



## Μεταπτυχιακή Διατριβή

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των RCT για το φάρμακο μετφορμίνη στην ασθένεια DMT2 οι οποίες έχουν δημοσιευθεί από το 2013 έως το 2015 χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT**

**Assess the reporting quality of RCTs for metformin in DMT2 published from 2013 to 2015 using the CONSORT statement**

Αλεξία Αθανασίου

A.M. : 00180

### Επιβλέπων:

Στεφανίδης Ιωάννης ([stefanid@med.uth.gr](mailto:stefanid@med.uth.gr))

Χρυσούλα Δοζάνη

Ηλίας Ζιντζαράς

Σεπτέμβριος 2018

## 1. Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας των RCT μελετών χρησιμοποιώντας το Consort Statement. Έγινε αναζήτηση επιστημονικών εγγράφων τα οποία αναφέρονταν στο φάρμακο – μετφορμίνη, η οποία είναι ένας από τους κυριότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες με πολλές ευεργετικές επιδράσεις για τους διαβητικούς ασθενείς και την ασθένεια – διαβήτη τύπου 2, όπου αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων διαβήτη για τα έτη 2013 έως 2015.

Απαντήθηκαν όλα τα υποερωτήματα για τα δέκα επιστημονικά έγγραφα. Το ποσοστό απαντήσεων κυμάνθηκε από 49% έως 76% κάτι που δείχνει καλή προς αρκετά καλή ποιότητα των μελετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλα τα επιστημονικά έγγραφα δεν υπήρξε απάντηση για το ερώτημα “γιατί η δοκιμή έληξε ή σταμάτησε”. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι σε όλα τα επιστημονικά έγγραφα απαντήθηκαν οκτώ ερωτήσεις από το σύνολο των 37 υποερωτημάτων.

Τέλος, αποτελεί κοινή παραδοχή το γεγονός ότι το εργαλείο Consort βελτιώνει την ποιότητα των RCT μελετών καθώς οι κατευθυντήριες του οδηγούν σε πιο δομημένη συγγραφή των μελετών.

*Λέξεις κλειδιά:* Μετφορμίνη, διαβήτη τύπου 2, RCT, Consort

### **Abstract**

This diploma thesis aims to evaluate the quality of RCT studies using the Consort Statement. Scientific papers have been searched, which refer to the drug "metformin", which is one of the most important antidiabetic agents with many beneficial effects on diabetic patients and type 2 diabetes, where it accounts for about 90% of diabetes for years 2013 to 2015.

All sub-questions for the ten scientific papers were answered. The response rate ranged from 49% to 76%, indicating moderate to good enough quality of the studies. It is worth noting that in all scientific papers there was no answer to the question "why the test expired or stopped". Also, eight out of thirty seven questions were answered in all scientific papers:

Finally, it is a common assumption that the Consort tool improves the quality of RCT studies as its guidelines lead to more structured writing of the studies.

Key words: Metformin, type 2 diabetes, RCT, Consort

## 2. Εισαγωγή

### Diabetes Mellitus Type 2

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια μακροχρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υψηλό σάκχαρο στο αίμα, αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική έλλειψη ινσουλίνης. Συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, συχνή ούρηση και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές από το υψηλό σάκχαρο στο αίμα περιλαμβάνουν καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικά επεισόδια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια και κακή ροή αίματος στα άκρα που μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμούς.

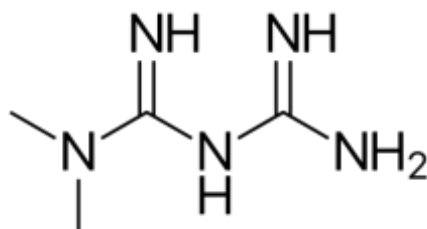
Εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και της έλλειψης άσκησης. Μερικοί άνθρωποι είναι πιο γενετικά εκτεθειμένοι σε κίνδυνο από άλλους. Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων διαβήτη.

Τέλος, μπορεί να αποφευχθεί εν μέρει από τη διατήρηση ενός φυσιολογικού βάρους και την τακτική άσκηση. Εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα δεν μειωθούν επαρκώς, συνήθως συνιστάται η χορήγηση μετφορμίνης.

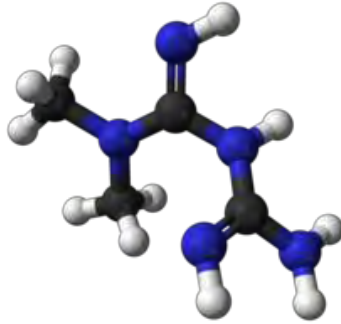
### Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένας από τους κυριότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες με πολλές ευεργετικές επιδράσεις για τους διαβητικούς ασθενείς. Για το λόγο αυτό έχει καθιερωθεί ως το πρώτο θεραπευτικό βήμα για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

Βασικό πλεονεκτήματα της μετφορμίνης είναι ότι επιτυγχάνει μείωση των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμία και ως γνωστό παρουσιάζει μικρό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.



Εικόνα 1 Skeletal Formula



**Εικόνα 2 Ball and stick model**

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η πιο γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, μπορούν όμως να περιοριστούν εάν ο ασθενής τραφεί σωστά.

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μετοφομίνης, με θνητότητα που φθάνει στο 50% είναι η Γαλακτική Οξέωση. Η μετοφομίνη αυξάνει ελαφρώς τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (1.86 έναντι 1,58 mmol/L) ,ωστόσο η αύξηση αυτή δεν είναι ικανή από μόνη της να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση (γαλακτικό οξύ > 5 mmol/L). Γι'αυτό τον λόγο είναι εξαιρετικά σπάνια (3 περιπτώσεις ανά 100.000 έτη θεραπείας) και εμφανίζεται μόνο όταν η μετοφομίνη χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ήδη κάποια αντένδειξη χορήγησής της.

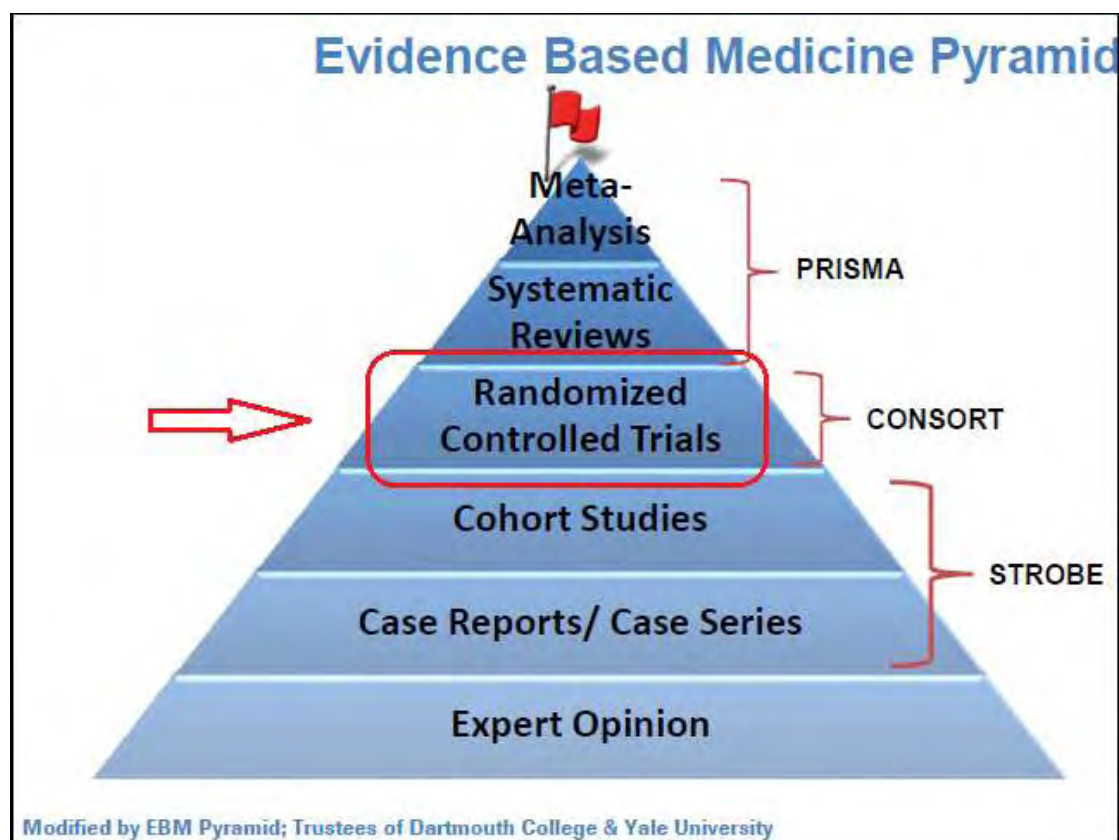
### **Αντενδείξεις**

- Ασθενείς >70 ετών
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Σήψη ή άλλη οξεία νόσος με μειωμένη ιστική αιμάτωση
- Καρδιακή ανεπάρκεια με υποξυγοναιμία
- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού
- Νοσηλευόμενοι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση

### **Consort Statement**

Περιλαμβάνει μια λίστα ελέγχου 25 στοιχείων καθώς επίσης και ένα διάγραμμα ροής. Τα στοιχεία της λίστας ελέγχου σχετίζονται με την αναφορά του τρόπου σχεδιασμού, ανάλυσης και ερμηνείας της δοκιμής.

Το διάγραμμα ροής εμφανίζει την πρόοδο όλων των συμμετεχόντων μέσω της δοκιμής.



Εικόνα 3 Evidence based Medicine Pyramid

### Στόχοι του Consort statement

Ως στόχοι ορίζονται η βελτίωση της αναφοράς των RCTs και η διευκόλυνση την κριτικής αξιολόγησης και ερμηνείας τους, η ενθάρρυνση της διεξαγωγής ποιοτικών, αμερόληπτων RCT's, η αποκάλυψη ελλείψεων στην έρευνα εάν και εφόσον υπάρχουν και τέλος η βελτίωση του σχεδιασμού τους.

### Random Control Trials

*“Μελέτες στις οποίες κάποιοι τυχαιοποιούνται να λάβουν ή όχι μία συγκεκριμένη παρέμβαση (μπορεί να πρόκειται για δύο διαφορετικές θεραπείες ή μία θεραπεία και εικονικό φάρμακο). Πρόκειται για το καλύτερο είδος μελέτης για να καθορίσει κάποιος αν κάποια θεραπεία είναι αποτελεσματική.”*

### 3. Μέθοδοι

Η μεθοδολογία εκπόνησης της παρούσας εργασίας αφορούσε δύο τομείς: Ο πρώτος ήταν η συλλογή των επιστημονικών εγγράφων με ορισμό των κριτηρίων του θέματος και ο δεύτερος ήταν η απάντηση του Consort Statement για κάθε ένα από αυτά.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκε το Microsoft Excel προκειμένου να υπολογιστούν ορισμένοι μέσοι όροι, άθροισμα απαντήσεων και υπολογισμός ποσοστών για κάθε ένα από τα δέκα επιστημονικά έγγραφα. Εάν κάποιο έγγραφο απαντούσε σε ερώτηση του Consort Statement, τότε στον πίνακα βάζαμε την τιμή 1 ενώ εάν δεν απαντούσε βάζαμε την τιμή 0. Με την χρήση των κατάλληλων συναρτήσεων υπολογίστηκαν τα παραπάνω που αναφέρθηκαν.

Ερώτηση	paper1	paper2	paper3	paper4	paper5	paper6	paper7	paper8	paper9	paper10
1a	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
1b	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1
2a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3b	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
4a	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
4b	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7a	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1
7b	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
8a	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0
8b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0
9	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
10	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0
11a	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
11b	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
12a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13a	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
13b	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
14a	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
14b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1

17a	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
17b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
19	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0
20	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1
23	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
24	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

### Πίνακας 1 Αναλυτική παρουσίαση των απαντήσεων

#### Συλλογή επιστημονικών εγγράφων

Για την συλλογή των επιστημονικών εγγράφων χρησιμοποιήθηκε η ιστοσελίδα <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced> όπου στην αναζήτηση ορίστηκαν τα κριτήρια:

- Metmorfin
- Diabetes mellitus type 2
- Randomized

#### Εικόνα 4 Advanced search

Έπειτα, έγινε αναζήτηση χειροκίνητα για επιστημονικά έγγραφα τα οποία είχαν εκδοθεί κατά την διάρκεια της τριετίας 2013 -2015 με την τελική επιλογή τα επιστημονικά έγγραφα που συλλέχθηκαν να είναι τα εξής:

- Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients.
- Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin
- Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial
- Initial combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: considerations for metformin plus linagliptin
- Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial
- HbA1c After a Short Period of Monotherapy With Metformin Identifies Durable Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes
- Lobeglitazone and pioglitazone as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension
- Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control
- Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial
- Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5

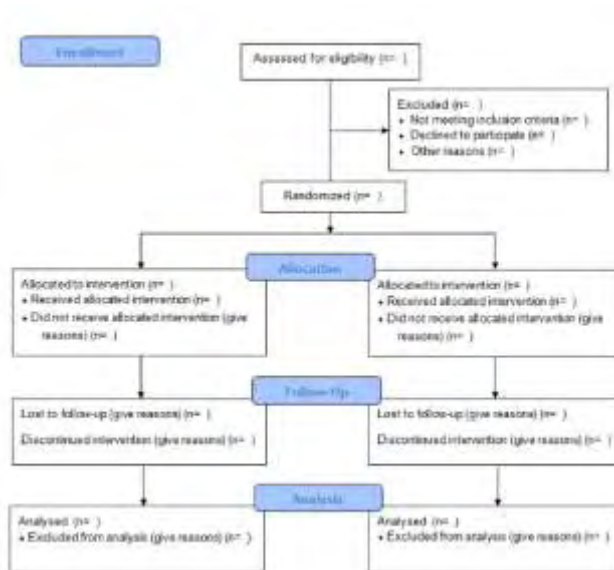
## **Consort**

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Consort. Αποτελείται από 37 υποερωτήσεις που αντιστοιχούν σε 25 ερωτήματα. Οι ερωτήσεις αυτές ανήκουν σε 6 ενότητες. Οι δύο πρώτες αναφέρονται στον τίτλο του εγγράφου ενώ οι επόμενες δύο αναφέρονται στην εισαγωγή.

Οι περισσότερες ερωτήσεις αναφέρονται στις μεθόδους και τα αποτελέσματα



που παρουσιάζονται στο έγγραφο, ενώ τέλος 3 ερωτήσεις ασχολούνται με το κεφάλαιο “ συζήτηση ” και 3 με λοιπές πληροφορίες.



**Εικόνα 5 Consort Flow diagram**

#### 4. Αποτελέσματα

##### Σύνολο απαντήσεων

Σε αυτή την υποενότητα θα παρουσιαστεί το σύνολο από τις ερωτήσεις που απαντήθηκαν με βάση το Consort statement για κάθε ένα επιστημονικό έγγραφο. Η συλλογή των δεδομένων έγινε σε ένα έγγραφο excel και υπολογίστηκε αθροιστικά τόσο το σύνολο των απαντήσεων όσο και η μετατροπή του σε ποσοστό.



**Γράφημα 1 Σύνολο απαντήσεων**

Ο ελάχιστος αριθμός απαντήσεων ήταν 18 και ο μέγιστος 28 από το σύνολο των 37 υποερωτημάτων (Πίνακας 2, Γράφημα 1).

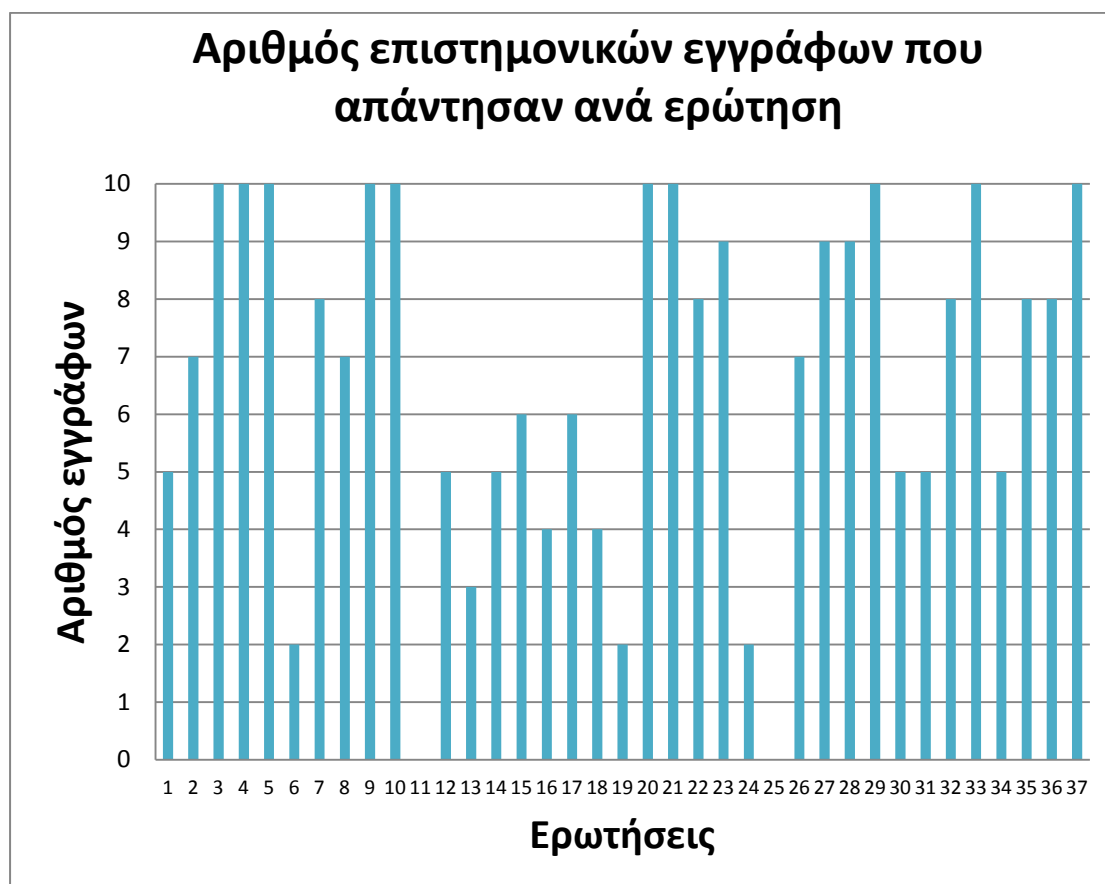
Paper	paper 1	paper 2	paper 3	paper 4	paper 5	paper 6	paper 7	paper 8	paper 9	paper 10
Σύνολο απαντήσεων	27	25	23	18	25	26	21	28	27	27

**Πίνακας 2 Σύνολο απαντήσεων**

### Συχνότητα απαντήσεων

Στο παρακάτω γράφημα (Γράφημα 2), απεικονίζεται ο αριθμός των εγγράφων και η συχνότητα απάντησής τους σε κάθε μία ερώτηση. Παρατηρείται ότι όλα τα έγγραφα απάντησαν στις ερωτήσεις που έχουν να κάνουν με το κεφάλαιο της *Εισαγωγής*, ενώ παρατηρείται ότι για τις ερωτήσεις που αναφέρονται στο κεφάλαιο *Μέθοδοι*, αλλά και λίγες από το κεφάλαιο *Αποτελέσματα* δεν παρουσίασαν κάποια ομοιόμορφη κατανομή.

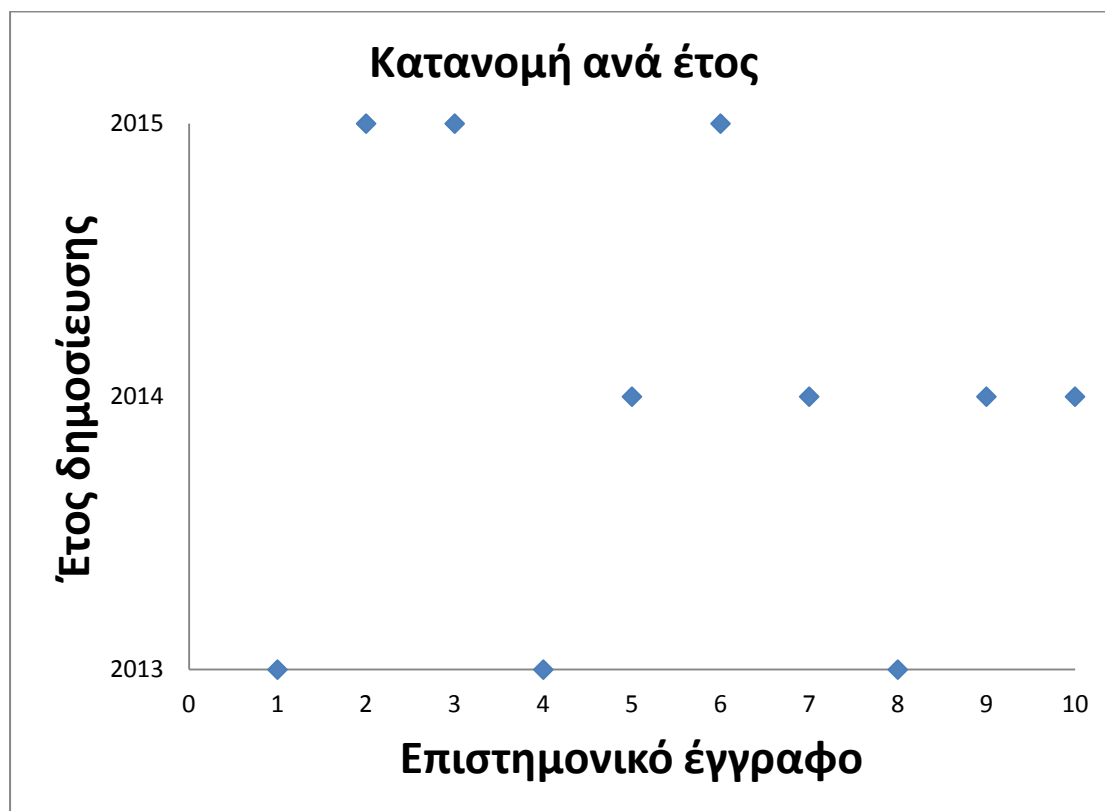
Τέλος, οι τελευταίες ερωτήσεις σχετικά το κεφάλαιο *Συζήτηση* αλλά και *Λοιπές πληροφορίες*, απαντήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό στα επιστημονικά έγγραφα.'



**Γράφημα 2 Αριθμός επιστημονικών εγγράφων που απάντησαν ανά ερώτηση**

## Κατανομή ανά έτος

Τα επιστημονικά έγγραφα που χρησιμοποιήθηκαν αντιστοιχούσαν στο διάστημα ετών 2013-2015. Στο παρακάτω γράφημα (Γράφημα 3), απεικονίζεται η χρονολογία κάθε ενός εγγράφου.



Γράφημα 3 Κατανομή εγγράφων ανά έτος

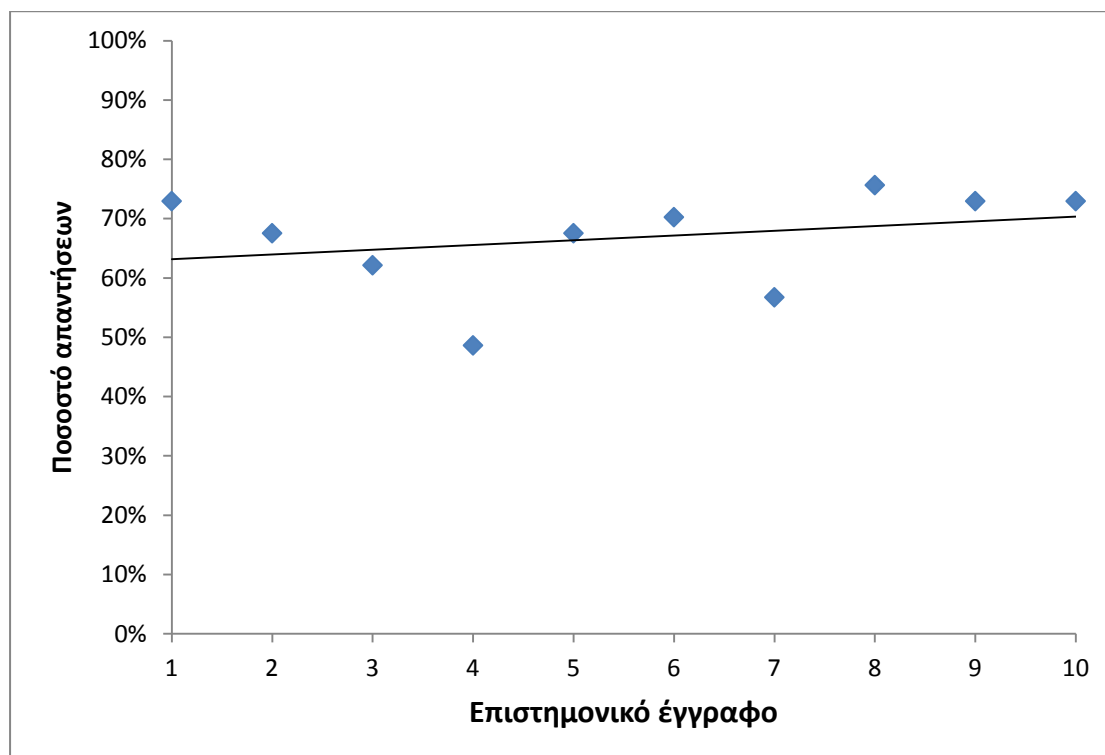
Έτος	Μέσος όρος
2015	67%
2014	68%
2013	66%

Πίνακας 3 Μέσος όρος ανά έτος

Υπολογίζοντας τον μέσο όρο από το ποσοστό απαντήσεων για κάθε ένα επιστημονικό έγγραφο παρατηρείται ότι για το έτος 2014 υπήρξε ελάχιστα μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τα άλλα δύο έτη (Πίνακας 3).

Πιο συγκεκριμένα, για το έτος 2013 το ποσοστό ήταν 66% ενώ για το έτος 2015 ήταν 67%. Το σύνολο των απαντήσεων μετατράπηκε σε % ποσοστό το οποίο απεικονίζεται στο παρακάτω γράφημα (Γράφημα 4) και δείχνει πόσο αποκλίνει κάθε ένα από την γραμμική σχέση που αποτυπώνεται στην ευθεία γραμμή. Αξίζει να

σημειωθεί ότι τα επιστημονικά έγγραφα δεν έχουν επεξεργαστεί με βάση την ημερομηνία αλλά είναι τυχαιοποιημένα.



**Γράφημα 4 Ποσοστό απαντήσεων**

#### Ποσοστό απαντήσεων και ποιότητα των μελετών

Παρουσιάζονται μεγάλα κενά σε κάποιες από τις μελέτες που επιλέχθηκαν σχετικά με τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους και συνεπώς δημιουργείται και ένα θέμα αξιοπιστίας τους.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4), παρουσιάζονται πιο αναλυτικά τα ποσοστά των απαντήσεων τα οποία αποτυπώνονται και στο Γράφημα 4 παραπάνω.

Paper	paper 1	paper 2	paper 3	paper 4	paper 5	paper 6	paper 7	paper 8	paper 9	paper 10
<b>Ποσοστό απαντήσεων</b>	<b>73%</b>	<b>68%</b>	<b>62%</b>	<b>49%</b>	<b>68%</b>	<b>70%</b>	<b>57%</b>	<b>76%</b>	<b>73%</b>	<b>73%</b>

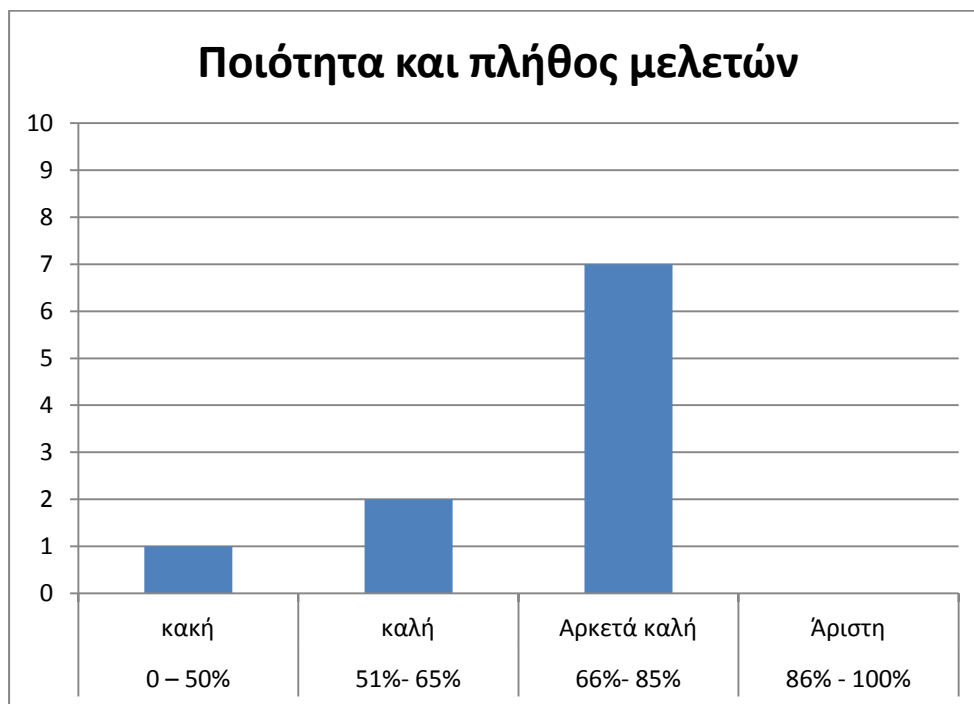
**Πίνακας 4 Ποσοστό απαντήσεων**

Από τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5) παρατηρείται ότι το 10% των μελετών, παρουσιάζει κακή ποιότητα. Επίσης, το 20% παρουσιάζει καλή ποιότητα καθώς επίσης και το υπόλοιπο 70% αρκετά καλή ποιότητα > 66%.

Τέλος, δεν παρατηρήθηκε μελέτη με πάνω από 86% ποσοστό απαντήσεων που ορίζεται από την κλίμακά μας ως άριστη (Γράφημα 5).

Ποσοστό	Ποιότητα	Πλήθος μελετών
0 – 50%	κακή	1
51%- 65%	καλή	2
66%- 85%	Αρκετά καλή	7
86% - 100%	Άριστη	0

Πίνακας 5 Ποιότητα μελετών



Γράφημα 5 Ποιότητα μελετών

## 5. Συμπεράσματα

Εξετάστηκαν και αναλύθηκαν μελέτες για το φάρμακο metformin και την ασθένεια Diabetes mellitus type 2 σύμφωνα με το Consort statement. Η ανάλυση των απαντήσεων έδειξε πως υπάρχει μία καλή έως αρκετά καλή ποιότητα στις μελέτες όχι όμως και η αναμενόμενη κατά την έναρξη συγγραφής της εργασίας.

Επίσης, φαίνεται ότι η πάροδος των χρόνων φέρνει καλύτερα αποτελέσματα στην ποιότητα των μελετών καθώς πλέον ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές του Consort statement. Αυτό που ήταν πιο ξεκάθαρο κατά την ανάλυση και των δέκα μελετών είναι ότι όσες υστερούν στην ανάπτυξη και αιτιολόγηση των μεθόδων είναι και αυτές που παρουσιάζουν την μικρότερη ποιότητα. Αυτό μπορεί να διορθωθεί με την χρήση του διαγράμματος ροής το οποίο όταν σχεδιαστεί, δίνει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που έχουν να κάνουν με την επιλογή, διαλογή κλπ του

δείγματος της μελέτης.

Μελλοντικά, θα μπορούσε να εξεταστεί ένα εκτενέστερο χρονικό διάστημα ώστε να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας ώστε να είναι πιο τεκμηριωμένο ότι η ποιότητα των μελετών αυξάνει αρμονικά με την πάροδο των χρόνων.

## 6. Αναφορές

1. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
2. Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients.
3. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin.
4. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial.
5. Initial combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: considerations for metformin plus linagliptin.
6. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial.
7. HbA1c After a Short Period of Monotherapy With Metformin Identifies Durable Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes.
8. Lobeglitazone and pioglitazone as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension.
9. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control.
10. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial.

11. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5.
12. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration (BMJ).pdf
13. National Diabetes Audit. National Diabetes Audit Executive Summary. Available at <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB12421/nati-diab-audi-11-12-care-proc-rep.pdf> Last accessed 1 November 2014.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Centre for Clinical Practice at NICE. NICE Clinical Guideline 87. Type 2 Diabetes: the management of type 2 diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
15. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010;303: 1410–1418.
16. CONSORT 2010 Statement – BMJ.pdf.

### **Ηλεκτρονική βιβλιογραφία**

1. <http://www.consort-statement.org/>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
3. <https://www.nhs.uk/news/Pages/Newsglossary.aspx>