

بررسی اثر مصرف ایمپاگلیفلوزین در پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی با سندرم کرونری حاد پس از PCI

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۳/۰۱

زمینه و هدف: اثرات اضافه کردن مهارکننده‌های انتخابی انتقال‌دهنده سدیم-گلوکز (SGLT2) به درمان استاندارد استاتین‌ها در بیماران با سندرم کرونری حاد (ACS) متناقض می‌باشد. همچنین تاکنون اثرات درمان ایمپاگلیفلوزین پس از مداخله زیر جلدی کرونری (PCI) بر پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی تیپ دو بررسی نشده است.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی کنترل شده دوسویه‌کور بر روی ۹۳ بیمار (۵۶ مرد و ۳۷ زن، میانگین سنی ۵۶/۵۵ سال) انجام شد. بیماران از بین مراجعه‌کنندگان دیابتی تیپ دو تحت PCI در بازه زمانی فروردین ۱۳۹۹ تا دی ۱۳۹۹ انتخاب شدند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه دریافت‌کننده ایمپاگلیفلوزین (۱۰ mg یک بار در روز) یا پلاسبو با دوز مشابه در کنار درمان‌های استاندارد برای مدت شش ماه قرار گرفتند. تغییرات پارامترهای متابولیک از جمله پروفایل لیپیدی پیش و شش ماه پس از مداخله بررسی شد.

یافته‌ها: در گروه پلاسبو پس از درمان سطوح LDL-C (متوسط ۹۰/۰ mg/dl به ۸۲/۰ mg/dl، $P=۰/۰۰۸$) و HDL-C (متوسط ۴۰/۰ mg/dl به ۳۵/۰ mg/dl، $P=۰/۰۹۰$) کاهش یافت، در حالی که در گروه ایمپاگلیفلوزین سطح LDL-C (متوسط ۸۷/۰ mg/dl به ۹۶/۰ mg/dl، $P=۰/۸۷۵$) و HDL-C (متوسط ۳۸/۰ mg/dl به ۴۸/۰ mg/dl، $P=۰/۰۰۷$) افزایش یافت. درمان با ایمپاگلیفلوزین و پلاسبو تاثیر معناداری در تغییر سطوح توتال کلسترول، تری‌گلیسیرید و eGFR نداشت ($P>۰/۰۵$). میزان کاهش وزن و کاهش FBS در بیماران گروه ایمپاگلیفلوزین به‌طور معناداری بیشتر از پلاسبو بود (به ترتیب $P=۰/۰۰۱$ و $P=۰/۰۴۸$).

نتیجه‌گیری: ایمپاگلیفلوزین در بهبود پارامترهای متابولیک بیماران دیابتی پس از PCI در مقایسه با پلاسبو اثربخشی بهتری ندارد، بنابراین تجویز این دارو در بیماران دیابتی پس از PCI مقرون به صرفه نمی‌باشد.

کلمات کلیدی: سندرم کرونری حاد، دیابت ملیتوس، ایمپاگلیفلوزین، لیپید.

سید محمد حسن عادل^۱، سعادت فاضلی^{۱*}، فاطمه جرفی^۱، هدا مومینی^۲، حمیرا رشیدی^۳

۱- مرکز تحقیقات آترواسکلروز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲- گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران.
۳- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشگاه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های قلب و عروق.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۳۲۸۳۱۷
E-mail: soad.fazeli@gmail.com

مقدمه

ACS به دلیل مشکلات متابولیک همزمان، در مقایسه با بیماران بدون دیابت در معرض خطر بیشتر بروز عوارض کاردیوواسکولار و مورتالیتی می‌باشند.^۱

بیماران دیابتی با ACS به علت اختلالات پاتوفیزیولوژیک متعدد مستعد یک حالت پیش‌التهابی، پروترومبوتیک هستند. از این روز استراتژی‌های درمانی متعددی برای این بیماران معرفی شده است.^۲

دیابت ملیتوس با افزایش خطر بیماری‌های کاردیوواسکولار مرتبط می‌باشد و یکی از ریسک فاکتورهای مستقل بروز سندرم کرونری حاد (ACS) است.^۱ بیماران دیابتی حدود ۳۰٪ بیماران ACS را شامل می‌شوند و بیماران دیابتی با

در برخی مطالعات تغییر در پارامترهای لیپیدی به دنبال درمان با ایمپاگلیفلوزین مشاهده شده است که بیشتر مطالعات اثرات منفی ایمپاگلیفلوزین بر پروفایل لیپیدی را نشان دادند.^{۱۴، ۱۵} اما تاکنون مطالعه‌ای در زمینه تاثیر ایمپاگلیفلوزین بر روی پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی تحت PCI انجام نشده است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر مصرف داروی ایمپاگلیفلوزین در پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی تحت PCI انجام شد.

روش بررسی

پژوهش حاضر، یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی دوسوکور می‌باشد که بر روی بیماران دیابتی تحت PCI در بیمارستان‌های آموزشی درمانی امام خمینی و گلستان اهواز در فروردین سال ۱۳۹۹ تا دی سال ۱۳۹۹ انجام شد.

این مطالعه پس از تایید در کمیته اخلاق در پژوهش معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد (کد اخلاق: IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1399.107). از تمامی بیماران پیش از شروع درمان، رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی دریافت شد. همچنین در تمام مراحل این پژوهش مفاد بیانیه اخلاق در پژوهش هلسینکی (The Declaration of Helsinki) و اصول محرمانگی اطلاعات بیمار رعایت گردید.

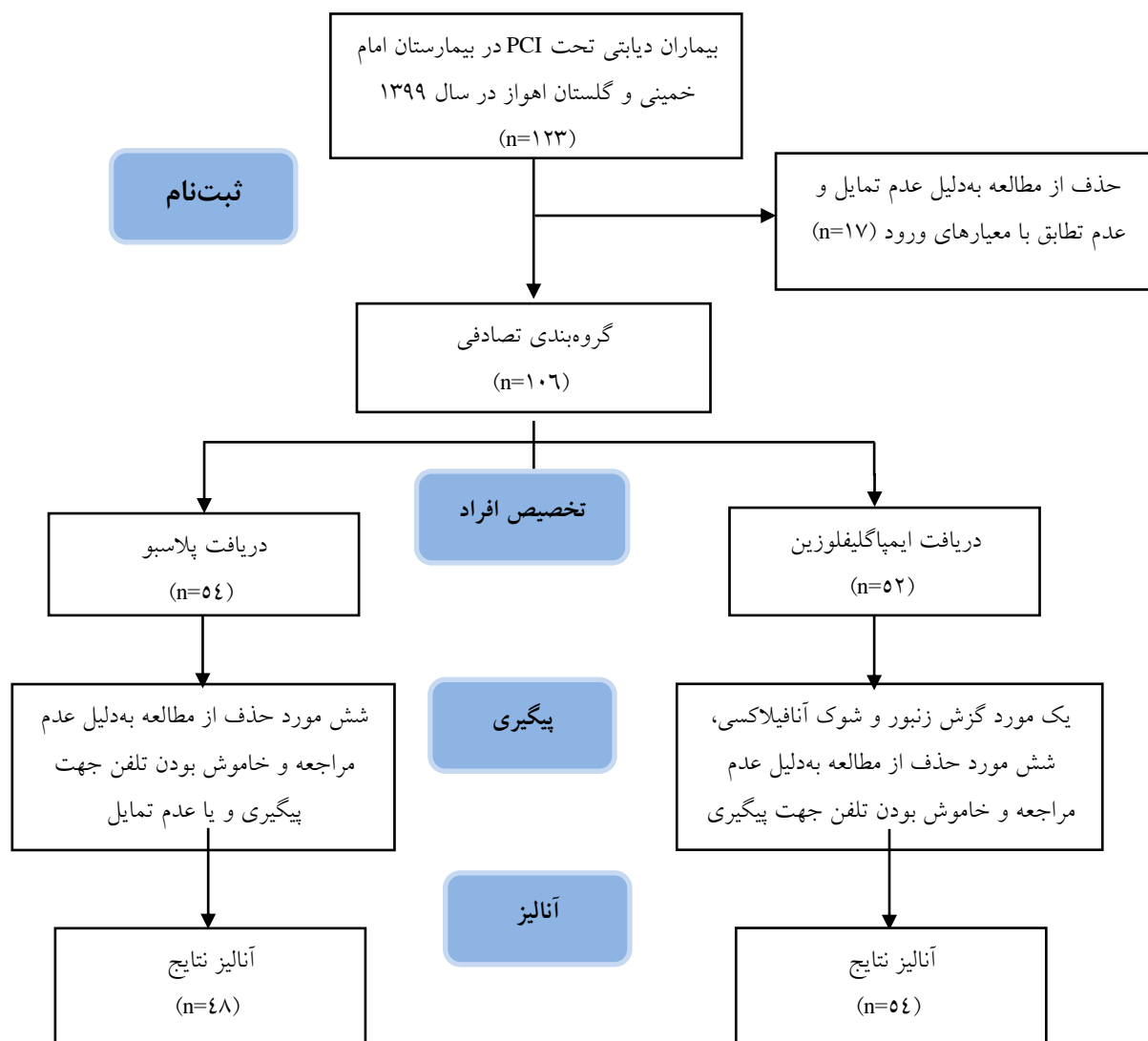
حجم نمونه مورد مطالعه براساس فاصله اطمینان ۹۵٪، توان ۹۰٪ و میانگین و انحراف معیار پارامترهای مختلف در مطالعه مشابه براساس فرمول تعیین حجم نمونه، در هر گروه ۵۰ نفر برآورد شد.^{۱۶}

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، تشخیص پیشین دیابت ملیتوس ($FBS \leq 126$ mg/dl، $GTT \leq 200$ mg/dl، $HbA1c \leq 6.5$ ٪)، علائم کلاسیک هیپرگلیسمی به همراه $BS \leq 200$ mg/dl و ابتلا به ASC برای اولین بار بود. همچنین بیماران با کتواسیدوز دیابتی، عفونت‌های ادراری تناسلی، دیابت نوع یک، وجود هرگونه بدخیمی و سرطان، نارسایی شدید کبدی، میزان فیلتراسیون گلوبولری (eGFR) > 30 ml/min/1.73m² و عدم پایبندی به رژیم درمانی از مطالعه خارج شدند. دیاگرام روند مطالعه و خروج شرکت‌کنندگان در نمودار ۱ نشان داده شده است.

درمان شدید کاهنده لیپید در بیماران ACS اهمیت زیادی دارد و هدف اولیه درمان کاهش LDL-C کمتر از ۷۰ mg/dL می‌باشد و این هدف در بیماران دیابتی با ACS، LDL-C کمتر از ۵۵ mg/dL می‌باشد. هدف ثانویه درمان $LDL-C > non-HDL-C$ ۱۰۰ mg/dL در نظر گرفته می‌شود. تجویز استاتین‌ها با دوز متوسط تا بالا معمولاً خط اول درمان ACS برای پیشگیری از پیامدهای منفی است.^{۶، ۷} علت این امر توانایی استاتین‌ها برای کاهش LDL-C به عنوان یکی از مهمترین فاکتورهای در بروز آترواسکلروز است.^۸ اگرچه استاتین‌ها درمانی ایمن و قابل تحمل هستند، اما ترکیب درمان با استاتین‌ها با دیگر عوامل کاهنده لیپید نیز، به ویژه در بیماران مقاوم به استاتین‌ها و یا بیماران با عدم تحمل استاتین‌ها باید در نظر گرفته شود.^{۹، ۱۰} علاوه بر این برخی مطالعات نشان دادند استاتین‌ها در بیماران دیابت ملیتوس ممکن است باعث اختلال در قندخون ناشتا (FBS) و عدم تحمل گلوکز شوند.^{۱۱، ۱۲}

مکانیسم‌های متعددی برای توضیح اثر استاتین‌ها بر گلیسمی مطرح شده است. استاتین‌ها باعث اختلال در عملکرد سلول‌های بتا و کاهش ترشح انسولین می‌شوند.^{۱۳، ۱۴} از این رو، بیشتر بیماران برای بهبود کنترل گلیسمیک به درمان‌های اضافی نیاز دارند.^{۱۵} از آنجایی که ابتلا به دیابت در بیماران تحت مداخلات کرونری زیر جلدی (PCI) با outcome بالینی ضعیف و افزایش بروز مورتالیتی مرتبط است، بنابراین مدیریت مناسب دیابت ملیتوس باید بر کاهش خطر حوادث کاردیوواسکولار نیز تاکید داشته باشد و شناسایی گزینه درمانی مناسب برای بهبود outcome این بیماران ضروری می‌باشد.^{۱۶، ۱۷}

ایمپاگلیفلوزین (Empagliflozin) یک داروی جدید از گروه مهارکننده‌های پروتیین انتقال‌کننده سدیم-گلوکز-۲ (SGLT2) می‌باشد که اخیراً در زمینه بالینی مورد استفاده قرار گرفته که از طریق افزایش دفع کلیوی گلوکز، بدون وابسته به انسولین باعث کاهش گلوکز خون و بهبود کنترل گلیسمیک می‌شود.^{۱۸} از دست دادن گلوکز در ادرار، باعث کاهش قابل توجه وزن و فشارخون نیز می‌گردد.^{۱۹} مطالعات اخیر نشان داده‌اند ایمپاگلیفلوزین می‌تواند باعث بهبود outcomes قلبی، مورتالیتی کاردیوواسکولار و بستری به دلیل نارسایی قلبی در بیماران دیابتی شود.^{۱۷، ۲۰} همچنین گزارش شده است ایمپاگلیفلوزین از طریق کاهش التهاب، کاهش وزن، کاهش چربی می‌تواند از ایجاد آترواسکلروزیس و در نتیجه بسیاری از حوادث کاردیوواسکولار جلوگیری کند.^{۱۹، ۲۱}



نمودار ۱: فلوجارت مطالعه

بیماران در ۲۴ ساعت اول پس از شروع MI چک شد و در سایر بیماران در سیر بستری انجام شدند.

میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) با استفاده از فرمول MDRD بیماری کلیوی محاسبه شد. هایپرتنشن (Hypertension) به عنوان استفاده از داروهای فشارخون یا فشارخون سیستولیک ≤ 140 mmHg و فشارخون دیاستولیک ≤ 90 mmHg تعریف شد. تمام بیماران پیش از PCI تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند، عملکرد بطن چپ از طریق ارزیابی اجشکن فراکشن بطن چپ (LVEF) بررسی شد.

در ابتدای مطالعه اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، وزن، مصرف سیگار، مدت ابتلا به دیابت، بیماری‌های زمینه‌ای، سوابق پزشکی، نوع سندرم حاد کرونری و پارامترهای آزمایشگاهی جمع‌آوری و ثبت گردید. نمونه خون ناشتا برای اندازه‌گیری HDL-C، LDL-C، توتال کلسترول، تری‌گلیسیرید، قندخون ناشتا (FBS)، HbA1c و eGFR بود. تمام اندازه‌گیری‌های پارامترهای بیوشیمیایی با استفاده از کیت‌های استاندارد و به صورت اتوماتیک انجام شد. در موارد MI تمام آزمایشات از جمله پروفایل لیپیدی

(USA) مورد استفاده قرار گرفت. استفاده قرار گرفت. جهت توصیف داده‌ها از میانه، دامنه میان چارکی (IQR)، فراوانی و درصد استفاده شد. نرمال بودن داده‌ها توسط کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) و همگنی واریانس‌ها توسط Leven test بررسی شد.

به دلیل عدم پیروی داده‌ها از توزیع نرمال، در این مطالعه از آزمون‌ها ناپارامتری جهت آنالیز نتایج استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها از Chi-square test (یا Fisher's exact test)، Mann-Whitney U t، آزمون ویلکاکسون (Wilcoxon) و Spearman coefficients استفاده شد. سطح معناداری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۶ مرد (۶۰/۲٪) و ۳۷ زن (۳۹/۸٪) بین سنین ۳۰-۷۹ سال شرکت داشتند. نتایج مقایسه مشخصات پایه دو گروه درمان با ایمپلاگلیفلوزین و پلاسبو در جدول ۱ ارائه شده است. در هیچ یک از متغیرهای مختلف شامل سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت، سیگار، بیماری زمینه‌ای، داروهای مصرفی، نوع سندرم کرونری حاد و تعداد رگ درگیر تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

مقایسه پارامترهای مختلف در بیماران پیش و پس از درمان در دو گروه در جدول ۲ ارائه شده است. پیش از درمان دو گروه از لحاظ وزن، LVEF، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، eGFR، HbA1c، و پروفایل لیپیدی اختلاف معنادار باهم نداشتند ($P > 0/05$). در فالوآپ شش ماه پس از درمان میزان کاهش وزن در بیماران گروه ایمپلاگلیفلوزین به‌طور معناداری بیشتر از پلاسبو بود ($P = 0/001$). پس از عمل LVEF در هر دو گروه به‌طور معناداری افزایش یافت اما میزان تغییرات در هر دو گروه مشابه بود ($P = 0/174$).

فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و سطح HbA1c نیز در هر دو گروه به‌طور معناداری کاهش یافت اما مقادیر پس از شش ماه درمان بین دو گروه تفاوت معناداری نداشتند. اما میزان FBS پس از درمان در گروه آزمون به‌طور معناداری کمتر از گروه پلاسبو بود ($P = 0/048$).

گروه‌بندی و انجام مداخله: افراد مورد بررسی پس از انجام PCI به‌طور تصادفی به دو گروه درمان با ایمپلاگلیفلوزین یا پلاسبو تقسیم شدند. تصادفی‌سازی با استفاده از روش تصادفی جایگشتی بلوکی از روش بلوک چهارتایی انجام شد. تصادفی‌سازی توسط فردی انجام شد که دخالتی در روند مطالعه نداشت.

در گروه اول بیماران به مدت شش ماه ایمپلاگلیفلوزین ۱۰ mg (گلورپیا، شرکت داروسازی عبیدی، ایران) را به‌صورت یک بار در روز مصرف کردند و افراد گروه پلاسبو نیز در مدت زمان مشابه پلاسبو دریافت کردند.

پلاسبو (دارونما) با رنگ، شکل و بسته‌بندی مشابه قرص ایمپلاگلیفلوزین توسط دانشکده داروسازی دانشگاه جندی‌شاپور اهواز تهیه شد. همچنین به دلیل وجود کیس MI در بیماران، برای تمام افراد در دو گروه از ابتدای زمان شروع مطالعه همزمان آتورواستاتین ۸۰ mg یک بار در روز تجویز شد. تمام داروها تحت نظر فوق تخصص قلب و غدد برای بیماران تجویز شدند و نحوه مصرف داروها به‌طور کامل برای بیماران توضیح داده شد.

کورسازی (blinding) نیز به این صورت انجام گردید که شخصی که تصادفی‌سازی و تخصیص افراد به گروه‌ها را انجام داده بود بیماران را نمی‌شناخت و هیچ اطلاعی در مورد وضعیت بیماران نداشت. بیمار و فردی که به بررسی نتایج می‌پرداخت نیز هیچ‌گونه اطلاعی از این‌که افراد در چه گروهی قرار می‌گیرند نداشت.

ارزیابی پیامدها: بیماران هر دو گروه به‌مدت شش ماه پیگیری شدند و هرگونه تغییر در پارامترهای متابولیک در طول شش ماه فالوآپ بررسی شد. همچنین در صورت عدم مراجعه بیماران به صورت تلفنی جهت پیگیری یادآوری شدند. علایم و معاینات بالینی، پارامترهای آزمایشگاهی، ارزیابی اکوکاردیوگرافی و نیز عوارض جانبی دارو بررسی و ثبت گردید. همچنین در صورت لزوم و براساس اندیکاسیون تحت تست‌های تشخیصی تهاجمی یا غیرتهاجمی قرار گرفتند. در نهایت اطلاعات جمع‌آوری شده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده بین دو گروه مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: به‌منظور انجام آنالیزهای آماری نرم‌افزار SPSS software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, NY)

جدول ۱: مشخصات پایه بیماران در دو گروه

متغیر	گروه	ایمپاگلیفلوزین (۴۵ نفر)	پلاسبو (۴۸ نفر)	P*
سن (سال)		۵۵(۴۵/۵-۶۴)	۵۷(۵۰-۶۶/۷۵)	۰/۳۷۰
جنسیت	مرد	۲۷(۶۰/۰)	۲۹(۶۰/۴)	۰/۹۶۷
	زن	۱۸(۴۰/۰)	۱۹(۳۹/۶)	
مدت دیابت (سال)		۶(۴-۸)	۶(۲-۹)	۰/۷۵۳
سیگار		۹(۲۰/۰)	۸(۱۶/۷)	۰/۶۷۹
بیماری زمینه‌ای	CKD	۴(۸/۹)	۳(۶/۳)	۰/۶۳۲
	هایپرتنشن	۲۶(۵۷/۸)	۳۲(۶۶/۷)	۰/۳۷۹
درمان با انسولین	CVA	۱(۲/۲)	۲(۴/۲)	۰/۵۹۸
	داروهای خوراکی دیابت	۶(۱۳/۳)	۷(۱۴/۶)	۰/۸۳۶
ملیتوس	Biguanide	۱۲(۲۶/۷)	۸(۱۷/۰)	۰/۲۶۵
	Sulfonylurea	۱۸(۴۰/۰)	۲۹(۶۰/۴)	۰/۰۵۰
داروهای مصرفی	DPP4I	۴(۸/۹)	۰	۰/۰۳۶
	ACEI	۲۸(۶۲/۲)	۲۳(۴۷/۹)	۰/۱۶۸
داروهای مصرفی	ARB	۱۳(۲۸/۹)	۲۱(۴۳/۸)	۰/۱۳۹
	MRA	۱۵(۳۴/۱)	۱۳(۲۷/۷)	۰/۵۰۹
داروهای مصرفی	دیورتیک	۷(۱۵/۶)	۸(۱۶/۷)	۰/۸۸۵
	BB	۴۰(۸۸/۹)	۴۵(۹۳/۸)	۰/۳۲۱
ACS	آنتی‌پلاکت	۴۵(۱۰۰)	۴۸(۱۰۰)	۱/۰۰۰
	استاتین	۴۵(۱۰۰)	۴۸(۱۰۰)	۱/۰۰۰
ACS	STEMI	۲۷(۶۰)	۲۴(۵۰)	۰/۳۳۵
	Non-STEMI	۲(۴/۴)	۴(۸/۳)	۰/۴۴۸
تعداد رگ درگیر	unstable angina	۱۶(۳۵/۶)	۲۱(۴۳/۸)	۰/۴۲۲
	۱	۱۵(۳۳/۳)	۱۹(۳۶/۶)	۰/۵۴۳
۲	۱۵(۳۳/۳)	۱۵(۳۱/۳)		
۳	۱۵(۳۳/۳)	۱۴(۲۹/۲)		

اعداد به صورت میانه (IQR) و یا فراوانی (درصد) می‌باشند. * P<۰/۰۵ معنادار می‌باشد.

Abbreviation: CKD: Chronic kidney disease, CVA: cerebrovascular accident, CKD, Chronic kidney disease, CVA, cerebrovascular accident, DPP4I: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, ACEI: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ARB: Angiotensin receptor blocker, MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonists, BB: Beta blockers; ACS: Acute coronary syndrome, STEMI: ST-Elevation Myocardial Infarction.

تغییرات پروفایل لیپیدی براساس ابتلا به هایپرتنشن در جدول ۴ و براساس نوع ACS در جدول ۵ ارائه شده است. در گروه پلاسبو تغییرات TG، توتال کلسترول و HDL-C در بیماران بدون هایپرتنشن به‌طور معناداری بیشتر از بیماران دارای هایپرتنشن بود. اما در گروه ایمپاگلیفلوزین ارتباط معناداری بین تغییرات هیچ یک از پارامترهای پروفایل لیپیدی با ابتلا به فشارخون وجود نداشت. همچنین در هیچ یک از دو گروه تغییرات پارامترهای پروفایل لیپیدی در بیماران با سندرم کرونری حاد STEMI و non-STE تفاوت معناداری مشاهده نشد.

سطح eGFR، تری‌گلیسیرید و توتال کلسترول پس از درمان بین دو گروه تفاوت معناداری نداشتند. سطح LDL-C در گروه پلاسبو پس از درمان کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۰۸) اما در گروه ایمپاگلیفلوزین افزایش غیرمعنادار را نشان داد (P=۰/۸۷۵). همچنین میزان HDL-C پس از مداخله، تنها در گروه ایمپاگلیفلوزین به‌طور معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۷). ارتباط بین تغییرات پروفایل لیپیدی با LVEF پس از درمان در جدول ۳ ارائه شده است. در هیچ یک از دو گروه ارتباط معناداری بین تغییرات TG، توتال کلسترول، HDL-C و LDL-C با LVEF پس از درمان مشاهده نشد.

جدول ۲: مقایسه پارامترها مختلف در بیماران دو گروه پیش از درمان و شش ماه پس از درمان

متغیر	ایمپاکیفلوزین (۴۵ نفر)	پلاسبو (۴۸ نفر)	P*
وزن (kg)-پیش از درمان	۷۵(۶۷/۵-۸۴/۵)	۶۹/۵(۶۵/۰-۸۳/۷۵)	۰/۱۰۹
وزن-پس از درمان	۷۰(۶۶/۰-۷۹/۵)	۷۰(۶۵/۰-۸۰/۵)	۰/۵۹۴
P**	<۰/۰۰۰۱	۰/۸۹۲	-
LVEF (درصد)-پیش از درمان	۴۵(۳۰-۵۰)	۴۵(۳۶/۲۵-۵۰)	۰/۱۴۷
LVEF-پس از درمان	۵۰(۳۶/۲۵-۵۵)	۵۰(۴۵-۵۵)	۰/۳۱۸
P**	<۰/۰۰۰۱	<۰/۰۰۰۱	-
SBP (mmHg)-پیش از درمان	۱۳۰(۱۱۶/۲۵-۱۵۰)	۱۳۰(۱۱۶/۲۵-۱۴۰/۰)	۰/۴۲۲
SBP-پس از درمان	۱۲۰(۱۱۰-۱۳۰)	۱۳۰(۱۱۳/۷۵-۱۴۰)	۰/۱۳۰
P**	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۴	-
DBP (mmHg)-پیش از درمان	۸۰(۷۲/۵-۸۷/۵)	۸۰(۷۰/۰-۸۸/۷۵)	۰/۵۶۴
DBP-پس از درمان	۷۵(۷۰-۸۰)	۷۵(۷۰/۰-۸۱/۲۵)	۰/۳۱۱
P**	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۲	-
eGFR (ml/min)-پیش از درمان	۷۲(۶۱-۸۳)	۷۶(۶۱/۲۵-۸۱/۰)	۰/۹۲۳
eGFR-پس از درمان	۷۰(۶۱-۸۲/۵)	۷۳(۵۹/۷۵-۸۱/۰)	۰/۸۳۱
P**	۰/۲۷۳	۰/۴۲۲	-
HbA1c (درصد)-پیش از درمان	۷/۸(۷/۳-۸/۴۵)	۷/۸(۷/۱-۸/۰۵)	۰/۲۹۱
HbA1c-پس از درمان	۷/۱(۶/۷۲-۸/۰۵)	(۶/۷۵-۷/۹) ۷/۶	۰/۴۸۵
P**	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۲	-
FBS (mg/dl)-پیش از درمان	۱۷۸/۵(۱۷۸/۵-۱۹۵/۷۵)	۱۷۸(۱۵۶-۲۰۹/۲۵)	۰/۷۹۹
FBS-پس از درمان	۱۴۸(۱۳۶-۱۷۶)	۱۷۳(۱۴۲/۰-۱۹۱/۲۵)	۰/۰۴۸
P**	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۲۵	-
TG (mg/dl)-پیش از درمان	۱۵۲/۵۰(۹۰/۰-۲۲۱/۷۵)	۱۷۸(۱۲۶/۰-۳۰۹/۰)	۰/۳۸۹
TG-پس از درمان	۱۳۹(۸۰/۵-۱۸۸/۲۵)	۲۰۱(۱۱۷/۰-۲۶۴/۰)	۰/۰۹۶
P**	۰/۲۷۲	۰/۸۵۹	-
توتال کلسترول (mg/dl)-پیش از درمان	۱۵۱(۱۴۳/۷۵-۲۰۰/۲۵)	۱۹۳(۱۵۵/۰-۲۱۷/۰)	۰/۲۸۱
توتال کلسترول-پس از درمان	۱۷۲/۵(۱۶۰/۵-۱۹۰/۵)	۱۷۸(۱۴۴/۰-۲۱۰/۰)	۰/۷۵۸
P**	۰/۵۰۴	۰/۶۲۵	-
LDL-C (mg/dl)-پیش از درمان	۸۷(۷۵/۵-۱۱۶/۵)	۹۰(۷۳/۰-۱۱۳/۰)	۰/۵۴۰
LDL-C-پس از درمان	۹۶(۷۷/۷۵-۱۱۵/۰)	۸۲(۶۸/۰-۱۰۲/۰)	۰/۰۲۹
P**	۰/۸۷۵	۰/۰۰۸	-
LDL-C (mg/dl)-پیش از درمان	۳۸(۳۵/۰-۴۸/۲۵)	۴۰(۳۶/۰-۶۱/۰)	۰/۱۶۳
HDL-C-پس از درمان	۴۸(۴۲/۵۰-۵۳/۷۵)	۳۵(۳۴/۰-۵۲/۰)	۰/۱۸۴
P**	۰/۰۰۷	۰/۰۹۰	-

اعداد به صورت میانه (IQR) می باشند. * مقایسه بین گروهی، P<۰/۰۵ معنادار می باشد. ** مقایسه درون گروهی، P<۰/۰۵ معنادار می باشد.

Abbreviation: LVEF: Left ventricular ejection fraction, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, HbA1c: Glycated Hemoglobin, FBS: fasting blood sugar test, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, HDL: High-density lipoprotein cholesterol.

جدول ۳: ارتباط بین تغییرات پروفایل لیپیدی با LVEF پس از درمان

متغیر	ایماگلیفلوزین (۴۵ نفر)		پلاسبو (۴۸ نفر)	
	ضریب همبستگی	P*	ضریب همبستگی	P*
TG	۰/۳۷۶	۰/۲۵۴	-۰/۰۳۷	۰/۹۱۳
Chol	-۰/۰۲۴	۰/۹۴۰	۰/۴۴۷	۰/۱۶۸
LDL-C	-۰/۰۰۵	۰/۹۷۲	-۰/۲۳۶	۰/۱۱۸
HDL-C	-۰/۳۳۸	۰/۲۱۲	۰/۳۷۴	۰/۲۵۷

*آزمون آماری Spearman correlation coefficients

جدول ۴: تغییرات پروفایل لیپیدی براساس ابتلا به هایپر تشنن در دو گروه

متغیر	گروه	دارای HTN	بدون HTN	P*
تغییرات TG	ایماگلیفلوزین	۶(-۵۱، ۲۴)	۷۵(۴۰، ۱۱۱)	۰/۱۸۴
	پلاسبو	-۱۱(-۱۳، -۵)	۳۹/۵(۹، ۷۰)	۰/۰۹۷
تغییرات Chol	ایماگلیفلوزین	-۲۱(-۳۱، ۹/۵)	-۲۷(-۳۰، ۱۷/۵)	۰/۸۵۳
	پلاسبو	-۳(-۱۰، ۷)	۳۲(۲۵، ۳۹)	۰/۰۳۴
تغییرات LDL-C	ایماگلیفلوزین	-۱۱/۵(-۲۵/۵، -۵)	-۳۹(-۵۱، -۳۱)	۰/۵۸۵
	پلاسبو	۷(۶، ۱۳)	۶/۵(۵، ۸)	۰/۰۹۵
تغییرات HDL-C	ایماگلیفلوزین	-۷/۵(-۱۱/۵، -۰/۰)	-۱۰(-۱۰، -۸)	۰/۹۲۶
	پلاسبو	۳(-۴، ۸)	۱۱/۵(۱۰، ۱۳)	۰/۰۳۳

اعداد به صورت میانه (IQR) تغییرات پروفایل لیپیدی پیش و پس از درمان هستند.

*آزمون آماری Mann-Whitney U test

*P<۰/۰۵ معنادار می باشد.

جدول ۵: تغییرات پروفایل لیپیدی براساس نوع ACS در دو گروه

متغیر	گروه	STEMI	Non-STEMI-ACS	P*
تغییرات TG	ایماگلیفلوزین	۲۰(۴، ۷۵)	-۲۲(-۴۹، ۵)	۰/۴۳۶
	پلاسبو	-۱۱(-۱۵/۵، -۱)	-۸(-۱۳، ۴۳)	۰/۶۰۸
تغییرات Chol	ایماگلیفلوزین	-۲۰(-۳۳، ۳۳)	-۲۴/۵(-۲۷، ۲۲)	۰/۵۱۸
	پلاسبو	۲۰(۵-۲۹/۵)	۰/۵(-۹، ۱۲/۵)	۰/۳۰۷
تغییرات LDL-C	ایماگلیفلوزین	-۲۵(-۳۹، -۱۱)	۱۳/۵(-۲۳، -۴)	۰/۷۷۴
	پلاسبو	۸(۸، ۱۰/۵)	۶(-۱، ۱۱)	۰/۱۸۷
تغییرات HDL-C	ایماگلیفلوزین	-۸(-۱۰، ۰/۰)	۸/۵(-۱۱، -۶)	۱/۰۰۰
	پلاسبو	۹(۲، ۱۱)	۳/۵(-۱، ۸)	۰/۵۳۸

اعداد به صورت میانه (IQR) تغییرات پروفایل لیپیدی پیش و پس از درمان هستند.

*آزمون آماری Mann-Whitney U test

*P<۰/۰۵ معنادار می باشد.

بحث

در مطالعه Briand و همکاران گزارش کردند ایمپاگلیفلوزین در حد متوسطی باعث افزایش LDL-C، تولید کتون و تبدیل انرژی متابولیسم از فرم کربوهیدرات به استفاده از لیپید می‌شود. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همسو می‌باشد.^{۲۳}

با این وجود برخی مطالعات از جمله Ozcelik نشان داد اضافه کردن دوزهای مختلف ایمپاگلیفلوزین به درمان استاندارد بیماران دیابتی تیپ دو برای مدت سه ماه، هیچ تاثیر قابل توجهی در پروفایل لیپیدی بیماران ندارد.^{۱۴}

این مطالعه تنها بیماران دیابتی بدون سابقه بیماری قلبی را بررسی کرد که می‌تواند علت تفاوت‌ها در نتایج باشد. همچنین یک توضیح احتمالی نیز می‌تواند خستگی‌سازی اثرات منفی بر روی پروفایل لیپیدی از طریق تاثیر مثبت بر کاهش HbA1c در این مطالعه و در نتیجه بهبود متابولیسم لیپید باشد.^{۱۴}

همچنین نتایج مطالعه Hsu و همکاران در بررسی اثربخشی شش ماه درمان با ایمپاگلیفلوزین بر بیماران دیابتی تیپ دو نیز کاهش فشارخون، کاهش LVEF و افزایش سطح HDL-C در درمان با ایمپاگلیفلوزین و عدم تاثیر این دارو بر سطوح توتال کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL-C و eGFR را نشان داد. در مجموع این مطالعه نشان داد شش ماه درمان با ایمپاگلیفلوزین به جز افزایش HDL-C، تاثیر قابل توجهی بر پارامترهای ذکر شده در بیماران دیابتی ندارد. اما این مطالعه بر خلاف مطالعه حاضر به صورت مشاهده‌ای و بدون مقایسه با پلاسبو و بدون در نظر گرفتن وجود یا عدم وجود بیماری‌های قلبی عروقی انجام شد.^{۲۴}

از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای بر روی تاثیر ایمپاگلیفلوزین بر پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی تحت PCI انجام نشده است. بنابراین امکان مقایسه دقیق و همه جانبه نتایج این مطالعه با سایر مطالعات وجود نداشت. اما از آنجایی که بیماران مورد مطالعه ما همگی تحت PCI بودند و همان‌طور که در مطالعات گذشته گزارش شده است ابتلا به دیابت در بیماران تحت PCI با outcome بالینی ضعیف مرتبط می‌باشد.^{۲۵، ۲۶} بنابراین با توجه به وجود ریسک فاکتورهای متعدد برای outcome بالینی منفی در این بیماران، در نظر گرفتن تاثیر منفی تجویز ایمپاگلیفلوزین در پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی با ACS در درمان این بیماران اهمیت زیادی دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد افراد دو گروه از لحاظ سن، جنس، سیگاری بودن، وزن بیمار، مدت ابتلا به دیابت، بیماری زمینه‌ای، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، LVEF، eGFR، HbA1c، FBS و LDL-C پیش از PCI تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند. همچنین فراوانی STEMI، non-STEMI و unstable angina تعداد رگ درگیر بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد. این نتایج نشان‌دهنده عدم تاثیر این فاکتورها در نتایج و همچنین تصادفی بودن کامل نمونه‌ها و عدم وجود سوگیری در انتخاب نمونه می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر اضافه کردن ایمپاگلیفلوزین و پلاسبو به درمان‌های استاندارد (داروهای آنتی‌دیابتیک، آنتی‌هایپرنتسیو و کاهنده لیپید) برای مدت شش ماه باعث افزایش معنادار LVEF و کاهش معنادار فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین کاهش سطح HbA1c گردید و این مقادیر پس از شش ماه درمان بین دو گروه تفاوت معناداری نداشتند. همچنین درمان با ایمپاگلیفلوزین یا پلاسبو تاثیر قابل توجهی بر سطح eGFR، تری‌گلیسرید و توتال کلسترول نداشت. اما درمان با ایمپاگلیفلوزین در مقایسه با پلاسبو باعث افزایش سطح LDL-C و HDL-C گردید.

این نتایج نشان می‌دهد استفاده از ایمپاگلیفلوزین می‌تواند اثرات منفی بر روی پروفایل لیپیدی داشته باشد بنابراین تجویز آن در این گروه از بیماران توصیه نمی‌شود. مطالعات متعددی نقش بالقوه ایمپاگلیفلوزین بر متابولیسم لیپیدی را بیان کرده‌اند و بیشتر آن‌ها اثرات منفی را نشان دادند.^{۲۰، ۲۱}

همچنین در این راستا Lund و همکاران گزارش کردند بیماران دیابتی تحت درمان با ایمپاگلیفلوزین برای ۲۴ هفته در مقایسه با پلاسبو، افزایش معنادار LDL-C و HDL-C و کاهش غیرمعنادار TG را نشان دادند. به نظر می‌رسد این افزایش لیپید تا حدودی به دلیل تغییر haemoconcentration در نتیجه افزایش حجم ادرار در اثر مصرف ایمپاگلیفلوزین می‌باشد. از طرف دیگر بهبود کنترل متابولیک به دنبال مصرف ایمپاگلیفلوزین در بیماران دیابتی تیپ دو ممکن است از تغییر قابل توجه TG و توتال کلسترول جلوگیری کند.^{۲۲}

از طرفی دیگر از آنجایی که هدف اولیه درمان در بیماران ACS کاهش LDL-C می‌باشد، و با توجه به اثر منفی (اما غیرمعنادار) ایمپاگلیفلوزین در افزایش سطح LDL-C در بیماران، به نظر می‌رسد علی‌رغم مزایای ایمپاگلیفلوزین گزارش شده در مطالعات گذشته، تجویز این دارو در بیماران دیابتی با ACS مناسب نمی‌باشد.^۷

در آخر باید اشاره کرد که مطالعه حاضر به صورت یک تریال بالینی کنترل شده تصادفی و برای اولین بار در مقایسه اثربخشی ایمپاگلیفلوزین بر تغییرات پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی تحت PCI انجام شد و اطلاعات ارزشمندی را به دست آورد. اما با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود از جمله اینکه در این مطالعه فقط اثرات دارو در مدت شش ماه بررسی شد و اثرات طولانی مدت این دارو بررسی نشد. همچنین به دلیل کم بودن تعداد نمونه در برخی زیرگروه‌ها، امکان انجام برخی ساب‌آنالیزها وجود نداشت.

همزمانی انجام این پژوهش با دوره بیماری کووید ۱۹ و کمتر بودن عمل‌های PCI باعث محدودیت در نمونه‌گیری شد و همچنین عدم مراجعه برخی بیماران به بیمارستان جهت فالوآپ منجر به حذف از مطالعه و کاهش حجم نمونه گردید. با انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و به صورت چندمرکزی می‌توان به نتایج بهتری دست یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد اضافه کردن ایمپاگلیفلوزین به درمان استاندارد (داروهای آنتی‌دیابتیک، آنتی‌هایپرتنسیو و کاهنده لیپید) در مقایسه با پلاسبو برای مدت شش ماه باعث افزایش غیرمعنادار LDL-C و افزایش معنادار HDL-C می‌شود. همچنین ایمپاگلیفلوزین به جز در کاهش وزن و FBS در بهبود پارامترهای متابولیک بیماران دیابتی پس از PCI در مقایسه با پلاسبو اثربخشی بهتری نداشت. بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از این دارو در بیماران دیابتی با ACS پس از PCI خیلی مقرون به صرفه نمی‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود استفاده از دیگر داروها جهت کاهش خطر و عوارض بیماری و مدیریت مناسب بیماران دیابت ملیتوس تیپ دو با ACS بررسی شود.

سپاسگزاری: مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی دوره دستیاری تخصصی در رشته کاردیولوژی با شماره طرح تحقیقاتی CVRC-9912 در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز است و این پژوهش از لحاظ مالی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه جندی‌شاپور اهواز حمایت شد.

در مطالعه حاضر نتایج فالوآپ شش ماه پس از درمان نشان‌دهنده کاهش قابل‌توجه وزن بیماران در گروه ایمپاگلیفلوزین در مقایسه با پلاسبو بود، گروه ایمپاگلیفلوزین به طور متوسط دو کیلوگرم کاهش وزن داشتند در حالی که گروه پلاسبو هیچ کاهش وزنی را نشان ندادند. همچنین ایمپاگلیفلوزین در کاهش FBS بیماران به طور معناداری بهتر از پلاسبو عمل کرد.

نتایج مشابه در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است. در مطالعه Ozcelik و همکاران با بررسی اضافه کردن دوزهای مختلف ایمپاگلیفلوزین به درمان استاندارد بیماران دیابتی تیپ دو نشان دادند سه ماه درمان باعث کاهش قابل‌توجه وزن، کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بدون وابسته به دوز می‌شود.^{۱۴}

تریال بالینی EMPA-REG OUTCOME بر روی بیمار دیابتی تیپ دو همراه با بیماری کاردیوواسکولار (بیماری عروق کرونر، بیماری‌های عروق محیطی (PAD) یا سابقه MI یا استروک) نشان داد ایمپاگلیفلوزین در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش وزن، دور کمر و کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک می‌شود.^{۱۶}

کاهش وزن یکی از اهداف درمانی در بیشتر بیماران دیابتی است و می‌تواند باعث افزایش پایداری به درمان شود.^{۲۷} از دست دادن کالری از طریق دفع گلوکز از ادرار و در نتیجه کاهش وزن بدن از ویژگی‌های بارز مهارکننده‌های SGLT2 می‌باشد.^{۲۸،۲۹} همچنین در مطالعات گذشته، اثرات مفید ایمپاگلیفلوزین بر کاهش مورتالیتی و موربیدیتی کاردیوواسکولار در بیماران دیابتی تیپ دو با و بدون بیماری‌های زمینه‌ای قلبی عروقی گزارش شده است.^{۲۹،۳۰،۳۱} بر این اساس این تئوری مطرح شده است که ایمپاگلیفلوزین از طریق افزایش متابولیک قلبی، انقباض میوکارد و کارایی قلبی می‌تواند باعث ایجاد تغییرات متابولیک از جمله کاهش لیپید و اکسیداسیون گلوکز مطلوب اجسام کتونی شود.^{۳۰}

در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است که درمان با مهارکننده‌های SGLT2 اگرچه باعث کاهش خطر کاردیوواسکولار می‌شود، اما تاثیر قابل‌توجهی بر کنترل گلیسمی و تغییر HbA1c ندارد. بنابراین به نظر می‌رسد اثرات حفاظتی قلبی مشاهده شده به دلیل بهبود پارامترهای متابولیک ناشی از دارو نمی‌باشد.^{۳۱،۳۲}

References

- Zheng J, Cheng J, Zhang Q, Qi C, Wang T, Xiao X. Association Between Glycosylated Hemoglobin Level and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Medicine* (Baltimore). 2016 May;95(19):e3696. doi: 10.1097/MD.0000000000003696
- Sethi SS, Akl EG, Farkouh ME. Diabetes mellitus and acute coronary syndrome: lessons from randomized clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2012 Jun;12(3):294-304. doi: 10.1007/s11892-012-0272-9. PMID: 22528594.
- Schwartz GG, Nicholls SJ, Toth PP, et al. Relation of insulin treatment for type 2 diabetes to the risk of major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome: an analysis of the BETonMACE randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20: 125 <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01311-9>
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):618–28.
- Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524–34.
- Li YH, Chao TH, Liu PY, Ueng KC, Yeh HI. Lipid Lowering Therapy for Acute Coronary Syndrome and Coronary Artery Disease: Highlights of the 2017 Taiwan Lipid Guidelines for High Risk Patients. *Acta Cardiol Sin*. 2018 Sep;34(5):371-378. doi: 10.6515/ACS.201809_34(5).20180629A. PMID: 30271086; PMCID: PMC6160516.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
- Huber D, Wikén C, Henriksson R, et al. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Sci Rep*. 2019; 9: 12079. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48540-3>
- Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018 Jul 14;39(27):2526-39.
- Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016; 59(2):299-306.
- Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(12):2444-52.
- Furtado RH, Genestreti PR, Dalçóquio TF, Baracioli LM, Lima FG, Franci A, et al. Association between Statin Therapy and Lower Incidence of Hyperglycemia in Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndromes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 Mar 1;116:285-94.
- Sposito AC, Carvalho LS, Moura FA, Campos-Staffico AM, Cintra RM, Nadruz W, et al. Statin Short-term inhibition of insulin Sensitivity and Secretion During Acute phase of St-elevation Myocardial infarction. *Scientific reports*. 2019 Nov 8;9(1):1-8.
- Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B. The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data. *Northern clinics of Istanbul*. 2020;7(2):167.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32:515–31.
- 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):2117–28.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, 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):1526–34.
- Liu Y, Xu J, Wu M, Xu B, Kang L. Empagliflozin protects against atherosclerosis progression by modulating lipid profiles and sympathetic activity. *Lipids in Health and Disease*. 2021 Dec;20(1):1-9.
- Han JH, Oh TJ, Lee G, Maeng HJ, Lee DH, Kim KM, Choi SH, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE(-/-) mice fed a western diet. *Diabetologia*. 2017; 60:364–76.
- Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ter*. 2016;38:1299-313.
- Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014;40:S28–34.
- Lund SS, Sattar N, Salsali A, Crowe S, Broedl UC, Ginsberg HN. Potential relevance of changes in haematocrit to changes in lipid parameters with empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016;11:135.
- Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Trough Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65:2032–8.
- Hsu JC, Wang CY, Su MY, Lin LY, Yang WS. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*. 2019 Oct 25;9(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51949-5>
- Lee TT, Feinberg L, Baim DS, et al. Effect of diabetes mellitus on five-year clinical outcomes after single-vessel coronary stenting (a pooled analysis of coronary stent clinical trials). *Am J Cardiol*. 2006;98:718–721.
- Yang Y, Park G-M, Han S, Kim Y-G, Suh J, Park HW, et al. Impact of diabetes mellitus in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Results from a Korean nationwide study. *PLoS ONE*. 2018; 13(12):e0208746.
- Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:208–19.
- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:1154–60.
- Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH, Wanner C, Mattheus M, George JT, et al. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;105(9):3025–35. doi: 10.1210/clinem/dgaa321.
- Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Cardiol*. 2017;120:S28–36.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al, TECOS Study Group Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.

The effect of empagliflozin administration on lipid profile in diabetic patients with acute coronary syndrome after PCI

Abstract

Received: 23 Jan. 2022 Revised: 30 Jan. 2022 Accepted: 15 May. 2022 Available online: 22 May. 2022

Seyed Mohammad Hassan Adel
M.D.^{1,2}

Saad Fazeli M.D.^{1,2*}

Fatemeh Jorfi M.D.^{1,2}

Hoda Mombeini M.D.^{1,2}

Homeira Rashidi M.D.³

1- Atherosclerosis Research Center,
Ahvaz Jundishapur University of
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Cardiology,
Faculty of Medicine, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Diabetes Research Center,
Health Research Institute, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

Background: Diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The effects of add-in Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to standard statin treatments in acute coronary syndrome (ACS) patients remains controversial. The effects of the empagliflozin treatment after percutaneous coronary intervention (PCI) on the lipid profile of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have not been investigated yet. This study aimed to evaluate the efficacy of empagliflozin administration on lipid profile in diabetic patients with ACS after PCI.

Methods: This randomized, double-blind, placebo-controlled trial study was conducted from March until December 2020 on type 2 diabetes patients who underwent PCI and were referred to the Golestan and Imam Khomeini Hospitals. 93 patients (56 males and 37 females, mean age of 56.55 years old) were included. The patients were randomly assigned into two groups of receiving empagliflozin (10 mg, once daily) or a matching placebo, in addition to standard therapies for 6 months. The changes in metabolic parameters including lipid profile before and 6 months after interventions were assessed.

Results: After treatment in placebo group the level of LDL-C (median 0.90 mg/dl to 0.82, $P=0.008$) and HDL-C (median 0.40 mg/dl to 0.35, $P=0.090$) were decreased, while in the empagliflozin group the levels of LDL-C (median 0.87 mg/dl to 0.96, $P=0.875$) and HDL-C (median 0.38 mg/dl to 0.48), $P=0.007$) increased. Treatment with Empagliflozin and placebo had no significant effect on changing the levels of total cholesterol, TG and eGFR ($P>0.05$). The weight loss and FBS reduction in the empagliflozin group were significantly higher than placebo ($P=0.001$ and $P=0.048$, respectively).

Conclusion: Our results showed that adding Empagliflozin to standard treatment compared with a placebo for 6 months significantly increased LDL-C and significantly increased HDL-C. Also, except for weight loss and FBS, Empagliflozin was not more effective in improving the metabolic parameters of diabetic patients after PCI compared with placebo, so it seems that the use of this drug in diabetic patients with ACS after PCI is not very cost-effective.

Keywords: acute coronary syndrome, diabetes mellitus, empagliflozin, lipids.

* Corresponding author: Department of Cardiology, School of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-33738317
E-mail: soad.fazeli@gmail.com