



Popüler Bir SGLT2 İnhibitörü Olan Empaglifozin, Aritmiyi Artırır mı?

Does Empaglifozin, a Popular SGLT2 Inhibitor, Increase Arrhythmia?

Öğuz Kaan Kaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri ile aritmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada, Ekim 2019 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine kabul edilen ve empaglifozin başlanan rastgele 70 hasta dahil edildi. Hastaların başlangıçta ve altıncı ayın sonunda elektrokardiogramları çekildi. Empaglifozin tedavisinin başlangıcında ve 6. ay sonunda ekokardiyografileri yapıldı.

Bulgular: Basal ve 6. ay elektrokardiogramları karşılaştırıldığında, P dalgası dispersiyonu ($0,0376 \pm 0,005 - 0,0361 \pm 0,004$ $p < 0,007$), QT dispersiyonu ($0,0389 \pm 0,0052 - 0,0376 \pm 0,0043$ $p < 0,005$) ve QTc dispersiyonunda ($0,051 \pm 0,0047 - 0,049 \pm 0,0047$ $p < 0,003$) önemli değişiklikler gözlemlenmiştir.

Sonuç: Araştırmamızda empaglifozinin aritmi üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak faydalı bir etkiye sahip olduğu, zararlı bir etkisine sahip olmadığı sonucuna vardık. Uzun süreli takip araştırmalarına çalışmamız ışık tutacak.

Anahtar Kelimeler: Sodyum-glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i), tip 2 diyabet, P dalgası dispersiyonu, QT dispersiyonu

Abstract

Objective: This study aimed to assess the relationship between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and arrhythmias in individuals with type 2 diabetes mellitus who had a preserved ejection fraction.

Material and Methods: The study comprised 70 random individuals who were admitted the University of Health Sciences Turkey, Antalya Training and Research Hospital internal medicine polyclinic between October 2019 and May 2021 and who started empaglifozin. The patients' electrocardiograms were obtained at the start and finish of the sixth month. At the start and after 6 months of empaglifozin treatment, echocardiography was done.

Results: When basal and 6th month electrocardiograms were compared, significant changes were observed in P wave dispersion ($0.0376 \pm 0.005 - 0.0361 \pm 0.004$ $p < 0.007$), QT interval dispersion ($0.0389 \pm 0.0052 - 0.0376 \pm 0.0043$ $p < 0.005$) and QTc interval dispersion ($0.051 \pm 0.0047 - 0.049 \pm 0.0047$ $p < 0.003$).

Conclusions: In our study, we concluded that empaglifozin has a direct and indirect beneficial effect on arrhythmia and does not have a harmful effect. Longer follow-up research will be guided by the results of our study.

Keywords: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is), type 2 diabetes mellitus, P wave dispersion, QT dispersion



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Öğuz Kaan Kaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel/Phone: +90 552 001 57 96 **E-Posta/E-mail:** oguzkaankaya@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0267-5912

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.04.2024



Copyright © 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM) teşhisi konan bireyler kardiyovasküler olaylara, ani kardiyak ölüme (AKÖ) ve atriyal ve ventriküler aritmilere daha duyarlıdır (1,2). T2DM ve kalp yetmezliği (KY), obezite, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar atriyal fibrilasyon (AF) ile yakından ilişkilidir. Bu bozukluklar aritmi ve AF'nin gelişimine eğilimi artırır, çünkü bunlar kardiyovasküler yeniden şekillenme ve fibrozis, nörohormonal aktivasyon, otonom disfonksiyon ve elektriksel yeniden yapılanma ile bağlantılıdır (3-7).

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i), böbreklerin proksimal tübüllerinden glukoz ve sodyumun absorpsiyonunu önleyerek çalışan anti-diyabetik ilaçlardır. Kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin sıklıkla kullanılan SGLT2i (8). Son zamanlarda SGLT2i'nin kardiyoprotektif yararları giderek daha fazla tanınmaktadır. Araştırmalar, SGLT2i'nin KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını düşürdüğünü ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa karşı koruduğunu gösterdi (8-10). Ayrıca, araştırmalar SGLT2i'nin kan basıncını düşürdüğünü ve kilo kaybını teşvik ettiğini göstermiştir (8,11). SGLT2i'nin, kardiyovasküler avantajlarının geniş yelpazesi nedeniyle AF ve kalp aritmi riskini düşürebileceği öne sürüldü (12). Buna rağmen EMPA-REG OUTCOME çalışmasının empagliflozin kolu, plasebo kolu ile karşılaştırıldığında daha yüksek yeni başlangıçlı AF insidansı (%2,3-1,6) bildirildi (13). Son zamanlarda yapılan gerçek yaşam araştırmaları da çelişkili sonuçlar gösterdi. Örneğin, SGLT2i, AF ve yeni başlayan aritmi olasılığının azaltılmasıyla ilişkilendirilirken (14,15), CVD-REAL Nordic çalışmasında (16) herhangi bir ilişki bulunamadı.

Ventriküler taşikardi gibi diğer aritmi türleri ve kardiyak arrest gibi ilgili durumlar daha az incelenmiştir. Bu nedenle, SGLT2i ve aritmi sonuçları arasındaki ilişki belirsiz kaldı.

Bazı ilaçlar atriyal iletkenliğe müdahale ederek aritmi oluşturur. Bu, elektrokardiyografi (EKG) üzerinde P dalga dispersiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (17). Ek olarak, birçok ilaç, elektrokardiogramda QT intervali ile ilişkilendirilmiş olan ventriküler ileti sistemini etkileyerek ventriküler aritmii tetikleyebilir. QT aralığı, ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyon arasındaki toplam zaman miktarıdır ve bir EKG'deki P dalgası atriyal depolarizasyona işaret eder. P dalgası ve QT dispersiyonu, atriyal ve ventriküler repolarizasyonun yerel heterojenliğini gösteren kullanımı kolay ve makul fiyatlı testlerdir. Ani kardiyak mortalite, uzamış QT dispersiyonundan kaynaklanır çünkü repolarizasyonun re-entry mekanizması veya çeşitli ventrikül bölgelerinde eşit olmayan iletim oranları yoluyla ciddi ventriküler aritmilere neden olur. AF riskinin bir göstergesi P dalga dispersiyonudur (18,19).

Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan SGLT2i empagliflozinin aritmi üzerindeki etkilerinin yanı sıra P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu üzerinde olumlu veya olumsuz etkisinin olup olmadığını inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

SGLT2i olan empagliflozinin T2DM'li hastalarda kardiyak aritmi üzerindeki etkisini incelemek için prospektif, randomize, açık uçlu bir çalışma gerçekleştirdik. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, çalışmanın başlamasından önce gerekli onaylar alınmıştır (karar no: 20/15, tarih: 12.09.2019).

Çalışma Popülasyonu

Ekim 2019 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran, son iki hafta içinde empagliflozin 10 mg almaya başlayan T2DM hastalarını çalışmaya aldık.

Toplam 85 hasta ile çalışmaya başlandı ve her birinden çalışmanın amacı, metodolojisi ve konusu hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onam alındı. Bilgilendirme formları bizzat doldurulmuştur.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya yaşları 30 ile 65 arasında değişen, son sekiz hafta içinde antihipertansif veya diabetes mellitus tedavisinde herhangi bir değişiklik olmayan, son sekiz hafta içinde herhangi bir kardiyak müdahale geçirmemiş kronik arter hastalığı olan, vücut kitle indeksi 45 kg/m²'nin altında, hemogloblin A1c (HbA1c) değeri %6,5 ile %8,5 arasında, T2DM hastaları dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tip 1 diyabetli, insülin tedavisi alan, başka bir SGLT2i veya benzeri oral antidiyabetik ilaç kullanan, AF ve benzeri aritmisi olan, ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olduğu, kontrolsüz hiperglisemi, kontrolsüz hipertansiyon, çalışma sırasında ilaç dozu değişikliği, akut koroner sendrom ve buna bağlı nedenlerle girişimsel koroner anjiyografisi olan hastalar, tiroid ve hipertansiyona yönelik ilaç dozu değişiklikleri, son üç ay içinde inme, akut karaciğer hastalığı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, alkol ve uyuşturucu kullanımı, mevcut kortikosteroid kullanımı, daha önce geçirilmiş veya planlanmış obezite cerrahisi ve önceki üç ay içinde anti-obezite ilaçlarının kullanımı çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Protokolü

Çalışmanın başlamasından en az sekiz hafta önce diyet, egzersiz rejimine ve diğer oral antidiyabetik ilaçlara uyduktan sonra istenen kan şekeri seviyesine ulaşamamasalar bile hastalar

çalışmaya dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten ve yazılı onamları alındıktan sonra başlangıç kan değerleri, rutin biyokimya, üre, kreatinin, lipid profili, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, hemogram değerleri ve HbA1c değeri için kan alındı. Daha sonra bulgular kaydedildi.

Elektrokardiografi

EKG ölçümü için 3 kanallı eş zamanlı Nihon Kohden EKG cihazı kullanıldı. Parametreleri 25 mm/sn, 10 mm/mV amplitüd ve her biri en az üç QRS kompleksi içeren 12 derivasyondan oluşan standart bir setti. Ölçümler sırasında hastaların konuşmasına izin verilmedi ancak nefes almalarına izin verildi.

Her derivasyonda P dalga süreleri titizlikle ölçüldü. P dalgasının izoelektrik çizgiyle kesişmesi dalganın başlangıcını işaret ettiği düşünüldü. İzoelektrik hattın P dalgasının bitiş noktası ile birleştiği nokta son nokta olarak belirlendi. En uzun P dalgası, en uzun atriyal iletim süresi olarak kabul edilen, maksimum P dalgası süresiydi. P dispersiyonu en uzun ve en kısa P dalgaları arasındaki fark olarak tanımlandı (20,21).

QT dispersiyonu, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının alınamadığı derivasyonlarda ölçüm yapılamadı. Her bir derivasyon için üç QT mesafesi ölçüldü ve QT dispersiyonunu hesaplamak için bunların ortalamaları toplandı. Toplanan QT ve QTc değerlerinden QT dispersiyonu (QTd), en büyük ve en düşük ortalama QT dispersiyonu arasındaki fark olarak, QTc dispersiyonu (QTcd), en büyük ve en küçük QTc'nin ortalaması arasındaki fark olarak hesaplandı. QTc değerleri Bazzet formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kullanılarak belirlendi (22). Ölçümler yapılırken EKG'ler bilgisayara aktarılarak gerekli büyütme yapıldı.

Ekokardiyografi

Aynı hekim tarafından, Philips EPIQ 7 transtorasik ekokardiyografi cihazı kullanılarak, hastayı sol tarafına yatırılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına uygun standart ekokardiyografi yapıldı. Sol atriyum boyutunu, ejeksiyon fraksiyonunu, sistolik pulmoner arter basıncını, interventriküler septum kalınlığını, arka duvar kalınlığını, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarını ve sol atriyum boyutunu ölçtük. Hastaların biyokimyasal kan düzeylerinin, EKG'lerinin ve eko verilerinin büyük çoğunluğu deneyin ilk gününde ve çalışmanın altıncı ayının sonunda tekrar alındı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme, Sosyal Bilimler İstatistik Paketi sürüm 16.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler bağımlı olduğundan paired t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler

bağımlı olduğundan Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın takibinde 3 hastada akut koroner sendrom, 1 hastada geçici iskemik inme, 6 hastada hipertansiyon ilacının değişmesi, 5 hastada insülin tedavisine başlanması nedeniyle çalışmamızı 70 hastayla tamamladık. Tüm hastalar günde iki kez 1000 miligram metformin kullanıyordu. Bu hastaların 36'sı (%51,4) kadın, 34'ü (%48,6) erkekti. Bunlardan 28'inin hipertansiyonu (%40) vardı ve en az bir antihipertansif ilaç kullanıyordu, çalışma boyunca ilaç dozunda değişiklik yapılmadı. Hastaların 13'ü (%18,6) sigara kullanıyordu. Daha önce 17 (%24,3) hastaya koroner anjiyografi yapıp, stent takıldığı için koroner arter hastalığı vardı. Bu hastalara son 6 ay içerisinde kardiyoloji ile ilgili herhangi bir ek ilaç verilmemişti.

Hastaların bazal klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Bazal ekokardiyografi değerleri ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum, ventriküler arka duvar, diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, sol atriyum çapı Tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci gün EKG'leri ile altıncı ay sonu EKG'leri karşılaştırıldığında P dalga dispersiyonunda ($0,0376 \pm 0,005 - 0,0361 \pm 0,004$ $p < 0,007$), QT dispersiyonu ($0,0389 \pm 0,0052 - 0,0376 \pm 0,0043$ $p < 0,005$) ve QTc dispersiyonunda ($0,051 \pm 0,0047 - 0,049 \pm 0,0047$ $p < 0,003$) anlamlı şekilde azalma olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 3). EKG'de saptanan istatistiksel olarak anlamlı azalmanın, aynı zamanda hem atriyal hem de ventriküler aritmiler açısından faydalı olacağı düşünülüyordu. Hastaların alınan biyokimya tetkikleri başlangıç ve 6. ay sonundaki değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri

Cinsiyet (kadın), n (%)	36-%51,6
Hipertansiyon, n (%)	28-%40
ARB, n (%)	11-%39,2
ACE-I, n (%)	7-%25
Kalsiyum kanal blokleri, n (%)	4-%14,2
ARB + kalsiyum kanal blokleri, n (%)	6-%21,4
Sigara, n (%)	13-%16,6
KAH, n (%)	17-%24,3
Yaş (yıl)	55,86±5,39
VKİ (kg/m ²)	25±3,4
HbA1c (%)	8,27±1,34
Açlık şekeri (mg/dL)	124±29
Hemoglobin (g/dL)	13,47±1,67
Kreatinin (mg/dL)	1,05±0,36
ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ACE-I: Anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörü, KAH: Koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1C	

renal fonksiyonlar ve elektrolit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamıza günlük 1000 mg metformin 2 defa kullanan 70 hasta dahil edildi. Bu hastaların tedavisine 10 mg empagliflozin eklenerek 6 ay boyunca EKG takipleri yapıldı. Altı aylık takip sonucunda hastaların EKG'lerinde aritmide düzleme lehine istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlendi.

SGLT2i, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yakın zamanda güncellenen KY kılavuzlarında sınıf I tavsiyesi ile KY için standart tedavi olarak kabul gördü. Farklı gliflozinler, tip 2 diyabeti olan ve olmayan hastalarda, özellikle KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltmada etkileyici, yararlı etkiler göstermiştir, ancak bunların antiaritmik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Atriyal ve ventriküler aritmiler SGLT2i ile yapılan klinik araştırmalarda olumsuz olaylar olarak rapor edildi, SGLT2i'yle yapılan ve bu çalışmalarda SGLT2i'nin, plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında aritmi oranını azalttığı görüldü.

Tayvan'da yakın zamanda yayınlanmış popülasyona dayalı eğilim skoru eşleştirilmiş kohort çalışmasında (14), SGLT2i ile tedavi edilen 79.150 diyabetik hasta ile SGLT2i almayan 79.150 diyabetik hasta karşılaştırılmış ve SGLT2i alanların tüm nedenlere bağlı ölümden %45'lik bir azalma, AF, supraventriküler aritmiler ve ventriküler aritmiler dahil yeni başlayan aritmilerde %17'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Diyabetin yaygın olarak artan kardiyovasküler olay riski, kardiyovasküler mortalite, atriyal aritmiler ve ventriküler

Tablo 2. Bazal ekokardiyografi değerleri

	N	Ortalama	Standart sapma
EF %	70	61,2143	2,15953
IVS (mm)	70	10,8143	0,90558
VAD (mm)	70	10,6143	0,76694
Diyastol (mm)	70	48,4714	2,64148
Sistol (mm)	70	28,3286	2,15838
Sol atriyum (mm)	70	33,2000	1,97521

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: Interventriküler septum, VAD: Ventriküler arka duvar

Tablo 3. Elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal	6. ay
P dispersiyonu (msn)	0,0376±0,005	0,0361±0,0049 (p<0,007)
QT dispersiyonu (msn)	0,0389±0,0052	0,0376±0,0043 (p<0,005)
QTc dispersiyonu (msn)	0,0511±0,0047	0,0497±0,0047 (p<0,003)

aritmilerle bağlantılı olduğu kabul edilmektedir. Bu ilişki; enflamasyon, endotel disfonksiyonu, miyokardiyal steatoz ile yapısal yeniden şekillenmeye ve miyokard fibrozuna neden olan glukoz dalgalanmaları gibi bir dizi potansiyel mekanizma ile ilişkilendirilmiştir (1,23).

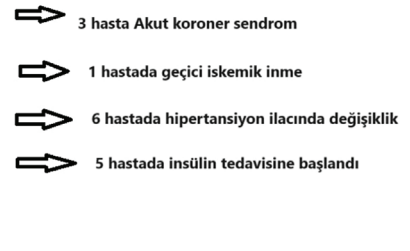
Raporlara göre genç diyabetik hastalarda (35-50 yaş) AKÖ görülme sıklığı 1000 hasta yılı başına 1,2 olup, bu oran aynı yaş aralığındaki diyabetik olmayan hastalara göre altı kat daha fazladır (2). Bu meta-analiz, SGLT2i çalışmalarından elde edilen AKÖ olaylarının ilk kapsamlı özetini ve bu tedavinin olası avantajlarını temsil etmektedir. Özellikle, en yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarla yapılan çalışmalar, T2DM hastalarında yapılan empagliflozin çalışmasında (EMPA-REG OUTCOME) (24) ve DAPA-HF (25), SGLT2i grubunda AKÖ bileşeninin görülme sıklığı temel olarak düşük kardiyovasküler riskten sorumludur.

Ayrıca diyabet AKÖ için ayrı bir risk faktörüdür (26). On iki yıl boyunca takip edilen büyük ARIC çalışmasının verilerine göre, diyabetli bireylerde 2,6 kat artış olmuştur (27). Diyabet ve kalp yetersizliği çoğunlukla insülin direnci ve enflamasyon yoluyla çift yönlü etkileşime girer (28). SGLT2i, kalp yetersizliği hastalarında olumlu etkilerinin yanı sıra güçlü antidiyabetik özelliklere de sahiptir. Sonuç olarak antiaritmik etkiler mümkündür ve hatta hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Sıçan modelinde sotalolün neden olduğu QTc aralığı uzaması, empagliflozin ile tedavi sonucu önemli ölçüde azalmıştır (29). Empagliflozin, SGLT2'den bağımsız yollar aracılığıyla *ex vivo* küresel iskemi-reperfüzyon modelinde tavşan kalplerinin ventriküler aritmiye duyarlılığını azaltmıştır (30).

Yakın zamanda İnci ve Güzel (31) empagliflozinin T2DM'li, kalp yetersizliği olmayan 70 hasta üzerinde yapmış olduğu benzer çalışmada da kardiyoelektrofizyolojik balans indeksinin fizyolojik sınırlar içinde azalarak ventriküler aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın süresinin kısa olmasına ve hasta sayısının az olmasına rağmen sonuçlar beklentilerimizi karşıladı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 85 hasta



Çalışma 70 hasta ile tamamlandı

Şekil 1. Çalışmaya 85 hasta ile başlanıp, yukarıdaki dışlanma kriterleri nedeniyle çalışma 70 hasta ile tamamlandı

Başlangıç ve 6 ay sonrası P, QT ve QTc dispersiyonu karşılaştırmalarına göre fark edilebilir bir aritmi görülme eğilimi görüldü. Nitekim verilerin aritmiyi etkili bir şekilde azalttığını gördük. Şekil 1'deki başlangıç rakamlarını altıncı ay sonundaki rakamlarla karşılaştırdığımızda bu durum daha da net olarak görülüyor. Bu çalışmaya göre empaglifozin T2DM hastalarında görülen aritmilerin tedavisinde tercih edilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, tek merkezli çalışma tasarımının farklı ırklardan hasta almamızı engellemesi çalışmamızı kısıtlayan faktörler arasındadır. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışma popülasyonu hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastaları içerdiğinden empaglifozinin izole T2DM hastaları üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Aynı zamanda hastaların 24 saatlik holter kaydının olmaması da bir diğer kısıtlayıcı etkidir.

SONUÇ

Çalışmamız bir SGLT2i olan empaglifozinin kan şekeri düzeylerini etkili bir şekilde düzenlediğini ve aritmiyi olumsuz etkilemediğini hatta aritmi gelişme ihtimalini azalttığını gösterdi. Bu nedenle çalışmamızın daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip içeren gelecekteki araştırmalara rehberlik edeceğine inanıyoruz.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, çalışmanın başlamasından önce gerekli onaylar alınmıştır (karar no: 20/15, tarih: 12.09.2019).

Hasta Onayı: Hastaların yazılı onamları alınmıştır.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):210-217.
- Lyng TH, Svane J, Pedersen-Bjergaard U, Gislason G, Torp-Pedersen C, Banner J, et al. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14294 deaths in Denmark. *Eur Heart J* 2020;41(28):2699-2706.
- Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(8):1107-1115.
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119(18):2516-2525.
- Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(17):2204-2215.
- Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):9.
- Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol* 2018;9:1669.
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(15):1845-1855.
- Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(3):e014908.
- Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):112.
- Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(4):262-275.
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141(15):1227-1234.
- Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPAREG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22(1):126-135.
- Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):73.
- Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):39.
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVDREAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):344-351.
- Tükek T, Akkaya V, Demirel S, Sözen AB, Kudat H, Atılğan D, et al. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85(7):896-899.
- Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1749-1766.
- Andrikopoulos GK, Dilaveris PE, Richter DJ, Gialafos EJ, Syntetos AG, Gialafos JE. Increased variance of P wave duration on the

- electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(7):1127-1132.
20. Kawano S, Hiraoka M, Sawanobori T. Electrocardiographic features of P waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1988;29(1):57-67.
 21. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):733-738.
 22. Garson A Jr. How to measure the QT interval--what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72(6):14B-16B.
 23. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, Ezekowitz J, Parker JD. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(20):2511-2524.
 24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-2128.
 25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
 26. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Jouven X, Lemaitre RN. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):53-59.
 27. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47 Suppl 1(Suppl 1):161-168.
 28. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-1727.
 29. Özgür Barış V, Dinçsoy B, Gedikli E, Erdemb A. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats. *Kardiol Pol* 2021;79(1):53-57.
 30. Azam MA, Chakraborty P, Si D, Du B, Massé S, Lai PFH, et al. Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia. *Life Sci* 2021;276:119440.
 31. İnci Ü, Güzel T. The effect of empagliflozin on index of cardio-electrophysiological balance in patients with diabetes mellitus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023;46(1):44-49.