

Review Article

## Comparison of Therapeutic Effects of Linagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A systematic Review and Meta-Analysis

Dehghan HR<sup>1</sup>, Mirzaei M<sup>1</sup>, Mirzaei E\*<sup>1</sup>, Moradei Asl E<sup>2</sup>, Ataiy A<sup>3</sup>, Mirzaei M<sup>4</sup>

1. Department of Health Technology Assessment, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2. Department of Public Health, School of Public Health, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Meshkin shahr of Health Center, Ardabil University of medical sciences, Ardabil, Iran

4. Department of Physical Education & Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +984532523535, Fax: +984532523331, E-mail: ebrahim6337@gmail.com

Received: Dec 22, 2017 Accepted: Mar 11, 2018

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Type 2 diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that is common throughout the world. Meta-analysis is a statistical technique in which the results of two or more independent studies, with similar objectives, are mathematically combined in order to improve the reliability of the results. The aim of this study was to compare the efficacy of metformin and linagliptin in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** To identify relevant studies, PubMed, ISI Web of Science, Embase, Cochran library, Scopus and Ovid databases were searched from January 2000 to August 2016. Mean difference (MD) with 95% confidence interval (CI) for efficacy were calculated and pooled analysis was performed using Stata V.12 and RevMan V.5.3 software.

**Results:** Four studies recruiting 1260 patients with DM (682 patients in group linagliptin and 578 patients in metformin group) were included in this study. The MD of HbA1C outcome of 0.5 mg linagliptin was effective (0.7295, % CI = 0.69 - 0.75). The MD of fasting blood sugar (FBS) test revealed that linagliptin was effective at 0.5mg (MD = 36.79, 95% CI = 35.20 - 38.38) and 5 mg (MD = 12.65, 95% CI = 2.68 to 22.63) doses.

**Conclusion:** Our results suggest that some doses of linagliptin versus metformin may be an effective treatment for DM2. However, the number of studies was limited, and further research is needed.

**Keywords:** Linagliptin; Metformin; Type 2 Diabetes; Safety; Treatment

## مقاله مروری

## مقایسه اثرات درمانی داروی لیناگلیپتین با متفورمین در درمان دیابت نوع ۲: مرور سیستماتیک و متآنالیز

حمیدرضا دهقان<sup>۱</sup>، مسعود میرزایی<sup>۱</sup>، ابراهیم میرزایی<sup>۱\*</sup>، اسلام مرادی اصل<sup>۲</sup>، امین عطایی<sup>۳</sup>، محبوبه میرزایی<sup>۴</sup>

۱. گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲. گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. مرکز بهداشت شهرستان مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: تلفن: ۰۴۵۳۲۵۲۳۵۳۵، فاکس: ۰۴۵۳۲۵۲۳۳۳۱، پست الکترونیک: ebrahim6337@gmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیکی است که در سراسر جهان شایع است. متآنالیز یک روش آماری است که در آن نتایج دو یا چند مطالعه مستقل با اهداف مشابه به صورت ریاضی ترکیب شده اند تا قابلیت اطمینان نتایج را افزایش دهند. هدف از این مطالعه، مقایسه اثربخشی داروی لیناگلیپتین و متفورمین در بیماران با دیابت نوع ۲ بود.

**روش کار:** برای شناسایی مطالعات مرتبط پایگاه های اطلاعاتی PubMed, ISI Web of Science, Embase, Cochran library, Scopus and Ovid از ژانویه ۲۰۰۰ تا آگوست ۲۰۱۶ مورد جستجو قرار گرفتند. تفاوت میانگین ها با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CIs) برای بررسی اثربخشی محاسبه گردید و تجزیه و تحلیل تلفیقی با نرم افزار Stata (نسخه ۱۲) و RevMan (نسخه ۵/۳) انجام شد.

**یافته ها:** چهار مطالعه شامل ۱۲۶۰ بیمار مبتلا به دیابت (۶۸۲ بیمار در گروه دارویی لیناگلیپتین و ۵۷۸ بیمار در گروه دارویی متفورمین) در این مطالعه قرار گرفتند. در بررسی تفاوت استاندارد شده میانگین ها (MD = ۰/۷۲, ۹۵٪ CI = ۰/۶۹ - ۰/۷۵) در آزمون هموگلوپین گلیکوزیله داروی لیناگلیپتین در دوز ۰/۵ میلی گرم اثربخش تر بود. در آزمون قند خون ناشتا تفاوت استاندارد شده میانگین ها نشان داد داروی لیناگلیپتین در دوز ۰/۵ میلی گرم (MD = ۳۶/۷۹, ۹۵٪ CI = ۳۵/۲۰ - ۳۸/۳۸) و MD = ۳۶/۷۹ و ۵ میلی گرم (MD = ۱۲/۶۵, ۹۵٪ CI = ۲/۶۸ - ۲۲/۶۳) مؤثرتر بود.

**نتیجه گیری:** اگرچه نتایج نشان داد که برخی از دوزهای داروی لیناگلیپتین در مقایسه با متفورمین ممکن است درمان مناسبی برای بیماران باشد، با این حال تعداد مطالعات انجام شده محدود بوده و نیاز به انجام تحقیقات بیشتری می باشد.

**واژه های کلیدی:** لیناگلیپتین، متفورمین، دیابت نوع ۲، ایمنی، درمان

پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۲۰

دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۰۱

### مقدمه

مبتلایان به دیابت در سال ۲۰۰۰ حدود ۱۷۱ میلیون نفر بوده که در صورت عدم به کارگیری راهبردهای مناسب، پیشگیری و درمان، این میزان در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر افزایش خواهد یافت [۱]. شیوع

سازمان بهداشت جهانی دیابت را شایع ترین بیماری غدد در جهان می داند که سالانه عامل ۴ میلیون مرگ در جهان است براساس آمار این سازمان، تعداد

این بیماری در منطقه خاورمیانه از جمله ایران حدود ۹/۷ درصد بوده و این روند روز به روز در حال افزایش است. از هر ۲۰ ایرانی یک نفر به دیابت مبتلا است و نیمی از این تعداد نمی‌دانند که دیابت دارند. هر ۱۰ ثانیه یک نفر در جهان به دلیل عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، جان خود را از دست می‌دهد. هر ۳۰ ثانیه یک نفر در جهان به علت عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، پای خود را از دست می‌دهد. دیابت نوع ۱<sup>۲</sup> نوعی اختلال سوخت و ساز بدن است و باعث می‌گردد تا سلول‌های عضلات، کبد و چربی به طور مؤثری نتوانند از انسولین برای عملکرد خود استفاده کنند [۲]. به این معنی که بدن فرد مبتلا انسولین تولید می‌کند و حتی ممکن است غلظت انسولین در خون از مقدار معمول آن نیز بیشتر باشد اما گیرنده‌های یاخته‌ای فرد نسبت به انسولین مقاوم شده و در حقیقت نمی‌گذارند انسولین وارد سلول‌ها شده و اعمال طبیعی خود را انجام دهد [۳]. علل متعددی برای این وضعیت وجود دارد، مکانیزم‌های جزئی بروز این وضعیت شناخته نشده است ولی مشخص است که تخریب اتوایمیون نقش‌ی در بروز این بیماری ندارد [۴]. همچنین، در دیابت، سرعت و توانایی بدن در استفاده و سوخت و ساز کامل گلوکز کاهش می‌یابد از این رو میزان قند خون افزایش یافته که به آن هایپرگلیسمی می‌گویند. وقتی این افزایش قند در دراز مدت در بدن وجود داشته باشد عوارض میکروواسکولار دیابت یا تخریب رگ‌های بسیار ریز در بدن ایجاد می‌شود که می‌توانند اعضای مختلف بدن همچون کلیه، چشم و اعصاب را درگیر کنند. از سوی دیگر دیابت با افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط مستقیمی دارد. لذا غربالگری و تشخیص زودرس این بیماری در افراد با خطر بالا می‌تواند در پیشگیری از این عوارض مؤثر باشد. تشخیص و همچنین غربالگری دیابت با انجام آزمایش قند خون میسر است [۵]. بیماران دیابتی

نیازمند به درمان هستند و باید روش درمانی متناسب با شرایط زندگی و مرحله بیماری فرد انتخاب گردد. روش‌های درمانی دو هدف را دنبال می‌کنند، کاهش علائم یا برطرف ساختن آنها و کنترل قند خون، متوقف ساختن عوارض دراز مدت و افزایش طول عمر بیماران [۶]. درمان دارویی یکی از راه‌های اجتناب ناپذیر در درمان این بیماران محسوب می‌شود. داروهای ضد دیابت، داروهایی هستند که برای پایین آوردن گلوکز در بیماری دیابت استفاده می‌شوند. به جز انسولین همه این داروها از جمله اگزوناتید<sup>۲</sup>، لیراگلوتاید<sup>۳</sup> و پراملینتاید<sup>۴</sup> خوراکی هستند و بنابراین با اسامی داروهای هایپوگلیسمیک خوراکی یا ضد هایپرگلیسمی خوراکی نیز نامیده می‌شوند. تفاوت‌های اساسی بین داروهای ضد دیابت وجود دارد و انتخاب هر یک بر اساس ماهیت و مرحله بیماری است [۷]. داروی متفورمین<sup>۵</sup> نیز به عنوان یکی از داروهای مهم و پر کاربرد در درمان بیماران دیابت نوع ۲، سال‌ها است که مورد استفاده قرار می‌گیرد. متفورمین از طریق کاهش گلوکونئوژنز و افزایش مصرف محیطی گلوکز اثر می‌کند. از آنجا که تنها در حضور انسولین اندوژن مؤثر می‌باشد تنها در افرادی مؤثر است که بخشی از سلول‌های پانکراس آنها سالم باشد [۸،۹]. تصور می‌شود که متفورمین تعداد و یا قدرت اتصال انسولین به گیرنده‌های غشاء سلول، بویژه گیرنده‌های محیطی را افزایش می‌دهد [۱۲-۱۰]. پژوهش‌های انجام شده ایمنی و اثربخشی متفورمین را بر کاهش میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)<sup>۶</sup>، وزن، مرگ و میر قلبی-عروقی نشان دادند [۱۳]. با این حال، هیچکدام از داروهای مورد استفاده اثرات طولانی مدت نداشته و نتوانسته اند بهبود دائمی و رضایت بخشی ایجاد نمایند [۱۳]. در

<sup>2</sup> Exenatide

<sup>3</sup> Liraglutide

<sup>4</sup> Pramlintide

<sup>5</sup> Metformin

<sup>6</sup> Glycated Hemoglobin (Hemoglobin A1c)

<sup>1</sup> Type 2 Diabetes Mellitus (DM)

ایمنی دو داروی متفورمین و لیناگلیپتین، جهت انتخاب شیوه مناسب درمان برای بهبود شرایط بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

### روش کار

برای شناسایی مطالعات مرتبط با موضوع، پایگاه‌های Ovid، Scopus، libraryCochran، Pubmed و از ژانویه ۲۰۰۰ تا آگوست ۲۰۱۶ مورد بررسی قرار گرفت. همچنین جستجوی دستی در سایت‌های ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده<sup>۶</sup> مانند Clinical Trial، Trial register و همچنین کنگره‌های بین المللی مربوط به دیابت و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) صورت گرفت. در پژوهشگر گوگل<sup>۷</sup> یک هشداردهنده<sup>۸</sup> ایجاد شد تا چنانچه در حین اجرای مطالعه مقالات جدیدی منتشر گردید مورد بررسی قرار گیرد. لیست منابع مقالات اصلی نیز که نهایتاً وارد مطالعه شد، بررسی گردید. برای جستجو، کلید واژه‌ها بر اساس Mesh استفاده شد. استراتژی جستجو به صورت زیر بود:

- #1 Linagliptin
- #2 Sitagliptin Phosphate
- #3 Tradjenta
- #4 Trajenta
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 Metformin
- #7 Dimethylbiguanidine
- #8 Glucophage
- #9 Metformin Hydrochloride
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 Type 2 diabetes
- #12 Type 2 Diabetes Mellitus
- #13 Diabetes Mellitus
- #14 Diabetes
- #15 #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16 #5 AND #10 AND #15

همچنین کنفرانس‌های مرتبط با بیماری دیابت و فهرست منابع مقاله‌های شناسایی شده برای یافتن مطالعات بیشتر مورد بررسی قرار گرفت. در

این راستا داروی لیناگلیپتین<sup>۱</sup> داروی جدیدی است که برای درمان دیابت نوع ۲ معرفی گردیده و در سال ۲۰۱۱ از سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>۲</sup> (FDA) مجوز استفاده را برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اخذ نمود [۷]. لیناگلیپتین یک مهارکننده آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز تیپ ۴ (DDP-4)<sup>۳</sup> است که این آنزیم باعث کاهش پپتید شبه گلوکاغون (GLP-1)<sup>۴</sup> وابسته به گلوکز می‌شود. این هورمون در پانکراس باعث تحریک سلول‌های بتا شده و سبب افزایش قند خون در بدن بیمار می‌گردد. بنابراین این دارو باعث تحریک انسولین وابسته به گلوکز شده و سطوح گلوکاغون در گردش خون را کاهش می‌دهد [۱۶-۱۴]. فرانکو و همکاران در بررسی مروری اثر لیناگلیپتین بر کنترل قندخون و قابلیت تحمل در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، شواهدی را مبنی بر کاهش متوسط در HbA1c و قندخون ناشتا (FPG)<sup>۵</sup> و بهبود دیابت پس از ۱۲-۲۴ هفته بدست آوردند [۱۷]. پژوهش تراواکی و همکاران نشان دهنده اثربخشی لیناگلیپتین بعنوان ضد دیابت مهارکننده پپتیداز ۴ در بیماران دیابت نوع ۲ تحت شرایط همودیالیز بود [۱۸]. در مطالعه جفری ترکیب درمانی (متفورمین و لیناگلیپتین) در بیماران دیابت نوع ۲ بخوبی تحمل شد و کنترل قندخون در مقایسه با تک درمانی بهبود قابل توجهی داشت. اما اظهار داشتند که این ترکیب برای هر بیماری مناسب نیست و بر پایه شواهد، لیناگلیپتین همراه با متفورمین می‌تواند بعنوان درمان اولیه برای بسیاری از بیماران با دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود [۱۹]. با این حال، در اثرات درمانی و جانبی داروی لیناگلیپتین نسبت به اولین داروی مورد استفاده بیماران (متفورمین) اختلاف نظر وجود دارد، لذا هدف از انجام این تحقیق مقایسه اثربخشی و

<sup>1</sup> Linagliptin

<sup>2</sup> Food and Drug Administration (FDA)

<sup>3</sup> Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor

<sup>4</sup> Glucagon-Like Peptide-1

<sup>5</sup> Fasting Plasma Glucose

<sup>6</sup> Randomized Controlled Trial

<sup>7</sup> Google Scholar

<sup>8</sup> Alert

جستجوی مطالعات محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد. نتایج جستجوها بر اساس راهنمای PRISMA گزارش شد [۲۰].

اجزای سوال ساختار یافته (PICO) بصورت: جمعیت (P): بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مداخله (I): داروهای لیناگلیپتین، مقایسه (C): با متفورمین، پیامد (O): پیامد اثرات درمانی: کاهش میزان HbA1c بیماران، کنترل میزان قند خون ناشتا در بیماران، کاهش میزان قندخون دوساعته در بیماران، نوع مطالعه (D): کارآزمایی بالینی، در نظر گرفته شد.

**معیارهای ورود و خروج مطالعه در مرحله اول (بر اساس عنوان و چکیده)**

**جمعیت:** مطالعاتی که سایر بیماری‌های غیر مرتبط را بررسی کرده باشند حذف می‌شوند.

**مداخله:** مطالعاتی که مداخله مورد نظر را نداشته باشند حذف می‌شوند.

**مقایسه:** مطالعاتی که گروه مقایسه مورد نظر ما را بررسی نکرده اند از مطالعه حذف می‌شوند.

**پیامد:** مطالعاتی که پیامدهایی غیر مرتبط با مطالعه ما را بررسی کرده باشند از مطالعه حذف می‌شوند.

**طراحی:** انواع دیگر مطالعات جز مطالعات مورد نظر ما حذف می‌شوند.

**معیارهای ورود و خروج مطالعه در مرحله دوم (بر اساس مطالعه متن کامل)**

**جمعیت:** مطالعاتی که جهت بررسی انواع دیگر داروها غیر از داروهای مورد نظر ما در دیابت نوع ۲ بکار رفته اند از مطالعه حذف می‌شوند. همچنین مطالعاتی که روی گونه‌های دیگر غیر از انسان انجام شده است از مطالعه حذف می‌شوند.

**مداخله:** مطالعاتی که از بیمارانی استفاده کرده اند که مبتلا به بیماری‌های دیگری هستند و می‌تواند بر پیامد مطالعه ما تأثیر گذار باشد حذف می‌شوند.

**مقایسه:** سایر مقایسه‌ها غیر از مقایسه‌های مورد نظر در این مطالعه.

**طراحی:** مطالعاتی که روایی نامناسب دارند یا از روش نامناسبی جهت طراحی مطالعه استفاده کرده اند و دارای سوگیری‌های مشهود هستند از مطالعه حذف می‌شوند. در نهایت مطالعاتی که دارای دو بازوی لیناگلیپتین و متفورمین بودند وارد متآنالیز شدند.

#### پیامدها

بررسی اثربخشی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین، تأثیر آن بر آزمون HbA1c به عنوان پیامد اولیه و بررسی اثربخشی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین، تأثیر آن بر آزمون FPG به عنوان پیامد ثانویه در این مطالعه انتخاب گردید.

#### استخراج اطلاعات

بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعات، دو جستجوگر به صورت مستقل عنوان و چکیده مطالعات را بررسی نمودند. در نهایت مطالعاتی که انتخاب شدند وارد متآنالیز گردیدند. هر جا که بین دو جستجوگر اختلافی پیش می‌آمد، از نفر سوم به عنوان داور استفاده شد و با بحث و گفتگو اختلاف حل می‌شد. متغیرهایی شامل: نام نویسنده اول، سال انتشار مطالعه، سن افراد، حجم نمونه، میزان BMI، و مقادیر اولیه HbA1c و FPG از مطالعات استخراج شد.

#### ارزیابی کیفی

برای ارزیابی مطالعات وارد شده از "Risk of bias" Cochrane Collaboration استفاده شد [۲۱]. همچنین برای ارزیابی کیفیت مقالات RCT از معیار جداد استفاده شد [۲۲]. این معیار شامل آیتم‌های تصادفی، کورسازی و انصراف می‌باشد. نمرات در این معیار بین ۱ تا ۵ می‌باشد که بر اساس متدولوژی به آنها امتیاز تعلق می‌گیرد.

#### روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای محاسبه اثربخشی از شاخص اثر تفاوت استاندارد شده میانگین‌ها (MD) استفاده شد. نتایج بر اساس مدل تصادفی و با فاصله اطمینان ۹۵٪ گزارش شد. مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ به عنوان مقدار معنادار

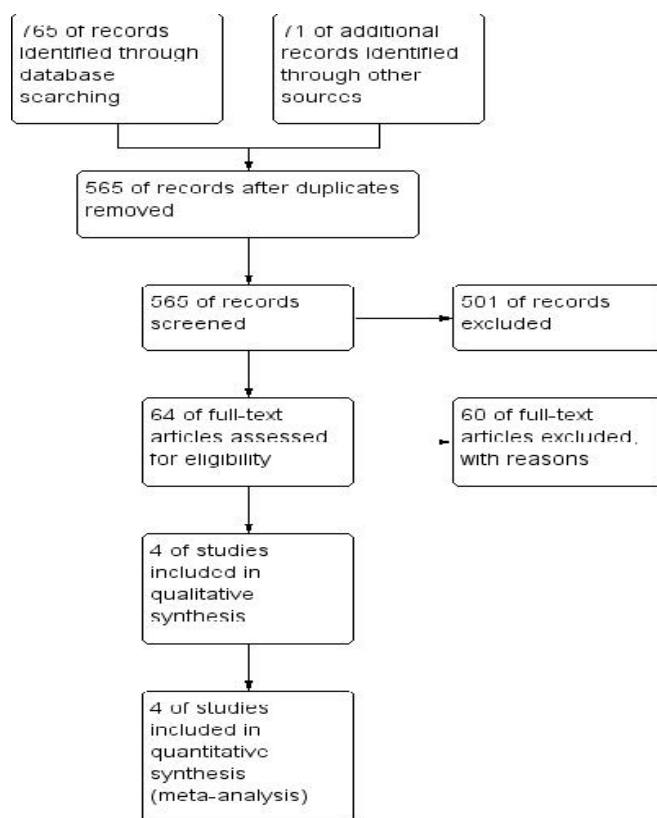
آماري در نظر گرفته شد. تست‌های آماری I2 و Q-test برای ارزیابی ناهمگنی بین مطالعات مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به اینکه برای ارزیابی سوگیری در انتشار مطالعات نباید کمتر از ده مطالعه باشد، قادر به ارزیابی تورش در انتشار نشدیم. داده‌های مطالعات وارد نسخه ۱۲ نرم افزار Stata<sup>۱</sup> و نسخه ۵/۳ نرم افزار RevMan<sup>۲</sup> شده و مورد تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در جستجوی اولیه ۸۳۶ مقاله واجد شرایط بودند که از این تعداد، ۲۷۱ مطالعه تکراری بود. عنوان ۵۶۵ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و ۵۰۱ مطالعه ای که در ارتباط با موضوع این مطالعه نبودند حذف شدند. متن ۶۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت ۴ مطالعه برای متاآنالیز انتخاب شدند (۲۳-۲۶). شکل ۱ فلوجارت PRISMA را برای انتخاب مقالات نشان می‌دهد.

<sup>1</sup> StataCorp LP, College Station, TX

<sup>2</sup> Copenhagen, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2015



شکل ۱. روند بررسی و یافتن مطالعات

مطالعات وارد شده بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۵ انجام شده بود. جدول ۱ مشخصات مطالعات را نشان می‌دهد.

در مجموع تعداد شرکت کنندگان در مطالعات وارد شده، ۱۲۶۰ نفر (۶۸۲ نفر در گروه داروی لیناگلپتین و ۵۷۸ نفر در گروه داروی متفورمین) بودند.

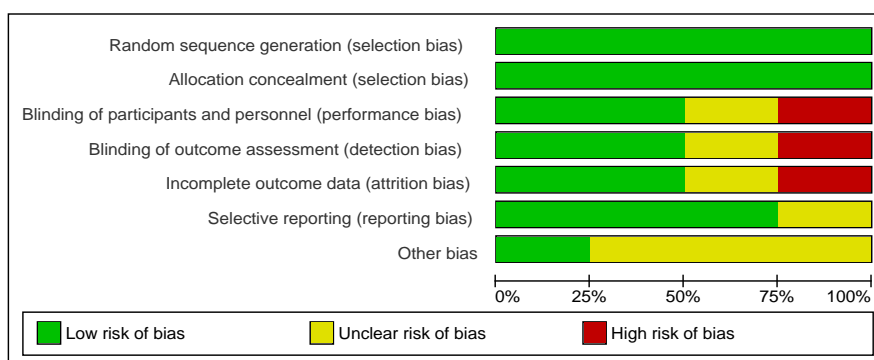
جدول ۱. مشخصات مطالعات وارد شده به متآنالیز

	YEAR	Number of Participants	Age	BMI	Hb A1C	FPG
<b>NCT00328172</b>	2014					
Ling 0.5 mg		58	58±9.4	30.9±3.8	8.2±0.62	185.2±34
Ling 2.5 mg		57	59.8±10.3	31.5±4.5	8.4±0.80	191.9±37.8
Ling 5 mg		55	56.6±9.6	31.2±4.3	8.4±0.80	188.7±40.1
Met		65	53.7±10.7	31.2±4.8	8.3±0.64	193.9±41.9
<b>NCT00798161</b>	2013					
Ling 5 mg		142	56.2±10.8	28.95±4.67	8.70±0.97	195.3±50.2
Met		144	52.9±10.4	28.92±4.83	8.66±0.90	191.2±46.9
<b>NCT01708902</b>	2015					
Ling 5 mg		147	50.8±10.5	N/A	N/A	N/A
Met		145	52.1±9.6	N/A	N/A	N/A
<b>Ross et al.</b>	2012					
Ling 2.5 mg		223	58.7±9.9	29.77±5.23	7.96±0.78	164.1±41.8
Met		224	58.4±10.6	29.55±4.95	7.98±0.72	165.8±35.1

Met: Metformin, Ling: Linagliptin

جدول ۲ نتایج بررسی کیفیت مطالعات بر اساس معیار جاداد را نشان می‌دهد.

ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده ارزیابی کیفیت چهار مطالعه ای که وارد آنالیز شدند از طریق “Risk of bias” Cochrane Collaboration صورت گرفت که در شکل ۲ نشان داده شده است.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
NCT00328172	+	+	?	-	+	+	?
NCT00798161	+	+	-	?	+	+	+
NCT01708902	+	+	+	+	?	+	?
Ross	+	+	+	+	-	?	?

شکل ۲. ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده در متا آنالیز

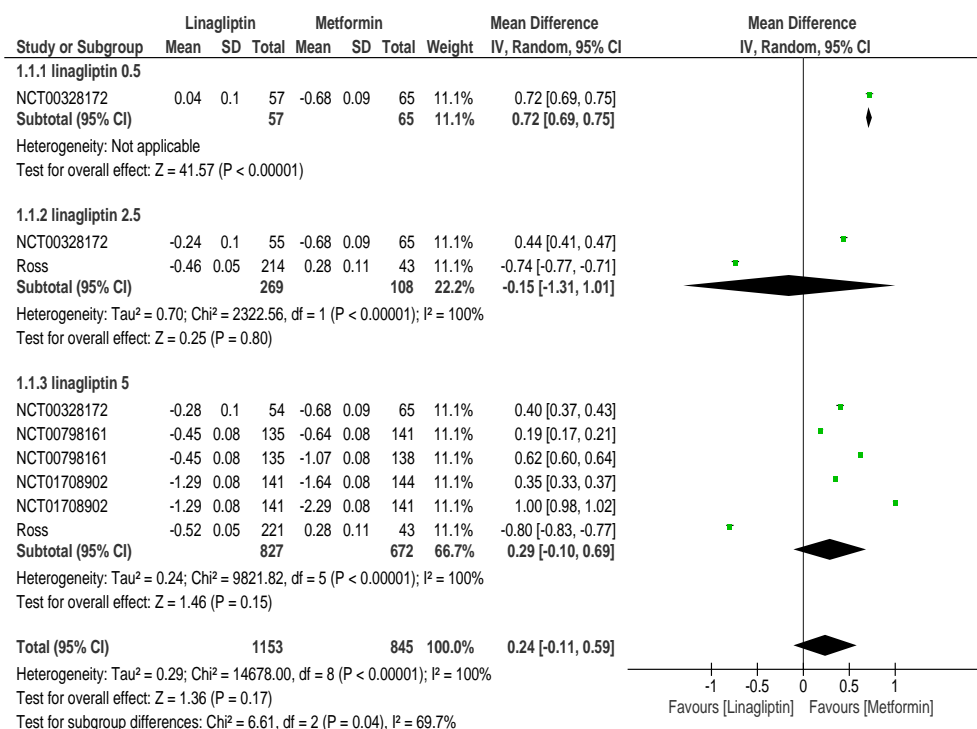
جدول ۲. ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده بر اساس معیار جداد

نام نویسنده اول	سال انتشار	تصادفی سازی	کورسازی	شفافیت نتایج	امتیاز
NCT00328172	2014	2	1	1	4
NCT00798161	2013	2	1	1	4
NCT01708902	2015	2	1	1	4
Ross	2012	2	1	1	4

پیامد اولیه: بررسی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین، تأثیر آن بر پیامد HbA1c شکل ۳ اثر بخشی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین در تأثیر آن بر آزمون HbA1c را نشان می‌دهد. این آزمون، برای دوز ۰/۵ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان تفاوتی بین دو داروی لیناگلیپتین و متفورمین در مورد اثر بخشی پیامد HbA1c مشاهده نشد.

به قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان تفاوتی بین دو داروی لیناگلیپتین و متفورمین در مورد اثر بخشی آزمون HbA1c مشاهده نشد. برای دوز ۵ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان تفاوتی بین دو داروی لیناگلیپتین و متفورمین در مورد اثر بخشی آزمون HbA1c مشاهده نشد. برای دوز ۲/۵ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین

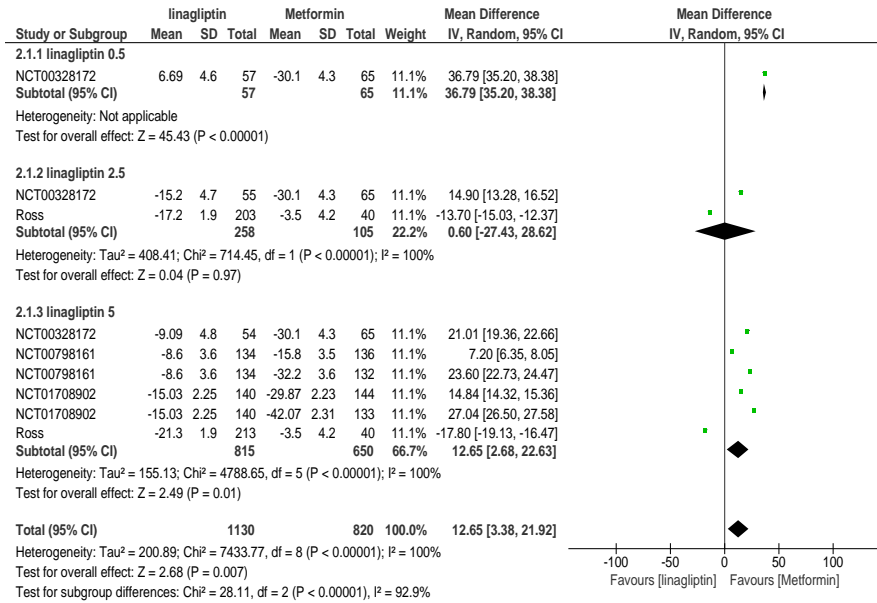




شکل ۳. فارست پلات داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین در تأثیر آن بر پیامد HbA1c

متفورمین (MD=0.60 (95% CI= -27.43 to 28.6) با توجه به قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان تفاوتی بین دو داروی لیناگلیپتین و متفورمین در مورد اثربخشی آزمون FPG مشاهده نشد. برای دوز ۵ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین (MD=12.65(95% CI=2.68 to 22.63) با توجه به قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان داروی لیناگلیپتین در مقایسه با متفورمین در مورد آزمون FPG اثربخش تر است.

**پیامد ثانویه: بررسی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین تأثیر آن بر پیامد FPG**  
شکل ۴ اثربخشی داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین در تأثیر آن بر آزمون FPG را نشان می‌دهد. برای دوز ۵/۰ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین توجه به قرار گرفتن صفر در این فاصله اطمینان داروی لیناگلیپتین در مقایسه با متفورمین در مورد آزمون FPG اثربخش تر است. برای دوز ۲/۵ میلی گرم داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی



شکل ۴. فارست پلات داروی لیناگلیپتین در مقایسه با داروی متفورمین در تأثیر آن بر پیامد FPG

### بحث و نتیجه گیری

هر ساله تعداد بسیار زیادی از مردم جهان به بیماری دیابت نوع ۲ مبتلا می‌شوند. هزینه‌های ناشی از این بیماری مخارج زیادی بر اقتصاد کشورها تحمیل می‌کند. با توجه به محدودیت منابع موجود جهت تأمین نیازهای بهداشتی درمانی، برنامه‌ریزی دقیق برای استفاده از این منابع مالی برای سایر بخش‌های یک کشور امری ضروری به نظر می‌رسد. درمان بیماران دیابتی نقش مهمی در کاهش هزینه‌های درمانی بیماران و سلامت یک کشور ایفا می‌کند.

مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثربخشی دو داروی متفورمین و لیناگلیپتین در درمان بیماران دیابتی نوع ۲ بصورت مرور سیستماتیک و متآنالیز انجام گرفت. پس از بررسی مطالعات مختلف در نهایت چهار مقاله انتخاب شدند. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در خصوص آزمون HbA1c، بین دو داروی متفورمین و لیناگلیپتین تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید. اما در خصوص آزمون FPG نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که داروی لیناگلیپتین اثربخش تر است. به نظر می‌رسد آزمون

### FPG آزمون ارجح برای تشخیص دیابت در کودکان و

بزرگسالان غیرباردار است.

مطالعات پاراتو و همکاران نشان دادند که استفاده از داروی لیناگلیپتین در مقایسه با پلاسبو در مورد آزمون FPG موثر بوده است. [۲۷]. در مطالعات وارد شده به این متآنالیز، اطلاعات مناسبی در خصوص شرایط بیماران و ویژگی‌هایی که بتواند بهتر این ارزیابی و مقایسه را نشان دهد، در دسترس نبود. استفاده از داروی لیناگلیپتین باعث بهبود آزمون FPG شده است و می‌تواند برای بیماران دیابتی نوع ۲ مناسب باشد.

در مطالعاتی که به ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروی لیناگلیپتین به صورت تک درمانی و یا در ترکیب با سایر داروهای خوراکی ضد دیابتی مورد استفاده قرار گرفته است، این دارو موجب بهبود FPG، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و میزان گلوکز بعد غذا<sup>۱</sup> شده است. در بیمارانی که داروی لیناگلیپتین را دریافت نموده اند بهبود معناداری مشاهده شده است. همچنین عوارض این دارو در مطالعات مختلفی شبیه به دارونما بوده است. روی هم رفته با توجه به نتایج مطالعات مختلف، داروی لیناگلیپتین در بیماران مبتلا به

<sup>1</sup> Postprandial Glucose

ولی می‌تواند روی نتایج اثرگذار باشد. داده‌های مطالعات مذکور امکان تحلیل اثربخشی بر حسب جنسیت را محدود نموده بود، تعداد مطالعات وارد شده برای متآنالیز کم بود و همین امر امکان انجام متارگرسیون و بررسی سوگیری در انتشار را فراهم نکرد. نتایج این مطالعه نشان داد که داروی لیناکلپتین در مقایسه با داروی متفورمین، بر آزمون FPG مؤثرتر است. هرچند برای قضاوت در مورد اثربخش بودن هر کدام از این دو دارو در مقایسه با هم نیاز به انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

### تشکر و قدر دانی

مقاله حاضر حاصل بخشی از نتایج پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد ارزیابی فناوری سلامت در دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد بود که با کد رهگیری 2343500 در سامانه ملی ثبت پایان‌نامه (ایران‌داک) به ثبت رسیده است.

دیابت نوع ۲ مؤثر و بی‌خطر است. در بیماران دارای اختلالات کلیوی، بدون نیاز به تنظیم دارو، لیناکلپتین یک گزینه ارزشمند برای درمان این نوع بیماران دیابتی محسوب می‌شود [۲۹،۲۸]. مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی بود که می‌توان به برخی از آنها اشاره نمود: مطالعاتی که وارد متآنالیز شده‌اند، در سطح‌های مختلفی از آزمایش بالینی تصادفی انجام شده است مثل سطوح یک کارآزمایی بالینی که خود می‌تواند باعث ایجاد سوگیری در انتخاب شود، وجود هتروژنیته بالای مشاهده شده که می‌تواند ناشی از تفاوت در متدولوژی مطالعات باشد. حجم نمونه پایین، که برای بیان نتایج دقیق‌تر نیاز به انجام مطالعات بیشتری است، این حجم نمونه کم می‌تواند بر روی آستانه اثربخشی اثرگذار باشد [۳۰]. کیفیت مطالعات مورد استفاده در این متآنالیز نیز می‌تواند روی نتایج بدست آمده تأثیرگذار باشد، برخی مطالعات با توجه به ارزیابی کیفیت مقالات دارای کیفیت پایینی بودند، هرچند از آنالیز حذف نشدند

### References

- 1- Aghamollaei T, Eftekhari H, Mohammad K, Nakhjavani M, Shojaezadeh D, Ghofranipour F, et al. Effects of a health education program on behavior, HBA1c and health-related quality of life in diabetic patients. *Acta Medical Iranica* 2005; 43(2): 89-94.
- 2- Tsirova S, Katsaros F, Bargiota A, Polyzos SA, Arapoglou G, Koukoulis GN. Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a Greek adult population. *Hormones*. 2016 Jan-Mar 15 (1):88-98.
- 3- Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999 Jul; 145 (1):33-43.
- 4- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2006 Aug; 29 (8):1963-72.
- 5- Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan; 348 (5):383-93.
- 6- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*. 2013 Apr; 36 (4):1033-46.
- 7- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34(Suppl 1): S11-S61.
- 8- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005 Jun 2; 330 (7503):1304-5.

- 9- Correia S, Carvalho C, Santos MS, Seiça R, Oliveira CR, Moreira PI. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2008 Nov 1;8 (13):1343-54.
- 10- Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol*. 2009 Feb ;27 (4):504-10.
- 11- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108 (8):1167-74.
- 12- Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13 (6):527-37.
- 13-Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jun;164 (11):740-51.
- 14- Eli Lilly and company. FDA approves first-in-class Glyxambi (empagliflozin/linagliptin) tablets for adults with type 2 diabetes. Press release. February 2 [Online]. Available: <http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137386>. Accessed February 25, 2015.
- 15- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2015 Jan ;38 (1):140-9.
- 16- DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes care*. 2015 Mar; 38 (3):384-93.
- 17- Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14 (8):694-708.
- 18- Terawaki Y, Nomiyama T, Takahashi H, Tsutsumi Y, Murase K, Nagaishi R, et al. Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 May ;7:44.
- 19- Freeman JS. A physiologic and pharmacological basis for implementation of incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2010 Dec; 85 (12 Suppl): S5-S14.
- 20- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009 Jul;6 (7):e1000100.
- 21- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct ;343:d5928.
- 22- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.
- 23- Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2012 Sep;28 (9):1465-74.
- 24- Ingellheim B. Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) Plus Metformin in Type 2 Diabetes, Factorial Design [Online]. 2013: Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00798161?term=NCT00798161&rank=1>.
- 25- Boehringer I, Eliil, & Company. Study to Compare the Efficacy and Safety of Administration of the Fix Dose Combination of Linagliptin Plus Metformin in Drug naïve Type 2 Patients [Online]. 2015: Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708902?term=NCT01708902&rank=1>.
- 26- Boehringer I, Study CHair & Boehringer I. Efficacy and Safety of 3 Doses of BI1356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients, NCT00328172 [Online]. 2014: Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00328172?term=NCT00328172&rank=1>.

- 27- Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jul;13 (7):653-61.
- 28- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Mar;13 (3):258-67.
- 29- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13 (1):65-74.
- 30- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson AN, Hanscom B, Skinner JS, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA.* 2006 Nov ;296 (20):2441-50.