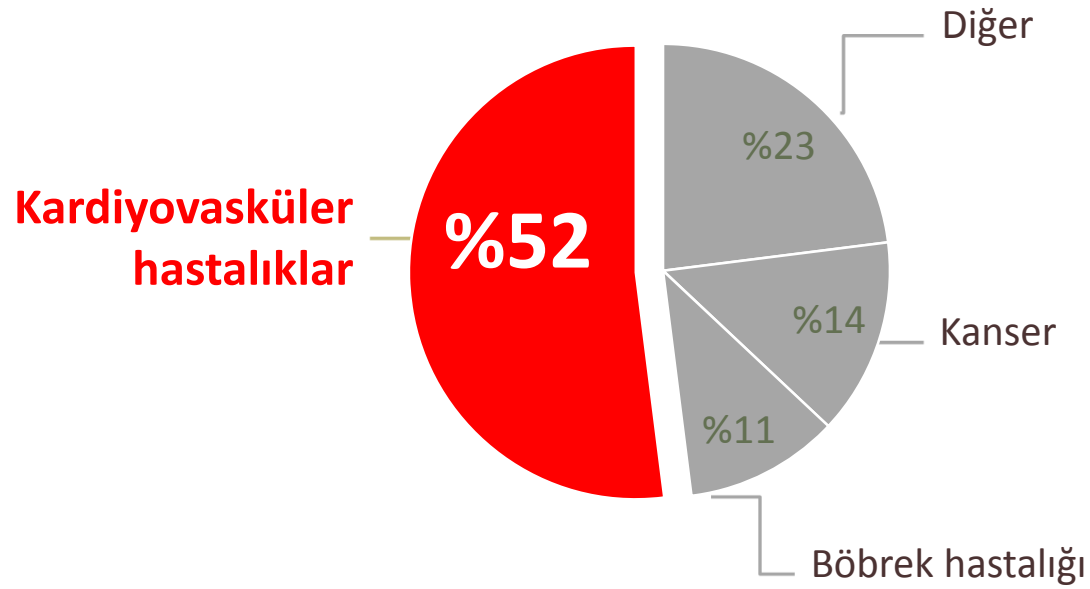


TURDEP (The Turkish Epidemiology Survey of Diabetes, Hypertension, Obesity and Endocrine Disease)  
TURDEP-I (1997-1998); TURDEP-II (2010)

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF DIABETES ATLAS*. 7. BASKI. 2015; WWW.IDF.ORG/DIABETESATLAS (ERİŞİM: 15 ARALIK 2015)

2. SATMAN ET AL: *DIABETES CARE* 25: 1551-1556, 2002; SATMAN ET AL: *EUR J EPIDEMIOLOG* 28: 169-180, 2013

## T2D'de en sık ölüm nedeni KV hastalıklardır.<sup>1,2</sup>



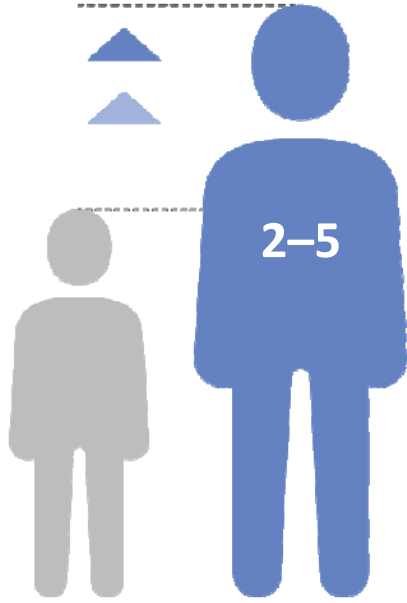
MEAN FOLLOW-UP WAS 9.4 YEARS FOR MEN AND 9.8 YEARS FOR WOMEN; N=709

CV, CARDIOVASCULAR; T2D, TYPE 2 DIABETES

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF DIABETES ATLAS. 7TH EDN. 2015. WWW.IDF.ORG/DIABETESATLAS (ACCESSED MAR 2016);

2. MORRISH NJ ET AL. DIABETOLOGIA 2001;44 SUPPL 2:S14

# Diyabet KY gelişme riskini artırır ve KY prognozunu kötüleştirir.



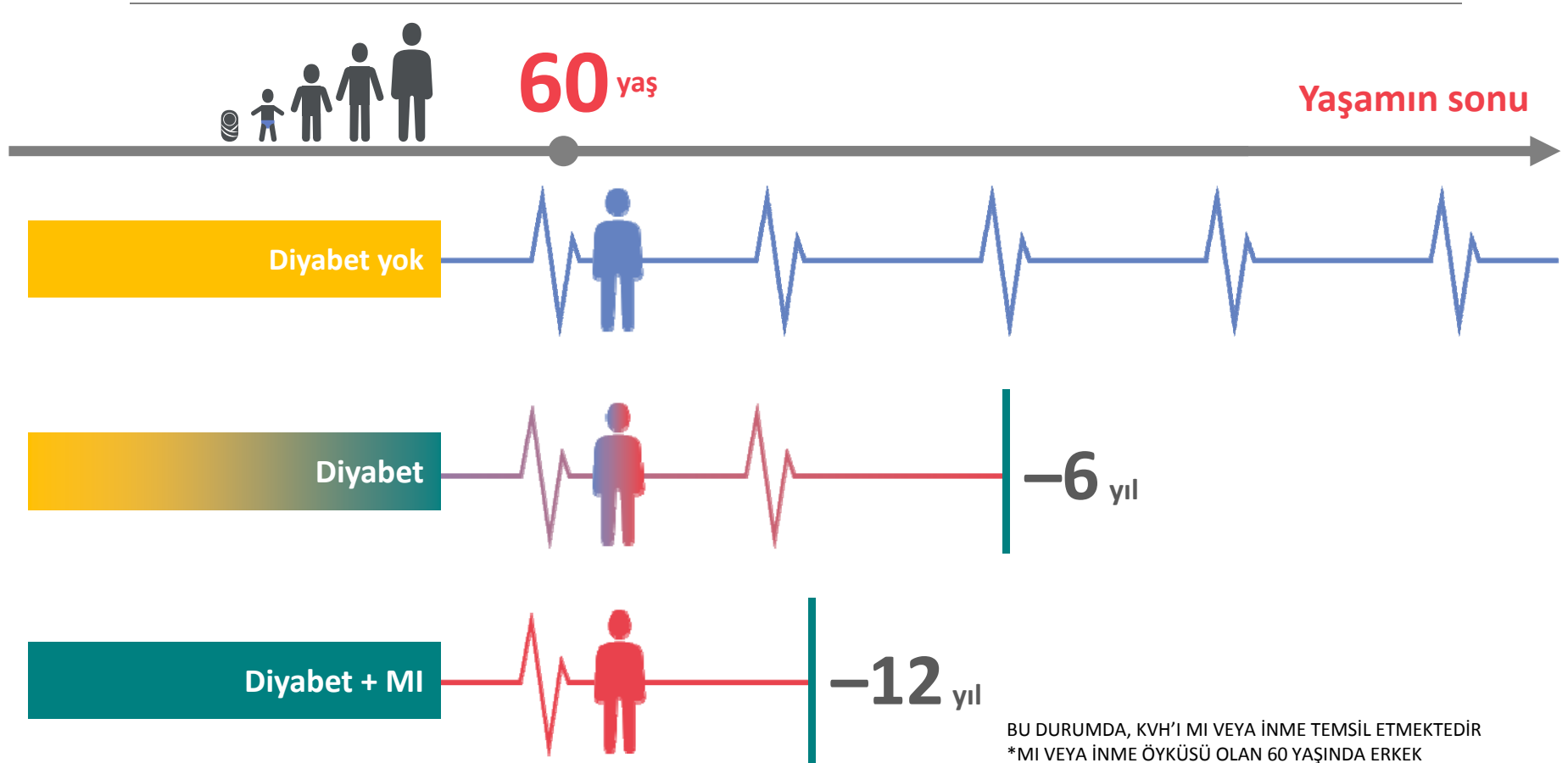
Diyabetli kişilerde **KY gelişmesi riski 2-5** kat daha yüksektir<sup>1</sup>



Diyabet, KY'si olanlarda **KV ölüm** ve tüm nedenlere bağlı mortalite olasılığını **%60-80** yükseltir<sup>2,3\*</sup>

\*İki klinik çalışmaya dayanan verilerden sentezlenmiştir – detaylar için notlara bakınız  
KV, KARDİOVASKÜLER; KY, KALP YETMEZLİĞİ

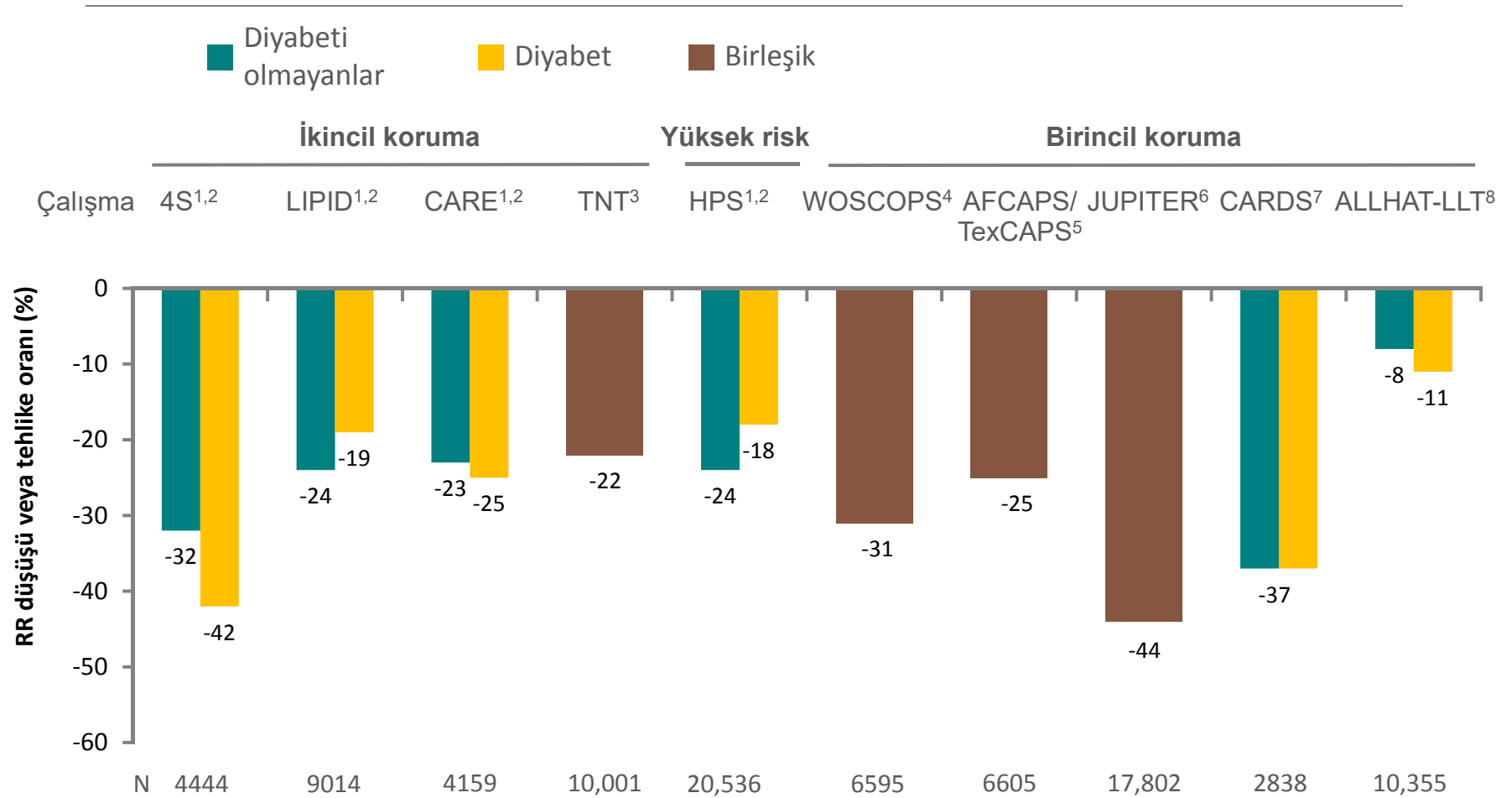
# Diyabet + KVH birlikteliğinde yaşam beklentisi ~12 yıl düşmektedir.\*



BU DURUMDA, KVH'I MI VEYA İNME TEMSİL ETMEKTEDİR  
\*MI VEYA İNME ÖYKÜSÜ OLAN 60 YAŞINDA ERKEK  
KVH, KARDİOVASKÜLER HASTALIK; MI, MİYOKARD ENFARKTÜSÜ  
THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. JAMA 2015;314:52



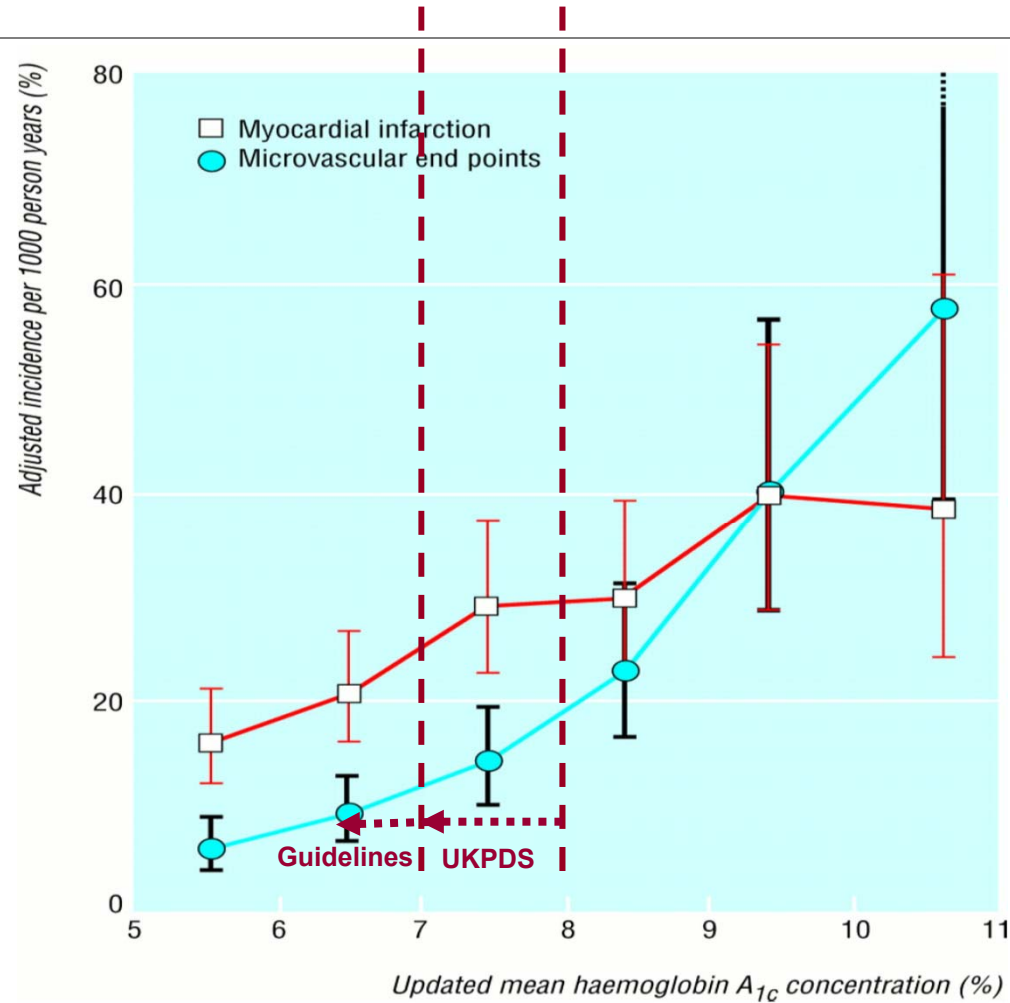
# Statin tedavisinin KV riski düşürücü etkisi kanıtlanmıştır.



1. RYDÉN L VE ARK. *EUR HEART J* 2007;28:88; 2. LIBBY P. *J AM COLL CARDIOL* 2005;46:1225; 3. LAROSA JC VE ARK. *N ENGL J MED* 2005;352:1425; 4. SHEPHERD J VE ARK. *N ENGL J MED* 1995;333:1301; 5. DOWNS JR VE ARK. *JAMA* 1998;279:1615; 6. RIDKER PM VE ARK. *N ENGL J MED* 2008;359:2195; 7. COLHOUN HM VE ARK. *LANCET* 2004;364:685; 8. ALLHAT-LLT. *JAMA* 2002;288:2998

# 2000'li yılların başında diyabetik hastalarda kan şekeri ve vasküler risk

KILAVUZLARIN  
ÖNERDİĞİ: HbA<sub>1c</sub>  
< 7.0%

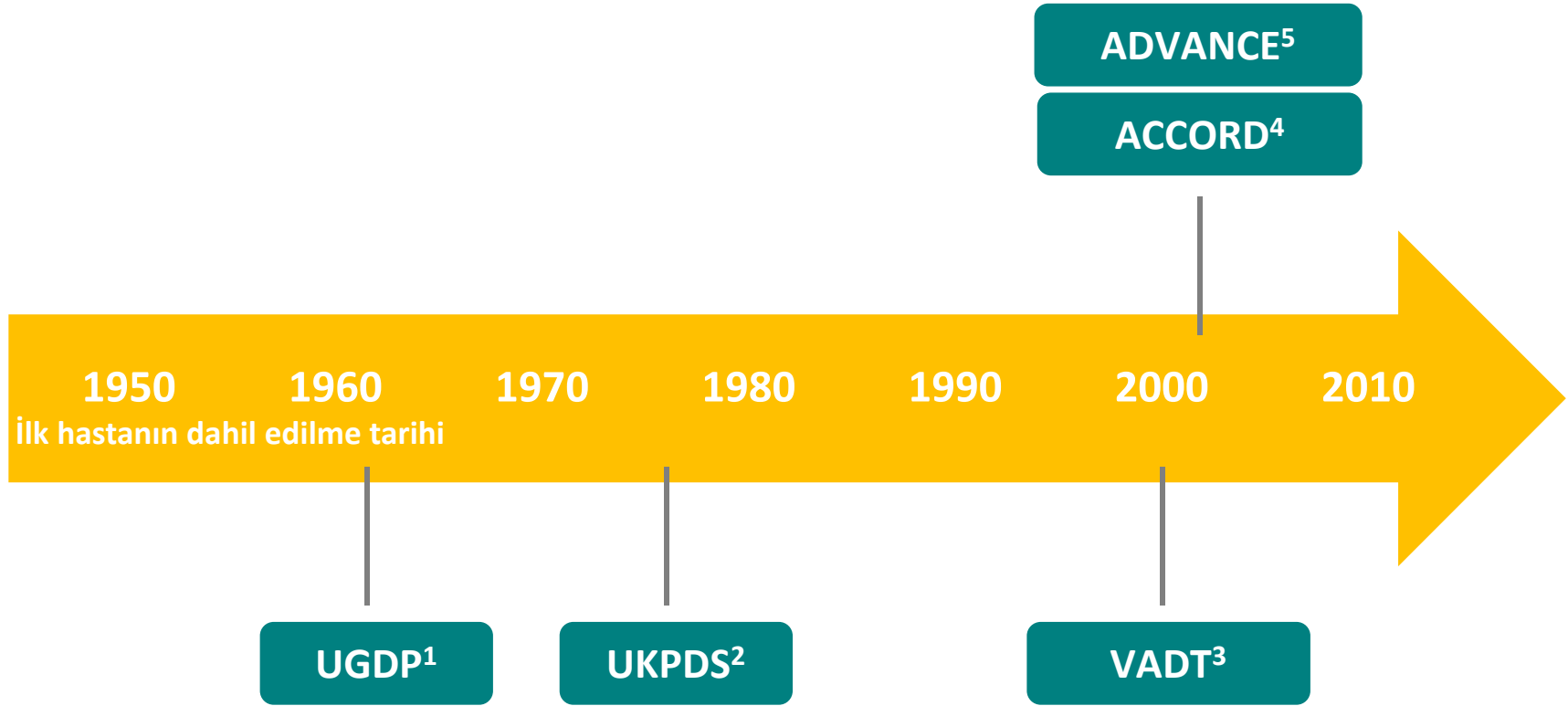




## HbA1c – Ne Kadar Düşük Seviye ?



# T2D KV Sonlanım Çalışmaları (CVOTs): Yoğun vs. standart glisemik kontrol



1. MEINERT CL VE ARK. *DİABETES* 1970;19(SUPPL):789; 2. UKPDS 33. *LANCET* 1998;352:837; 3. DUCKWORTH W VE ARK. *N ENGL J MED* 2009;360:129;  
4. GERSTEIN HC VE ARK. *N ENGL J MED* 2008;358:2545; 5. PATEL A VE ARK. *N ENGL J MED* 2008;358:2560

## CVOTs: miV komplikasyonlar üzerindeki faydalar doğrulanmıştır ancak MaV komplikasyonlar ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.

Çalışma <sup>1</sup>	Bazal HbA1c Kontrol vs yoğun	Başlangıçtaki ortalama diyabet süresi (yıl)	Mikrovasküler	KVH	Mortalite			
UKPDS	%9→ %7.9 vs %7	Yeni tanı almış	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD <sup>1-3</sup>	%8.3→ %7.5 vs %6.4	10.0	↓*	↔	↔	↔	↔	↑
ADVANCE	%7.5→ %7.3 vs %6.5	8.0	↓	↔*	↔	↔	↔	↔
VADT	%9.4→ %8.4 vs %6.9	11.5	↓	?	↔	↓	↔	↔

■ Uzun dönem takip<sup>1,4,5</sup>

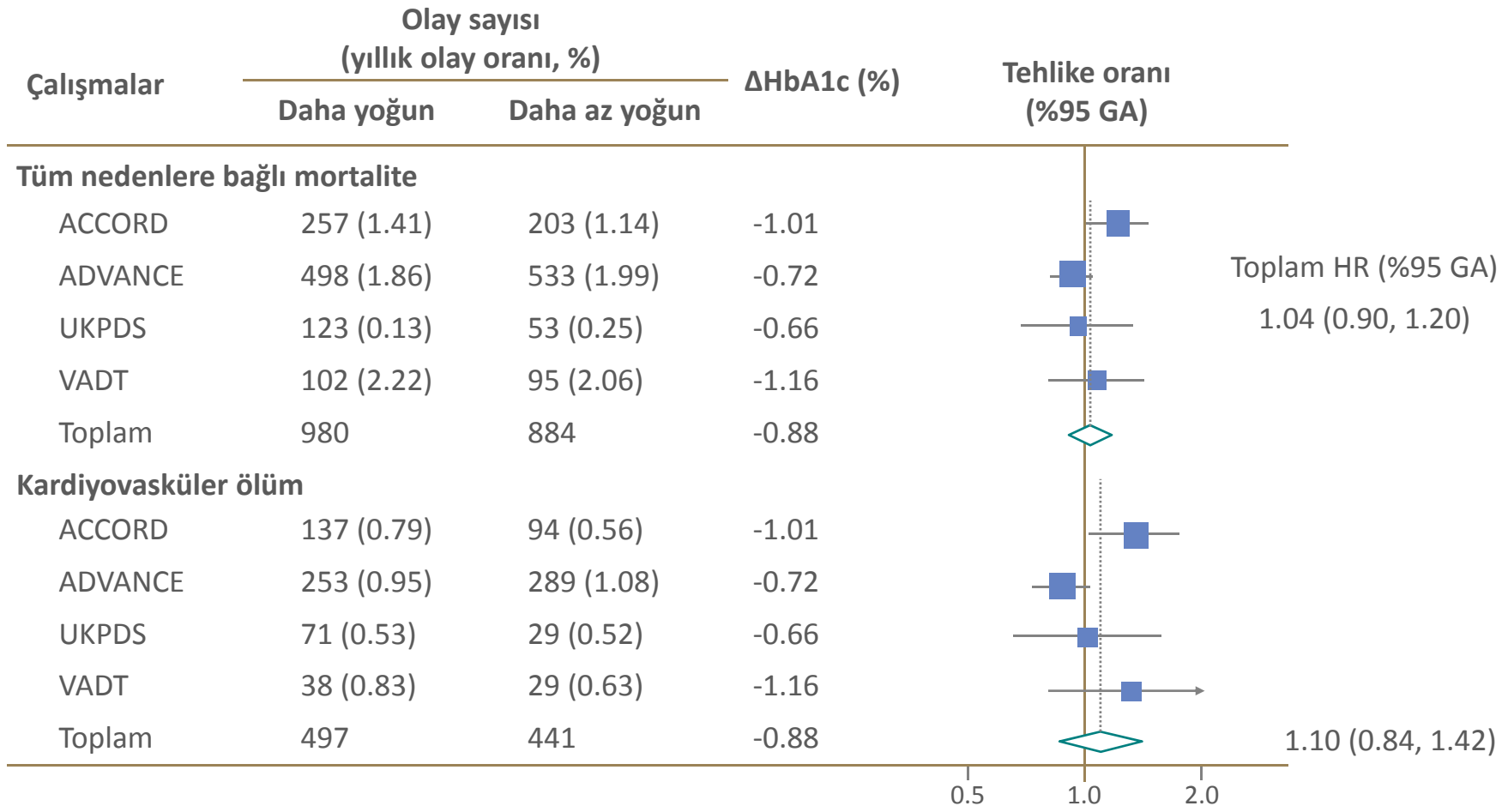
\*BİRİNCİL MİKROVASKÜLER KOMPOZİTTE DEĞİŞİM YOK ANCAK MİKRO/MAKROALBÜMİNÜRİDE ANLAMLI AZALMALAR<sup>2,3</sup>

\*\*MAJÖR KLİNİK MİKROVASKÜLER OLAYLARDA DEĞİŞİM YOK ANCAK ESRD'DE ANLAMLI AZALMA (P=0.007)<sup>5</sup>

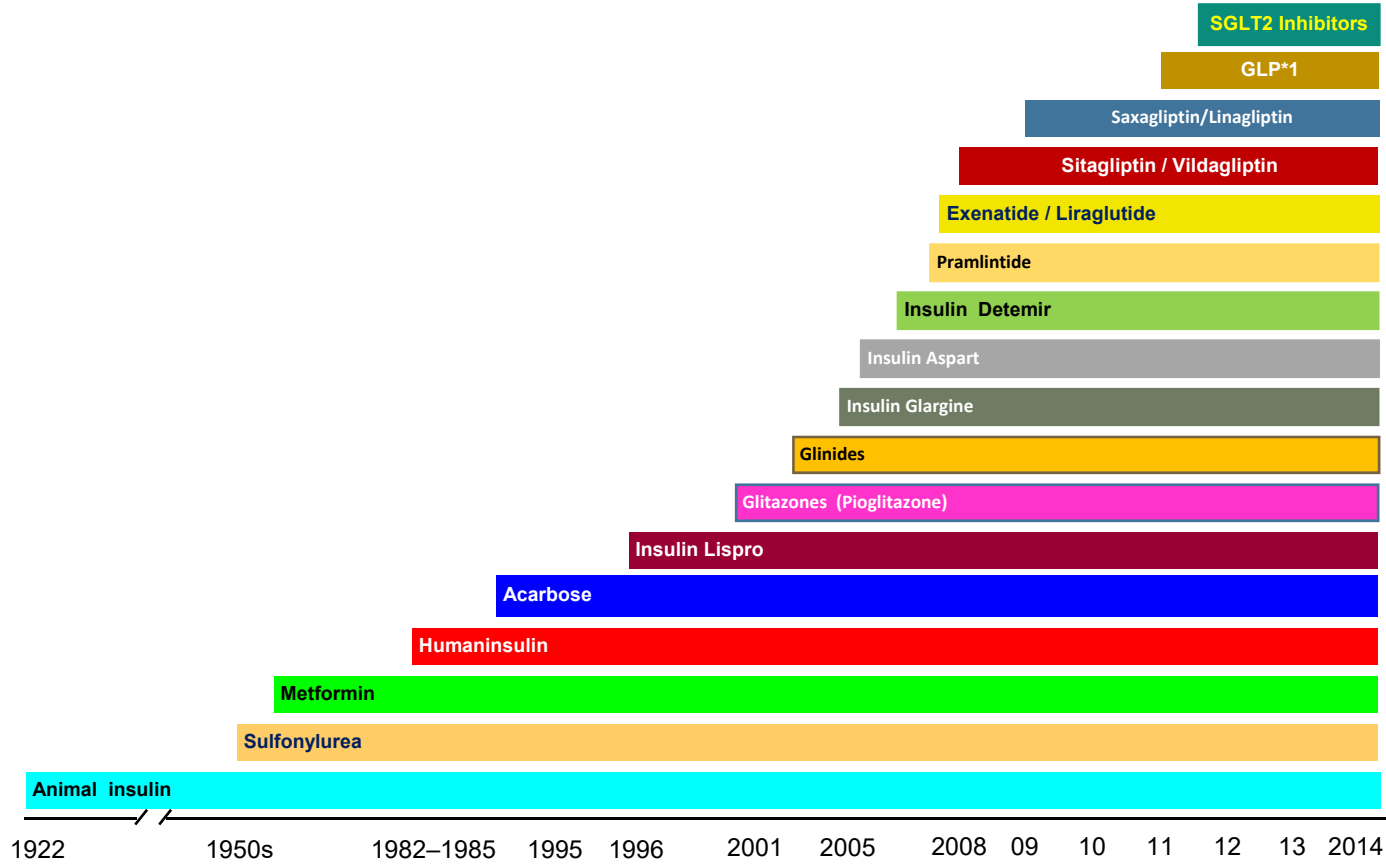
1. TABLO ŞU KAYNAKTAN UYARLANMIŞTIR: BERGENSTAL RM VE ARK. *AM J MED* 2010;123:374.E9; 2. GENUTH S & İSMAİL BEİĞİ F. *CLİN ENDOCRİNOL METAB* 2012;97:41; 3. İSMAİL-BEİĞİ F VE ARK. *LANCET* 2010;376:419; 4. HAYWARD RA VE ARK. *N ENGL J MED* 2015;372:2197; 5. ZOUNGAS S VE ARK. *N ENGL J MED* 2014;371:1392

# Prospektif çalışmalarda, daha yoğun glisemik kontrolün mortaliteyi azalttığına dair bir kanıt görülmemiştir.

27.049 katılımcıyı ve 2370 majör vasküler olayı içeren meta-analiz

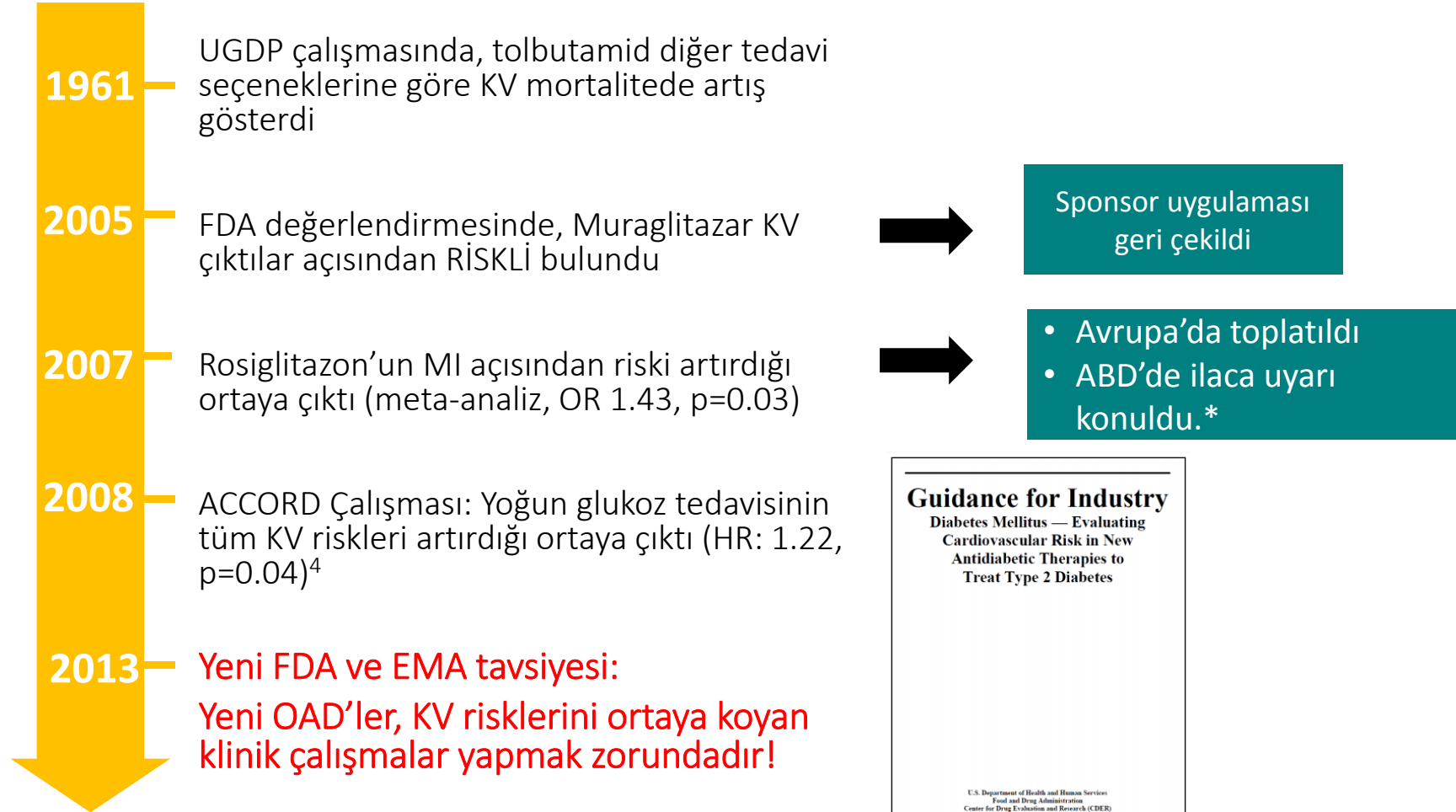


# Antidiyabetiklerin Tarihçesi



Scherthaner G & Scherthaner GH. INTERNIST 2012; 53:1399-1410

# Yıllar içinde bazı OAD'ler KV risk artışı ile ilişkilendirilmiştir.



\*Haziran 2013'te, FDA rosiglitazon'un güvenlik uyarılarını azaltmaya karar vermiştir.

1. Nissen SE. *Ann Intern Med* 2012;157:671; 2. Nissen SE et al. *JAMA* 2005;294:2581;

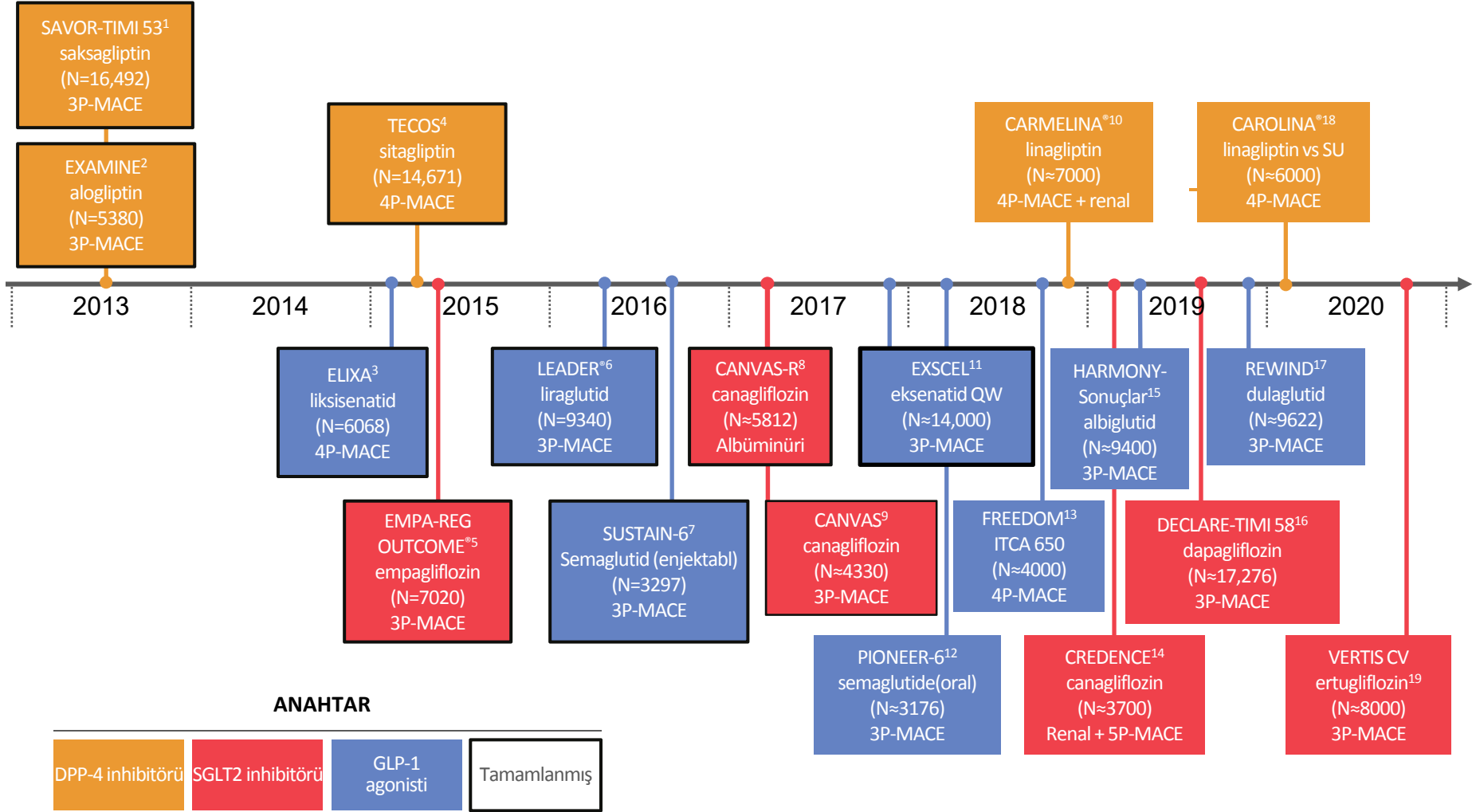
3. Nissen SE et al. *N Engl J Med* 2007;356:2457; 4. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59;

5. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm071627.pdf>;

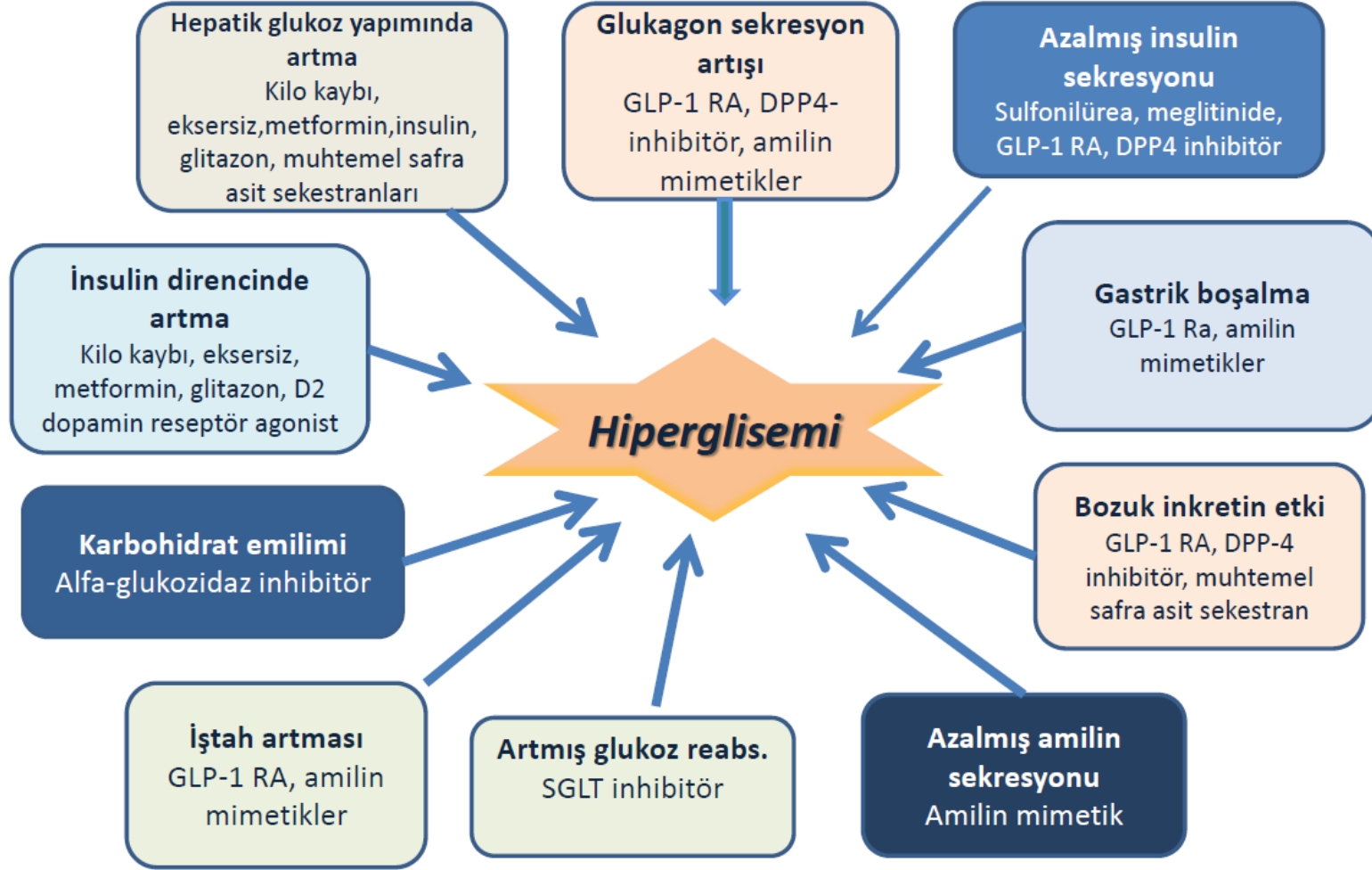
6. [http://www.ema.europa.eu/doc/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WG500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/doc/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WG500129256.pdf);

7. [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm376683.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm376683.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery)

# Yeni antidiyabetikler için KV sonlanım çalışmaları gerçekleştirilmektedir.



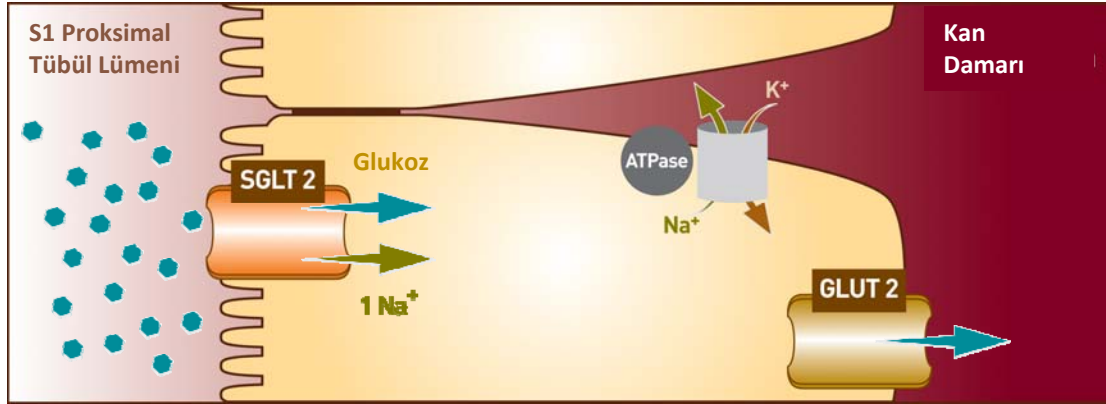
# Patofizyoloji netleştikçe yeni tedaviler bulunmaktadır





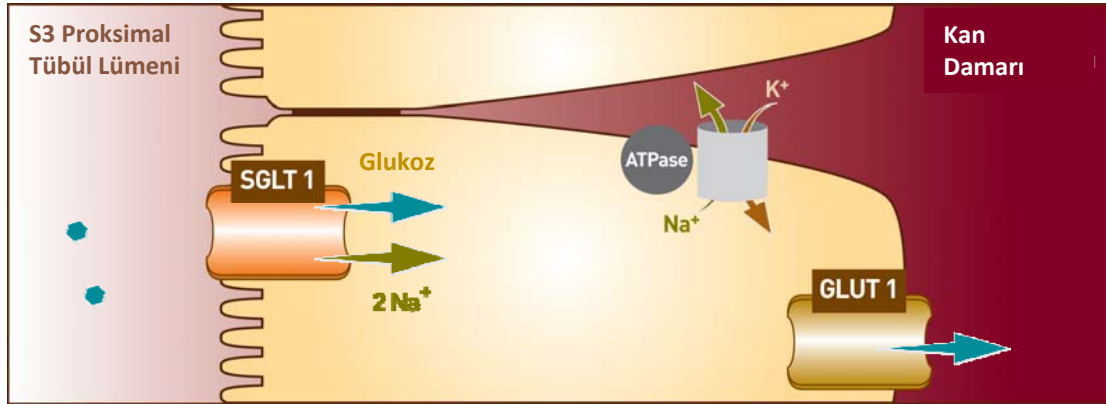
# Proksimal Tübülde SGLT Taşıyıcıları

## Normal Fizyoloji



### SGLT2

- Proksimal tübülün S1 segmentinde
- **Glukozun yaklaşık %90'ının geri emiliminden sorumlu**
- Düşük afinite
- Yüksek kapasite

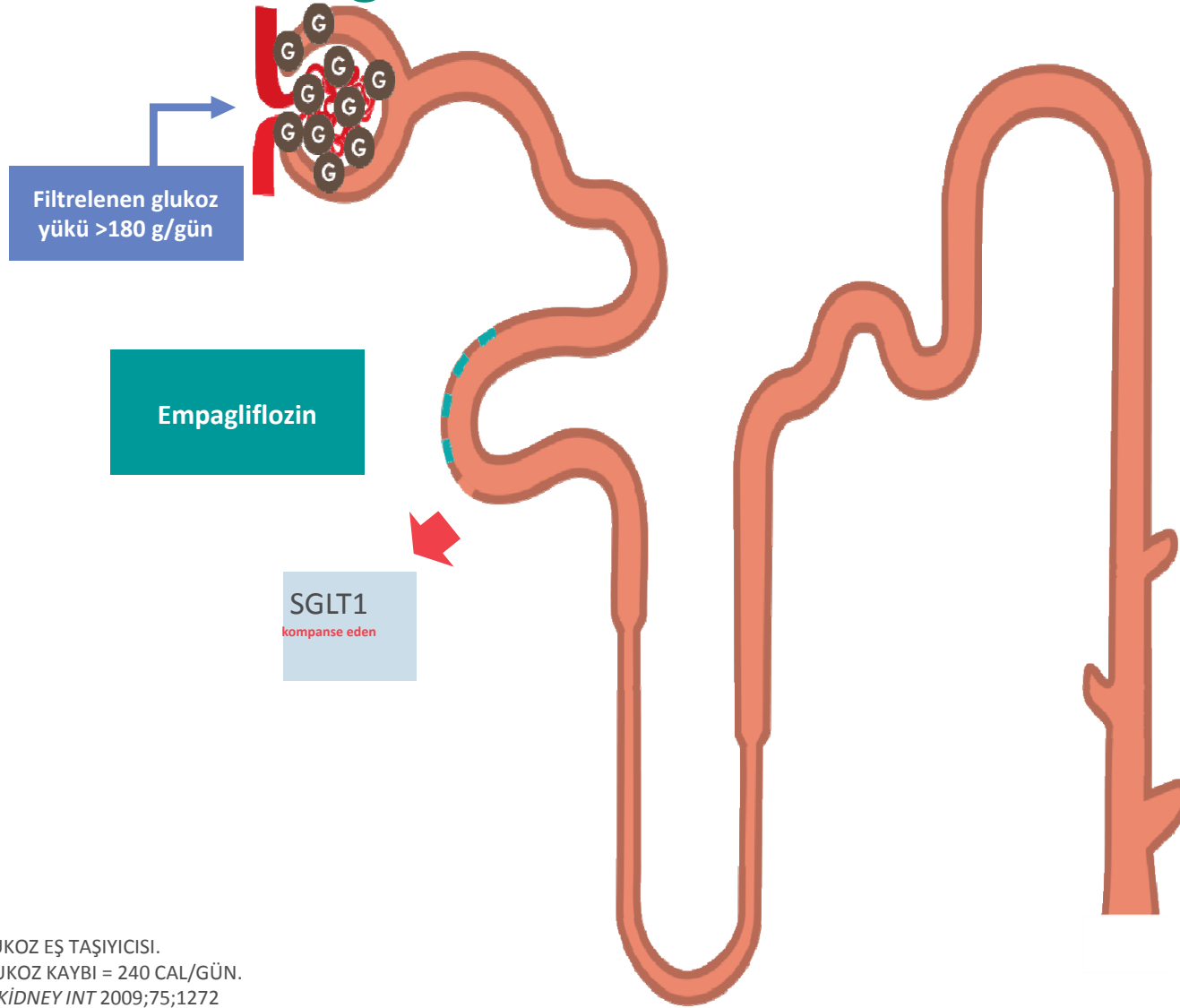


### SGLT1

- Proksimal tübülün S3 segmentinde
- **Glukozun yaklaşık %10'unun geri emiliminden sorumlu**
- Yüksek afinite
- Düşük kapasite

# EMPAGLILOZIN

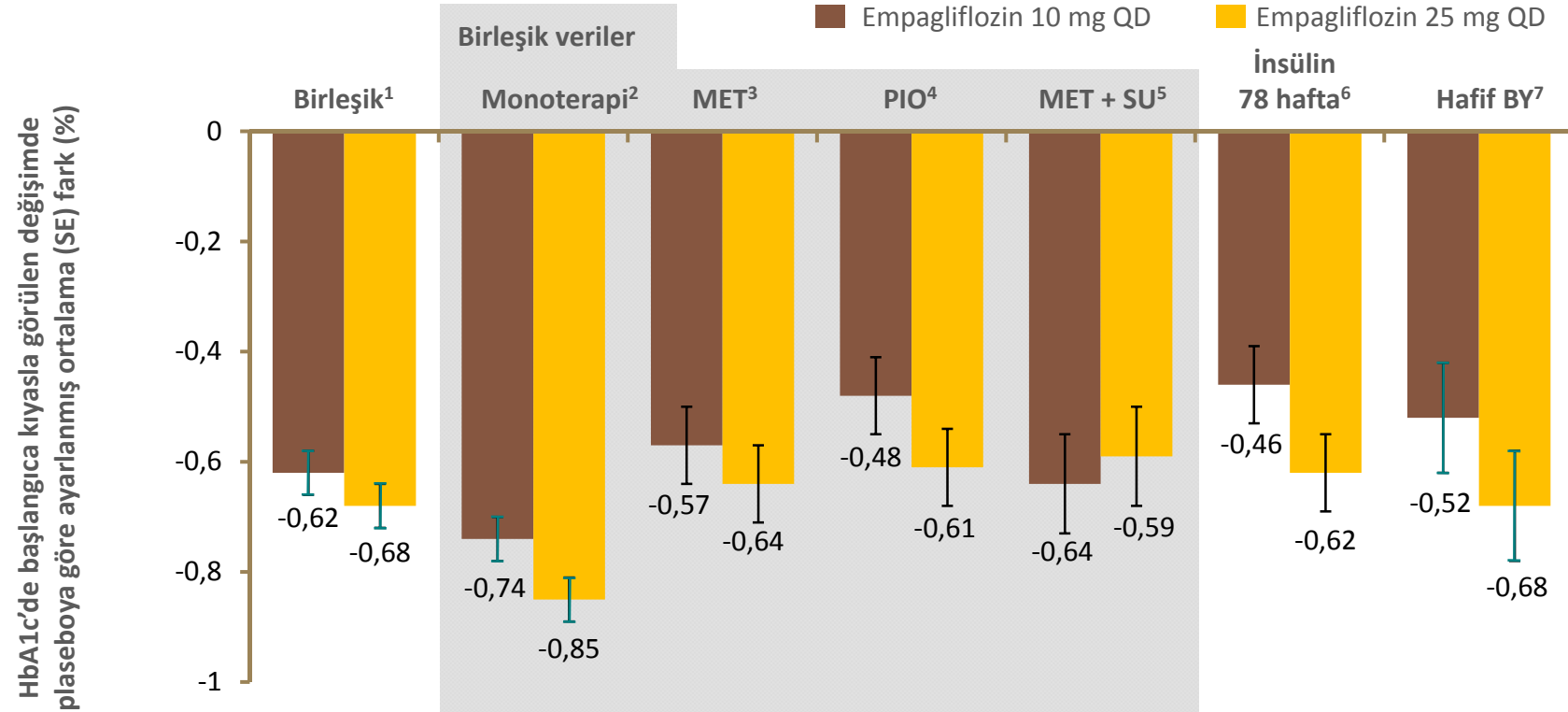
# Empagliflozin, SGLT2 inhibisyonu aracılığıyla idrar yoluyla glukoz atılımını artırır



SGLT, SODYUM GLUKOZ EŞ TAŞIYICISI.  
\*GÜNDE ~ 80 G GLUKOZ KAYBI = 240 CAL/GÜN.  
BAKRİS GL VE ARK. *KİDNEY INT* 2009;75;1272

# Empagliflozin T2D için hem mono hem de kombine tedavide etkilidir.

*Başlangıca kısayla, plaseboya göre düzeltilmiş HbA1c değişimi\**



Hastalar, n	831	821	224	224	217	213	165	168	225	216	169	155	98	97
BL HbA1c (%)	7.98	7.96	7.87	7.86	7.94	7.86	8.07	8.06	8.07	8.10	8.27	8.27	8.02	7.96

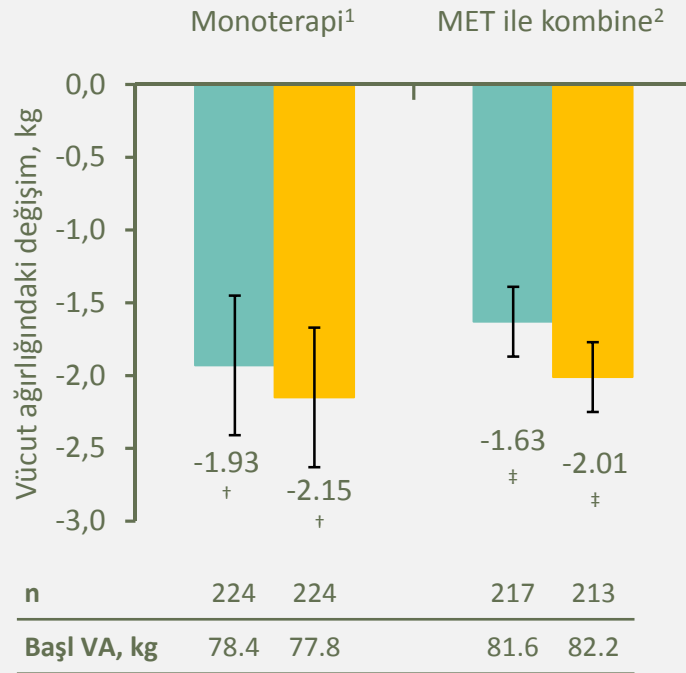
BL, bazal; HbA1c, glikozile hemoglobin; MET, metformin; PIO, pioglitazon; QD, günde bir defa; BY, böbrek yetmezliği; SE, standart hata; SU, sülfonilüre

\*Tümü istatistiksel olarak anlamlı

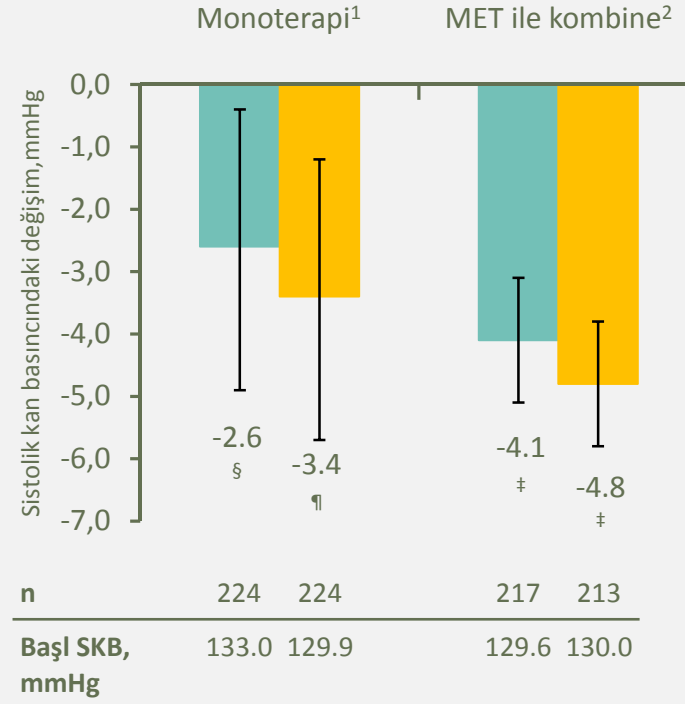
1. Hach T ve ark. *Diabetes* 2013;62(ek 1A):A21(P69-LB); 2. Roden M ve ark. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208–219; 3. Häring H-U ve ark. *Diabetes Care* 2014;37:1650–1659; 4. Kovacs C ve ark. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147–158; 5. Häring H-U ve ark. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404; 6. Rosenstock J ve ark. *Diabetes Obes Metab* 2015 ;17:936–948; 7. Barnett A ve ark. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–84

# Empagliflozin vücut ağırlığı ve kan basıncında anlamlı düşme sağlamıştır.

## Vücut ağırlığı



## Sistolik Kan Basıncı



■ Empagliflozin 10 mg ■ Empagliflozin 25 mg

\*Jardiance® is not indicated for weight loss or blood pressure reduction

ALL DATA ARE PLACEBO CORRECTED AT WEEK 24. <sup>†</sup>P<0.0001; <sup>‡</sup>P<0.001; <sup>§</sup>P=0.0231; <sup>¶</sup>P=0.0028. BL, BASELINE; MET, METFORMİN; SBP, SYSTOLIC BLOOD PRESSURE  
1. RODEN M ET AL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL 2013;1:208; 2. HÄRING H-U ET AL. DIABETES CARE 2014;37:1650

## Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

### Monotherapy

#### Metformin

### Lifestyle Management

<b>EFFICACY*</b>	high
<b>HYPO RISK</b>	low risk
<b>WEIGHT</b>	neutral/loss
<b>SIDE EFFECTS</b>	GI/lactic acidosis
<b>COSTS*</b>	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

### Dual Therapy

#### Metformin +

### Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
<b>EFFICACY*</b>	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
<b>HYPO RISK</b>	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
<b>WEIGHT</b>	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
<b>SIDE EFFECTS</b>	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
<b>COSTS*</b>	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

### Triple Therapy

#### Metformin +

### Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

### Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

# Empagliflozin iyi tolere edilmiştir.\*

Özellikle ilgilenilen advers olaylar

	Plasebo (n = 3695)		EMPA 10 mg (n = 3806 <sup>†</sup> )		EMPA 25 mg (n = 4782 <sup>†</sup> )	
	n (%)	Oran/100 hasta-yılı	n (%)	Oran/100 hasta-yılı	n (%)	Oran/100 hasta-yılı
Doğrulanmış hipoglisemik AO'lar <sup>‡</sup>	567 (15.3)	19.7	562 (14.8)	16.4	6.27 (13.1)	12.1
Yardım gerektiren olaylar	19 (0.5)	0.6	18 (0.5)	0.5	18 (0.4)	0.3
Kemik kırığı <sup>§</sup>	67 (1.8)	2.1	66 (1.7)	1.7	63 (1.3)	1.1
Maligniteler <sup>¶</sup>	36 (1.0)	1.1	46 (1.2)	1.2	67 (1.4)	1.2
Tedavi başladıktan sonraki ≥6 ay içinde ortaya çıkan	22/2446 (0.9) <sup>#</sup>	1.3	30/2860 (1.0) <sup>#</sup>	1.4	39/3751 (1.0) <sup>#</sup>	1.1
Böbrek fonksiyonlarında azalma <sup>**</sup>	36 (1.0)	1.1	46 (1.2)	1.2	64 (1.3)	1.1
Karaciğer hasarı <sup>††</sup>	66 (1.8)	2.0	52 (1.4)	1.3	82 (1.7)	1.5
Diyabetik ketoasidoz	5 (0.1)	0.2	2 (0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1

AO, advers olan; EMPA, empagliflozin; T2D, tip 2 diyabet

\* Veriler, T2D hastalarında plaseboya kıyasla empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg'yi inceleyen 17 randomize Faz I, II ve III çalışmadan ve 6 uzatma çalışmasından birleştirilmiştir; <sup>†</sup>Uzatma çalışmalarında komparatör bir koldan EMPA'ya geçiş yapan hastalar dahil; <sup>‡</sup>Plazma glukozu ≤ 70 mg/dL ve/veya yardım gerektiren; <sup>§</sup>60 MedDRA tercih edilen terimine dayalı olarak; <sup>¶</sup>2 standardize edilmiş MedDRA taramasına dayalı olarak. #n/N (%) olup N = > 6 ay tedavi edilmiş hastalar; <sup>\*\*</sup>1 standardize edilmiş MedDRA taramasına dayalı olarak; <sup>††</sup>Standardize edilmiş MedDRA taramalarına dayalı olarak  
Kohler S ve ark. ADA 2015; Poster 1173-P

# Empagliflozin iyi tolere edilmiştir.

Önceden tanımlanmış, özellikle ilgilenilen advers olaylar

	Plasebo (n=2333)		Empagliflozin 10 mg (n=2345)		Empagliflozin 25 mg (n=2342)	
	n (%)	Oran	n (%)	Oran	n (%)	Oran
Diyabetik ketoasidoz <sup>1</sup>	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
İdrar yolu enfeksiyonu <sup>1</sup>	423 (18.1)	8.21	426 (18.2)	8.02	416 (17.8)	7.75
Komplike idrar yolu enfeksiyonu	41 (1.8)	0.71	34 (1.4)	0.57	48 (2.0)	0.80
Genital enfeksiyon <sup>1</sup>	42 (1.8)	0.73	153 (6.5)	2.66	148 (6.3)	2.55
Doğrulanmış hipoglisemik AO'lar <sup>1</sup>	650 (27.9)	–	656 (28.0)	–	647 (27.6)	–
Karaciğer hasarı <sup>2</sup>	108 (4.6)	1.91	80 (3.4)	1.35	88 (3.8)	1.48
Azalmış renal fonksiyon (akut böbrek hasarı dahil) <sup>1</sup>	155 (6.6)	2.77	121 (5.2)	2.07	125 (5.3)	2.12
Hacim depleasyonu <sup>1</sup>	115 (4.9)	2.04	115 (4.9)	1.97	124 (5.3)	2.11
Hipersensitivite <sup>1</sup>	197 (8.4)	3.59	158 (6.7)	2.75	181 (7.7)	3.14
Kemik kırıkları <sup>1</sup>	91 (3.9)	1.61	92 (3.9)	1.57	87 (3.7)	1.46
Venöz trombotik olaylar <sup>1</sup>	20 (0.9)	0.35	9 (0.4)	0.15	21 (0.9)	0.35

Oran = 100 hasta-yılı başına

Tedavi edilen set (randomize edilmiş ve ≥1 doz çalışma ilacı ile tedavi edilmiş hastalar)  
AO, advers olay



# Empagliflozin günde tek doz (p.o) ile kolay kullanıma sahiptir.

## Başlangıç Dozu

10 mg 1 × 1

## İdame dozu

25 mg 1 × 1

10 mg 1x1'i tolere eden, eGFR  $\geq$  60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> olan ve daha fazla glisemik kontrol gereken hastalarda

## Empagliflozin



Aç karnına veya yemeklerle birlikte alınabilir



Günün herhangi bir saatinde alınabilir\*

Bir sülfonilüre veya insülin ile kombine edildiğinde, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülin dozunun azaltılması önerilir. eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, olan hastalarda empagliflozin dozu 10 mg 1x1 şeklinde düzenlenmelidir, eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda ise kesilmelidir.

# T2D tedavisi için ilaç seçiminde KV risk yönetimi ön plana çıkmaktadır.

---

Bireysel tedavi

**KV risk**

Yan etki profili (hipoglisemi, kilo alımı)

Komorbiditeler

# T2D tedavisi için ilaç seçiminde ilk olarak KV risk göz önünde bulundurulmalıdır.\*

YTD + Metformin

Hasta özelliklerini önceliklendirerek, hastaya en uygun ilacı ekle

**HASTA ÖZELLİKLERİ**

**İLAÇ SEÇİMİ**

→ **Öncelik: Klinik KV Hastalık**

→ **KV faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörü** ←

Hiperglisemi derecesi  
Yüksek hipoglisemi riski  
Aşırı kilo ve obezite  
KV hastalık ve çoklu risk faktörleri  
Komorbiditeler (renal, KKY, KC)  
Tercihler ve tedaviye erişim

Göreceli A1C düşüşünü değerlendir  
Nadir hipoglisemi  
Vücut ağırlığı üzerine azaltıcı/nötr etki  
KV sonuçları üzerine etki  
Terapötik değerlendirmeyi incele, eGFR'i değerlendir  
Maliyet ve ilaç erişimini değerlendir

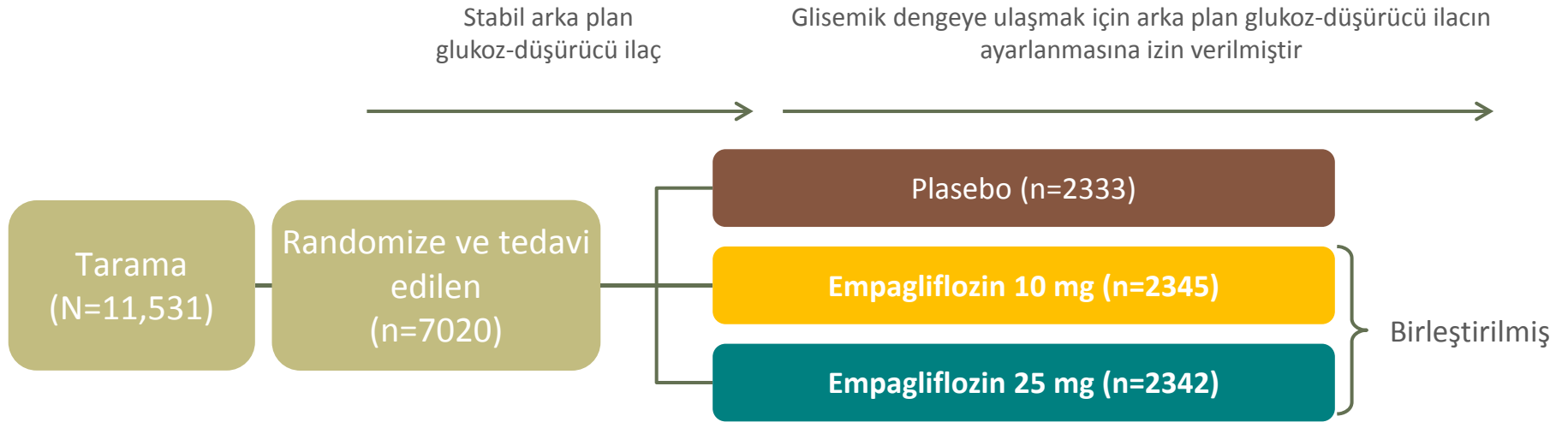
\*Yaşam tarzı değişikliği ve metformin sonrası

Yukarıdaki tablo şu kaynaktan uyarlanmıştır: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update Can J Diabetes 40 (2016) 484–486

**EMPA-REG OUTCOME®**



# EMPA-REG OUTCOME®



Tip 2 diyabetli yetişkinler ( $\geq 18$  yaş)

- VKİ  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>
- HbA1c  $\geq 7\%$  ve  $\leq 10\%$ \*
- Kardiyovasküler hastalık
  - Geçirilmiş miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, kararsız anjina veya oklüzif periferik arter hastalığı

# EMPA-REG OUTCOME®

EMPA-REG OUTCOME® randomize, çift kör, plasebo kontrollü, KV sonlanım çalışması<sup>1</sup>

7020 hasta

42 ülke

3,1 yıl takip

Empagliflozin standart tedavinin üzerine eklenmiştir<sup>1</sup>

%95\*

Antihipertansif  
tedavi<sup>1</sup>

%81\*

Lipid düşürücü  
tedavi<sup>1</sup>

%89\*

Antiplatelet/Antikoagülan  
tedavi<sup>1</sup>

%98\*

Glukoz düşürücü tedavi<sup>2</sup>

\*ÇALIŞMANIN BAŞLANGICINDA TEDAVİ ALAN HASTALAR  
KV, KARDİYOVASKÜLER

1. ZINMAN B ET AL. N ENGL J MED 2015;373:2117; 2. ZINMAN B ET AL.

# Önceden belirtilmiş birincil ve başlıca ikincil sonuçlar

## Birincil sonuç

- **3P MACE:** KV ölüm, ölümcül-olmayan MI veya ölümcül-olmayan inme

## Başlıca ikincil sonuç

- **4P MACE:** KV ölüm, ölümcül-olmayan MI, ölümcül-olmayan inme veya kararsız anjina için hospitalizasyon

## Diğer önceden belirtilmiş ikincil sonuçlar

- Kalp yetmezliği için hospitalizasyon
- Tüm nedenlere bağlı mortalite

Tüm sonlanım noktaları bağımsız klinik olay kurulları tarafından karara bağlanmıştır

## Başlangıç özellikleri

	Plasebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Yaş, yıl ( $\pm$ SD)	63.2 (8.8)	63.0 (8.6)	63.2 (8.6)
HbA1c, % ( $\pm$ SD)	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Tip 2 diyabet tanısından itibaren geçen süre, n (%)			
≤5 yıl	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.5)
>5–10 yıl	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10 yıl	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
<b>Glukoz-düşürücü ilaç, n (%)*</b>			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sülfonilüreler	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
DPP-4 inhibitörleri	267 (11.4)	282 (12.0)	247 (10.5)
Tiazolidinedionlar	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
İnsülin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Medyan günlük doz, IU <sup>†</sup>	52.0	52.5	54.0

VERİLER ≥1 DOZ ÇALIŞMA İLACI İLE TEDAVİ EDİLMİŞ HASTALARA AİTTİR. \*TEK BAŞINA YA DA KOMBİNASYON İÇİNDE ALINAN İLAÇ

<sup>†</sup>PLASEBO, N=1135; EMPAGLİFLOZİN 10 MG, N=1132; EMPAGLİFLOZİN 25 MG, N=1120  
DPP-4, DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4; HBA1C, GLİKOZİLE HEMOGLOBİN; SD, STANDART SAPMA  
ZİNMAN B VE ARK. N ENGL J MED 2015;373:2117



## Başlangıç özellikleri: KV risk faktörleri

	Plasebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Vücut kütle indeksi, kg/m <sup>2</sup> (±SD)	30.7 (5.2)	30.6 (5.2)	30.6 (5.3)
SKB, mmHg (±SD)	135.8 (17.2)	134.9 (16.8)	135.6 (17.0)
DKB, mmHg (±SD)	76.8 (10.1)	76.6 (9.8)	76.6 (9.7)
LDL kolesterol, mg/dl (±SD)*	84.9 (35.3)	86.3 (36.7)	85.5 (35.2)
HDL kolesterol, mg/dl (±SD) <sup>†</sup>	44.0 (11.3)	44.7 (12.0)	44.5 (11.8)
eGFR, ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> (±SD) <sup>‡</sup>	73.8 (21.1)	74.3 (21.8)	74.0 (21.4)
eGFR, n (%) <sup>‡</sup>			
≥90 ml/dak/1.73 m <sup>2</sup>	488 (20.9)	519 (22.1)	531 (22.7)
60 ila <90 ml/dak/1.73 m <sup>2</sup>	1238 (53.1)	1221 (52.1)	1202 (51.3)
30 ila <60 ml/dak/1.73 m <sup>2</sup>	607 (26.0)	605 (25.8)	607 (25.9)

VERİLER ≥1 DOZ ÇALIŞMA İLACI İLE TEDAVİ EDİLMİŞ HASTALARA AİTTİR

\*PLASEBO, N=2309; EMPAGLİFLOZİN 10 MG, N=2317; EMPAGLİFLOZİN 25 MG, N=2306

<sup>†</sup>PLASEBO, N=2309; EMPAGLİFLOZİN 10 MG, N=2318; EMPAGLİFLOZİN 25 MG, N=2308

<sup>‡</sup>EMPAGLİFLOZİN 25 MG, N=2340

KV, KARDİYOVASKÜLER; DKB, DİYASTOLİK KAN BASINCI; EGFR, TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI;  
HDL, YÜKSEK-YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN; LDL, DÜŞÜK-YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN; SKB, SİSTOLİK KAN BASINCI; SD, STANDART SAPMA  
ZİNMAN B VE ARK. *N ENGL J MED* 2015;373:2117

## Başlangıç özellikleri: KV ilaç (1)

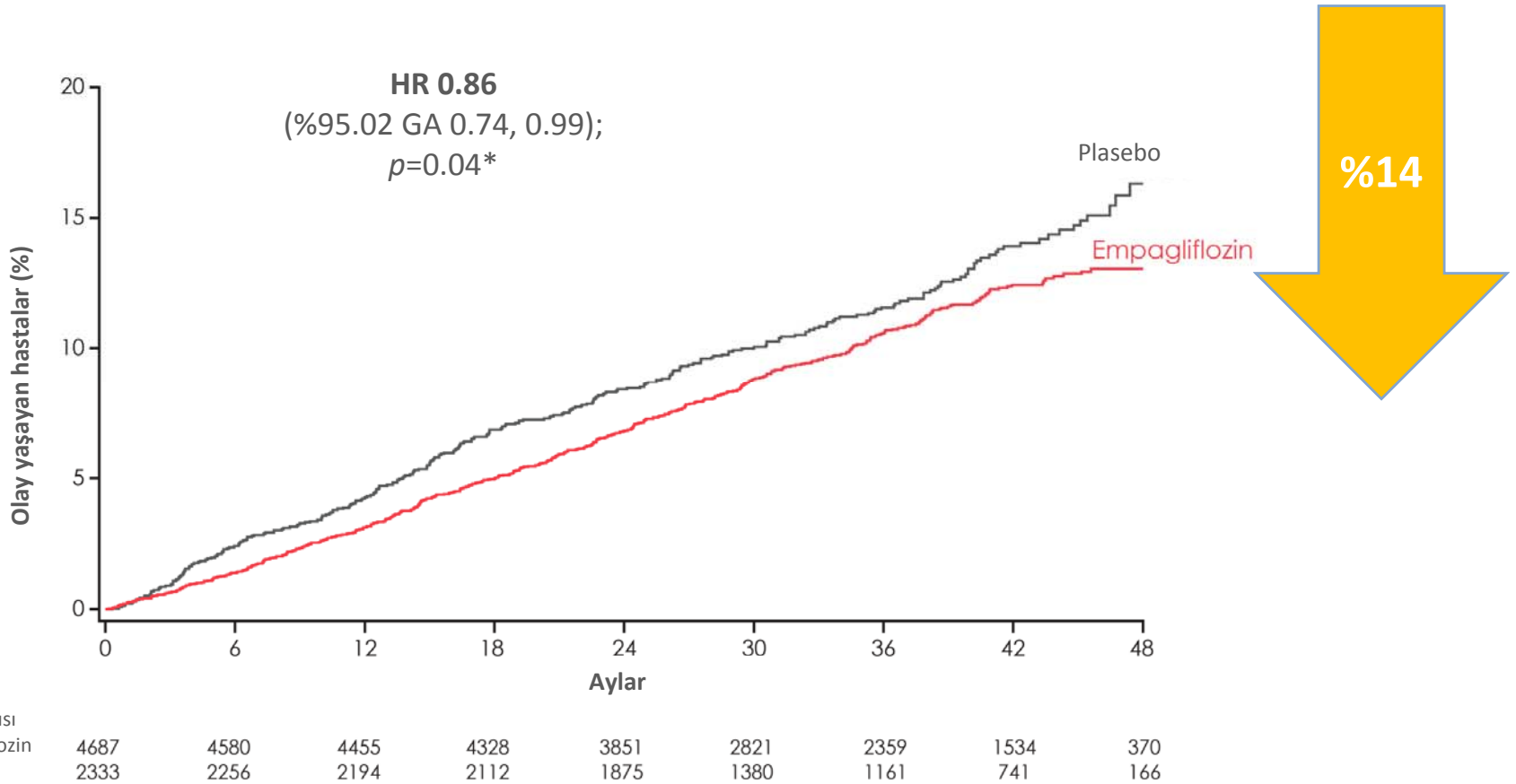
	Plasebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Antihipertansif tedavi, n (%)	2221 (95.2)	2227 (95.0)	2219 (94.7)
ACE inhibitörleri/ARB'ler	1868 (80.1)	1896 (80.9)	1902 (81.2)
Beta-blokerler	1498 (64.2)	1530 (65.2)	1526 (65.2)
Diüretikler	988 (42.3)	1036 (44.2)	1011 (43.2)
Kalsiyum kanalı blokerleri	788 (33.8)	781 (33.3)	748 (31.9)
Mineralokortikoid reseptörü antagonistleri	136 (5.8)	157 (6.7)	148 (6.3)
Diğer	210 (9.0)	209 (8.9)	201 (8.6)

## Başlangıç özellikleri: KV ilaç (2)

	Plasebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Lipit-düşürücü ilaçlar, n (%)	1864 (79.9)	1926 (82.1)	1894 (80.9)
Statinler	1773 (76.0)	1827 (77.9)	1803 (77.0)
Fibratlar	199 (8.5)	214 (9.1)	217 (9.3)
Ezetimib	81 (3.5)	95 (4.1)	94 (4.0)
Diğer	210 (9.0)	228 (9.7)	228 (9.7)
Antikoagülanlar ve antiplateletler, n (%)	2090 (89.6)	2098 (89.5)	2064 (88.1)
Asetilsalisilik asit	1927 (82.6)	1939 (82.7)	1937 (82.7)
Klopidogrel	249 (10.7)	253 (10.8)	241 (10.3)
K vitamini antagonistleri	156 (6.7)	141 (6.0)	125 (5.3)

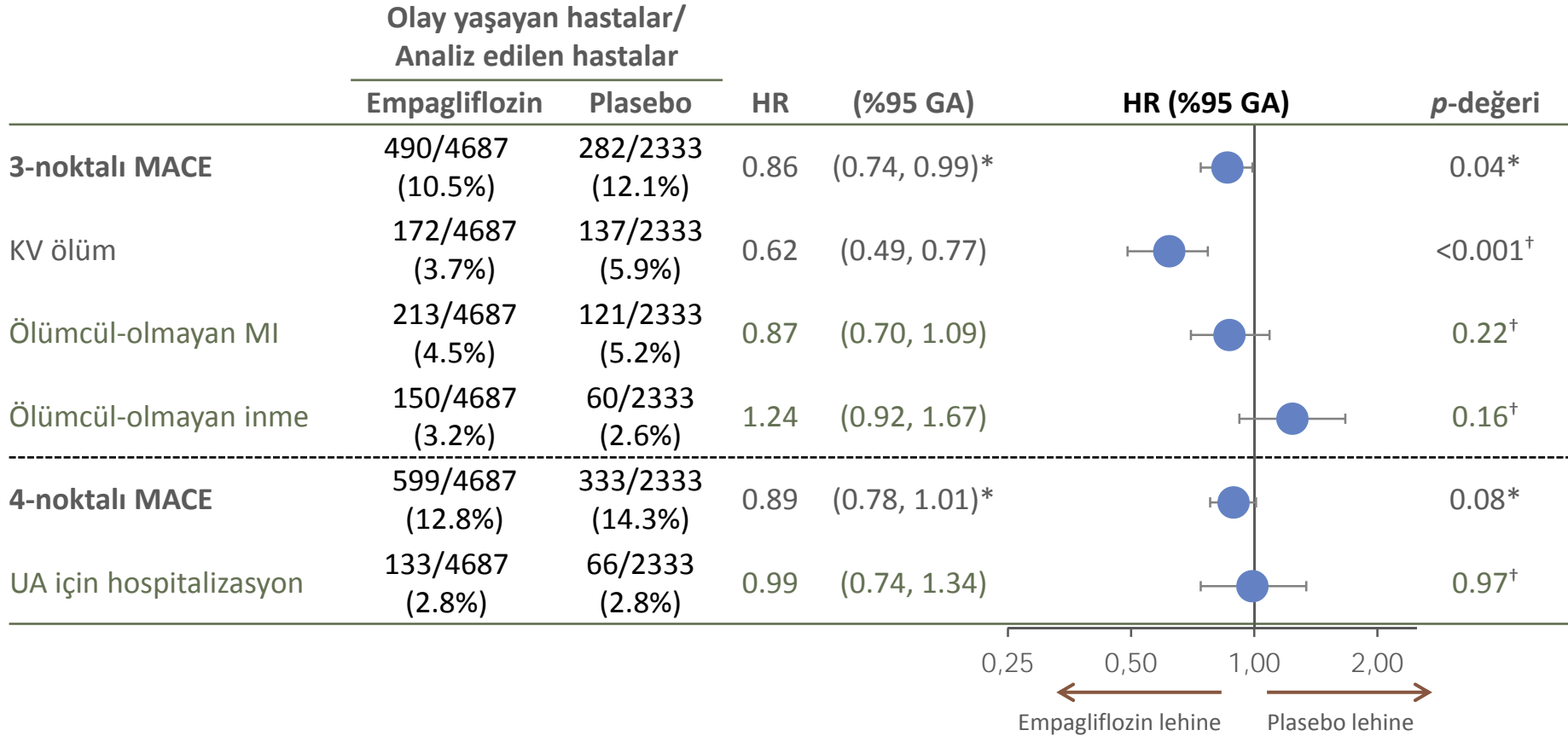
# Empagliflozin ile 3P-MACE’te anlamlı azalma sağlanmıştır.

## KV ölüm, ölümcül-olmayan MI veya ölümcül-olmayan inme



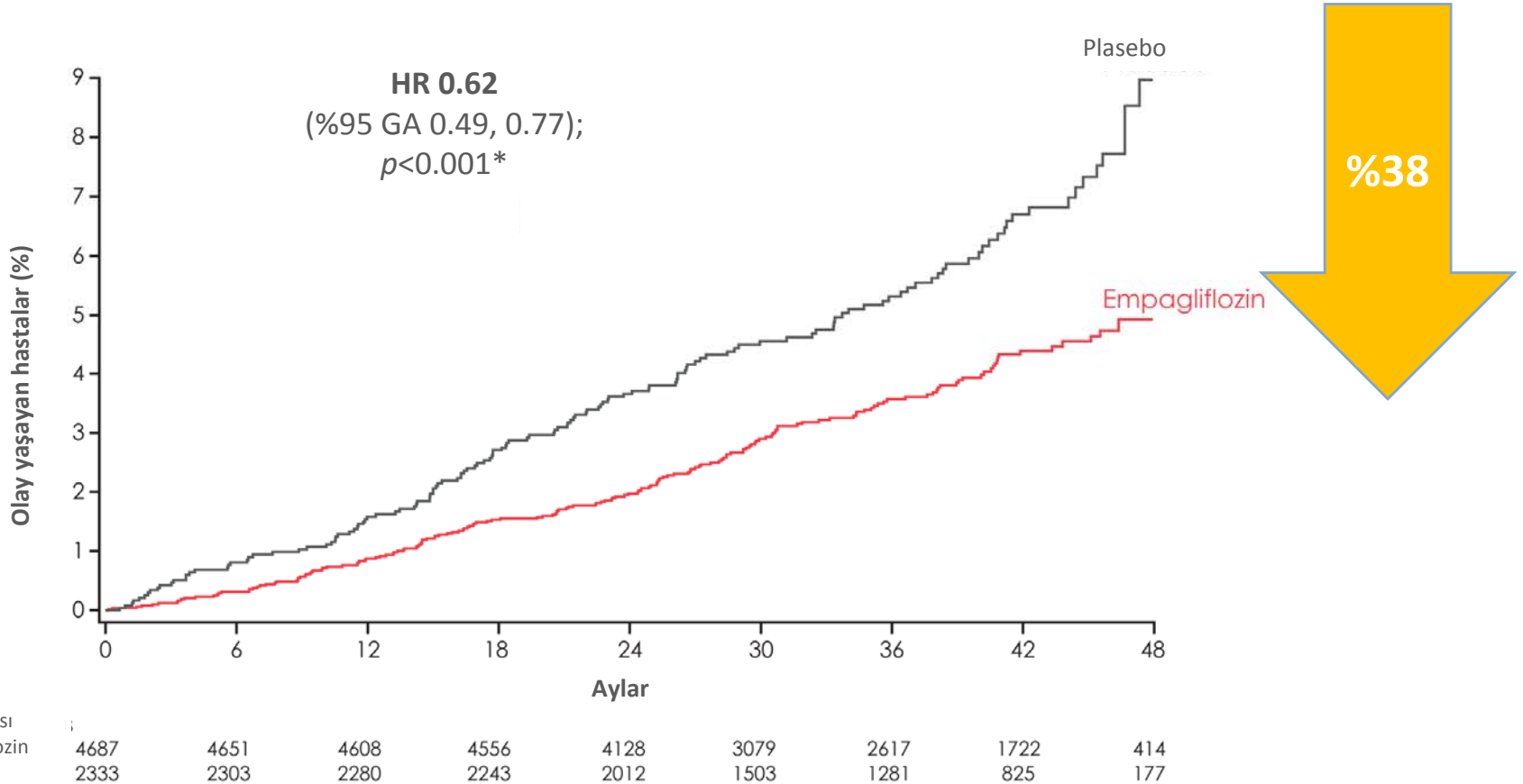
Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir. 3P-MACE için RRR: %14; 3P-MACE için ARR :%1.6  
Mutlak oranlar %10.5 (empagliflozin) vs %12.1 (plasebo). Kümülatif insidans fonksiyonu  
\*Üstünlük için iki-yönlü testler yapılmıştır ( $p \leq 0.0498$  ise istatistiksel anlamlılık gösterilmiştir)  
3P-MACE, 3-noktalı majör advers KV olaylar; GA, güven aralığı; KV, kardiyovasküler; HR, tehlike oranı;  
MI, miyokard enfarktüsü; RRR, göreceli risk düşüşü; ARR, mutlak risk düşüşü  
Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117; Zinman B. EASD 2015; Sözlü sunum

## 3-noktalı MACE ve 4-noktalı MACE



Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir. 3-noktalı MACE için RRR: %14; 3-noktalı MACE için ARR: %1.6; 3-noktalı MACE için AR oran farkı: -6.5; KV ölüm için RRR: %38; KV ölüm için ARR: %2.2; KV ölümdaki AR oranı farkı: -7.7.\*%95.02 GA ve iki-yönlü p-değeri. <sup>†</sup>Nominal p-değeri. Cox regresyon analizi. AR, mutlak risk; ARR, mutlak risk düşüşü; GA, güven aralığı; KV, kardiyovasküler; HR, tehlike oranı; MACE, majör advers kardiyovasküler olay; MI, miyokard enfarktüsü; RRR, göreceli risk düşüşü; UA, kararsız anjina  
Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117; Zinman B. EASD 2015; Sözlü sunum

# Empagliflozin KV ölümlerde anlamlı azalma sağlamıştır.



Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir. KV ölüm için RRR: %38;  
KV ölüm için ARR: %2.2; KV ölüm oranları: %3.7 (empagliflozin) vs %5.9 (plasebo)  
\*Nominal  $p$ -değeri. Kümülatif insidans fonksiyonu  
ARR, mutlak risk düşüşü; KV, kardiyovasküler; HR, tehlike oranı; RRR, göreceli risk düşüşü  
Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117

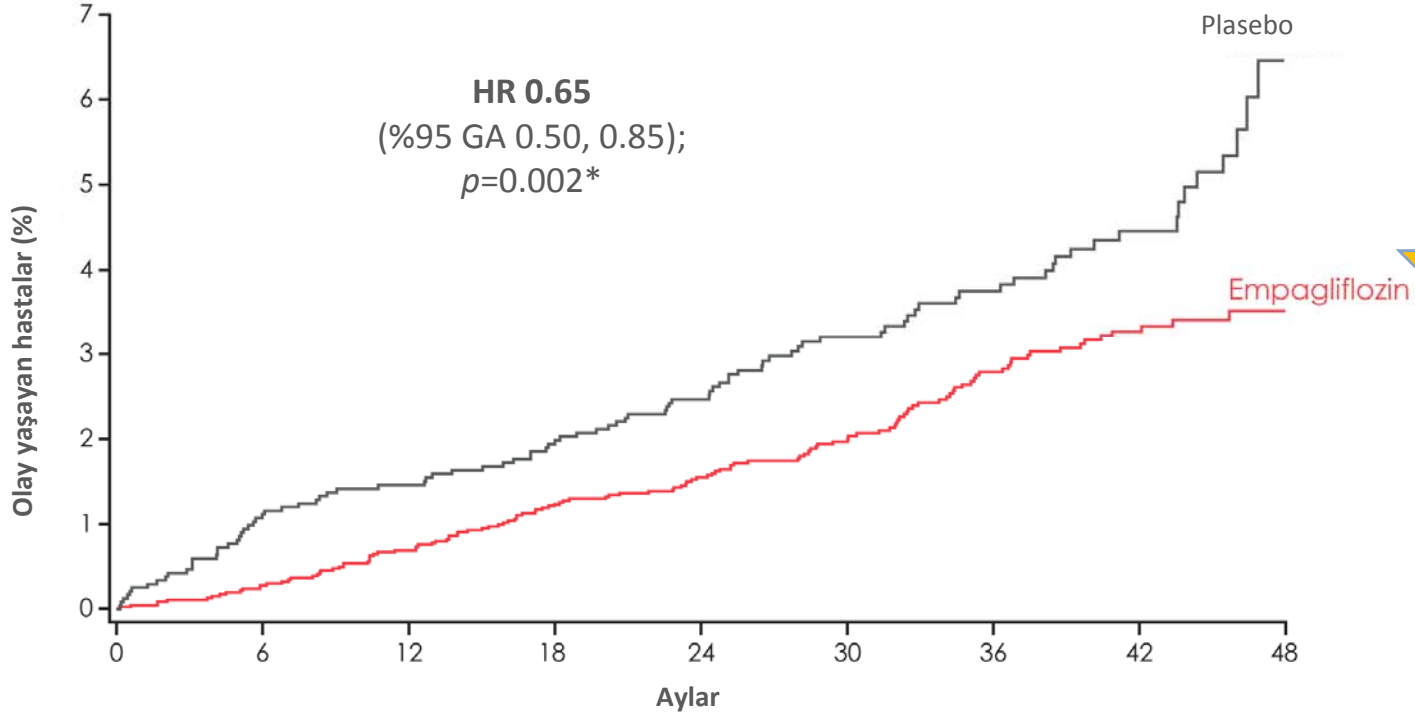
## KV ölüm kategorileri

	Plasebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)	Birleşik empagliflozin (n=4687)
KV ölüm yaşayan hastalar	137 (5.9)	90 (3.8)	82 (3.5)	172 (3.7)
Ani ölüm	38 (1.6)	30 (1.3)	23 (1.0)	53 (1.1)
Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi	19 (0.8)	7 (0.3)	4 (0.2)	11 (0.2)
Akut MI	11 (0.5)	6 (0.3)	9 (0.4)	15 (0.3)
İnme	11 (0.5)	9 (0.4)	7 (0.3)	16 (0.3)
Kardiyojenik şok	3 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Başka KV ölüm	55 (2.4)	37 (1.6)	37 (1.6)	74 (1.6)

VERİLER N (%) ŞEKLİNDEDİR

EMPAGLİFLOZİN KV RİSKİN DÜŞÜRÜLMESİ İÇİN EN DİKE DEĞİLDİR  
KV, KARDİYOYASKÜLER; MI, MİYOKARD ENFARKTÜSÜ  
ZİNMAN B VE ARK. N ENGL J MED 2015;373:2117

# Empagliflozin KY nedenli hastaneye yatışlarda anlamlı azalma sağlamıştır.



Hasta sayısı									
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Plasebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir

\*Nominal  $p$ -değeri. Kümülatif insidans fonksiyonu

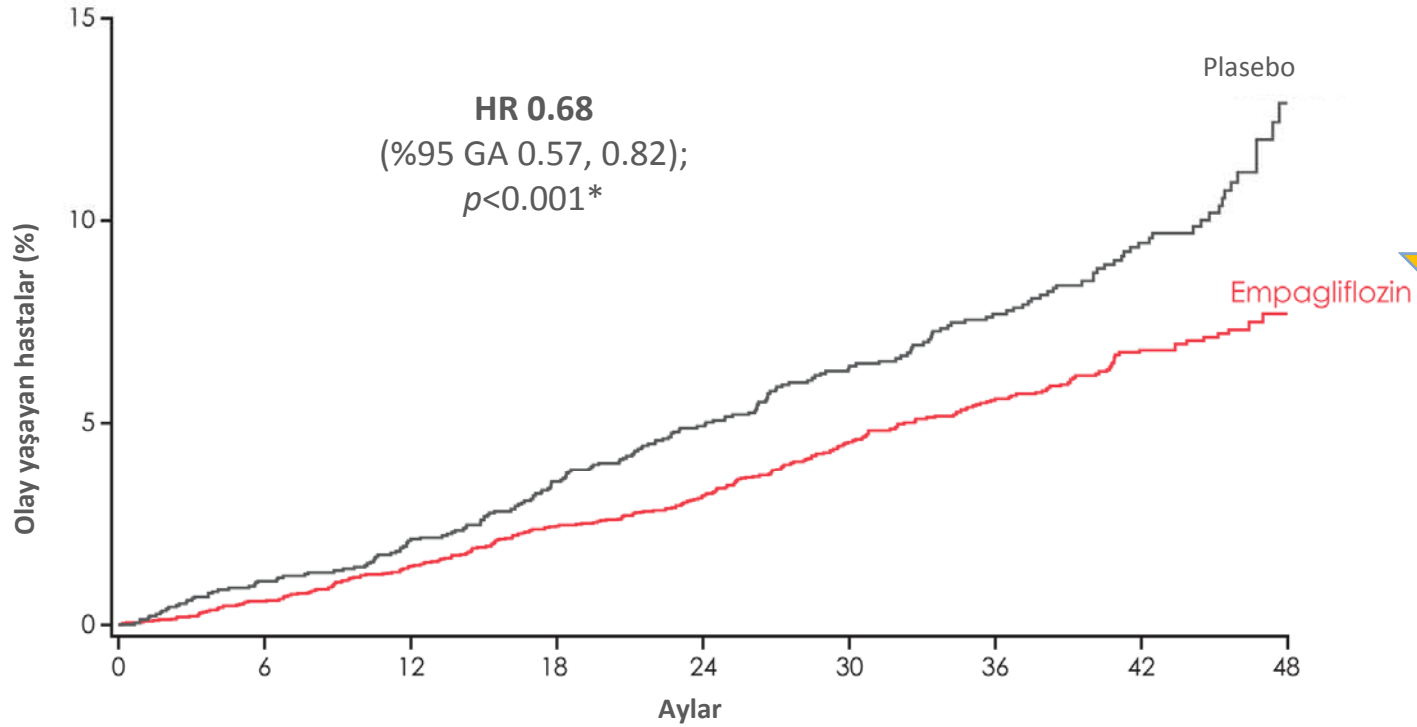
KYH için RRR %35; KYH oranları: %2.7 (empagliflozin) vs %4.1 (plasebo), KYH için ARR %1.4

GA, güven aralığı; KV, kardiyovasküler; KY, kalp yetersizliği; HR, tehlike oranı

Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117



# Empagliflozin tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma sağlamıştır.



%32

Hasta sayısı									
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Plasebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir

\*Nominal  $p$ -değeri, Kaplan–Meier tahmini

Tüm nedenlere bağlı mortalite için RRR: %32; Tüm nedenlere bağlı mortalite için ARR: %2.6;

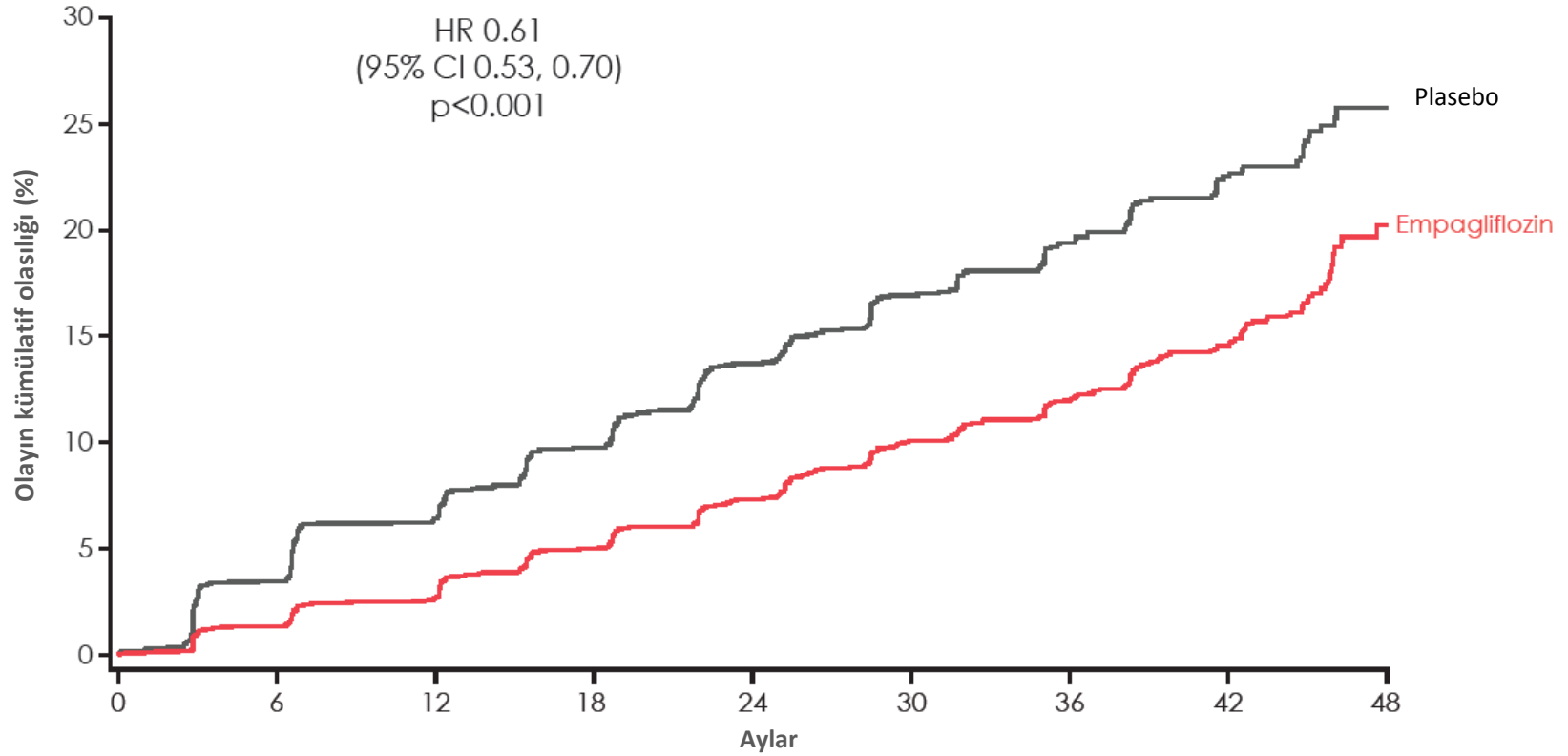
tüm nedenlere bağlı mortalite oranları: %5.7 (empagliflozin) vs %8.3 (plasebo)

ARR, mutlak risk düşüşü; GA, güven aralığı; KV, kardiyovasküler;

HR, tehlike oranı; RRR, göreceli risk düşüşü

Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117

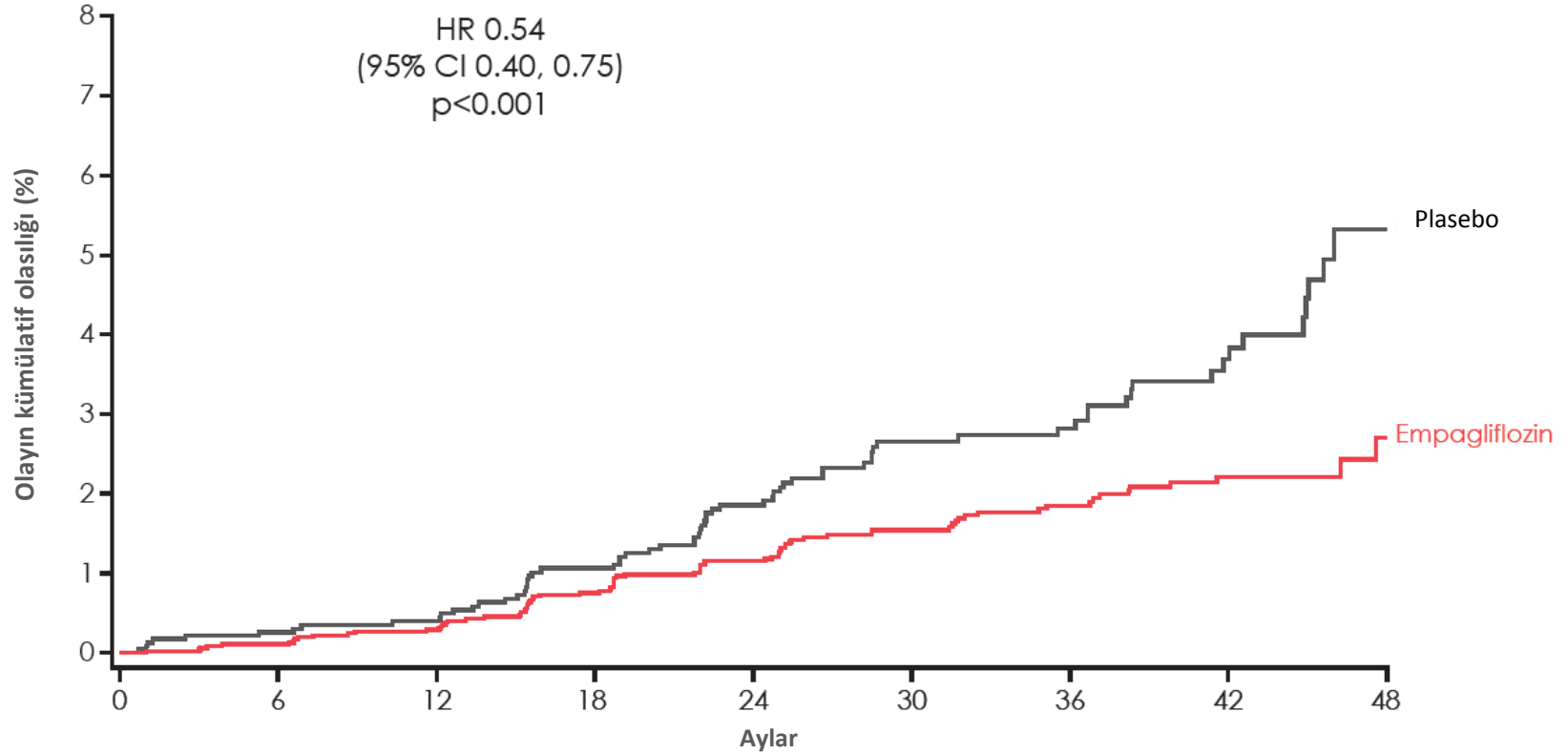
# Empagliflozin nefropati riskinde anlamlı azalma sağlamıştır.



Hasta sayısı	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Plasebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

≥1 doz çalışma ilacı ile tedavi edilmiş hastalarda Kaplan-Meier tahmini.  
Tehlike oranları Cox regresyon analizlerine dayanmaktadır.  
HR, tehlike oranı; GA, güven aralığı. Önceden belirtilmiş analizler.

# Serum kreatininin iki katına çıkması\*, renal replasman tedavisinin başlatılması veya renal hastalığa bağlı ölüm



Hasta sayısı									
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Plasebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

≥1 doz çalışma ilacı ile tedavi edilmiş hastalarda Kaplan-Meier tahmini.  
Tehlike oranları Cox regresyon analizlerine dayanmaktadır.  
\*eGFR [MDRD] ≤45 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> eşliğinde.  
HR, tehlike oranı; GA, güven aralığı. *Post-hoc* analizler.

# EMPA-REG OUTCOME®: Özet

*Standart tedaviye ek olarak verilen empagliflozin, KV hastalığı olan T2D'li yetişkinlerde KV riski azaltmış ve toplam sağkalımı uzatmıştır*

**%14**



**↓ 3P-MACE**

**%38**



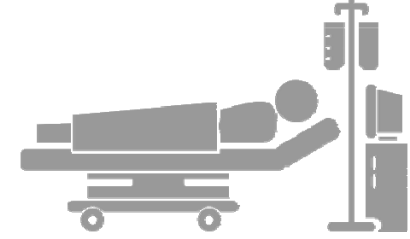
**↓ KV ölüm**

**%32**



**↓ Tüm nedenlere bağlı mortalite**

**%35**



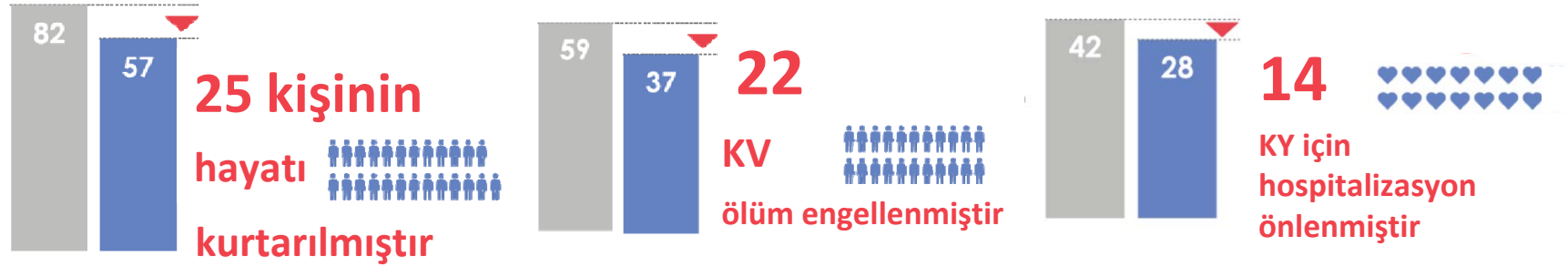
**↓ Kalp yetersizliği için hospitalizasyonlar**

*Empagliflozinin genel güvenlik profili daha önceki klinik çalışmalar ve güncel etiket bilgileri ile uyumlu olmuştur*

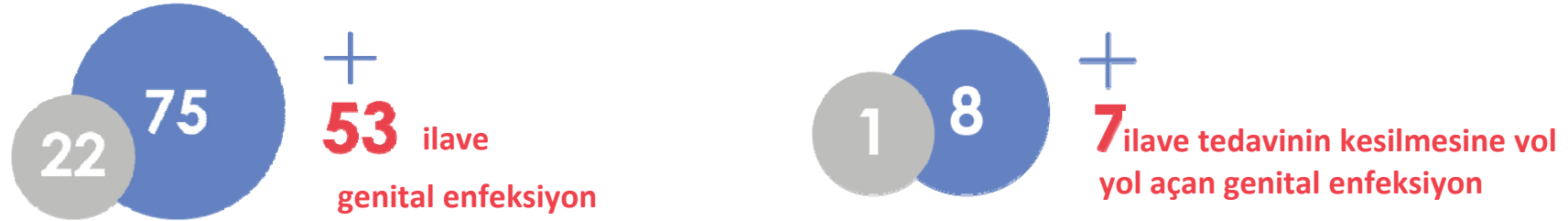
Empagliflozin KV riskini düşürülmesi için endike değildir  
3P-MACE, 3-noktalı majör advers kardiyovasküler olaylar; KV, kardiyovasküler; T2D, tip 2 diyabet  
Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117

# EMPA-REG OUTCOME®: KV hastalığı olan 1000 T2D hastası 3 yıl boyunca empagliflozin ile tedavi edildiğinde;

## Yararlar

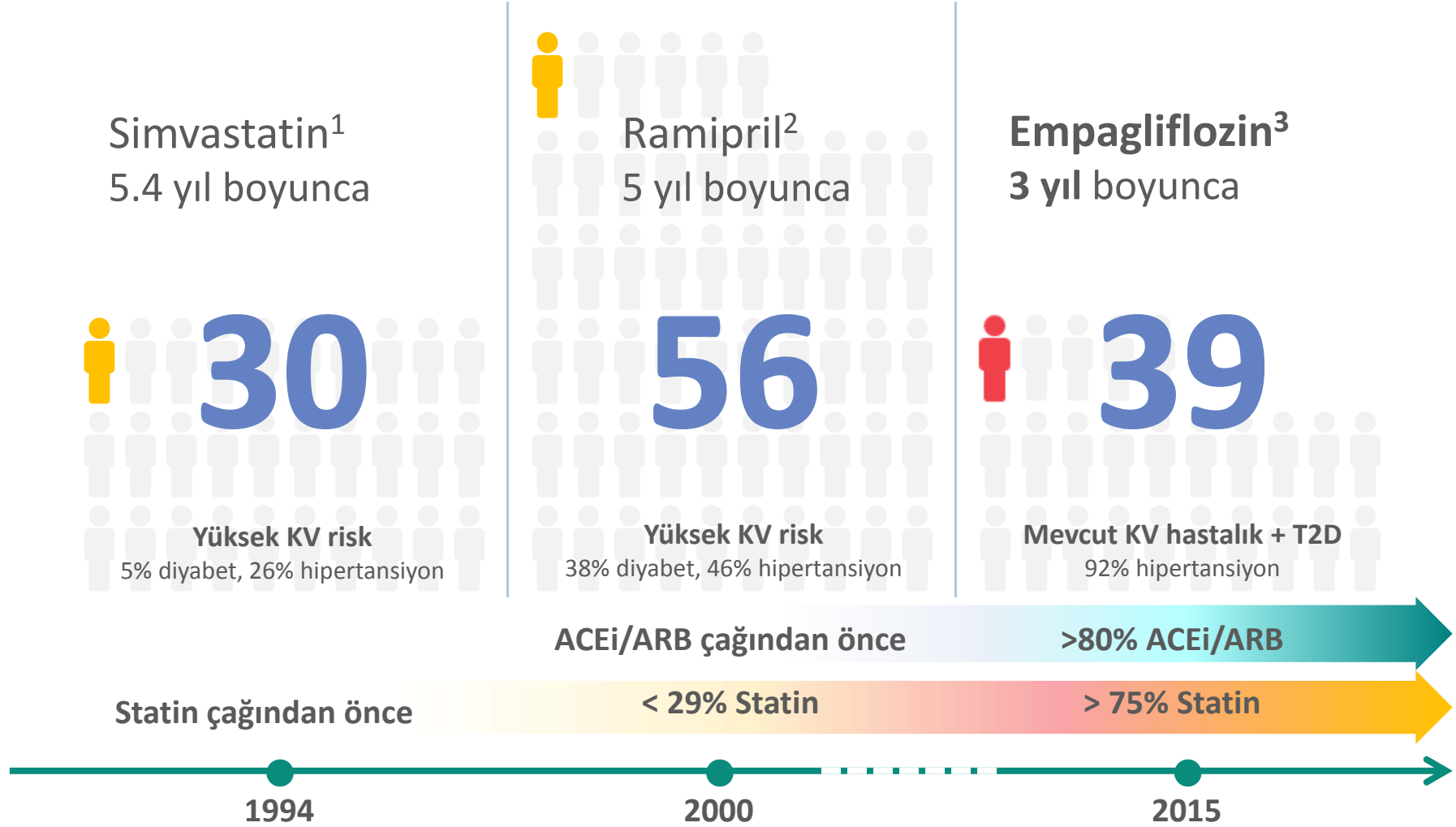


## Riskler



Empagliflozin KV riskin düşürülmesi için endike değildir  
3 yıl boyunca standart bakıma ek olarak empagliflozin alan, yüksek KV risk altındaki 1000 T2D'li yetişkine dayalı olarak  
KV, kardiyovasküler; MI, miyokard enfarktüsü; T2D, tip 2 diyabet  
Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117; Zinman B. EASD 2015; Sözlü sunum

# Empagliflozin, standart tedavinin ötesinde KV mortalite faydası sağlamıştır.



1. 4S investigators. *Lancet* 1994; 344: 1383-89. <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>;

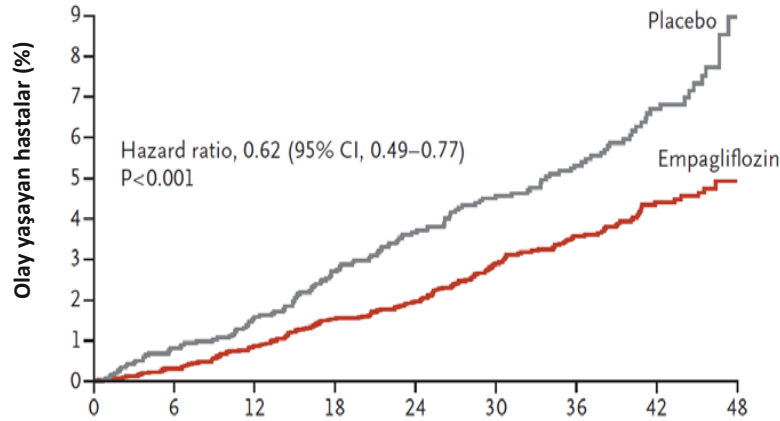
2. HOPE investigators. *N Engl J Med* 2002; 347: 145-53. PMID:12008547. <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>

3. Zinman B ve ark. *N Engl J Med* 2015;373:2117

# KV KAYNAKLI ÖLÜM

## EMPA-REG OUTCOME®<sup>1</sup>

### KV ölüm

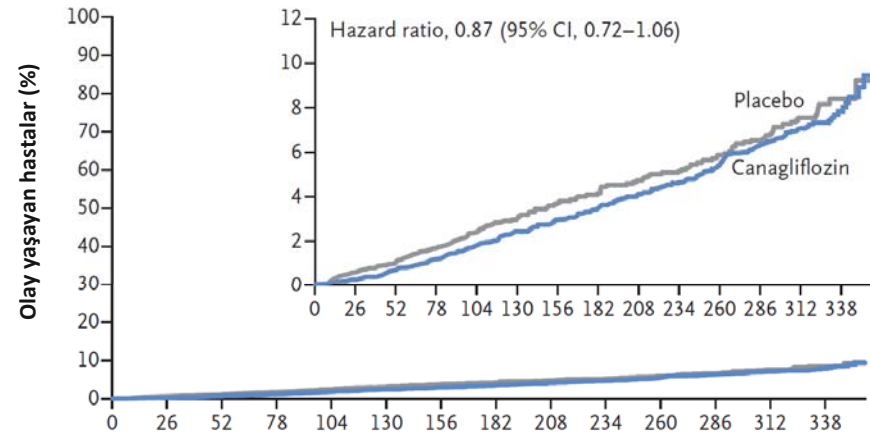


Ay

	Risk altındaki sayı								
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

## CANVAS programı<sup>2</sup>

### KV ölüm



Randomizasyondan itibaren geçen haftalar

	Risk altındaki sayı																
Placebo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258			
Canagliflozin	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532			

### EMPA-REG OUTCOME®<sup>1</sup>

RRR

p-değeri

3P-MACE

%14

0.04<sup>††</sup>

### CANVAS programı<sup>2</sup>

RRR

p-değeri

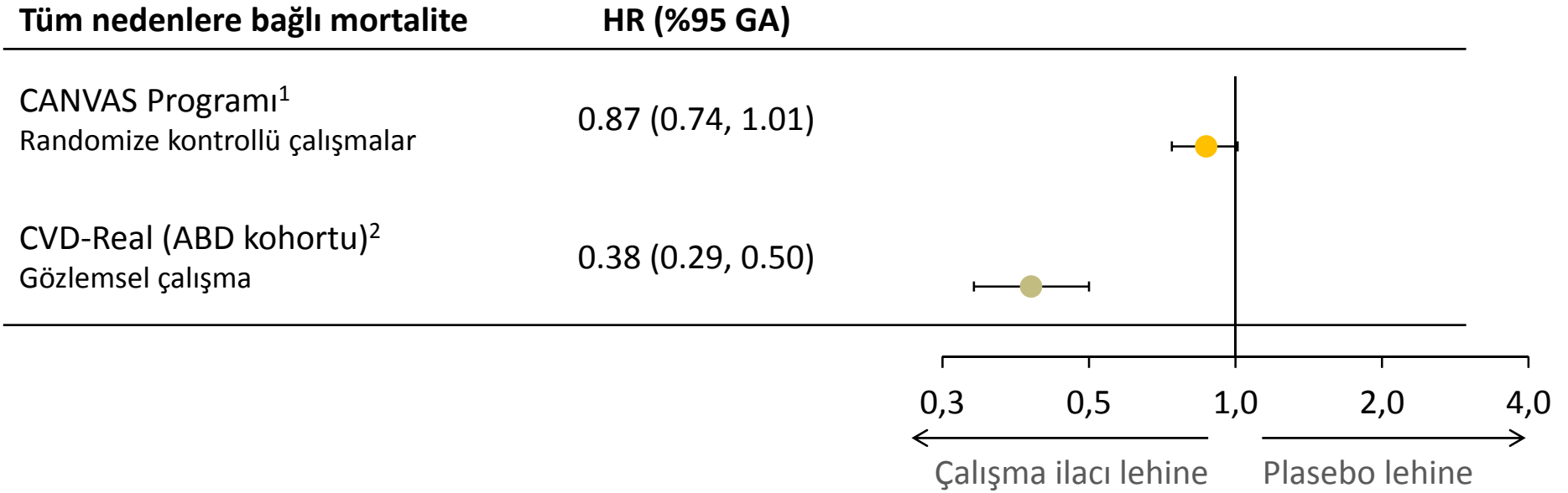
%14

<0.0001 (non-inferiyorite)  
0.02 (süperiyorite)

Çalışma tasarımı, popülasyonlar ve metodolojideki farklılıklardan ötürü çalışmaların doğrudan karşılaştırması geçerli sayılmaz

# CVD-Real gözlemsel çalışması: CANVAS sonuçlarıyla uyumlu değildir.

CVD-Real'da, SGLT2-i ile tedavi edilen ABD'li kohortun yaklaşık %75'i **canagliflozin**, Avrupa kohortunun %90'ı **dapagliflozin** almıştır.



1. NEAL B VE ARK. N ENGL J MED 2017;DOI10.1056/NEJMOA1611925;

2. KOSIBOROD M VE ARK. CIRCULATION 2017; DOI:

10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190



# Empagliflozin KV mortalite faydası kanıtlanmış ve onaylanmış ilk ve tek yeni nesil oral antidiyabetik ajandır.

	Empagliflozin	Diğer SGLT2i	DPP4i
Kanıtlanmış KV mortalite faydası	✓	✗*	✗
KV faydası uluslararası otoriteler tarafından onaylanmış	✓ FDA ve EMA dahil <sup>1</sup>	✗	✗
KV riskin azaltılması için majör diyabet ve kardiyoloji kılavuzlarına dahil edilmiş <sup>2-6</sup>	✓ ADA 2017 Kanada 2016 AAACE 2017 ESC 2016 KY TEMĐ 2017	✗	✗

1. FDA, KV RISK DÜŞÜŞÜ İÇİN YENİ ENDİKASYONU ONAYLAMİŞTİR. EMA MEVCUT ETİKETİ KV RISK DÜŞÜŞÜ VERİLERİNİ İCERECEK ŞEKİLDE GENİŞLETMİŞTİR
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION *DIABETES CARE* 2017; 40:S1;
3. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION *CAN J DIABETES* 2016;40:193;
4. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY *ENDOCRINE PRACTICE VOL 23 NO. 2 FEBRUARY 2017*
5. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY *EUR HEART J* 2016;37:2129
6. DİYABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, TEMĐ 2017

# Uluslararası otoriteler

FDA News Release

## FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes

*Study links Jardiance to improved survival in patients with type 2 diabetes with cardiovascular disease*

For Immediate Release

December 2, 2016



#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Jardiance is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

# Ulusal ve uluslararası güncel kılavuzlar Empagliflozinin KV faydalarına vurgu yapmaktadır.

Kılavuz	Konu	Güncelleme
<b>TEMĐ</b> Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu	<b>T2D</b>	<b>2017</b>
<b>ADA</b> Standards of medical care in diabetes	<b>T2D</b>	<b>2017</b>
<b>CDA</b> Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada	<b>T2D</b>	<b>2016</b>
<b>AACE/ACE</b> Comprehensive diabetes management algorithm	<b>T2D</b>	<b>2017</b>
<b>ESC</b> Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	<b>Kalp Yetersizliği</b>	<b>2016</b>
<b>ESC</b> European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice <sup>1</sup>	<b>Kardiyovasküler Koruma</b>	<b>2016</b>

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION DIABETES CARE 2017;70:1331
2. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION CAN J DIABETES 2016;40:193;
3. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE PRACTICE VOL 23 NO. 2 FEBRUARY 2017
4. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY EUR HEART J 2016;37:2315;
5. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY EUR HEART J 2016;37:2129



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Journal homepage:  
[www.canadianjournalofdiabetes.com](http://www.canadianjournalofdiabetes.com)

 Canadian  
Diabetes  
Association



Policies, Guidelines and Consensus Statements

Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update



**In people with clinical cardiovascular disease in whom glycemic targets are not met, an SGLT2 inhibitor with demonstrated cardiovascular outcome benefit should be added to antihyperglycemic therapy to reduce the risk for cardiovascular and all-cause mortality (Grade A, Level 1A for empagliflozin) (6).**

SUPPLEMENT  
**1**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

# STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017

SGLT2 inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozin</li> <li>• Dapagliflozin†</li> <li>• Empagliflozin</li> </ul>	Inhibits SGLT2 in the proximal nephron	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocks glucose reabsorption by the kidney, increasing glucosuria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rare hypoglycemia</li> <li>• ↓ Weight</li> <li>• ↓ Blood pressure</li> <li>• Associated with lower CVD event rate and mortality in patients with CVD (empagliflozin EMPA-REG OUTCOME)</li> </ul>
------------------	--	--	--	---

FDA recently added a new indication for **empagliflozin**, to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Whether other SGLT2 inhibitors will have the same effect in high-risk patients and whether empagliflozin or other SGLT2 inhibitors will have a similar effect in lower-risk patients with diabetes remains unknown.

# AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM

## 2017

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors have a glucosuric effect that results in decreased A1C, weight, and systolic BP. In the only SGLT-2 inhibitor cardiovascular outcomes trial reported to date, empagliflozin was associated with significantly lower rates of all-cause and cardiovascular death and lower risk of hospitalization for heart failure (100). Heart failure—

# 2016 ESC Guidelines

## Kalp Yetersizliği Kılavuzu

Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.

**IIa**

European Heart Journal (2016) **37**, 2129–2200  
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

## Kardiyovasküler Koruma Kılavuzu

In patients with type 2 DM and CVD, the use of an SGLT2 inhibitor should be considered early in the course of the disease to reduce CV and total mortality.

**IIa**

European Heart Journal (2016) **37**, 2315–2381  
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

# DIABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2017 TEMD



uzun süreli KV güvenliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu grupta sonuçları ilk açıklanan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında yüksek KV riskli tip 2 diyabet hastalarında standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin ile birincil birleşik KV sonlanım oranı ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

## TEMD GÖRÜŞÜ

- *TEMD, ileri derecede böbrek yetersizliği (eGFR <30 ml/dk , linagliptin için <15 mldk) olan ve/veya diyalize giren vakalarda insülin dışında, herhangi bir anti-hiperglisemik ilaç kullanımını önermemektedir.*
- *Metformin, orta derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR <45 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) kontrendikedir. İleri derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR 60-45 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), metformin dozu %50 azaltılmalıdır.*
- *Ayrıca iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacaksa metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra tekrar başlanmalıdır.*
- *Metformin kullanan hastalarda B-12 vitamin düzeyi periyodik olarak ölçülmeli ve gerekiyorsa replasman yapılmalıdır.*
- *KV olay öyküsü olan veya KV riski yüksek olan hastalarda empagliflozin ve/veya liraglutid kullanılması, KV nedenli ölümleri azaltır.*



