

Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial: www.thelancet.com Published online October 4, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32260-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32260-8)

در قالب یک کارآزمایی بالینی فاز دو (برای ارزیابی اثر بخشی دوزهای مختلف یک دارو انجام می شود) اثر بخشی و ایمنی چهار دوز (1 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg) LY3298176 ، و dulaglutide (1.5 mg) و دارونما به مدت ۲۶ هفته بر کنترل شاخص های قندی وتن سنجی بیماران دیابتی که با رژیم و فعالیت فیزیکی به قدر کافی دیابت آنها کنترل نشده بود مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت. پیامد اصلی مطالعه که بین شش گروه مداخله ای مورد مقایسه قرار گرفت عبارت بود از تغییر در شاخص HbA1c از شروع مداخله تا هفته ۲۶ ام و پیامدهای ثانویه مورد مقایسه بین گروه های مداخله ای عبارت بودند از تغییر در HbA1c در انتهای ۱۲ هفته ، وزن ، شاخص توده بدنی ، دور کمر ، شاخص های چربی خون و نسبت افراد که در اثر مداخلات سطح HbA1c آنها به زیر ۶/۵ یا ۷ درصد رسیده و نیز آنهایی که وزنشان به مقدار ۵ یا ۱۰ درصد کاهش یافته بود

توضیحات زیر بخش یافته ها

۱- ارزیابی ها هر چهار هفته یکبار انجام شده است بنابراین اندازه های مکرری از متغیرهای پاسخ (پیامدها) انجام شده است که رویکرد اصلی تحلیل داده هایی که این ساختار را دارند تحلیل واریانس اندازه های مکرر (repeated measure ANOVA) است که رویکرد کامل تر متناظر با آن در راستای تحلیل داده ها به روش Intention to treat روش linear mixed effect است که در هر دو روش می توان سه مولفه را آزمون نمود مولفه زمان که بر اساس آن می توان آزمون کرد که هر یک گروه های مداخله توانسته اند متغیری مثل HbA1c را بطور معنی داری تغییر دهند ، آزمون مقایسه عملکرد مداخلات که می توان بر اساس آن میانگین تفاوت عملکرد مداخلات در طول مداخله را مقایسه کرد و با آن نتیجه گیری کرد کدام مداخله موثرتر بوده است و مولفه time intervention interaction که با آن سیر تغییرات در متغیرهای مورد بررسی را می توان در طول زمان بین گروه ها با هم مقایسه کرد.

۲- در کارآزمایی های بالینی تحلیل ها بصورت per-protocol و intention to treat قابل انجام هستند که روش دوم نتایج قابل اعتمادتری را بدست می دهد در روش اول تحلیل فقط بر داده های

بدست آمده از کسانی که پروتکل مطالعه را تکمیل کرده اند انجام می شود اما در رویکرد دوم صرف نظر از اینکه فرد پروتکل را تکمیل کرده باشد یا نکرده باشد در گروهی که به آن تخصیص یافته بود در نظر گرفته خواهد شد حتی که به گروه مداخله دیگر وارد شده باشد و پیامدهای چنین افرادی در همین گروه محاسبه خواهد شد و از گروه **exclude** نمی شود رویکرد تعدیل یافته ای تحت عنوان **modified ITT** اخیراً به کار می رود که امکان **Exclude** کردن بنا به شرایط مختلف بعد از تخصیص یافتن به گروه های مداخله وجود دارد.

۳- در جدول یک متغیرهای پایه ای بیماران در شش گروه مداخله گزارش شده که متغیرهای عددی مثل سن، غلظت **HbA1c** و ... یا میانگین و انحراف معیار گزارش شدند و متغیرهای غیر عددی مثل جنسیت، نژاد و ... با تعداد و درصد گزارش شدند و با توجه به تخصیص تصادفی در شش گروه تفاوت معنی داری بین گروه ها از نظر این متغیرها وجود ندارد.

۴- در نمودار **A2** میانگین کاهش شاخص **HbA1c** را در دوزهای مختلف بعد از ۲۶ هفته مداخله نسبت به دارو نما نشان می دهد و در همه دوزها کاهش معنی داری نسبت به دارو نما دیده شده است برای مثال با رجوع به پاراگراف دوم از ستون یک صفحه ۶ ملاحظه می شود برای مثال برای دوز ۱۵ میلی گرم کاهشی به اندازه ۱/۸۹ درصد (حداقل ۱/۶۷ و حداکثر ۲/۱۱ درصد) بیشتر در گروه **LY3298176** نسبت به دارو نما در انتهای هفته ۲۶ دیده شده است.

۵- در نمودار **B 2** میانگین تغییرات **HbA1c** در شش گروه در طول ۲۶ هفته مداخله در هر یک از گروه منعکس شده و هر یک از آنها با دارو نما و **Dulaglutide 1.5 mg** نیز مقایسه شده اند برای مثال گروه ۱۵ میلی گرمی **LY3298176** منجر به کاهش ۲/۴ درصدی در **HbA1c** شده است که این میزان کاهش هم نسبت به دارو نما و نیز **Dulaglutide 1.5 mg** نیز بطور معنی داری بیشتر بوده است.

۶- در نمودار **2C** نیز درصد افرادی که در هر گروه در مورد شاخص **HbA1c** به سطح هدف (سه سطح نشان داده شده) رسیدند بین شش گروه مقایسه شده است برای مثال در مورد سطح کمتر از ۷ درصد بیشترین اثر بخشی را **LY3298176** با دوز ۱۰ داشته و پس از آن **LY3298176** با دوز ۱۵ و دارو نما کمترین درصد را دارا است.

۷- در جدول ۲ میانگین شاخص های گلیسمیک و تن سنجی در گروه های مختلف در ابتدای مطالعه و میانگین کاهش هر شاخص در انتهای مطالعه را در هر گروه نشان می دهد و گروه های مختلف با

دارونما و **Dulaglutide 1-5 mg** مقایسه شده اند برای متغیر قند خون ناشتا ملاحظه می شود در همه گروه ها غیر از دارونما کاهش اتفتق افتاده و بیشترین کاهش مربوط **LY3298176** با دوز ۱۰ است و براساس مقایسه با دو گروه کنترل یاد شده در بالا ملاحظه می شود گروه هایی که علامت های خاصی در کنار آنها است در سطوح مختلف معنی داری کاهش بیشتری را نسبت به دارونما و **Dulaglutide 1-5 mg** تجربه کرده اند.

۸- نمودار ۳ در مورد تغییرات وزن دقیقا مثل نمودار ۲ قابل تفسیر است.

دکتر آوات فیضی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - ۹۷-۸-۱۹