

EFFICACY OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS THERAPY IN DIFFERENT POPULATIONS

Iskakova A.N.,¹ Zholdybayeva E.V.²

¹Al-Farabi Kazakh National University
71, al-Farabi ave., Almaty 050040, Kazakhstan

²National Center for Biotechnology
13/5, Korgalzhyn road, Astana, 010000, Kazakhstan
aishaisk1@gmail.com
zholdybayeva@biocenter.kz

ABSTARCT

Introduction. Different drug classes in addition to lifestyle adjustments are used to reduce glucose level. Class of dipeptidyl peptidase-4(DPP4) inhibitors is one of them.

The aim of our study was to compare the glucose-lowering efficacy of DPP4 inhibitors among different populations.

Methods. MEDLINE database has been searched. Randomized controlled trials were included in the analysis if there were comparison of DPP4 inhibitors vs. placebo in a form of monotherapy or combination therapy with treatment duration of at least 12 weeks. Other criteria were information on ethnicity, baseline glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels, fasting plasma glucose (FPG) levels and its levels after therapy, or HbA_{1c} and FPG data compared to the baseline.

Results. Of the 527 publications identified from the databases, 22 studies were included in the analysis. The difference between "Japan", "China", "Korea" and "Europe" subgroups was -0.84% (95% CI -1.07, -0.62; $I^2 = 65.2\%$) which was statistically significant ($p < 0.05$). The FPG value difference between the subgroups was -1.07 mmol/L (95% CI -1.26, -0.87; $I^2 = 83.6\%$) with a statistically significant probability ($p < 0.05$).

Conclusion. HbA_{1c}-lowering efficacy of DPP4 inhibitors is higher in the Japanese population than in Korean, while FPG-lowering efficacy higher in the Korean population when compared to the Japanese and Chinese populations.

Keywords: meta-analysis, DPP4 inhibitors, gliptins, HbA_{1c}, FPG, type 2 diabetes.

УДК 61:75; 575.17; 616.43

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ: МЕТА-АНАЛИЗ

Искакова А.Н.,¹ Жолдыбаева Е.В.²

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби
пр. аль-Фараби, 71, Алматы, 050040, Казахстан

²Национальный центр биотехнологий
Кургальжинское шоссе, 13/5, Астана, 010000, Казахстан
aishaisk1@gmail.com
zholdybayeva@biocenter.kz

АБСТРАКТ

Для снижения уровня глюкозы в крови, помимо корректировки стиля жизни, используют и различные классы препаратов, одними из которых являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4).

Целью нашего исследования было выявление различий в глюкозоснижающей эффективности ингибиторов ДПП4 между различными популяциями.

Систематический поиск проводился в базе данных MEDLINE. Для включения в анализ отбирались рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение применения ингибиторов ДПП4 vs плацебо в виде монотерапии или комбинированной терапии не менее 12 недель. Были определены исследуемые популяции и присутствовали данные исходного уровня гликированного

гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы натощак (FPG) и после терапии или данные изменения уровня HbA_{1c}, FPG по сравнению с исходными.

Из 527 публикаций в исследование было включено 22 публикации. Мета-анализ выявил, что разница по уровню HbA_{1c} между подгруппами «Япония», «Китай», «Корея» и «Европа» составила -0,84% (95% ДИ -1,07, -0,62; I²=65,2%) со статистически достоверной вероятностью (p<0,05). По уровню FPG разница между подгруппами составила -1,07 ммоль/л (95% ДИ -1,26, -0,87; I²=83,6%) со статистически достоверной вероятностью (p<0,05).

HbA_{1c}-снижающая эффективность ингибиторов ДПП4 выше у японской популяции, чем у корейской, а эффективность снижения уровня FPG выше у корейской популяции, чем у японской и китайской.

Ключевые слова: мета-анализ, ингибиторы ДПП4, глиптины, HbA_{1c}, FPG, диабет 2 типа.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа является распространенным заболеванием как на территории Казахстана, так и во всем мире. Для снижения уровня глюкозы в крови, помимо корректировки стиля жизни, используют и различные классы препаратов, такие как бигуаниды, сульфонилмочевины, инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ингибиторы ДПП4). И хотя ингибиторы дипептидилпептидазы-4 не входят в список препаратов первой линии, однако в постановлении Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) для прогрессирующего заболевания предлагается терапия и ингибиторами ДПП4.

Механизм действия этих препаратов основан на повышении активности инкретиновых гормонов путем блокирования фермента ДПП-4. В результате активность основных инкретинов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), продлевается. Это улучшает функцию островковых α- и β-клеток поджелудочной железы. Таким образом, основное действие ингибиторов ДПП-4 сводится к мобилизации внутренних резервов организма[1].

Согласно государственному реестру Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, на территории Казахстана зарегистрировано 5 разновидностей ингибиторов ДПП4 (по состоянию на 24.06.2016): линаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин и гемиглиптин[2].

Большинство мета-анализов, исследующих эффективность и безопасность ингибиторов ДПП4, не берут во внимание популяционную принадлежность исследуемых пациентов. Целью настоящего исследования является выявление различий в глюкозоснижающей эффективности ингибиторов ДПП4 между различными популяциями.

МЕТОДЫ

Публикация была подготовлена согласно рекомендованному списку PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Критерии отбора и стратегия поиска публикаций

Систематический поиск проводился в базе данных MEDLINE до мая 2016 года. Поиск проводился по ключевым словам, представленным в таблице 1. Кроме того, дополнительные материалы к статьям извлекались из базы данных ClinicalTrials.gov.

Для включения в систематический обзор отбирались рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение применения ингибиторов ДПП4 vs плацебо в виде монотерапии или комбинированной терапии (add-on). Публикации отбирались согласно следующим критериям отбора: 1) длительность терапии не менее 12 недель; 2) дизайн исследования должен был в сравнении ингибиторов ДПП4 с плацебо как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной; 3) обозначение исследуемой популяции; 4) данные исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы натощак (FPG) и после терапии или данные изменения уровня HbA_{1c}, FPG по сравнению с исходными; 5) публикации на английском и русском языках.

Публикации исключались в случае отсутствия исходных данных об уровне HbA_{1c} (или FPG) и данных после терапии; отсутствия данных об изменении уровня HbA_{1c} и FPG по отношению к исходному уровню. Отбор статей проводился одним автором (Искакова А.Н.).

Таблица 1. Стратегия поиска
Table 1. Searchstrategy

[pubmeddatabase] "dipeptidyl-peptidaseinhibitors"[MeSH Terms] OR ("dipeptidyl-peptidase"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[All Fields] OR "dpp 4 inhibitor"[All Fields] OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[Pharmacological Action]) OR (DPP4[All Fields] AND inhibitor[All Fields]) OR ("dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[MeSH Terms] OR ("dipeptidyl-peptidase"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[All Fields] OR "dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor"[All Fields] OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[Pharmacological Action]) OR ("dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[MeSH Terms] OR ("dipeptidyl-peptidase"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[All Fields] OR "dipeptidyl peptidase 4 inhibitor"[All Fields] OR "dipeptidyl-peptidase iv inhibitors"[Pharmacological Action]) OR ("vildagliptin"[Supplementary Concept] OR "vildagliptin"[All Fields]) OR ("1-(((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl)-2-cyanopyrrolidine"[Supplementary Concept] OR "1-(((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl)-2-cyanopyrrolidine"[All Fields] OR "laf237"[All Fields]) OR ("sitagliptin"[Supplementary Concept] OR "sitagliptin"[All Fields]) OR ("sitagliptin"[Supplementary Concept] OR "sitagliptin"[All Fields] OR "mk 0431"[All Fields]) OR ("Linagliptin"[Supplementary Concept] OR "Linagliptin"[All Fields] OR "linagliptin"[All Fields]) OR ("Linagliptin"[Supplementary Concept] OR "Linagliptin"[All Fields] OR "bi1356"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields] OR "syr 322"[All Fields]) OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[All Fields]) OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[All Fields] OR "bms 477118"[All Fields]) OR ("LC15-0444"[Supplementary Concept] OR "LC15-0444"[All Fields] OR "lc15 0444"[All Fields]) OR ("dutogliptin"[Supplementary Concept] OR "dutogliptin"[All Fields]) OR PHX1149[All Fields] OR ("gosogliptin"[Supplementary Concept] OR "gosogliptin"[All Fields]) OR ("gosogliptin"[Supplementary Concept] OR "gosogliptin"[All Fields] OR "pf 734200"[All Fields]) OR ("gemigliptin"[Supplementary Concept] OR " gemigliptin "[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

Извлечение данных

Извлечение данных из статей проводилось одним автором (Искакова А.Н.).

Из отобранных статей были извлечены следующие данные: название публикации, имя первого автора публикации, год публикации, количество участников, страна исследования, длительность терапии, вид терапии, исходные значения HbA_{1c} , FPG, изменение уровня HbA_{1c} , FPG по отношению к исходному уровню после терапии, длительность заболевания, возраст, количество участников исследования по популяциям, соотношение мужчин/женщин (таблица 2). Если в исследовании проводилось сравнение нескольких групп [7, 9, 11, 13-14, 19-20, 23-24], то каждое сравнение было извлечено как отдельное исследование. Данные, которые не были приведены в основной статье, извлекались из дополнительных материалов, приложенных к статье или из полного отчета, представленного в базе данных ClinicalTrials.gov. Для анализа отбирались только те статьи, в которых была указана принадлежность пациентов к конкретной популяции. Если в статье изучались несколько популяций, но результаты уровней HbA_{1c} и FPG приводились общие по всем популяциям, без разделения, то такие публикации исключались из исследования. В случае отсутствия общих данных (выборки иДПП4+плацебо) по длительности заболеваний и возрасту, извлекались данные по группе иДПП4.

ВСТАВИТЬ ТАБЛ. 2

Оценка качества исследования и риска систематического отклонения (риск предвзятости)

Для оценки риска систематических отклонений каждого исследования использовался инструмент, встроенный в программу ReviewManager 5.3, разработанный Cochrane's Informatics & Knowledge Management Department. Была проведена оценка следующих видов систематических ошибок: отбора (random sequence generation, allocation concealment), связанные с ходом исследования (blinding of participants and personnel), связанные с выявлением исхода (blinding of outcome assessment), систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников (incomplete outcome data), систематическая ошибка сообщения информации пациентом (selective reporting) и другие возможные погрешности.

Для оценки риска систематических отклонений, связанных с публикационным смещением, была использована воронкообразная диаграмма (funnel plot), в качестве основной переменной исхода (результата) рассматривался HbA_{1c} .

Анализ данных

Первичным результатом (primaryoutcome) этого мета-анализа является эффективность снижения HbA_{1c} при терапии ингибиторами ДПП4 в конце исследования. Вторичным результатом (secondaryoutcome) является изменение уровня глюкозы натощак (FPG) при терапии ингибиторами ДПП4. Сравнивались средние значения

изменения исходного уровня HbA_{1c} , FPG по сравнению с уровнем после терапии в конце каждого исследования между группой контроля (плацебо) и группой терапии (иДПП4). Для введенных качественных данных была подсчитана взвешенная разница средних и 95% доверительный интервал. Вычисление среднего эффекта проводилось с использованием модели для случайного эффекта (DerSimonian and Laird random-effects models), в связи с высокой гетерогенностью. Гетерогенность была охарактеризована с помощью статистики I^2 , Tau^2 и теста χ^2 .

Было проведено разделение на подгруппы на основе данных о принадлежности к популяциям: «Япония», «Китай», «Корея», «Европа». Разделение подгруппы «Европа» на более глубокий уровень не представлялось возможным, в связи с малым количеством публикаций в данной подгруппе (всего 4 публикации). Для тестирования различий в подгруппах, разделенных согласно популяциям, были использованы тест χ^2 , оценка гетерогенности - I^2 . Разделение групп на «монотерапию» и «комбинированную терапию» не проводилось в связи с малым количеством публикаций, отвечающих требованиям отбора. Вся обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения ReviewManager 5.3[4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска и характеристика исследований

Всего было найдено 527 публикаций, 428 статей были исключены в связи с несоответствием критериям отбора. После изучения абстракта публикаций было отобрано 99 статей для ознакомления с полной версией статей, из которых было отобрано 26 публикаций для анализа. В процессе извлечения данных были исключены еще 4 статьи. В итоге было отобрано для анализа 22 статьи (6280 пациентов), которые полностью отвечали критериям отбора[5-26]. Критериями исключения стало отсутствие данных изменения уровня HbA_{1c} после терапии, приведенные по изучаемым популяциям отдельно, отсутствие данных по SE или SD[27]. Более детальная информация по причинам исключения публикаций представлена на рисунке 1.

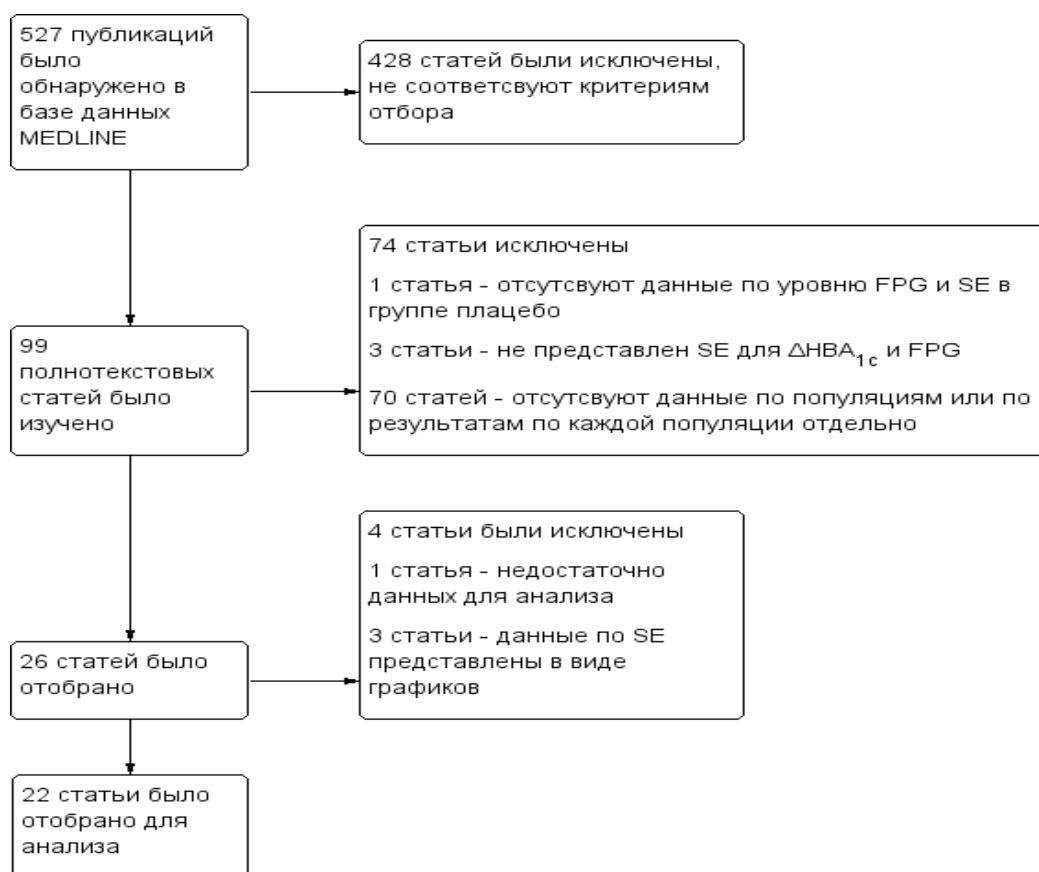


Рис. 1. Отбор публикаций для мета-анализа

Fig. 1. Selection of studies included in the meta-analysis

Средний возраст японских пациентов составляет 59,3, китайских –54,5, корейских – 54,1 и европейских – 56,7. Исходный уровень HbA_{1c} в подгруппе «Япония» –7,9, «Корея» –7,2, «Китай» –8,4 и «Европа» – 7,5. Исходный уровень ИМТ в подгруппе «Япония» 24,8, «Корея» – 25,6, «Китай» –25,3 и «Европа» –30,1.

Оценка качества отобранных публикаций и риска систематических отклонений, связанных с публикационным смещением

Во всех 22 публикациях был использован двойной слепой метод для маскирования вмешательств от участников и персонала. Риск системного отклонения, связанного с последовательностью отбора (randomsequencegeneration), был неясным в 5 исследованиях (таблица 3).

Таблица 3. Риски систематических отклонений изучаемых публикаций

Table 3. Riskofbiasofincludedstudies

	Систематические ошибки отбора Random sequence generation	Систематические ошибки отбора Allocation concealment	Систематические ошибки, связанные с ходом исследования Blinding of participants and personnel	Систематические ошибки, связанные с выявлением исхода Blinding of outcome assessment	Систематические ошибки, связанные с выбыванием участников Incomplete outcome data	Систематические ошибки сообщения информации пациентом Selective reporting	Другие систематические ошибки Other bias
Derosa1 2012	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Derosa 2012	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Derosa2 2012	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Inagaki 1 2015	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Inagaki 2015	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Iwamoto1 2010	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Iwamoto 2010	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Iwamoto2 2010	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Iwamoto3 2010	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Jung 1 2015	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Jung 2015	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Jung 2 2015	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kadowaki1 2013	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kadowaki 2013	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kadowaki 2014	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kadowaki 22013	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kaku 1 2011	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kaku 2011	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kaku 2014	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kashiwagi 2011	Низкий	Неясный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

	риск	риск	риск	риск	риск	риск	риск
Kikuchi 2010	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Kim 2015	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Mohan1 2009	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Mohan 2009	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Mohan2 2009	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Nonaka 2008	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Pan 2012	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Raalte1 2014	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Raalte 2014	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Seino11 2011	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Seino 2011	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Yang1 2015	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Yang 2012	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Yang 2014	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Yang 2015	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Y Seino1 2011	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Y Seino 2011	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Y Seino2 2011	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Y Seino3 2011	Низкий риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск

Риск, связанный с сокрытием распределения участников в группы вмешательства (allocation concealment), оказался неясным у 50% публикаций (таблица4).

Таблица 4. Сводные значения риска систематических отклонений

Table 4. Risk of bias summary

Ошибки отбора	Неясный риск	Низкий риск	Высокий риск
Систематические ошибки отбора Random sequence generation	7	32	0
Систематические ошибки отбора Allocation concealment bias	20	19	0
Систематические ошибки, связанные с ходом исследования Blinding of participants and personnel bias	0	39	0
Систематические ошибки, связанные с выявлением исхода	0	39	0

Blinding of outcome assessment bias			
Систематические ошибки, связанные с выбыванием участников Incomplete outcome data bias	0	39	0
Систематические ошибки сообщения информации пациентом Selective reporting bias	0	39	0
Другие систематические ошибки Other bias	0	36	3

Высокий риск других систематических отклонений был обнаружен только в одной публикации. Воронкообразная диаграмма показала, что систематическое отклонение, связанное с публикационным смещением, имеется (рисунок 2).

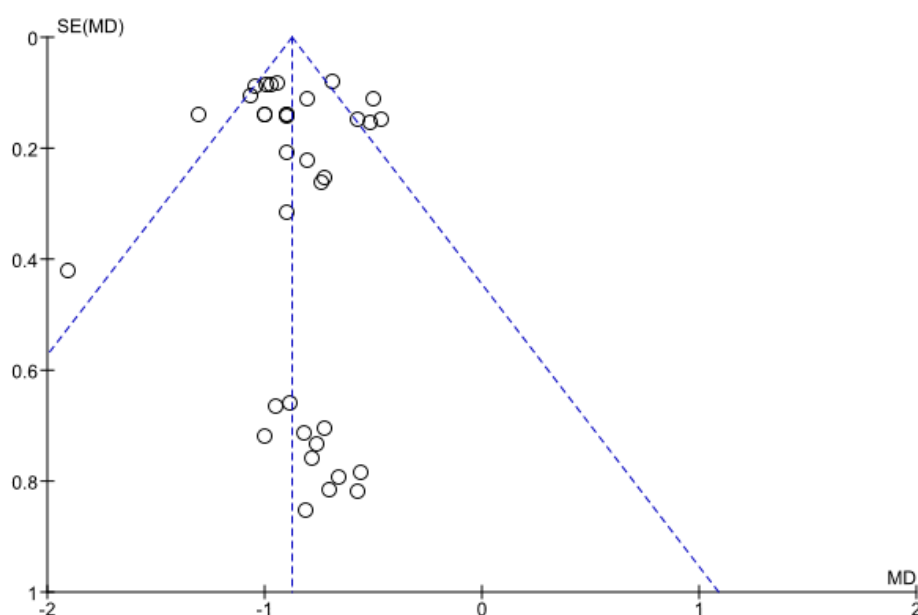


Рис. 2. Воронкообразная диаграмма для оценки риска систематического отклонения, связанного с публикационным смещением

Fig. 2. Funnel plot to assess publication bias

Первичные результаты: уровень HbA1c

Было проведено объединение данных об уровне HbA_{1c} сравнительных анализов (иДПП4vs плацебо) в 22 публикациях (рисунок 3). Взвешенная разница средних по всем публикациям составила -0,85% (95% ДИ -1,07, -0,62; $I^2=99\%$). Как видим, гетерогенность практически максимальная, поэтому провели анализ чувствительности, поочередно исключая каждое исследование из анализа. В результате было обнаружено, что если исключить исследования Pan 2012[18], Derosa 2012[16], Derosa1 2012, Derosa2 2012, то гетерогенность значительно уменьшается (-0,85%, 95% ДИ -0,95, -0,78; $I^2=45\%$).

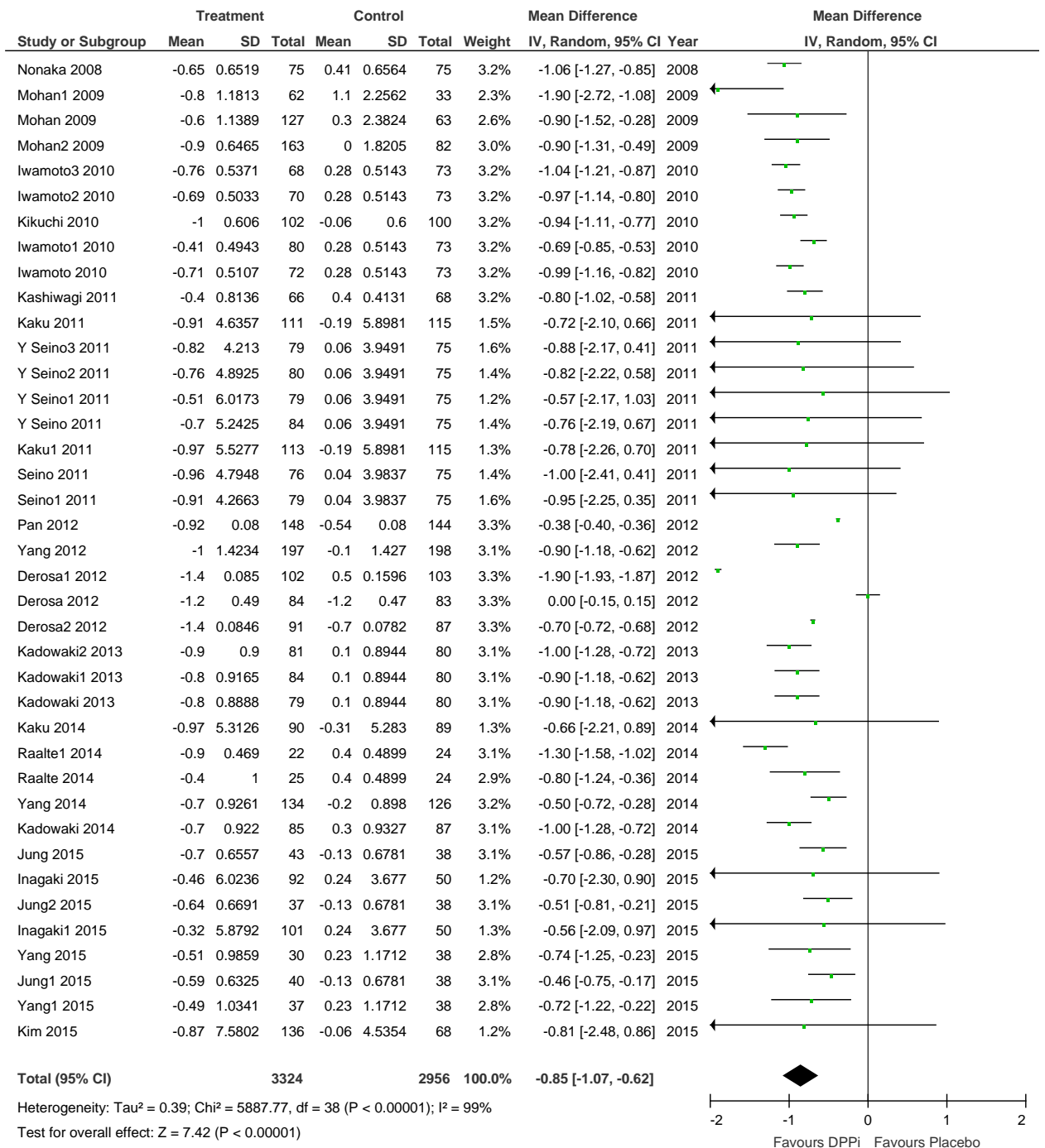


Рис. 3. Взвешенная разница средних HbA_{1c} включенных в исследование публикаций

Fig. 3. MeandifferencesofHbA_{1c}ofincludedstudies

Был проведен анализ в подгруппах(рисунок 4).В итоге были получены результаты взвешенной разницы средних для 4 подгрупп: «Япония» -0,93% (95% ДИ -0,99, -0,87; I²=0%), «Китай» -0,63% (95% ДИ -0,90, -0,36; I²=85%), «Корея» -0,66% (95% ДИ -0,90, -0,43; I²=47%), «Европа» -0,94% (95% ДИ -1,68, -0,20; I²=100%). Разница между подгруппами составила -0,84% (95% ДИ -1,07, -0,62; I²=65,2%)со статистически достоверной вероятностью (p<0,05).Из этого можно предположить, что HbA_{1c}-снижающая эффективность ингибиторов ДПП4выше у японской популяции, чем у корейской. Эффективность различается и в китайской, европейской популяциях. Однако стоит отметить, что гетерогенность в данных популяциях более 80%, что говорит о возможном влиянии систематических отклонений на полученные результаты.

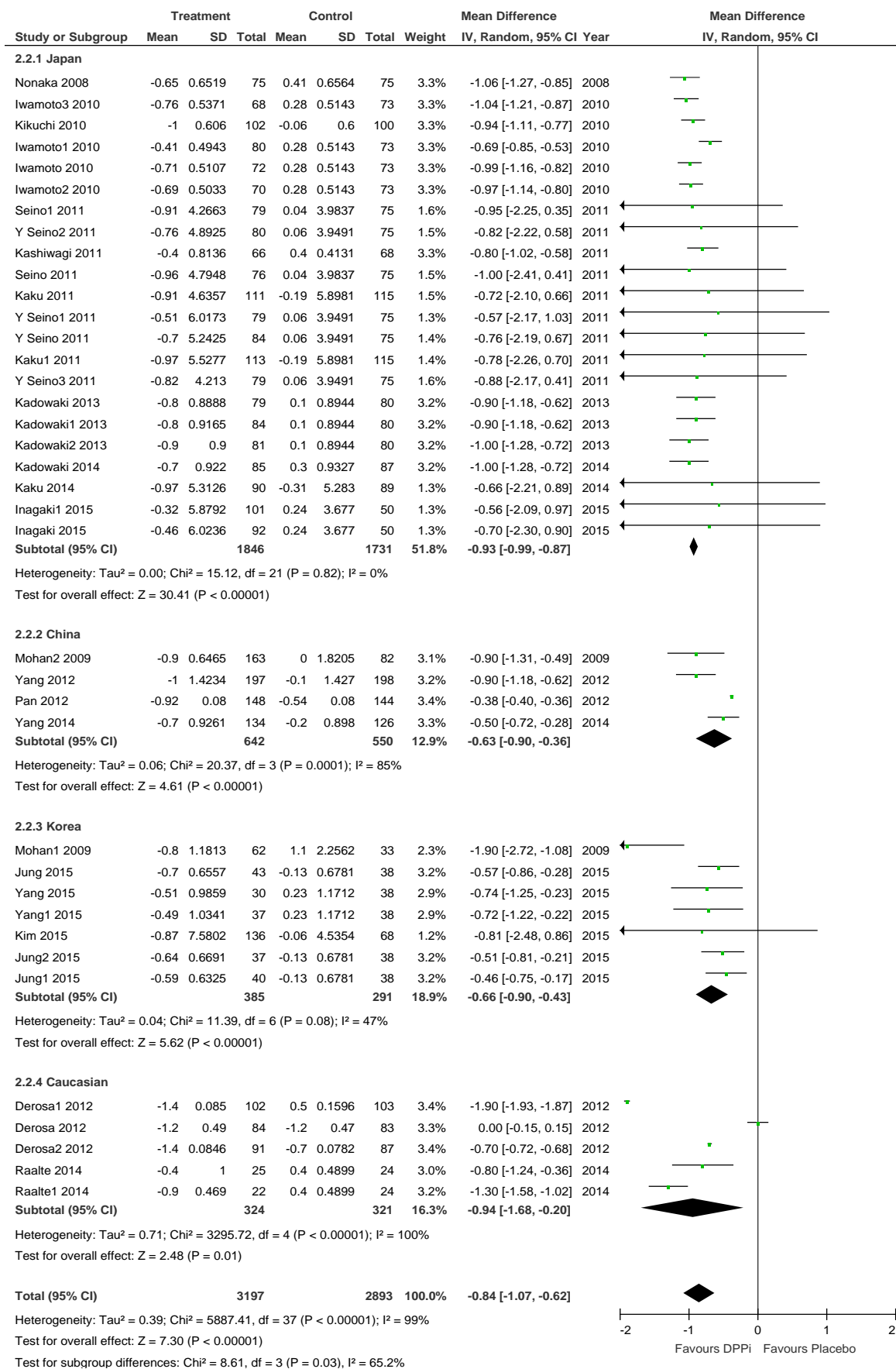


Рис.4. Взвешенная разница средних по HbA_{1c} в подгруппах

Fig. 4. The mean differences of HbA_{1c} between subgroups

Вторичные результаты: уровень FPG

38 сравнительных анализов в 22 публикациях было использовано для объединения данных об уровне FPG (рисунки 5). Взвешенная разница средних по всем публикациям составила -1,10 ммоль/л (95% ДИ -1,29, -0,91; $I^2=98\%$). После анализа чувствительности обнаружили, что если исключить исследования Pan 2012 [18], Derosa 2012, Derosa1 2012, Derosa2 2012 [15], то гетерогенность уменьшается (-1,14 ммоль/л, 95% ДИ -1,34, -0,94; $I^2=59\%$).

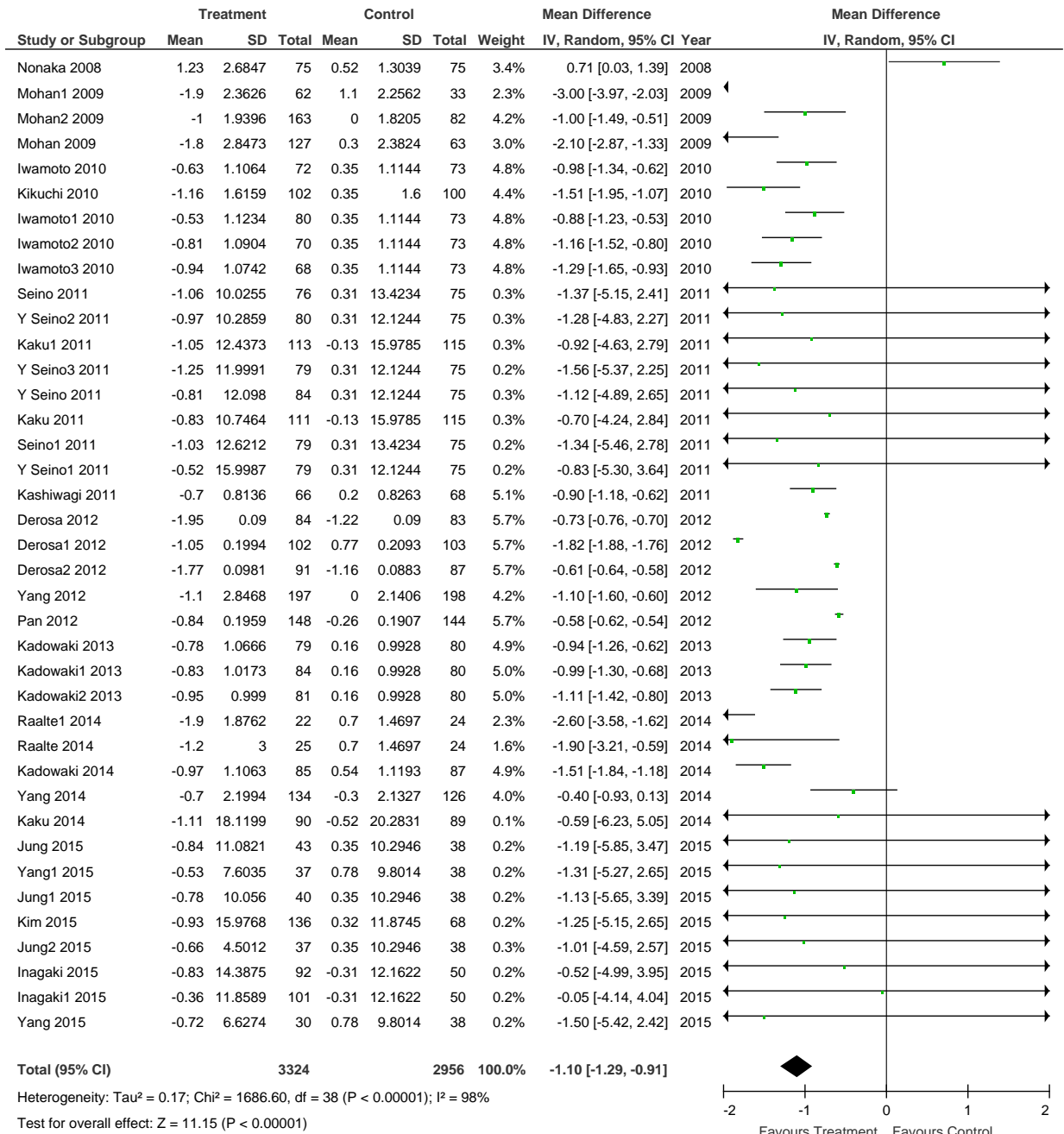


Рис. 5. Взвешенная разница средних по FPG, включенных в исследование публикаций

Fig. 5. Meandifferences of FPG of included studies

Анализ в подгруппах показал, что в подгруппе «Япония» взвешенная разница средних составила -1,02 ммоль/л (95% ДИ -1,21, -0,84; $I^2=51\%$), «Китай» -0,73 ммоль/л (95% ДИ -1,02, -0,44; $I^2=59\%$), «Корея» -2,55 ммоль/л (95% ДИ -3,38, -1,71; $I^2=0\%$), «Европа» -1,32 ммоль/л (95% ДИ -1,79, -0,84; $I^2=100\%$) (рисунки 6). Разница между подгруппами составила -1,07 ммоль/л (95% ДИ -1,26, -0,87; $I^2=83,6\%$) со статистически

достоверной вероятностью ($p < 0,05$). Из этого можно предположить, что при терапии ингибиторами ДПП4 эффективность снижения уровня FPG выше у корейской популяции, чем у японской и китайской.

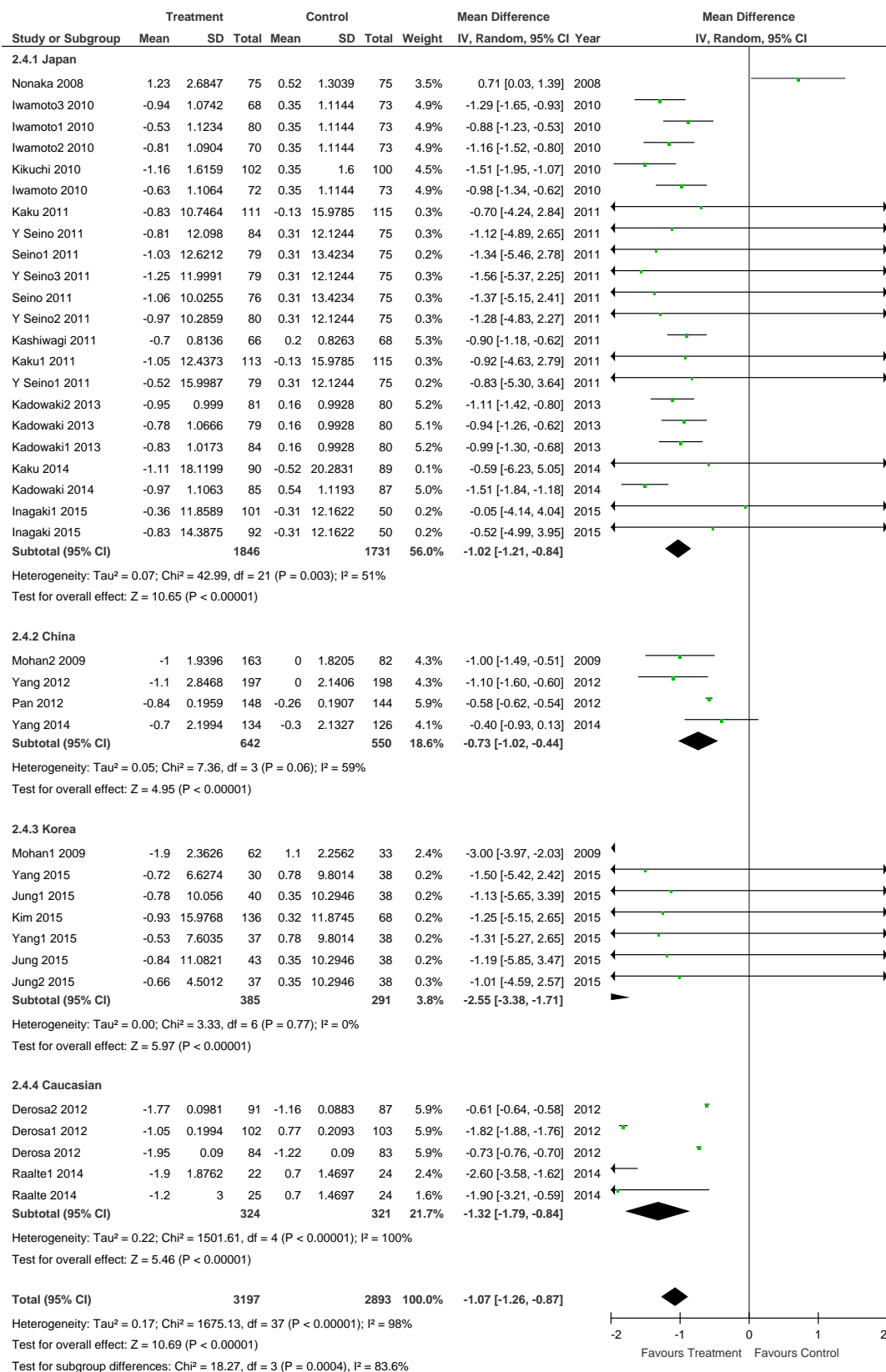


Рис.6. Взвешенная разница средних по FPG в подгруппах
Fig. 6. The mean differences of FPG between subgroups

ОБСУЖДЕНИЕ

В данный анализ были включены публикации по эффективности терапии всех известных ингибиторов ДПП4. В результате проведенного мета-анализа увидели, что ингибиторы ДПП4 проявляют разную глюкозоснижающую эффективность в зависимости от популяций. Насколько известно, это первый мета-анализ, где оценивается эффективность ингибиторов ДПП4 для разных популяций отдельно. В прошлом были проведены исследования по оценке эффективности между японской популяцией и остальными популяциями [28], а также между азиатскими популяциями и неазиатскими [29]. Полученные нами результаты по эффективности снижения уровня HbA_{1c} в различных популяциях согласуются с результатами этих публикаций. Так, в публикации авторов Park и др. (2012) показано, что эффективность снижения HbA_{1c} выше у японских пациентов, чем у пациентов другой национальности [28], как и в нашем анализе.

В публикации же авторов Kim и др. (2013) показана разница в эффективности между азиатскими и неазиатскими популяциями, и у азиатских ингибиторами ДПП4 статистически выше. При сравнении же наших результатов видны статистически значимые различия в эффективности снижения уровня HbA_{1c} между различными популяциями, но если рассматривать с точки зрения «азиатская популяция vs. – неазиатская», то результаты японской популяции близки с результатами европейской (-0,93% и -0,94% соответственно). Однако стоит обратить внимание на тот факт, что гетерогенность в подгруппе «Европа» составила 100%, что, на наш взгляд, вполне ожидаемо. Даже после проведения анализа чувствительности и исключения публикаций Derosa 2012 [16], Derosa1 2012, Derosa2 2012, гетерогенность остается высокой и составляет 72%. Требуется проводить оценку эффективности по каждой европейской популяции отдельно для получения достаточно однородной выборки для сравнения. В итоге, считаем, что нельзя доверять полученным результатам эффективности по подгруппе «Европа».

Аналогичная ситуация и с подгруппой «Китай». После исключения публикаций Pan 2012 [18], Yang 2014 [12] гетерогенность становится нулевой, т.е. выборка становится однородной со статистически достоверным результатом ($p > 0,05$).

Следует обратить внимание и на то, что пациенты в подгруппе «Япония» старше остальных подгрупп (59,3), при этом исходный уровень индекса массы тела (ИМТ) наименьший (24,8). Возможно, именно с этими показателями и связана эффективность снижения уровня HbA_{1c} в японской популяции. И хотя в нашем исследовании не проводилась оценка изменения ИМТ, однако в литературных источниках эта взаимосвязь не была найдена.

Проведенное исследование имеет несколько ограничений. Анализируемые подгруппы не являлись однородными, что показал анализ на гетерогенность. Эта гетерогенность могла появиться в результате разного дизайна исследований, характеристик пациентов и длительности заболевания. Кроме того, существует большая вероятность того, что результаты были подвержены публикационному смещению. Несимметричный результат воронкообразной диаграммы, а соответственно риск публикационного смещения, ожидаем в связи с малым количеством публикаций, в которых указана принадлежность к популяциям. Кроме того, в анализе было проведено не объединение данных отдельных пациентов, а суммарные средние значения. В связи с этим могут возникнуть погрешности в объединенных данных. Маленькое количество отобранных публикаций ограничивает клиническую интерпретацию полученных результатов по каждой популяции.

Таким образом, можно предположить, что глюкозоснижающая эффективность ингибиторов ДПП4 различается между японской и корейской популяцией. В дальнейшем необходимо проводить анализ эффективности между различными популяциями на каждый конкретный препарат отдельно и на большем количестве публикаций, для улучшения мощности исследования.

Финансирование

Данная работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках грантового финансирования 0898/ГФ4 (№ГР0115РК01748).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Зилов А.В. Перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 при сахарном диабете типа 2: инициация и продолжение терапии // Фарматека. – 2010. – 16.
2. Государственный реестр лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [Электронный ресурс]: государственный реестр в формате Excel /Разработчик Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. – Астана, 2016// <http://www.dari.kz/>.
3. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement // PLoS Med. – 2009. – Vol. 6, №7. – P. e1000097.
4. The Cochrane Collaboration: Review Manager (RevMan) 5.3: The Nordic Cochrane Centre. – Copenhagen, 2014.

5. Kashiwagi A., Kadowaki T., Tajima N. et al. Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2011. – Vol. 2, №5. – P. 381-390.
6. Nonaka K., Kakikawa T., Sato A. et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes // *Diabetes research and clinical practice*. – 2008. – Vol. 79. – P. 291-298.
7. Iwamoto Y., Taniguchi T., Nonaka K. et al. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocrine Journal*. – 2010. – Vol. 57, №5. – P. 383-394.
8. Yang H.K., Min K.W., Park S.W. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of anagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Endocrine Journal*. – 2015. – Vol. 62, №5. – P. 449-462.
9. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S. et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2011. – Vol. 13. – P. 1028-1035.
10. Kikuchi M., Haneda M., Koya D. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus // *Diabetes research and clinical practice*. – 2010. – Vol. 89. – P. 216-223.
11. Mohan V., Yang W., Son H-Y. et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea // *Diabetes research and clinical practice*. – 2009. – Vol. 83. – P. 106-116.
12. Yang W., Xing X., Lv X., et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes*. – 2015. – Vol. 7, №2. – P. 174-181.
13. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension // *Current Medical Research & Opinion*. – 2011. – Vol. 27, №3. – P. 21-29.
14. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study // *Current Medical Research & Opinion*. – 2011. – Vol. 27, №9. – P. 1781-1792.
15. Derosa G., Carbone A., D'Angelo A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and b-cell function // *Expert Opin. Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13, №17. – P. 2433-2442.
16. Derosa G., Ragonesi P.D., Carbone A. et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study // *Expert Opin. Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13, №18. – P. 2581-2591.
17. Derosa G., Ragonesi P.D., Fogaria E. et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 28, №2. – P. 221-229.
18. Pan C., Xing X., Han P. et al. Institution Investigators. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2012. – Vol. 14, №8. – P. 737-745.
19. Jung C.H., Park C.Y., Ahn K.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of oral DA-1229 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control with diet and exercise // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2015. – Vol. 31. – P. 295-306.
20. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of b-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes // *European Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 170. – P. 565-574.
21. Kim M.K., Rhee E., Han K.A. et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, combined with metformin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // *Diabetes Obes Metab*. – 2015. – Vol. 17, №3. – P. 309-312.
22. Kaku K., Mori M., Kanoo T. et al. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase // *Expert Opin. Pharmacother*. – 2014. – Vol. 15, №15. – P. 2121-2130.
23. Inagaki N., Onouchi H., Maezawa H. et al. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – Vol. 3, №3. – P. 191-197.
24. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – Vol. 15, №9. – P. 810-818.
25. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2014. – Vol. 16. – P. 418-425.
26. Yang W., Guan Y., Shentu Y. et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes // *Journal of Diabetes*. – 2012. – Vol. 4. – P. 227-237.

27. Yang W., Pan C.Y., Tou C., Zhao J., Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial // *Diabetesresearch and clinical practice.* – 2011. –Vol. 94. – P. 217-224.
28. Park H., Park C., Kim Y., Rascati K.L. Efficacy and Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2012. – Vol. 46. – P. 1453-1469.
29. Kim Y.G., Hahn S., Oh T.J. et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia.* – 2013. – Vol. 56. – P. 696-708.

REFERENCES

1. Anciferov M.B., Zilov A.B. Perspektivy primeneniya ingibitorov dipeptidilpeptidazy-4 pri sakharnom diabete tipa 2: iniciaciya i prodolzheniye terapii [Perspectives of applying dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes mellitus type 2: the initiation and continuation of treatment]. *Farmateka - Pharmateca*, 2010, no. 16.
2. *Gosudarstvennyi reestr lekarstvennyh sredstv, izdelii medicinskogo naznacheniya i medicinskoj tehniki* (Public register of medicines, medical devices and medical equipment) Available at: <http://www.dari.kz/> (assessed 28 April 2016).
3. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.*, 2009, vol. 6, no. 7, pp. e1000097.20171303.
4. The Cochrane Collaboration: Review Manager (RevMan) 5.3 (2014). Available at: <http://tech.cochrane.org/revman> (assessed 13 June 2014).
5. Kashiwagi A., Kadowaki T., Tajima N. et al. Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 2011, vol. 2, no. 5, pp. 381-390. 24843518.
6. Nonaka K., Kakikawa T., Sato A. et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 2008, vol. 79, pp. 291-298. 17933414.
7. Iwamoto Y., Taniguchi T., Nonaka K. et al. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, 2010, vol. 57, no. 5, pp. 383-394. 20332588.
8. Yang H.K., Min K.W., Park S.W. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of anagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, 2015, vol. 62, no. 5, pp. 449-462. 25819061.
9. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S., Hirayama M., Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011, vol. 13, pp. 1028-1035. 21682833.
10. Kikuchi M., Haneda M., Koya D. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 2010, vol. 89, pp. 216-223. 20537746.
11. Mohan V., Yang W., Son H-Y. et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes research and clinical practice*, 2009, vol. 83, pp. 106-116. 19097665.
12. Yang W., Xing X., Lv X. et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 174-181. 24823599.
13. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Current Medical Research & Opinion*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 21-29. 22106975.
14. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Current Medical Research & Opinion*, 2011, vol. 27, no. 9, pp. 1781-1792. 21806314.
15. Derosa G., Carbone A., D'Angelo A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and b-cell function. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012, vol. 13, no. 17, pp. 2433-2442. 23061989.
16. Derosa G., Ragonesi P.D., Carbone A. et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012, vol. 13, no. 18, pp. 2581-2591. 23121473.
17. Derosa G., Ragonesi P.D., Fogaria E. et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 28, no. 2, pp. 221-229. 23039403.
18. Pan C., Xing X., Han P. et al. Institution Investigators. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, vol. 14, no. 8, pp. 737-745. 22369287.

19. Jung C.H., Park C.Y., Ahn K.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of oral DA-1229 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control with diet and exercise. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2015, vol. 31, pp. 295-306.25362864.
20. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of b-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 2014, vol. 170, pp. 565-574.24421302.
21. Kim M.K., Rhee E., Han K.A. et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, combined with metformin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 309-312.25475929.
22. Kaku K., Mori M., Kanoo T., Katou M., Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2014, vol. 15, no. 15, pp. 2121-2130.25190226.
23. Inagaki N., Onouchi H., Maezawa H., Kuroda S., Kaku K. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 191-197.25609193.
24. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, vol. 15, no. 9, pp. 810-818.23464664.
25. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014, vol. 16, pp. 418-425.24205974.
26. Yang W., Guan Y., Shentu Y. et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, 2012, vol. 4, pp. 227-237.22672586.
27. Yang W., Pan C.Y., Tou C., Zhao J., Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes research and clinical practice*, 2011, vol. 94, pp. 217-224.21871686.
28. Park H., Park C., Kim Y., Rascati K.L. Efficacy and Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2012, vol. 46, pp. 1453-1469.23136353.
29. Kim Y.G., Hahn S., Oh T.J. et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2013, vol. 56, pp. 696-708.23344728.

ПОПУЛЯЦИЯЛАР АРАСЫНДАҒЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗА-4 ИНГИБИТОРЛАРДЫҢ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ: МЕТА-АНАЛИЗ

Искакова А.Н.,¹ Жолдыбаева Е.В.²

¹ *Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
әл-Фараби даңғ., 71, Алматы, 050040, Қазақстан*

² *Ұлттық биотехнология орталығы
Қорғалжын тас жолы, 13/5, Астана, 010000, Қазақстан
aishaisk1@gmail.com
zholdybayeva@biocenter.kz*

ТҮЙІН

Кіріспе. Қан глюкозасының деңгейін төмендеу үшін, өмір стилін өзгертумен бірге, әртүрлі препараттар қолданылады. Соның ішінде дипептидилпептидаза-4 препараттары.

Біздің зерттеуіміздің мақсаты ДПП4 ингибиторлардың глюкоза-төмендеу тиімділігіндегі әртүрлі популяциялар арасында айырмашылықты анықтау.

Әдістер. Систематикалық іздеу MEDLINE дерекқорында орындалған. Жарияланымдарды анализге енгізу үшін 12 апта бойы монотерапия немесе қиыстырылған терапия түріндегі ДПП4 ингибиторлардың және плацебо қолдану әдістері салыстырылған, бастапқы және терапиядан соң НbA_{1c} және FPG деңгейлері бар, популяция атауы бар, рандомизация мен бақылаудан өткен зерттеулер іріктелген.

Нәтижелер. 527 жарияланымдардан 22 зерттеуге енгізілген. Статистикалық нақты ықтималдығымен (p<0.05) НbA_{1c} деңгейі бойынша «Жапония», «Қытай», «Корея» және «Еуропа» топшаларындағы айырмашылығы -0.84% (95% ДИ -1.07, -0.62; I²=65.2%) тең екенін мета-анализ көрсетті. Ал FPG деңгейі бойынша -1.07 ммоль/л (95% ДИ -1.26, -0.87; I²=83.6%), статистикалық нақты ықтималдығы p<0.05.

Қорытынды. Жапон популяциясында ДПП4 ингибиторлардың HbA_{1c}-төмендеу тиімділігі Корея популяциясынан жоғары, ал FPG-төмендеу тиімділігі Жапон мен Қытайдан гөрі Корея популяциясында биігірек.

Негізгі сөздер: мета-анализ, ДПП4 ингибиторлар, глиптиндер, HbA_{1c}, FPG, 2 тип диабеті.

Таблица 2. Данные по публикациям, отобранным для анализа

Table 2. Summary of included studies for analysis

Источник Source	Количество участников (терапия/ контроль) Number of participants (treatment/ control)	Страна исследования Country of the study conducted	Длительность терапии, неделя Treatment duration, week	Группа для терапии Treatment group	Исходное значение HbA1c – терапия (% ,± SD) Baseline HbA1c value – treatment (% ,± SD)	Исходное значение FPG – терапия (ммоль/л, ±SD) Baseline FPG value- treatment (mmol/L,± SD)	Группа контроля Control group	Исходное значение HbA1c – контроль (% ,±SD) Baseline HbA1c value- control (% ,± SD)	Исходное значение FPG – контроль (ммоль/л, ±SD) Baseline FPG value- control (mmol/L, ± SD)	Изменение HbA1c от исходного, (% , ± SE) HbA1c change from baseline, (% , ± SE)	Изменение FPG, (ммоль/л, ±SE) FPG change from baseline (% , ± SE)	
1	Mohan, 2009 [11]	163/82	Китай	18	100 мг ситаглиптин OD	8.6 ±1.0	10.5±2.4	Плацебо	8.6 ±1.0	10.6 ±2.6	-0.9 ±0.1	-1.0 ±0.3
2	Pan, 2012 [18]	148/144	Китай	24	50 мг вилдаглиптин OD	8.05 ±0.84	8.72 ±2.04	Плацебо	8.01 ±0.82	8.76 ±2.10	-0.92 ±0.08	-0.84
3	Yang, 2012 [26]	197/198	Китай	24	100 мг ситаглиптин + метформин	8.5 ±0.9	9.6 ±2.2	Плацебо + metformin	8.5 ±0.9	9.6 ± 2.2	-1.0 ±0.15	-1.1 ±0.35
4	Yang, 2015 [12]	143/136	Китай	24	50 mg вилдаглиптин d. + глимепирид	8.6 ±0.93	9.9 ±2.28	Плацебо + глимепирид	8.7 ±0.98	10.6 ±2.34	-0.7 ±0.08	-0.7 ±0.19
6	Yang, 2011 [27]	283/287	Китай, Индия, Корея	24	5 мг саксаглиптин + метформин OD	7.9 ±0.8	8.6 ±2.0	Плацебо + метформин	7.9 ±0.8	8.9±2.3	-0.78	-1.14
7	Mohan, 2009 [11]	127/63	Индия	18	100 мг ситаглиптин OD	9.0±1.1	10.5±2.4	Плацебо	9.0 ±1.2	10.6±2.6	-0.6 ±0.2	-1.8 ±0.45
8	Derosa, 2012 [16]	84/83	Италия	48	50 мг вилдаглиптин + метформин BD	8.1 ±1.5	7.83 ±0.83	Плацебо + метформин	8.2 ±1.4	7.71 ±0.78	-1.2 ±0.2	-1,95±0.22
9	Derosa, 2012 [17]	102/103	Италия	96	100 мг ситаглиптин + препарат OD	8.0 ±0.8	8.27 ±1.55	Плацебо+ препарат	8.1 ±0.9	8.04 ±0.05	-1.4 ±0.5	-1.05 ±0.27
10	Derosa, 2012 [15]	91/87	Италия	48	100 мг ситаглиптин + метформин OD	8.1 ±0.8	7.93 ±0.89	Плацебо + метформин	8.0 ±0.7	7.82±0.72	-1.4 ±0.1	-1.77 ±0.28
11	Nonaka, 2008 [6]	75/76	Япония	12	100 мг ситаглиптин OD	7.5±0.9	9.05±2.01	Плацебо	7.7±0.9	9.09±1.72	-0.65±0.15	-22.5 ±5.5
12	Iwamoto, 2010 [7]	80/73	Япония	12	25 мг ситаглиптин OD	7.57 ±0.84	8.09±2.09	Плацебо	7.74 ±0.93	8.68 ±1.94	-0.41±0.115	-0.53 ±0.24

13	Iwamoto, 2010 [7]	72/73	Япония	12	50 мгситаглиптин OD	7.49 ±0.82	7.99 ±1.61	Плацебо	7.74 ±0.93	8.68 ±1.94	-0.71 ±0.12	-0.63±0.255
14	Iwamoto, 2010 [7]	70/73	Япония	12	100 мгситаглиптин OD	7.56 ±0.80	7.91±1.76	Плацебо	7.74 ± 0.93	8.68 ±1.94	-0.69 ±0.125	-0.81 ±0.26
15	Iwamoto, 2010 [7]	68/73	Япония	12	200 мгситаглиптин OD	7.65 ±0.82	8.24±1.85	Плацебо	7.74 ±0.93	8.68 ±1.94	-0.76±0.125	-0.94 ±0.265
16	Kikuchi, 2010 [10]	102/100	Япония	12	50 мгвилдаглиптин + глимепирид BD	7.8±0.8	9.08 ±1.88	Плацебо+ глимепирид	8.0±0.8	9.10 ±1.60	-1.0 ±0.06	-1.15±0.16
17	Kaku, 2011 [9]	111/115	Япония	12	12.5 мггалоглиптин + пиоглитазон OD	7.91 ±0.82		Плацебо + пиоглитазон	7.92 ±0.85		-0.91 ±0.44	
18	Kaku, 2011 [9]	113/115	Япония	12	25 мггалоглиптин + пиоглитазон OD	7.89 ±0.73		Плацебо + пиоглитазон	7.92 ±0.85		-0.97 ±0.52	
19	Kashiwagi, 2011 [5]	66/68	Япония	12	50 мгситаглиптин OD	8.1 ±0.9	8.2 ±1.8	Плацебо	8.0±0.8	8.54 ±1.9	-0.4 ±0.15	-0.7 ±0.25
20	Seino, 2011 [13]	76/75	Япония	12	12.5 мггалоглиптин+ воглибоз TID	8.02 ±0.99		Плацебо + воглибоз	8.12 ±1.19		-0.96 ±0.55	-1.06 ±1.15
21	Seino, 2011 [13]	79/75	Япония	12	25 мггалоглиптин+ воглибоз TID	7.91 ±0.91		Плацебо + воглибоз	8.12 ±1.19		-0.91 ±0.48	-1.03 ±1.42
22	Seino, 2011 [14]	79/75	Япония	12	6.25 мггалоглиптин OD	7.85±0.94		Плацебо	7.85±0.89		-0.52 ±0.059	-0.52±1.80
23	Seino, 2011 [14]	84/75	Япония	12	12.5 мггалоглиптин OD	7.99±0.88		Плацебо	7.85±0.89		-0.68 ±0.057	-0.81±1.32
24	Seino, 2011 [14]	80/75	Япония	12	25 мггалоглиптин OD	7.88±0.99		Плацебо	7.85±0.89		-0.77 ±0.059	-0.97±1.15
25	Seino, 2011 [14]	79/75	Япония	12	50 мггалоглиптин OD	8.01±0.97		Плацебо	7.85±0.89		- 0.80±0.059	-1.25±1.35
26	Kadowaki, 2013 [24]	84/80	Япония	12	10 мгтенеглиптин OD	7.9 ± 0.7	8.21 ±1.24	Плацебо	8.0 ±0.7	8.33 ±1.68	-0.8 ±0.1	-0.83 ±0.11
27	Kadowaki, 2013 [24]	79/80	Япония	12	20 мгтенеглиптин OD	7.8±0.7	7.94 ±1.49	Плацебо	8.0 ±0.7	8.33 ±1.68	-0.8 ±0.1	-0.78 ±0.12

28	Kadowaki, 2013 [24]	81/80	Япония	12	40 мгтенеглиптин OD	7.7 ±0.7	7.88 ±1.57	Плацебо	8.0 ±0.7	8.33 ±1.68	-0.9 ±0.1	-0.95±0.11
29	Kadowaki, 2014 [25]	95/95	Япония	12	20 мгтенеглиптин +глимепирид	8.4 ±0.8	9.16 ±1.36	Плацебо + глимепирид	8.4 ±0.8	9.07 ±1.74	-0.7 ±0.1	-0.97±0.12
30	Kaku, 2014 [22]	90/89	Япония	12	25 мгалоглиптин + инсулин	8.44 ±0.76	8.60±2.09	Плацебо + insulin	8.43 ±0.80	8.59 ±2.27	-0.97 ±0.56	-1.11 ±1.91
31	Inagaki, 2015 [23]	101/50	Япония	24	100 мгтрелаглипти н OW	7.73± 0.85	8.74±1.68	Плацебо	7.72±0.77	9.30±2.16	-0.32 ± 0.59	-0.36 ±1.18
32	Inagaki, 2015 [23]	92/50	Япония	24	5 мгалоглиптин OD	7.78 ±0.86	9.22±2.29	Плацебо	7.72±0.77	9.30 ±2.16	-0.46 ± 0.63	-0.83 ±1.50
33	Mohan, 2009 [11]	62/33	Корея	18	100 мгситаглиптин OD	8.5± 0.9	10.5±2.4	Плацебо	8.6 ±0.9	10.6 ±2.6	-0.8 ±0.3	-1.9 ±0.55
34	Jung, 2015 [19]	40/38	Корея	12	2.5 мгевоглиптин	7.67 ±0.83	8.51 ±2.27	Плацебо	7.57 ±0.87	8.15 ±1.99	-0.59 ±0.10	-0.78 ±1.59
35	Jung, 2015 [19]	43/38	Корея	12	5 мгевоглиптин	7.58 ±0.71	8.08 ±1.81	Плацебо	7.57 ±0.87	8.15 ±1.99	-0.70 ±0.10	-0.84 ±1.69
36	Jung, 2015 [19]	37/38	Корея	12	10 мгевоглиптин	7.71±0.88	8.40 ±1.88	Плацебо	7.57 ±0.87	8.15±1.99	-0.64 ±0.11	-0.66±0.74
37	Kim, 2015 [21]	136/68	Корея	16	20 мгтенеглиптин + метформинOD	7.79±0.80	8.40±1.97	Плацебо+ metformin	7.72±0.65	8.39±1.43	-0.87 ±0.65	-0.93±1.37
38	Yang, 2015 [8]	37/38	Корея	24	100 мганаглиптин BD	7.13±0.72	7.64 ±2.05	Плацебо	7.11 ±0.63	7.63±2.07		-0.53±1.25
39	Yang, 2015 [8]	30/38	Корея	24	200 мганаглиптин BD	7.19±0.73	7.74 ±1.59	Плацебо	7.11 ±0.63	7.63±2.07		-0.72±1.21
40	Raalte, 2014 [20]	25/24	Швеция и Нидерланды	16	25 мгалоглиптинOD	6.8±0.8	9.3±2.8	Плацебо	6.6±0.7	8.9±1.6	-0.4±0.2	-1.2±0.6
41	Raalte, 2014 [20]	22/24	Швеция и Нидерланды	16	25 мгалоглиптина nd 30 мгпиоглитазон OD	6.6±0.6	8.5±2.0	Плацебо	6.6±0.7	8.9±1.6	-0.9 ±0.1	-1.9±0.4

