

## اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی در درمان بیماران با دیابت نوع دو: یک مرور نظام‌مند و متآنالیز

مهدی جعفری سیریزی<sup>۱</sup>، فاطمه ادیب<sup>۲</sup>، علی کبیر<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۳/۰۸ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۰/۱۷

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** دیابت نوع دو یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن است که با مقاومت انسولینی و افزایش میزان قند خون همراه است و بر روی ابتلا، مرگ‌ومیر، و کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد. این مطالعه باهدف بررسی ایمنی و اثربخشی درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام گرفت.

**مواد و روش کار:** یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Cochrane، Embase، Scopus و Web of Science تا سال ۲۰۲۱ انجام گرفت. ابزار متآنالیز کاکران برای ارزیابی کیفیت مطالعات استفاده شد. متآنالیز با استفاده از نرم‌افزار RevMan نسخه ۵.۳ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** نه مطالعه با جمعیت ۵۶۷۵ بیمار وارد مطالعه شدند. نتایج مطالعه نشان داد که به‌استثنای مقایسه دوزهای ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۱۰۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم، تفاوت معناداری در HbA1c بین دو گروه درمانی مشاهده شد. FPG تنها در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم معنادار بود ( $P=0.0001$ ). تفاوت معناداری در پیامد HOMA-B در دوزهای موردبررسی مشاهده شد. در حالیکه هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه درمانی در پیامدهای HOMA-IR و Fasting proinsulin مشاهده نشد. پیامد Proinsulin/insulin ratio تنها در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم معنادار بود ( $P<0.0001$ ). پیامد یک عارضه جانبی یا بیشتر در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ ( $P=0.20$ ) و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۱۰۰/۱۰۰۰ در گروه ترکیبی بیشتر بود ( $P=0.02$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** یافته‌های این متآنالیز نشان داد که درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین اثربخشی بهتری در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی در بیماران با دیابت نوع دو نشان داد. عوارض جانبی قابل‌توجهی برای درمان ترکیبی مشاهده نشد. **کلیدواژه‌ها:** اثربخشی، متفورمین، ایمنی، سیتاگلیپتین به‌اضافه متفورمین، دیابت نوع دو

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دهم، ص ۶۱۹-۶۰۸، دی ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۸۹۱۰۲۱۲۱۳۸۶

Email: fatemehadib20@gmail.com

### مقدمه

موارد دیابت را در برمی‌گیرد(۳). بر اساس آمارهای فدراسیون بین‌المللی دیابت<sup>۴</sup> در سال ۲۰۱۱ تعداد مبتلایان به دیابت نوع دو ۳۶۶ میلیون نفر بود که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر برسد(۴). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، علت ۷۰ درصد مرگ‌ومیرها در کشور ایران ناشی از بیماری‌های مزمن از جمله دیابت است(۵). این بیماری با عوارض متعددی از قبیل بیماری‌های انسداد عروق محیطی<sup>۵</sup>، بیماری عروق کرونر<sup>۶</sup>،

دیابت نوع دو شایع‌ترین بیماری متابولیک در جهان است(۱) که با هایپرگلیسمی همراه با اختلال در متابولیسم پروتئین‌ها، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها مشخص می‌شود. سنتز گلوکز کبدی پیشرفته، اختلال در ترشح انسولین و تأثیر آن بر بافت‌های محیطی، عامل اصلی در ایجاد دیابت نوع دو است(۲). این بیماری یکی از قدیمی‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌ها است که ۹۰ تا ۹۵ درصد از کل

<sup>۱</sup> استاد، مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> دانشیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات جراحی‌های کم‌تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> International Diabetes Federation

<sup>۵</sup> peripheral artery occlusive disease

<sup>۶</sup> coronary artery disease

بیماری برای سلامت عمومی جامعه این مطالعه باهدف بررسی ایمنی و اثربخشی درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام گرفت.

### مواد و روش کار

ما از چکلیست پریسما (PRISMA) برای انجام و نوشتن این مطالعه استفاده کردیم.

#### راهبرد جستجو:

به منظور جمع‌آوری فهرست کاملی از شواهد مرتبط، مهم‌ترین و مناسب‌ترین بانک‌های اطلاعاتی شامل؛ PubMed، Cochrane، Web of Science، Scopus، Library، Embase به صورت نظام‌مند تا ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفت. برای هر پایگاه اطلاعاتی از راهبرد جستجوی مخصوص و مناسب آن استفاده شد. در جستجوی الکترونیکی بانک‌های اطلاعاتی از MeSH استفاده شد. یک جستجوی دستی به منظور شناسایی مطالعات بیشتر و همچنین یافتن مطالعاتی که ممکن بود با جستجوی الکترونیک به دست نیامده باشد انجام گرفت. لیست منابع مطالعات کارآزمایی بالینی و مروری شناسایی‌شده در مرحله اول نیز اسکن شد. همچنین یک جستجوی دستی در مجلات کلیدی مرتبط با موضوع انجام گرفت. در جستجوی متون، محدودیت سال انتشار مطالعه و زبان در نظر گرفته نشد. اگرچه در نهایت تنها مطالعاتی که به زبان انگلیسی بودند وارد مرحله نهایی تجزیه و تحلیل شدند. بعد از جستجو، تمام مطالعات یافت شده وارد نرم‌افزار EndNote گردید. پس از حذف موارد تکراری؛ غربالگری بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل مطالعات بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام گرفت. راهبرد جستجو در پایگاه پابمد بدین صورت بود.

(((((diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms])) OR  
(type 2 diabetes[Title/Abstract])) OR  
(NIDDM[Title/Abstract])) OR (TD2[Title/Abstract]))  
OR (non-insulin-dependent diabetes  
mellitus[Title/Abstract]) AND (((Sitagliptin plus  
Metformin[Title/Abstract]) OR  
(Janumet[Title/Abstract])) OR  
((Sitagliptin[Title/Abstract]) AND

رتینوپاتی<sup>۱</sup>، بیماری‌های مغزی عروقی<sup>۲</sup>، نوروپاتی دیابتی<sup>۳</sup>، نوروپاتی دیابتی<sup>۴</sup>، عوارض عروقی<sup>۵</sup> با نابینایی اکتسابی<sup>۶</sup>، آترواسکلروز پیشرفته<sup>۷</sup>، بیماری‌های کلیوی مرحله نهایی<sup>۸</sup> و نوروپاتی‌های مختلف<sup>۹</sup> همراه است (۶). همچنین این بیماری علت اصلی قطع عضو و بستری در بیمارستان‌ها است و با افزایش خطر ابتلا به سرطان، بیماری‌های روانی، بیماری مزمن کبدی (۷)، افزایش مرگ‌ومیر، ناتوانی و از دست دادن کیفیت زندگی و هزینه‌های اقتصادی و اجتماعی همراه است (۸). برای دست یافتن به کنترل متابولیک خوب در دیابت و طولانی نگه داشتن آن، ترکیبی از تغییرات در سبک زندگی و درمان دارویی ضروری است (۹). هدف از درمان دیابت، دستیابی به کنترل قند خون مناسب به منظور جلوگیری یا به تأخیر انداختن عوارض ماکرو و میکرو عروقی و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از آن است (۱۰).

گزینه‌های درمانی مناسب برای درمان دیابت نوع دو شامل انسولین، سولفنلوریس<sup>۱۱</sup>، بیگوانیدها<sup>۱۱</sup>، تیازولیدیناوتیدها<sup>۱۱</sup>، مهارکننده‌های دی پپتید<sup>۱۳</sup> و گیرنده‌های آگونیست<sup>۱۴</sup> است (۱۱). متفورمین، یک بیگوانید می‌باشد که به عنوان خط اول عامل کاهش قند خون خوراکی توصیه و به طور گسترده برای درمان دیابت نوع دو استفاده می‌گردد و می‌تواند برای درمان تک درمانی و ترکیبی استفاده شود (۱۲). با این حال، بعید به نظر می‌رسد که این استراتژی تک درمانی به تنهایی پیشرفت شناخته‌شده اختلال عملکرد سلول‌های بتا در دیابت نوع دو را تغییر دهد. درمان‌های جدید برای مدیریت دیابت به طور مؤثر و کافی قند خون را کاهش می‌دهند و پس از دستیابی به این کنترل، دوام آن را افزایش می‌دهند (۱۳) در سال‌های اخیر، عوامل جدیدتری مانند مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز یک گزینه اضافی برای متفورمین ارائه کرده‌اند. درمان ترکیبی متفورمین و سیتاگلیپتین به دلیل مکانیسم‌های اثر مکمل آن‌ها که بیش از یک نقص پاتوفیزیولوژیک در دیابت نوع دو را هدف قرار می‌دهد بهتر می‌باشند. سیتاگلیپتین ترشح انسولین وابسته به گلوکز را افزایش می‌دهد، در حالی که متفورمین گلوکونئوزنز کبدی را کاهش می‌دهد و بافت‌های محیطی را نسبت به عملکرد انسولین حساس می‌کند (۱۲). درمان ترکیبی همچنین می‌تواند اثربخشی دارو و هرگونه عوارض جانبی احتمالی به علت افزایش بیشتر عوامل کاهش‌دهنده گلوکز را به صورت مرحله‌به‌مرحله بررسی کند (۱۴)، (۱۵). با توجه به شیوع بالا، ماهیت مزمن، غیر واگیر و پرهزینه این

<sup>8</sup> end-stage renal disease

<sup>9</sup> various neuropathies

<sup>10</sup> sulfonylureas

<sup>11</sup> biguanides

<sup>12</sup> thiazolidinediones

<sup>13</sup> dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors

<sup>14</sup> glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

<sup>1</sup> diabetic retinopathy

<sup>2</sup> cerebrovascular disease

<sup>3</sup> diabetic neuropathy

<sup>4</sup> diabetic nephropathy

<sup>5</sup> vascular complications

<sup>6</sup> acquired blindness

<sup>7</sup> advanced atherosclerosis

(Metformin[Title/Abstract])) AND (Metformin [Title/Abstract])

**انتخاب مطالعه:**

مطالعات در صورتی که معیارهای زیر را داشتند وارد مرحله تجزیه و تحلیل شدند:

جمعیت مورد مطالعه: بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

مداخله: درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین

مقایسه: درمان متفورمین به تنهایی

پیامد: پیامدهای اثربخشی اولیه (FPG و HbA1c)، پیامدهای

اثربخشی ثانویه (HOMA-B، HOMA-IR،

Proinsulin/insulin ratio و Fasting proinsulin) و پیامدهای

ایمنی (بروز عوارض جانبی و هیپوگلیسمی)

طراحی مطالعه: مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی

مطالعات انجام شده بروی بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و

بارداری، مطالعات مشاهده‌ای، مطالعات انجام شده بروی مدل‌های

حیوانی، نامه به سردبیر، و مطالعاتی که پیامدهای نامرتبط را گزارش

کرده بودند از تحلیل خارج شدند.

**ارزیابی کیفیت مطالعات و استخراج داده:**

مطالعات کارآزمایی بالینی برای ارزیابی خطر تورش توسط دو

نویسنده به‌طور مستقل با ابزار کاکرن مورد بررسی قرار گرفت. این

تورش‌ها شامل تورش انتخاب، تورش عملکرد، تورش تشخیص،

تورش ریزش نمونه و تورش گزارش‌دهی بودند. دو نویسنده به‌صورت

مستقل اطلاعات مربوط به مطالعات را با استفاده از یک فرم داده

یکسان استخراج کردند. این اطلاعات شامل ویژگی‌های مطالعه

(نویسنده اول، سال انتشار، محل انجام و طراحی مطالعه)،

ویژگی‌های شرکت‌کنندگان در مطالعه (حجم نمونه، تعداد مردان و زنان و میانگین سنی)، مداخله و مقایسه (حجم نمونه در هر گروه و دوز مصرفی) و پیامدهای اثربخشی و ایمنی بودند. پس از تکمیل فرم‌های استخراج داده، موارد اختلاف با بحث و گفتگو بین دو نویسنده بررسی و نهایی گردید.

**سنتز شواهد:**

متاآنالیز با استفاده از نرم‌افزار RevMan نسخه ۵.۳ انجام گرفت. از روش اختلاف میانگین و نسبت خطر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای متغیرهای پیوسته و گسسته استفاده شد. جهت بررسی میزان ناهمگونی بین مطالعات از شاخص‌های  $I^2$  و همچنین آزمون  $Ch^2$  استفاده شد. برای  $I^2 > 50\%$  و  $p < 0.1$  از مدل اثر تصادفی<sup>۱</sup> استفاده شد. در غیر این صورت، مدل اثر ثابت<sup>۲</sup> برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها**

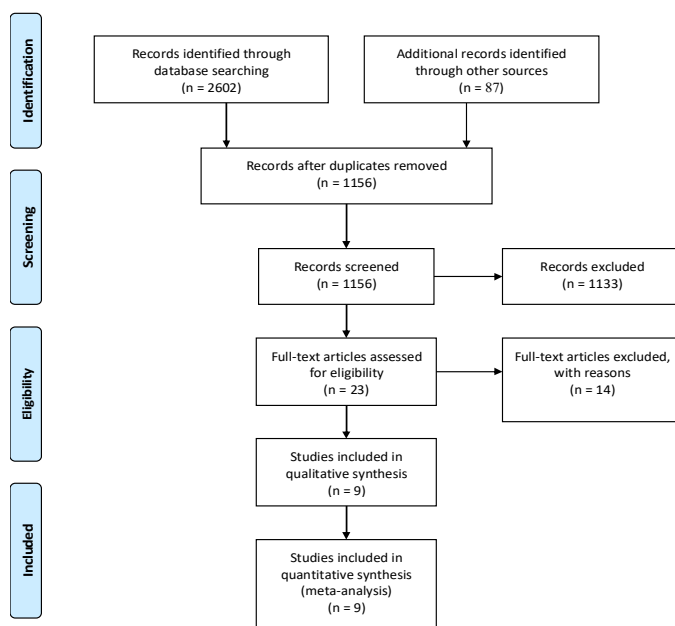
شکل یک روند شناسایی جستجوی متون، حذف موارد تکراری، غربالگری بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل مطالعات را نشان می‌دهد. در مجموع ۱۱۵۶ مقاله مرتبط پس از حذف موارد تکراری شناسایی شد. تعداد ۲۳ مطالعه واجد شرایط بررسی کامل متن بودند. موارد اختلاف در مورد وارد شدن یک مطالعه از طریق بحث و گفتگو برطرف می‌گردید. در نهایت ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده (۲۴-۱۶) شرایط ورود به مرحله سنتز شواهد را داشتند. ویژگی‌های اصلی مطالعات وارد شده در جدول ۱ آورده شده است. همچنین، نتایج ارزیابی خطر تورش مطالعات وارد شده با ابزار کاکرن در شکل ۲ نشان داده شده است.

**جدول (۱): ویژگی‌های مطالعات وارد شده در متاآنالیز**

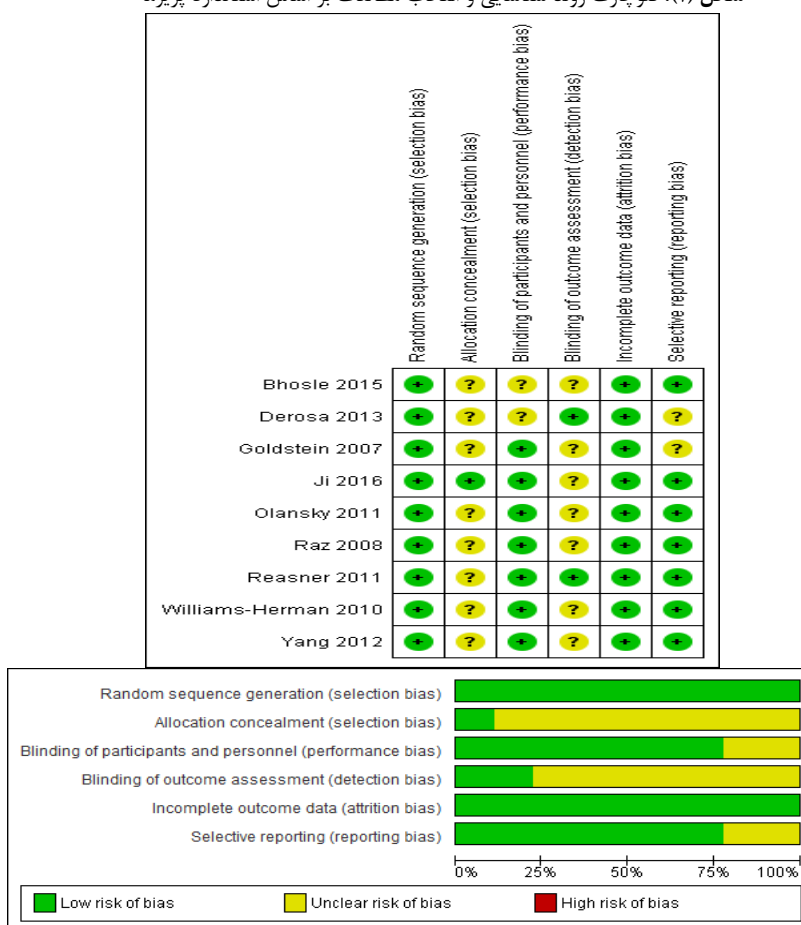
نویسنده و سال انتشار	کشور	حجم نمونه	طراحی مطالعه	مدت زمان پیگیری	مداخله	کنترل
بوسل و همکاران، ۲۰۱۵	هند	۶۰	کارآزمایی بالینی	۱۲ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
دروسا و همکاران، ۲۰۱۳	ایتالیا	۱۷۸	کارآزمایی بالینی	۴۸ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین + پلاسبو
گلدستین و همکاران، ۲۰۰۷	آمریکا	۱۰۹۱	کارآزمایی بالینی	۲۴ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
جی و همکاران، ۲۰۱۶	چین	۷۴۴	کارآزمایی بالینی	۲۴ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
اولناسکای و همکاران، ۲۰۱۱	آمریکا	۱۲۵۰	کارآزمایی بالینی	۲۶ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
راز و همکاران، ۲۰۰۸	آمریکا	۱۹۰	کارآزمایی بالینی	۳۰ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین + پلاسبو
ریسنر و همکاران، ۲۰۱۱	آمریکا	۱۲۵۰	کارآزمایی بالینی	۲۶ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
هرمان و همکاران، ۲۰۱۰	آمریکا	۵۱۷	کارآزمایی بالینی	۱۰۴ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین
یانگ و همکاران، ۲۰۱۲	چین	۳۹۵	کارآزمایی بالینی	۲۴ هفته	متفورمین + سیتاگلیپتین	متفورمین + پلاسبو

<sup>2</sup> Fixed model

<sup>1</sup> Random effect



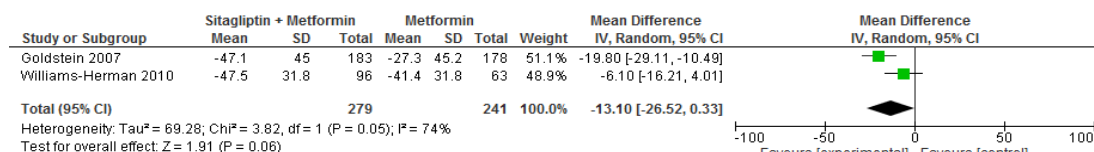
شکل (۱): فلوجارت روند شناسایی و انتخاب مطالعات بر اساس استاندارد پریزما



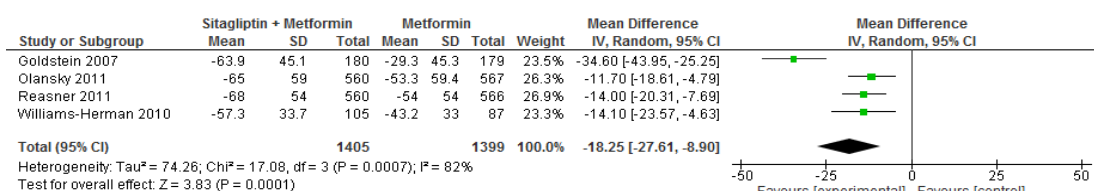
شکل (۲): ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده با ابزار کاکرین



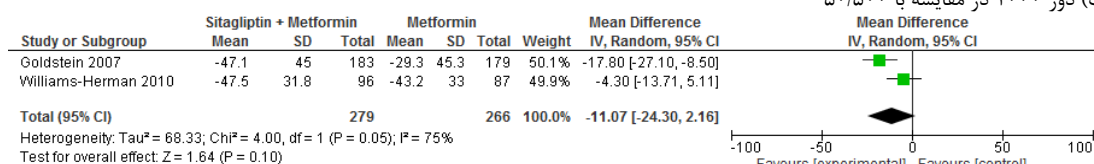
الف) دوز ۵۰۰ در مقایسه با ۵۰/۵۰۰



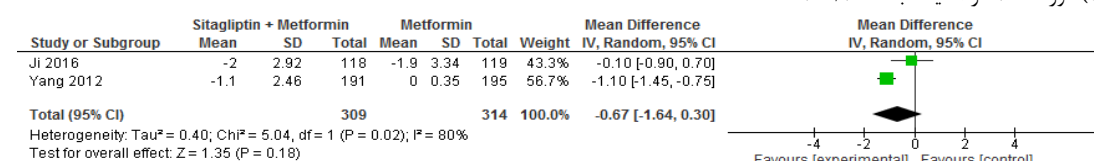
ب) دوز ۱۰۰۰ در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰



پ) دوز ۱۰۰۰ در مقایسه با ۵۰/۵۰۰



ت) دوز ۱۰۰۰ در مقایسه با ۱۰۰/۱۰۰۰



میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم برای پیامد Fasting proinsulin مشاهده نشد (جدول ۲). همچنین نتایج متآنالیز نشان داد که یک اختلاف معنی‌داری آماری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم برای پیامد Proinsulin/insulin ratio مشاهده شد ( $P < 0.0001$ ). در حالی که این اختلاف در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم مشاهده نشد.

#### پیامدهای ایمنی

##### بروز عوارض جانبی:

نتایج متآنالیز نشان داد که یک اختلاف معنی‌داری آماری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوزهای ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۱۰۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم

#### پیامدهای ثانویه اثربخشی:

نتایج متآنالیز نشان داد که یک اختلاف معنی‌داری آماری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم، ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم، ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم نیز برای پیامد HOMA-β مشاهده شد (جدول ۲). نتایج متآنالیز نیز نشان داد که هیچ اختلاف معنی‌دار آماری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم، ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم برای پیامد HOMA-IR مشاهده نشد (جدول ۲). دیگر نتایج متآنالیز نشان داد که هیچ اختلاف معنی‌دار آماری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوزهای ۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی‌گرم، ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی‌گرم و دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم

میلی گرم برای بروز عوارض جانبی مشاهده شد (شکل ۵). اما اختلاف آماری معنی داری بین درمان ترکیبی و درمان تکی در دوزهای ۵۰۰ میلی گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی گرم، ۱۰۰۰ میلی گرم در مقایسه با ۵۰/۱۰۰۰ میلی گرم، ۱۰۰۰ میلی گرم در مقایسه با ۵۰/۵۰۰ میلی گرم و ۱۰۰۰ میلی گرم در مقایسه با ۱۰۰/۱۰۰۰ میلی گرم برای بروز هیپوگلیسمی مشاهده نشد.

**بروز هیپوگلیسمی:**

**جدول (۲):** پیامدهای ثانویه اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی

پیامد	دوز (میلی گرم)	تعداد مطالعات	حجم نمونه	پولد (فاصله اطمینان ۹۵٪)	p-value
HOMA-β	دوز 50/500 vs. 500	۲	۴۶۵	18.81 [11.35, 26.28]	P<0.05
	دوز 50/1000 vs. 1000	۳	۱۴۰۸	20.84 [14.03, 27.64]	P<0.05
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۴۸۳	17.29 [9.73, 24.84]	P<0.05
HOMA-IR	دوز 50/500 vs. 500	۲	۴۶۵	0.03 [-0.65, 0.72]	P=0.92
	دوز 50/1000 vs. 1000	۳	۱۴۱۱	0.09 [-1.24, 1.41]	P=0.90
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۴۸۳	0.61 [-0.06, 1.28]	P=0.07
Fasting proinsulin	دوز 50/500 vs. 500	۲	۳۷۷	-1.12 [-5.14, 2.90]	P=0.59
	دوز 50/1000 vs. 1000	۲	۴۳۹	-1.78 [-10.00, 6.44]	P=0.67
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۴۱۷	3.62 [-0.05, 7.29]	P=0.05
Proinsulin/insulin ratio	دوز 50/500 vs. 500	۲	۳۷۴	-0.02 [-0.06, 0.01]	P=0.21
	دوز 50/1000 vs. 1000	۳	۱۳۶۱	-0.05 [-0.08, -0.03]	P<0.05
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۴۱۴	-0.03 [-0.07, 0.01]	P=0.13
عوارض جانبی	دوز 50/500 vs. 500	۲	۷۴۴	1.08 [0.96, 1.20]	P=0.20
	دوز 50/1000 vs. 1000	۴	۳۲۲۰	0.93 [0.88, 0.99]	P=0.02
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۷۴۴	0.95 [0.85, 1.05]	P=0.29
	دوز 100/1000 vs. 1000	۴	۳۲۲۰	0.93 [0.88, 0.99]	P=0.02
هیپوگلیسمی	دوز 50/500 vs. 500	۲	۷۴۴	1.68 [0.50, 5.67]	P=0.41
	دوز 50/1000 vs. 1000	۴	۳۲۲۰	1.12 [0.74, 1.70]	P=0.60
	دوز 50/500 vs. 1000	۲	۷۴۴	1.12 [0.38, 3.29]	P=0.84
	دوز 100/1000 vs. 1000	۲	۶۳۳	0.03 [-0.00, 0.05]	P=0.06

## بحث و نتیجه گیری

در تعداد قابل توجهی از بیماران تحت درمان با مهارکننده DPP-4 به کمتر از ۷ کاهش پیدا کرد که نشان داد مهارکننده DPP-4 در ترکیب با سایر درمانها از اثربخشی بالایی برخوردار است (۲۵). همچنین یافته‌های یک مطالعه متآنالیز (۲۶) نشان داد که اثربخشی درمانی سیتاگلیپتین و متفورمین در کاهش HbA1c قابل مقایسه و تا حدودی مشابه بود که یافته‌های مطالعه ما را تأیید می‌کند. درحالی‌که مطالعه لی و همکاران (۲۷) در یک مطالعه مرورسیستماتیک و متآنالیز نشان دادند که در مقایسه با درمان

هدف از این مطالعه، بررسی اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بود. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی، مقدار HbA1c را بیشتر در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ملیتوس کاهش داد. یافته‌های یک مطالعه مروری نشان داد سطح HbA1c

جانبی گزارش شده مربوط به این درمان ترکیبی عبارت بودند از: نازوفارنژیت، عفونت‌های دستگاه ادراری، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و علائم گوارشی، که مشابه عوارض جانبی گزارش شده در سیتاگلیپتین به تنهایی می‌باشد (۱۲). همچنین مطالعه دیگر نشان داده است که متفورمین با اثرات گوارشی مرتبط است (۳۱). از طرفی دیگر، گزارش شده است که افزایش خطر پانکراتیت در مصرف کنندگان داروهای ضد هیپرگلیسمی خوراکی، به‌ویژه مهارکننده DPP-4 مشاهده شده است به همین دلیل توصیه شده است که بیماران دریافت کننده سیتاگلیپتین از نظر پانکراتیت تحت نظر باشند (۳۲). یافته‌های یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز نشان داد که عوارض جانبی شایع (مشکلات گوارشی، سوء هاضمه، اسهال و استفراغ) در بیماران دریافت کننده با درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین کمتر از درمان ترکیبی لیراگلویتید با متفورمین بود که تاییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد (۲۷). نتایج یک متآنالیز نشان داد که درمان ترکیبی مهارکننده‌های DPP-4 به همراه متفورمین در مقایسه با متفورمین به تنهایی با عوارض جانبی همراه نمی‌باشد و به خوبی قابل تحمل می‌باشد که با یافته‌های مطالعه ما هم راستا بود (۲۸). همچنین یافته‌های یک مطالعه دیگر نشان داد که عوارض جانبی در درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین کمتر از متفورمین به تنهایی بود که هم جهت با مطالعه ما بود (۳۳). یافته‌های متآنالیز نشان داد که درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی اثربخشی بیشتر در کاهش HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دارد. همچنین اثربخشی بیشتری در کاهش FPG (در دوز ۵۰ و ۱۰۰۰) دارد. اما اثربخشی دو مداخله برای پیامدهای پیامد HOMA-B، HOMA-IR، Fasting proinsulin و Proinsulin/insulin ratio مشابه و یکسان بود. عوارض جانبی گزارش شده در هر دو گروه مشابه بود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه، مراتب تشکر و قدردانی خود را از نویسندگان مطالعات و همچنین سایر افرادی که در انجام این مطالعه همکاری نموده‌اند اعلام می‌دارند.

### حمایت مالی:

ندارد.

### تضاد منافع:

نویسندگان هیچکدام تضاد منافع ندارند.

### ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی انجام شده است.

ترکیبی سیتاگلیپتین با گروه متفورمین، درمان ترکیبی لیراگلویتید با متفورمین می‌تواند به‌طور قابل توجهی سطح HbA1c را کاهش دهد که هم جهت با یافته‌های مطالعه ما نبود. یک توضیح برای این مغایرت این است که این اختلاف می‌تواند به دلیل اثربخشی بهتر داروی لیراگلویتید در کاهش HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو باشد. مشابه با یافته‌های نتایج مطالعه ما، نتایج یک متآنالیز (۲۸) نشان داد که درمان ترکیبی مهارکننده‌های DPP-4 به همراه متفورمین در مقایسه با متفورمین به تنهایی منجر به کاهش بیشتر سطح HbA1c می‌گردد. یافته‌های یک مطالعه به تازگی نشان داد که بیماران دریافت کننده درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین کاهش بیشتری در HbA1c در مقایسه با گروه گلازژین داشتند که به دلیل نشان‌دهنده اثربخشی بهتر درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین بود (۲۹).

بر اساس یافته‌های متآنالیز حاضر، تنها درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین با دوز ۵۰ و ۱۰۰۰ در مقایسه با درمان متفورمین به تنهایی با دوز ۱۰۰۰ در کاهش FPG اثربخش بود. همچنین نتایج مشابه برای درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین در مقایسه با درمان متفورمین و پلاسبو مشاهده شد. نتایج یک متآنالیز (۲۸) نشان داد که درمان ترکیبی مهارکننده‌های DPP-4 به همراه متفورمین در مقایسه با متفورمین به تنهایی منجر به کاهش بیشتر سطح FPG می‌گردد که در راستای یافته‌های مطالعه ما می‌باشد.

یافته‌های متآنالیز ما نشان داد که درمان ترکیبی باعث بهبود در پیامد HOMA-β در مقایسه با درمان تکی نشد. یافته‌های یک مطالعه (۳۰) نشان داد که درمان تکی با متفورمین در بهبود HOMA-β موثرتر از سیتاگلیپتین و موثرتر از درمان ترکیبی سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون بود که در راستای نتایج مطالعه ما بود. اختلافی بین دو استراتژی درمانی برای پیامد HOMA-IR مشاهده نشد. هر چند که یافته‌های یک مطالعه متآنالیز نشان داد که سیتاگلیپتین در بهبود HOMA-IR از متفورمین پایین‌تر بود (۲۶). همچنین نتایج مشابه بین دو استراتژی درمانی برای پیامد Fasting proinsulin در متآنالیز ما مشاهده شد. علاوه بر این، بر اساس متآنالیز ما، اثربخشی دو استراتژی درمانی برای پیامد Proinsulin/insulin ratio یکسان و مشابه بود.

بر اساس یافته‌های متآنالیز، بروز عوارض جانبی در گروه درمانی ترکیبی سیتاگلیپتین و متفورمین با دوزهای ۵۰/۱۰۰۰ و ۱۰۰/۱۰۰۰ را در مقایسه با گروه درمانی متفورمین به تنهایی با دوز ۱۰۰۰، کمتر بود. یافته‌های یک مطالعه مروری (۱۲) نشان‌دهنده آن بود که مصرف هم‌زمان درمان ترکیبی متفورمین و سیتاگلیپتین، حداکثر ۲ سال به خوبی قابل تحمل می‌باشد. شایع‌ترین عوارض



## References:

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023;135(Suppl 1):7–17. <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>.
2. Taheri S, Saffaei A, Amani B, Akbarzadeh A, Peiravian F, Yousefi N. Efficacy and safety of dulaglutide compared to liraglutide: A systematic review and meta-analysis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Pharm Res* 2019 Autumn;18(4):2180–90. <http://dx.doi.org/10.22037/ijpr.2019.14733.12619>.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88–98. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>.
5. Ashrafi Z P. Evaluation of quality of life among diabetic patients (type II) referring to Tehran Imam Khomeini Hospital in the summer of 2012. *Knowledge and health*. 2015;10(1):58–63.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287(19):2570–81. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Spectr* 2012;25(3):154–71. <http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.25.3.154>.
8. Wilkinson A, Whitehead L, Ritchie L. Factors influencing the ability to self-manage diabetes for adults living with type 1 or 2 diabetes. *Int J Nurs Stud* 2014;51(1):111–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.01.006>.
9. Marín Peñalver JJ, Martín Timón I, Sevillano Collantes C, Del Cañizo Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016;7(17):354–95. <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v7.i17.354>.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405–12. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
11. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 2009;76 Suppl 5(12 suppl 5):S4-11. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.76.s5.02>.
12. Hayes J, Anderson R, Stephens JW. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence based review of its place in therapy. *Drug design. development and therapy*. 2016;10:2263–70.
13. Green J, Feinglos M. New combination treatments in the management of diabetes: focus on sitagliptin metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):743–51. <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s3105>.
14. Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, Waterhouse B, Cobitz AR, Wooddell MJ, et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2029–35. <http://dx.doi.org/10.1185/030079905x74844>.

15. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2342–56. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12035>.
16. Bhosle DS, Bhagat AH, Patil AD, Bobde JA, Bhagat AA. Effects of a fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus respective monotherapies in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2017;37(1):16–20. <http://dx.doi.org/10.1007/s13410-015-0370-8>.
17. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AFG, et al. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Intern Med* 2013;52(19):2179–87. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8175>.
18. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979–87. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0627>.
19. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M, Sitagliptin Study 012 Group. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1939–47. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X132587>.
20. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016;7(5):727–36. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12511>.
21. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(9):841–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01416.x>.
22. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):537–50. <http://dx.doi.org/10.1185/030079908x260925>.
23. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):644–52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01390.x>.
24. Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes: Sitagliptin + metformin in Chinese patients. *J Diabetes* 2012;4(3):227–37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2012.00213.x>.
25. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38(2):89–101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.11.001>.
26. Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus:

- a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1487–94.  
<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.833090>.
27. Li M, Yang Y, Jiang D, Ying M, Wang Y, Zhao R. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(39):e8161.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008161>
28. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes. Obesity and Metabolism*. 2014;16(1):30–7.
29. Ji M, Xia L, Cao J, Zou D. Sitagliptin/metformin versus insulin glargine combined with metformin in obese subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e2961.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002961>
30. Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(10):e76713.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076713>.
31. Papanas N, Maltezos E. Metformin: A review of its use in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Med Ther* 2009;1:CMT.S1085.  
<http://dx.doi.org/10.4137/cmt.s1085>.
32. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348(apr15 2):g2366.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2366>.
33. Ballav C, Gough SCL. Safety and efficacy of sitagliptin-metformin in fixed combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2013;6:25–37.  
<http://dx.doi.org/10.4137/CMED.S7314>

## EFFICACY AND SAFETY OF METFORMIN PLUS SITAGLIPTIN COMBINATION THERAPY VERSUS METFORMIN ALONE IN TREATMENT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Mehdi Jafari Sirizi<sup>1</sup>, Fatemeh Adib<sup>2</sup>, Ali Kabir<sup>3</sup>

Received: 27 August, 2023; Accepted: 31 December, 2023

### Abstract

**Background & Aims:** Type 2 diabetes is one of the most common chronic diseases that is associated with insulin resistance and increased blood sugar levels, and affects the morbidity, mortality, and quality of life of the patients. This study was conducted with the aim of investigating the safety and effectiveness of sitagliptin and metformin combined treatment compared to metformin treatment alone in patients with type 2 diabetes.

**Materials & Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus, and Web of Science databases until November 2020. The Cochrane tool was used to assess the quality of the studies. Meta-analysis was performed using RevMan software version 5.3.

**Results:** Nine studies were included with a total number of 5675 patients. The results showed that in except of the comparison of the dose of 1000 mg with 100/1000 mg, there was significant differences between the two treatment groups in respect of HbA1c level. FPG was significant only at a dose of 1000 mg versus 50/1000 mg ( $P = 0.0001$ ). Significant differences in the outcome of HOMA-B were observed in the studied doses. However, no significant difference was observed between the two treatment groups in the outcomes of HOMA-IR and Fasting proinsulin. Proinsulin/insulin ratio was significant only at a dose of 1000 mg versus 50/1000 mg ( $P < 0.0001$ ). The outcome of one or more side effects was higher at doses of 500 mg versus 50.500 ( $P = 0.20$ ) and 1000 mg versus 1000/100 in the combination group ( $P = 0.02$ ).

**Conclusion:** Sitagliptin and metformin combination therapy showed better efficacy than metformin treatment alone in patients with type 2 diabetes. No significant adverse events were observed for combination therapy.

**Keyword:** Efficacy, Metformin, Safety, Sitagliptin Plus Metformin, Type 2 Diabetes

**Address:** School of Health Management & Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Tel:** +989102121386

**Email:** fatemehadib20@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(10): 619 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Professor, Department of Healthcare Services Management, School of Health Management & Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> MSc, Department of Healthcare Services Management, School of Health Management & Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Associate Professor, Minimally Invasive Surgery Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran