

اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: یک مرور ساختارمند و فراتحلیل

دکتر شکوفه بنکداران ^{ID}، دکتر مریم اسماعیل‌زاده ^{ID}، دکتر مسعود محبی ^{ID}، دکتر زهرا مظلوم خراسانی ^{ID}،
دکتر زهره موسوی ^{ID}، دکتر محمدعلی یعقوبی ^{ID}

مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول:
خراسان رضوی، مشهد، میدان آزادی، درب شرقی پردیس دانشگاه، دانشکده پزشکی، کدپستی ۹۱۷۷۹۴۸۵۶۴، گروه غدد، دکتر مریم
اسماعیل‌زاده: e-mail: esmaeelzadehbm@gmail.com

چکیده

مقدمه: مطالعاتی که اثر امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی کرده‌اند اثر متفاوت این دارو بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون را گزارش کرده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مرور ساختارمند فراتحلیل، مطالعات کارآزمایی بالینی که در بانک‌های داده‌ای وب آو ساینس، اسکوپوس، پایمد و کاکرین تا ماه آوریل سال ۲۰۲۲ منتشر شده بودند، بررسی شدند. اطلاعات درباره مقادیر میانگین و انحراف معیار الکترولیت‌ها شامل فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم، و اجزاء لیپیدی خون شامل کلسترول تام، لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL)، لیپوپروتئین پرچگال (HDL) و تری‌گلیسرید، قبل از دریافت امپاگلیفلوزین و پایان درمان، از مطالعات انتخاب شده استخراج و مورد تحلیل قرار گرفت. **یافته‌ها:** بطور کلی ۷ مقاله کارآزمایی بالینی با ۳۹۸ بیمار در تحلیل وارد شد. مقادیر سدیم، پتاسیم، فسفات و منیزیم بعد از دریافت دوزهای مختلف امپاگلیفلوزین بدون تغییر بوده یا تغییری اندک داشت. برآورد اختلاف میانگین مقدار کلسیم بعد از دریافت ۱۰ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین معنی‌دار نبود. اختلاف میانگین مقادیر کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید بعد از دریافت دوزهای مختلف امپاگلیفلوزین معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** تجویز امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیری در مقادیر فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید ندارد، هرچند با توجه به تعداد کم مطالعات و وجود ناهمگنی در نتایج، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری می‌باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، امپاگلیفلوزین، الکترولیت، لیپیدها

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱/۲۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۳/۱۸ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۴/۸

مقدمه

جمله هیپرگلیسمی مزمن، سطوح بالای انسولین و التهاب مزمن می‌باشد.^۱ شواهد اخیر نشان می‌دهد تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد همراه با تضعیف سازوکارهای آنتی‌اکسیدان، از عواقب جدی هیپرگلیسمی مزمن بوده و باعث آسیب پروتئین‌ها و DNA و اثرات نامطلوب سلولی می‌گردد.^۲ داروهای مهارکننده انتقال همزمان سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2)، با کاهش بازجذب کلیوی گلوکز باعث کاهش قند خون مستقل از انسولین می‌شوند. این گروه دارویی در کنار

شیوع دیابت در دهه‌های اخیر افزایش یافته است و با توجه به ماهیت مزمن و عوارض ناشی از بیماری، در کنار تلاش برای پیشگیری از بیماری، تعیین اهداف و راهبردهای درمانی، با تمرکز بر عوارض و بیماری‌های همراه، علاوه بر کنترل مناسب قند خون، ضروری می‌باشد.^۱ یکی از عوارض دیابت تغییر در ساختار و مقدار مواد معدنی استخوانی و افزایش خطر شکستگی استخوان است که در دیابت نوع یک و دو دیده می‌شود. این عارضه ناشی از عوامل مختلف؛ از

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی

هدف مطالعه حاضر تعیین اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران دیابتی بود. این پژوهش در قالب یک مطالعه ثانویه از نوع مرور ساختارمند و فراتحلیل بوده که با استفاده از اطلاعات و داده‌های حاصل از مطالعات کارآزمایی بالینی، که به بررسی اثر امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند، انجام شد. مطالعه حاضر بر اساس راهنمای ۲۰۲۱ PRISMA^{vii} گزارش شده است.^{۱۶}

استراتژی و راهبردهای جستجو

در این مطالعه به منظور استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات منتشر شده در بانک‌های داده‌ای وب آو ساینس^{viii}، اسکوپوس^{ix}، پایمد^x و کاکرین^{xi} تا ماه آوریل سال ۲۰۲۲ استفاده شد. برای تبیین راهبرد جستجو؛ از ترکیب کلیدواژه‌های دیابت نوع ۲، امپاگلیفلوزین، الکترولیت، فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، کارآزمایی بالینی و سایر واژه‌های مرتبط استفاده شد. همچنین برای دستیابی به منابع بیشتر؛ پایگاه کنفرانس‌های مرتبط و لیست منابع مقالات منتخب به منظور یافتن مطالعات بیشتر بررسی شد. پس از جمع‌آوری مستندات، مشخصات و چکیده آن‌ها وارد نرم‌افزار رفرنس‌نویسی EndNote شد و موارد تکراری با استفاده از این نرم‌افزار و همچنین بررسی مجدد عنوان‌ها حذف گردید. در مرحله بعد، با مرور عنوان‌ها و چکیده مقالات؛ موارد غیر مرتبط حذف شدند. سپس متن کامل مقالات بررسی و مواردی که معیارهای انتخاب را نداشتند حذف و مقالات واجد شرایط شناسایی شده و مورد تحلیل قرار گرفتند. به منظور حصول اطمینان از انتخاب صحیح مقالات مرتبط با موضوع پژوهش و منطبق با معیارهای ورود، دو محقق (م. الف و ش. ب.) به طور مستقل مسئولیت انتخاب مقالات را بر عهده داشتند. نام نویسندگان مقالات، نام مجلات و نتایج آن‌ها برای این محققان پنهان نبود و در مواردی که اختلاف نظر وجود داشت از طریق مذاکره تصمیم‌گیری شد.

کنترل قند خون، فوایدی از قبیل کاهش وزن، کاهش فشار خون، کاهش خطر و وقایع قلبی-عروقی، کاهش بستری به علت نارسایی قلبی و کاهش پیشرفت بیماری کلیوی دیابتی نیز دارند. همچنین، در مورد عوارض جدی؛ از قبیل کتواسیدوز دیابتیⁱ، شکستگی و قطع اندام ناشی از این گروه دارویی، هشدار داده شده است.^۴ یکی از عوارض مطرح این گروه دارویی، اختلال در متابولیسم مواد معدنی و کاهش قدرت استخوان و در نتیجه افزایش خطر شکستگی است. البته مطالعات در این زمینه محدود بوده و در برخی پژوهش‌ها تأثیر نامطلوب این گروه دارویی بر سلامت استخوان رد شده است.^۲ همچنین نشان داده شده که سطوح سرمی فسفات تحت درمان با داپاگلیفلوزینⁱⁱ افزایش یافته،^۵ در حالی که سطوح فاکتور رشد فیبروبلاستⁱⁱⁱ ۲۳ (که باعث کاهش بازجذب کلسیم و افزایش دفع فسفات می‌شود) در طول درمان با کانالگلیفلوزین تغییر می‌کند.^۶ از طرف دیگر، چندین مطالعه نشان دادند که درمان با مهارکننده‌های SGLT2 باعث افزایش لیپوپروتئین کم‌چگال^{iv} (LDL) شده که معمولاً تأثیر منفی بر خطر بیماری‌های قلبی عروقی دارد.^{۷-۹}

امپاگلیفلوزین^v، یک مهارکننده قوی و انتخابی SGLT2 می‌باشد که در سال‌های اخیر مصرف دارویی آن در درمان دیابت نوع ۲، به ویژه برای کاهش وقایع قلبی عروقی، افزایش یافته است.^{۱۰} چندین مطالعه کارآزمایی بالینی اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون را بررسی و نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در برخی مطالعات، سطح سرمی فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم بررسی و مقادیر آن‌ها پس از درمان با امپاگلیفلوزین بدون تغییر بوده یا تغییر اندک داشته است. همچنین چندین مطالعه نتایج متفاوت تغییرات سطح سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL، لیپوپروتئین پرچگال^{vi} (HDL)، و تری‌گلیسرید پس از درمان با امپاگلیفلوزین را نشان داده‌اند.^{۱۱-۱۵} لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به صورت یک مرور ساختارمند و فراتحلیل طراحی و اجرا گردید.

vii - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
viii - Web of Science
ix - Scopus
x - PubMed
xi - Cochrane

i- Diabetic Ketoacidosis
ii- Dapagliflozin
iii - Fibroblast Growth Factor
iv - Low-density Lipoprotein
v - Empagliflozin
vi - High-density Lipoprotein

معیارهای انتخاب مطالعات

در این تحقیق، فقط مطالعات کارآزمایی بالینی که اثر امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی و مقادیر، یا اختلاف اندازه مقادیر متغیرهای مورد بررسی در مطالعه حاضر (شامل الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون) را قبل و بعد از دریافت امپاگلیفلوزین گزارش کرده بودند، انتخاب شدند. محدودیت زبان انتشار برای مقالات در نظر گرفته نشد. همچنین مطالعات مشاهده‌ای، مطالعاتی با اطلاعات ناقص، مقالات گزارش موردی، مروری و مطالعات حیوانی از مطالعه حذف شدند.

استخراج داده‌ها

جهت استخراج اطلاعات از مقالات انتخاب شده، فرم خلاصه‌سازی و جمع‌آوری در یک صفحه گسترده داده الکترونیکی طراحی و مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات استخراج شده شامل: نام نویسنده اول، سال انتشار، حجم نمونه مورد بررسی، جنسیت افراد، سن، دوز امپاگلیفلوزین، طول درمان، میانگین و انحراف معیار مقدار الکترولیت‌ها (شامل: فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم) و اجزاء لیپیدی خون (شامل: کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید) قبل از دریافت امپاگلیفلوزین و پایان درمان بود. در صورت عدم وجود اطلاعات لازم در مقالات وارد شده، با نویسندگان این مقالات از طریق پست الکترونیک مکاتبه شد. به منظور حصول اطمینان از استخراج صحیح داده‌ها، دو محقق (م. الف و ش. ب.) به‌طور مستقل داده‌ها را از مقالات انتخاب شده استخراج کرده و در نهایت با ادغام داده‌های حاصل؛ در صورت وجود اختلاف، مقاله مورد نظر توسط دو محقق بررسی و اصلاح انجام شد.

ارزیابی کیفیت مقالات

ارزیابی کیفیت مقالات انتخاب شده با استفاده از نسخه تجدید نظر شده ابزار ارزیابی خطر سوگیری کاکرین (۲۰۱۹) انجام شد. این چک لیست کیفیت کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده را بررسی می‌کند. چک لیست دارای ۵ آیت می‌باشد که سوگیری‌های ناشی از فرآیند تصادفی‌سازی، انحراف از مداخلات مورد نظر، داده‌های از دست رفته، اندازه‌گیری پیامد و سوگیری در گزارش انتخابی پیامدها را بررسی می‌کند. پاسخ به آیت‌ها در ۵ حالت بله، احتمالاً بله، احتمالاً خیر، خیر و بدون اطلاعات می‌باشد. ارزیابی مقالات

توسط دو محقق (م. م. و ز. م.) انجام شد و در مواردی که اختلاف نظر وجود داشت از طریق مذاکره تصمیم‌گیری شد و در نهایت کیفیت مقالات از نظر خطر سوگیری در یکی از ۳ حالت کم خطر، وجود بعضی نگرانی‌ها و در معرض خطر بالای سوگیری تقسیم‌بندی شد.^{۱۷}

آنالیز آماری

آنالیز مطالعات وارد شده به فراتحلیل با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه ۱۴/۲ انجام شد. اختلاف میانگین قبل و بعد در مقدار متغیرهای تحت مطالعه، به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪، به عنوان برآورد اثر کلی در نظر گرفته شد. وجود ناهمگنی در نتایج مطالعات با استفاده از آزمون‌های مربع آی (I²)ⁱⁱ و کاکرین (Q)ⁱⁱⁱ بررسی شد. با توجه به وجود ناهمگنی در مطالعات؛ از مدل اثرات تصادفی و روش عکس واریانس و آماره کوهن^{iv} در برآورد اندازه اثر اختلاف میانگین قبل و بعد استفاده شد. در صورت عدم گزارش اندازه اختلاف قبل و بعد برای متغیرهای مورد بررسی در مقالات وارد شده؛ میانگین اختلاف به صورت «میانگین قبل مداخله - میانگین بعد مداخله» منظور شد و انحراف معیار مربوطه نیز با استفاده از فرمول محاسبه گردید.^{۱۸}

$$SD = \sqrt{([SD^2_{before} + SD^2_{after}] - [2r \times SD_{before} \times SD_{after}])}$$

با توجه به تعداد کم مطالعات امکان انجام متارگرسیون جهت یافتن منابع احتمالی ناهمگنی نبود و برای بررسی منبع ناهمگنی در مطالعات وارد شده تحلیل حساسیت و زیرگروه بر اساس دوز امپاگلیفلوزین انجام شد. همچنین با توجه به تعداد کم مطالعات وارد شده به فراتحلیل تورش انتشار با استفاده از آزمون ایگر^v بررسی شد. سطح معنی‌داری در کلیه موارد کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه به طور کلی ۶۳۶ مطالعه به دست آمد که ۲۶۳ مطالعه تکراری بوده و حذف شدند. سپس عنوان و چکیده ۳۷۳ مطالعه بررسی شد و از بین آن‌ها، ۳۳۸ مطالعه حذف و متن کامل ۳۵ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس معیارهای ورود ۲۸ مطالعه حذف و در نهایت ۷ مطالعه در مرور ساختارمند و فراتحلیل وارد شدند (شکل ۱).

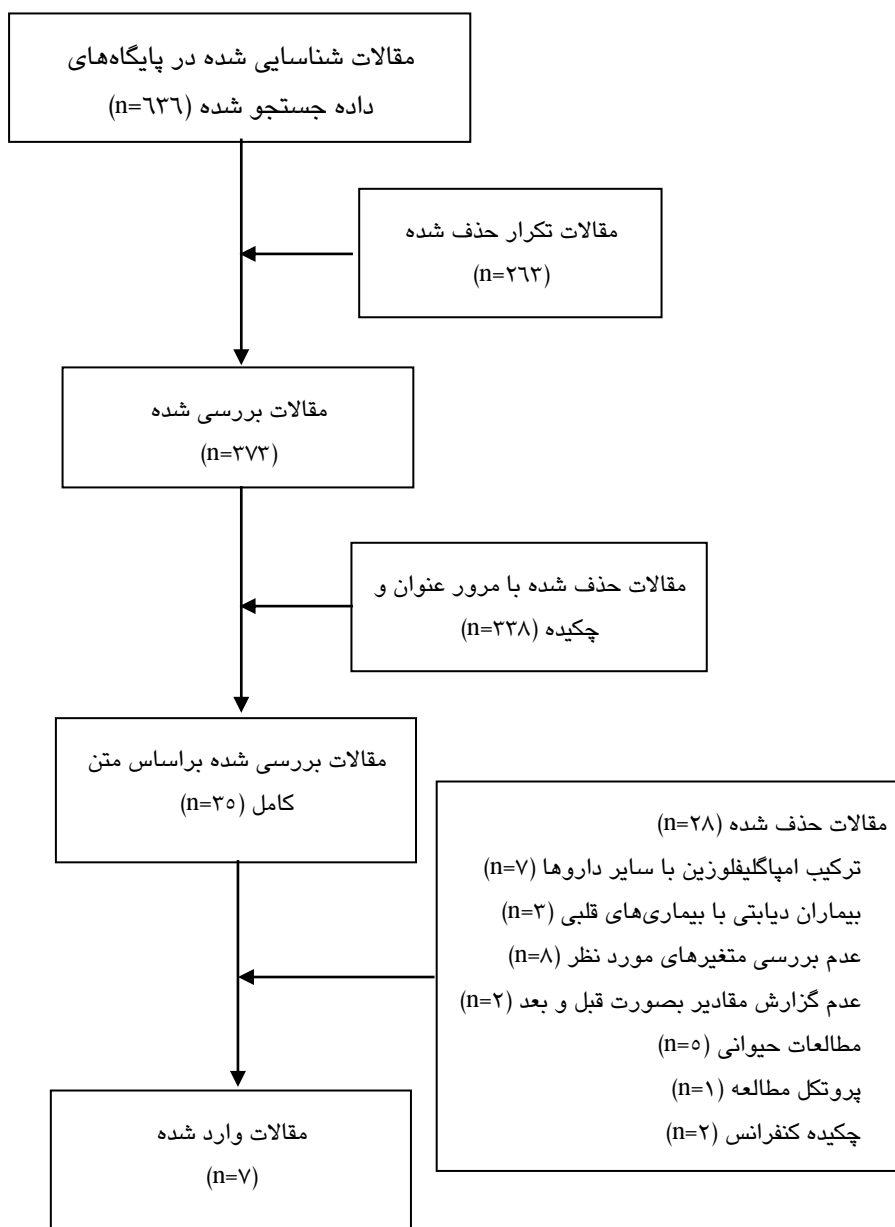
ii - I-squared statistic

iii - Cochran's Q test

iv - Cohen

v - Egger

i - Cochrane Risk-of-bias Tool for Randomized Trials



شکل ۱- فلوچارت مراحل مختلف مرور ساختارمند

در جدول ۲ نتایج بررسی مطالعات که مقادیر الکترولیت‌ها را گزارش کردند ارائه شده است. در کل سه مطالعه با ۱۳۵ مجموع بیمار مقادیر کلسیم را در دوزها ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین گزارش کرده‌اند که فراتحلیل روی آن‌ها انجام شد. بر اساس نتایج فراتحلیل، برآورد اختلاف مقدار کلسیم بعد از دریافت ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین معنی‌دار نبود (شکل ۲، A).

مشخصات مطالعات وارد شده در جدول ۱ ارائه شده است. در این مطالعات در مجموع ۳۹۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت داشتند. ۶ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده،^{۱۱-۱۶} و یک مطالعه به کارآزمایی قبل-بعد^{۱۷} بود. دوزهای امپاگلیفلوزین مورد بررسی در این مطالعات بین ۲/۵ میلی‌گرم تا ۱۰۰ میلی‌گرم و دوره درمان از ۱۰ روز تا ۷۸ هفته بود. الکترولیت‌های مورد بررسی در این مطالعات شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفات، منیزیم و اجزاء لیپیدی خون شامل کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید بود.

جدول ۱- مشخصات مطالعات واجد شرایط

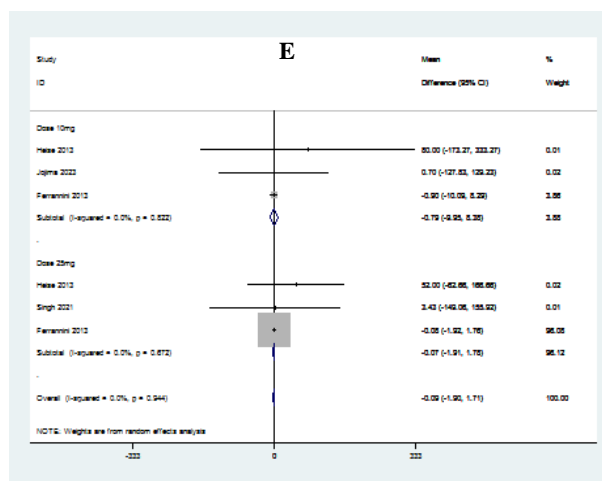
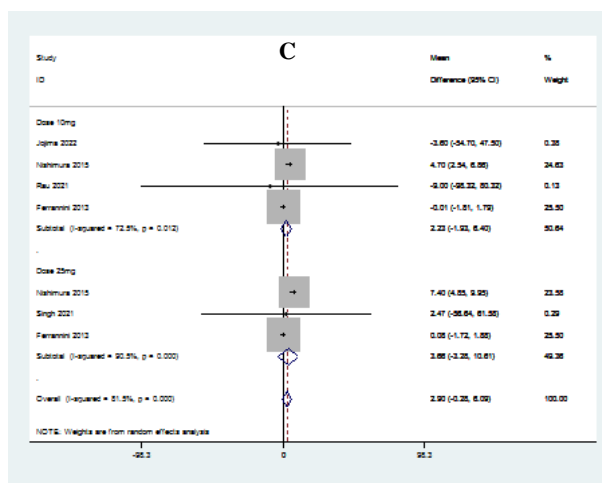
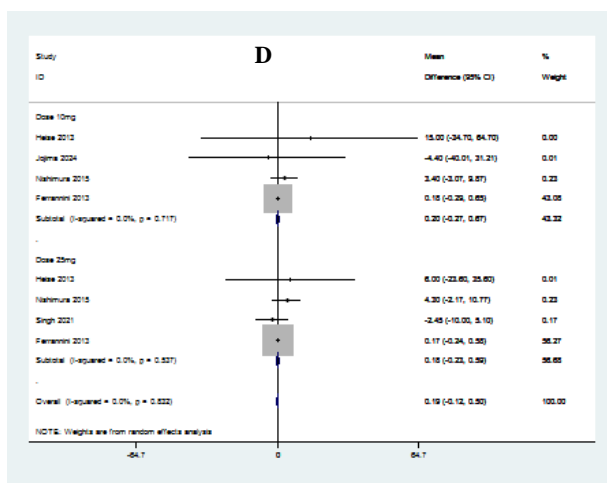
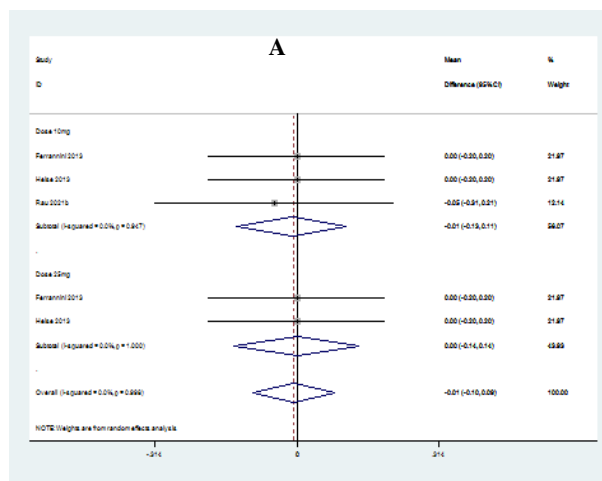
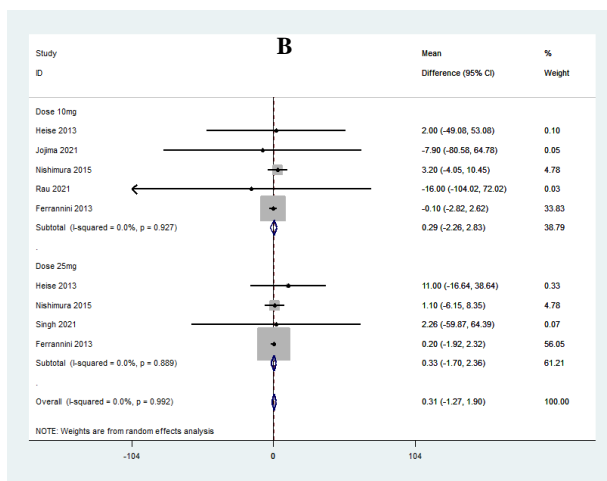
نویسنده، سال	بیماران	نوع مطالعه	دوز	تعداد	سن* (مرد/زن)	جنسیت (مرد/زن)	طول درمان	فاکتورهای مورد بررسی	خطر سوگیری
فرانینی، ۲۰۱۳	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۱۰ میلی‌گرم	۱۰۶	۳۰-۷۶	۵۷/۴۹	۷۸ هفته	کلسترول تام، HDL، LDL، تری‌گلیسرید، سدیم، پتاسیم، فسفات، منیزیم	پرخاطر
هیزه، ۲۰۱۳	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۲/۵ میلی‌گرم	۹	۳۷-۶۷	۲/۷	۱۰ روز	کلسترول تام، HDL، تری‌گلیسرید، سدیم، پتاسیم، کلسیم	پرخاطر
			۱۰ میلی‌گرم	۹	۳۳-۶۶	۱/۸			
			۲۵ میلی‌گرم	۹	۴۰-۶۸	۲/۷			
			۱۰۰ میلی‌گرم	۹	۵۰-۶۸	۲/۷			
جوجیما ⁱ ، ۲۰۲۱	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۱۰ میلی‌گرم	۳۱	۵۸/۶±۱۲/۹	۱۵/۱۶	۱۲ هفته	کلسترول تام، HDL، تری‌گلیسرید	پرخاطر
نیشیمورا ⁱⁱ ، ۲۰۱۵	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۱۰ میلی‌گرم	۲۰	۶۴/۸±۵/۹	۶/۱۴	۴ هفته	کلسترول تام، HDL، LDL	پرخاطر
راو، ۲۰۲۱	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۲۵ میلی‌گرم	۱۹	۶۲/۶±۷/۸	۳/۱۶	۱۲ هفته	کلسترول تام، LDL	وجود نگرانی
سینگ ⁱⁱⁱ ، ۲۰۲۱	دیابت نوع ۲	یک گروهی	۲۵ میلی‌گرم	۵۷	۵۴/۸±۷/۴	۳۰/۲۷	۴ هفته	کلسترول تام، HDL، LDL، تری‌گلیسرید	-
راو، ۲۰۲۲	دیابت نوع ۲	تصادفی شده	۱۰ میلی‌گرم	۲۰	۶۲±۶/۸	۴/۱۶	۱۲ هفته	سدیم، فسفات	پرخاطر

* سن به صورت رنج یا انحراف معیار ± میانگین می باشد. ⁱ- Jojima; ⁱⁱ- Nishimura; ⁱⁱⁱ- Singh.

جدول ۲- نتایج بررسی الکترولیت‌ها در مطالعات واجد شرایط

پارامتر	دوز	مطالعه	تعداد بیماران	مقا آنالیز	نتایج مطالعه
سدیم	۲/۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
	۱۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳	۱۱۵	-	عدم تغییر
	۲۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳	۱۱۸	-	عدم تغییر
	۱۰۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
کلسیم	۲/۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
	۱۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳؛ راو، ۲۰۲۱	۱۱۵	√	* (۰/۱۱ تا -۰/۱۳) (-۰/۰۱)
	۲۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳	۱۱۸	√	* (۰/۱۴ تا -۰/۱۴) (-۰/۰۰)
	۱۰۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
فسفات	۱۰ میلی‌گرم	فرانینی، ۲۰۱۳؛ راو، ۲۰۲۱	۱۰۶	-	عدم تغییر
	۲۵ میلی‌گرم	فرانینی، ۲۰۱۳	۱۰۹	-	عدم تغییر
پتاسیم	۲/۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
	۱۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳	۱۱۵	-	عدم تغییر
	۲۵ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳؛ فرانینی، ۲۰۱۳	۱۱۸	-	عدم تغییر
	۱۰۰ میلی‌گرم	هیزه، ۲۰۱۳	۹	-	عدم تغییر
منیزیم	۱۰ میلی‌گرم	فرانینی، ۲۰۱۳	۱۰۶	-	عدم تغییر
	۲۵ میلی‌گرم	فرانینی، ۲۰۱۳	۱۰۹	-	عدم تغییر

* برآورد کلی اختلاف میانگین به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ براساس فراتحلیل



شکل ۲- برآورد اندازه اختلاف میانگین پارامترها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بعد از دریافت امپاگلیفلوزین که براساس دوز دریافتی دارو طبقه‌بندی شده‌اند. A: برآورد اندازه اختلاف میانگین کلستریم، B: برآورد اندازه اختلاف میانگین کلسترول تام، C: برآورد اندازه اختلاف میانگین کلسترول LDL، D: برآورد اندازه اختلاف میانگین کلسترول HDL، E: برآورد اندازه اختلاف میانگین تری‌گلیسرید

فرانینیⁱⁱ و همکاران^{۱۲} تغییرات، سدیم، پتاسیم، فسفات و منیزوم بعد از دریافت امپاگلیفلوزین در دوزهای ۲۵ و ۱۰ میلی‌گرم بررسی شده و نتایج نشان داده بعد از ۷۸ هفته درمان تغییر معنی‌داری در مقادیر این الکترولیت‌ها نسبت به قبل از مداخله وجود نداشت.

جدول ۳ نتایج بررسی اجزاء لیپیدی خون در مطالعات مورد بررسی را نشان می‌دهد. در کل ۶ مطالعه به بررسی این اجزاء پرداخته‌اند.

در دو مطالعه سدیم و پتاسیم و تنها در یک مطالعه مقادیر فسفات و منیزوم بررسی شده است که با توجه به تعداد کم مطالعات، فراتحلیل انجام نشد و تنها نتایج این مطالعات بررسی شد. در مطالعه هیزه^{۱۴} و همکاران^{۱۴} تغییرات سدیم و پتاسیم بعد از دریافت امپاگلیفلوزین در دوزهای ۲/۵، ۱۰، ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بررسی شده و نتایج نشان داده که پس از ۱۰ روز دریافت دارو؛ مقادیر این الکترولیت‌ها نسبت به قبل از مداخله تغییر نداشته است. در مطالعه

جدول ۳- نتایج فراتحلیل پارامترهای لیپیدی در مطالعات واجد شرایط

پارامتر	دوز	تعداد مطالعه	تعداد بیماران	فراتحلیل	برآورد اختلاف میانگین قبل و بعد	فاصله اطمینان ۹۵٪		ناهمگنی		تورش انتشار (Egger)
						پایین	بالا	I ² (%)	Q	
کلسترول تام	۲/۵ میلی‌گرم	۱	۹	-	-	-	-	-	-	-
	۱۰ میلی‌گرم	۵	۱۶۷	√	-۰/۵۷	-۲/۵۳	۳/۶۸	۷۵/۹	۶۳/۸	<۰/۰۰۱
	۲۵ میلی‌گرم	۴	۱۹۴	√	-۰/۹۳	-۰/۷۲	۲/۵۸	۵۴/۶	۷۰/۰	<۰/۰۰۱
کلسترول LDL	۱۰ میلی‌گرم	۵	۱۶۷	√	۱/۰۶	-۳/۱۱	۵/۳۳	۹۹/۱	۴۹/۴	<۰/۰۰۱
	۲۵ میلی‌گرم	۴	۱۹۴	√	۳/۴۳	-۲/۸۱	۹/۶۷	۹۹/۶	۵۴/۹	<۰/۰۰۱
	۲/۵ میلی‌گرم	۱	۹	-	-	-	-	-	-	-
کلسترول HDL	۱۰ میلی‌گرم	۵	۱۶۶	√	۱/۱۷	-۱/۸۱	۴/۱۵	۸۷/۴	۹۵/۲	<۰/۰۰۱
	۲۵ میلی‌گرم	۴	۱۹۴	√	-۰/۸۸	-۱/۶۱	۳/۳۷	۹۴/۸	۷۶/۲	<۰/۰۰۱
	۱۰ میلی‌گرم	۱	۹	-	-	-	-	-	-	-
تری‌گلیسرید	۲/۵ میلی‌گرم	۵	۱۶۷	√	۲/۳	-۱۳/۶۴	۱۸/۲۴	۴۳/۶	۳۵/۹	<۰/۰۰۱
	۱۰ میلی‌گرم	۴	۱۹۴	√	۱۰/۳۹	-۹/۸۸	۳۰/۶۷	۷۲/۴	۶۴/۳	<۰/۰۰۱
	۲۵ میلی‌گرم	۱	۹	-	-	-	-	-	-	-

(E). نتایج آزمون‌های ناهمگنی نشان داد که بین مطالعات ناهمگنی وجود دارد؛ هرچند با توجه به تعداد اندک مقالات امکان انجام متا رگرسیون جهت یافتن منابع احتمالی ناهمگنی موجود نبود. در بررسی حساسیت مشخص شد که هیچ‌کدام از مطالعات بر اندازه‌ها اثر نداشتند.

بحث

نتایج مطالعه حاضر که به بررسی اثر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، در قالب یک مرور ساختارمند فراتحلیل بر روی ۷ مطالعه با ۳۹۸ بیمار پرداخت، نشان داد که مقادیر فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزوم، کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL، و تری‌گلیسرید بعد از دریافت امپاگلیفلوزین تغییر معنی‌داری ندارد. هرچند تعداد کم

در دوزهای ۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین، تنها در مطالعه هیزه و همکاران،^{۱۴} کلسترول تام، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید بررسی شده و نتایج نشان داده که پس از ۱۰ روز دریافت دارو، مقادیر این اجزاء نسبت به قبل از مداخله تغییر معنی‌دار نداشته است. در مورد کلسترول تام، روی نتایج گزارش شده از تجویز دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین، فراتحلیل انجام شد و نتایج نشان داد که اندازه اختلاف میانگین مقادیر این اجزاء معنی‌دار نبود (شکل ۲، B). اثر دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین بر کلسترول LDL نیز معنی‌دار نبود (شکل ۲، C). هم‌چنین اندازه اختلاف میانگین کلسترول HDL بعد از دریافت دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین معنی‌دار نبود (شکل ۲، D). نتایج فراتحلیل انجام شده در بررسی اثر دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین بر تری‌گلیسرید نشان داد که اندازه اختلاف میانگین مقادیر این پارامتر معنی‌دار نیست (شکل ۲،

i- Heise

ii- Ferrannini

نتیجه کالبراسیون مجدد موفق هموستاز فسفات در حضور مهارکننده SGLT2 انجام شود.

اجزاء لیپیدی خون شامل کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL، و تری‌گیسیرید بعد از دریافت امپاگلیفلوزین تغییر معنی‌دار ندارد. در سایر مطالعات بر روی بیماران دیابتی دریافت‌کننده سایر داروهای گیرنده SGLT2 خلاف نتایج مطالعه حاضر افزایش متوسطی در سطح LDL گزارش کردند.^{۷-۹} همانند مطالعه حاضر، فادینیⁱⁱ و همکاران عدم تغییر در سطح HDL در این بیماران را گزارش کردند،^{۲۴} در حالی‌که در مطالعه کامیجوⁱⁱⁱ و همکاران افزایش سطح HDL را پس از دریافت داروهای گیرنده SGLT2 نشان دادند.^{۲۵} همچنین سطح تری‌گیسیرید همانند مطالعه حاضر در مطالعه کوهر^{iv} و همکاران تغییر معنی‌دار نداشت.^{۲۶} دیس‌لیپیدمی که با افزایش سطح تری‌گیسیرید و سطوح پایین کلسترول HDL همراه است می‌شود عامل اصلی افزایش خطر بیماری عروق کرونر قلب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.^{۲۷} مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط معنی‌داری بین افزایش تری‌گیسیرید و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را نشان دادند.^{۲۸} همچنین افزایش سطح کلسترول LDL با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی رابطه دارد که افزایش آن‌ها در بیماران دیابتی و عدم کنترل آن می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران دیابتی را افزایش دهد.^{۲۹} لذا کنترل دیس‌لیپیدمی دیابتی که با افزایش تری‌گیسیرید، کاهش کلسترول HDL و افزایش سطح کلسترول LDL مشخص می‌شود یک جنبه مهم از رویکرد درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی است.^{۳۰} بر این اساس، با توجه به نتایج مطالعه که نشان داد اجزاء لیپیدی خون شامل کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL، و تری‌گیسیرید بعد از دریافت امپاگلیفلوزین تغییر معنی‌دار ندارد، کنترل دیس‌لیپیدمی را می‌تواند یکی از مزایای احتمالی استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دانست هرچند با توجه به تعداد کم مطالعات انجام شده در این زمینه و وجود ناهمگنی بین این مطالعات، انجام مطالعات بیشتر و ارزیابی تغییرات اجزاء لیپیدی خون در بیماران دریافت‌کننده امپاگلیفلوزین ضروری به نظر می‌رسد.

مطالعات و وجود ناهمگنی در این مطالعات اهمیت انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر؛ مقادیر فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم بعد از درمان با امپاگلیفلوزین بدون تغییر بوده یا تغییر معنی‌داری نداشته است. در مطالعه راوⁱ و همکاران مقادیر فسفات بعد از ۳ روز دریافت امپاگلیفلوزین افزایش داشته اما با افزایش مدت درمان تغییر در مقدار آن نسبت به قبل از دریافت دارو مشاهده نشده است.^{۱۱} همچنین در مطالعه فرانیی و همکاران مقدار فسفات تغییر معنی‌داری در پایان درمان نداشته است.^{۱۲} خلاف نتیجه مطالعه حاضر؛ در سایر مطالعات سطح سرمی فسفات بعد از دریافت داپاگلیفلوزین^{۲۱، ۵} و کاناگلیفلوزین^{۲۶، ۴} افزایش داشته است. همچنین، سطح سرمی کلسیم در بررسی حاضر تغییر معنی‌داری نداشت که این نتیجه با نتایج مطالعات قبلی در بررسی داپاگلیفلوزین مشابه بوده،^{۴۶} اما خلاف این نتایج در مطالعه دیگر دریافت کاناگلیفلوزین باعث افزایش معنی‌دار سطح کلسیم بعد از درمان شده است.^{۲۲} تفاوت در نتایج این مطالعات ممکن است منعکس‌کننده ویژگی‌های خاص داروها باشد یا منعکس‌کننده زمان‌های متفاوت بررسی باشد که به بررسی‌های بیشتر نیاز دارد. در فرآیند کنترل غلظت فسفات خارج سلولی، بازجذب فسفات بیشتر در لوله پروگزیمال کلیه اتفاق می‌افتد که همان محل مربوط به بازجذب گلوکز توسط ناقل SGLT2 است.^{۱۱} همانند بازجذب گلوکز توسط SGLT2، بازجذب فسفات همراه با سدیم با واسطه‌ی انتقال‌دهنده‌های فسفات وابسته به سدیم اتفاق می‌افتد. بنابراین افزایش بازجذب فسفات کلیوی ممکن است یک سازوکار ضد تنظیمی برای جلوگیری از دست دادن یون سدیم ادرار در پاسخ به مهار SGLT2 باشد و/یا با افزایش در دسترس بودن سدیم ادراری موضعی در همان بخش لوله‌ای واسطه شود.^{۳۳} همچنین افزایش سطح سرمی FGF23 در بیماران تحت درمان با امپاگلیفلوزین گزارش شده،^{۱۱} که احتمالاً با توجه به نیاز ارگانسیم به کنترل هموستاز فسفات، این افزایش می‌تواند یک پاسخ ضد تنظیمی برای حفظ غلظت فسفات بعد و در طول درمان با امپاگلیفلوزین باشد. FGF23 و PTH هر دو جذب فسفات کلیوی را با کنترل ناقص انتقال‌دهنده‌های فسفات وابسته به سدیم کلیوی مهار می‌کنند که ممکن است منجر به نرمال شدن سطوح سرمی فسفات در طول زمان شود و در

ii - Fadini

iii - Kamijo

iv - Kohler

i - Rau

ناهمگنی در این مطالعات به نظر قطعیت شواهد به دست آمده از این مطالعات پائین بوده و نمی‌توان اثربخشی امپاگلیفلوزین بر این متغیرها را با قطعیت تعیین کرد. لذا لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شده تا براساس نتایج مطالعات مرور سیستماتیک و فراتحلیل آتی قطعیت شواهد تأثیر امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران دیابتی بررسی شود.

سپاسگزاری: تحقیق حاضر برگرفته از پایان‌نامه مقطع دستیاری فوق تخصص غدد و متابولیسم بالغین با شماره ۹۹۱۷۹۳ و کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1400.249، مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد که با حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه انجام شده است. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری به خاطر حمایت‌های صورت گرفته تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشت. یکی از این محدودیت‌ها تعداد کم مطالعات انجام شده در بررسی تأثیر دوزهای مختلف امپاگلیفلوزین بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که باعث شد نتوان اثر دوزهای مختلف دارو بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون را مورد بررسی قرار داد. همچنین با توجه به تفاوت در طول مدت درمان در مطالعات انجام شده، تعداد کم مطالعات با طول درمان‌های یکسان امکان بررسی اثر دارو بر الکترولیت‌ها و اجزاء لیپیدی خون در مدت درمان‌های متفاوت وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

بطور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیری در مقادیر فسفات، کلسیم، سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL، و تری‌گلیسرید ندارد و مقادیر این پارامترها تغییر نداشته یا تغییر اندک بوده است، هرچند با توجه به کیفیت پایین مطالعات وارد شده و وجود

References

- Larsen EL, Cejvanovic V, Kjær LK, Vilsbøll T, Knop FK, Rungby J, et al. The effect of empagliflozin on oxidative nucleic acid modifications in patients with type 2 diabetes: protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMJ open* 2017; 7: e014728.
- Cianciolo G, De Pascalis A, Capelli I, Gasperoni L, Di Lullo L, Bellasi A, et al. Mineral and Electrolyte Disorders with SGLT2i Therapy. *JBMR Plus* 2019; 3: e10242.
- Thakur P, Kumar A, Kumar A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. *J Drug Target* 2018; 26: 766-76.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.
- de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJ, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 66-73.
- Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1, 25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight* 2018; 3: e99123.
- 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: 2117-28.
- Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 783-94.
- Inagaki N, Harashima SI, Maruyama N, Kawaguchi Y, Goda M, Iijima H. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 89.
- 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.
- Rau M, Thiele K, Hartmann NU, Möllmann J, Wied S, Hohl M, et al. Effects of empagliflozin on markers of calcium and phosphate homeostasis in patients with type 2 diabetes—Data from a randomized, placebo-controlled study. *Bone Rep* 2022; 16: 101175.
- Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4015-21.
- Rau M, Thiele K, Hartmann NU, Möllmann J, Wied S, Böhm M, et al. Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 330: 8-13.
- Heise T, Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4: 331-45.
- Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, Inoue K, Hach T, Salsali A, et al. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 11.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg* 2021; 88:105906.
 17. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020; 126: 37-44.
 18. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019; Wiley, NJ, USA, version 6.0 (updated July 2019).
 19. Jojima T, Sakurai S, Wakamatsu S, Iijima T, Saito M, Tomaru T, et al. Empagliflozin increases plasma levels of campesterol, a marker of cholesterol absorption, in patients with type 2 diabetes: Association with a slight increase in high-density lipoprotein cholesterol. *Int J Cardiol* 2021; 331: 243-8.
 20. Singh RB, Fatima G, Kumar P, Fedacko J, Mojto V, Isaza A, et al. Effects of empagliflozin on proinflammatory cytokines and other coronary risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: A single-arm real-world observation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59: 17-25.
 21. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-7.
 22. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1759-68.
 23. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1087-95.
 24. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 42.
 25. Kamijo Y, Ishii H, Yamamoto T, Kobayashi K, Asano H, Miake S, et al. Potential impact on lipoprotein subfractions in type 2 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019; 12: 1179551419866811.
 26. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther* 2017; 34: 1707-26.
 27. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220-6.
 28. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1345-52.
 29. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015; 58: 886-99.
 30. Daniel MJ. Lipid management in patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2011; 4: 312-22.

Original Article

Effect of Empagliflozin on Electrolytes and Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bonakdaran S , Esmaeilzadeh M , Mohebbi M , Mazloun Khorasani Z , Mousavi Z , Yaghoubi M 

Metabolic Syndrome Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R. Iran

e-mail: esmaeelzadehbm@gmail.com

Received: 18/04/2022 Accepted: 29/06/2022

Abstract

Introduction: Studies examining the effect of Empagliflozin in patients with type 2 diabetes have reported different results regarding the effect of this drug on electrolytes and lipid profiles. This study aimed to evaluate the effect of Empagliflozin on electrolytes and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. **Materials and Methods:** In this systematic meta-analysis, clinical trials published in the Web of Science, Scopus, PubMed, and Cochrane Library databases up to April 2022 were reviewed. Information on the mean and standard deviations of electrolytes, including phosphate, calcium, sodium, potassium, magnesium, and lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglycerides, before receiving Empagliflozin was extracted from the selected studies and analyzed. **Results:** A total of seven clinical trials with 398 patients were analyzed. The sodium, potassium, phosphate, and magnesium levels remained unchanged or slightly changed after receiving different doses of Empagliflozin. Estimation of the standardized mean difference of calcium after receiving 10 mg of Empagliflozin was insignificant. The standardized mean difference in levels of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides was insignificant after receiving different doses of Empagliflozin. **Conclusion:** Administration of Empagliflozin in patients with type 2 diabetes does not affect phosphate, calcium, sodium, potassium, magnesium, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides. However, further research is needed due to the small number of studies and conflicting results on the issue.

Keywords: Type 2 diabetes, Empagliflozin, Electrolytes, Lipids