T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN İNTERATRİAL İLETİ GECİKMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Muhammed ERZURUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN İNTERATRİAL İLETİ GECİKMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Muhammed ERZURUM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tolga Han EFE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tamamlanması için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanması, yürütülmesi ve yazım sürecinde değerli katkılarını aldığım üzerimde emeği çok olan sayın abim ve hocam Doç. Dr. Tolga Han EFE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Yine asistanlık dönemimde hem mesleki hem kişisel gelişimimde örnek aldığım, sevgilerini her daim hissettiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocalarım abilerim Doç. Dr. Tolga ÇİMEN ve Doç. Dr. Hamza SUNMAN'a,

Asistanlık sürecimde mesleki gelişimim açısından eşsiz katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan GÜLLÜ, Prof. Dr. Murat TULMAÇ, Doç. Dr. Sadık AÇIKEL hocalarıma,

İhtisasım boyunca eğitimimde, olgunlaşmamda dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tecrübelerini aktaran değerli uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitim sürecimi güzelleştiren, desteklerini benden esirgemeyen, mesai arkadaşlarından çok daha öte Ankara'daki aileme,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü sıkıntımda desteğini eksik etmeyen kadim dostum Uzm. Dr. Mücahit ERGÜL'e ve tezime katkılarından dolayı dahiliye kliniğinin değerli asistanlarına,

Dışkapı Kardiyoloji'nin kıymetli hemşire, teknisyen, sekreter ve personellerine,

Bugüne kadar maddi manevi destekleriyle her an yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan bugünlere gelmemde en büyük payın sahipleri kıymetli babam Halit ERZURUM'a, biricik annem Fatma ERZURUM'a ve kardeşlerime,

Son olarak, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgilim, nişanlım Dr. Zeynep Betül KÖROĞLU'na,

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Muhammed ERZURUM

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. DİABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Semptom ve Tanı Kriterleri 4
2.1.3.1. Sepmtomlar 4
2.1.3.2. Tanı Kriterleri 4
2.1.4. Sınıflandırılması 5
2.1.4.1. Tip 1 DM 5
2.1.4.2. Tip 2 DM 6
2.1.4.3. Gestasyonel DM 7
2.1.4.4. Sekonder Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Türleri 8
2.1.5. Glisemik Kontrol Hedefleri 8
2.1.6. Komplikasyonları 9
2.1.6.1. Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları 10
2.1.6.2. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları 11
2.1.7. Diabetes Melitus ve Kardiyovasküler Hastalık 11
2.1.8. Diabetes Melitus ve Kalp Yetmezliği 12
2.1.9. Tedavi 13

2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri....13
2.1.9.1.1. Egzersiz....13
2.1.9.1.2. Tıbbı Beslenme Tedavisi....14
2.1.9.2. Oral Antidiyabetik (OAD) ve İnsülinmimetik İlaçlar....16
2.1.9.2.1. Biguanidler....17
2.1.9.2.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)..19
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON (AF)....23
2.2.1. Tanım....23
2.2.2. Epidemiyoloji....23
2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Gelişimindeki Risk Faktörleri....24
2.2.4. Atriyal Fibrilasyonun Önemi....24
2.2.5. Atriyal Fibrilasyon ve Diyabetes Mellitus....26
2.2.6. Atriyal Fibrilasyon Öngördürücüleri....26
2.2.6.1. Elektrokardiyografik Öngördürücüler....26
2.2.6.2. Ekokardiyografik Öngördürücüler....27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER....29
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ....29
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ....29
3.3. ARAŞTIRMA DIŞLAMA KRİTERLERİ....29
3.4. ELEKTROKARDİYOGRAFİK ÖLÇÜMLER....30
3.5. EKOKARDİYOGRAFİK ÖLÇÜMLER....31
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ....32
4. BULGULAR....33
5. TARTIŞMA....40
6. SONUÇLAR....48
KAYNAKLAR....49
ÖZGEÇMİŞ....61

KISALTMALAR

A : Geç Transmitral Akım Velositesi
AF : Atriyal Fibrilasyon
Am : Doku Doppler Geç Diyastolik Dalga
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
BNP : B Tipi Natriüretik Peptit
CW : Sürekli Dalga Doppler
Diy. KB : Diyastolik Kan Basıncı
DM : Diyabetes Mellitus
DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4
DTI : Doku Doppler Görüntüleme
E' : Erken Diyastolik Mitral Anüler Velosite
E : Erken Transmitral Akım Velositesi
EKG : Elektrokardiyogram
EKO : Ekokardiyografi
EMD : Elektromekanik İleti Gecikmesi
GLP-1 RA : Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HbA1c: A1C : Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT : Hipertansiyon
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KH : Karbonhidrat
KV : Kardiyovasküler
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
KY : Kalp Yetmezliği
LA : Sol Atriyum
LAVOL : Sol Atriyum Volümü
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NT-proBNP : N-Terminal proBNP

OAD **:** Oral Antidiyabetik

Ort. KB **:** Ortalama Kan Basıncı

PDD **:** P Dalga Dispersiyonu

PG **:** Plazma Glukozu

PW **:** Nabızlı Dalga Doppler

QTc **:** Düzeltilmiş QT Aralığı

RA **:** Romatoid Artrit

RV **:** Sağ Ventrikül

SGLT2 **:** Sodyum-Glukoz Kotransporter 2

SGLT2-İ **:** Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

Sis. KB **:** Sistolik Kan Basıncı

SLE **:** Sistemik Lupus Eritematozus

TAPSE **:** Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi

TBT **:** Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tip 1 DM **:** Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM **:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

TTE **:** Transtorasik Ekokardiyografi

TURDEP **:** Türk Diyabet Çalışması

TZD **:** Tiazolidindionlar

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri……... 5

Tablo 2. Glisemik Kontrol Hedefleri……..... 9

Tablo 3. Diyabete Bağlı Olarak Gelişebilecek Komplikasyonlar…….. 10

Tablo 4. Diyabette Egzersiz Önerileri……14

Tablo 5. Diyabette Tıbbı Beslenme Tedavisi Önerileri……..... 15

Tablo 6. Diyabette Farmakolojik Tedavi Seçenekleri…… 17

Tablo 7. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri……...20

Tablo 8. CHA2DS2-VASc Skoru……... 25

Tablo 9. Hastaların Temel Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri……...33

Tablo 10. Hastaların SGLT2-İ Başlangıcında ve 4. Ay Kontrolünde Temel Klinik ve Laboratuar Karakteristikleri…… 35

Tablo 11. Hastaların SGLT2-İ Başlangıcında ve 4. Ay Kontrolünde Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Verilerinin Karşılaştırılması…….. 37

Tablo 12. İnteratriyal EMD İle 0 ve 4. Aydaki Parametre Değişiklikleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi……...38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Doku Doppler İnceleme İle EMD (PA İntervali) Ölçümü……..… 32

Şekil 2. Delta AEMD ile LAVOL , E/E', VKİ ve Ort. KB Değişiklikleri Arasındaki Korelasyon İlişkileri……..39

ÖZET

Yaygın bir kardiyak aritmi olan AF, önemli morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili bir tür supraventriküler taşiaritmidir. AF'nin 5 kat artmış inme riski ve 2 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diabetes Mellitus, AF gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir. Altta yatan karmaşık patofizyoloji, yapısal, elektiksel, elektromekanik ve otonomik yeniden şekillenme ile ilgilidir. Glukoz düşürücü tedavilerin AF gelişimini etkileyebileceği belirtilmiştir.

SGLT2 inhibitörü kullanan DM hastalarında AF sıklığının daha az olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Literatürde bu etkinin AF öngördürücüsü olan atriyal EMD ile ilişkisi olup olmadığı ve atriyal EMD azalmasının AF sıklığınının azalmasına katkısı konusunda veri yoktur. Bu temelden yola çıkarak çalışmamızda Tip 2 DM nedeniyle metformin tedavisi kullanırken, tedaviye eklenen SGLT-2 inhibitörlerinin bir AF ön gördürücüsü olan EMD üzerine etkilerini inceledik. Tedavisine SGLT2 inhibitörü eklenen DM hastalarında, AF sıklığının azalmasındaki mekanizmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

Elli hasta çalışmaya dahil edildi. SGLT2 inhibitörü başlangıcında ve 4. ay kontrolünde hastaların laboratuar, EKG ve ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı. Atriyal elektromekanik özellikler doku Doppler görüntüleme kullanılarak değerlendirildi. Başlangıca göre hastalarda kilo kaybı, VKİ'de azalma, kan basıncı düşüşü, HbA1c, açlık glukozu, NT-proBNP ve LDL'de istatistiksel anlamlı azalma saptandı. EKG kontrollerinde QTc'nin kısaldığı izlendi. Başlangıçta ölçülen interatriyal ve intraatriyal EMD'nin kontrolde istatistiksel anlamlı olarak azaldığını tespit ettik.

Bu bulgunun SGLT2 inhibitörü kullanan DM hastalarında AF sıklığının daha az görülmesinin açıklanmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca atriyal EMD sürelerinin ölçülmesi bu hasta grubunda tedavi sonrası AF gelişim riskinin azalıp azalmayacağı konusunda katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, Atriyal İleti Gecikmesi, Diyabetes Mellitus, SGLT-2 inhibitörleri

ABSTRACT

AF, a common cardiac arrhythmia, is a type of supraventricular tachyarrhythmia associated with significant increased morbidity and mortality. It has been shown that AF is associated with a 5-fold increased risk of stroke and 2-fold increased risk of mortality. Diabetes Mellitus is one of the important risk factors for the development of AF. The underlying complex pathophysiology is related to structural, electrical, electromechanical and autonomic remodeling. It has been stated that glucose-lowering treatments may affect the development of AF.

There are studies showing a lower incidence of AF in DM patients using SGLT2 inhibitors, and various mechanisms have been suggested. There is no data in the literature on whether this effect is related to atrial EMD, which is a predictor of AF, and whether atrial EMD reduction contributes to the decrease in AF frequency. Based on this basis, in our study, we examined the effects of SGLT-2 inhibitors to the progress and effects on the EMD, a predictor of AF, while using metformin treatment for Type 2 DM. We aimed to contribute to the mechanisms in the reduction of the frequency of AF in DM patients with SGLT2 inhibitor added to their treatment.

Fifty patients were included in the study. Laboratory, ECG and echocardiographic parameters of the patients were compared at the beginning of the SGLT2 inhibitor treatment and at the 4th month follow-up. Atrial electromechanical properties were evaluated using tissue Doppler imaging. Compared to baseline, patients had a statistically significant decrease in weight loss, decrease in BMI, decrease in blood pressure, HbA1c, fasting glucose, NT-proBNP and LDL. Shortening of QTc was observed in ECG controls. We found that the interatrial and intraatrial EMD measured at baseline decreased statistically significantly in the control.

We think that this finding may contribute to the explaination of the lower incidence of AF in DM patients using SGLT2 inhibitors. In addition, the measurement of atrial EMD durations may contribute to whether the risk of AF development will decrease or not after the treatment in this patient group.

Keywords: Atrial Conduction Delay, Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus, SGLT-2 Inhibitors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımında ve/veya üretilen insülinin etkin kullanımında sorunlar nedeniyle gelişen genelde ömür boyu devam eden hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır [1]. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

Diabetes Mellitus multisistemik tutulum yapabilmektedir ve kardiovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır. Aterosklerotik hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardivasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir [2-4]. DM'nin artmış atriyal fibrilasyon (AF) / atriyal flutter (AFL) gelişme riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu kabul edilmektedir [5, 6]. Altta yatan mekanizmaların insülin direncine bağlı miyokardiyal yeniden şekillenme veya epikardiyal yağ dokusunun artışıyla artan inflamatuar yanıta bağlı olarak gelişen kardiyak fibrozis ve atriyal elektriksel özelliklerin değişimine bağlı olduğu düşünülmektedir [7-9].

Yaygın bir kardiyak aritmi olan AF, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bir tür supraventriküler taşiaritmidir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. AF, beş kat artmış inme riski ve iki kat artmış mortalite riski ile ilişkilidir [10]. Aynı zamanda kalp yetmezliği, artmış hastanede kalış, yaşam kalitesinde azalma ve düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir [10].

Diyabet tedavisinde birçok medikal tedavi hali hazırda kullanılmaktadır. Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrek proksimal tübüllerinde glukoz geri emiliminden sorumlu taşıyıcı olan SGLT2'yi inhibe ederek, böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu engelleyip glukozuri, osmotik diürez ve natriüreze neden olarak etkili olan antidiyabetik ajanlardır [11]. Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2-İ)'nin, son zamanlarda yapılan birçok büyük plasebo kontrollü randomize çalışmasında, kardiyovasküler sonlanımları; özellikle kalp yetmezliği (KY) ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini potansiyel olarak azalttığı gösterilmiştir [12-15]. Geniş çaplı randomize klinik çalışmalarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) veya Tip 2 Diyabetes

Mellitus (Tip 2 DM)'ta majör kardiyovasküler olayları ve KY'ye bağlı hastane yatışlarını azalttığı ortaya konmuştur [16].

Bir meta-analizde SGLT2-İ kullanan DM hastalarında AF sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir [17]. Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c), vücut ağırlığı ve kan basıncı değişiklerinin bu azalma da rolü olabileceği ileri sürülmüştür [17-19]. SGLT2-İ ile sağlanan glisemik kontrolün mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşme neticesinde atriyal remodelling ve kardiyak fibrozu azalttığı gösterilmiştir. Bir çok hayvan deneyinde SGLT2-İ'lerin direkt etki ile kardiyak fibrozu azalttığı ortaya konulmuştur [20]. Böbrekten artmış glukoz atılımı sonucu artan ozmotik diürezin kan basıncı ve dolum basınçlarında düşüşle atriyal fibrozise neden olan miyokardiyal yapısal remodellingi azalatarak etki edebileceği de öngörülmüştür [21]. Empagliflozinle yapılan bir çalışmada interstisyel fibrozis ile ilişkili pro-fibrozis sinyalini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca glukoz kaybı nedeniyle gerçekleşen kilo kaybının da AF sıklığı azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür [22].

Atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin etmek için bazı invaziv olmayan elektrokardiyografik ve kombine elektro-ekokardiyografik yöntemler tanımlanmıştır. Atriyal elektromekanik ileti gecikmesi (EMD) olarak adlandırılan intra ve interatriyal ileti sürelerinin uzaması bilinen kalp hastalığı olan veya olmayan hastalarda AF gelişimi ve nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiş iyi bilinen elektrofizyolojik bulgulardır [23]. Bu bulgular P dalga dispersiyonu ve doku Doppler görüntüleme gibi birçok invaziv olmayan tetkik ile değerlendirilebilir. Atriyal EMD, bir çok geniş ölçekli çalışmada AF'nin erken bir belirteci olarak önerilmiştir[24-26].

Tip 2 DM nedeniyle SGLT2-İ başlanan hastalarda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ve elektrokardiyografi kullanılarak atriyal EMD değişimi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmayı, tedavisine SGLT2-İ eklenen diyabetik hastaların bu ilaç başlanmadan önce ölçülen atriyal EMD ile, 4. ay kontrolünde ölçülen atriyal EMD arasında fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla planladık. Ayrıca SGLT2-İ kullanan hastalarda saptanan AF sıklığının az görülmesinin doğrulanmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin salınımında ve üretilen insülinin etkin kullanımında ya da her ikisininin birlikte bozukluğundan kaynaklanabilen organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı hiperglisemi ile karakterize genelde ömür boyu devam edebilen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan karmaşık ilerleyici bir metabolik hastalıktır [1, 27-29]. Hastalığın komplikasyonlarını ve tedavi maliyetini azaltmak için hastaların tedaviye uyumu ve eğitimi şarttır [27].

2.1.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet sıklığı hızla artmaktadır. Diyabet sıklığının giderek yükselmesinin en önemli nedenleri fazla kilo ve obezitenin artması, sedanter yaşam ve toplumun yaşlanmasıdır. 2019 yılında dünyada diyabet prevalansının %9,3 (463 milyon kişi) olduğu her 11 kişiden 1'inin diyabetik olduğu tespit edilmiştir. Prevelansın 2030 yılına kadar %10,2 (578 milyon) ve 2045 yılına kadar %10,9 (700 milyon) olacağı tahmin edilmektedir. Kentlerde (%10,8) kırsal alanlardan (%7,2), yüksek gelirli ülkelerde (%10,4) düşük gelirli ülkelerden (%4,0) daha fazladır. Diyabetle yaşayan her iki kişiden biri (%50,1) diyabetik olduğunu bilmemektedir. Bozulmuş glukoz toleransının (BGT) küresel prevalansının 2019'da %7,5 (374 milyon) olduğu ve 2030'a kadar %8,0'a (454 milyon) ve 2045'e kadar %8,6'ya (548 milyon) ulaşacağı tahmin edilmektedir [30].

Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir [31]. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı %6.7 bulunmuştur. Diyabet kadınlarda saha sık gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizdeki diyabet sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu göstermektedir.

TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde tamamlanmıştır [32]. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ve diyabet sıklığında %90 artış olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyabet 1998 yılına göre daha erken (yaklaşık 5 yaş) başlamaktadır. Diyabet sıklığındaki artış ülkemize özgü değildir. Tüm dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır; ancak, ülkemizdeki artış hızı daha yüksektir.

2.1.3. Semptom ve Tanı Kriterleri

2.1.3.1. Sepmtomlar

Diyabet kronik ve sinsi seyredebilen uzun süre semptom vermeden ilerleyebilen bir hastalıktır. Belirgin hiperglisemiyle beraber görülen poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, nokturi, ağız kuruluğu gibi semptomlarla hastalar başvurabilmektedir. Görece daha nadir görülen semptomlar tekrarlayan mantar infeksiyonları, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar ve kaşıntıdır [27, 33, 34].

2.1.3.2. Tanı Kriterleri

Diyabete ilişkin semptom varlığında veya şüpheli hastalarda; Açlık Plazma Glukozu (APG), rastgele Plazma Glukozu (PG) ve/veya glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C) tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar haricinde, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında öğünü dikkate almadan yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomlarının eşlik ediyorsa DM teşhisine götürür. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri* (28 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

***Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile'mg/dl'olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken. 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c), BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu**

2.1.4. Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın etyolojik sınıflandırmasına göre Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), Tip 2 DM, diğer spesifik tipler ve gestasyonel DM olmak üzere dört ana grup bulunur [35]. Bunlardan üçü (Tip 1 DM, Tip 2 DM ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir [27].

2.1.4.1. Tip 1 DM

Otoimmünitenin sıklıkla mutlak insülin eksikliğine yol açtığı, pankreas β (beta) hücre yıkımı sonucunda gelişen diyabettir. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise otoimmün olmayan idiopatik β-hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi,

poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Medikal tedavide genellikle insülinler kullanılmaktadır [27].

Tip 1 DM Genel Özellikleri:

- Genellikle 30 yaşından önce görülür. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civari) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmun diyabet' (LADA) formunun, çoçukluk çağı (<15 yaş altı) Tip 1 DM'ye yakın oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bazı otörler hastalığın asıl özelliği olan yavaş seyrine vurgu yapmaması, gizli diyabet ifadesinin yanıltıcı olması gerekçesi ile LADA terminolojisinin kullanılmamasını önermektedirler.

- Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, kilo kaybı, poliüri ve yorgunluk gibi) belirti ve bulgular aniden ortaya çıkar.

- Hastalar sıklıkla zayıf veya normal kilodadır. Bununla beraber, son zamanlarda fenotip açısından insülin direnci hakim Tip 2 DM'ye benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet' 'Hibrid diyabet' veya 'Tip 3 diyabet olarak adlandırılan Tip 1 DM formu da tanımlanmıştır. 'Duble diyabet' genellikle Tip 2 DM için genetik yatkınlığı olan Tip 1 DM'li bireylerde, özellikle insülin tedavisi sonrasında kontrolsüz kilo alımı olunca kendisini belli eder.

- Tip 1 DM'li bireyler diyabetik ketoasidoza (DKA) daha yatkındırlar [27].

2.1.4.2. Tip 2 DM

Fizyopatolojisinde temel olarak insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon eksikliği olan daha önceden 'erişkin başlangıçlı diyabet' veya 'insülin bağımsız diyabet' olarak adlandırılan tüm diyabetiklerin %90-95'ini oluşturan en yaygın görülen diyabet tipidir [27, 35, 36]. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda

görülmeye başlar. Başlangıçta DKA'ya yatkın değillerdir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Tip 2 DM Prevelansı artan obezite ile paralel olarak yükselmektedir [37]. Medikal tedavide oral antidiyabetik ajanlar ve gereğinde insülinler kullanılmaktadır.

Tip 2 DM Genel Özellikleri:

- Genelde 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çoçukluk ve adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet olguları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur. Ailede genetik yoğunluk artıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez ya da kilolulardır (VKİ >25 kg/m^2).
- Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yatkın değillerdir. Fakat uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde görülebilir.
- Hastalık genelde sinsi başlar. Çoğu hastada başlangıç dönemlerinde hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, bulanık görme, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıyada yara iyileşmesinde gecikme gibi nedenlerle başvurabilirler [27].

2.1.4.3. Gestasyonel DM

Gebelikten önce diyabet tanısı olmayanlarda, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan diyabettir. Genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür [27, 38].

2.1.4.4. Sekonder Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Türleri

β hücre fonksiyonlarının genetik defekti sonucu ortaya çıkan diyabet, gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları nedeniyle oluşan diyabet (pankreatit ve kistik fibrozis gibi) ve ilaç veya kimyasal ajanların neden olduğu diyabet (atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, glukokortikoidler gibi), infeksiyonlara bağlı gelişen diyabet bu kategoriye örnek olarak verilebilir.

2.1.5. Glisemik Kontrol Hedefleri

HbA1c ölçümden önceki 3 aylık dönemdeki ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtır. Ölçümü glisemik kontrolü değerlendirmek için başlıca araçtır ve diyabet komplikasyonları açısından güçlü bir öngördürücüdür. Bu nedenle, ilk değerlendirmede ve devam eden bakımın bir parçası olarak diyabetli tüm hastalarda HbA1C testi rutin olarak yapılmalıdır. Test için hastanın aç olması gerekmez, günün herhangi bir saatinde yapılabilir [27].

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan 'yüksek performanslı likid kromatografi' yöntemine göre normal sınırlar %4,0-6,0 (20-42 mmol/mol) arasındadır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş olan bu yöntemde HbA1c'nin diyabetik olmayanlarda üst sınırı (ortalama %5,9 + standart sapma) %6,0 (42 mmol/mol)'yı aşmamalıdır [39].

Glisemik hedefler hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefinin ≤%7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Hipoglisemi riski düşük olan genç hastalarda, gebelik planlayan veya gebe olan uygun hastalarda HbA1c hedefi ≤%6,5 (48 mmol/mol) olabilir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda HbA1C hedefi %8,5'a kadar (69 mmol/mol) olabilir [27, 39].

Yaklaşık 3 ayda bir yapılan ölçüm, hastaların glisemik hedeflerine ulaşılıp ulaşılmadığını belirler. HbA1c testinin sıklığı klinik duruma, tedavi rejimine ve klinisyenin kararına bağlı olmalıdır. Hedef dahilinde stabil glisemiye sahip tip 2 diyabetli hastalar, yılda sadece iki kez HbA1c testi ile takip edilebilir. Stabil olmayan veya yoğun şekilde yönetilen hastalar veya tedavi ayarlamaları ile hedefe ulaşılamayan kişiler için daha sık (3 ayda bir) test yapılması gerekebilir [40]. Glisemik kontrol hedefleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Glisemik Kontrol Hedefleri (28 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

	Hedef*	**Gebelikte**
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.st PPG**	**-**	<140 mg/dl*** (tercihen <120 mg/dl)
2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

***Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemiriski, diyabet komplikasyonları, renal fonksiyonlarda azalma ve eşlik eden diğer hastalıklarınagöre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.**
****PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil)**
*****Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.**
(A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz).

2.1.6. Komplikasyonları

Dünya çapında beklentilerin üzerinde diyabet prevelans artışı diyabete bağlı organ hasarlarının daha sık görülmesine sebep olmakta ve diyabetle mücadeleyi daha da zorlaştırmaktadır. Diyabetik hastalarda hayatı tehdit eden ya da sakatlık gibi ciddi sağlık problemleriyle karşılaşma riski diyabeti olmayanlara göre daha da artmıştır. Genellikle Tip 2 DM hastalarının takibinde komplikasyonların sık

görülmesinin yanında, bazı hastalarda ise tanı anında komplikasyonların gelişmiş olduğu gösterilmiştir [41, 42].

Kötü glisemik kontrol başta vasküler yapılar olmak üzere birçok dokuda ilerleyici hasara neden olmaktadır [43]. Diyabetik hastalarda kan şekeri yüksekliğine bağlı olarak miyokardiyal enfarktüs, inme, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle mortalite de artış gösterilmiştir [43-45]. Hipergliseminin neden olduğu vasküler komplikasyonların; diyabet sıklığının dünyada artışıyla beraber zamanla daha önemli bir sorun olacağı düşünülmektedir [46].

HbA1c'nin Tip 2 DM tanılı hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla güçlü bir ilişkisinin olduğunu gösterilmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c'de görülen %1'lik azalma, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve amputasyon veya periferik vasküler hastalıklara bağlı ölümlerde %43 azalma ile ilişkilendirildi [47]. Diyabete bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Diyabete Bağlı Olarak Gelişebilecek Komplikasyonlar.

Akut Komplikasyonlar	**Kronik Komplikasyonlar**		**Diğer Komplikasyonlar**
	Makrovasküler	**Mikrovasküler**	
• Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) • Diyabetik ketoasidoz (DKA) • Laktik asidoz • Hipoglisemi	• Koroner arter hastalığı (KAH) • Periferik vasküler hastalık • Serebrovasküler hastalık	• Diyabetik nefropati • Diyabetik retinopati • Diyabetik nöropati	• Gastrointestinal (gastroparezi, diyare) •Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu) • Dermatolojik • Enfeksiyöz • Katarakt • Glokom

2.1.6.1. Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetin yüksek mortaliteyle seyreden hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), laktik asidoz ve hiperozmalar hiperglisemik durum ve ciddi hipoglisemi ve nöroglikopenidir [27].

2.1.6.2. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Kronik komplikasyonlar mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır [27].

2.1.7. Diabetes Melitus ve Kardiyovasküler Hastalık

Diyabetik hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Framingham Kalp Çalışması'nda diyabetin KVH riskini erkeklerde iki, kadınlarda üç kat artırdığı tespit edilmiştir [48]. Tip 2 DM'lilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayanalara göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır [27]. 102 prospektif çalışmanın meta-analizinde DM'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak iki kat daha fazla vasküler sonlanım (koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve vasküler ölümler) oluşturduğu gösterilmiştir [49].

Akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angına, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır [27].

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmelidir ve gereklilik halinde tedavi edilmelidir. Bu risk faktörleri hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığıdır.

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KVH açısından **çok yüksek riskli** (10 yıllık KV ölüm riski >%10) kabul edilmelidir.

- Makrovasküler hastalık (sessiz Mİ, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati)
- KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması (yaş, HT, dislipidemi, obezite, sigara, ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- >20 yıl tip 1 diyabet

Diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde olup hedef organ hasarı olmayan ve herhangi bir ek KV risk faktörü olan hastalar KVH açısından **yüksek riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %5-10) kabul edilmelidir.

Diyabet süresi 10 yıl altında olan ve herhangi bir risk faktörü olmayan 35 yaş altında tip 1 diyabetli veya 50 yaş altı tip 2 diyabetli hastalar KVH açısından **orta riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %1-5) kabul edilmelidir [27, 50].

2.1.8. Diabetes Melitus ve Kalp Yetmezliği

Diyabet sadece KY için bilinen bağımsız bir risk faktörü olmakla kalmaz, aynı zamanda bu hastalarda morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynar [51]. KY hastalarının %20–40'ında eşlik eden Tip 2 DM vardır [52]. Son dönemlerde diyabetik KY hastalarının tedavi yönetimindeki en büyük ilerleme Tip 2 DM ile beraber yerleşik ASKVH veya KV risk faktörleri olan hastalarda yapılan çalışmaların sonucunda KY nedenli hastane yatışların azaldığının gösterilmesidir [53-56].

2.1.9. Tedavi

Diyabetik hastalarda tek başına glisemi kontrolü yeterli değildir. Aynı zamanda obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi risk faktörlerini de düzeltilmelidir. Diyabet yönetiminin temeli farmakolojik tedavi ve kan şekeri takibinin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerini 'egzersiz, tıbbi beslenme tedavisi (TBT)'de içermektedir. Farmakolojik tedavi başlıca oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve insülinden oluşur. Biguanidler (metformin), sülfonilüreler, meglitinid, tiazolidinedion, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, SGLT2-İ, α-glukosidaz inhibitörleri ve Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) başlıca oral antidiyabetiklerdir [57, 58].

2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.1.9.1.1. Egzersiz

Düzenli egzersiz kan glukoz kontrolunu iyileştirir. İnsülin direncinin azalmasına ve ağırlık kontrolüne katkıda bulunur. Kardiyovaskuler risk faktörlerini azaltır. Yüksek riskli kişilerde Tip 2 DM gelişimini önler [28, 59]. Diyabette egzersiz önerileri Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Diyabette Egzersiz Önerileri (28 ve 61 numaralı kaynaklardan değiştirilerek alınmıştır).

Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması, PG ve lipid düzeyleri ile kan basıncı (KB) kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır. Egzersiz, kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansa göre bireyselleştirilmelidir.
Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin, egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. KVH riski yüksek ve sedanter yaşam süren hastalarda egzersize başlamadan önce eforlu EKG yapılmalıdır.
Prediyabetli ve diyabetli (özellikle Tip 2 DM) bireylerin, kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam en az 150 dakika orta şiddette aerobik fiziksel aktivite (ör. tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir.
Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı ve egzersizler arasında 2 günden fazla boşluk olmamalıdır. Diyabetli bireylerin, ayrıca bir kontrendikasyon durumu yoksa, haftada 2 gün hafif direnç egzersizleri de yapmaları önerilmelidir.
Egzersiz programı mümkünse bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye uygun olarak düzenlenmeli ve başlangıçta uzman gözetimi altında yapılmalıdır.
Egzersiz sırasında hastanın kendi kalp hızını izlemesi ve maksimum kalp hızının (Maksimum kalp hızı = 220 - yaş) %50-75'i civarında olacak şekilde egzersiz şiddetini ayarlaması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir.
Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir.
Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz takibi yapılmalı, özellikle insülin ve insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.9.1.2. Tıbbı Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisi, diyabetin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde, tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, Tip 1 ve Tip 2 DM'lilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde bir diyetisyene (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir. TBT ile beslenme öz yönetim eğitimi tanıyı izleyen ilk 6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-6 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en az bir görüşme ile devam eder. Bireysel değerlendirmede saptanan gereksinimlere dayalı olarak ek görüşmeler gerekebilir [27].

Beslenme tedavisi kullanılan bir çok ilaca benzer şekilde, ilk 6 ayda HbA1c düzeylerinde belirgin iyileşme sağlanabilir. HbA1c'deki bu azalma Tip 1 DM'li bireylerde %1-1,9, Tip 2 DM'li bireylerde %0,3-2 olarak bildirilmiştir. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi önerileri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi Önerileri (28 ve 61 numaralı kaynaklardan değiştirilerek alınmıştır).

Diyabetli bireylere A1C'nin düşürülmesi için TBT verilmelidir. Beslenme tedavisi diyabet beslenmesinde deneyimli, uzman bir diyetisyen tarafından verilmelidir.
Fazla kilolu veya obez diyabetli bireyler, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve bu ağırlığı sürdürmek için, günlük enerji alımını azaltmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazanmalıdır.
Tip 1 diyabetli bireylere karbonhidrat (KH) sayımı ve karbonhidrat/insülin oranının nasıl hesaplanacağı konusunda eğitim verilmeli veya bu mümkün değilse, öğünlerde sabit miktarlarda KH almaları önerilmelidir. Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a eşdeğer gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilmelidir.
Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tip 2 diyabetli bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir.
Glisemik kontrolü yeterli olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylere, düşük glisemik indeksli gıdaları, yüksek olanlara tercih etmeleri önerilmelidir.
Glisemik kontrolü yeterli olan diyabetli bireylerde günlük toplam enerjinin %10'unu aşmayacak şekilde sukroz veya sukroz içeren besin tüketilmesi glukoz ve lipid kontrolünü bozmaz.
Erişkin diyabetli hastaların doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalı ayrıca trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır.
Tip 1 diyabetli bireyler, alkol aldıklarında geç hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Alkol alımına bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için alkol alımının sınırlandırılması, ilave KH alımı, insülin dozunun düşürülmesi gibi tedbirler alınmalıdır.

2.1.9.2. Oral Antidiyabetik (OAD) ve İnsülinmimetik İlaçlar

Yaşam tarzı önerilerine ek olarak kullanılırlar. Tip 2 DM tanılı hastalarda ilk tercih edilmesi önerilen OAD, eğer bir kontrendikasyon yoksa ve tolere edebilirse metformindir. OAD'ler Tip 1 DM'de kullanılmazlar, insulin preparatları kullanılır [60].

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir.

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlardan insülinmimetik etkili bir amilin analoğu olan pramlintid, dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise hafif-orta derecede etkili glukoz düşürücü ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değillerdir.

Oral antidiyabetikler ve insülin-dışı enjeksiyon formunda kullanılan ilaçların çoğunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri olmaması ya da kontrendike olmaları nedeniyle gebelikte kullanılmaları önerilmez. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış -bazı insülinler dışında-, herhangi bir antidiyabetik ilaç bulunmamaktadır [27]. Diyabette farmakolojik tedavi seçenekleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Diyabette Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

İLAÇ GRUBU	ETKEN MADDE
Biguanidler	Metformin
Sekretogoglar(İnsülin Salgılatıcılar)	Sülfonilüreler (Gliklazid, Glimepirid, Glipizid) ve Meglitinidler (Nateglinid, Repaglinid)
Tiazolidindionlar	Rosiglitazon, Pioglitazon
Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	Akarboz, Miglitol
Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)	Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin, Ipragliflozin, Sotagliflozin, Ertugliflozin
Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (Glp-1 RA, Glp-1 Analogları; Glp-1a)	Eksenatid, Liraglutid, Duaglutid, Liksisenatid, Albiglutid
Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (Dpp4-İ, Gliptinler)	Linagliptin, Sitagliptin, Saksagliptin, Vildagliptin
Amilin Agonisti	Pramlintid
İnsülin	Uzun Etkili (Glargin, Detemir, NPH); Kısa Etkili (Aspart, Glulizin, Lispro, Regüler) Ve Miks İnsülinler

2.1.9.2.1. Biguanidler

Bu grupta sentetik guanidin türevi olan metformin ve fenformin yer almaktadır. Fenformin laktik asidoza yol açması nedeniyle 1970'lerde kullanımdan kaldırılmıştır. Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir Tip 2 DM tedavisinde tercih edilen ilk farmakolojik ajandır. Kontrendikasyon gelişmediği ve hasta tolere edilebildiği sürece metformin tedavisi devam ettirilmelidir. İnsülin de dahil olmak üzere diğer ajanlar metformin tedavisine eklenmelidir. Hastalar tedavi hedeflerini karşılayamadığında tedavinin yoğunlaştırması gereklidir. Metformine eklenen ilaç seçimi, hastanın klinik özelliklerine ve tercihlerine bağlıdır [27, 61].

Metforminin etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte; gastrointestinal sistemde glukoz emilimini ve iştahı azaltır. Tip 2 DM'de, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Kas ve lipit hücrelerinde glukoz tüketimini artırır. Karaciğerdeki glukoz üretimini azaltır, açlık kan glukozunu düşürür ancak hipoglisemi riski azdır [27, 62].

Metformin yan etki olarak gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle gecicidir) kramplar, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği, nadiren; özellikle doku perfüzyonunun bozulduğu durumlarda laktik asidoz (insidans <10/100.000 hasta yılı) yapabilmektedir [27, 28, 63].

İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu varsa (eGFR <30 ml/dk ise) metformin kontrendikedir. eGFR 30-45 ml/dk ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (örneğin yarı yarıya) azaltılmalıdır. Diğer kontraendikasyonları; kronik alkolizm, karaciğer yetersizliği, tedaviye direçli (New York Kalp Cemiyeti Sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü (akut dönem sonrası verilebilir), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, major cerrahi girişim, ağır hipoksi, dehidratasyon, sepsis ya da azalmış doku perfüzyonu, intravenöz radyografik kontrast inceleme (en az 2 gün önce kesilmelidir, işlemden 1 gün sonra verilebilir), periferik damar hastalığı, ketonemi ve ketonüri, ileri yaş (özellikle >80 yaş)'tır [27, 28].

Gebelik ve emzirme döneminde metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakla birlikte, metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir [27].

2.1.9.2.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan SGLT2-İ'ler böbrek proksimal tübüllerinde filtrelenmiş glukoz yükünün yaklaşık %90'ının geri emilimininden sorumlu taşıyıcı olan SGLT2'yi inhibe ederek, böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu engelleyip glukozuri, osmotik diürez ve natriüreze neden olarak etkili olan antidiyabetik ajanlardır [11, 27, 28, 64].

Dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, sotagliflozin SGLT2-İ'dir. Bu grup ilaçların HbA1c'yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. İnsülinden bağımsız etkilerinden dolayı metforminden sonra DM'nin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler [27]. Başlıca avantajları; kilo kaybı(ortalama 2-3 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, kardiyoprotektif olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir. Nefropatiyi azalttıkları tespit edilmiştir. Klasik OAD'lere göre pahalı olması dezavantajıdır [16, 54, 65-71].

SGLT2-İ'lerin yan etkileri; poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, baş dönmesi, LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (başlangıçta geçici olarak) artış, özellikle kadınlarda genitoüriner infeksiyonlar ve fournier gangrenidir. Canagliflozin ile kırık ve alt ekstremite ampütasyonu gelişebildiği bildirilmiştir [72]. Fakat daha sonra güvenlik çalışmalarının meta-analizleri sonucunda SGLT2-İ'lerin kemik sağlığı açısından zararlı olmadığına kanaat getirilmiştir [73]. SGLT2-İ ile birlikte loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir [27, 28, 74].

Empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin'in eGFR <45 ml/dk (Türkiye'de dapagliflozin eGFR <60 ml/ dk) olan Tip 2 DM'li hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Tip 1 DM (çalışmalar sürmekle birlikte henüz endikasyon yoktur), gebelik ve laktasyonda kontraendikedirler [27, 28]. Tablo 7'de en yaygın kullanılan SGLT2-İ'ler gösterilmektedir.

Tablo 7. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri.

Jenerik adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin*	100-300 mg tb	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tb	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde ruhsatlı değildir.

SGLT2-İ'lerin, son zamanlarda yapılan birçok büyük plasebo kontrollü randomize çalışmada, KV sonlanımları özellikle KY ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini potansiyel olarak azalttığı gösterilmiştir [12-15, 75]. Geniş çaplı randomize klinik çalışmalarda, aterosklerotik KVH veya Tip 2 DM'de majör kardiyovasküler olayları ve KY'ye bağlı hastane yatışlarını azalttığı ortaya konmuştur [16, 75]. Standart KY tedavisine eklenen SGLT2-İ'lerin diyabetten bağımsız KY olgularında klinik yarar sağladığı gösterilmiş ve bu grup ilaçlar KY tedavisine yeni bir boyut getirmiştir [76, 77]. Mevcut veriler SGLT2-İ'lerin Tip 2 DM olan hastalarda KY'deki olumlu etkilerine ek olarak klinik yararlarının hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında benzer olduğuna işaret etmektedir [15, 54, 56].

Çeşitli çalışmalarda SGLT2-İ'lerin diyastolik fonksiyonlar üzerine etkileri incelenmiştir. Son dönem DEF-KY'li hastalar üzerinde yürütülen bir çalışma, empagliflozinin diyabet öyküsünden bağımsız olarak sol ventrikül (LV) diyastolik sertliğini önemli ölçüde azalttığını ve diyastolik fonksiyonu iyileştirdiğini, ancak sistolik fonksiyonu iyileştirmediğini göstermiştir. Aynı çalışmada, diyabetli ve diyabetsiz farelerde sistolik fonksiyon değil, LV diyastolik fonksiyonu üzerindeki faydalı etkileri doğrulanmıştır [78]. Diyabetli ve LV diyastolik disfonksiyonu olan obez fareleri içeren çalışmalar, empagliflozin uygulamasının LV diyastolik fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, tedaviden sonra LV sistolik fonksiyon ölçüleri değişmemiştir [22, 79]. DM, LV hipertrofisi ve diyastolik

ve sistolik disfonksiyonu olan obez olmayan farelerde, dapagliflozin uygulamasının LV hipertrofisinde bir azalma ve hem LV diyastolik hem de sistolik fonksiyonda iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir [80].

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) kullanan çalışmalar, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, ve tofogliflozinin diyabetli kişilerde sadece 3 ila 6 aylık tedavi süresinden sonra LV kitle indeksini ve diyastolik disfonksiyonu azaltabileceğini göstermiştir [81-84]. Erken lateral anüler doku Doppler velositesi(e')'ndeki değişikliklere dayalı gelişmiş LV diyastolik fonksiyonunu gösteren ilk çalışma, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan sadece 10 katılımcıda empagliflozin ile yürütülmüştür [81]. Daha sonraki çalışmalarda LV diyastolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan ekokardiyografi (EKO) parametreleri, erken transmitral akım velositesinin (E) erken mitral veya septal anüler doku Doppler velositesine oranını (E/e' oranı), erken transmitral akım velositesinin (E) geç transmitral akım velositesine (A) oranını (E/A oranı) ve sol atriyum boyut değişikliğini incelemişlerdir. Özellikle, E/A ve E/e' oranlarına dayalı olarak diyastolik fonksiyonda iyileşmeler, öncelikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan diyabetik kişilerin dahil edildiği bir çalışmada da gösterilmiştir [84].

SGLT2-İ'lerin direk böbrek ve kalp üzerine etkileri ve endotel düzeyinde bir takım mekanizmalar ile ön yükü ve ard yükü azaltarak LV diyastolik fonksiyonlarını iyileştirme, LV kitle indeksini azaltma mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1- Natriüretik, diüretik, glukozürik etkiler, kilo kaybı ve kan basıncında azalma ile ön yükü azaltarak ventrikül yüklenmesini olumlu yönde iyileştirirler [71, 85, 86].

2- Natriüretik yanıt, tübüloglomerüler geri besleme yapması ve afferent arteriolde vazokonstriksiyona yol açması açısından da önemlidir. Çünkü sonuçta intraglomerüler basıncı azaltmakta ve nefron düzeyinde koruyucu etkiler de göstermektedir [12, 87].

3- Empagliflozinin, diyabetik fare modelinde kardiyak fibrozisi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [88].

4- Keton cisimcikleri alternatif ve daha verimli bir yakıt durumundadır. Gliflozinlerin karaciğerde keton cisimlerinin üretimini artırdıkları bilinmektedir. Bu verimlilik, KY gibi durumlarda kritik öneme sahip olabilir [89-91].

5- Hayvan modelinde dapagliflozinin plazma glukoz seviyelerinin yanı sıra, adipokin düzeylerini ve adiposit büyüklüğünü de azalttığı saptanmıştır [92]. Açık kalp cerrahisine giden hastalardan elde edilen adiposit dokularında dapagliflozinin pro-inflamatuvar kemokinlerin salınımını azalttığı ve epikardiyal adipositlerin farklılaşmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir [93].

6- Deneysel hayvan modelinde, dapagliflozin uygulamasının endotel bağımlı vazodilatasyonu doza bağımlı biçimde artırdığı, kronik uygulamanınsa endotel işlevini vasküler adezyon moleküllerini ve makrofajların damar duvarı infiltrasyonunu azaltarak iyileştirdiği ortaya konulmuştur [94].

Bir meta-analizde SGLT2-İ kullanan DM hastalarında AF sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir [17]. HbA1c, vücut ağırlığı ve kan basıncı değişiklerinin bu azalma da rolü olabileceği ileri sürülmüştür [18, 19]. SGLT2-İ ile sağlanan glisemik kontrolün mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşme neticesinde atriyal remodelling ve kardiyak fibrozu azalttığı gösterilmiştir. Bir çok hayvan deneyinde SGLT2-İ'lerin direkt etki ile kardiyak fibrozu azalttığı ortaya konulmuştur [20]. Böbrekten artmış glukoz atılımı sonucu artan ozmotik diürezin kan basıncı ve dolum basınçlarında düşüşle atriyal fibrozise neden olan miyokardiyal yapısal remodellingi azalatarak etki edebileceği de öngörülmüştür [21]. Empagliflozinle yapılan bir çalışmada interstisyel fibrozis ile ilişkili pro-fibrozis sinyalini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca glukoz kaybı nedeniyle gerçekleşen kilo kaybının da AF sıklığı azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür [22].

QT aralığı (intervali) Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süre aralığına denir. Bu interval ventriküllerin depolarizasyonu (QRS Kompleksi) ve repolarizasyonu (ST /T dalgası) için geçen toplam süreyi yansıtır. QT aralığının uzaması veya kısalması ölümcül ventriküler aritmiler ile ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda SGLT-2-İ'lerin elektrokardiyografik parametrelerden düzeltilmiş QT aralığı (QTc) süresi ve dispersiyonu üzerine de etkileri incelenmiştir. 141 hastanın 3 ve 6 aylık takiplerinin yapıldığı bir çalışmada SGLT2-İ kullanan grupta QT mesafesinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [95]. 46 hastanın alındığı bir çalışmada kalp hızı ve QTc aralığının değişmediği, ancak QTc dispersiyonunun önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir [96]. Dapagliflozin ile yapılan 49 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada QTc aralığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir [97]. SGLT2-İ'lerle yapılmış bu konuda bir metaanaliz olmamakla birlikte çalışmalardan QTc süresi üzerine çelişkili sonuçlar olduğu fakat QTc dispersiyonunu azaltabilecekleri sonucuna varılabilir.

Kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ'nin kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥55 olan, >%50 koroner, karotis veya alt ekstremite arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kr böbrek yetersizliği olan) hastalarda kullanımı tercih edilir [27].

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON (AF)

2.2.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon düzensiz atriyal elektriksel aktivite ve atriyal kontraksiyon kaybı ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. EKG'de p dalgaları yerine fibrilasyon veya f dalgaları izlenir, ventriküler yanıt düzensizdir [98, 99].

2.2.2. Epidemiyoloji

Atriyal fibrilasyon yetişkinlerde görülen en sık sürekli kardiyak aritmidir [100]. Prevelansı %2-4 arasındadır. Yaşlı nüfusun artması ve tanı konmamış AF için yapılan araştırmaların yoğunlaşması nedeniyle, önümüzdeki on yıllarda 2,3 katlık bir

artış beklenmektedir. Her 3 kişiden 1'inin yaşam boyu AF riski taşıdığı belirtilmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir [99, 101, 102].

2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Gelişimindeki Risk Faktörleri

Atriyal fibrilasyon risk faktörleri, atriyumda fibrozis, inflamasyon, hücresel ve moleküler değişiklikler ile karakterize yapısal ve histopatolojik değişiklikleri indükler. Bu tür değişiklikler atriyumlarda volüm ve basınç yükü oluşturur ve AF'ye duyarlılığı arttırır. Kalıcı AF ayrıca AF'nin devamını destekleyen elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeyi tetikler. AF ayrıca atriyal substratı daha da değiştiren ek AF risk faktörlerinin gelişmesine de yol açabilir [102].

Atriyal fibrilasyon gelişiminde değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörüleri vardır. AF'ye bağlı yüksek morbidite ve mortaliteteye sebep olan komplikasyonların önlenmesi özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin modifikasyonuna bağlıdır. Değiştirilemez risk faktörleri; genetik, yaş, cinsiyet ve ırktır. AF'nin ailesel kökenli olabileceğine dair veriler ve birinci derece yakınlarında AF olanlarda AF insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [103, 104]. İleri yaş AF için en belirgin risk faktörüdür [105]. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sıktır [105]. Değiştirilebilir risk faktörleri; fiziksel aktivite ve hareketsiz (sedanter) yaşam tarzı, sigara, obezite, DM, obstrüktif uyku apne sendromu, HT'dir. Bunların dışında KAH, KY, kalp kapak hastalıkları, kronik böbrek hastalığı (KBH), inflamatuar hastalıklar, alkol, kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar da risk faktörleri arasındadır [99, 102]. Tüm kardiyovasküler hastalıklarda AF gelişme riski artmakla beraber en sık KAH ve HT ile birliktelik görülmektedir [106]. Hastalarının yaklaşık %30'unda ise herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmamaktadır [107].

2.2.4. Atriyal Fibrilasyonun Önemi

Atriyal fibrilasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik olarak genellikle asemptomatiktir. Semptom geliştiğinde en sık çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır. Ölüm, inme, geçici iskemik atak, sistemik

emboli, LV disfonksiyonu ve KY, sık hastaneye yatış, demans, depresyon, bozulmuş hayat kalitesi AF'ye bağlı gelişebilecek komorbiditelerin başlıcalarıdır [99, 102].

Atriyal fibrilasyon 5 kat artmış inme ve geçici iskemik atak riski ile ilişkilidir; ayrıca, AF ile ilişkili kardiyoembolik inmeler genellikle şiddetlidir, yüksek oranda tekrarlayıcıdır, sıklıkla ölümcüldür ve kalıcı sakatlığa neden olabilmektedir [100, 108, 109]. AF'de inme riski 50-59 yaşları arasında %1,5 iken 80-89 yaşları arasında bu oran %23,5 olarak saptanmıştır [110, 111]. AF'de trombojenez kan stazı, endotelyal disfonksiyon ve protrombotik durum dahil olmak üzere bu faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşmaktadır ve kraniyal veya ekstrakraniyal sistemik embolilere neden olabilmektedir [102].

Atriyal fibrilasyon ilişkili inme riski, komorbiditelere bağlıdır ve bu komorbiditelerden oluşan CHADS2 ya da CHA2DS2-VASc skorlama sistemleri kullanılarak tahmin edilebilir [112-116]. Etkin antikoagülan tedavi ile AF hastalarının üçte ikisinde inme riski azaltılabilir. CHA2DS2-VASc skoruna göre 1 veya üzerinde puan alan erkekler ve 2 veya üzerinde puan alan kadınlarda antikoagülasyon endikasyonu doğmaktadır [99]. CHA2DS2-VASc skoru parametreleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. CHA2DS2-VASc Skoru (101 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

RİSK FAKTÖRÜ	**PUAN**
Konjestik Kalp Yetmezliği	**1**
Hipertansiyon	**1**
>75 Yaş Ve Üzeri Olmak	**2**
Diyabetes Mellitus	**1**
İnme	**2**
Vasküler Hastalık	**1**
65-74 Yaş Aralığında Olmak	**1**
Kadın Cinsiyet	**1**

2.2.5. Atriyal Fibrilasyon ve Diyabetes Mellitus

Diyabetik veya BGT'si olan hastaların diyabetik olmayan bireylere göre %34 daha fazla AF riskine sahip olduğu, diyabetik erkeklerin ve kadınların AF riskinin sırasıyla %40 ve %60 arttığı gösterilmiştir [117, 118]. Kötü glisemik kontrol ve uzun diyabet süresinin artmış AF riski ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur [119]. Diyabetli hastalarda glisemik dalgalanmalar, oksidatif stres ve inflamasyon yapısal, elektriksel, elektromekanik ve otonomik yeniden şekillenmeye yol açabilir. Bu değişiklikler AF gelişimini desteklemektedir [7].

Glukoz intoleransı ve insülin direnci, AF substratının gelişimine aracılık etmektedir [120]. İnsülin direncinin kardiyak yapıyı değiştirdiği moleküler mekanizma karmaşıktır ve kardiyak adaptasyon için gerekli olan transkripsiyon ve translasyon süreçlerini değiştiren bozulmuş mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stresi içerir [121, 122]. Diyabete bağlı gelişen otonom disfonksiyon da AF gelişiminde suçlanmaktadır [123]. Bir sıçan diyabet modelinde, artmış aritmojenisiteye yatkın hale getiren, uzamış intraatriyal iletim süresi ve yaygın interstisyel fibroz gözlenmiştir [124].

2.2.6. Atriyal Fibrilasyon Öngördürücüleri

Atriyal fibrilasyon gelişimini tahmin etmek için bazı invaziv olmayan elektrokardiyografik ve kombine elektro-ekokardiyografik yöntemler tanımlanmıştır. Atriyal EMD olarak adlandırılan intra ve interatriyal ileti sürelerinin uzaması bilinen kalp hastalığı olan veya olmayan hastalarda AF gelişimi ve nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiş iyi bilinen elektrofizyolojik bulgulardır [23].

2.2.6.1. Elektrokardiyografik Öngördürücüler

Atriyal ileti anomalileri ile AF arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Kumagai ve arkadaşları kronik AF'li hastalarda, atriyal aritmisi olmayan kontrol grubuna göre sinüs nod disfonksiyonu insidansının daha yüksek, atriyal efektif refrakter periyodun daha kısa ve P dalga süresinin daha uzun olduğunu

göstermişlerdir [125]. Paroksismal AF hastalarında sinüs ritmindeyken intraatriyal kateterler ile alınan kayıtlarda uzamış ve fraksiyone sağ atriyal elektrokardiyogramlar gözlenmiştir [126]. Atriyal miyokardın yapısal ve elektrofizyolojik heterojenitesi sinüs dalgasının homojen olmayan bir şekilde yayılmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak atriyal erken uyarıların tek yönlü bloğuna bağlı olarak reentrynin başlamasına sebep olabileceği düşünülmektedir [127].

P dalga dispersiyonu (PDD) 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'deki farklı derivasyonlardaki en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. PDD sinüs impulslarının homojen olmayan bir şekilde yayılmasının elektrokardiyografik bir belirteci olarak kabul edilir ve AF riski altındaki kişilerin belirlenmesine katkıda bulunur. P dalga süresinin ve PDD nin artması özellikle AF insidansı artışı ile ilişkilidir [128-131].

2.2.6.2. Ekokardiyografik Öngördürücüler

Ekokardiyografi AF gelişminde önemli risk faktörlerinin düşük maliyetle ve invaziv olmadan saptanmasında önemli bir yere sahiptir. Bir çalışmada sol atriyal genişleme, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ve azalmış sol ventrikül fraksiyonel kısalmadaki değişikliklerin romatizmal olmayan AF riskini öngördürdüğü saptanmıştır [132].

Standart 2 boyutlu EKO ölçümleri haricinde birtakım AF gelişim riski öngördürebilecek diyastolik parametreler de literatürde gösterilmiştir. AF katater ablasyonu yapılan 103 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara ablasyon öncesi ve 3 aylık takip süresince TTE yapılmış, sinüs ritmi korunan hastaların klinik ve EKO parametreleri, tekrarlayan AF'si olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/e' nün, AF ablasyonu sonrası rekürrens için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Ablasyon öncesinde hesaplanan E/e'nün 11,2'den büyük olmasının AF rekürrensi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [133]. Strain ölçümleri de AF riskini predikte etmede kullanılabilmektedir.

Atriyal EMD olarak adlandırılan intra ve interatriyal ileti sürelerinin uzaması artmış AF riski ile ilişkilendirilmiştir [23]. Bu ileti süreleri esasen intrakardiyak kateterler ile ölçülmektedir. 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'den elde edilen P dalga süresi, PDD ve bazı başka parametreler de atriyal ileti süresi hakkında bilgi verebilmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız bir ekokardiyografik yöntem olan PA-TDI ile de inter ve intraatriyal ileti gecikmeleri ölçülebilmektedir. Bu yöntemle yüzey EKG'sindeki D II derivasyonunda P dalga başlangıcı ile, doku Doppler geç diyastolik dalga (Am dalgası) başlangıcına kadar olan süre ölçülmektedir. Bir çok geniş ölçekli çalışmada PA-TDI süresinin uzaması AF'nin erken bir belirteci olarak gösterilmiştir [24-26].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Bu çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmadır. Araştırma hastanemiz etik kurulu tarafından 28/06/2021 tarihli 114/15 nolu karar ile onaylanmıştır.

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- 35-75 Yaş
- Tip 2 DM Olan Hastalar

3.3. ARAŞTIRMA DIŞLAMA KRİTERLERİ

- > 75 Yaş
- İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
- Koroner Arter Hastalığı
- Kalp Yetmezliği
- Orta-İleri Kalp Kapak Hastalığı
- Herhangi Bir Ritm Bozukluğu
- Obtrüktif Uyku Apne Sendromu
- Kronik Akciğer Hatalığı
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Karaciğer Yetmezliği (Hepatik Ensefalopati, Kcft'nin >3 Kat Olması)

- Hipertansiyon
- Sistemik İnflamatuar Hastalık Olması (SLE, RA, Sjögren, Crohn Hastalığı V.B)
- Akut Böbrek Yetmezliği
- Malignite
- Serebro Vasküler Olay Öyküsü (İskemik Veya Hemorajik)
- Pulmoner Emboli Öyküsü
- Hipotiroidi ve Hipertiroidi
- VKI>35 Olması

3.4. ELEKTROKARDİYOGRAFİK ÖLÇÜMLER

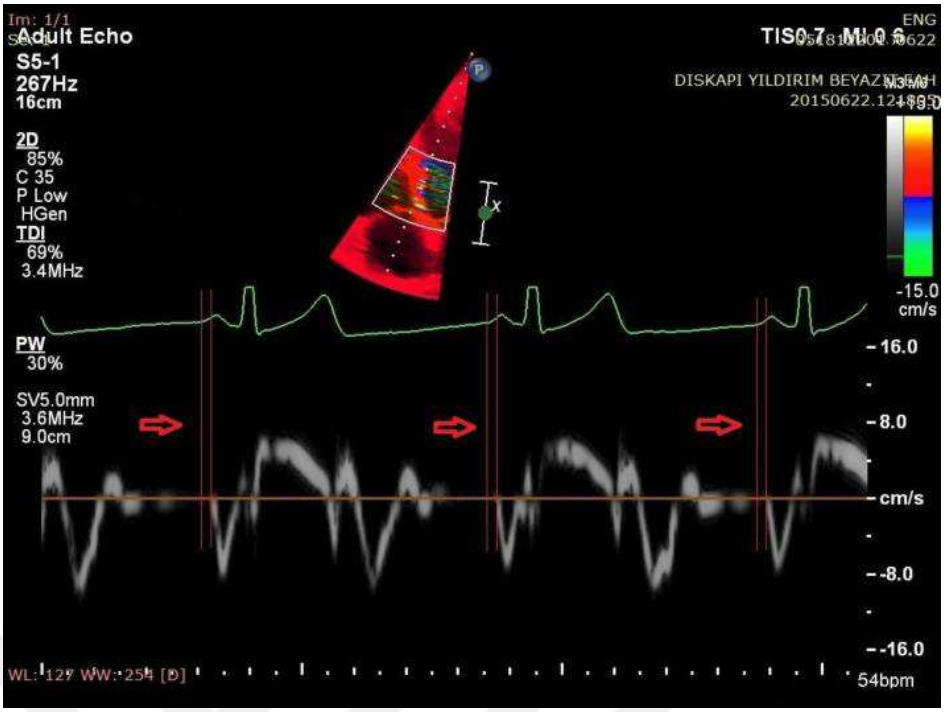
Çalışmaya alınan hastaların dijital ortamda kayıtlı bulunan EKG'leri tarandı. Her derivasyonda en az 3 QRS kompleksi olan ve 25 mm/sn hızında, 10 mm/mV amplitüdünde standard 12 derivasyonlu EKG'ler incelemeye alındı. QTc manuel veya bilgisayar destekli dijital sistemlerle de hesaplanabilmektedir. Ölçümlerin doğruluğunu arttırmak için EKG'ler dijital ortamda belirli oranlarda görsel olarak büyülterek yapıldı. QT intervali Q dalgasının başından T dalgasının inen kolunun izoelektik hattı kestiği noktaya kadarki mesafe olarak milisaniye(msn) cinsinden ölçüldü. Q dalgası yoksa başlangıç olarak R dalgasının başı alındı. T dalgasının sonunun belirgin olduğu derivasyonlar arasında en uzun QT intervaline sahip derivasyonlar dikkate alındı. U dalgası olan veya T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar değerlendirmeye alınmadı. Bazzet formülü (QT / √R-R) ile düzeltilmiş QT (QTc) aralığı hesaplandı. Ölçümler 2 kere yapıldı ve hesaplanan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (P: 0,74) saptanmadı.

3.5. EKOKARDİYOGRAFİK ÖLÇÜMLER

Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE)'nin önerileri duğrultusunda sol lateral dekübit pozisyonda, Philips Healthcare iE33 xMATRIX Echocardiography (Philips Medical System, Andover, MA) cihazı ve S5-1 transdüseri ile yapıldı. Tüm görüntüler tek derivasyonlu, sürekli EKG monitörizasyonu eşliğinde alındı. Parasternal uzun eksen kesitinde sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, sol atriyum çapı ve duvar kalınlıkları gibi bazal ölçümler yapıldı. CW, PW ve renkli Doppler görüntüleme ile kapaklar darlık ve yetmezlik gibi patolojiler açısından değerlendirildi. sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) modifiye simpson biplane ölçüm kullanılarak, apikal 4 ve 2 boşluk görüntü pencerelerinden alınan ölçümler üzerinden hesaplandı. Ölçümler en az üç ardışık kalp döngüsünün ortalamasını temsil etmektedir.

Atriyal elektromekanik özellikler doku Doppler görüntüleme (DTI) kullanılarak değerlendirildi. Nyquist limiti 15-20 cm/sn olarak belirlendi ve monitor tarama hızı miyokardiyal velositelerin spektral görüntülerini optimize etmek için 50-100 mm/sn olarak ayarlandı. Apeksten atriyoventriküler kapak anulusuna kadar sağ ve sol ventrikül serbest duvarlarını görselleştirmek için standart 2 boyutlu apikal 4 boşluk görüntüler elde edildi. DTI modunda PW Doppler kürsörü sol ventrikül lateral, septal ve sağ ventrikül triküspid anülüse yerleştirilerek kayıtlar alındı. Her bir anülüsten miyokardiyal erken diyastolik (E'), geç diyastolik dalga (Am) ve atriyal sistolik (A) dalgaların ölçümleri yapıldı.

Atriyal elektriksel fazlar ve miyokardiyal hareket arasındaki zamansal ilişkiyi analiz etmek için sinüs ritmi sırasında derivasyon II'deki elektrokardiyogram ile eş zamanlı olarak atriyoventriküler halka hareketleri kaydedildi. Atriyal elektromekanik gecikme (PA) P dalgasının başlangıcından, doku Doppler incelemedeki atriyal kasılma hareketinin başlangıcını gösteren Am dalgasına kadar olan interval olarak kabul edildi (Şekil 1). Sol lateral mitral, septal mitral ve sağ lateral triküspid anülüsden ölçülen PA intervalleri sırasıyla PA lateral, PA septal ve PA triküspid olarak adlandırıldı. Lateral ve septal PA intervalleri arasındaki fark sol intraatriyal EMD, septal ve triküspid PA intervalleri arasındaki fark sağ intraatriyal EMD, lateral ve triküspid PA intervalleri arasındaki fark interatriyal EMD olarak kabul edildi.



Şekil 1. Doku Doppler İnceleme İle EMD (PA İntervali) Ölçümü.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı, versiyon 15 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca ve en düşük değer-en yüksek değer (medyan, minimum ve maksimum) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. 0. ve 4. Aydaki parametrelerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler için Paired Samples test, normal dağılım göstermeyenler için Wilcoxon Signed Ranks Test testi kullanıldı. EMD ile HbA1c, ortalama kan basıncı (Ort. KB), vücut kitle indeksi (VKİ), E/E', LAVOL parametre değişiklikleri arasındaki korelasyon analizi normal dağılım gösteren değişkenler Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi P <0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak araştırmaya dahil olma ve dışlama kriterlerini karşılayan metformin monoterapisi altında diyabeti regüle olmayıp tedavisine SGLT2-İ eklenen 50 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamasının 55,6 (38-72), VKİ ortalamasının 29,97±3,07 kg/m² olduğu belirlendi. Hastaların 27'si (%54) kadındı, %46'sı sigara kullanmaktaydı. Hastalık tanı yaşı 46,5 (31-55) ve süresi 107,04 (36-240) aydı. Hastaların %74'üne dapagliflozin, %26'sına empagliflozin başlanmıştı. Açlık glukozu ortalaması 188,50 (126-414) mg/dL, HbA1c ortalaması 8,81 (6,8-14,2)'di. Hastaların bazal serum kreatinin düzeyi 0,75 (0,49-1,12) mg/dL, LDL düzeyi 104,88 (43-224) mg/dL, hemoglobin düzeyi 14,15 (11,8-17,6) ve NT-proBNP düzeyi 49,80 (5-122) ng/L olarak saptandı. Tüm hastaların temel klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Temel Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.

Yaş (yıl)	**55,6 (38-72)**
Cinsiyet, n (%)	Erkek 23(%46) Kadın 27(%54)
Tanı yaşı (yıl)	46,50 (31-55)
Hastalık Süresi (ay)	107,04 (36-240)
Sigara kullanımı , n (%)	Evet 23(%46) Hayır 27(%54)
SGLT2-İ, n (%)	Dapagliflozin 37(%74) Empagliflozin 13(%26)
Ağırlık (kg)	80,85 (61-109)
VKİ (kg/m^2)	29,94±3,07
Sis. KB (mmHg)	122,20±6,32
Diy. KB (mmHg)	71,50 (62-80)
Ort. KB (mmHg)	88,28±4,95
HbA1c (%)	8,81 (6,8-14,2)
Açlık Glukozu (mg/dL)	188,50 (126-414)
Kreatinin (mg/dL)	0,75 (0,49-1,12)
TK (mg/dL)	163,42±41,86
Triglserid (mg/dL)	187,06±69,31
HDL (mg/dL)	39,28 (20-72)
LDL (mg/dL)	104,88 (43-224)
Hemoglobin (mg/dL)	14,15 (11,8-17,6)
NT-proBNP (ng/L)	49,80 (5-122)

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±standart sapma (sd), normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.

*p <0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: SGLT2-İ, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri; VKİ, Vücut kitle indeksi; Sis. KB, sistolik kan basıncı; Diy. KB, diyastolik kan basıncı; Ort. KB , ortalama kan basıncı; HbA1c, glikozile hemoglobin; TK, total kolesterol; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; BNP,B tipi natriüretik peptit; NT-proBNP, N-terminal proBNP

Hastaların SGLT2-İ başlandıktan 4 ay sonra yapılan kontrollerinde ortalama 5 kilogram kilo kaybı ve VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$). 4. Ay kontrolünde sistolik kan basıncı (Sis. KB)'nın ortamala 4 mmhg, diyastolik kan basıncı (Diy. KB)'nın ortalama 3 mmhg ve Ort. KB'nın ortalama 3 mmhg azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). Başlangıçta 8,81 (6,8-14,2) olan HbA1c ortalamasının 4. ay kontrolünde 7,35 (5,8-10,6)'e, 188,50 (126-414) mg/dL olan açlık glukozu ortalamasının 142,18 (95-265) mg/dL'ye gerilediği saptandı ($p<0,001$). Bazal kreatinin ortalaması 0,75 (0,49-1,12) mg/dL olan hastaların kontrolde kreatinin ortalamasının 0,78 (0,52-1,12) mg/dL olduğu saptandı ($p=0,008$). Kontrolde bazal değerlere göre total kolesterol, trigliserid ve HDL de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıçta 104,88 (43-224) mg/dL olan ortalama LDL değerinin kontrolde 100,44 (43-224) mg/dL'ye gerilediği saptandı ($p=0,04$). Hemoglobin kontrolünde başlangıç ve kontrol değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,83$). Başlangıçta 49,80 (5-122) ng/L olan N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeyinin kontrolde 45,34 (5-146,6) ng/L'ye gerilediği saptandı ($p=0,003$). Hastaların başlangıç ve kontrolde statin tedavisi alıp almaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,182$).

Hastaların tedavi başlangıcında ve 4. ay kontrollerinde temel klinik ve laboratuar bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların SGLT2-İ Başlangıcında ve 4. Ay Kontrolünde Temel Klinik Ve Laboratuar Karakteristikleri.

Süre (ay)	0	4	p
Ağırlık (kg)	80,85 (61-109)	75,73 (56-102)	**<0,001***
VKİ (kg/m^2)	29,94±3,07	28,00±2,65	**<0,001***
Sis. KB (mmHg)	122,20±6,32	118,72± 6,29	**<0,001***
Diy. KB (mmHg)	71,50 (62-80)	68,46 (56-80)	**<0,001***
Ort. KB (mmHg)	88,28±4,95	85,21±5,18	**<0,001***
HBA1C (%)	8,81 (6,8-14,2)	7,35 (5,8-10,6)	**<0,001***
Açlık Glukozu (mg/dL)	188,50 (126-414)	142,18 (95-265)	**<0,001***
Kreatinin (mg/dL)	0,75 (0,49-1,12)	0,78 (0,52-1,12)	**0,008***
TK (mg/dL)	163,42±41,86	161,20±33,46	0,65
Triglserid (mg/dL)	187,06±69,31	192,18±70,76	0,5
HDL (mg/dL)	39,28 (20-72)	40,12 (27-72)	0,42
LDL (mg/dL)	104.,88 (43-224)	100,44 (43-224)	**0,04***
Hemoglobin (mg/dL)	14,15 (11,8-17,6)	14,18 (11,5-17,6)	0,83
NT-proBNP (ng/L)	49,80 (5-122)	45,34 (5-146,6)	**0,003***
Statin kullanımı, n (%)	45 (%90)	48 (%96)	0,182

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd, normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: VKİ, Vücut kitle indeksi; Sis. KB, sistolik kan basıncı; Diy. KB, diyastolik kan basıncı; Ort. KB , ortalama kan basıncı; HBA1C, glikozile hemoglobin; TK, total kolesterol; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; BNP, B tipi natriüretik peptit; NT-proBNP, N-terminal proBNP

Hastaların SGLT2-İ başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan 4 ay sonra yapılan EKO kontrollerinde LVEF, sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (ESÇ) ve sol atrium çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı saptandı. Septum ve posterior duvar kalınlıklarında da istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi (p>0,05). Başlangıçta 70,32±12,17 cm/sn olan erken transmitral akım velositesi (E) kontrolde 66,18±12,12 cm/sn olarak

saptandı (p=0,006). Geç transmitral akım velositesi (A) ve E/A oranı kontrolde başlangıca göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermiyordu (p>0,05). Erken diyastolik mitral anüler velosite (E') başlangıçta 6,71±1,20 cm/sn kontrolde 8,37±1,7 cm/sn olarak saptandı (p<0,001). E/E' başlangıçta 10,75±2,31 saptanırken, kontrolde 8,22±2,14'ye gerilediği görüldü (p<0,001). Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) başlangıçta 2,62 (1,8-3,7) cm iken kontrolde 2,70 (2,3-3,7) cm olarak saptandı (p=0,026). Lateral, septal ve triküspit atriyal EMD (PA) başlangıçta sırasıyla 69,40 (39-93) msn, 49,82 (28-68) msn, 35,40±5,59 msn iken kontrolde sırasıyla 58,04 (35-82) msn, 41,28 (28-61) msn, 28,82±5,45 msn olarak saptandı ve düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı. Başlangıçta 34±9,41 msn olan interatriyal EMD'nin kontrolde 29,22±9,44 msn'ye, başlangıçta 19,58±7,53 msn olan sol intraatriyal EMD'nin kontrolde 16,76±7,53'ye gerilediği saptandı (p<0,001). Başlangıçta 14,42±5,81 msn olan sağ intraatriyal EMD kontrolde 12,46±8,05 msn idi (p=0,016). Sol atriyum volümünün (LAVOL) kontrolde başlangıca göre yaklaşık 3 ml azaldığı saptandı (p<0,001).

Hastaların SGLT2-İ başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan 4 ay sonra yapılan elektrokardiyografik kontrollerinde kalp hızında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,98). Başlangıçta ölçülen QTc süresi 404,40 (368-470) msn iken kontrolde 398,60 (374-420) msn'ye gerilediği saptandı (p=0,019).

Hastaların SGLT2-İ başlangıcında ve 4. ay kontrolünde elektrokardiyografik ve ekokardiyografik verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların SGLT2-İ Başlangıcında ve 4. Ay Kontrolünde Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Verilerinin Karşılaştırılması.

Süre (ay)	0	4	p
LVEF (%)	62,88 (60-68)	62,58 (60-68)	0,08
EDÇ (cm)	4,60±0,31	4,58±0,25	0,39
ESÇ (cm)	2,54 (1,8-3,2)	2,48 (1,8-2,9)	0,32
Septal Duvar (cm)	1,00 (0,8-1,1)	1,01 (0,7-1,3)	0,90
Posterior Duvar (cm)	0,97 (0,8-1,2)	0,98 (0,7-1,3)	0,36
Sol Atrium (cm)	3,68 (3,1-4,4)	3,68 (3,1-4,5)	0,64
E (cm/sn)	70,32±12,17	66,18±12,12	**0,006***
A (cm/sn)	83,83±16,70	84,92±19,08	0,7
E/A	0,75±0,10	0,76±0,17	0,55
E'septal (cm/sn)	6,71±1,20	8,37±1,7	**<0,001***
E/E'	10,75±2,31	8,22±2,14	**<0,001***
TAPSE (cm)	2,62 (1,8-3,7)	2,70 (2,3-3,7)	**0,026***
PA Lateral (msn)	69,40 (39-93)	58,04 (35-82)	**<0,001***
PA Septal (msn)	49,82 (28-68)	41,28 (28-61)	**<0,001***
PA Triküspid (msn)	35,40±5,59	28,82±5,45	**<0,001***
İnteratriyal EMD (msn)	34±9,41	29,22±9,44	**<0,001***
Sağ intraatriyal EMD (msn)	14,42±5,81	12,46±8,05	**0,016***
Sol intraatriyal EMD (msn)	19,58±7,53	16,76±7,53	**<0,001***
LAVOL (ml)	45,23±9,27	42,21±9,16	**<0,001***
Kalp Hızı (atım/dk)	86,12±16,11	86,14±13,22	0,98
QTc (msn)	404,40 (368-470)	398,60 (374-420)	**0,019**

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd, normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; EDÇ, sol ventrikül diyastol sonu çapı; ESÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; E: erken transmitral akım velositesi; A, geç transmitral akım velositesi; E', erken diyastolik mitral anüler velosite; TAPSE, Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; EMD,elektromekanik gecikme; PA, atriyal elektromekanik gecikme; LAVOL, sol atriyum volümü; QTc, düzeltilmiş QT aralığı

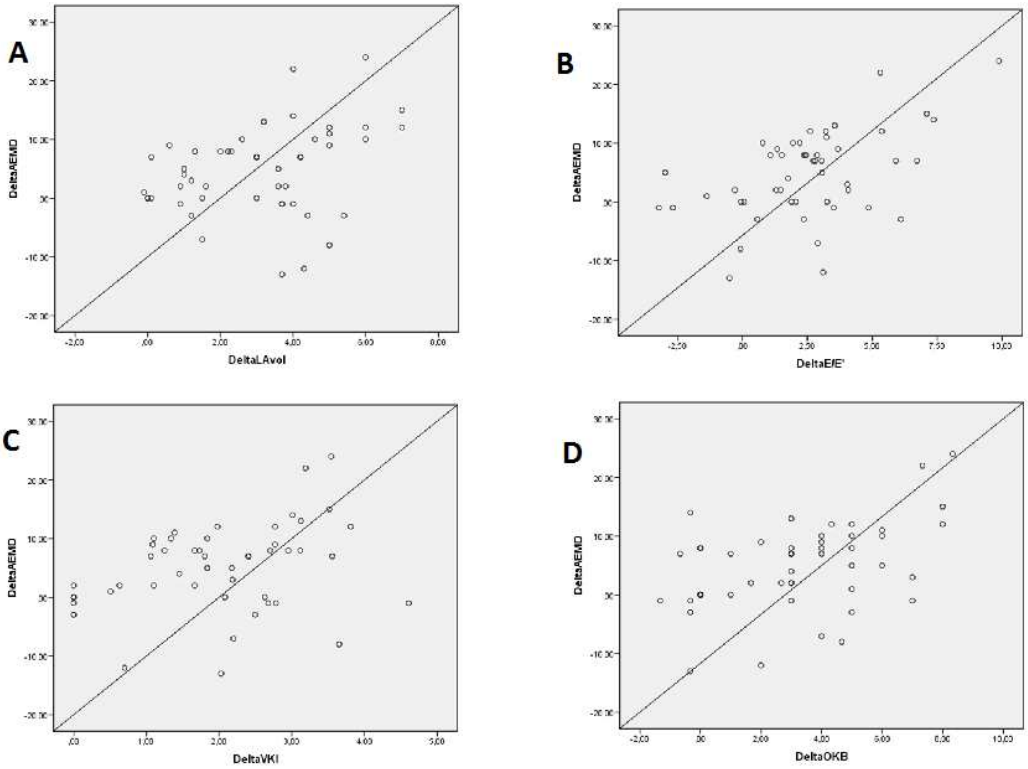
İnteratriyal EMD değişimi ile LAVOL değişimi/azalması (r=0,30; p<0,001) ve E/E' değişimi/azalması (r=0,49; p<0,001) arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Şekil 2A-2B). İnteratriyal EMD değişimi ile VKİ değişimi/azalması (r=0,36; p=0,011) ve Ort. KB değişimi/azalması (r=0,45; p=0,001) arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Şekil 2C-2D). İnteratriyal EMD değişimi ile HbA1c değişimi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Çalışma parametreleri arasında dapagliflozin ve empagliflozin gruplarında yapılan altgrup analizlerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. İki alt grupta da atriyal EMD'nin azaldığı tespit edilmiştir.

Tablo 12. İnteratriyal EMD ile 0 ve 4. Aydaki Parametre Değişiklikleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi.

	Değişim Miktarı	r	p
Delta* LAVOL	3,02±1,9	0,30	**<0,001**
Delta E/E'	2,53±2,6	0,49	**<0,001**
Delta VKİ	1,93±1,18	0,36	**0,011**
Delta Ort. KB	3,07±2,68	0,45	**0,001**
Delta HbA1c	1,47±1,43	0,16	0,266

*Delta değişimi ifade etmektedir.
Kısaltmalar: EMD, elektromekanik gecikme; LAVOL, sol atriyum volümü; E: erken transmitral akım velositesi; E', erken diyastolik mitral anüler velosite; VKİ, vücut kitle indeksi; Ort. KB, ortalama kan basıncı; HBA1C, glikozile hemoglobin.



Şekil 2. Delta AEMD ile LAVOL , E/E', VKİ ve Ort. KB Değişiklikleri Arasındaki Korelasyon İlişkileri.

Delta AEMD: İnteratriyal İleti Gecikmesi Değişimi, LAVOL: Sol Atriyum Volümü, E/E': E; Erken Transmitral Akım Velositesi/E'; Erken Diyastolik Mitral Anüler Velosite, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Ort. KB: Ortalama Kan Basıncı

Şekil 2A. Delta İnteratriyal EMD İle Delta LAVOL Korelasyon Grafiği (r=0,30; p<0,001).

Şekil 2B. Delta İnteratriyal EMD İle Delta E/E' Korelasyon Grafiği (r=0,49; p<0,001).

Şekil 2C. Delta İnteratriyal EMD İle Delta VKİ Korelasyon Grafiği (r=0,36; p=0,011).

Şekil 2D. Delta İnteratriyal EMD İle Delta Ort. KB Korelasyon Grafiği (r=0,45; p=0,001).

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda DM olup SGLT2-İ kullanan hastalarda AF sıklığının azaldığına dair raporlar bulunmaktadır [17, 21, 134-136]. Biz de bu temelden yola çıkarak çalışmamızda Tip 2 DM nedeniyle metformin tedavisi kullanırken tedaviye eklenen SGLT-2-İ'lerin bir AF öngördürücüsü olan EMD üzerine etkilerini inceledik. Tedavisine SGLT2-İ eklenen DM hastalarında, AF sıklığının azalmasındaki mekanizmalara katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda SGLT2-İ eklenen diyabetik hastaların bu ilaç başlanmadan önce bakılan atriyal EMD ile 4. ay kontrolünde bakılan atriyal EMD arasında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. İnteratriyal EMD'de azalma ise daha düşük AF insidansı ile beraberdir [23-25, 137].

Yaygın bir kardiyak aritmi olan AF, önemli morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili bir tür supraventriküler taşiaritmidir. Yaş ilerledikçe AF görülme sıklığı artar. AF, 5 kat artmış inme riski ve 2 kat artmış mortalite riski ile ilişkilidir [10]. Aynı zamanda KY, hastanede yatış süresinde uzama, yaşam kalitesinde azalma ve düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir. Tüm bu bulgular, Tip2 DM'li hastalarda AF gelişiminin nedenlerinin ve risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasının önemini artırmıştır.

Diabetes Mellitus, AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Altta yatan karmaşık patofizyoloji, yapısal, elektiksel, elektromekanik ve otonomik yeniden şekillenme ile ilgilidir. Glukoz düşürücü tedaviler AF gelişimini etkileyebilir. Diyabetli AF hastaları için optimal tedavi, inme riskinin azaltılması ve uzun süreli ritm kontrolü stratejilerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [7]. Zira DM de kullanılan bazı antihiperglisemik tedavi ajanlarının AF sıklığını azalttığı bildirilmiştir [7]. Metformin , diyabet tedavisinde kontraendikasyon olmadığı sürece ilk başlanan ve en sık kullanılan ilaçtır ve AF riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Atriyal miyositlerle yapılan in vitro deneyler, metforminin taşikardi kaynaklı miyoliz ve oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, metforminin antiaritmik; AF sıklığını azaltıcı etkileri için potansiyel bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür [138]. Tiazolidindionların (TZD) da AF riskini

azalttığı gösterilmiştir. Büyük bir kohort çalışmasında, TZD'ler daha düşük bir yeni başlangıçlı AF riski ile ilişkilendirilmiştir [139]. Bir meta-analizde, TZD'lerle tedavi edilen hastalarda, kontrol deneklerine kıyasla %27 daha düşük AF gelişme riski saptanmıştır [140]. Hayvan çalışmaları, TZD'lerin inflamatuar atriyal fibrozisi azaltarak AF sıklığını azaltabileceğini göstermişlerdir [141]. Sülfonilüre kullanımı ile yeni başlangıçlı AF arasında bir ilişki bulunmamıştır. Sülfonilüre tedavisinin, metformine kıyasla şiddetli hipoglisemi riskinde 4,5 kat artış ile ilişkili olduğunu belirtmek önemlidir [142]. Çünkü akut hipoglisemi, sempatik aktivasyona bağlı proaritmi ile ilişkilendirilmiştir ve sülfonilüre kullanımı ile yeni tanı AF gelişiminin azalmaması arasındaki genel ilişkiyi açıklayabilir [143, 144]. Bir kohort çalışmasında, ikinci basamak diyabet tedavisi için dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kullanımı, diğer antidiyabetik ilaçların kullanımına kıyasla daha düşük AF riski ile ilişkilendirilmiştir [145]. Bununla birlikte, büyük bir vaka kontrol çalışmasında, DPP-4 inhibitörlerinin komorbiditeler ve eşzamanlı ilaçlar için ayarlama yapıldıktan sonra daha düşük AF riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır [146]. GLP-1 RA ile de yeni başlangıçlı AF insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır [147].

İnsülin kullanımı da hipoglisemiye neden olabilir ve artan AF insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında, insülin kullanıcılarında diyabet süresi için ayarlama yapıldıktan sonra bile kullanmayanlara göre yeni başlangıçlı AF insidansı daha yüksek saptanmıştır [146]. Bununla birlikte, insülin kullanımı daha ağır bir komorbidite yüküne işaret edebilir; bu nedenle, gerçek nedenselliği belirlemek genellikle zordur. AF gelişiminde insülin kullanımının rolünü belirlemek için ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır [7].

Birkaç klinik çalışmanın meta-analizinde, SGLT2-İ'ler, plasebo ile karşılaştırıldığında yeni başlangıçlı AF ile ilişkili değildi [148]. Ayrıca, son zamanlarda ses getiren SGLT2-İ'ler ile yapılan EMPA-REG OUTCOME, CANVAS ve DECLARE–TIMI 58 gibi son kardiyovasküler sonuç denemelerinde, SGLT2-İ kullanan hastalar için yeni başlangıçlı AF'de anlamlı bir farklılık rapor edilmemiştir [16, 53, 149]. Ancak son zamanlarda yayınlanan SGLT2-İ'ler ile yapılmış büyük çalışmaları da kapsayan 38.335 hastadan oluşan 16 çalışmanın verilerininin dahil

edildiği meta-analizde, SGLT2-İ kullanan DM hastalarında AF sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir [17]. Çelişkili sonuçlar, önceki çalışmaların küçük örneklem büyüklüklerinden ve kısa takip sürelerinden kaynaklanıyor olabilir. AF sıklığının azalmasındaki etki uzun süreli SGLT2-İ tedavisi (2 yıldan uzun) ile daha belirgindi. HbA1c, kan basıncı ve vücut ağırlığının azalması gibi olumlu etkilerin AF/AFL insidansını azaltmada rol oynayabileceği düşünülmüştür [17]. SGLT2-İ tedavisi sonucu oluşan ve AF sıklığını azalttığı görülen yapısal değişiklerin bazıları şu şekildedir: İdrarla artan glukoz atılımı ozmotik diüreze yol açar, bu da arteriyel kan basıncında bir azalmaya neden olarak miyokardiyal yapısal yeniden şekillenmeyi geciktirir ve atriyal fibrozis gelişimini azaltır [21]. İdrarda diürez ile kaybedilen glukoz, kilo kaybına katkıda bulunur; kilo kaybınınsa atriyal genişlemeyi ve AF oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [134-136]. Diyabetik hayvan modellerinde yapılan çok sayıda araştırma, SGLT2-İ'lerin doğrudan kardiyak fibrozisin iyileşmesini sağladığını ortaya koymuştur. Shao ve arkadaşları SGLT2-İ ile glisemik kontrolün, mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi yoluyla atriyal yeniden şekillenmeyi ve kardiyak fibrozu belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir [20]. Habibi ve arkadaşları bir SGLT2-İ olan empagliflozinin pro-fibroz sinyalini ve ilgili interstisyel fibrozu iyileştirebileceğini keşfetmişlerdir [22].

Epikardiyal yağ dokusu ile, AF'nin başlaması, devam etmesi ve tekrarlaması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [150]. Asoglu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada insüline bağımlı olmayan DM grubunda epikardiyal yağ kalınlığının, diyabetik olmayan kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir [151]. Akut iskemik inme geçiren ve geçirmeyen AF hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada epikardiyal yağ kalınlığı iskemik inme geçiren grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [152]. Hayvan modelinde dapagliflozinin plazma glukoz seviyelerinin yanı sıra, adipokin düzeylerini ve adiposit büyüklüğünü de azalttığı saptanmıştır [92]. Açık kalp cerrahisine giden hastalardan elde edilen adiposit dokularında dapagliflozinin pro-inflamatuvar kemokinlerin salınımını azalttığı ve epikardiyal adipositlerin farklılaşmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir [93]. Tüm bu çalışmalar, epikardiyal yağ dokusu azalışının SGLT2-İ'lerin AF sıklığını azaltmadaki muhtemel mekanizmalarından biri olabileceğini düşündürmektedir.

SGLT2-İ'lerinin AF sıklığını azaltmasında birtakım mekanizmalar ileri sürülmüş olsa da literatürde bu etkinin AF öngördürücüsü olan atriyal EMD ile ilişkisi olup olmadığı ve atriyal EMD azalmasının AF sıklığınının azaltmasına katkısı konusunda veri yoktur.

Ekokardiyografi AF gelişminde önemli risk faktörlerinin düşük maliyetle ve invaziv olmadan saptanmasında önemli bir yere sahiptir. Sol atriyal (LA) genişleme, artmış sol ventrikül (LV) duvar kalınlığı, azalmış LV fraksiyonel kısalmadaki değişiklikler, diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/E'nün artması, atriyal EMD süresinin uzamasının AF gelişimi ve nüksü ile ilişkili oldukları literatürde gösterilmiştir [23-26, 132, 133, 153]. LA boyutunda 5 mm'lik artışın, LV fraksiyonel kasılmasındaki %5'lik azalmanın, LV septal ve posterior duvarda 4 mm'lik kalınlık artışının AF insidansı artışıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir [132]. Atas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hipertansif olmayan diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla LV çapları ve ejeksiyon fraksiyonu gibi LV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Ancak diyabetik hastalarda E/E' oranı ve LAVOL anlamlı derecede daha yüksekti [154, 155]. Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Tip2 DM hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında interatriyal, sağ intraatriyal ve sol intraatriyal EMD anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İnteratriyal EMD ile LAVOL arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [156]. Yine aynı çalışmada interventriküler septum kalınlığı Tip 2 DM hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmışken, posterior duvar kalınlıkları arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir [156].

Atriyumlar arası ve atriyumların kendi içindeki ileti zamanını ölçmek ve dolayısıyla AF gelişim riskini tahmin etmek için bazı invaziv olmayan kombine elektro-ekokardiyografik yöntemler tanımlanmıştır. Atriyal EMD olarak adlandırılan intra ve interatriyal ileti sürelerinin uzaması, bilinen kalp hastalığı olan veya olmayan hastalarda AF gelişimi ve nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiş iyi bilinen elektrofizyolojik bulgulardır [23]. Bu bulgular p dalga dispersiyonu ve doku Doppler görüntüleme gibi birçok non-invaziv tetkik ile değerlendirilebilir. Atriyal EMD, bir çok geniş ölçekli çalışmada AF'nin erken bir belirteci olarak önerilmiştir [24-26]. Çalışmalarda AF'si olan hastalarda EMD'nin arttığı doğrulanmıştır [137].

Aynı zamanda EMD Tip 2 DM hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır [156].

Elli kişilik diyabetik hasta grubuyla yaptığımız çalışmamızda 4. ay kontrolünde açlık glukozu ve HbA1c'nin, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncının literatürdeki SGLT2-İ ile yapılan çalışmalarla benzer miktarda istatistiksel anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde hastaların kilo verdiği ve vücut kitle indeksinin azaldığı saptanmıştır [16, 157-160]. Literatürdeki çalışmalara göre bizim çalışmamızda kilo kaybının fazla olma sebebi hastalara yoğun diyet ve egzersiz programı tavsiyesi vermiş olmamız olabilir. Kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı olmayan minimal bir yükseliş dikkat çekmiştir. Tüm bu bulgular SGLT2-İ'lerinin hâlihazırda bilinen genel özellikleri ile uyumludur. Lipit panelinde anlamlı farklılık sadece LDL azalması olarak göze çarpmıştır. Literatürde SGLT2-İ'lerin LDL'yi bir miktar artırabileceği belirtilmiştir [159, 161]. Biz çalışmamızda LDL'nin azaldığını tespit ettik. LDL azalması hastaların beklenenden daha fazla kilo vermesine veya istatistiksel anlamlı olmasa da başlangıçta %90 hasta statin tedavisi alıyorken kontrolde %96 hastanın statin tedavisi almasına bağlı olabilir. Nitekim literatürde SGLT2-İ'lerle yapılmış LDL'nin azaldığı tespit edilen çalışmalar da vardır [97].

Dapagliflozin ile yapılan BNP düzeyleri normal olan stabil kalp yetmezliği hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, dapagliflozin tedavisi sonrasında BNP düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir, BNP düzeyi ≥100pg/mL olan hastalarda anlamlı düşüş saptanmıştır [83]. NT-proBNP düzeylerinin normal aralıkta olduğu hastalarla yapılan bir çalışmada, empagliflozin alan hastalarda ilk dört haftada anlamlı olarak NT-proBNP düzeyinin düştüğü, fakat 3. ayın sonunda bu istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu tespit edilmiştir [157]. Bizim çalışmamızda da NT-proBNP düzeyinin kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptanmıştır fakat bu düşüş klinik anlamlı olarak değerlendirilmedi. Bununla beraber natriüretik peptitlerdeki azalmalar, normal aralıkta bile olsa, KV risk ve mortalite üzerinde klinik olarak anlamlı faydalı bir etkiye sahip olabilir [162]. Hastalarımızın VKİ azaldığı için NT-proBNP düzeylerinin bir miktar artması beklenebilirdi fakat çalışmalarda VKİ ile dolaşımdaki natriüretik peptit seviyeleri arasında tutarlı ters

ilişkinin özellikle obez (VKİ≥30 kg/m^2) hastalarda geçerli olduğu gösterilmiştir [163]. Bizim çalışma popülasyonumuz VKİ<30 kg/m^2 den düşük hastaları içerdiğinden NT-proBNP artışı görülmemesini açıklayabilir. Çalışmalarda natriüretik peptit konsantrasyonlarının hastalarda ortalama LA basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir [164]. Kan basıncı artışı ve LA volüm artışının LA basıncını artırıp natriüretik peptit düzeylerini artırması beklenmektedir. Çalışmamızda saptanan LA volüm ve kan basıncındaki düşüş NT-proBNP düzeylerindeki düşüşü açıklayan mekanizmalar olabilir.

Çalışmamızdaki hastalarda başlangıçta ölçülen interatriyal ve intraatriyal EMD'nin literatürdeki çalışmalardaki kontrol gruplarına göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir [24, 165, 166]. Bunun yanında 4. ayda EMD'de anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Özellikle lateral EMD'nin literatürdeki çalışmalara göre uzun olduğu saptanmıştır. Bu da AF gelişimi açısından yüksek riskli popülasyonda çalışmanın yapıldığını desteklemektedir. Çalışmalar lateral EMD'nin hasta yaşı ve LA boyutu arttıkça arttığını göstermiştir [24, 165]. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının ve LA boyutunun literatürdeki çalışmalara göre daha fazla olmasıyla lateral EMD süresinin uzun olması açıklanabilir. Muhtemelen bu uzamaya DM'nin neden olduğu atriyal fibrozis gibi diğer patofizyolojik ve elektrofizyolojik mekanizmalarda katkı sağlamış olabilir. Nitekim DM hastalarında yapılan bir çalışmada da lateral EMD literatürdeki diğer çalışmalara nazaran yüksek bulunmuştur [167]. Ayrıca kontrolde LA çapında istatistiksel farklılık saptanmazken, LA volüm anlamlı olarak azalmıştır. Ermiş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada prehipertansif hastalarda kontrol grubuna kıyasla LA çapında değişiklik saptanmamıştır [168]. Bu durum hafif düzeyde tansiyon değişimiyle erken dönemde LA çapının hemen değişmesinin beklenmeyeceğini düşündürmektedir ve nitekim bizim çalışmamızdaki sonuçlar da benzer saptanmıştır. Soga ve arkadaşlarının dapagliflozin ile yapmış olduğu çalışmada 6. ay kontrolünde LA hacim indeksinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu düşüş azalmış ön yüke ve artan diüreze bağlanmıştır [83]. Bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu da dapagliflozin kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve LA volüm azalması benzer mekanizmayla açıklanabilir.

Diabetes mellitus, eşlik eden hipertansiyondan bağımsız olarak subklinik sağ ventrikül (RV) sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkilidir [169, 170]. TAPSE global RV fonksiyonunu yansıtan bir parametredir [171, 172]. Gorter ve arkadaşlarının yapmış olduğu 91 hastalık bir çalışmada diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara kıyasla TAPSE'nin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da düşük olduğunu tespit edilmiştir [170]. Wolsk ve arkadaşları sıvı infüzyonu sonrası TAPSE'nin anlamlı derecede düştüğünü saptamışlardır [173]. Çalışmamızda saptadığımız istatistiksel anlamlı fakat klinik olarak anlamsız TAPSE artışı SGLT2-İ'lerin diürez etkisine bağlı olabilir.

Literatürde SGLT2-İ'lerin kalp hızını azalttığını gösteren küçük çaplı çalışmalar olsa da, bizim çalışmamızda SGLT2-İ'lerin genel özelliklerine uygun şekilde kalp hızında anlamlı değişiklik saptanmamıştır [96]. SGLT2-İ'lerin elektrokardiyografik parametrelerden QTc süresi ve QT dispersiyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Literatürde QTc süresinin arttığını, azaldığını ve değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [95-97]. Son zamanlarda yapılan en kapsamlı çalışma, 141 hastanın 3 ve 6 aylık takiplerinin yapıldığı hastaların sülfonilüreler, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2-İ kullananlar olarak 3 gruba randomize edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada SGLT2-İ kullanan grupta QT mesafesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir [95]. Biz de çalışmamızda QTc süresinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığını saptadık. Diyabetik fare modellerinde empagliflozinin etkilerini araştıran birkaç çalışmada, kardiyomiyosit enine kesit alanını, interstisyel kollajen I ve III birikimlerini, interstisyel fibrozisi ve interstisyel makrofaj infiltrasyonunu azaltarak kardiyak morfolojik değişikliklerin iyileştiği gösterilmiştir. Kardiyak fibrozisin azalması, pro-fibrotik sinyal yolağının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir [22, 174]. Bir çalışmada, SGLT2-İ'ler, Tip 2 DM'li hastalarda ölümcül aritmilerin ve ani kardiyak ölümün bir öngörücüsü olan ventriküler repolarizasyon heterojenitesini olumlu yönde değiştirmiştir [96]. SGLT2-İ'lerin miyokartta Na-H exchanger 1 (NHE) reseptörüne bağlanarak inhibe ettiği yönünde önemli kanıtlar mevcuttur. Sitozolik sodyum ve kalsiyumu arttıran NHE'nin inhibisyonu çeşitli yollarla faydalı olabilir. Bu yollardan bir tanesinin insülin direnci varlığında mitokondriyal işlevin iyileştirilmesi olabileceği öne sürülmüştür [175]. Öne sürülen bu mekanizmalar QTc süresindeki azalmayı azalmayı açıklayabilir.

Korelasyon analizinde atriyal EMD değişimi ile LAVOL değişimi/azalması (r=0,30; p<0,001) ve E/E' değişimi/azalması (r=0,49; p<0,001) arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Literatürde EMD'nin LA boyutu arttıkça arttığı gösterilmiştir [24, 165]. Çünkü her bir referans noktasının, yani lateral mitral, septal mitral ve RV triküspit anüllerinin mekanik aktivasyonunun zamanlaması, bu noktaların sinüs düğümünden olan uzaklıklarına bağlıdır. SGLT2-İ'lerin diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği, E/E' oranlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [84]. Bizim çalışmamızda da E/E'deki anlamlı azalmanın diyastolik fonksiyonun düzelmesindeki etkiyle meydana geldiği söylenebilir. Bulduğumuz korelasyon da bu etkiyi doğrular niteliktedir. İnteratriyal EMD değişimi ile VKİ değişimi/azalması (r=0,36; p=0,011) ve Ort. KB değişimi/azalması (r=0,45; p=0,001) arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Prehipertansif hastalarda atriyal ileti gecikmesinin sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [168]. Bu mekanizma EMD ile Ort. KB arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Aynı zamanda VKİ'nin azalması, hem LA boyutunu azaltarak hem de tansiyon düşüşüne sebep olarak EMD azalmasıyla ilişkili olabilmektedir [176]. Atriyal EMD değişimi ile HbA1c değişimi arasında bir ilişki bulunmadı. Nitekim diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da EMD ile HbA1c veya açlık plazma glukoz seviyeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır [167]. Bu da atriyal EMD'nin SGLT2-İ alan hastalarda glukoz düzeyi ya da kontrolünden çok, SGLT2-İ'lerin klinik ve hemodinamik düzeyde sağladığı iyileşmelerden (kilo kaybı, LAVOL azalması vs.) kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmalarda daha çok SGLT2-İ kullanan hastalarda AF sıklığının azaldığına dair kanıtlar varsa da birkaç çalışmada nötr sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda SGLT2-İ kullanan hastalarda AF sıklığının azaldığını doğrular nitelikte EMD azaldığı gösterilmiştir. Fakat çalışmamızdaki bu bulgunun kliniğe yansıyıp yansımadığını görmek için çalışma yapılan hasta grubunun gizli ya da aşikar AF gelişimi açısından takip edilmesi nedenselliği göstermek açısından daha sağlam kanıt sağlayabilirdi. Bu noktada daha uzun süreli, daha çok hastayla yapılan ve atriyal elektrofizyolojik bulguları ve MR gibi atriyal remodeling süreçlerini gösterecek görüntüleme yöntemleri ile yapılacak gelecek çalışmalar, SGLT2-İ'lerin AF sıklığını azaltma mekanizmaları konusundaki bilgi dağarcığımızı genişletecektir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, SGLT2-İ başlanan diyabetik hastalarda olumlu metabolik etkilerle birlikte atriyal EMD'de 4 aylık takipte anlamlı gerileme olduğu gösterildi. Bu bulgunun SGLT2-İ kullanan DM hastalarında, AF sıklığının daha az görülmesinin açıklanmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

SGLT2-İ ile AF'ye yönelik elde edilen olumlu etkilerin bir göstergesi de atriyal EMD takibi olabilir. SGLT2-İ başlanan hastalarda atriyal EMD takibinin gelişecek AF epizotlarını öngörmede değerini araştıracak gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. GRUBU, U.D.K., *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019.* 2019: p. 16.
2. *Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations.* Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 1**: p. S3-5.
3. Betsy B. Dokken, P., NP, CDE, *The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids.* Diabetes Spectrum 2008. **21**: p. 2.
4. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.* JAMA, 1979. **241**(19): p. 2035-8.
5. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., *Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry.* J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(11): p. 1325-1335.
6. Bell, D.S.H. and E. Goncalves, *Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies.* Diabetes Obes Metab, 2019. **21**(2): p. 210-217.
7. Wang, A., et al., *Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week.* J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(8): p. 1107-1115.
8. Chan, Y.H., et al., *Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 125.
9. Packer, M., *Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 121.
10. W.B. Kannel, M., P.A. Wolf, MD, E.J. Benjamin, MD, and D. Levy, MD, *Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates.* THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 1998. **82 (8A)**: p. 1.
11. Gallo, L.A., E.M. Wright, and V. Vallon, *Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences.* Diab Vasc Dis Res, 2015. **12**(2): p. 78-89.
12. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.* N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
13. Zelniker, T.A., et al., *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials.* The Lancet, 2019. **393**(10166): p. 31-39.
14. Bohm, M., et al., *Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial.* Eur J Heart Fail, 2020. **22**(1): p. 126-135.

15. Anker, S.D., et al., *Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial.* Eur J Heart Fail, 2019. **21**(10): p. 1279-1287.

16. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.

17. Li, W.J., et al., *SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials.* Cardiovasc Diabetol, 2020. **19**(1): p. 130.

18. Kotecha, D. and J.P. Piccini, *Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?* Eur Heart J, 2015. **36**(46): p. 3250-7.

19. Trulock, K.M., S.M. Narayan, and J.P. Piccini, *Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation.* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(7): p. 710-21.

20. Shao, Q., et al., *Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 165.

21. Schotten, U., et al., *Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal.* Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 265-325.

22. Habibi, J., et al., *Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes.* Cardiovasc Diabetol, 2017. **16**(1): p. 9.

23. Pytkowski, M., et al., *Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay.* Europace, 2008. **10**(12): p. 1415-20.

24. Cui, Q.Q., et al., *Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation.* Clin Cardiol, 2008. **31**(2): p. 74-8.

25. De Vos, C.B., et al., *Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation.* Heart, 2009. **95**(10): p. 835-40.

26. Chao, T.F., et al., *Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation.* Heart, 2011. **97**(3): p. 225-30.

27. Grubu, D.M.Ç.v.E., *TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2020.* 2020: p. 16.

28. GRUBU, U.D.K., *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2021.* 2021: p. 14.

29. Cornell, S., *Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options.* Ther Clin Risk Manag, 2015. **11**: p. 621-32.

30. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition.* Diabetes Res Clin Pract, 2019. **157**: p. 107843.

31. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP).* Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1551-6.

32. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.* Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.

33. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S81-90.

34. Ramachandran, A., *Know the signs and symptoms of diabetes.* Indian J Med Res, 2014. **140**(5): p. 579-81.

35. American Diabetes, A., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S14-S31.

36. DeFronzo, R.A., R. Eldor, and M. Abdul-Ghani, *Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 2**: p. S127-38.

37. Harris, M.I., *Impaired glucose tolerance in the U.S. population.* Diabetes Care, 1989. **12**(7): p. 464-74.

38. Hadden, D.R., *When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective.* Diabet Med, 2001. **18**(12): p. 960-4.

39. Steffes, M., et al., *Hemoglobin A1c measurements over nearly two decades: sustaining comparable values throughout the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study.* Clin Chem, 2005. **51**(4): p. 753-8.

40. American Diabetes, A., *6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S66-S76.

41. Lehtinen, J.M., et al., *Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects.* Diabetes, 1989. **38**(10): p. 1307-13.

42. Spijkerman, A.M., et al., *Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study.* Diabetes Care, 2003. **26**(9): p. 2604-8.

43. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications.* Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 137-88.

44. Diabetes, C., et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.

45. Klein, R., *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes.* Diabetes Care, 1995. **18**(2): p. 258-68.

46. Gray, S.P. and K. Jandeleit-Dahm, *The pathobiology of diabetic vascular complications--cardiovascular and kidney disease.* J Mol Med (Berl), 2014. **92**(5): p. 441-52.

47. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ, 2000. **321**(7258): p. 405-12.

48. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.* Circulation, 1979. **59**(1): p. 8-13.

49. Emerging Risk Factors, C., et al., *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.* Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2215-22.

50. Cosentino, F., et al., *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.* Eur Heart J, 2020. **41**(2): p. 255-323.

51. MacDonald, M.R., et al., *Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure.* Eur Heart J, 2008. **29**(10): p. 1224-40.

52. Wallner, M., et al., *Revisiting the Diabetes-Heart Failure Connection.* Curr Diab Rep, 2018. **18**(12): p. 134.

53. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.

54. Zelniker, T.A., et al., *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials.* Lancet, 2019. **393**(10166): p. 31-39.

55. Fitchett, D., et al., *Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial.* Eur Heart J, 2018. **39**(5): p. 363-370.

56. Figtree, G.A., et al., *Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus.* Circulation, 2019. **139**(22): p. 2591-2593.

57. Tripathi, B.K. and A.K. Srivastava, *Diabetes mellitus: complications and therapeutics.* Med Sci Monit, 2006. **12**(7): p. RA130-47.

58. Chaudhury, A., et al., *Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management.* Front Endocrinol (Lausanne), 2017. **8**: p. 6.

59. Sigal, R.J., et al., *Physical activity/exercise and type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2518-39.

60. Inzucchi, S.E., et al., *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetes Care, 2012. **35**(6): p. 1364-79.

61. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetes Care, 2018. **41**(12): p. 2669-2701.

62. Goodarzi, M.O. and M. Bryer-Ash, *Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents.* Diabetes Obes Metab, 2005. **7**(6): p. 654-65.

63. American Diabetes, A., *8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S73-S85.

64. Mordi, N.A., et al., *Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial.* Circulation, 2020. **142**(18): p. 1713-1724.

65. Scott, L.J., *Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus.* Drugs, 2014. **74**(15): p. 1769-84.

66. Okada, K., et al., *Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study.* J Clin Hypertens (Greenwich), 2021. **23**(4): p. 860-869.

67. Foote, C., V. Perkovic, and B. Neal, *Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes.* Diab Vasc Dis Res, 2012. **9**(2): p. 117-23.

68. Liu, X.Y., et al., *Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years.* J Diabetes Complications, 2015. **29**(8): p. 1295-303.

69. Rhee, J.J., et al., *Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY.* Diabetes Obes Metab, 2020. **22 Suppl 1**: p. 46-54.

70. Heerspink, H.J.L., et al., *Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial.* Nephrol Dial Transplant, 2020. **35**(2): p. 274-282.

71. Zhao, D., H. Liu, and P. Dong, *Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.* J Hum Hypertens, 2019. **33**(4): p. 327-339.

72. Watts, N.B., et al., *Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(1): p. 157-66.

73. Tang, H.L., et al., *Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials.* Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(12): p. 1199-1206.

74. Taylor, S.I., J.E. Blau, and K.I. Rother, *Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. **3**(1): p. 8-10.

75. Kaplinsky, E., *DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure.* Drugs Context, 2020. **9**.

76. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.* N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.

77. Nassif, M.E., et al., *Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial.* Circulation, 2019. **140**(18): p. 1463-1476.

78. Pabel, S., et al., *Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure.* Eur J Heart Fail, 2018. **20**(12): p. 1690-1700.

79. Hammoudi, N., et al., *Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes.* Cardiovasc Drugs Ther, 2017. **31**(3): p. 233-246.

80. Joubert, M., et al., *The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Cardiomyopathy in a Diabetic Lipodystrophic Mouse Model.* Diabetes, 2017. **66**(4): p. 1030-1040.

81. Verma, S., et al., *Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial?* Diabetes Care, 2016. **39**(12): p. e212-e213.

82. Matsutani, D., et al., *Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes.* Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 73.

83. Soga, F., et al., *Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure.* Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 132.

84. Sakai, T. and S. Miura, *Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction- Novel Prospective Cohort Study.* Circ Rep, 2019. **1**(7): p. 286-295.

85. Karg, M.V., et al., *SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial.* Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 5.

86. Schork, A., et al., *Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 46.

87. Kashiwagi, A. and H. Maegawa, *Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.* J Diabetes Investig, 2017. **8**(4): p. 416-427.

88. Li, C., et al., *SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 15.

89. Papademetriou, V. and E. Geladari, *Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: The Impact on Development and Progression of Heart Failure.* Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2018. **18**(2): p. 127-133.

90. Ferrannini, E., M. Mark, and E. Mayoux, *CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis.* Diabetes Care, 2016. **39**(7): p. 1108-14.

91. Yurista, S.R., et al., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* Eur J Heart Fail, 2019. **21**(7): p. 862-873.

92. Yoshioka, H., et al., *Chronopharmacology of dapagliflozin-induced antihyperglycemic effects in C57BL/6J mice.* Obes Res Clin Pract, 2019. **13**(5): p. 505-510.

93. Diaz-Rodriguez, E., et al., *Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability.* Cardiovasc Res, 2018. **114**(2): p. 336-346.

94. Gaspari, T., et al., *Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis.* Diab Vasc Dis Res, 2018. **15**(1): p. 64-73.

95. Duran, M., M. Ziyrek, and Y. Alsancak, *Effects of SGLT2 Inhibitors as an Add-on Therapy to Metformin on Electrocardiographic Indices of Ventricular Repolarization.* Acta Cardiol Sin, 2020. **36**(6): p. 626-632.

96. Sato, T., et al., *Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on impaired ventricular repolarization in people with Type 2 diabetes.* Diabet Med, 2017. **34**(10): p. 1367-1371.

97. Akkus, O., G. Akkus, and O. Kaypakli, *The Possible Effects of Dapagliflozin on 12-derived Electrocardiogram in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019. **19**(2): p. 207-213.

98. Steinberg, J.S., et al., *Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018. **11**(7): p. e006274.

99. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.* Eur Heart J, 2021. **42**(5): p. 373-498.

100. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association.* Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.

101. Ball, J., et al., *Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century.* Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1807-24.

102. Staerk, L., et al., *Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes.* Circ Res, 2017. **120**(9): p. 1501-1517.

103. Oberti, C., et al., *Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy.* Circulation, 2004. **110**(25): p. 3753-9.

104. Fox, C.S., et al., *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring.* JAMA, 2004. **291**(23): p. 2851-5.

105. Schnabel, R.B., et al., *50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study.* Lancet, 2015. **386**(9989): p. 154-62.

106. Crijns, H.J., et al., *Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure.* Eur Heart J, 2000. **21**(15): p. 1238-45.

107. European Heart Rhythm, A., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation).* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(4): p. 854-906.

108. Ceornodolea, A.D., R. Bal, and J.L. Severens, *Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries.* Stroke Res Treat, 2017. **2017**: p. 8593207.

109. Pistoia, F., et al., *The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke.* Cardiol Clin, 2016. **34**(2): p. 255-68.

110. McAllen, P.M. and J. Marshall, *Cardiac dysrhythmia and transient cerebral ischaemic attacks.* Lancet, 1973. **1**(7814): p. 1212-4.

111. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.* Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.

112. Chao, T.F., et al., *Validation of a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study.* Stroke, 2016. **47**(10): p. 2462-9.

113. Chao, T.F., et al., *Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation?* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(7): p. 635-42.

114. Garcia-Fernandez, A., et al., *Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients.* Eur J Intern Med, 2017. **38**: p. e21-e22.

115. Lin, H.J., et al., *Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study.* Stroke, 1996. **27**(10): p. 1760-4.

116. Overvad, T.F., P.B. Nielsen, and G.Y. Lip, *Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score.* Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017. **3**(1): p. 37-41.

117. Huxley, R.R., et al., *Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation.* Am J Cardiol, 2011. **108**(1): p. 56-62.

118. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.* JAMA, 1994. **271**(11): p. 840-4.

119. Dublin, S., et al., *Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation.* J Gen Intern Med, 2010. **25**(8): p. 853-8.

120. Rutter, M.K., et al., *Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study.* Circulation, 2003. **107**(3): p. 448-54.

121. Anderson, E.J., et al., *Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(20): p. 1891-8.

122. Kato, T., et al., *AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(4): p. 415-20.

123. Otake, H., et al., *Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart.* Int Heart J, 2009. **50**(5): p. 627-41.

124. Kato, T., et al., *What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria?* J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17**(8): p. 890-4.

125. Kumagai, K., et al., *Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation.* Circulation, 1991. **84**(4): p. 1662-8.

126. Tanigawa, M., et al., *Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome.* J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(2): p. 403-8.

127. Allessie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes.* Circ Res, 1976. **39**(2): p. 168-77.

128. Tsioufis, C., et al., *Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects.* Am J Hypertens, 2010. **23**(2): p. 202-7.

129. Celik, T., et al., *P-wave dispersion and its relationship to aortic elasticity in young prehypertensive patients.* Am J Hypertens, 2009. **22**(12): p. 1270-5.

130. Tong, G.M., et al., *Detection of sleep apnea-hypopnea syndrome with ECG derived respiration in Chinese population.* Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(5): p. 1269-75.

131. Geng, H.H., et al., *A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation.* Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(11): p. 4434-40.

132. Vaziri, S.M., et al., *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study.* Circulation, 1994. **89**(2): p. 724-30.

133. Li, C., et al., *Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation?* Echocardiography, 2010. **27**(6): p. 630-6.

134. Rajeev, S.P., D.J. Cuthbertson, and J.P. Wilding, *Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition.* Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(2): p. 125-34.

135. Abed, H.S., et al., *Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation.* Heart Rhythm, 2013. **10**(1): p. 90-100.

136. Kim, Y.G., et al., *The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study.* Cardiovasc Diabetol, 2019. **18**(1): p. 128.

137. Rossi, P., et al., *Interatrial conduction times in paroxysmal atrial fibrillation patients with normal atrial volume and their correlation with areas of local prolonged bipolar electrograms.* J Electrocardiol, 2020. **58**: p. 19-26.

138. Chang, S.H., et al., *Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies.* Cardiovasc Diabetol, 2014. **13**: p. 123.

139. Chao, T.F., et al., *Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes.* Int J Cardiol, 2012. **156**(2): p. 199-202.

140. Zhang, Z., et al., *Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis.* BMC Cardiovasc Disord, 2017. **17**(1): p. 96.

141. Kume, O., et al., *Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats.* Heart Rhythm, 2011. **8**(2): p. 278-85.

142. Yu, O., et al., *Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia.* Am J Med, 2018. **131**(3): p. 317 e11-317 e22.

143. Chen, H.Y., et al., *Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation in elderly patients.* Eur J Clin Invest, 2017. **47**(5): p. 388-393.

144. Gu, J., et al., *Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients.* Anatol J Cardiol, 2017. **18**(6): p. 410-416.

145. Chang, C.Y., et al., *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan.* Cardiovasc Diabetol, 2017. **16**(1): p. 159.

146. Liou, Y.S., et al., *Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study.* PLoS One, 2018. **13**(8): p. e0197245.

147. Monami, M., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* J Endocrinol Invest, 2017. **40**(11): p. 1251-1258.

148. Usman, M.S., et al., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis.* Eur J Prev Cardiol, 2018. **25**(5): p. 495-502.

149. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 644-657.

150. Goudis, C.A., I.E. Vasileiadis, and T. Liu, *Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications, and potential therapies.* Curr Med Res Opin, 2018. **34**(11): p. 1933-1943.

151. AsoGlu, R., et al., *Evaluation of Epicardial Adipose Tissue by Echocardiography and Its Correlation with Aortic Velocity Propagation and Carotid Intima-Media Thickness in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus.* An Acad Bras Cienc, 2020. **92**(4): p. e20191457.

152. Cosansu, K. and S. Yilmaz, *Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation?* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020. **29**(7): p. 104900.

153. *Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* Ann Intern Med, 1992. **116**(1): p. 6-12.

154. Atas, H., et al., *Effects of diabetes mellitus on left atrial volume and functions in normotensive patients without symptomatic cardiovascular disease.* J Diabetes Complications, 2014. **28**(6): p. 858-62.

155. Nahar, S., C.M. Ahmed, and S.S. Shakil, *Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* Mymensingh Med J, 2019. **28**(2): p. 370-377.

156. Demir, K., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus.* J Cardiol, 2016. **67**(4): p. 378-83.

157. Kario, K., et al., *24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study.* Circulation, 2018.

158. Fitchett, D., et al., *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial.* Eur Heart J, 2016. **37**(19): p. 1526-34.

159. Zaccardi, F., et al., *Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis.* Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(8): p. 783-94.

160. Verma, S., et al., *Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial.* Circulation, 2019. **140**(21): p. 1693-1702.

161. Basu, D., et al., *Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018. **38**(9): p. 2207-2216.

162. Wang, T.J., et al., *Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death.* N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 655-63.

163. Wang, T.J., et al., *Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels.* Circulation, 2004. **109**(5): p. 594-600.

164. Sramko, M., et al., *Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release.* Clin Res Cardiol, 2019. **108**(2): p. 142-149.

165. Yaman, M., et al., *Atrial Electromechanical Coupling in Patients with Lichen Planus.* Korean Circ J, 2016. **46**(4): p. 530-5.

166. Altun, B., et al., *Atrial electromechanical coupling intervals in pregnant subjects.* Cardiovasc J Afr, 2014. **25**(1): p. 15-20.

167. Akyel, A., et al., *Atrial electromechanical delay in type 2 diabetes mellitus.* Wien Klin Wochenschr, 2014. **126**(3-4): p. 101-5.

168. Ermis, N., et al., *[Evaluation of atrial conduction time by P wave dispersion and tissue Doppler echocardiography in prehypertensive patients].* Turk Kardiyol Dern Ars, 2010. **38**(8): p. 525-30.

169. Kosmala, W., M. Przewlocka-Kosmala, and W. Mazurek, *Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus--an ultrasonic strain/strain rate study.* Diabet Med, 2007. **24**(6): p. 656-63.

170. Gorter, T.M., et al., *Diabetes Mellitus and Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Am J Cardiol, 2018. **121**(5): p. 621-627.

171. Tacoy, G. and A. Cengel, *[In the light of current knowledge right ventricle].* Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. **42**(6): p. 574-84.

172. Alam, M., et al., *Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects.* J Am Soc Echocardiogr, 1999. **12**(8): p. 618-28.

173. Wolsk, E., et al., *Right Ventricular and Pulmonary Vascular Function are Influenced by Age and Volume Expansion in Healthy Humans.* J Card Fail, 2019. **25**(1): p. 51-59.

174. Lin, B., et al., *Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice.* Cardiovasc Diabetol, 2014. **13**: p. 148.

175. Durak, A., et al., *A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats.* Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 144.

176. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension.* J Hypertens, 2018. **36**(10): p. 1953-2041.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Muhammed ERZURUM
Doğum Yeri Ve Tarihi	**:** .1992
Uyruğu	**:** TÜRKİYE CUMHURİYETİ
Medeni Durumu	**:** Bekar
Askerlik Durumu	**:** Tamamladı
İletişim Adresi	**:**
İletişim Telefonu	**:**
Yabancı Dili	**:** İngilizce
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2016)
Görev Yerleri	**:** Kulu Devlet Hastanesi / 2016-2017 (Pratisyen Tabip), Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Kardiyoloji Asistanı) -2017