

Network Meta-analysis of the Glycemic Control Efficacy of Anti-diabetic Drugs in Treating Type 2 Diabetes

Lao Yaoguang

Master of Science

2014



**Institute of Chinese Medical Sciences
University of Macau**

Network Meta-analysis of the Glycemic Control Efficacy of Anti-diabetic Drugs in Treating Type 2 Diabetes

Lao Yaoguang

A thesis submitted in partial fulfillment of the
requirement for the degree of

Master of Science

Institute of Chinese Medical Science

University of Macau

2014

Approved by _____

Supervisor

Date _____

糖尿病药物治疗二型糖尿病血糖控制疗效的网络荟萃分析

劳耀光

理学硕士

2014



澳门大学中华医药研究院



原创性声明

本人声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的研究计划及指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或团体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在致谢及文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名：

日期：

关于学位论文用户许可证的声明

本人完全了解澳门大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向政府有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权澳门大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名：

导师签名：

日期：

致谢

转眼间研究生的求学生涯将要结束，毕业论文是我两年来学习、求索的结晶。回首两年来在学习上和生活上走过的路，我要感谢那些曾经给予过我无私帮助和关怀的人们。

首先我非常感激我的导师梁少伟老师，从他身上我学到了一生受用的知识和道理。在论文的选题和研究上，他尊重我的兴趣和特长，不断细心地给予我鼓励和引导，帮助我开拓思路和解除疑惑。在论文的写作上，他保持一贯严谨的作风，耐心地帮助我去发现问题和解决问题，让我的论文不断完善。在生活上，梁少伟老师也给予我无私的关怀和指导，让我能够专心完成论文的同时学会了一生受用的做人道理，感谢您！

感谢中华医药研究院老师们的教导与鼓励，有了你们我才具备了完成毕业论文的基础。王一涛教授的远见卓识、卞鹰博士的一丝不苟、胡豪博士的耐心教导、胡元佳博士的认真负责、郑力仁博士的鼓励支持，这些都让我在学习上和生活中都受益匪浅，感谢你们。我还要感谢中华医药研究院所有的老师们和员工们，你们的努力和奉献才让我有了良好的学习环境，感谢你们。

同时，我还要感谢在我求学生活中与我相互激励的同学们和朋友们，你们的陪伴和鼓励让我不断成长。感谢李宁师弟，你在我收集文献和数据上给予了我极大的帮助。感谢朱双、朱红梅、张修茜、符永钰、周怡、孙玉因同学，你们在我论文写作中给予了许多宝贵的建议。很荣幸能够在研究生期间认识你们并与你们一起学习成长，感谢你们。

最后，我还要特别感谢我的父母和家人们。感谢你们的宽容与理解，支持与鼓励，不管在学习上还是生活上你们永远都是我前进的后盾力量。感谢你们无私的爱与关怀一直陪伴着我成长。

劳耀光

二零一三年

Abstract

Background: This study aims to compare the efficacy of oral anti-diabetes drugs in glycemic control in treating type 2 diabetes patients through network meta-analysis with an automated workflow.

Methods: Systematic searching and screening were conducted for the RCTs on the drugs for monotherapy of type 2 diabetes by pre-specified search strategy and selection criteria. Searched databases included PubMed and Cochrane Library. Eligible RCTs were included for data extraction and quality assessment according to Jadad scale and Cochrane risk of bias assessment tool. Mean differences (MD) of the outcomes were analyzed with a random-effects model. Direct and indirect comparisons were conducted to compute the efficacy ranking based on glycated haemoglobin (HbA1c) and Fasting plasma glucose (FPG). Sensitivity analysis based on RCT quality and sample sizes were used to test the robustness of the results.

Results: A total of 56 RCTs including 16066 patients were included for network meta-analysis. Quality assessment found the included RCTs low in quality. Preliminary analysis results showed that metformin and repaglinide were the top among efficacy ranking based on HbA1c and FPG. Sensitivity analysis indicated that the results were not robust enough. The automated workflow was effective in updating network meta-analysis.

Conclusion: Metformin and repaglinide may have the best efficacy in lowering the HbA1c and FPG levels.

Keywords: type 2 diabetes, glycemic control, network meta-analysis.

摘要

背景: 本研究的目的是通过网络荟萃分析评价不同药物治疗成年二型糖尿病控制血糖的疗效。并设计一个自动化的网络荟萃分析框架进行数据分析和结果更新。

方法: 根据设定的检索策略和筛选标准对选定药物单独治疗成年二型糖尿病病人的随机对照试验(RCT)进行系统检索和筛选,检索数据库为 PubMed 和 Cochrane Library。符合筛选标准的 RCTs 纳入数据提取环节,并利用 Jadad 评分表和 Cochrane 风险评价工具对 RCTs 的质量进行评价。随机效应模型和平均差 MD 值用于药物两两对比的荟萃分析。直接比较和间接比较用于评价药物基于 HbA1c 和 FPG 的疗效。基于 RCT 质量和样本量的敏感性分析用于评估分析结果的稳定性,分析结果通过网络荟萃分析框架进行定期更新。

结果: 共有 56 篇随机对照试验包含 16066 个病人纳入网络荟萃分析。质量评价显示纳入的随机对照试验质量偏低。初步分析结果显示 metformin 和 repaglinide 位于 HbA1c 和 FPG 疗效排序的前两位。敏感性分析显示由于纳入 RCTs 数量较小,目前药物排序结果还不够稳定。网络荟萃分析框架能够高效实现网络荟萃分析并对结果进行更新。

结论: 通过网络荟萃分析得出 metformin 和 repaglinide 可能是基于 HbA1c 和 FPG 疗效最好的药物。

关键词: 二型糖尿病、血糖控制、网络荟萃

目录

原创性声明.....	i
关于学位论文用户许可证的声明.....	i
致谢.....	ii
Abstract.....	iii
摘要.....	iv
目录.....	v
表.....	viii
图.....	ix
中英术语对照.....	x
缩写术语对照.....	xi
第 1 章 研究背景.....	1
1.1 研究目的.....	1
1.2 已发表的糖尿病药物的综合评价.....	2
1.3 药物的选定.....	2
1.3.1 双胍类：二甲双胍.....	3
1.3.2 磺脲类：格列美脲、格列本脲、格列齐特.....	3
1.3.3 噻唑烷二酮类：吡格列酮、罗格列酮.....	4
1.3.4 二肽基肽酶抑制剂：西他列汀、维达列汀.....	4
1.3.5 糖苷酶抑制剂类药物：阿卡波糖.....	4
1.3.6 氯茴苯酸类药物：那格列奈、瑞格列奈.....	5
1.4 随机对照试验.....	5
1.5 随机对照试验的荟萃分析.....	6
1.6 多个治疗措施互相对比的网络荟萃分析.....	6
1.7 本章小结.....	7
第 2 章 研究方法.....	9
2.1 选定的随机对照试验.....	9

2.2 随机对照试验的选择标准.....	9
2.3 随机对照试验检索数据源.....	10
2.4 随机对照试验的检索策略.....	10
2.5 随机对照试验的筛选.....	11
2.6 随机对照试验的数据提取.....	11
2.7 随机对照试验的质量评价.....	11
2.8 血糖控制疗效的指标 HbA1c 和 FPG.....	11
2.9 药物两两对比的荟萃分析.....	12
2.10 直接比较网络荟萃分析.....	13
2.11 间接比较网络荟萃分析.....	14
2.12 直接比较和间接比较结果的合并.....	14
2.13 基于随机对照试验质量和样本量的敏感性分析.....	14
2.14 以 R 语言实现的网络荟萃分析和更新工具.....	15
2.15 本章小结.....	16
第 3 章 Sitagliptin 对比安慰剂的荟萃分析.....	17
3.1 随机对照试验检索与筛选结果.....	17
3.2 随机对照试验的质量评价.....	17
3.3 荟萃分析结果.....	19
3.4 敏感性分析.....	20
3.5 发表偏倚分析.....	21
3.6 本章小结.....	21
第 4 章 网络荟萃分析结果.....	23
4.1 随机对照试验的检索及筛选结果.....	23
4.2 随机对照试验质量评价结果.....	28
4.3.1 直接比较结果.....	37
4.3.2 间接比较结果.....	37
4.3.3 合并直接比较与间接比较的结果.....	44
4.4 本章小结.....	45

第 5 章 敏感性分析.....	47
5.1 删除 jadad 得分小于 3 分 RCTs 的敏感性分析.....	47
5.2 直接比较.....	49
5.3 间接比较.....	49
5.4 合并直接比较与间接比较的结果.....	54
5.5 删除样本量小于 50 的 RCTs 的敏感性分析排序结果	55
5.6 本章小结.....	56
第 6 章 网络荟萃分析结果更新.....	57
6.1 随机对照试验检索与筛选.....	58
6.2 纳入随机对照试验特征.....	58
6.3 六味地黄丸联合西药治疗二型糖尿病荟萃分析结果.....	58
6.4 本章小结.....	59
第 7 章 研究讨论.....	61
5.1 网络荟萃分析.....	61
5.2 敏感性分析.....	63
5.3 研究限制.....	63
5.4 研究意义和展望.....	64
第 8 章 研究结论.....	65
参考文献.....	66

表

表 2.1 检索策略.....	10
表 3.1 Sitagliptin 对比安慰剂纳入随机对照试验的特征.....	18
表 3.2 Sitagliptin 对比安慰剂的随机对照试验质量评价结果.....	18
表 4.1 纳入随机对照试验的特征.....	25
表 4.2 随机对照试验的质量评价结果.....	30
表 4.3 基于 HbA1c 的荟萃分析结果.....	32
表 4.4 基于 FPG 的荟萃分析结果.....	33
表 4.5 基于 HbA1c 的间接比较结果.....	37
表 4.6 基于 FPG 的间接比较结果.....	38
表 4.7 基于 HbA1c 疗效合并的排序.....	43
表 4.8 删除矛盾排序后基于 FPG 的可能疗效排序.....	43
表 4.9 基于 FPG 疗效合并的排序.....	44
表 5.1 基于 HbA1c 荟萃分析的敏感性分析结果.....	47
表 5.2 基于 FPG 荟萃分析的敏感性分析结果.....	48
表 5.3 基于 HbA1c 的敏感性分析合并疗效排序.....	54
表 5.5 删除小样本随机对照试验后基于 HbA1c 的敏感性分析结果.....	55
表 5.6 删除小样本随机对照试验后基于 FPG 的敏感性分析结果.....	56
表 6.1 纳入网络荟萃分析更新的随机对照试验特征.....	58
表 6.2 六味地黄丸联合西药治疗二型糖尿病荟萃分析结果.....	59

图

图 2.1 直接比较.....	13
图 2.2 间接比较.....	13
图 2.3 分析框架流程图.....	16
图 3.1 Sitagliptin 对比安慰剂基于 HbA1c 的荟萃分析结果	19
图 3.2 Sitagliptin 对比安慰剂基于 FPG 的荟萃分析结果	19
图 3.3 Sitagliptin 对比安慰剂基于 HbA1c 的敏感性分析	20
图 3.4 Sitagliptin 对比安慰剂基于 FPG 的敏感性分析	20
图 4.1 随机对照试验的检索和筛选过程.....	24
图 4.2 Cochrane 风险评估结果。.....	29
图 4.3 基于 HbA1c 的直接比较网络图.....	35
图 4.4 基于 FPG 的直接比较网络图	36
图 4.5 基于 HbA1c 的间接比较网络图.....	41
图 4.6 基于 FPG 的间接比较网络图	42
图 5.1 基于 HbA1c 直接比较敏感性分析网络图	50
图 5.2 基于 FPG 直接比较敏感性分析网络图	51
图 5.3 基于 HbA1c 间接比较敏感性分析网络图	52
图 5.4 基于 FPG 的间接比较敏感性分析网络图	53
图 6.1 六味地黄丸联合治疗随机对照试验的检索与筛选流程。.....	57

中英术语对照

二甲双胍	metformin
格列美脲	glimepiride
格列本脲	glyburide
格列齐特	gliclazide
维达列汀	vildagliptin
西他列汀	sitagliptin
罗格列酮	rosiglitazone
吡格列酮	pioglitazone
阿卡波糖	acarbose
那格列奈	nateglinide
瑞格列奈	rapaglinide
安慰剂	placebo
平均差	Mean difference
随机效应模型	Random effects model
随机序列产生	sequence generation
随机隐藏	randomized concealment
盲法	blinding method
选择性报告	selective report
不完整结果数据	incomplete outcome
其他偏倚来源	other source

缩写术语对照

RCT	随机对照试验
HbA1c	糖化血红蛋白
FPG	空腹血糖
ADA	美国糖尿病协会
NICE	英国国家健康与临床卓越研究所
JS	Jadad 得分
SG	随机序列产生
AC	随机隐藏
BM	盲法
SR	选择性报告
IO	不完整结果数据
OS	其他偏倚来源
N	不清楚
L	低风险
H	高风险
95% CI	95% 置信区间
No.	研究数量
MD	平均差
I^2	异质性在变异中的贡献值
$M_{(bef,i)}^x$	x 药物第 i 个随机对照试验治疗前的平均值
$M_{(aft,i)}^x$	x 药物第 i 个随机对照试验治疗后的平均值
D_i^{x-y}	x 药物对比 y 药物第 i 个随机对照试验的平均差
W_i	第 i 个随机对照试验在荟萃分析中占的权重