

**Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies: J Clin Endocrinol Metab 103: 2089–2099, 2018**

در قالب یک مطالعه مرور نظام مند و فرا تحلیل (systematic review and meta-analysis) بر روی ۴۷ مطالعه کارآزمایی بالینی که در آنها ۱۲۹۷ بیمار مبتلا به آکرومگالی اثر Somatostatin analogs (SSAs) بر شاخص های زیر (FPG), fasting plasma insulin, (HbA1c), glucose load (glucose levels after 2-hour oral glucose tolerance test), (HOMA-I), (HOMA-b), triglycerides, weight, or body mass index بررسی شده اند

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

۱- در مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب کردن نتایج مطالعات قبلی به یک نتیجه جامع در مورد یک موضوع مورد بررسی می رسند. علت اجرای مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل که از طریق آنها نتایج قاطع تری بدست می آید این است که تک مطالعات انجام شده هر یک ممکن است در مورد موضوع مورد بررسی نتایجی را بدست داده باشند که با هم تناقض دارند و بنابراین از طریق مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب اطلاعات همه آن مطالعات با هر نتیجه ای که داشته اند نتیجه کلی و قابل اعتماد تری بدست می آید. در این مقاله پژوهشگران با ترکیب اطلاعات مربوط مطالعات مختلف به اثر SSAs بر تغییرات سطوح شاخص های قندی، چربی و تن سنجی بیماران آکرومگالی پرداخته اند و بررسی کرده اند که آیا این دارو بر شاخص های یاد شده علاوه بر هورمون رشد نیز تاثیر دارد یا خیر.

۲- در فرایند اجرایی مرور نظام مند و فرا تحلیل که روند نسبتا یکسان و مشخصی دارد با مشخص کردن بازه زمانی که مطالعات در آن انتخاب شده اند (تا ژانویه ۲۰۱۷ مطالعات را وارد کرده اند) یک سری کلید واژه خاص و مرتبط که بتواند باعث بازیابی مرتبط ترین مقالات و مطالعات شود را در پایگاه های اطلاعاتی مثل (PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE) و.... جستجو می کنند و یک سری شرایط ورود و خروج برای مطالعاتی که باید وارد شوند در نظر می گیرند و مشخص می کنند که در مطالعات واجد شرایط چه اطلاعاتی باید استخراج شود که در تحلیل ها و گزارش به مخاطب ذکر شوند؛ در این متا آنالیز آنچه بعنوان پاسخ یا متغیر پیامد ثبت گردیده انواع شاخص های متابولیسم

گلوکوز، چربی و وزن و شاخص توده بدنی بوده است. برای ارزیابی اثر **SSAs** های مختلف آنها را در دو دسته کلی با دوزهای مختلف نیز مطالعات را دسته بندی کردند (( LAN \$90 mg; LAN \$30 mg; OCT \$30 mg; OCT ,30 mg, 90 mg)) و همچنین سه دسته از بیماران را بر حسب تاثیر پذیری در حوزه رشد را نیز بصورت بصورت کمتر از ۵۰ درصد، بین ۵۰ تا ۷۰ و بالای ۷۰ درصد دسته بندی کردند. این دسته بندی برای انجام متآنالیز زیر گروهی بوده که جداگانه بررسی شود علاوه بر کل بیماران در هر یک از این زیر گروه ها اثر **SSAs** های مختلف و **SSAs** در آنها بر شاخص های مورد بررسی چگونه بوده است. علاوه بر این اطلاعات دیگری مثل نام پژوهشگر، سال پژوهش،..... نیز از مطالعات وارد شده به متآنالیز ثبت گردیده است ، مطالعات استخراج شده معمولاً توسط دو پژوهشگر از نظر واجد شرایط بودن برای ورود مستقلاً مورد ارزیابی قرار می گیرند و در صورت عدم اتفاق نظر فرد سومی از تیم پژوهشی نسبت به تصمیم نهایی اقدام می کند. مطالعات نهایی شده برای ورود در این مرحله از نظر یک سری ملاک های سوگیری کیفیت سنجی می شوند پس از نهایی شدن مطالعاتی که واجد شرایط ورود به متآنالیز بودند با ترکیب داده هایی که در این مطالعات ارزیابی شده اند از طریق تحلیل های آماری اقدام به نتیجه گیری کلی می نمایند یعنی فرایند تحلیل های کمی یا همان متآنالیز انجام می شود. در مطالعاتی که در این متآنالیز وارد شده اند دو گروه در همگی وجود داشته گروهی که **SSAs** دریافت کرده و گروهی که دارونما دریافت کرده و این دو مورد مقایسه قرار گرفته اند چون متغیر پاسخ یک متغیر عددی است (شاخص های متابولیسم گلوکوز و چربی و تن سنجی) شاخص میانگین اختلافات استاندارد شده (**SMD**) یا اندازه اثر (**ES**) برای متغیرهای کمی استفاده شده است این شاخص تفاوت میانگین متغیرهای پاسخ یاد شده را بین دو گروه مداخله را منعکس می کند. اگر مقدار این شاخص منفی باشد یعنی میانگین یکی از گروه ها از دیگری از نظر شاخص های یاد شده پایین تر است و اگر فاصله اطمینان مربوطه عدد صفر را در بر نداشته باشد میانگین شاخص های یاد شده در دو گروه با هم تفاوت معنی دار خواهند داشت و اگر تفاوت عدد مثبتی شده باشد میانگین در گروه مداخله از کنترل بیشتر بوده. در متآنالیز با توجه به اینکه مطالعات مختلف با شرایط مختلف وارد می شوند ناهمگونی (**Heterogeneity**) آنها هم ارزیابی می شود از شاخص  $I^2$  استفاده می شود که اگر مقدار آن بیشتر از ۵۰ و گاهی بالای ۷۵ درصد باشد را نشانه ناهمگونی در نظر می گیرند و از آزمون **Q** ککران هم استفاده می شود که اگر **P-value** آن از ۰/۱ کمتر باشد برای پوشش ناهمگونی از رویکرد **random effect** استفاده می شود که اگر

ناهنجی نیز وجود نداشته باشد از رویکرد **fixed effect** استفاده می شود. سوگیری نشر (**publication bias**) با نمودار کیفی و نیز تست های اگر و بگ ارزیابی می شود. برای آنکه اثر تکی مطالعات بر نتایج کلی حاصل از متاآنالیز مشخص شود از تحلیل حساسیت استفاده می شود یعنی با خروجی هر دفعه یکی از مطالعات نتایج متا در عدم حضور آن ارزیابی می شود تا اثر بودن و نبودن این مطالعه بر نتایج مشخص شود. با متارگرسیون تعیین می شود کدام عوامل مخدوشگر بر نتایج بدست آمده تاثیر گذار بوده اند.

۳- نتایج متاآنالیز را در مورد **HbA1c** توضیح می دهم برای نمونه: این شاخص در ۳۱ مطالعه روی ۸۱۰ بیمار اندازه گیری شده بوده و به اندازه متوسط ۱۲ درصد (حداقل ۴ و حداکثر ۲۱ درصد) افزایش معنی دار داشته است (اندازه اثر عدد مثبتی است و فاصله اطمینان مربوطه هم عدد یک را در بر ندارد). مطالعات ترکیب شده از ناهمگونی بالایی برخوردارند مقدار شاخص  $I^2$  برابر ۹۴/۵ درصد بوده است. در تحلیل های زیر گروهی بر اساس نوع **SSAs** فقط در مصرف کنندگان **OCT** افزایش معنی داری در شاخص **HbA1c** به اندازه ۱۲ درصد (حداقل صفر و حداکثر ۲۵ درصد) و در بیمارانی که با **LAN** درمان شدند هر چند بطور متوسط افزایشی به اندازه ۹ درصد برآورد شده است اما چون فاصله اطمینان مربوط اثر برآورد شده عدد صفر را در بر دارد اثر معنی دار نبوده است. اثر **SSAs** بر **HbA1c** در بیماران چه بعنوان خط اول و چه بعنوان خط دوم درمان استفاده شده است معنی دار بوده و باعث افزایش معنی دار آن شده است. در نمودار جنگلی شماره ۲ بخش **A** اثر **SSAs** بر **HbA1c** نمایش داده شده است سه لوزی که اثرات کلی را در دو زیر گروه **LAN** و **OCT** و کل مطالعات نشان می دهند اگر لوزی خط صفر را قطع کرده باشد تفاوت بین گروه مداخله و کنترل از نظر شاخص مورد بررسی معنی دار نیست مثل اثر در **LAN** ها که معنی دار نبوده است و در زیر گروه **OCT** و کل نمونه ملاحظه می شود لوزی در بخش راست یعنی اعداد مثبت قرار گرفته و خط صفر را هم قطع نکرده که حاکی از افزایش معنی دار **HbA1c** در اثر استفاده **SSAs** ها بوده است.

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