

Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ

Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф., Э.А. Эльмурзаева, М.В. Хачатуров

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Эльмурзаева Э.А., Хачатуров М.В. Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (13): 38–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-38-49

Цель – сравнить эффективность ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в виде моно- или комбинированной терапии с метформином в отношении компенсации углеводного обмена и достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Проведен систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ). В обзор включены сравнительные исследования эффективности ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) и плацебо, а также комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином и метформина в виде монотерапии у пациентов с СД 2 типа. Конечной точкой эффективности выбран процент достигших целевого уровня HbA1c. Размер эффекта представлен в виде логарифмической шкалы отношения шансов (ОШ). Рассматриваемые препараты ранжированы исходя из значений площади под кумулятивной кривой распределения (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA).

Результаты. Статистическому анализу подверглись данные 38 РКИ ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, алоглиптина, гозоглиптина, эвоглиптина. Установлено статистически значимое преимущество алоглиптина в виде монотерапии (ОШ по сравнению с плацебо – 5,77), а также в виде комбинации с метформином как в общей популяции (ОШ по сравнению с метформином – 7,45), так и в популяции наивных и не наивных пациентов с СД 2 типа (ОШ по сравнению с метформином – 2,84 и 12,61 соответственно). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг среди ингибиторов ДПП-4 также получен для алоглиптина во всех подгруппах.

Заключение. Алоглиптин превосходит другие ингибиторы ДПП-4 в виде монотерапии, а также в виде комбинированной терапии с метформином в отношении достижения целевого HbA1c как в общей популяции, так и в популяции наивных и не наивных больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, алоглиптин, целевой уровень гликированного гемоглобина

Введение

Темпы распространения сахарного диабета (СД) 2 типа вызывают беспокойство медицинского сообщества. По состоянию на 2024 г., в Российской Федерации количество лиц с установленным диагнозом СД 2 типа превысило 4,8 млн, что составляет более 3200 больных на 100 тыс. населения [1]. Наибольшее число случаев приходилось на возрастную группу от 65 до 69 лет [2].

Известно, что при СД 2 типа развивается комплекс осложнений, обусловленных поражением микро- и макрососудов [3]. В настоящее время доказана

связь нарушения углеводного обмена с развитием ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии [4]. Длительное течение СД 2 типа ассоциировано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Так, при длительности СД 2 типа до пяти лет ишемическая болезнь сердца отмечалась у 5,80% больных, более 15 лет – у 29,45% [5]. Согласно данным экспертов Американской кардиологической ассоциации, к наиболее частым сердечно-сосудистым осложнениям диабета относятся сердечная недостаточность, нефатальный острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт [6].



Исходя из сказанного выше, лечение СД 2 типа должно быть максимально эффективным. Для оценки эффективности применяются разные показатели, в первую очередь уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Согласно современным рекомендациям, для большинства пациентов целевым считается уровень HbA1c менее 7%, достигаемый без выраженной гипогликемии, что позволяет снизить риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений [7]. Однако данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что только у 50% пациентов удается достичь уровня HbA1c менее 7% [2]. Поэтому сохраняет актуальность проблема подбора режима сахароснижающей терапии, способствующего раннему достижению гликемического контроля и длительному удержанию HbA1c в целевых значениях, а также обеспечивающего высокую степень безопасности в отношении гипогликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), или глиптины, оказывают инкретиннаправленное воздействие. Их сахароснижающий потенциал связан с избирательным ингибированием ДПП-4, расщепляющей глюкагоноподобный пептид 1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид [8]. Для этой группы препаратов характерно сбалансированное снижение глюкозы в крови и протективное влияние на β -клетки поджелудочной железы [9]. Ингибиторы ДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности. Так, они отличаются низким риском развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Препараты данной группы могут назначаться при снижении функции почек [10].

Эффективность ингибиторов ДПП-4 не зависит от возраста больных. Их применение довольно хорошо изучено у лиц пожилого возраста [10].

В современных клинических рекомендациях и алгоритмах ведения пациентов с СД 2 типа указывается на целесообразность применения ингибиторов ДПП-4 при невозможности приема метформина и в комбинации с метформином как в качестве стартовой терапии, так и в качестве терапии второй линии. При этом назначение комбинации метформина и ингибитора ДПП-4 на старте лечения имеет преимущества в отношении сохранения инсулинсекреторной функции поджелудочной железы [9, 11].

На данный момент времени группа ингибиторов ДПП-4 представлена ситаглиптином, вилдаглиптином, саксаглиптином, линаглиптином, алоглиптином, гозоглиптином и эвоглиптином. Несмотря на то что данные препараты обладают сопоставимыми профилями эффективности и безопасности, между ними имеются некоторые различия, в том числе в достижении компенсации углеводного обмена.

Поскольку прямым сравнением ингибиторов ДПП-4 между собой практически не проводилось, целью нашего исследования стала оценка эффективности компенсации углеводного обмена с использованием ингибиторов ДПП-4 в виде моно- или комбиниро-

ванной терапии с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

Проведен систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) и синтез его результатов на основе сетевого метаанализа.

Систематический обзор соответствовал требованиям Кокрейновского руководства по систематическим обзорам вмешательств для рандомизированных исследований [12].

Стратегия поиска в формате PICO включала следующие ключевые параметры:

- ✓ популяция: пациенты с СД 2 типа;
- ✓ вмешательство: ингибитор ДПП-4 в виде монотерапии, комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина;
- ✓ контроль: плацебо, метформин;
- ✓ параметры результата: доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c (< 7%) к концу исследования.

Поиск публикаций осуществлялся за период до 15 июня 2023 г. в базах данных PubMed с использованием фильтров «randomized clinical trial», «humans» и поисковых слов «diabetes», «alogliptin», «vildagliptin», «sitagliptin», «linagliptin», «saxagliptin», «gosogliptin», «placebo», «metformin» и Google Scholar с использованием поисковых слов в разных комбинациях «diabetes», «alogliptin», «vildagliptin», «sitagliptin», «linagliptin», «saxagliptin», «gosogliptin», «placebo», «диабет», «исследование», «алоглиптин», «вилдаглиптин», «ситаглиптин», «линаглиптин», «саксаглиптин», «гозоглиптин», «плацебо», «метформин».

Изучены названия и полные тексты записей электронного поиска, после чего были исключены записи, не соответствующие критериям анализа.

Отдельно собиралась информация о наивных и не наивных пациентах. Первые не получали медикаментозную терапию СД до начала участия в исследовании.

Методологическое качество найденных публикаций анализировали с помощью Кокрановского инструмента оценки риска систематической ошибки для рандомизированных исследований (версия 2) [13]. Визуализация данных проведена с помощью приложения ROAVIS [14]. Для каждого отобранного исследования риск систематической ошибки по каждому домену

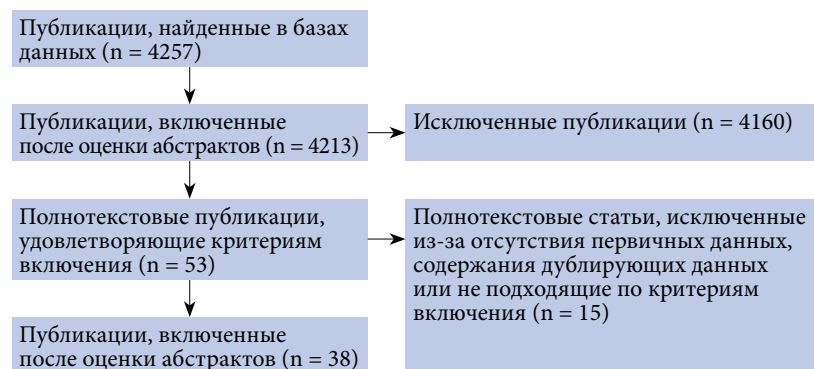


Рис. 1. Схема результатов поиска публикаций для анализа

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в анализ

Автор, год	Наивность пациентов	Возраст, лет	Количество мужчин, %	Время наблюдения, нед.	Исходный уровень HbA1c, %	Исходный уровень глюкозы натощак
Y. Seino, 2011	Н/а	58,90 (10,18) ¹	71,9	12	7,93 (0,91) ¹	Н/и
N. Inagaki, 2015	Н/а	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
C. Pan, 2016	Н/а	Н/и	Н/и	16	Н/и	Н/и
C. Pan, 2016	Не наивные	Н/и	Н/и	16	Н/и	Н/и
W.A. Scherbaum, 2008	Н/а	63	Н/и	52	6,7	7,1 ммоль/л
F.X. Pi-Sunyer, 2007	Н/а	51	Н/и	24	8,4	10,6 ммоль/л
W.D. Strain, 2013	Н/а	74,8	Н/и	24	Н/и	Н/и
V. Mohan, 2009	Н/а	Н/и	Н/и	18	8,7	10,5 ммоль/л
K. Nonaka, 2008	Н/а	55,3 (8,3) ¹	63	12	7,6 (0,9) ¹	163,5 мг/дл
N. Barzilai, 2011	Н/а	72	Н/и	24	7,8	173 мг/дл
A.H. Barnett, 2012	Н/а	56,5 (10,3) ¹	38,8	18	8,1 (0,9) ¹	10,1 (2,5) ммоль/л ¹
S. Del Prato, 2011	Н/а	55,7 (10,2) ¹	48,3	24	Н/и	Н/и
Y. Chen, 2015	Н/а	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
R. Kawamori, 2012	Н/а	60,0 (9,7) ¹	Н/и	12	Н/и	8,01 (0,68) ммоль/л ¹
J. Rosenstock, 2008	Н/а	Н/и	Н/и	12	Н/и	168,90 (50,39) мг/дл
C.H. Jung, 2015	Н/а	53	59	12	7,6	8,28 ммоль/л
J. Park, 2017	Н/а	Н/и	Н/и	24	7,2	Н/и
J. Rosenstock, 2011	Н/а	56,5	Н/и	12	8,2	Н/и
R.E. Pratley, 2014	Наивные	53,50 (10,33) ¹	47,7	26	7,5–10,0	Н/и
M.A. Nauck, 2008	Не наивные	Н/и	Н/и	26	Н/и	Н/и
E. Bosi, 2009	Наивные	52,8 (19,0–78,0)	Н/и	24	8,7	10,4 ммоль/л
C. Pan, 2012	Не наивные	54,1	Н/и	24	8,05	8,76 ммоль/л
M. Goodman, 2009	Не наивные	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
L.-N. Ji, 2016	Не наивные	56,5 (10,7) ¹	53,6	24	7,2 (0,9) ¹	7,6 (1,9) ммоль/л ¹
M. Odawara, 2014	Не наивные	58,10 (9,47) ¹	66,2	12	8,0 (0,9) ¹	9,20 (2,12) ммоль/л ¹
D. Williams-Herman, 2010	Не наивные	Н/и	Н/и	104	Н/и	Н/и
W. Yang, 2012	Не наивные	Н/и	Н/и	24	8,5 (6,2–11,4)	9,6 (2,2) ммоль/л ¹
I. Raz, 2008	Не наивные	Н/и	Н/и	30	9,2 (8,0–11,0)	11,1 ммоль/л
J.P. Frias, 2019	Не наивные	55,5	40	20	8,7	Н/и
E. Ferrannini, 2013	Не наивные	Н/и	Н/и	78	Н/и	Н/и
Y. Mu, 2017	Не наивные	51,3 (10,0) ¹	59,9	24	8,7 (1,0) ¹	169,0 (39,5) г/дл ¹
W. Wang, 2016	Не наивные	Н/и	Н/и	24	8,0 (0,8) ¹	Н/и
T. Haak, 2013	Не наивные	55,8	54,8	52	Н/и	Н/и
L. Ji, 2015	Не наивные	53,0 (10,7) ¹	Н/и	14	8,0 (0,9) ¹	Н/и
M. Jadzinsky, 2009	Не наивные	Н/и	Н/и	24	Н/и	Н/и
A. Pfützner, 2011	Наивные	Н/и	Н/и	76	Н/и	Н/и
V. Fonseca, 2012	Не наивные	Н/и	Н/и	18	Н/и	Н/и
M.P. Hermans, 2012	Не наивные	58,7 (10,6) ¹	57,3	24	7,8 (0,8) ¹	9,38 (2,49) ммоль/л ¹
S.G. Terra, 2011	Не наивные	Н/и	Н/и	12	Н/и	Н/и

Примечание: 1 – стандартное отклонение; Н/а – не анализировалось; Н/и – нет информации.



Основная группа			Контрольная группа		
препарат и доза, мг	количество участников с целевым уровнем HbA1c после лечения	количество участников	препарат и доза, мг	количество участников с целевым уровнем HbA1c после лечения	количество участников
Алоглиптин 25	35	80	Плацебо	6	75
Алоглиптин 25	33	92	Плацебо	2	50
Алоглиптин 25	53	83	Плацебо	26	85
Алоглиптин 25	55	99	Плацебо	25	98
Метформин					
Вилдаглиптин 50	70	156	Плацебо	32	150
Вилдаглиптин 100	31	79	Плацебо	12	88
Вилдаглиптин 100	72	137	Плацебо	37	137
Ситаглиптин 100	70	339	Плацебо	9	169
Ситаглиптин 100	44	75	Плацебо	11	75
Ситаглиптин 100	35	101	Плацебо	14	91
Линаглиптин 5	42	151	Плацебо	11	76
Линаглиптин 5	84	333	Плацебо	19	163
Линаглиптин 5	89	196	Плацебо	24	94
Линаглиптин 5	42	159	Плацебо	8	80
Саксаглиптин 5	16	34	Плацебо	13	63
Эвоглиптин 5	27	43	Плацебо	17	34
Эвоглиптин 5	27	80	Плацебо	12	80
Гозоглиптин 20	53	95	Плацебо	13	54
Алоглиптин 25	68	114	Метформин 2000	38	111
Метформин 2000					
Алоглиптин 25	92	207	Метформин	20	104
Метформин					
Вилдаглиптин 100	186	285	Метформин 2000	124	285
Метформин 2000					
Вилдаглиптин 100	78	146	Метформин	50	144
Метформин					
Вилдаглиптин 100	82	125	Метформин	38	122
Метформин					
Вилдаглиптин 100	1323	2501	Метформин 2000	214	484
Метформин 2000					
Вилдаглиптин 100	44	69	Метформин 250–500	11	70
Метформин 250–500					
Ситаглиптин 100	63	105	Метформин 2000	39	87
Метформин 2000					
Ситаглиптин 100	60	191	Метформин 1000–1700	16	194
Метформин 1000–1700					
Ситаглиптин 100	21	96	Метформин 1500	3	92
Метформин 1500					
Ситаглиптин 100	151	229	Метформин 2000	87	229
Метформин 2000					
Ситаглиптин	21	56	Метформин	15	56
Метформин					
Линаглиптин 5	109	141	Метформин 2000	92	133
Метформин 2000					
Линаглиптин 5	71	191	Метформин	9	88
Метформин					
Линаглиптин 5	67	111	Метформин 1000	37	105
Метформин 1000					
Линаглиптин 5	195	344	Метформин 1000	194	345
Метформин 1000					
Саксаглиптин 5	193	320	Метформин 500	100	243
Метформин 500					
Саксаглиптин 5	157	307	Метформин 500	109	314
Метформин 500					
Саксаглиптин	51	137	Метформин XR	37	142
Метформин XR					
Саксаглиптин 5	64	146	Метформин 1000–2500	48	137
Метформин					
Гозоглиптин 20	22	63	Метформин	23	65
Метформин					

Автор, год	D1	D2	D3	D4	D5	Общий риск
Y. Seino, 2011	+	+	+	+	+	+
N. Inagaki, 2015	+	+	+	+	+	+
C. Pan, 2016	+	+	+	+	+	+
W.A. Scherbaum, 2008	+	+	+	+	+	+
F.X. Pi-Sunyer, 2007	+	+	+	+	+	+
W.D. Strain, 2013	+	+	+	+	+	+
V. Mohan, 2009	+	+	+	+	+	+
K. Nonaka, 2008	+	+	+	+	+	+
N. Barzilai, 2011	+	+	+	+	+	+
A.H. Barnett, 2012	+	+	+	+	+	+
S. Del Prato, 2011	+	+	+	+	+	+
Y. Chen, 2015	+	+	+	+	+	+
R. Kawamori, 2012	+	+	+	+	+	+
J. Rosenstock, 2008	+	+	+	+	-	-
C.H. Jung, 2015	+	+	+	+	-	-
J. Park, 2017	+	+	+	+	+	+
J. Rosenstock, 2011	+	+	+	+	+	+
R.E. Pratley, 2014	+	+	+	+	+	+
M.A. Nauck, 2008	+	+	+	+	+	+
E. Bosi, 2009	+	+	+	+	+	+
C. Pan, 2012	+	+	+	+	+	+
M. Goodman, 2009	+	+	+	+	+	+
L.-N. Ji, 2016	+	-	+	+	+	-
M. Odawara, 2014	+	+	+	+	+	+
D. Williams-Herman, 2010	+	+	+	+	+	+
W. Yang, 2012	+	+	+	+	+	+
I. Raz, 2008	+	+	+	+	+	+
J.P. Frias, 2019	+	+	+	+	+	+
E. Ferrannini, 2013	+	-	+	+	+	-
Y. Mu, 2017	+	+	+	+	+	+
W. Wang, 2016	+	+	+	+	+	+
T. Haak, 2013	+	+	+	+	+	+
L. Ji, 2015	+	+	+	+	+	+
M. Jadzinsky, 2009	+	+	+	+	+	+
A. Pfützner, 2011	+	+	+	+	+	+
V. Fonseca, 2012	+	+	+	+	+	+
M.P. Hermans, 2012	+	+	+	+	+	+
S.G. Terra, 2011	+	+	+	+	-	-

Примечание: D1 – предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации; D2 – предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств; D3 – предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; D4 – предвзятость при измерении результата; D5 – предвзятость при выборе сообщаемого результата; «-» – некоторые проблемы; «+» – низкий риск.

Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки включенных в анализ исследований

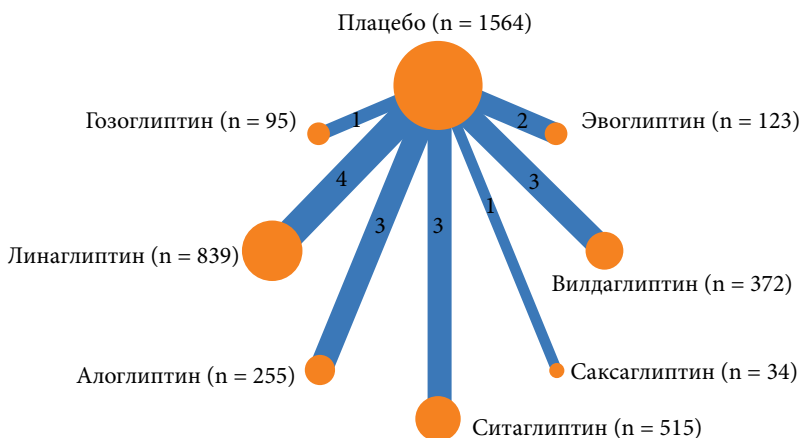


Рис. 3. Сетевая структура анализа доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

в отдельности и доменам в совокупности был оценен как низкий, высокий или как некоторые проблемы. При проведении сетевого анализа допускалась транзитивность. Допущение транзитивности означает, что группы, имеющиеся в одних рандомизированных клинических исследованиях, используемых для построения сети доказательств, и отсутствующие в других, могли бы в них быть, а их отсутствие является случайным. Степень гетерогенности оценивалась визуально при построении графиков forest plots. Проводилась также количественная оценка с расчетом индекса I² и Кокрановской Q-статистики. Для значений I² применена следующая интерпретация неоднородности: 0–25% – нет гетерогенности, 25–50% – гетерогенность низкая, 50–75% – умеренная, более 75% – высокая [12]. Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования R 4.2.2 с использованием специализированного пакета netmeta. Применялась модель случайных эффектов, обеспечивающая по сравнению с моделью фиксированных эффектов более консервативную оценку разнородных результатов исследований. В настоящем анализе график доверительных интервалов forest plots для оценки размера эффекта в исследованиях представлен на логарифмической шкале отношения шансов (ОШ). Нейтральное значение для сравнения видов лечения признано равным единице. Расположение 95%-ного доверительного интервала (ДИ) слева или справа от нейтрального значения, не включая последний, на уровне 0,05 указывало на статистическую значимость в пользу первого или второго препарата соответственно. Для определения эффективности препаратов рассчитывалась площадь под кумулятивной ранжирующей кривой (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA). Увеличение SUCRA свидетельствовало о возрастании вероятности у препарата стать лучшим в классе, то есть оказаться эффективнее других.

Результаты

При первоначальном поиске найдено 4257 публикаций. На основании названия и описания исследований для изучения полного текста отобраны 53. После полнотекстового просмотра 38 публикаций, удовлетворяющих критериям включения, рассмотрены на предмет включения в обзор, остальные исключены в связи с отсутствием необходимых данных для проведения статистического анализа (рис. 1). Суммарно анализ включал результаты 38 РКИ с количеством участников 13 431. Исследования были опубликованы на русском и английском языках в период с 2006 по 2019 г. Основные характеристики исследований представлены в табл. 1 [15–52]. При оценке риска большинство включенных исследований были расценены как имеющие низкий риск систематической ошибки, несколько исследований – как имеющие некоторые проблемы (в основном из-за отсутствия описания запланированных конечных точек и ссылки на протокол исследования). Результаты оценки риска систематической ошибки представлены на рис. 2 [15–52].

Сравниваемая терапия **ОШ (95% ДИ)**

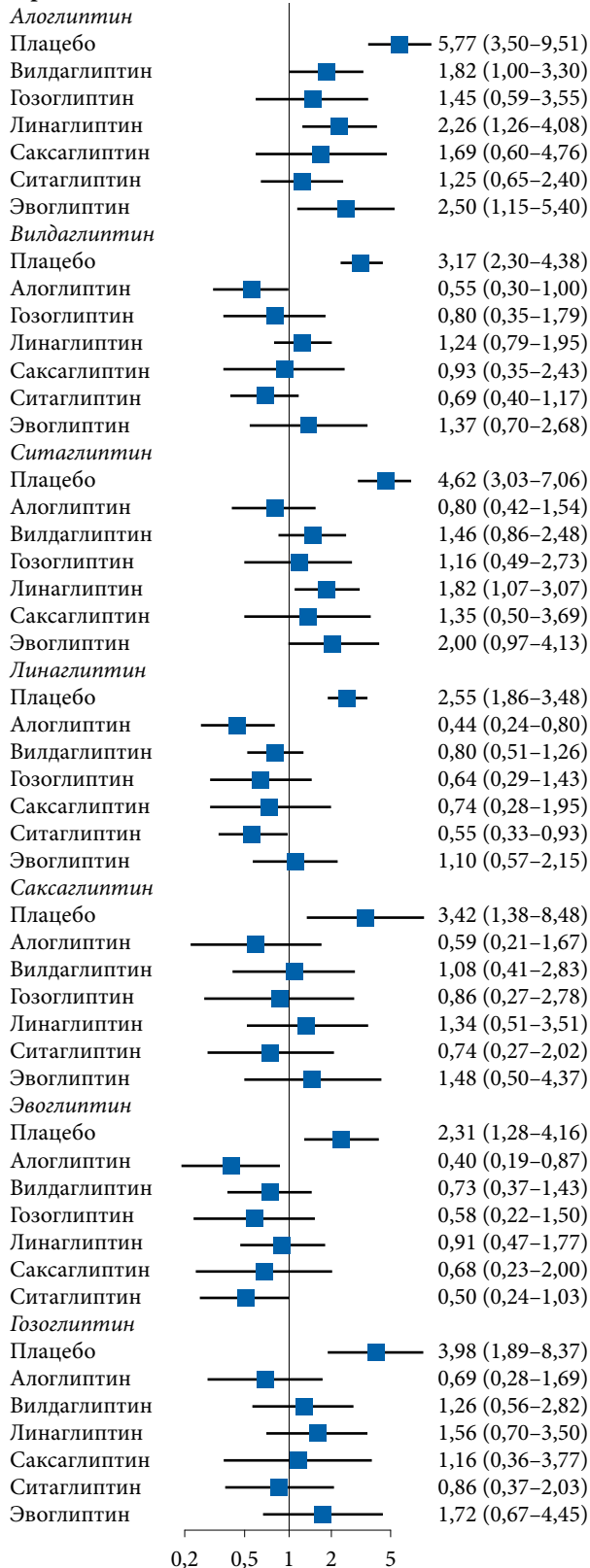


Рис. 4. Forest plots сравнения доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

Таблица 2. Результат расчета SUCRA в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,90
Ситаглиптин	0,79
Гозоглиптин	0,66
Саксаглиптин	0,55
Вилдаглиптин	0,50
Линаглиптин	0,32
Эвоглиптин	0,28
Плацебо	0

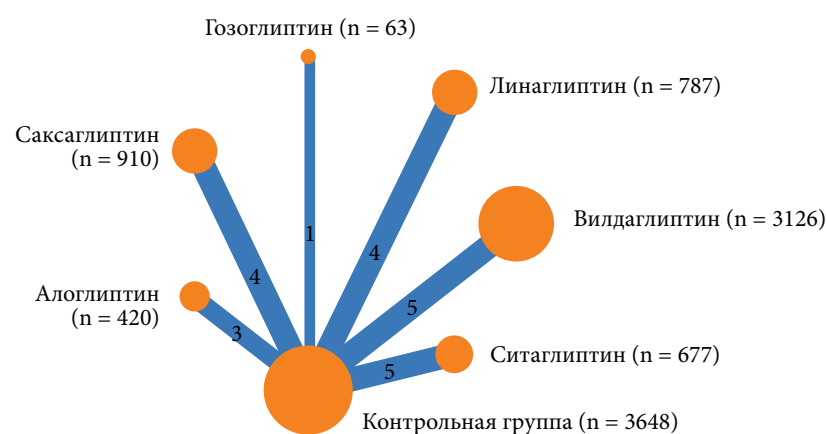


Рис. 5. Сетевая структура анализа доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c после монотерапии глиптинами

В анализ вошли результаты 17 исследований, содержащих сведения об эффективности алоглиптина, ситаглиптина, гозоглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина и эвоглиптина по сравнению с эффективностью плацебо. Сетевая структура анализа представлена на рис. 3.

При проведении сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов для алоглиптина получен самый высокий показатель в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с плацебо – 5,77 (95% ДИ 3,50–9,51) ($p = 0$) (рис. 4). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг также был у алоглиптина – 0,90 (табл. 2). Гетерогенность данных отсутствует ($I^2 = 0\%$), публикационное смещение не выявлено.

Доля пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

Для анализа отобраны 22 исследования, в которых содержались сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, ситаглиптина, гозоглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина по сравнению с эффективностью метформина (контрольная группа). Сетевая структура анализа представлена на рис. 5.

При проведении сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов на фоне применения

комбинации алоглиптина с метформином доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c после лечения, оказалась наиболее высокой (ОШ по сравнению с метформином – 7,45 (95% ДИ 3,51–15,80) ($p = 0$) (рис. 6). После расчета SUCRA наиболее высокий рейтинг также получен для данной комбинации – 0,99 (табл. 3). Гетерогенность данных расценена как высокая и значимая ($I^2 = 86\%$), выявлено возможное публикационное смещение.

Доля достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина в популяции наивных пациентов

Проанализированы три исследования, в которых были сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, саксаглиптина, виддаглип-

тина по сравнению с эффективностью метформина (контрольная группа) у наивных пациентов. Сетевая структура представлена на рис. 7.

Согласно результатам сетевого анализа с использованием модели случайных эффектов, для комбинации алоглиптина с метформином получено самое высокое значение доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с метформином – 2,84 (95% ДИ 1,65–4,88) ($p < 0,05$) (рис. 8). При расчете SUCRA наиболее высокий рейтинг также продемонстрировала данная комбинация – 0,85 (табл. 4). Оценка гетерогенности не проводилась из-за недостаточного количества исследований.

Доля достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина в популяции не наивных пациентов

В анализ включены 19 исследований, содержащих сведения об эффективности комбинации метформина и алоглиптина, саксаглиптина, виддаглиптина, гозоглиптина, линаглиптина и монотерапии метформином у не наивных пациентов. Сетевая структура представлена на рис. 9.

Согласно сетевому анализу с использованием модели случайных эффектов, комбинация алоглиптина с метформином обладала самым высоким показателем в отношении достигших целевого уровня HbA1c после лечения (ОШ по сравнению с метформином – 12,61 (95% ДИ 4,57–34,82) ($p = 0$) (рис. 10).

Согласно результатам расчета SUCRA, наиболее высокий рейтинг также имел место у комбинации алоглиптина и метформина – 0,99 (табл. 5). Гетерогенность данных оценена как высокая и статистически значимая ($I^2 = 86\%$), выявлено возможное публикационное смещение.

Обсуждение

На момент сбора данных для проведения сетевого анализа нами не было найдено ни одной публикации по сетевому анализу эффективности ингибиторов ДПП-4 в отношении достижения целевого уровня HbA1c у наивных и не наивных пациентов.

Целью данного систематического обзора стала оценка эффективности ингибиторов ДПП-4 в виде моно- и комбинированной терапии с метформином в достижении целевого уровня HbA1c, в том числе в подгруппах наивных и не наивных пациентов. Наивными считались пациенты, не получавшие сахароснижающей терапии до начала приема ингибиторов ДПП-4.

Установлено, что алоглиптин в виде монотерапии превосходил другие ингибиторы ДПП-4 в отношении частоты случаев снижения HbA1c до рекомендованного уровня. Аналогичные результаты получены при сравнении комбинаций разных ингибиторов ДПП-4 с метформином. В частности, отмечено преимущество комбинации метформина с алоглиптином. При анализе по подгруппам наивных и не наивных пациентов наибольшая частота достижения целевого уровня HbA1c также зафиксирована у комбинации алоглиптина и метформина.

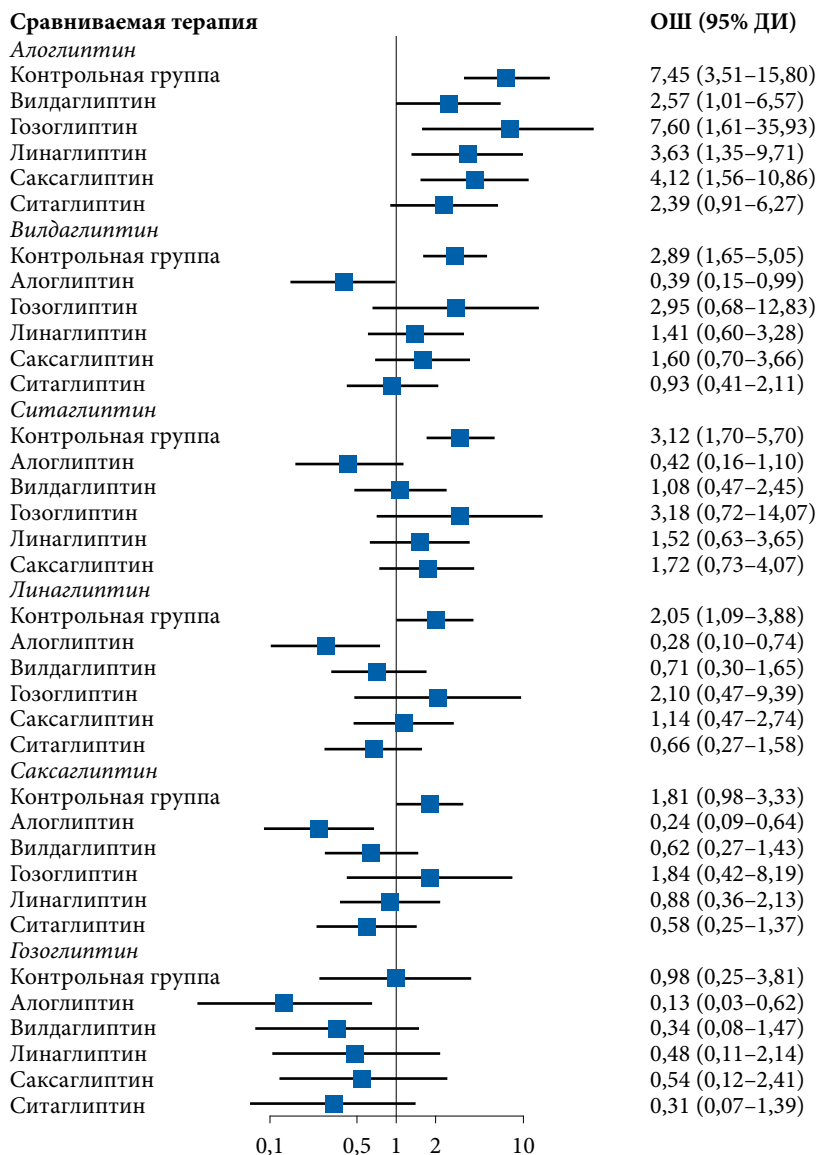


Рис. 6. Forest plots сравнения доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

Таблица 3. Результат расчета SUCRA в отношении доли пациентов с целевым уровнем HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,99
Ситаглиптин	0,72
Вилдаглиптин	0,67
Саксаглиптин	0,48
Линаглиптин	0,39
Гозоглиптин	0,17
Контрольная группа	0,09

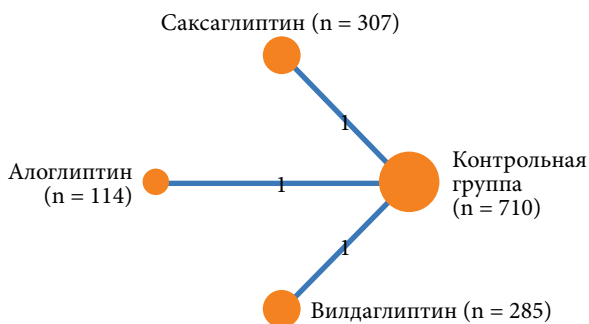


Рис. 7. Сетевая структура анализа доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

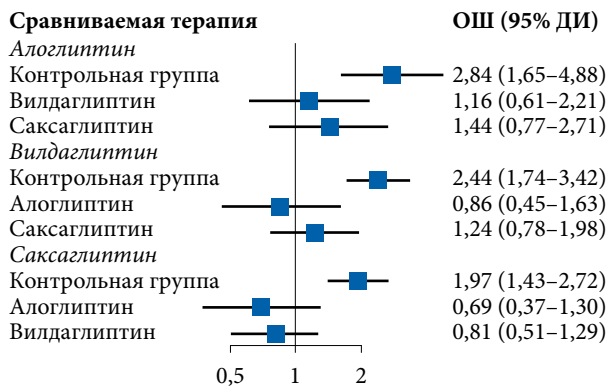


Рис. 8. Forest plots сравнения доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

Таблица 4. Результат расчета SUCRA в отношении доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди наивных пациентов

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,85
Вилдаглиптин	0,71
Саксаглиптин	0,44
Контрольная группа	0

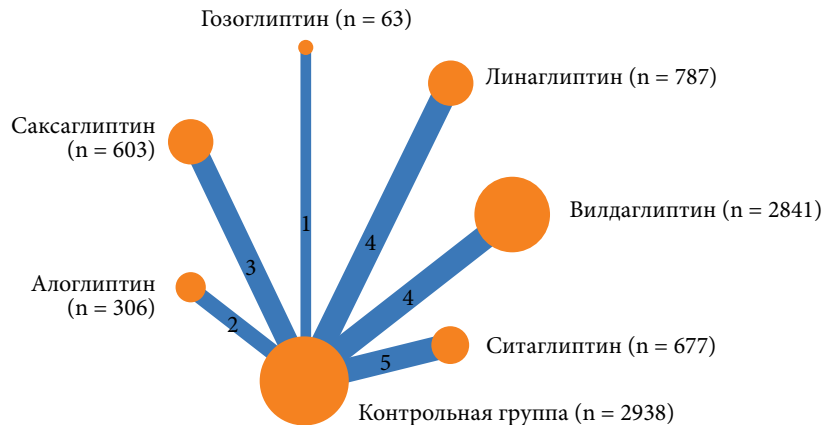


Рис. 9. Сетевая структура анализа достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов

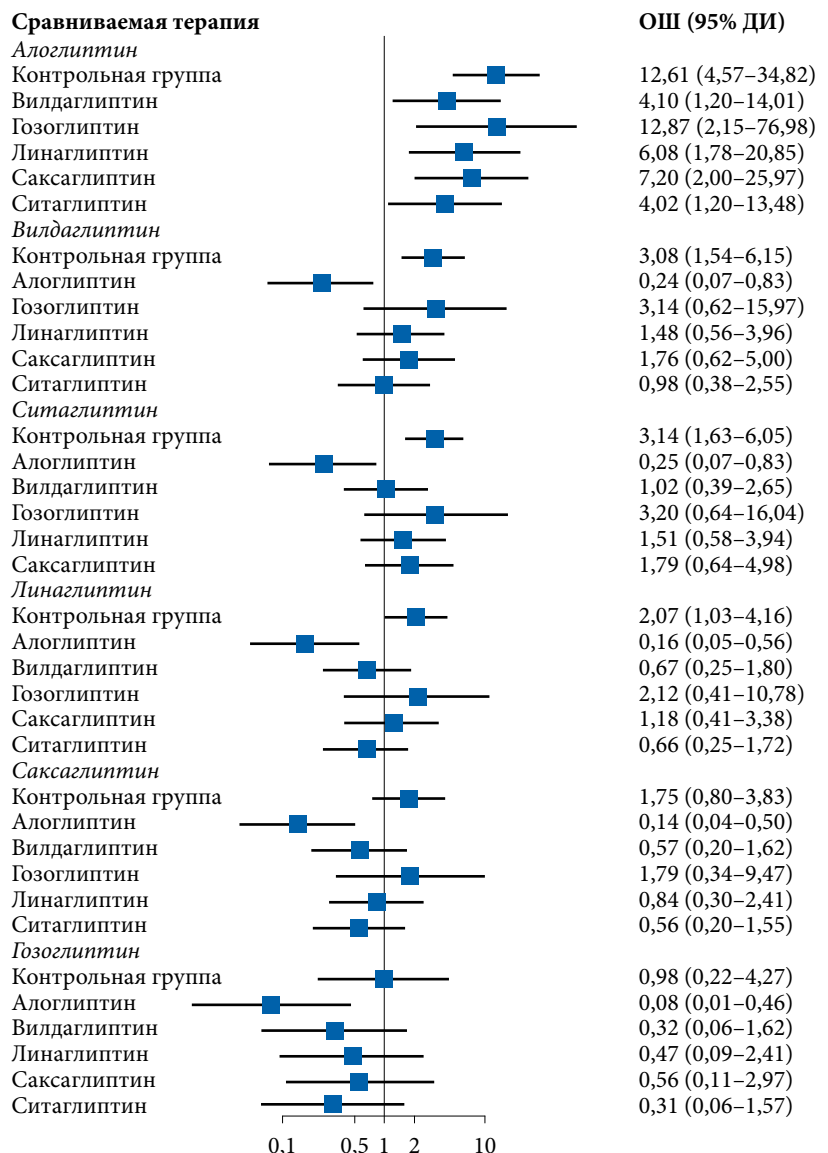


Рис. 10. Forest plots сравнения доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов

Таблица 5. Результат расчета SUCRA в отношении доли достигших целевого уровня HbA1c после лечения комбинацией глиптинов и метформина среди не наивных пациентов

Группа	SUCRA
Алоглиптин	0,99
Ситаглиптин	0,69
Саксаглиптин	0,67
Вилдаглиптин	0,48
Линаглиптин	0,38
Гозоглиптин	0,18
Контрольная группа	0,10

Результаты метаанализа, проведенного D. Wu и соавт. в 2013 г., свидетельствуют о преимуществе начала терапии с комбинации ингибиторов ДПП-4 с метформином по сравнению с монотерапией метформином в отношении снижения уровня HbA1c [53]. Однако в данной работе не оценивалась эффективность каждого ингибитора ДПП-4 в отдельности.

Сетевой анализ эффективности сахароснижающих препаратов, проведенный E.S. Mearns и соавт. в 2015 г., продемонстрировал преимущество монотерапии алоглиптином над монотерапией саксаглиптином, но меньшую эффективность по сравнению с монотерапией ситаглиптином и вилдаглиптином [54]. Необходимо отметить, что в данной работе оценивалась только величина снижения HbA1c. Согласно нашим данным, алоглиптин превосходил ситаглиптин и вилдаглиптин в достижении целевых значений HbA1c.

Литература

1. Диарегистр // <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> (дата доступа – 17.03.2024).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
3. Стародубова А.В., Вараева Ю.Р., Черний А.В. и др. Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Лечебное дело. 2019; 2: 48–55.
4. Emdin C.A., Anderson S.G., Woodward M., Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66 (14): 1552–1562.
5. Бельчикова Л.Н. Динамика распространенности ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Тюменской области за 5-летний период. Материалы конгресса «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 2022. С. 35–35.
6. Tsoo C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. Heart disease and stroke statistics – 2023 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2023; 147 (8): e93–e621.
7. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl. 1): S97–S110.
8. Scheen A.J. A review of gliptins in 2011. Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13 (1): 81–99.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2?ysclid=ltvahs527y734739733 (дата доступа – 17.03.2024).
10. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 389.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–157.
12. Higgins J., Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions // <https://training.cochrane.org/handbook/current> (дата доступа – 17.03.2024).
13. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias // <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (дата доступа – 05.03.2024).

Полученные нами данные аналогичны результатам метаанализа по сравнению эффективности ингибиторов ДПП-4 и плацебо в достижении целевого уровня HbA1c, проведенного К. Esposito и соавт. в 2011 г. [55]. Ученые отметили преимущество алоглиптина над вилдаглиптином, ситаглиптином и саксаглиптином. Другие глиптины в анализ не включались. Необходимо подчеркнуть, что исследования ограничивались 2010 г.

Метаанализ P. Craddy и соавт. 2014 г. [56] включал те же конечные точки, что и наше исследование. Оценка результатов РКИ позволила выявить, что ОШ достижения целевого уровня HbA1c выше на фоне монотерапии алоглиптином и комбинации алоглиптина с метформином по сравнению с монотерапией линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином и их комбинацией с метформином. Однако исследователи использовали данные сравнения с разными контрольными сахароснижающими препаратами.

Заключение

Анализ результатов РКИ, включенных в систематический обзор, показал преимущество использования алоглиптина в виде монотерапии, а также в виде комбинации с метформином в отношении достижения целевого HbA1c как в общей популяции, так и в популяции наивных и не наивных пациентов с ДД 2 типа. 🌐

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВИПИДИЯ® ВИПДОМЕТ®

Длительный контроль СД2 с доказанным снижением СС-риска¹⁻³



Снижение
нефатального ИМ*

-14%¹

Снижение
MACE^{*,**}

-19%¹

Снижение
СС-смертности

-39%¹

* По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м², ИМ - инфаркт миокарда.

** Конечная точка MACE – большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, J.P., Mehta, C., Sharma, A. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. BMC Med 18, 165 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>. 2. Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м². 3. Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Dec;16(12):1239-46. doi: 10.1111/dom.12377.

Випидия (алоглиптин)

Випдомет (алоглиптин+метформин)



АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел. : +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.nizhpharm.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Реклама



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код
Дата выпуска: апрель 2024
POS-20250629-0981

Больше информации на сайте
www.endocrinology.ru
отсканируйте QR-код



14. Risk of bias tools – robvis (visualization tool) // <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool> (дата доступа – 17.03.2024).
15. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. 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. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (9): 1781–1792.
16. 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; 3 (3): 191–197.
17. Pan C., Han P., Ji Q., et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J. Diabetes.* 2017; 9 (4): 386–395.
18. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10 (8): 675–682.
19. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76 (1): 132–138.
20. Strain W.D., Lukashevich V., Kothny W., et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2013; 382 (9890): 409–416.
21. 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 Res. Clin. Pract.* 2009; 83 (1): 106–116.
22. Nonaka K., Kakikawa T., Sato A., et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79 (2): 291–298.
23. Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M., et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (5): 1049–1058.
24. Barnett A.H., Patel S., Harper R., et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (12): 1145–1154.
25. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (3): 258–267.
26. Chen Y., Ning G., Wang C., et al. Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a multinational, 24-week, randomized, clinical trial. *J. Diabetes Investig.* 2015; 6 (6): 692–698.
27. Kawamori R., Inagaki N., Araki E., et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (4): 348–357.
28. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10 (5): 376–386.
29. 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; 31 (3): 295–306.
30. Park J., Park S.W., Yoon K.H., et al. Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycated haemoglobin levels after diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (12): 1681–1687.
31. Rosenstock J., Lewin A.J., Norwood P., et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28 (4): 464–469.
32. Pratley R.E., Fleck P., Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (7): 613–621.
33. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63 (1): 46–55.
34. Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (5): 506–515.
35. Pan C., Xing X., Han P., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (8): 737–744.
36. Goodman M., Thurston H., Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (5): 368–373.
37. Ji L.-N., Pan C.-Y., Lu J.-M., et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (8): 775–782.
38. Odawara M., Hamada I., Suzuki M. Efficacy and safety of vildagliptin as add-on to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (1): 169–181.
39. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (5): 442–451.
40. 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. *J. Diabetes.* 2012; 4 (3): 227–237.



41. Raz I., Chen Y., Wu M., 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): 537–550.
42. Frias J.P., Zimmer Z., Lam R.L.H., et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin up-titration in the treatment of patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-M study. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (5): 1128–1135.
43. Ferrannini E., Berk A., Hantel S., et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36 (12): 4015–4021.
44. Mu Y., Pan C., Fan B., et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 124: 48–56.
45. Wang W., Yang J., Yang G., et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial. *J. Diabetes.* 2016; 8 (2): 229–237.
46. Haak T., Meinicke T., Jones R., et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (12): 1283–1293.
47. Ji L., Zinman B., Patel S., et al. Efficacy and safety of linagliptin co-administered with low-dose metformin once daily versus high-dose metformin twice daily in treatment-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized trial. *Adv. Ther.* 2015; 32 (3): 201–215.
48. Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E., et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11 (6): 611–622.
49. Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E., et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (6): 567–576.
50. Fonseca V., Zhu T., Karyekar C., Hirshberg B. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (4): 365–371.
51. Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I., et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with up-titration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28 (10): 1635–1645.
52. Terra S.G., Somayaji V., Schwartz S., et al. A dose-ranging study of the DPP-IV inhibitor PF-734200 added to metformin in subjects with type 2 diabetes*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (7): 401–407.
53. 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 Obes. Metab.* 2014; 16 (1): 30–37.
54. Mearns E.S., Sobieraj D.M., White C.M., et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0125879.
55. Esposito K., Cozzolino D., Bellastella G., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (7): 594–603.
56. Craddy P., Palin H.-J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (1): 1–41.

Comparison of the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Achieving the Target Level of Glycated Hemoglobin: a Systematic Review and Network Meta-Analysis

N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof., E.A. Elmurzayeva, M.V. Khachaturov

N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nina A. Petunina, napetunina@mail.ru

Aims – to compare the efficacy of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors in achieving the target for glycated hemoglobin (HbA1c) level in patients with type 2 diabetes by monotherapy or by combination with metformin.

Material and methods. This is a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). Studies on the effectiveness of DPP-4 inhibitors (gliptins) compared with placebo and the combination of DPP-4 inhibitors with metformin compared with metformin were included. The endpoint was the percentage of patients (%) who achieved target HbA1c level. The size effect was represented by the logarithmic scale of the odds ratio (OR). The gliptins were ranked based on the values of surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).

Results. The 38 RCTs of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, gozogliptin, evogliptin were analyzed. The results showed a statistically significant benefit of alogliptin in monotherapy (OR compared with placebo – 5.77), in combination with metformin, both in the general population (OR compared with metformin – 7.45), and in naïve and non-naïve patients (OR – 2.84 and 12.61 compared to metformin, respectively). According to the SUCRA, alogliptin had the highest rating among DPP-4 inhibitors for in all subgroups.

Conclusion. Thus, the systematic review showed the superiority of alogliptin over other DPP-4 inhibitors in monotherapy, as well as in combination with metformin, both in the general population and in naïve and previously treated subgroups of patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, alogliptin, target level of glycated hemoglobin