



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

« Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών της μετφορμίνης, σε παιδιά και σε εφήβους με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, που δημοσιεύθηκαν από το 2011 έως το 2021 »

« Assess the reporting quality of Randomized Controlled Trials of metformin, in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, published from 2011 to 2021 »

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Στεφανίδης Ιωάννης
Ζινζαράς Ηλίας
Γαλλή – Τσινοπούλου Ασημούλα

Σακελλάρη Ελένη (ΑΜ : 00317)
Λάρισα, 2021

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
1.1 ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	2
1.2 ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	2
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ.....	4
2.3 ΧΡΗΣΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ 1.....	4
2.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	5
2.5 CONSORT STATEMENT.....	5
3. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	7
3.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	7
3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	7
3.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	7
3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	8
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	9
4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	9
4.2 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ - ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	9
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	20
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	22
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	23

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Controlled Trials) είναι η έρευνα πρότυπο για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Το CONSORT statement (ενοποιημένα πρότυπα δοκιμών αναφοράς) βελτιώνει την ποιότητα των RCTs με μια τεκμηριωμένη προσέγγιση. Στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης της ποιότητας αναφοράς των δημοσιευμένων RCTs σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ 1) στον παιδιατρικό πληθυσμό, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT.

Μέθοδος: Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν για RCTs αγγλικής γλώσσας στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ1, ηλικίας 6-21 χρόνων, που έλαβαν μετφορμίνη, και δημοσιεύθηκαν από το 2011 έως το 2021. Οι μελέτες θεωρήθηκαν επιλέξιμες όταν οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν έλαβαν μετφορμίνη ως συμπληρωματική αγωγή με την ινσουλίνη, είτε ως μονοθεραπεία και ανατέθηκαν τυχαία σε τουλάχιστον δύο θεραπευτικούς βραχίονες. Η αναζήτηση προσδιόρισε 11 επιλέξιμα άρθρα για ανάλυση. Η ποιότητα της υποβολής εκθέσεων αξιολογήθηκε με τη χρήση ερωτηματολογίου 37 στοιχείων με βάση τον κατάλογο ελέγχου CONSORT 2010. Η υποβολή εκθέσεων αξιολογήθηκε και βάση των συντελεστών εμβέλειας των περιοδικών δημοσίευσης (IF), σε ιατρικά περιοδικά υψηλής και χαμηλής κατάταξης (IF>3 vs IF<3).

Αποτελέσματα: Από τα 37 στοιχεία του καταλόγου ελέγχου 19 αναφέρονταν σαφώς στην πλειοψηφία (>80%) των μελετών. Τα περισσότερα στοιχεία, που αφορούν μεθοδολογικά ζητήματα της έρευνας, αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 80% των μελετών. Δεν βρέθηκε συνολικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση κατά τη σύγκριση των στοιχείων στα περιοδικά δημοσίευσης με υψηλό ή χαμηλό δείκτη εμβέλειας.

Συμπέρασμα: Η ποιότητα της αναφοράς των RCTs που επικεντρώνονται στη μετφορμίνη παραμένει μη ικανοποιητική. Η περαιτέρω βελτίωση της υποβολής εκθέσεων είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της εγκυρότητας της κλινικής έρευνας.

1.1 ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Ενοποιημένα πρότυπα δοκιμών αναφοράς (CONSORT Statement: Consolidated Standards of Reporting Trials)

Δείκτης μάζας σώματος (BMI: Body Mass Index)

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔ 1)

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ2)

Συντελεστής Εμβέλειας περιοδικών (Impact Factor :IF)

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials)

1.2 ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

CONSORT Statement, Μετφορμίνη, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, Παιδιά, Έφηβοι, Ποιότητα Αναφοράς, Ελεγχόμενες Τυχαιοποιημένες Κλινικές Μελέτες

KEYWORDS

CONSORT Statement, Metformin, Type 1 Diabetes Mellitus, Children, Adolescents, Reference Quality, Randomized Controlled Trial

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης περιγράφει μια πολύπλοκη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία λόγω διαταραχής στην έκκριση της ινσουλίνης, στη δράση της ινσουλίνης ή ακόμη και στα δύο.¹ Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1) χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης.¹ Η εφόρου ζωής εξωγενής χορήγηση της ινσουλίνης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής αντιμετώπισης μιάς και οριστική θεραπεία δεν υπάρχει μέχρι σήμερα.² Ο πρωταρχικός ρόλος της θεραπευτικής προσέγγισης είναι η διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου, με στόχο την αποφυγή τόσο των οξέων όσο και των μακροχρόνιων μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.³ Ασθενείς με διάγνωση ΣΔ 1 με ισόβια έκθεση σε υπεργλυκαιμία έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρων επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων.⁴

Καταστάσεις όπως η συνύπαρξη ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης και διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης, που προκαλείται λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, διαταράσσουν την ευγλυκαιμία, επιδεινώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και αποτελούν προάγγελο μακροχρόνιων επιπλοκών.⁵

Ένας γνωστός παράγοντας που προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η παχυσαρκία. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία ($\Delta\text{Μ}\Sigma > 95^{\circ}$ εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία) παρατηρείται έλλειψη ανταπόκρισης στην ινσουλίνη των περιφερικών ιστών, η οποία οδηγεί σε χρόνια κατάσταση υπερινσουλιναιμίας.^{5,6} Επιπλέον, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται και σε εφήβους με φυσιολογικό σωματικό βάρος και ΣΔ 1 και αυτό συμβαίνει γιατί οι έφηβοι λόγω των μεταβολικών και ορμονικών αλλαγών που υπάρχουν κατά την ήβη εμφανίζουν μια φυσιολογική σχετικά αντίσταση στην ινσουλίνη.^{7,8}

Ως εκ τούτου οι αυξημένες ανάγκες σε εξωγενή χορήγηση υποδόριας ινσουλίνης και η δυσκολία διαχείρισης των αναγκών αυτών, υποδεικνύουν την αναζήτηση νέων στρατηγικών για καλύτερη διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου.⁹ Ειδικότερα, ο ρόλος των

ευαισθητοποιητών ινσουλίνης όπως η μετφορμίνη, ως συμπλήρωμα της θεραπείας με ινσουλίνη, στο ΣΔ 1 κέρδισε σημαντικά το ενδιαφέρον ως προς την αντιμετώπιση των καταστάσεων που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁰

2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ 2 και στους ενήλικες και στα παιδιά.¹¹ Η μετφορμίνη ανήκει στις διγουανίδες και λειτουργεί μειώνοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών του σώματος στην ινσουλίνη.¹² Αποτελεί έναν από του στόματος, ευαισθητοποιητή της ινσουλίνης, ο οποίος προκαλεί κυρίως μετακίνηση των γλυκομεταφορέων 4 (Glucose Transporters 4: GLUT4) από το εσωτερικό στην επιφάνεια των κυττάρων του μυϊκού συστήματος και του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα την χρησιμοποίηση της γλυκόζης και κατά συνέπεια τη μείωση της γλυκόζης του αίματος.^{10,11,12}

2.3 ΧΡΗΣΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ 1

Στους ενήλικες τα δεδομένα από πρόσφατη μετανάλυση για τη χρήση της μετφορμίνης στον ΣΔ1, υποστηρίζουν ότι η μετφορμίνη μειώνει σημαντικά τη συνολική δόση της χορηγούμενης ινσουλίνης και έχει ήπια θετική επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).¹³ Στον παιδιατρικό πληθυσμό έχουν πραγματοποιηθεί λίγες κλινικές μελέτες για τη χρήση της.¹⁴ Τελευταία μετανάλυση έγινε το 2017 και συμπεριλάμβανε, μόλις 6 κλινικές μελέτες και 325 ασθενείς.¹⁴ Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι η μετφορμίνη μειώνει σε μέτριο βαθμό τη συνολική ημερήσια χορηγούμενη δόση ινσουλίνης.¹⁴ Ταυτόχρονα, φαίνεται να συνεισφέρει μέτρια στη βελτίωση του βάρους των ασθενών, μέσω του δείκτη μάζας σώματος (BMI) που μετρήθηκε.¹⁴ Αντίθετα καμία επίδραση δεν παρουσίασε στην HbA1c, στα επίπεδα των λιπιδίων των ασθενών και σε συμβάντα διαβητικής κετοξέωσης.¹⁴

2.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα πρώτα αποτελέσματα για τη χορήγηση της μετορφίνης στον παιδικό ΣΔ 1 είναι ενθαρρυντικά. Συνυπολογίζοντας τις νέες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, δημιουργείται η αναγκαιότητα για επανεξέταση των ευρημάτων ώστε να βελτιωθεί η λήψη κλινικών αποφάσεων για τη διαχείριση των παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1. Στόχος της μελέτης μας είναι η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς αυτών των μελετών μέσω της δήλωσης ενοποιημένων προτύπων αναφοράς των κλινικών δοκιμών (CONSORT Statement). Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη μελέτη ποιότητας αναφοράς για τις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.5 CONSORT STATEMENT

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs), όταν είναι καλά σχεδιασμένες και διεξάγονται με δόκιμο τρόπο, αποτελούν το λεγόμενο χρυσό κανόνα της υγειονομικής περίθαλψης.¹⁵ Μέσω αυτών μπορεί να διαπιστωθεί όχι μόνο η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας θεραπείας, άλλα και η υπεροχή της συγκριτικά με την καθιερωμένη κλινική πρακτική ή με ένα εικονικό φάρμακο.¹⁶ Τα μέχρι πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ποιότητα της αναφοράς των RCTs δεν είναι η βέλτιστη.¹⁷ Ελαττώματα στον μεθοδολογικό σχεδιασμό τους, στην εκτέλεση τους και στην αναφορά των δεδομένων τους οδηγούν σε αποτελέσματα που αποκλίνουν συστηματικά από την πραγματικότητα.¹⁷ Η κακή ποιότητα σαφήνειας των αναφορών εμποδίζει τους ερευνητές να εξάγουν πληροφορίες και να τις χρησιμοποιήσουν για την λήψη κλινικών αποφάσεων.¹⁷

Ανταποκρινόμενη στις ανησυχίες σχετικά με την ποιότητα της αναφοράς των RCTs, μια διεθνής ομάδα κλινικών ερευνητών, επιδημιολόγων, στατιστικολόγων, μεθοδολόγων και συντακτών περιοδικών, ανέπτυξε και δημοσίευσε, το 1996, τη δήλωση << Consolidated Standards Of Reporting Trials >> (CONSORT).¹⁸ Η δήλωση CONSORT αναθεωρήθηκε το 2001 και η πιο πρόσφατη έκδοση της δημοσιεύθηκε το 2010.¹⁹

Το CONSORT Statement συντελεί στη βελτίωση της κριτικής, της αξιολόγησης και της ερμηνείας της αναφοράς των RCTs.¹⁵ Η λίστα ελέγχου CONSORT 2010 χρησιμοποιεί έναν κατάλογο των ελαχίστων βασικών στοιχείων που θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις εκθέσεις και ένα διάγραμμα ροής, για την τεκμηρίωση της ροής των συμμετεχόντων καθ' όλη τη διάρκεια μιας μελέτης.^{15,19, 20}

Συγκεκριμένα περιλαμβάνει 6 βασικές ενότητες και 25 βασικά στοιχεία προς αξιολόγηση. Συνυπολογίζοντας τις υποενότητες των 25 αυτών βασικών στοιχείων, συνολικά απαρτίζεται από 37 στοιχεία προς αξιολόγηση.¹⁵ Τα στοιχεία αυτά ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με τη γενική μορφή μιας δημοσίευσης περιοδικού, δηλαδή, Τίτλος και Περίληψη, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Άλλες Πληροφορίες.¹⁹ Σκοπός της δήλωσης αυτής είναι η ενίσχυση της διαφάνειας με την οποία παρατίθενται τα αποτελέσματα από τους ερευνητές.^{15,19} Έτσι επιτρέπουν στον αναγνώστη να κατανοήσει το δοκιμαστικό σχέδιο, τον τρόπο διεξαγωγής, την ανάλυση, την ερμηνεία και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης.¹⁹ Η δήλωση παρέχει καθοδήγηση για την αναφορά όλων των RCTs με έμφαση σε τυχαιοποιημένες, με δύο ομάδες ελέγχου και σε παράλληλες μελέτες.¹⁹ Ακόμη διατίθεται και ένας οδηγός με επεξηγήσεις και παραδείγματα για κάθε στοιχείο του καταλόγου ελέγχου.^{15,19} Στις μέρες μας χρησιμοποιείται ευρέως και πολλά από τα περιοδικά το εγκρίνουν ή ακόμη και το απαιτούν προκειμένου να πραγματοποιηθεί δημοσίευση.²⁰

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα, στις 30 Ιουλίου 2021, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed , και Cochrane library. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε για τα έτη 2011 έως 2021 και συμπεριλάμβανε μόνο μελέτες RCTs. Η μέθοδος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε για τη βιβλιοθήκη PubMed ήταν : (CHILDREN OR ADOLESCENT OR PEDIATRICS) AND (T1DM OR TYPE 1 DIABETES MELLITUS) AND METFORMIN. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιούνται στη βιβλιοθήκη Cochrane Library ήταν: PEDIATRICS AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND METFORMIN. Στις 22 Αυγούστου 2021 έγινε επανέλεγχος για αυτόματες καταχωρίσεις μελετών, συμβατών με την προηγούμενη αναζήτηση, ώστε να συμπεριληφθούν στην μελέτη.

3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα κριτήρια ένταξης ήταν: 1) παιδιά ηλικίας 6 – 21 ετών με διάγνωση ΣΔ 1, 2) παιδιά με ΣΔ 1 που λαμβάνουν μετφορμίνη σε οποιαδήποτε δόση, σε συνδυασμό με υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης, είτε σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο, 3) RCTs που πραγματοποιήθηκαν με διάρκεια τουλάχιστον 3 μήνες.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1) κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1, 2) άρθρα δημοσιευμένα σε μη αγγλική γλώσσα, 3) δημοσιεύσεις και περιλήψεις συνεδρίων, 4) αδημοσίευτες μελέτες, 5) μελέτες σε ζώα, 6) μη τυχαιοποιημένες μελέτες.

3.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Μετά την κατάργηση των διπλοτύπων δημοσιεύσεων, ο τίτλος και οι περιλήψεις των αρχικών αποτελεσμάτων αναζήτησης ελέγχθηκαν για τη συνάφειά τους. Τα πλήρη κείμενα των συναφών, με τη μελέτη δημοσιεύσεων, αξιολογήθηκαν για την επιλεξιμότητά τους, με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια που ορίστηκαν. Για όλες τις μελέτες που

συμπεριλήφθηκαν συλλέχθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα: έτος δημοσίευσης, 5ετής συντελεστής εμβέλειας περιοδικού, αριθμός συγγραφέων και αναφορά στο CONSORT Statement.

Η ποιότητα αναφοράς των μελετών αξιολογήθηκε με βάση τη δήλωση CONSORT 2010 και τις επεξηγήσεις του.¹⁷ Όλα τα στοιχεία διερευνήθηκαν εάν πραγματοποιήθηκαν. Κάθε στοιχείο του καταλόγου ελέγχου απαντήθηκε με "ΝΑΙ", εάν αναφέρεται σαφώς και επαρκώς και με "ΟΧΙ" εάν αναφέρεται εν μέρει ή δεν αναφέρεται καθόλου. Οι ασαφείς απαντήσεις σε κάθε ερώτηση κωδικοποιήθηκαν ως αρνητικές απαντήσεις. Ακόμη τα στοιχεία του καταλόγου που περιέχουν με δηλώσεις όπως «Όπου είναι εφαρμόσιμο» (7β) «Εάν έγινε» (11α) ή «Εάν κρίνεται σχετικό» (11β) ελέγχθηκαν ως "ΜΗ ΕΦΑΡΜΟΣΙΜΟ (N/A)" εάν η απάντηση ήταν σαφώς ναι ή όχι. Στη συνέχεια, οι απαντήσεις αυτών των στοιχείων αναλύθηκαν αναλόγως. Το κάθε "ΝΑΙ" σημειώνει 1 πόντο. Κάθε ένα από τα 37 στοιχεία σταθμίστηκαν εξίσου. Τελικά, υπολογίστηκε μια συνολική βαθμολογία ποιότητας αναφοράς για το κάθε στοιχείο ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα ερμηνεύτηκαν ως το ποσοστό τους, διαιρώντας τη συνολική βαθμολογία με το σύνολο των διαθέσιμων απαντήσεων.

3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS statistics (version 26) και Microsoft Excel 2011. Συσχέτιση με Pearson correlation χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ CONSORT και προκαθορισμένων μεταβλητών (5ετής συντελεστής επίδρασης περιοδικού, έτος έκδοσης, αριθμός συγγραφέων). Ο έλεγχος κανονικότητας των κατανομών διενεργήθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η σύγκριση μεταξύ ομάδων πραγματοποιήθηκε με το Pearson chi-square test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%, διπλής κατεύθυνσης. Οι IF των περιοδικών ελήφθησαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Academic Accelerator (<https://academic-accelerator.com>) Ο κίνδυνος μεροληψίας για κάθε μελέτη δεν αναλύθηκε.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

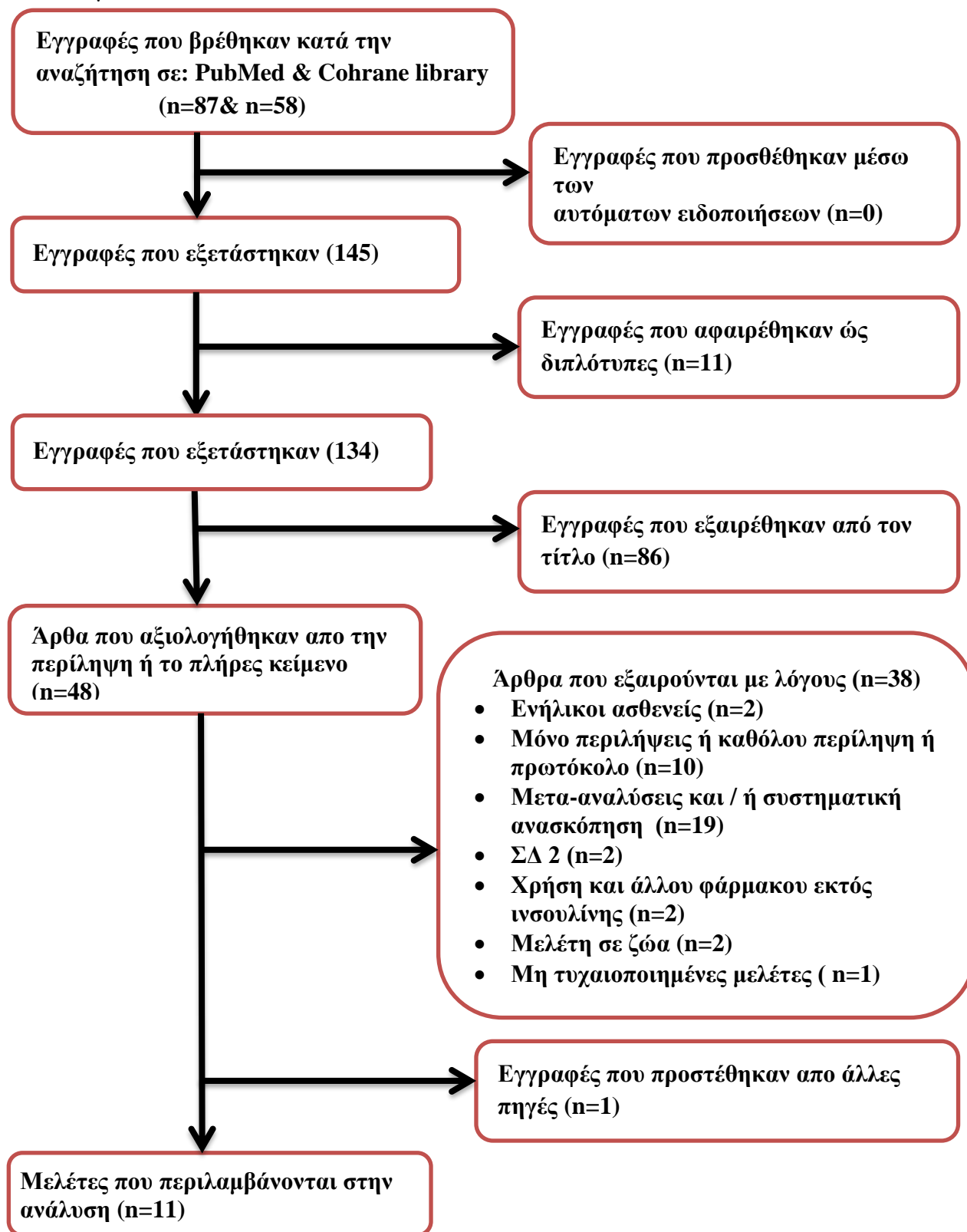
4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η αρχική έρευνα εντόπισε 145 πιθανές μελέτες (PubMed n= 87, Cochrane n=58). Μετά την κατάργηση διπλοτύπων (n=11) και μη σχετικών άρθρων (n=86), 48 άρθρα αξιολογήθηκαν σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια. Μετά την επιλεξιμότητα, 10 RCTs συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Τέλος, μία ακόμη μελέτη συμπεριλήφθηκε μέσω αναζήτησης σε άλλες πηγές (Σχήμα 1). Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 11 μελέτες για ανάλυση.²¹⁻³¹

4.2 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ - ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ποιότητα αναφοράς και τα κύρια αποτελέσματα απεικονίζονται στον πίνακα 1, ο οποίος περιέχει τη λίστα ελέγχου Consort 2010 statement με τη συνολική βαθμολογία κάθε στοιχείου μετά την αξιολόγηση των μελετών. Η επίσημη ελληνική έκδοση της λίστας ελέγχου Consort 2010, χρησιμοποιήθηκε μέσω της ιστοσελίδα Consort-statement (<http://www.consort-statement.org/downloads/translations>). Τα στοιχεία που έλαβαν πάνω από 80% συνολική βαθμολογία αξιολογήθηκαν ως επαρκή και απεικονίζονται στον πίνακα 2.

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής αναζήτησης των μελέτων με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.



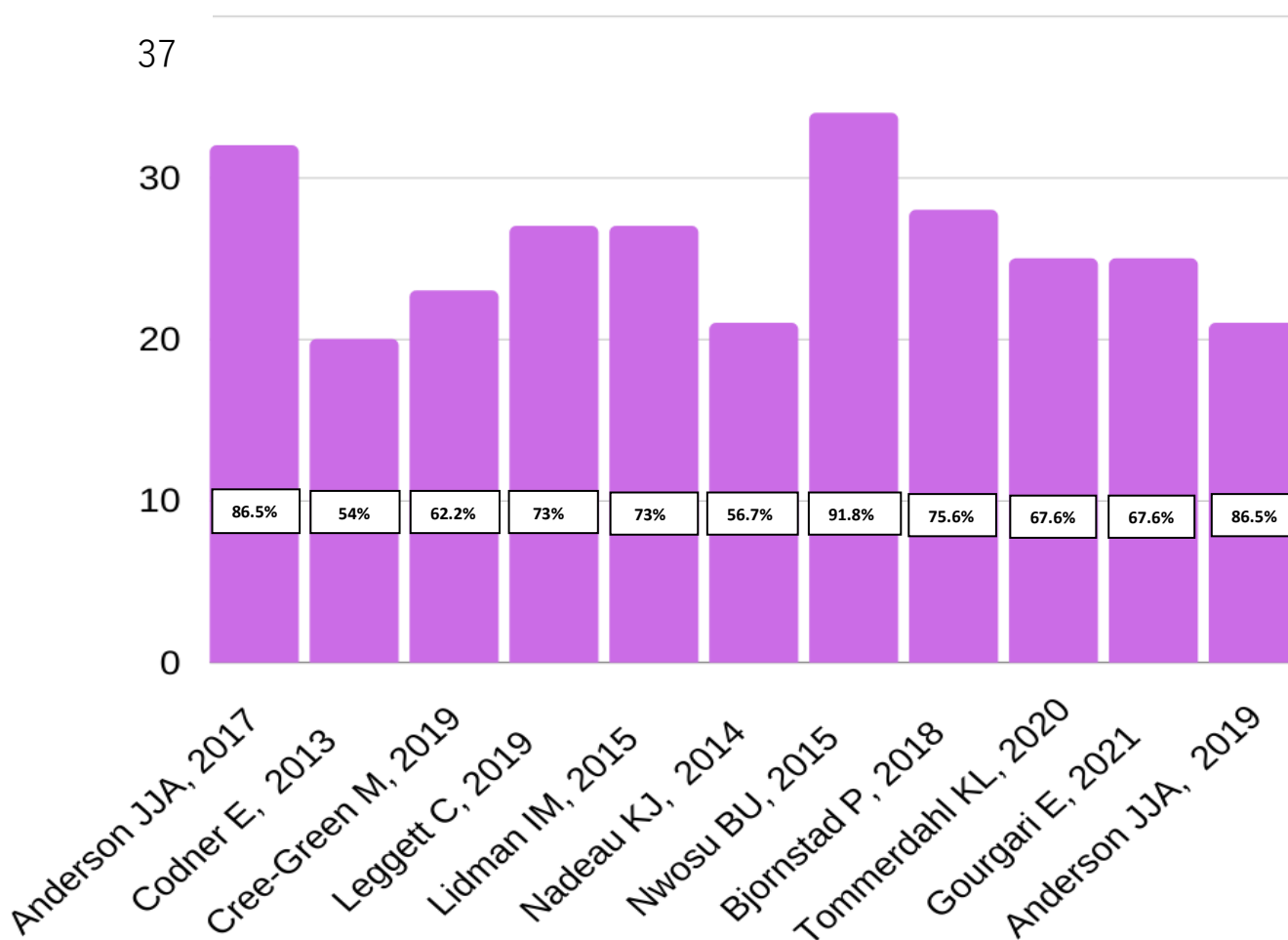
Πίνακας 1: Κατάλογος Consort 2010 και ποσοστά επιτυχίας της κάθε ερώτησης

CONSORT 2010	ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ	n/N	%
1. Τίτλος και περίληψη	α. Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	6/11	54.5%
	β. Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	10/11	90.9%
Εισαγωγή			
2. Υπόβαθρο και στόχοι	α. Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	11/11	100%
	β. Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	11/11	100%
Μέθοδοι			
3. Σχεδιασμός δοκιμής	α. Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	3/11	27.3%
	β. Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας) , με αιτιολόγηση	1/11	9%
4. Συμμετέχοντες	α. Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	11/11	100%
	β. Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	11/11	100%
5. Παρεμβάσεις	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	10/11	90.9%
6. Εκβάσεις	α. Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	11/11	100%
	β. Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	1/11	9%
7. Μέγεθος δείγματος	α. Πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	4/11	36.4%
	β. Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	2/11	18,1%
Τυχαιοποίηση:			
8. Δημιουργία ακολουθίας	α. Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	10/11	90.9%
	β. Τύπος τυχαιοποίησης (λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	4/11	36.4%
9. Μηχανισμός Απόκρυψης διανομής	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	7/11	63.6%
10. Εφαρμογή	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	7/11	63.6%
11. Τυφλοποίηση	α. Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πώς εφαρμόστηκε	8/11	72.7%
	β. Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	11/11	100%
12. Στατιστικές μέθοδοι	α. Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	10/11	90.9%
	β. Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	9/11	81.8%
Αποτελέσματα			
13. Ροή	α. Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που	8/11	72.7%

συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση		
	β. Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	7/11	63.6%
14.Στρατολόγηση	α Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	7/11	63.6%
	β. Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	1/11	14.3%
15. Βασικά αρχικά δεδομένα	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	11/11	100%
16.Αριθμοί που αναλύθηκαν	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	10/11	90.9%
17. Εκβάσεις και εκτίμηση	α. Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	4/11	36.4%
	β. Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	2/11	18.2%
18.Συμπληρωματικές αναλύσεις	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	6/11	54,5%
19.Βλαβερές συνέπειες	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	11/11	100%
Συζήτηση			
20.Περιορισμοί	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	11/11	100%
21.Γενικευσιμότητα	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	6/11	54.5%
22.Ερμηνεία	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	11/11	100%
Άλλες πληροφορίες			
23.Καταχώρηση	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	10/11	90.9%
24.Πρωτόκολλο	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	9/11	81,8%
25.Χρηματοδότηση	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	11/11	100%

Από όλες τις RCTs που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση της παρούσα μελέτης, περισσότερο από το 80% των στοιχείων του καταλόγου CONSORT βρέθηκαν μόνο σε 3 μελέτες (27,2%). 60-79% των στοιχείων συμπεριελήφθησαν από το 54,5% (6/11) των μελετών, ενώ 2 εκ των μελετών (18,1%) έλαβαν ποσοστό μικρότερης από το 60% της συνολικής βαθμολογίας (Σχήμα 2). Από την ξεχωριστή ανάλυση ανά στοιχεία του καταλόγου ελέγχου, το 51,3% (19/37) εξ' αυτών συμπεριελήφθησαν από το 80% ή περισσότερο των μελετών (Πίνακας 2).

Σχήμα 2: Απόλυτη βαθμολογία των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανάλυση, σύμφωνα με τον κατάλογο CONSORT 2010



Πίνακας 2: Στοιχεία του καταλόγου CONSORT 2010, με ποσοστό επιτυχίας μεγαλύτερο από 80%

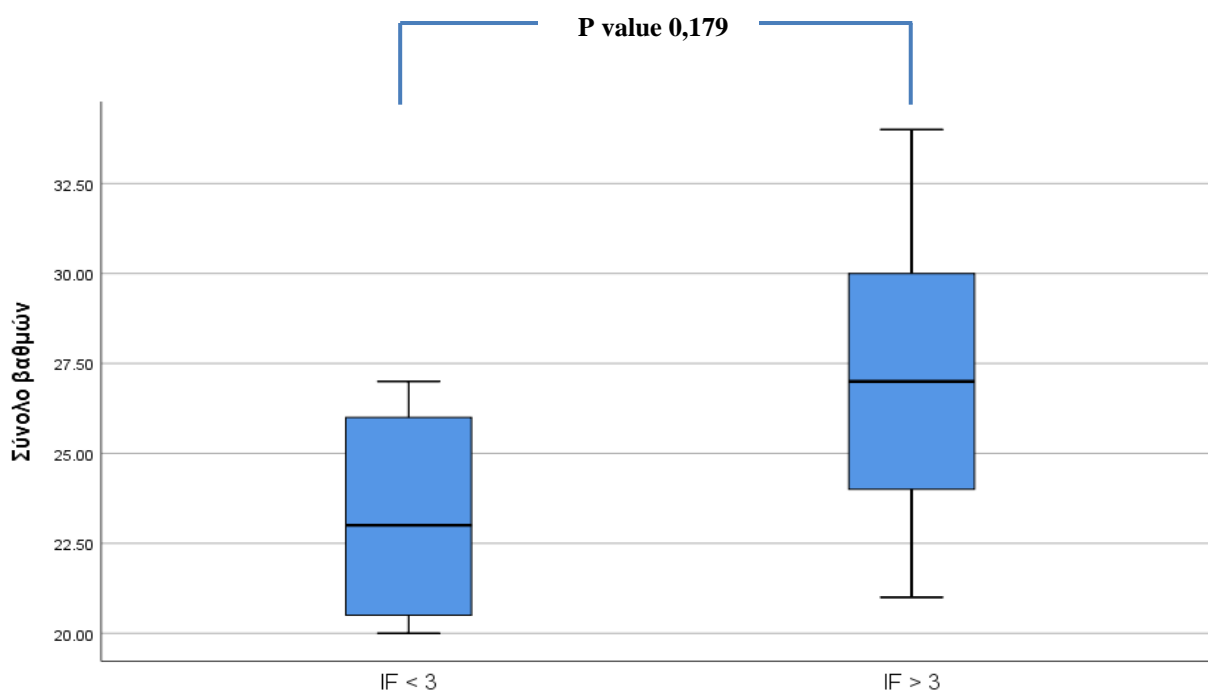
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΤΑΛΟΓΟΥ CONSORT 2010		n/N	%
2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	11/11	100%
2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	11/11	100%
4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	11/11	100%
4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	11/11	100%
6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	11/11	100%
11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	11/11	100%
15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	11/11	100%
19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	11/11	100%
20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	11/11	100%
22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	11/11	100%
25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	11/11	100%
1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	10/11	90.9%
5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	10/11	90.9%
8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακοE12Eλουθίας τυχαίας διανομής	10/11	90.9%
12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	10/11	90.9%
16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	10/11	90.9%
23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	10/11	90.9%
12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	9/11	81.8%
24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	9/11	81,8%

Σχήμα 3: Ποσοστιαία απεικόνιση των στοιχείων του καταλόγου CONSORT 2010



Στην συνέχεια έγινε ξεχωριστή ανάλυση της ποιότητας αναφοράς, βάση των IF των περιοδικών δημοσίευσης. Όταν μελετήθηκε το σύνολο των στοιχείων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μελετών που δημοσίευσαν σε ιατρικά περιοδικά υψηλής και χαμηλής κατάταξης αντίστοιχα ($IF > 3$ vs $IF < 3$, $p = 0,179$) (Σχήμα 4). Ωστόσο κατά την ανάλυση του κάθε στοιχείου του καταλόγου ξεχωριστά, βρέθηκε ότι, σε κάποια από τα στοιχεία, τα περιοδικά με υψηλό IF υπερτερούσαν στατιστικά σημαντικά έναντι των περιοδικών με χαμηλό IF. Συγκεκριμένα το στοιχείο 7α παρουσιάζει μία τάση στατιστικής σημαντικότητας ($IF < 3 = 0\%$ vs $IF > 3 = 57\%$, p value 0,058) ενώ το στοιχείο 12β εμφανίζει σημαντικότητα ($IF < 3 = 50\%$ vs $IF > 3 = 100\%$, p 0,039) (Πίνακας 3).

Σχήμα 4: Σύγκριση όλων στοιχείων του καταλόγου CONSORT 2010 βάση των IF



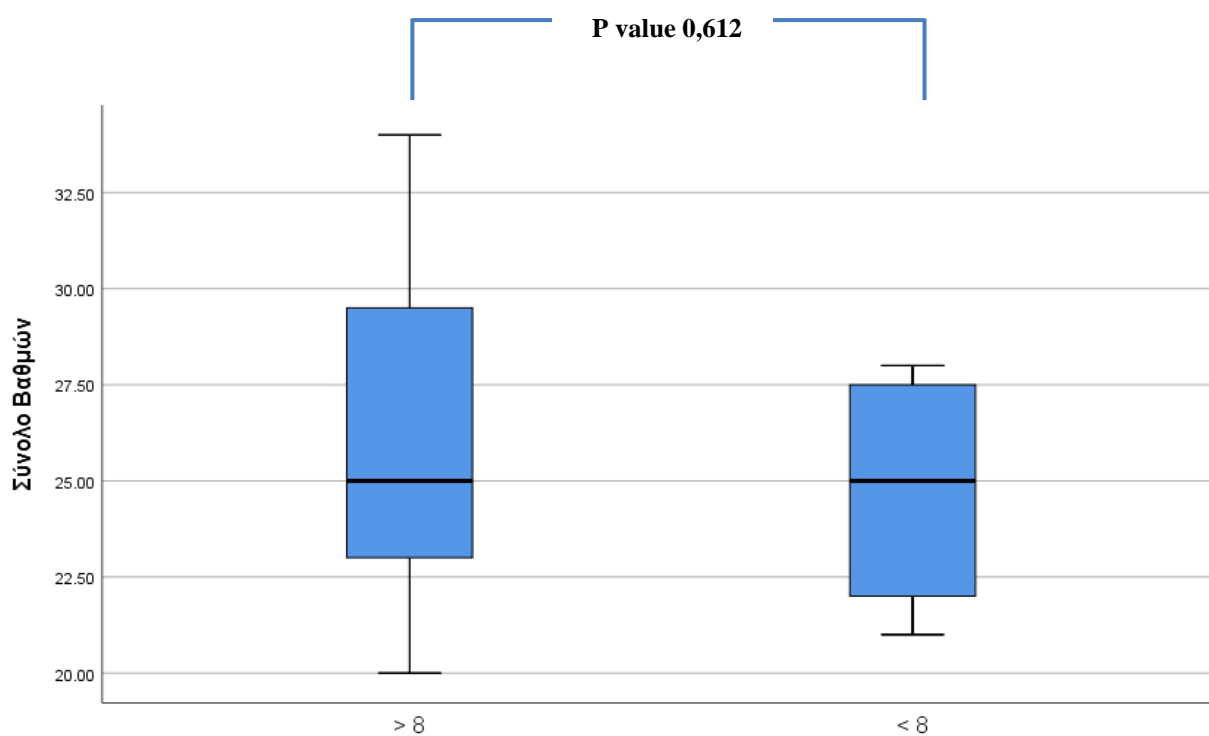
Πίνακας 3 : Συγκριτική ανάλυση των υψηλόβαθμων και των χαμηλόβαθμων περιοδικών δημοσίευσης, για όλα τα στοιχεία του καταλόγου CONSORT 2010.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ CONSORT 2010	n/N N=11	IF<3 N= 4	IF>3 N=7	P value
Τίτλος και περίληψη				
1α. Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	6 (54,5%)	1 (25%)	5 (71%)	0,137
1β. Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	10 (90,9%)	3 (75%)	7 (100%)	0,165
Εισαγωγή				
2α. Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
2β. Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
Μέθοδοι				
3α. Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	3 (27,3%)	0 (0%)	3 (42,9%)	0,125
3β. Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	1 (9%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0,428
4α. Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
4β. Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
5. Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	10 (90,9%)	3 (75%)	7 (100%)	0,165
6α. Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
6β. Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	1 (9%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0,428
7α. Πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	4 (36,4%)	0 (0%)	4 (57%)	0,058
7β. Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	2 (18,2%)	1 (25%)	1 (14,3%)	0,658
Τυχαιοποίηση				
8α. Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	10 (90,9%)	4 (100%)	6 (85,7%)	0,428
8β. Τύπος τυχαιοποίησης (λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	4 (36,4%)	1 (25%)	3 (42,9%)	0,554
9. Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	7 (63,6%)	3 (75%)	4 (57,1%)	0,554
10. Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	7 (63,6%)	3 (75%)	4 (57,1%)	0,554
11α. Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πώς εφαρμόστηκε	8 (72,7%)	3 (75%)	5 (71,4%)	0,898
11β. Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
12α. Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των	10	3	7	0,165

ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	(90.9%)	(75%)	(100%)	
12β. Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	9 (81.8%)	2 (50%)	7 (100%)	0,039
Αποτελέσματα				
13α. Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	8 (72.7%)	2 (50%)	6 (85,7%)	0,201
13β. Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	7 (63,6%)	2 (50%)	5 (71,4%)	0,477
14α. Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	7 (63,6%)	2 (50%)	5 (71,4%)	0,477
14β. Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	1 (9%)	0 (100%)	1 (14,3%)	0,428
15. Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
16. Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	10 (90.9%)	3 (75%)	7 (100%)	0,165
17α. Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	4 (36.4%)	1 (25%)	3 (42,9%)	0,554
17β. Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	2 (18.2%)	1 (25%)	1 (14,3%)	0,692
18. Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	6 (54,5%)	2 (50%)	4 (57,1%)	0,819
19. Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
Συζήτηση				
20. Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
21. Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	6 (54,5%)	2 (50%)	4 (57,1%)	0,819
22. Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1
Άλλες πληροφορίες				
23. Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	10 (90,9%)	4 (100%)	6 (60%)	0,428
24. Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	9 (81,8%)	3 (75%)	6 (85,7%)	0,658
25. Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	11 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	1

Η ίδια ανάλυση έγινε και με βάση τον αριθμό των συγγραφέων σε κάθε δημοσίευση χωρίς στο σύνολό της να εμφανίζει στατιστικά σημαντικότητα ($p=0,612$) (Σχήμα 5).

Σχήμα 5: Σύγκριση όλων στοιχείων του καταλόγου CONSORT 2010 βάση των αριθμό των συγγραφέων



5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, το CONSORT 2010 χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς 11 RCTs, όσον αφορά την προσήλωσή τους και στα 37 στοιχεία του καταλόγου ελέγχου. Η συγκεκριμένη ανάλυση είναι η πρώτη εφαρμογή της ανάλυσης CONSORT, για RCTs μελέτες που αφορούν τη χρήση της μετορμίνης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1 και καλύπτει την περίοδο των τελευταίων 10 ετών.

Μόνο 3 από τις μελέτες συμπεριέλαβαν πάνω από το 80% των στοιχείων του καταλόγου ελέγχου, ενώ μόνο 19 από τα 37 στοιχεία θεωρήθηκαν ως καλά αναφερόμενα. Μάλιστα, κάποια από τα στοιχεία που αναφέρονται σε σημαντικές μεθοδολογικές πληροφορίες για την έρευνα, αναφέρονταν σε μερικές μόνο από τις δημοσιεύσεις. Συγκεκριμένα το στοιχείο 3β (Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής) αναφέρθηκε σε 27,3% των άρθρων, το 7β (Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος) που αναφέρθηκε σε 18,1% των άρθρων, το 6β (Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες) αναφέρθηκε στο 9% των άρθρων, το 8β (Τύπος τυχαιοποίησης, λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ) αναφέρθηκε στο 9% των άρθρων, το 14 β (Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη, περιγράφοντας τυχόν μέτρα που ελήφθησαν για την απόκρυψη της ακολουθίας παρεμβάσεις) αναφέρθηκε στο 14,3% των μελετών και το 17 β (Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης) αναφέρθηκε στο 18,2 % των άρθρων.

Ωστόσο, είναι αρκετά ενθαρρυντικό το γεγονός ότι κάποια από τα σημαντικά στοιχεία της αναφοράς του επιστημονικού υπόβαθρου και της επεξήγησης αναφέρθηκε από το σύνολο των άρθρων.

Ακόμη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συνολικών στοιχείων στην λίστα, όταν αυτά κατηγοριοποιήθηκαν βάση των υψηλόβαθμων (IF>3) και των

χαμηλόβαθμων (IF<3) περιοδικών δημοσίευση και βάση τον αριθμό των συγγραφέων. Παρόλα αυτά στην ξεχωριστή ανάλυση των στοιχείων, κάποια από αυτά υπερτερούσαν στα περιοδικά με υψηλότερο συντελεστή επίδρασης. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα περιοδικά με μεγαλύτερο συντελεστή επίδρασης συνήθως λαμβάνουν και επιλέγουν RCTs με τη μέγιστη δυνατή ποιότητα.³⁴

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι τα άρθρα, που περιγράφουν τις RCTs στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΣΔ 1 που έλαβαν μεθορμίνη, δεν συμμορφώνονται πλήρως με τις κατευθυντήριες γραμμές της λίστας CONSORT. Διαπιστώθηκε ότι βασικές πτυχές των RCTs δεν αναφέρονται και κανένα άρθρο, που αξιολογήθηκε από την μελέτη, δεν πληρούσε όλα τα κριτήρια.

Η παρούσα μελέτη προτείνει ότι οι συγγραφείς των RCTs θα πρέπει να ακολουθούν τη δήλωση CONSORT τόσο κατά την εκτέλεση τους όσο και κατά την δημοσίευσή τους. Πρόσφατα έγινε ανάλυση της αξιολόγησης για την πληρότητα υποβολής των εκθέσεων μέσω της δήλωσης CONSORT στο σύνολο των RCTs που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια.²⁰ Τα αποτελέσματα αυτής ήταν απογοητευτικά όπως και της παρούσας μελέτης. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι μόνο σε 12 από τα 37 στοιχεία της λίστας αναφέρονταν στο 75% και περισσότερα των μελετών.²⁰

Η τρέχουσα μελέτη είχε αρκετά πλεονεκτήματα. Πρώτα απ' όλα μεταξύ των πλεονεκτημάτων είναι ότι συμπεριέλαβε άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε ιατρικά περιοδικά που είναι εύκολα προσβάσιμα από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane. Εκτός αυτού η δήλωση CONSORT παρέχεται δωρεάν και η μεθοδολογία αυτής αναπαράγεται εύκολα.

Η παρούσα μελέτη, ωστόσο, έχει ορισμένους περιορισμούς. Δεδομένου ότι η έρευνα είχε περιοριστικά κριτήρια, όπως την μικρής διάρκειας χρονική περίοδο που ορίστηκε και την δημοσίευση μόνο στην αγγλική γλώσσα. Έτσι ο κατάλογος των μελετών που βρέθηκαν ενδέχεται να μην είναι αποκλειστικά αυτός, συμβάλλοντας σε πιθανή συνολική προκατάληψη. Εκτός αυτού, ο αριθμός των μελετών είναι χαμηλός. Αυτό μπορεί να

θεωρηθεί και απόρροια του γεγονότος ότι οι RCTs σύγκρισεις της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετορμίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΣΔ 1, πρόσφατα άρχισε να μελετάτε. Ως εκ τούτου η γενικευσιμότητα των πορισμάτων είναι περιορισμένη. Ακόμη ένας περιορισμός είναι ότι τα στοιχεία του καταλόγου, δεν σταθμίστηκαν, με βάση την βαρύτητα που κατέχουν στη διεξαγωγή και στην ανάλυση μίας RCTs μελέτης.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η ποιότητα των αναφορών, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT, των RCTs μελετών που αφορούν τη χρήση της μετορμίνης στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, τα τελευταία 10 χρόνια, δεν είναι ικανοποιητική και επιτρέπει περιθώρια βελτίωσης.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1] Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;27:7-19
- 2] Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2019) [Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131:85-90
- 3] Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):141-50
- 4] Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16
- 5] Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(12):1629-39
- 6] Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION). Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev*. 2018, 1;39(5):629-663
- 7] J. Raab, F. Haupt, O. Kordonouri et al., “Continuous rise of insulin resistance before and after the onset of puberty in children at increased risk for type 1 diabetes - a cross-sectional analysis,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 29;8, 631–635, 2013
- 8] Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015;19(7):51
- 9] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on The development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–88.

- 10] Bacha F, Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*.2016;17(8):545–558.
- 11] Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2014;5, 20:26-46.
- 12] Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999; 58: 31–39.
- 13] Zhang Q, Wu Y, Lu Y, Fei X. Efficacy and safety of metformin and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in adults with type1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Rev Clin Esp (Barc)*.2020;220(1):8-21
- 14] Al Khalifah RA, Alnhdi A, Alghar H, Alanazi M, Florez ID. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):664-673
- 15] Kwakkenbos L, Imran M, McCall SJ, McCord KA, Fröbert O, Hemkens LG, Zwarenstein M, Relton C, Rice DB, Langan SM, Benchimol EI, Thabane L, Campbell MK, Sampson M, Erlinge D, Verkooijen HM, Moher D, Boutron I, Ravaud P, Nicholl J, Uher R, Sauv e M, Fletcher J, Torgerson D, Gale C, Juszczak E, Thombs BD. CONSORT extension for the reporting of randomised controlled trials conducted using cohorts and routinely collected data (CONSORT-ROUTINE): checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2021;29;373:n857
- 16] Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(39):663-8
- 17] Dwan K, Li T, Altman D G, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials *BMJ* 2019; 366 :l4378
- 18] Begg C, Cho M, Eastwood S (1996) al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 276:637–639

- 19] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55
- 20] Vassar M, Jellison S, Wendelbo H, Wayant C, Gray H, Bibens M. Using the CONSORT statement to evaluate the completeness of reporting of addiction randomised trials: a cross-sectional review. *BMJ Open*. 2019, 6;9(9):e032024
- 21] Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC, Leggett CE, Gent R, Coppin B, Peña AS. Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 1;102(12):4448-4456
- 22] Codner E, Iñiguez G, López P, Mujica V, Eyzaguirre FC, Asenjo S, Torrealba I, Cassorla F. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(5):343-9
- 23] Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, Nathan B, Pyle L, Kahn D, Tansey M, Tichy E, Tsalikian E, Libman I, Nadeau KJ. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019, 1;104(8):3265-3278
- 24] Gourgari E., Nadeau KJ., Pyle L, Playford MP, Ma J, Mehta NN, et al. Effect of metformin on the high-density lipoprotein proteome in youth with type 1 diabetes. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 2021, 4(3)
- 25] Leggett C, Giles L, Anderson JJA, Doogue M, Couper J, Pena AS. Adherence to metformin is reduced during school holidays and weekends in children with type 1 diabetes participating in a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2019;104(9):890-894
- 26] Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, Simmons JH, Haller MJ, Raman S, Tamborlane WV, Coffey JK, Saenz AM, Beck RW, Nadeau KJ; T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of Metformin Added to

Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015, 1;314(21):2241-50

27] Nadeau KJ, Chow K, Alam S, Lindquist K, Campbell S, McFann K, Klingensmith G, Walravens P. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(3):196-203

28] Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Fleshman J, McShea N, Barton BA, Lee MM. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Metformin Therapy in Overweight/Obese Youth with Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2015, 14;10(9):e0137525

29] Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, Cree-Green M, Pyle L, Baumgartner A, Garcia Reyes Y, Maniatis A, Nayak S, Wadwa RP, Browne LP, Reusch JEB, Nadeau KJ. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018,18;138(25):2895-2907

30] Tommerdahl KL, Bjornstad P, Kendrick J, Cree-Green M, Baumgartner AD, Pyle L, Reusch JEB, Nadeau KJ. Results from the Effects of METformin on cardiovascular function in Adolescents with type 1 Diabetes (EMERALD) study: A brief report of kidney and inflammatory outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):844-849

31] Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, Cree-Green M, Baumgartner A, Coe G, Reyes YG, Schäfer M, Truong U, Pyle L, Johnson RJ, Nadeau KJ. Serum uromodulin inversely associates with aortic stiffness in youth with type 1 diabetes: A brief report from EMERALD study. *J Diabetes Complications*. 2019;33(6):434-436. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.03.001

32] Saha S, Saint S, Christakis DA. Impact factor: a valid measure of journal quality?. *J Med Libr Assoc*. 2003;91(1):42-46

34] Saha S, Saint S, Christakis DA. Impact factor: a valid measure of journal quality?. *J Med Libr Assoc*. 2003;91(1):42-46