

- Abstract
- BACKGROUND:
  - Clinicians and patients need updated evidence on the comparative effectiveness and safety of diabetes medications to make informed treatment choices.
- PURPOSE:
  - To evaluate the comparative effectiveness and safety of monotherapy (thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT-2] inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists) and selected metformin-based combinations in adults with type 2 diabetes.
- DATA SOURCES:
  - English-language studies from MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, indexed from inception through March 2015 (MEDLINE search updated through December 2015).

- STUDY SELECTION:
- Paired reviewers independently identified 179 trials and 25 observational studies of head-to-head monotherapy or metformin-based combinations.
- DATA EXTRACTION:
- Two reviewers independently assessed study quality and serially extracted data and graded the strength of evidence.
- DATA SYNTHESIS:
- Cardiovascular mortality was lower for metformin versus sulfonylureas; the evidence on all-cause mortality, cardiovascular morbidity, and microvascular complications was insufficient or of low strength. Reductions in hemoglobin A1c values were similar across monotherapies and metformin-based combinations, except that DPP-4 inhibitors had smaller effects. Body weight was reduced or maintained with metformin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and SGLT-2 inhibitors and increased with sulfonylureas, thiazolidinediones, and insulin (between-group differences up to 5 kg). Hypoglycemia was more frequent with sulfonylureas. Gastrointestinal adverse events were highest with metformin and GLP-1 receptor agonists. Genital mycotic infections were increased with SGLT-2 inhibitors.

- LIMITATION:
- Most studies were short, with limited ability to assess rare safety and long-term clinical outcomes.
- CONCLUSION:
- The evidence supports metformin as first-line therapy for type 2 diabetes, given its relative safety and beneficial effects on hemoglobin A1c, weight, and cardiovascular mortality (compared with sulfonylureas). On the basis of less evidence, results for add-on therapies to metformin were similar to those for monotherapies.
- PRIMARY FUNDING SOURCE:
- Agency for Healthcare Research and Quality.

- Абстрактные
- ЗАДНИЙ ПЛАН:
- Клиницисты и пациенты нуждаются в обновленные данные о сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств диабета, чтобы сделать обоснованный выбор лечения.
- ЦЕЛЬ:
- Для оценки сравнительной эффективности и безопасности монотерапии (тиазолидиндионы, метформин, сульфонилмочевины, дипептидилпептидазы-4 [ДПП-4] котранспортер ингибиторы натрий-глюкоза 2 [SGLT-2] ингибиторы и глюкагон-подобный пептид-1 [ГПП-1] агонисты рецепторов) и выбранные метформин на основе сочетания у взрослых с сахарным диабетом 2 типа.

- ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ:
- исследования английском языке из MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре контролируемых клинических испытаний, индексированные от начала до конца марта в 2015 г. (MEDLINE поиск обновлен до декабря 2015 года).
- Выбор исследований:
- Спаренные рецензенты независимо друг от друга определили 179 испытаний и 25 обсервационных исследований монотерапии голова к голове или комбинации метформина на основе.

- ДОБЫЧА ДАННЫЕ:
- Два исследователя независимо друг от друга оценивали качество исследования и последовательно извлекали данные и сортовой силу доказательств.
- СИНТЕЗ ДАННЫХ:
- Сердечно-сосудистая смертность была ниже метформина по сравнению с сульфонилмочевины; доказательства, на смертность от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и микрососудистых осложнений была недостаточной или низкой прочности. Снижение значений A1c гемоглобина были сходными по монотерапиями и комбинации метформина на основе, за исключением того, что ингибиторы DPP-4 имели меньший эффект. Вес тела уменьшается или поддерживается с метформином, ингибиторы DPP-4, GLP-1 рецептора агонисты и SGLT-2 ингибиторов и увеличилась с сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и инсулина (различия между группами до 5 кг). Гипогликемия был более частым сульфонилмочевины. Желудочно-кишечные неблагоприятные события были самыми высокими с метформина и GLP-1 рецепторов агонистов. Половые грибковые инфекции были увеличены с ингибиторами SGLT-2.

- **ОГРАНИЧЕНИЕ:**
- Большинство исследований были короткими, с ограниченными возможностями, чтобы оценить безопасность и редкие долгосрочные клинические результаты.
- **ВЫВОД:**
- Доказательства поддерживает метформин в качестве терапии первой линии для лечения диабета 2 типа, учитывая его относительную безопасность и благотворно влияет на гемоглобин A1c, веса и сердечно-сосудистой смертности (по сравнению с сульфонилмочевины). На основе меньшего количества доказательств, результаты для дополнения терапии метформина были аналогичны таковым для монотерапиями.
- **ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:**
- Агентство по здравоохранению и качеству исследований.

- Abstract
- PURPOSE:
  - Growing evidence suggests that certain commonly used diabetes medications have the potential to differentially alter breast cancer risk. We evaluated the influence of metformin, insulin, and sulfonylureas on risk of incident invasive breast cancer.
- METHODS:
  - We conducted a retrospective cohort study of women  $\geq 40$  years of age enrolled in a health plan between 1996 and 2011. Ever, current ( $\leq 12$  months), and duration ( $< 1$ , 1-2.9,  $\geq 3$  years) of diabetes medication use were obtained from pharmacy databases and modeled as time varying. Multivariable Cox proportional hazards models adjusting for potential confounders including screening mammography and body mass index were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (CIs).

- RESULTS:

- Among 10,050 women with diabetes, 57 % used metformin, 43 % used sulfonylureas, 32 % used insulin, and 301 were diagnosed with breast cancer over median follow-up of 6.7 years. Results suggested no significant decreased risk of breast cancer among metformin users (HR 0.86; 95% CI 0.65-1.12). We found no association between increased breast cancer risk and long-acting insulin (HR 0.95; 95% CI 0.51-1.77), but reduced risk with short-/rapid-acting insulin (HR 0.69; 95% CI 0.50-0.94), and suggestion of a dose-response with increasing duration of short-/rapid-acting insulin use (HR 0.87; 95% CI 0.76-1.00). Estimates for sulfonylurea users suggested increased risk with ever use (HR 1.18; 95% CI 0.90-1.53) and with longer durations of use ( $\geq 3$  years: HR 1.23; 95% CI 0.88-1.73), but confidence intervals included 1.0.

- CONCLUSIONS:

- Our results provide little support for the previously hypothesized decreased risk of breast cancer with metformin use or for an increased risk with insulin use. Implications for possible residual confounding by screening mammography and comorbidity should be considered in breast cancer pharmacoepidemiology studies.

- KEYWORDS:

- Breast cancer; Diabetes; Insulin; Metformin; Screening mammography; Sulfonylureas

- Абстрактные ЦЕЛЬ: Растущий данные свидетельствуют о том, что некоторые часто используемые препараты диабетом имеют потенциал, чтобы изменить дифференцированно риск рака молочной железы. Мы оценивали влияние метформина, инсулина и сульфонилмочевины на риск инцидента инвазивного рака молочной железы.

- Абстрактные ЦЕЛЬ: Растущий данные свидетельствуют о том, что некоторые часто используемые препараты диабетом имеют потенциал, чтобы изменить дифференцированно риск рака молочной железы. Мы оценивали влияние метформина, инсулина и сульфонилмочевины на риск инцидента инвазивного рака молочной железы. МЕТОДЫ: Мы провели ретроспективное когортное исследование женщин  $\geq 40$  лет зачислены в план медицинского обслуживания в период между 1996 и 2011 годами, когда-либо в настоящее время ( $\leq 12$  месяцев) и длительность ( $< 1$ ,  $1-2.9$ ,  $\geq 3$  лет) использования лекарственных средств диабета были получены из баз данных аптек и смоделированы как изменяющиеся во времени. Multivariable модели пропорционального риска Кокса регулировочные для потенциальных вмешивающихся в том числе маммографии и индекс массы тела были использованы для оценки соотношения рисков (ГКР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

- РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Среди 10,050 женщин с сахарным диабетом, 57% использовали метформин, 43% использовали сульфонилмочевины, 32% использовали инсулин, и 301 были диагностированы с раком молочной железы по медиане наблюдения 6,7 лет. Результаты показали никакого существенного не снижает риск развития рака молочной железы среди пользователей метформина (HR 0,86, 95% ДИ 0.65-1.12). Мы не обнаружили никакой связи между повышенным риском рака молочной железы и инсулина длительного действия (HR 0,95; 95% ДИ 0.51-1.77), но с уменьшением риска короткого / инсулина быстрого действия (HR 0,69; 95% ДИ 0.50-0.94), и предположение о зависимости от дозы с увеличением продолжительности короткого / быстрого действия инсулина использования (HR 0,87; 95% ДИ 0.76-1.00). Оценки пользователей сульфонилмочевины предложили повышенный риск с когда-либо использовать (HR 1,18, 95% ДИ 0.90-1.53) и с более длительном использовании ( $\geq 3$  лет: HR 1,23; 95% ДИ 0.88-1.73), но доверительные интервалы включены 1.0.

- **ВЫВОДЫ:**

- Наши результаты обеспечивают незначительную поддержку ранее выдвинули гипотезу, снижение риска развития рака молочной железы с использованием метформина или повышенным риском с использованием инсулина. Последствия для возможного остаточного смешению по маммографии и сопутствующей патологии следует рассматривать в исследованиях фармакоэпидемиологии рака молочной железы.

- **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:**

- Рак молочной железы; Диабет; Инсулин; Метформин; Маммографии; Sulfonylureas