

Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial: Diabetes Obes Metab. 2019;21:234–243.

در قالب یک کارآزمایی بالینی غیر کورسازی شده 52 هفته ای بر بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با نژاد غالباً آسیایی اثربخشی و ایمنی دوزهای 1.5 (226 نفر مطالعه را کامل کردند) و 0.75 میلی گرم (219 نفر) دولاکلوتاید هفته ای یکبار در برابر انسولین گلارگین (227 نفر) بر سطح HbA1c بعنوان پیامد اصلی ارزیابی شد. مقایسه این مداخلات در انتهای هفته 26 و 52 انجام گردید. ماهیت این کارآزمایی از نوع non-inferiority (با بدتری ناکهتری) بود به این مفهوم که پژوهشگر در این نوع کارآزمایی در پی اثبات برتری یک مداخله نسبت به دیگری نیست بلکه با در نظر گرفتن یک حاشیه ای از تفاوت عملکرد (در این مطالعه 0.4% در HbA1c) دو مداخله می خواهد ثابت کند که مداخله جدیدتر بدتر از مداخله استاندارد نیست. در این مطالعه با در نظر حاشیه تفاوت عملکرد 0.4% در A1c در پی این بوده که نشان دهد که اگر دولاکلوتاید تا 0.4% در A1c نسبت به انسولین ضعیف تر هم عمل کند قابل جایگزینی بجای انسولین است و بدتر از انسولین نخواهد بود.

توضیحات زیر بخش روش های آماری بخش مواد و روش ها و یافته ها مبتنی بر آنها

- 1 متغیرها عددی نرمال با میانگین و انحراف معیار گزارش شدند؛ در جدول یک متغیرهای عددی مثل سن ، شاخص توده بدنی، وزن، طول مدت دیابت و ... بصورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند (در این مطالعه چون بیش از دو گروه وجود دارد برای مقایسه میانگین متغیرهای عددی نرمال از آنالیز واریانس باید استفاده شود اما با توجه به اینکه افراد به تصادف در گروه ها قرار گرفتند عملاً گروه ها از نظر متغیرهای پایه ای شبیه شده اند) اگر متغیرها توزیع غیر نرمال داشته باشند از آزمون غیرپارامتری کروسکال والیس استفاده می شود؛ متغیرهای متغیرهای غیر عددی مثل جنسیت، کشور بیمار و استفاده از داروها خوراکی کنترل قند خون با تعداد و درصد گزارش شده اند (اگر قرار بود رسماً تفاوتشان بین گروه ها مورد مقایسه قرار می گرفت با آزمون کای باید انجام می شد).
- 2 متغیر اصلی این پژوهش یعنی A1c چون تغییراتش در طول زمان ارزیابی شده است (این کار برای متغیر وزن نیز انجام شده است) از روش های خاصی برای تحلیل استفاده شده است (معمول ترین روش آماری ارزیابی تغییرات متغیرهای عددی در طول زمان در گروه ها و مقایسه این تغییرات بین گروه ها از Repeated measures ANOVA است و معادل آن با کارایی بالاتر Liner mixed effect models می باشد و اگر متغیرها توزیع غیرنرمال داشته باشند مثل نرخ هایپوگلیسمی (هایپوگلیسمی شدن/نشدن) از روش generalized estimating equation (GEE) استفاده کرده است.
- 3 توضیحات مربوط به efficacy: در انتهای 26 هفته از مداخله گروه دولاکلوتاید 1.5 نسبت به شروع مداخله باعث کاهش 18.5 و گروه 0.75 میلی گرم لوراکلوتاید باعث کاهش 14.5 در حالیکه انسولین باعث کاهش 12.7 میلی گرمی در A1c شده بودند. در انتهای هفته 26 نه تنها دولاکلوتایدهای 1.5 و 0.7 نابدتر (non-inferior) نبودند بلکه دارای برتری (superior) نسبت به انسولین در کاهش سطح A1c بودند زیرا اگر عملکردشان در کاهش

A1c تا 0.4% از انسولین ضعیفتر بود باز هم نابدتر در نظر گرفته می شدند و این در حالیست که در مقایسه با انسولین دولاکتوتاید 1.5 در انتهای هفته 26 باعث بطور متوسط 0.57% کاهش بیشتر (حداقل 0.4% و حداکثر 0.74 درصد کاهش بیشتر در A1c نسبت به انسولین شده) و گروه دولاکتوتاید 0.75 باعث کاهش بطور متوسط 0.18% (حداقل کاهش 0.01% و حداکثر 0.35% نسبت به انسولین شده است). (صفحه 238 ستون اول پاراگراف اول) در نمودار 1A هم این مورد آمده است.

4 در انتهای 52 هفته باز هم دولاکتوتاید 1.5 نه تنها نابدتر نبوده بلکه برتر مانده است چراکه بطور متوسط باعث کاهش بیشتر به اندازه 0.57% (حداقل 0.38% و حداکثر 0.77%) در A1c نسبت به انسولین شده است. اما در مورد دولاکتوتاید 0.75 نابدتر بوده و از حالت برتر خارج شده است زیرا حدبالای فاصله اطمینان تفاوت عملکرد آن نسبت به انسولین عدد مثبتی شده است یعنی کاهشی که در گروه انسولین در انتهای 52 هفته در A1c روی داده است 0.06% بیشتر از گروه دولاکتوتاید بوده است اما باز هم از حاشیه نابدتری یعنی 0.4% پایین تر بوده است و به همین دلیل حتی دوز 0.75 دولاکتوتاید نیز با توجه به حاشیه نابدتری در نظر گرفته شده قابل جایگزین شدن بجای انسولین می باشد زیرا نابدتر عمل نکرده در کمتر A1c.

5 استفاده از آزمون کای دوی دقیق فیشر برای مقایسه نسبت بیماران که $A1c < 7\%$ را در گروه ها تجزیه کرده اند حاکی از تفاوت هر دو دوز دولاکتوتاید با گروه انسولین در انتهای هفته 26 است و نسبت بیشتری از افراد بطور معنی دار در گروه های دولاکتوتاید این تارگت را نسبت به گروه انسولین تجربه کرده اند. (64.8% در گروه 1.5 و 52.8% در گروه 0.75 در حالیکه در گروه انسولین 40%) در م.رد تارگت های دیگر A1c نیز وضعیت مشابهی دیده می شود.

6 در مورد گلوکوز سرم ناشتا (FSG) در انتهای 26 هفته کاهش 2.35 واحدی در گروه دولاکتوتاید 1.5 اما در گروه 0.75 کاهش 1.71 واحدی اما کاهش به مراتب بیشتری در گروه انسولین به اندازه 2.59 واحد ملاحظه می کنیم که از گروه 0.75 دولاکتوتاید بطور معنی داری بیشتر است نتایج مشابهی برای این شاخص در انتهای هفته 52 بین یه گروه دیده شد.

7 در نمودار 2E تفاوت دو گروه دولاکتوتاید در خصوص متغیر self-monitored blood glucose (SMBG) نسبت به انسولین در مقاطع زمانی مختلف نشان داده شده است و مقطعی که با علامت # مشخص شده اند حاکی از تفاوت گروه های دولاکتوتاید با گروه انسولین می باشد.

8 در مورد تغییرات متغیر وزن در طول دوره مطالعه با استفاده مدل آماری Linear mixed effect که در نمودار 2F منعکس شده است ملاحظه می شود در هر دو گروه دولاکتوتاید کاهش دیده می شود اما در گروه انسولین افزایش دیده می شود.

9 در مورد عوارض تجربه شده که در جدول 2 آمده است نرخ بروز هایپوگلیسمی در دو گروه دولاکتوتاید از گروه انسولین پایین تر بوده و این پایین تر بودن در بیماران که با sulphonylureas یا با بودن متفورمین در طول 26 هفته مصرف کرده بودند در گروه دولاکتوتاید 1.5 برابر 1.59 و در گروه 0.75 برابر 1.61 در حالیکه برای گروه انسولین 3.34 پیامد به ازای هر بیمار در سال بوده که بطور آماری معنی داری بوده است.

دکتر آوات فیضی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان 27 11 97

