

بررسی تاثیر درمان استاندارد سه دارویی امپاگلیفلوزین + لیناگلیپتین + متفورمین بر شاخص توده بدنی پروفایل لیپیدی، ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو مقاوم به درمان دو دارویی متفورمین + سیناگلیپتین

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۲ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۲۴ آنالیز: ۱۴۰۴/۰۹/۰۱

حمید کریمی^۱، نسیم شیرین صحرایی^۱،
علی اکبر عروجن^{۲*}

۱- گروه بیماری‌های داخلی، کمیته تحقیقات
دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

زمینه و هدف: ترکیبی از امپاگلیفلوزین، لیناگلیپتین و متفورمین، اثرات امیدوارکننده‌ای بر متغیرهای مختلف بیماری‌زا در دیابت نوع دو نشان داده است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر رژیم سه دارویی بر قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، شاخص توده بدنی، پروفایل لیپیدی و سطح ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو مقاوم به درمان با متفورمین و سیناگلیپتین انجام شد.

روش بررسی: مطالعه نیمه تجربی حاضر شامل ۲۸ بیمار دیابتی نوع دو بالای ۱۸ سال با شاخص توده بدنی بین ۲۵-۴۵، هموگلوبین گلیکوزیله بین هفت تا ۱۰/۵، قند خون ناشتا بین ۱۲۶mg/dL تا ۲۵۰ و میزان فیلتراسیون گلومرولی بیشتر از ۳۰ بود که در ۱۲ هفته گذشته به متفورمین و سیناگلیپتین مقاوم بودند. بیماران به مدت سه ماه با ترکیبی با دوز ثابت از امپاگلیفلوزین ۱۲/۵ mg، لیناگلیپتین ۲/۵ mg و متفورمین ۱۰۰۰mg تحت درمان قرار گرفتند. در پایان مطالعه، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، پروفایل لیپیدی، سطح ویتامین D و شاخص توده بدنی از طریق آزمایش خون مجدداً ارزیابی شدند.

یافته‌ها: قند خون ناشتا ($P<۰/۰۰۵$)، هموگلوبین گلیکوزیله ($P<۰/۰۰۱$) و شاخص توده بدنی ($P<۰/۰۰۱$) در بیماران تحت درمان با Trijardy XR در مقایسه با رژیم قبلی متفورمین و سیناگلیپتین به طور قابل توجهی کاهش یافت. تفاوت معناداری در سطح تری گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی کم، لیپوپروتئین با چگالی زیاد، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم یا ویتامین D سرم پیش و پس از درمان با Trijardy XR وجود نداشت. با این حال، نسبت لیپوپروتئین با چگالی کم به لیپوپروتئین با چگالی زیاد در بیماران دریافت کننده Trijardy XR به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد ($P<۰/۰۰۵$).

نتیجه‌گیری: درمان با Trijardy XR باعث بهبود قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و شاخص توده بدنی و همچنین کاهش نسبت لیپوپروتئین با چگالی کم به لیپوپروتئین با چگالی زیاد به عنوان یک عامل خطر بالقوه بیماری‌های قلبی عروقی، در مدت زمان کوتاه‌تری در مقایسه با درمان با متفورمین و سیناگلیپتین در بیماران دیابتی نوع دو شد.

کلمات کلیدی: امپاگلیفلوزین، لیناگلیپتین، متفورمین، Trijardy XR، دیابت نوع دو.

* نویسنده مسئول: دزفول، دانشگاه علوم پزشکی
دزفول، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۰۶۱-۴۲۴۹۵۳۳

E-mail: aliakbar_orojan@yahoo.com

مقدمه

می‌دهد.^۲ میزان بروز آن در دو دهه گذشته به طور قابل توجهی افزایش یافته است.^۳ طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت (International Diabetes Federation, IDF)، در سال ۲۰۱۷، ۴۲۵ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا بودند و پیش‌بینی می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۴۵ به ۶۲۹ میلیون نفر برسد. در حالی که

دیابت شیرین (Diabetes Mellitus, DM) یک اختلال متابولیک مزمن شایع با میزان بالای ناتوانی و مرگ‌ومیر می‌باشد.^۱ دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت است که ۹۵٪-۹۰٪ از کل موارد را تشکیل

درمان دیابت اغلب شامل داروهای متعدد از کلاس‌های دارویی مختلف است که می‌تواند منجر به رژیم‌های دوز پیچیده و کاهش پایداری بیمار شود.

براساس تحقیقات قبلی، ترکیب دوز ثابت Trijardy XR با استفاده از مکانیسم‌های هم‌افزایی، اثرات مطلوب‌تری بر عوامل بیماری‌زای کلیدی در دیابت نوع دو ارائه می‌دهد. با توجه به این ملاحظات، این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات Trijardy XR بر قند خون ناشتا (Fasting Blood Sugar, FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (Glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)، شاخص توده بدنی، پروفایل لیپیدی و سطح ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو مقاوم به درمان با متفورمین و سیتاگلیپتین انجام شد.

روش بررسی

در مطالعه نیمه تجربی حاضر تعداد ۲۸ بیمار دیابتی نوع دو با سن بیشتر از ۱۸ سال با $25 \leq BMI \leq 45$ ، $10/5 \leq HbA1c \leq 17$ ، $FBS \leq 250$ قند خون ناشتا $FBS \leq 126$ ، میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate, GFR) $30 < GFR$ که طی ۱۲ هفته پیش از مطالعه مقاوم به درمان داروی ترکیبی متفورمین ۱۰۰۰ mg + سیتاگلیپتین ۵۰ mg به صورت دو بار در روز وارد مطالعه شدند. علت عدم ورود افراد با $HbA1c$ بیشتر از ۱۰/۵ و FBS بیشتر از ۲۵۰ به دلیل سودمندی بیشتر انسولین در درمان این بیماران می‌باشد.^{۱۰،۱۱} در این مطالعه فرآیند تصادفی سازی بیماران به گروه‌های درمانی انجام نشد بلکه درمان استاندارد معمول را دریافت کردند. فرآیند تصادفی سازی، تخصیص پنهانی نمونه‌ها به گروه‌ها و کورسازی انجام نگردید.

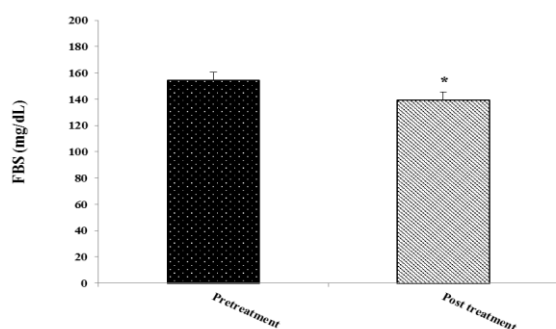
این مطالعه اثر بخشی را نسنجیده بلکه یک بررسی کلی از مداخله نسبت به متغیرهای مورد بررسی را نشان داد. از این رو در ابتدای مطالعه FBS ، $HbA1c$ ، BMI ، پروفایل لیپیدی و ویتامین D بیماران مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از ورود بیماران به مطالعه حاضر به مدت سه ماه درمان با داروی ترکیبی امپاگلیفلوزین ۱۲/۵ + لیناگلیپتین ۲/۵ mg متفورمین ۱۰۰۰ mg به صورت دو بار در روز صورت پذیرفت. سپس در انتهای مطالعه با نمونه‌گیری خون بیمار مجدداً متغیرهای FBS ، $HbA1c$ ، پروفایل لیپیدی، ویتامین D

دیابت نوع دو بیشتر در افراد مسن تشخیص داده می‌شود، افزایش میزان چاقی، عدم فعالیت بدنی و رژیم غذایی نامناسب منجر به شیوع رو به رشد آن در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان جوان شده است که در نهایت به عوارض طولانی مدت بر اندام‌های مختلف مانند چشم‌ها، کلیه‌ها، قلب، رگ‌های خونی و اعصاب منتهی می‌گردد.^{۳،۱۲} شاخص توده بدنی (Body Mass Index, BMI) بالای ۲۵ یک عامل خطر شناخته شده برای دیابت است و کاهش پنج درصدی وزن بدن می‌تواند به طور قابل توجهی کنترل قند خون، سطح چربی و فشار خون را در افراد دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به دیابت نوع دو بهبود بخشد.^۴

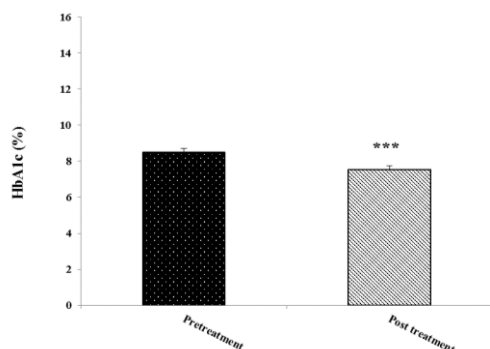
مهارکننده‌های (Sodium-Glucose Transport2, SGLT2) نشان‌دهنده یک دسته جدیدتر از عوامل کاهش‌دهنده گلوکز خون هستند که برای اولین بار در سال ۲۰۱۳ برای درمان دیابت نوع دو معرفی شدند. این داروها سطح گلوکز ناشتا و ۲ ساعته پس از صرف غذا را کاهش می‌دهند و در عین حال با کاهش جذب کالری از طریق افزایش دفع گلوکز ادراری، کاهش وزن متوسطی را ایجاد می‌کنند.^{۳،۱۳} مهارکننده‌های SGLT2 که از فلوریزین مشتق شده‌اند، با مهار بازجذب گلوکز در توبول پروگزیمال کلیه عمل می‌کنند و منجر به افزایش دفع گلوکز در ادرار می‌شوند.^{۱۴، ۱۵} امپاگلیفلوزین، یک مهارکننده SGLT2 که به طور گسترده استفاده می‌شود، با افزایش دفع گلوکز کلیوی، به طور موثری سطح گلوکز خون را در دیابت نوع دو کاهش می‌دهد.

علاوه بر این، امپاگلیفلوزین با تسهیل دفع سدیم در کنار گلوکز، اثرات مفیدی بر عملکرد قلبی عروقی و کلیوی دارد که می‌تواند از طریق مکانیسم انتقال همزمان سدیم-گلوکز به کاهش فشار خون کمک کند.^{۱۶}

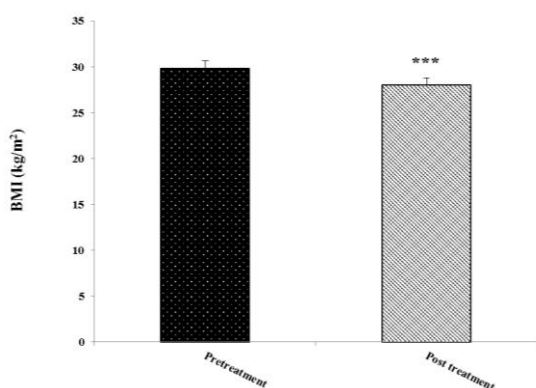
Trijardy XR دارویی ترکیبی جهت درمان دیابت نوع دو می‌باشد. این دارو حاوی امپاگلیفلوزین، لیناگلیپتین و متفورمین است و در ژانویه ۲۰۲۰ برای استفاده در ایالات متحده تأیید شد. علاوه بر نقش اصلی آن در کاهش سطح گلوکز خون، نشان داده است که خطر حملات قلبی و سکته مغزی را کاهش می‌دهد.^{۷-۹} مطالعات متعدد اثربخشی درمان‌های ترکیبی را در مدیریت سطح قند خون و وزن در بیماران دیابتی نشان داده‌اند. با این حال، تحقیقات در مورد اثربخشی آن در ایران همچنان محدود است.^۱



نمودار ۱: تأثیر داروی Trijardy xr بر میزان FBS. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار با استفاده از آزمون آماری T وابسته (Paired Samples T-test). تعداد افراد شرکت کننده ۲۸ نفر. $P < 0.05$: در مقایسه با پیش از درمان با Trijardy xr - FBS قندخون ناشتا.



نمودار ۲: تأثیر داروی Trijardy xr بر میزان HbA1c. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار با استفاده از آزمون آماری T وابسته (Paired Samples T-test). تعداد افراد شرکت کننده ۲۸ نفر. $P < 0.001$: *** در مقایسه با پیش از درمان با Trijardy xr. HbA1c: هموگلوبین گلیکوزیله



نمودار ۳: تأثیر داروی Trijardy xr بر میزان BMI. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار با استفاده از آزمون آماری T وابسته (Paired Samples T-test). تعداد افراد شرکت کننده ۲۸ نفر. $P < 0.001$: *** در مقایسه با پیش از درمان با Trijardy xr - BMI: شاخص توده بدنی

سرم و BMI از طریق محاسبه، مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه، بیماران مبتلا به دیابت مقاوم به درمان با متفورمین، سن بیشتر از ۱۸ سال با $25 \leq BMI \leq 45$ ، $7 \leq HbA1c \leq 10.5$ ، $126 \leq FBS \leq 250$ ، $GFR < 30$ ، عدم تغییر در درمان ۱۲ هفته پیش از مطالعه و تحت درمان با داروی ترکیبی متفورمین + سیتاگلیپتین وارد مطالعه شدند.^{۱۰،۴}

معیارهای خروج از مطالعه، $GFR < 30$ ، سابقه عفونت ادراری مکرر، سابقه تکرر ادرار، $BMI < 25$ ، سکته، سندرم عروق کرونری حاد (ACS) یا حمله ایسکمیک گذرا (TIA) طی سه ماه گذشته، جراحی باریاتریک در حداقل دو سال گذشته، درمان با داروهای ضدچاقی طی سه ماه گذشته، مستعد ابتلا به اسیدوز لاکتیک یا پانکراتیت باشد، دیابت تیپ یک و بارداری.^{۱۰،۴}

داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و با استفاده از روش آماری Paired T-test مورد مقایسه قرار گرفتند. داده‌ها به صورت (میانگین $\pm$ انحراف معیار) عرضه شد و P کمتر از ۰/۰۵ در تمام آزمایش‌ها معنادار تلقی شد. همچنین پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاق پژوهشی در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی دزفول با دریافت کد اخلاق: IR.DUMS.REC.1402.061 مورد تأیید قرار گرفت.

یافته‌ها

اثر Trijardy XR بر FBS، HbA1c و BMI: نتایج سنجش FBS بیانگر این مطلب بود که استفاده از داروی Trijardy xr منجر به کاهش معنادار این متغیر در مقایسه با پیش از تجویز دارو گردید ($P < 0.05$ ، نمودار ۱). سنجش HbA1c سرم حاکی از کاهش بسیار معنادار این متغیر در گروه دریافت کننده داروی Trijardy xr در مقایسه با شرایط پیش از درمان بود ($P < 0.001$ ، نمودار ۲). نتایج اندازه‌گیری BMI به عنوان متغیر شاخص توده بدنی در گروه دریافت کننده Trijardy xr کاهش چشمگیری در مقایسه با شرایط پیش از درمان بیماران را از خود نشان داد ($P < 0.001$ ، نمودار ۳).

تأثیر Trijardy XR بر پروفایل لیپیدی سرم و ویتامین D: سطح تری گلیسیرید، کلسترول، HDL، LDL، VLDL و ویتامین D سرم پس از درمان با Trijardy XR تغییر معناداری نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱: تاثیر داروی Trijardy xr بر متغیرهای سرمی بیماران و شاخص توده بدنی

زمان سنجش/متغیر	پیش از مداخله	پس از مداخله	P
تریگلیرید	۱۵۳/۰۷±۱۳/۴۳	۱۷۴/۵۳±۱۶/۵۶	۰/۰۸
کلسترول	۱۷۶/۸۲±۷/۵۴	۱۸۴/۴۲±۹/۳۴	۰/۴۱
LDL	۹۹/۸۲±۶/۸۴	۹۳/۸۲±۵/۴۴	۰/۰۹
HDL	۵۱/۱۴±۳/۰۴	۵۴/۴۶±۲/۸۳	۰/۱۹
VLDL	۳۰/۶۱±۲/۶۸	۳۴/۹۰±۳/۳۱	۰/۰۸
ویتامین D	۳۵/۲۹±۲/۶۸	۳۳/۳۹±۱/۹۳	۰/۴۴

* آزمون آماری T وابسته (Paired Samples T-test). تعداد افراد شرکت کننده ۲۸ نفر سطح معناداری $P < 0.05$

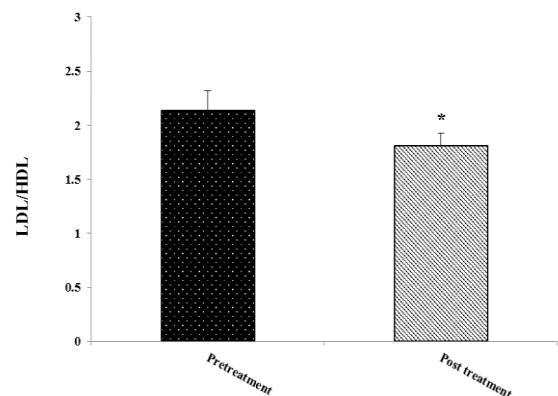
LDL: Low-Density Lipoprotein, HDL: High-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein.

با این دارو پس از سه ماه در مقایسه با درمان دو دارویی متفورمین+سیتاگلیپتین می‌گردد. FDA، Trijardy XR را به صورت ترکیبی با دوز ثابت از مهارکننده ناقل سدیم-گلوکز-۲ (SGLT2) (امپاگلیفلوزین)، بازدارنده دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (Dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) (لیناگلیپتین)، توسعه یافته را تایید کرده است. امپاگلیفلوزین و لیناگلیپتین از سال ۲۰۱۵ به صورت یک ترکیب با دوز ثابت و با نام Glyxambi برای درمان خوراکی دیابت نوع دو در بزرگسالان در دسترس بوده‌اند. همچنین، هر یک از این دو دارو سال‌هاست که در قالب ترکیب‌های دو دارویی همراه با متفورمین با رهش طولانی مدت نیز عرضه می‌شوند.^{۱۱}

در مطالعه DeFronzo و همکاران در سال ۲۰۱۵ ترکیبی از امپاگلیفلوزین و لیناگلیپتین به عنوان درمان خط دوم در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که به اندازه کافی با متفورمین کنترل نمی‌شود، ارزیابی شده است. ترکیب دوز ثابت (Fixed-dose combination, FDC) امپاگلیفلوزین ۲۵ میلی گرم/لیناگلیپتین پنج میلی گرم یا امپاگلیفلوزین ۱۰ میلی گرم/لیناگلیپتین پنج میلی گرم با تک درمانی شامل اجزای جداگانه مقایسه شد.

در هفته ۲۴، سطح HbA1c در گروه‌های FDC امپاگلیفلوزین/لیناگلیپتین در مقایسه با گروه‌های تک درمانی به طور قابل توجهی کاهش یافت. ارزیابی ایمنی و تحمل FDC امپاگلیفلوزین/لیناگلیپتین گزارش داد که فراوانی رویدادهای نامطلوب، از جمله بروز هایپوگلاسمی، در مقایسه با اجزای جداگانه مشابه است.^{۱۱} در مطالعه‌ای که Tinahones و همکاران و Söfteland

تاثیر داروی Trijardy xr بر نسبت LDL به HDL: در اندازه گیری نسبت LDL به HDL مشخص گردید که استفاده از داروی Trijardy xr باعث کاهش معنادار این نسبت در مقایسه با پیش از درمان با دارو در بیماری دیابتی می‌شود ($P < 0.05$ ، نمودار ۴).



نمودار ۴: تاثیر داروی Trijardy xr بر نسبت LDL به HDL. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار با استفاده از آزمون آماری T وابسته (Paired Samples T-test). تعداد افراد شرکت کننده ۲۸ نفر. $P < 0.05$: * در مقایسه با پیش از درمان با Trijardy xr

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از داروی Trijardy XR منجر به کاهش FBS، HbA1c و BMI در بیماران دیابتی تحت درمان

همکاران در سال ۲۰۱۷ بر بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که کنترل قند خون ناکافی با استفاده از متفورمین به همراه امپاگلیفلوزین، ۱۰ میلی گرم یا ۲۵ میلی گرم، به مدت ۱۶ هفته داشتند، افزودن لیناگلپتین با استفاده از دو دوز مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. درمان‌های ارزیابی شده امپاگلیفلوزین ۲۵ میلی گرم/لیناگلپتین پنج میلی گرم یا امپاگلیفلوزین ۱۰ میلی گرم/لیناگلپتین پنج میلی گرم، در مقابل امپاگلیفلوزین ۱۰ میلی گرم/دارونما یا امپاگلیفلوزین ۲۵ میلی گرم/دارونما به همراه متفورمین به مدت ۲۴ هفته نشان داد که افزودن FDC امپاگلیفلوزین/لیناگلپتین به متفورمین به طور قابل توجهی میانگین HbA1c را از پایه در هفته ۲۴ کاهش داد، و به طور قابل توجهی تعداد بیشتری از بیماران HbA1c را در هفته ۲۴ در مقایسه با بیمارانی که با هر دو دوز امپاگلیفلوزین/پلاسبو درمان شده بودند، به HbA1c کمتر از هفت دست یافتند.^{۱۳،۱۲} بنابراین نتایج مطالعه پیشگفت در راستای نتایج مطالعه حاضر بود با این تفاوت که طول مدت درمان در مطالعه حاضر ۱۲ هفته (سه ماه) صورت پذیرفت و نشان داد که استفاده سه ماهه از ترکیب Trijardy XR نیز می‌تواند اثرات مطلوب خود را نشان داده و تیم درمان را به اهداف خود در جهت کنترل متغیرهای مرتبط با دیابت نوع دو نزدیک نماید. بنابراین اگرچه داده‌های گزارش شده از مطالعات هم ارزی زیستی^{۱۴} تک دوز در داوطلبان سالم را نمی‌توان لزوماً به جمعیت‌های بالینی تعمیم داد، با این حال دوزهای ارزیابی شده امپاگلیفلوزین/لیناگلپتین/متفورمین در مطالعات هم ارزی زیستی گزارش شده به خوبی تحمل شد. علاوه بر این، اثربخشی و ایمنی FDC امپاگلیفلوزین/لیناگلپتین در ترکیب با متفورمین در کارآزمایی‌های بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طی مدت زمان استفاده شش ماهه ثابت شده است.^{۱۵} این درحالی است که براساس بررسی‌های محققین مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که استفاده سه ماهه از این ترکیب دارویی تاکنون انجام پذیرفته و تأثیرات آن بر متغیرهای وابسته به قند خون بیماران دیابتی مشخص نشده است که در این مطالعه اثبات شد استفاده سه ماهه از Trijardy XR می‌تواند همان تأثیر استفاده شش ماهه را اعمال نماید و در بازه زمانی کمتر به اثرات مورد انتظار در درمان دیابت نوع دو دست پیدا کرد و این موضوع خود می‌تواند به طور موثری هزینه‌های درمان بیماران و طول مدت استفاده و عوارض حاصل از دوزهای دریافتی دارو را در بیمار کاهش دهد.

در مطالعه Szekeres و همکاران در سال ۲۰۲۳ مشخص شد که بیماران چاق و دیابتی تحت درمان با امپاگلیفلوزین در مقایسه با بیماران مبتلا به چاقی و دیابت نوع دو که با داروهای ضد دیابت معمولی (بیگوانیدها و سولفونیل اوره‌ها) تحت درمان قرار می‌گیرند، BMI، چربی بدن و مقادیر چربی احشایی و لپتین سرم کمتری داشتند. چاقی احشایی بیش از حد یک عامل خطر اصلی برای اختلالات متابولیک و قلبی عروقی است. این عامل نقش مهمی در ایجاد پروفایل متابولیک دیابت زا و آتروژنیک دارد که باعث ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش خطر متابولیک قلبی می‌شود. در مطالعه پیشگفت، BMI، چربی بدن و درصد چربی احشایی بالاترین میزان را در بین بیماران مبتلا به چاقی و دیابت نوع دو داشتند. در بیماران چاق و دیابتی تحت درمان با امپاگلیفلوزین، چربی بدن و چربی احشایی در مقایسه با بیماران چاق و دیابتی تحت درمان با داروهای ضد دیابت معمولی به طور قابل توجهی کمتر بود.^{۱۶} مطالعات مشخص نمودند هنگامی که از لیناگلپتین به عنوان تک درمانی، به عنوان مکمل متفورمین، یا به عنوان افزودنی به ترکیب متفورمین به اضافه سولفونیل اوره استفاده می‌شد، هیچ یک از گروه‌های دارونما یا لیناگلپتین تغییرات قابل توجهی از ابتدا تا هفته ۲۴ در وزن بدن نداشتند.^{۱۷،۱۸} در مطالعه‌ی که Hematyar و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام دادند نتایج حاکی از عدم تأثیر داروی سیتاگلپتین بر وزن و BMI بیماران دیابتی نوع دو پس از ۱۲ هفته (سه ماه) بود. با این وجود پیشنهاد گردید از آنجایی که یک داروی مهارکننده DPP-4 تخلیه معده را به تاخیر می‌اندازد و این موضوع بر وزن بدن و احساس سیری تأثیر می‌گذارد، به طور بالقوه می‌تواند هیپرفازی را بهبود بخشد و در نهایت کاهش وزن بیمار را شاهد بود.^{۱۹} از این رو با بررسی مطالعات پیشین و نتایج مطالعه حاضر می‌توان پیشنهاد نمود که کاهش BMI صورت گرفته در درمان با ترکیب Trijardy XR در مقایسه با درمان دو دارویی متفورمین + سیتاگلپتین ناشی از وجود داروی امپاگلیفلوزین و احتمالاً تأثیر افزایش لیناگلپتین به عنوان یک مهار کننده DPP4 رخ داده است. در بررسی پروفایل لپیدی در مطالعه حاضر مشخص شد که استفاده از داروی Trijardy XR منجر به کاهش نسبت LDL/HDL در مقایسه با درمان دو دارویی متفورمین + سیتاگلپتین گردید و در سایر متغیرهای لیپیدی تفاوت معناداری از خود نشان نداد.

شرایط مقاومت به انسولین و بیماری دیابت نوع دو با سطوح بالای تری گلیسیرید سرم مرتبط هستند. در مطالعات حیوانی مشخص شده است که امپاگلیفلوزین در کاهش سطح تری گلیسیرید سرم موثر است. به طوری که نصیری انصاری و همکاران در سال ۲۰۲۱ دریافتند که این دارو سطح کلسترول تام و همچنین سطوح تری گلیسیرید سرم را در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب کاهش می‌دهد^{۲۰}، درحالی که برخی از محققان دریافتند که درمان با امپاگلیفلوزین بدون تاثیر بر سطح تری گلیسیرید پلاسما سطح کلسترول تام را کاهش می‌دهد^{۲۱}. با این حال در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده، محققان مشاهده کردند که پاسخ امپاگلیفلوزین به مقدار بافت چربی احشایی بستگی دارد. درمان با این دارو به مدت سه ماه تری گلیسیرید سرم را تنها در بیماران با بافت چربی احشایی کم کاهش می‌دهد. در مقابل، تری گلیسیرید سرم را در بیماران با بافت چربی احشایی بالا افزایش داده است^{۲۲}. همچنین در شرایط پیش دیابت، درمان با امپاگلیفلوزین به مدت هشت هفته تاثیر عمده‌ای بر متابولیسم گلوکز ندارد. با این حال، این مهارکننده SGLT2، احتمالاً با تغییر متابولیسم انرژی به سمت اکسیداسیون لیپید، چاقی بدن و محتوای چربی کبد را کاهش می‌دهد. بنابراین، امپاگلیفلوزین ممکن است یک گزینه درمانی برای چاقی و استئاتوز کبدی در پیش دیابت، مستقل از اثرات دارو بر گلوکز خون باشد^{۲۳}. بنابراین نتایج ضد و نقیض مطالعات بالینی و عدم وجود مطالعه دقیق بر تاثیر بهبود دهنده پروفایل لیپیدی امپاگلیفلوزین در بیماران دیابت نوع دو لزوم استفاده از این دارو بر پروفایل لیپیدی در مطالعات آتی را همچنان باز نگه داشته است.

در پژوهش Zamani و همکاران در سال ۲۰۲۳ مشخص شد که تجویز لیناگلپتین سطح سرمی قند خون ناشتا، قند خون دو ساعت پس از غذا، HbA1c را پس از ۱۲ هفته به طور معناداری در مقایسه با تجویز پیوگلیتازون کاهش داد. از سوی دیگر استفاده از داروی پیوگلیتازون به طور قابل توجهی باعث کاهش سطح تری گلیسیرید و افزایش HDL-C در مقایسه با لیناگلپتین شد. علاوه بر این، تجویز همزمان هر دو داروی لیناگلپتین و پیوگلیتازون تاثیر معناداری بر LDL-C، کلسترول تام، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، کراتینین و اوره خون نداشت. بنابراین مطالعه برتری لیناگلپتین بر پیوگلیتازون را برای کنترل قند خون نشان داد، اگر چه پیوگلیتازون در مقایسه با

لیناگلپتین اثر بخشی بیشتری را در کاهش تری گلیسیرید و افزایش HDL-C نشان داد^{۲۴}. با این حال در مطالعه کوهورتی که توسط Lin و همکاران در سال ۲۰۱۸ انجام شد نتایج نشان داد که پس از شروع درمان با متفورمین، LDL-C به طور قابل توجهی طی شش ماه، تری گلیسیرید طی ۱۲ ماه کاهش و HDL-C طی ۱۲ ماه افزایش یافت. همچنین، افزایش دوز متفورمین نیز اثر قابل توجهی بر اثر کاهش چربی آن نداشت. بنابراین درمان یک دارویی با متفورمین به طور قابل توجهی دیس لیپیدمی را در افراد مبتلا به دیابت نوع دو که فاقد استاتین هستند، بهبود می‌بخشد. اثر اصلاح کننده چربی آن ممکن است به حساسیت به انسولین، کاهش LDL-C غیرقابل برگشت گلیکوزه شده و کاهش وزن نسبت داده شود. علاوه بر این، مطالعات قبلی یک اثر هم افزایی بین متفورمین و استاتین را گزارش کرده اند که ممکن است باعث کاهش بیشتر حوادث قلبی عروقی در افراد در معرض خطر شود^{۲۵}. پژوهش دیگری مشخص نمود که ۲۴ ماه درمان با ترکیبی از متفورمین و درمان با مهارکننده‌های DPP4 و SGLT2 به طور موثرتری LDL-C، کلسترول تام را نسبت به تک‌درمانی متفورمین کاهش می‌دهد و از سوی دیگر ترکیب دارویی پیشگفت HDL-C را نسبت به تک درمانی متفورمین بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، بیمارانی که متفورمین به همراه داپاگلیفلوزین و ساکساگلپتین دریافت کردند در مقایسه با افرادی که متفورمین به همراه داپاگلیفلوزین دریافت کردند، سطوح کلسترول تام و LDL-C را به طور قابل توجهی کاهش دادند. در نتیجه، درمان سه گانه متفورمین، داپاگلیفلوزین و ساکساگلپتین ممکن است توانایی کنترل چربی بهتری نسبت به درمان دوگانه متفورمین و داپاگلیفلوزین داشته باشد^{۲۶}.

در مطالعه Yan و همکاران در سال ۲۰۱۹ مشخص گردید که تجویز ترکیب دو داروی متفورمین و سیتاگلپتین به مدت ۲۶ هفته منجر به عدم تفاوت معناداری در پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی نوع دو شده است^{۲۷}. بنابراین براساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان چنین بیان نمود که جهت دستیابی بهتر به کنترل پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی پیشنهاد می‌گردد که در کنار درمان سه دارویی Trijardy XR از یک دارو از دسته استاتین‌ها استفاده شود و یا اینکه طول مدت درمان با Trijardy XR افزایش یابد که این موضوع خود نیاز به پژوهش در مطالعات بالینی آتی را می‌طلبد.

یا بیشتر، مقادیر کافی با نرمال) می‌باشد.^{۳۰} با توجه به جستجوی علمی محققین مطالعه حاضر به نظر می‌رسد برای نخستین بار سنجش این ویتامین در بیماران با درمان ترکیب داروهای متفورمین+سیتاگلیپتین یا Trijardy XR صورت گرفته باشد و بیانگر محافظت از سطح سرمی این ویتامین در مقادیر کافی یا نرمال در هر دو نوع درمان بیماران دیابتی نوع دو است.

نتیجه گیری: در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از ترکیب Trijardy XR در مقایسه با درمان دو دارویی متفورمین+سیتاگلیپتین علاوه بر بهبود متغیرهای FBS، HbA1c و BMI منجر به کاهش نسبت LDL/HDL به عنوان یک فاکتور بالقوه خطر بیماری‌های قلبی عروقی در مدت زمان کوتاه تری نسبت به مطالعات پیشین در بیماران دیابتی می‌گردد و از این طریق به طور موثری هزینه‌های درمان و طول مدت استفاده و عوارض حاصل از دوزهای دریافتی دارو را در بیماران کاهش دهد.

محدودیت‌های مطالعه، یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که همه شرکت‌کنندگان بیماران سرپایی مراجعه‌کننده به کلینیک غدد درون‌ریز بیمارستان گنجویان بودند. اگرچه به این بیماران دیابتی برنامه غذایی تایید شده توسط بیمارستان ارائه شده بود، اما میزان پایبندی به این رژیم غذایی خارج از کنترل محققان بود که ممکن است بر نتایج مطالعه تاثیر گذاشته باشد.

سپاسگزاری: این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دستیاری رشته بیماری‌های داخلی با عنوان «بررسی تأثیر درمان استاندارد سه‌دارویی امپاگلیفلوزین، لیناگلیپتین و متفورمین (Trijardy XR) بر شاخص توده بدنی (BMI)، پروفایل لیپیدی و سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مقاوم به درمان دودارویی متفورمین و سیتاگلیپتین مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد بیمارستان بزرگ گنجویان دزفول» است که در سال ۱۴۰۲ با کد MED-402056 در دانشگاه علوم پزشکی دزفول به اجرا درآمده است.

متغیر سرمی نسبت LDL-C به HDL-C از نظر بالینی برای پیش بینی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی و همچنین نظارت بر اثربخشی عوامل کاهش دهنده چربی در بیماران استفاده می‌شود.^{۲۸} براساس نتایج مطالعه حاضر مشخص شد که استفاده از داروی Trijardy XR منجر به کاهش معنی دار نسبت LDL-C به HDL-C در مقایسه با درمان دو دارویی متفورمین+سیتاگلیپتین می‌گردد. بنابراین می‌توان چنین پیشنهاد نمود که این ترکیب دارویی علاوه بر کاهش متغیرهای مرتبط با گلوکز خون بیمار دیابتی خطر بیماری قلبی در این بیماران را می‌تواند کاهش دهد.

بسیاری از بیماری‌ها، از جمله دیابت نوع دو، با کمبود ویتامی D مرتبط هستند. اینکه آیا این رابطه سببی است یا نه، هنوز محل بحث است. متابولیت فعال ۱ آلفا، ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ بر سلول‌های بتا پانکراس و ترشح انسولین تاثیر می‌گذارد و علاوه بر عوامل دیگر، ممکن است بر حساسیت به انسولین نیز تاثیر بگذارد. ارتباطی بین کمبود ویتامین D و مقاومت به انسولین به دلیل التهاب وجود دارد، زیرا کمبود ویتامین D با نشانگرهای التهابی بالاتری همراه است. با این وجود، یک مطالعه تصادفی‌سازی مندلی روی ویتامین D و پروتئین واکنش گر C نتوانست یک رابطه علی را نشان دهد. مطالعات نشان می‌دهند که تقریباً همه موارد بیماران دیابت نوع دو با کمبود یا نارسایی ویتامین D تظاهر می‌کنند، که تقریباً از هر سه بیمار، یک نفر با کمبود ویتامین D مراجعه می‌کند. علاوه بر این، کمبود ویتامین D به دلیل ارتباط گزارش شده با افزایش مقاومت به انسولین یا نقص در ترشح انسولین، با کنترل ضعیف دیابت مرتبط است.^{۲۹} مقادیر غلظت سرمی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانومول در لیتر (۱۲ نانوگرم در میلی‌لیتر، کمبود و ناکافی)، ۳۰ تا ۵۰ نانومول در لیتر (۱۲ تا ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، به طور بالقوه در معرض خطر ناکافی بودن) و سطوح ۵۰ نانومول در لیتر یا بیشتر (۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر

References

1. Rashidi H, Boustani F, Sedaghat A. The Frequency of Optimal Glycemic Control After Adding Sitagliptin on Treatment Regimen of Patient With Type 2 Diabetic. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2021;20(4):334-45.
2. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology E-Book: *Elsevier Health Sciences*; 2015.
3. Sarhangi N, Rahbar F, Hasanzad M. Pharmacogenomic approach

- in type 2 diabetes treatment. *Koomesh*. 2024;24(2):237-44.
4. Care D. Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes care*. 2023;46:S1-S267.
 5. Unlu O, Bhatt AS, Blood AJ. Use of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Hospitalized Patients. *JACC: Advances*. 2024;3(7_Part_1):101024.
 6. Roddick AJ, Whitehouse A, Petrini M, Seide S, Hauske S. Plain language summary of a study looking at the effect of empagliflozin treatment in patients with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(5):sfae057.
 7. Kim ES, Deeks ED. Empagliflozin/linagliptin: a review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2015;75:1547-57.
 8. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in antidiabetic drug discovery: FDA approved drugs, new drugs in clinical trials and global sales. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:807548.
 9. Prasad C, Mahendru D, Dahiwal G, Gupta JB, Nelliserry JJ. Empagliflozin, linagliptin, and metformin in a triple fixed-dose combination for individuals with type 2 diabetes. *Medico Research Chronicles*. 2022;9(2):99-106.
 10. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes care*. 2015;38(3):384-93.
 11. Trijardy XR—A New 3-Drug Combination for Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2020;324(23):2437–38.
 12. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(2):266-74.
 13. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care*. 2017;40(2):201-9.
 14. Aboutaleb E, Manoochehri S. Bioequiwin: Design of a Bioequivalence Software. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2019;27(108):35-44.
 15. Lingvay I, Beetz N, Sennewald R, Schuler-Metz A, Bertulis J, Loley C, et al. Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes. *Postgraduate medicine*. 2020;132(4):337-45.
 16. Szekeres Z, Sandor B, Bognar Z, Ramadan FHJ, Palfi A, Bodis B, et al. Clinical Study of Metabolic Parameters, Leptin and the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin among Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
 17. Parthan G, Bhansali S, Kurpad AV, Walia R, Bhat K, Bhansali A. Effect of Linagliptin and Voglibose on metabolic profile in patients with Type 2 Diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC pharmacology & toxicology*. 2018;19(1):38.
 18. McGill JB. Linagliptin for type 2 diabetes mellitus: a review of the pivotal clinical trials. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2012;3(4):113-24.
 19. Hematyar J, Rashidi H, Zakerkish M, Payami SP, Ghaderian SB. Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Glycemic Markers, Lipid Profile Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Type 2 Diabetes Patients: a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Maedica*. 2022;17(4):762-70.
 20. Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, Kyrou I, Mantzoros CS, Kyriakopoulos G, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE (-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(2):818.
 21. Petito-da-Silva TI, Souza-Mello V, Barbosa-da-Silva S. Empagliflozin mitigates NAFLD in high-fat-fed mice by alleviating insulin resistance, lipogenesis and ER stress. *Molecular and cellular endocrinology*. 2019;498:110539.
 22. Lee MH, Neeland IJ, de Albuquerque Rocha N, Hughes C, Malloy CR, Jin ES. A randomized clinical trial evaluating the effect of empagliflozin on triglycerides in obese adults: role of visceral fat. *Metabolism open*. 2022;13:100161.
 23. Hummel J, Dannecker C, Fritsche L, Vosseler A, Kantartzis K, Kullmann S, et al. 1099-P: effects of empagliflozin on glucose metabolism and body fat composition in patients with prediabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes*. 2020;69(Supplement_1).
 24. Zamani B, Tabatabazadeh SM, Gilasi H, Yazdani S. Effects of pioglitazone and linagliptin on glycemic control, lipid profile and hs-CRP in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a comparative study. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2023;44(4):385-91.
 25. Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *PeerJ*. 2018;6:e4578.
 26. Lin YY, Weng SF, Hsu CH, Huang CL, Lin YP, Yeh MC, et al. Effect of metformin monotherapy and dual or triple concomitant therapy with metformin on glycemic control and lipid profile management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in medicine*. 2022;9:995944.
 27. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2019;69(6):2414-26.
 28. Chu ZS, Yu ZL, Pan SY, Jia ZH, Wang XY, Zhang Y, et al. A comparative study between Wuweizi seed and its post-ethanol extraction residue in normal and hypercholesterolemic mice. *Lipids in health and disease*. 2015;14:93.
 29. Al Ghadeer HA, AlRamadan MS, Al Amer MM, Alshawaf MJ, Alali FJ, Bubshait AA, et al. Vitamin D Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2022;14(2):e22558.
 30. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2024;109(8):1907-47.
 31. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2024;109(8):1961-74.

Effects of trijardy XR on BMI, lipid profile, and vitamin D levels in type 2 diabetic patients resistant to metformin/sitagliptin therapy

Hamid Karimi M.D.¹
Nasim Shirinsahraee M.D.¹
Ali Akbar Oroojan Ph.D.^{2*}

1- Department of Internal Medicine,
Student Research Committee,
Faculty of Medicine, Dezful
University of Medical Sciences,
Dezful, Iran.

2- Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Dezful
University of Medical Sciences,
Dezful, Iran.

* Corresponding author: Department of
Physiology, Faculty of Medicine, Dezful
University of Medical Sciences, Dezful,
Iran.
Tel: +98-61-42429533
E-mail: aliakbar_oroojan@yahoo.com

Abstract

Received: 14 Oct. 2025 Revised: 21 Oct. 2025 Accepted: 15 Nov. 2025 Available online: 22 Nov. 2025

Background: Trijardy XR, a combination of empagliflozin, linagliptin, and metformin, has shown promising effects on various disease-modifying variables in type 2 diabetes. This study aimed to investigate the effect of Trijardy XR on fasting blood sugar, glycosylated hemoglobin, body mass index, lipid profile, and vitamin D levels in type 2 diabetic patients refractory to metformin and sitagliptin treatment.

Methods: The present quasi-experimental study included 28 type 2 diabetic patients over 18 years of age with body mass index between 25-45, glycosylated hemoglobin between 7.10-5.00, fasting blood sugar between 126-250 mg/dL, and glomerular filtration rate greater than 30 who were refractory to metformin and sitagliptin in the previous 12 weeks. Patients were treated with a fixed-dose combination of empagliflozin (12.5 mg), linagliptin (2.5 mg), and metformin (1000 mg) for 3 months. At the end of the study, fasting blood sugar, glycosylated hemoglobin, lipid profile, vitamin D levels, and body mass index were reassessed through blood tests.

Results: Fasting blood sugar ($P<0.05$), glycosylated hemoglobin ($P<0.001$), and body mass index ($P<0.001$) were significantly reduced in patients treated with Trijardy XR compared with the previous metformin and sitagliptin regimen. There were no significant differences in serum triglyceride, Low-density lipoprotein, High-density lipoprotein, Very Low-Density Lipoprotein, or vitamin D levels before and after treatment with Trijardy XR. However, the Low-density lipoprotein to High-density lipoprotein ratio was significantly reduced in patients receiving Trijardy XR ($P<0.05$).

Conclusion: Treatment with Trijardy XR improved fasting blood sugar, glycosylated, and body mass index, as well as reduced Low-density lipoprotein to High-density lipoprotein ratio, a potential risk factor for cardiovascular disease, in a shorter period of time compared to treatment with metformin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes.

Keywords: empagliflozin, linagliptin, metformin, trijardy XR, type 2 diabetes.