

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική»**

**Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των Τυχαιοποιημένων
Ελεγχόμενων Δοκιμών (RCTs) για τη μετφορμίνη στο Σύνδρομο
Πολυκυστικών Ωοθηκών που δημοσιεύτηκαν από το 2006 έως το
2017- Με τη χρήση της δήλωσης CONSORT 2010**

**Assessment of the reporting quality of Randomized Control Trials
(RCTs) for metformin in Polysystic Ovary Syndrome <PCOS>
published from 2006 to 2017- Using the CONSORT 2010 statement**

Σπυριδόπουλος Γεώργιος

A.M.: 00171

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

Επιβλέπων: Στεφανίδης Ιωάννης

Χρυσούλα Δοξάνη

Ηλίας Ζιντζαράς

ΛΑΡΙΣΑ 2018

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
Εισαγωγή.....	4
Μέθοδοι.....	5
Αποτελέσματα.....	7
Συμπέρασμα.....	15
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	16

Περίληψη

Εισαγωγή Οι Τυχαίες Ελεγχόμενες Δοκιμές (RCTs) είναι το «χρυσό πρότυπο» για την αξιολόγηση νέων παρεμβάσεων. Η δήλωση της CONSORT αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας αναφοράς των RCT. Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS), αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Goodman et al., 2015). Παρόλο που η μακροχρόνια θεραπεία του PCOS δεν υφίσταται έχει αποδειχθεί ότι η μετορμίνη ασκεί διάφορα ευεργετικά αποτελέσματα σε ενήλικες γυναίκες με PCOS (Hoeger et al., 2008).

Στόχος Η παρούσα έρευνα έχει στόχο να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών (RCTs), συγκρίνοντας διάφορες έρευνες που διεξήχθησαν κατά τη χρονική περίοδο 2006-2017 σχετικά με την επίδραση της μετορμίνης είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα πρότυπα φάρμακα στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Μέθοδοι Υπήρξε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση των RCTs για τη μετορμίνη στο σύνδρομο. Τα επιμέρους στοιχεία των μελετών καταγράφηκαν αναλυτικά στον κατάλογο στοιχείων της CONSORT 2010. Η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των RCTs πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της CONSORT 2010.

Αποτελέσματα Εντοπίστηκαν δώδεκα άρθρα. Η συνολική βαθμολογία που προέκυψε από τη λίστα της CONSORT 2010 κυμαινόταν μεταξύ 72,97% και 91,89%, με μέσο όρο 83.33%.

Συμπέρασμα Η ποιότητα αναφοράς ήταν από καλή ως εξαιρετική. Η δήλωση CONSORT 2010 βελτιώνει την ποιότητα αναφοράς των δοκιμών.

Abstract

Introduction: Randomized Controlled Trials (RCTs) are the “golden standard” for the evaluation of new interventions. CONSORT statement intends to the enhancement of the quality of RCTs reports. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) consists the most frequently endocrinological disorder met in women of reproductive age (Goodman et al., 2015). Although long term therapy of PCOS is non-existing, the use of metformin demonstrates a variety of beneficial results on adult women with PCOS (Hoeger et al., 2008).

Aim: This research aims to evaluate the reporting quality of Randomized Controlled Trials through comparison of various researches that took place during the period between 2006-2017, on the effect of metformin either in isolation or in conjunction with other prototype medicines, on Polycystic Ovary Syndrome.

Methods: A systematic review of scientific references of RCTs for metformin on PCOS has been achieved. The individual data of the scientific studies was then analytically listed on the data catalogue of CONSORT 2010. The reporting quality assessment of RCTs was evaluated with the use of CONSORT 2010.

Results: Twelve articles were pin pointed. The overall score that came up from the CONSORT 2010 list ranged from 72.97% to 91.89%on an average of 83.33%.

Conclusion: The reporting quality assessment fluctuated from good to excellent. CONSORT statement improves the reporting quality assessment of the Tests.

Εισαγωγή

Η αξιολόγηση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και των φαρμάκων. Η Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή (RCT), μπορεί να έχει ισχυρό και άμεσο αντίκτυπο στην περίθαλψη των ασθενών (Chalmers and Glasziou, 2009). Για να κατανοηθούν τα αποτελέσματα μιας Τυχαιοποιημένης Ελεγχόμενης Δοκιμής (RCT), οι αναγνώστες πρέπει να κατανοήσουν το σχεδιασμό, τη συμπεριφορά, την ανάλυση και την ερμηνεία τους. Οι ερευνητές και οι συντάκτες ανέπτυξαν την αρχική δήλωση CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials) για να βοηθήσουν τους συγγραφείς να βελτιώσουν την αναφορά χρησιμοποιώντας μια λίστα ελέγχου που αποτελείται από 25 αντικείμενα (12 εκ των οποίων είναι διαιρούμενα σε δύο μέρη) και ένα διάγραμμα ροής. (<http://www.consort-statement.org>). Ακόμη, η δήλωση CONSORT 2010 διευκολύνει την κριτική αξιολόγηση και ερμηνεία των RCT παρέχοντας καθοδήγηση στους συγγραφείς σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης της αναφοράς των δοκιμών τους (Moher, Schulz and Altman, 2001).

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS), έχει καθοριστεί χρησιμοποιώντας διάφορα κριτήρια, όπως ανωμαλία εμμήνου ρύσεως, υπερανδρογονισμό και μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών (PCOM), ακόμη χαρακτηρίζεται από ολιγο-ανωορρηξία (Goodman et al., 2015). Η υπογονιμότητα που οφείλεται στη χρόνια ανωορρηξία είναι ο συνηθέστερος λόγος για την αναζήτηση συμβουλών ή θεραπείας από τους γιατρούς (Moll et al., 2012). Αρνητικές επιπτώσεις στην αναπαραγωγή κατέχει και η παχυσαρκία που αποτελεί συχνό φαινόμενο σε γυναίκες με PCOS (Legro et al., 2007). Τα συμπτώματα του συνδρόμου εμφανίζονται συνήθως κατά την εφηβεία. Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών συνιστάται ως αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της ακμής ή της υπερτρίχωσης που συναντάται σε γυναίκες με το συγκεκριμένο σύνδρομο (Maghraby, Nafee, Guiziry & Elnashar, 2015).

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο το οποίο εισήχθη στην κλινική πράξη το 1957, χρησιμοποιείται στο PCOS από το 1994 και είναι ο καλύτερα μελετημένος ευαισθητοποιητής ινσουλίνης. Οι διαθέσιμες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη για τουλάχιστον 2-3 μήνες συνδέεται με σημαντική μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης (από 25 έως 60%) (Ανρουλακάκης και Διαμαντή-Κανδαράκη). Ακόμη, ευρήματα άλλων ερευνών αναδεικνύουν τη βελτίωση της

υπερινσουλιναιμίας, της υπερανδρογοναιμίας και της κλινικής κατάστασης των γυναικών λόγω απώλειας βάρους ή θεραπείας με παράγοντες που προκαλούν ινσουλίνη (όπως μετφορμίνη ή τρογλιταζόνη) (Bridger, MacDonald, Baltzer & Rodd, 2006).

Μέθοδοι

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μέσω έρευνας στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Οι βασικοί παράμετροι για την αναζήτηση ήταν οι λέξεις-φράσεις: metformin, PCOS, metformin and PCOS in women, metformin for women with PCOS.

Η επιλογή των ερευνών έγινε βάση των ακόλουθων κριτηρίων:

α) οι έρευνες έπρεπε να έχουν διεξαχθεί με Τυχαιοποιημένο Έλεγχο Δοκιμών (RCTs),

β) οι μελέτες να αναφέρουν τη χρήση της μετφορμίνης σε γυναίκες με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών,

γ) το ηλικιακό εύρος των ερευνών έπρεπε να ήταν 12-18 και 19-42 χρονών,

δ) οι μελέτες έπρεπε να έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους

ε) η επιλογή του δείγματος έπρεπε να έχει πραγματοποιηθεί με βάση τα κριτήρια του Rotterdam 2003 (χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή αραιομηνόρροια, κλινική ή βιοχημική υπερανδρογοναιμία και πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών στο υπερηχογράφημα / να πληρούνται 2 από τα 3).

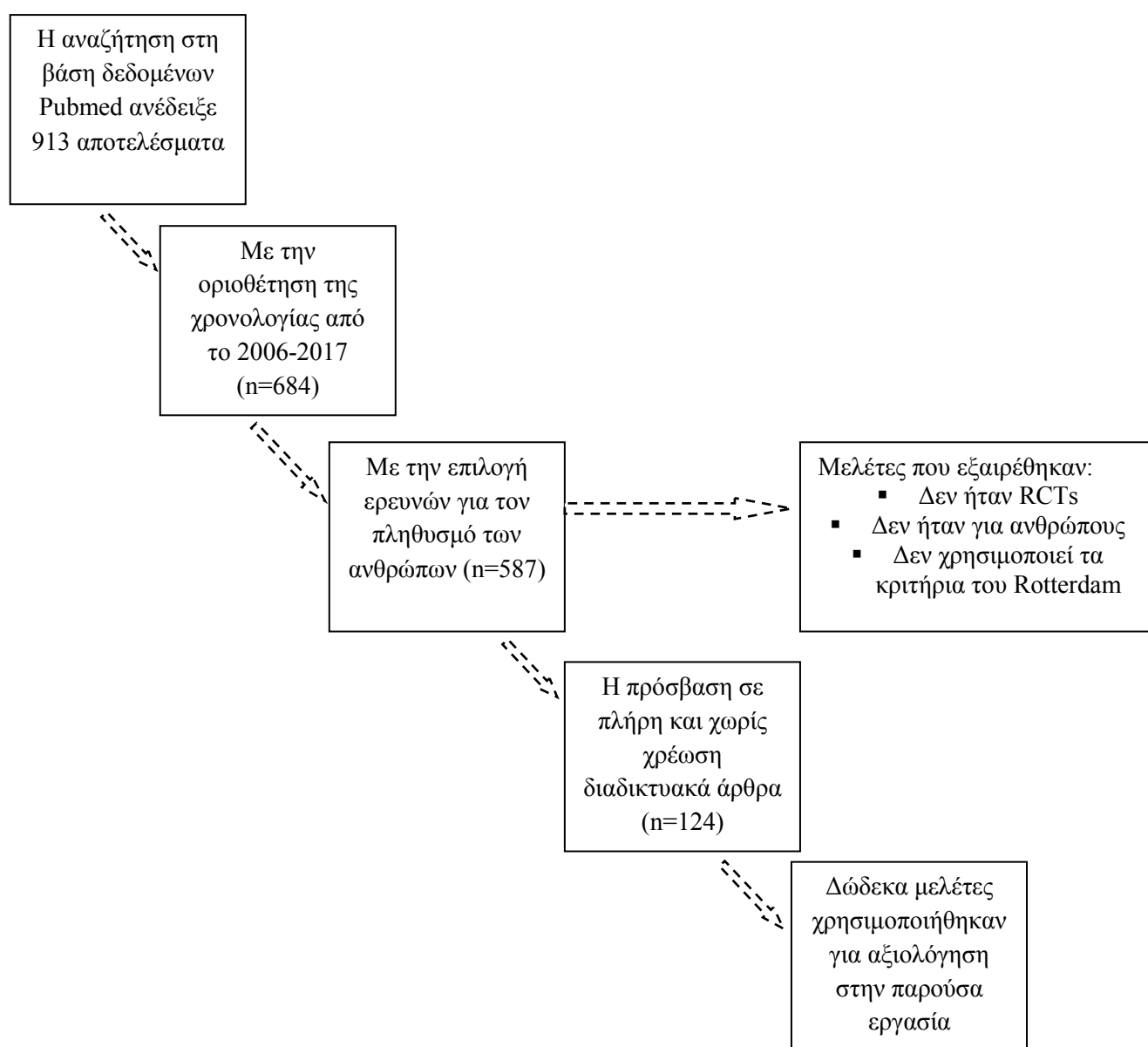
Μετά την εξέταση περιλήψεων, επελέγησαν τα άρθρα που πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια και διερευνήθηκαν διεξοδικά. Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η σύγκριση αυτών των ερευνών προκειμένου να διεξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης και την επίδραση στο Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών. Αναλυτικότερα, οι παρούσες μελέτες που μελετήθηκαν χρησιμοποιούσαν Randomized Controlled Trial, Randomized-Controlled double blind trial, Randomized Controlled multicenter study, Randomized placebo-Controlled Clinical trial, Randomized double blind clinical trial. Στο δεύτερο κριτήριο οι περιπτώσεις των γυναικών διακρινόταν στις ακόλουθες κατηγορίες: έφηβα κορίτσια και σε ενήλικες γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη. Ακόμη μελετήθηκε η συνδυαστική χορήγηση

της μετφορμίνης με την κλομιφαίνη και η επίδραση τους στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Το ερευνητικό εργαλείο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η δήλωση CONSORT 2010. Αρχικά για την εκάστοτε μελέτη ερευνήθηκε η ύπαρξη ή μη των 37 αντικειμένων της λίστας. Η ύπαρξη των αντικειμένων απεικονίστηκε στη λίστα με το σύμβολο 1 ενώ η απουσία αυτού του αντικειμένου απεικονίστηκε με το 0. Κατόπιν κωδικοποίησης του συνόλου των μελετών τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος λογιστικών φύλλων Microsoft Excel.

Αποτελέσματα

Κατόπιν βιβλιογραφικής αναζήτησης για την αξιολόγηση ερευνών που έχουν διεξαχθεί με Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή (RCT) και ως αντικείμενο μελέτης διαπραγματευόταν τη χορήγηση μετφορμίνης στον γυναικείο πληθυσμό που είχε διαγνωστεί με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) βρέθηκαν 913 αποτελέσματα. Έπειτα εισάγοντας τα απαραίτητα κριτήρια για την παρούσα έρευνα υπήρξε κατάληξη σε 12 άρθρα. Αρχικά μελετήθηκαν οι περιλήψεις τους, προκειμένου να διαπιστωθεί αν θεωρούνται κατάλληλα και πληρούν τα ανάλογα κριτήρια. Εν συνεχεία μελετήθηκαν διεξοδικά για τη διεκπεραίωση της αξιολόγησης (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Διαδικασία για την επιλογή των ερευνών

Συμπερασματικά όπως διαφαίνεται και στον Πίνακα 1:

Η αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο καταγράφηκε σε εννέα από τις δώδεκα μελέτες (75%). Η Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της δοκιμής, καθώς επίσης η αναφορά στο επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής, οι ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις και η περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής αναφέρονται σε όλες τις μελέτες της παρούσας έρευνας. Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους έπεται από την έναρξη της δοκιμής με αιτιολόγηση δεν αναφερόταν σε καμία από τις μελέτες.

Τα κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες, οι συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα υπάρχουν και στις δώδεκα μελέτες. Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν και ο ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν αναφέρεται στο σύνολο των ερευνών. Μόλις μια έρευνα (8,33%) αναφέρετε σε οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής κατόπιν έναρξης της δοκιμής, με αιτίες. Δέκα μελέτες (83,33%) επισημαίνουν τον τρόπο που καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος ενώ έντεκα μελέτες (91,66%) όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής αναφέρεται από όλες τις μελέτες ενώ μόλις το 50% των μελετών αναφέρονται στους τύπους τυχαιοποίησης με τις λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών. Έντεκα μελέτες (91,66%) επισημαίνουν το μηχανισμό που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής. Στο σύνολο των μελετών παρατηρήθηκαν οι πληροφορίες σχετικά με το ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις και αν έγινε τυφλοποίηση, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων και πώς εφαρμόστηκε. Σε ποσοστό 66,66 % μόλις οκτώ μελέτες αναφέρουν την περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων.

Οι στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αναφέρονται και στις δώδεκα μελέτες ενώ 11 (91,66%) αναφέρονται στους μεθόδους για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις. Για όλες τις έρευνες παρατηρήθηκε η καταγραφή της εκάστοτε ομάδας, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση ενώ εννέα από αυτές (75%) κατέγραφαν για κάθε ομάδα τις απώλειες και τους αποκλεισμούς μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με τις αιτίες. Οι ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης αναφέρονται σε έντεκα έρευνες (91,66%), τουναντίον καμία έρευνα δεν αναφέρει την αιτιολογία του τερματισμού ή της διακοπής της δοκιμής.

Το σύνολο των ερευνών περιέχουν: έναν πίνακα στον οποίο φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα, τον αριθμό των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση, κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες και για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, τα αποτελέσματα για κάθε ομάδα, το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του. Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης σε 6 μελέτες (50%). Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική παρατηρήθηκαν σε 11 μελέτες (91,66%). Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα υπήρχαν και στις 12 μελέτες της παρούσας έρευνας.

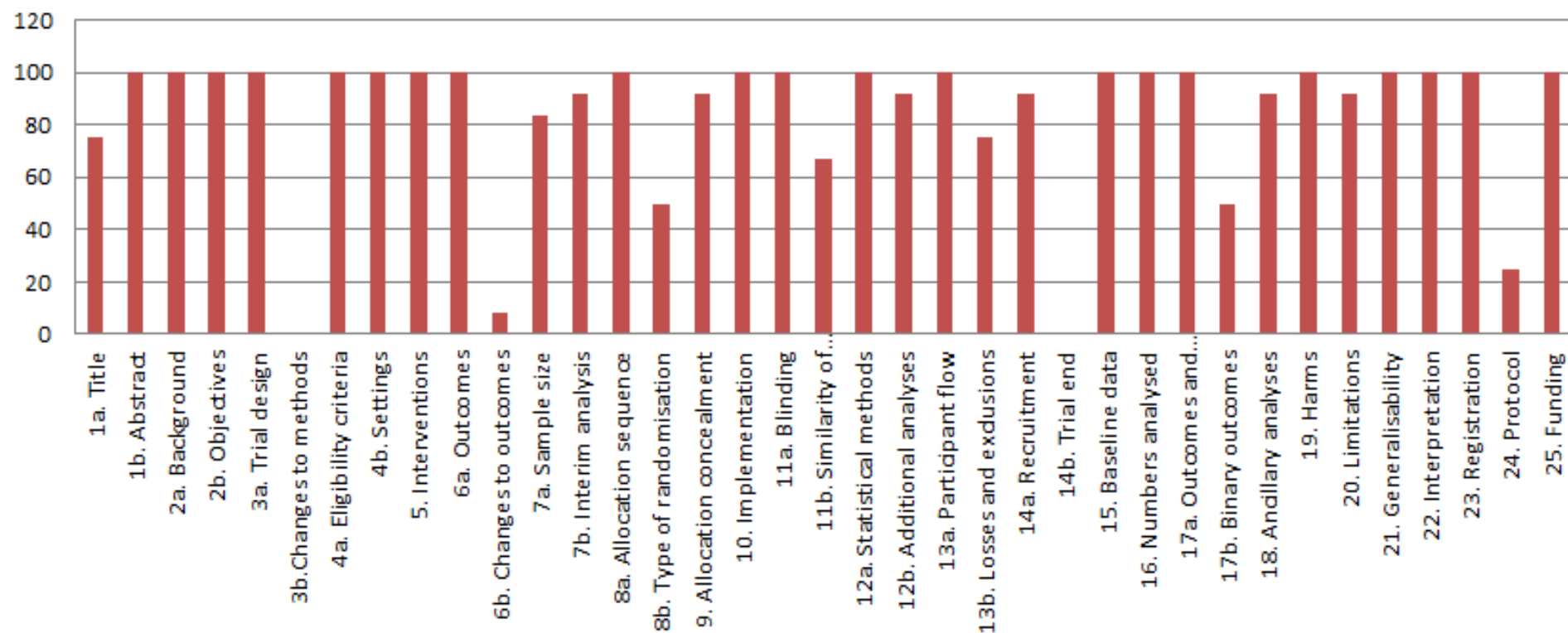
Οι περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων αναφέρονται σε 11 έρευνες (91,66%). Η γενικευσιμότητα των ευρημάτων της δοκιμής, η συνεπής με τα αποτελέσματα ερμηνεία ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, η λήψη άλλων σχετικών αποδείξεων, ο αριθμός καταχώρησης και το όνομα του μητρώου δοκιμών παρατηρούνται στο σύνολο των ερευνών. Τρεις έρευνες (20%) επισημαίνουν που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής. Τέλος οι πηγές χρηματοδότησης, οι ποικίλες υποστηρίξεις καθώς και ο ρόλος των χρηματοδοτών δεν παραλείπεται από καμία έρευνα.

Πίνακας 1: Ποιότητα αναφοράς των 12 RCTs μελετών με βάση τη δήλωση CONSORT 2010

Section/Topic	Item No	Checklist item	Adherence [n (%)]
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	9(75%)
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	12(100%)
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	12(100%)
	2b	Specific objectives or hypotheses	12(100%)
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	12(100%)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	0
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	12(100%)
	4b	Settings and locations where the data were collected	12(100%)
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were administered	12(100%)
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	12(100%)
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	1(8.33%)
Sample size	7a	How sample size was determined	10(83.33%)
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	11(91.66%)
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	12(100%)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	6(50%)
Allocation concealment	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	11(91.66%)
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	12(100%)

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	12(100%)
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	8(66.66%)
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	12(100%)
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	11(91.66%)
Results			
Participant flow (a diagram is strongly)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	12(100%)
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	9(75%)
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	11(91.66%)
	14b	Why the trial ended or was stopped	0
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	12(100%)
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	12(100%)
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	12(100%)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	6(50%)
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	11(91.66%)
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	12(100%)
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	11(91.66%)
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	12(100%)
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	12(100%)
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	12(100%)
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	3(25%)
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	12(100%)

Ποσοστά των άρθρων που πληρούν τα κριτήρια της δήλωσης CONSORT



Σχήμα 2: Αναπαράσταση της δήλωσης CONSORT 2010 με ραβδόγραμμα

Πίνακας 2: Συνολικά αποτελέσματα της λίστας CONSORT 2010 για την εκάστοτε μελέτη που αναφέρει το έτος έκδοσης και το όνομα της έρευνας

Study Name	Journal Name	Publication Year	CONSORT 2010 Statement score
Efficacy of combined metformin–clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).	<i>Journal of Medicine and Life</i>	2013	28(75.67%)
Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome.	Archives of Pediatrics and Adolescence Medicine	2006	31(83.78%)
The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	2008	32(86.48%)
Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects	Reproductive Biology and Endocrinology	2014	30(81.08%)
Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome.	The New England Journal of Medicine	2007	32(86.48%)
Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period	<i>Middle East Fertility Society Journal</i>	2015	27(72.97%)
Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial	<i>British Medical Journal</i>	2006	32(86.48%)
Health-related quality of life in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome randomized between clomifene citrate plus metformin or clomifene citrate plus placebo	Human Reproduction	2012	34(91.89%)
Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	2012	31(83.78%)

A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome.	Fertility and Sterility	2006	30(81.08%)
Metformin <i>Versus</i> Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,	2010	33(89,18%)
Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial	Fertility and Sterility	2009	30(81.08%)

Τα αντικείμενα της λίστας κωδικοποιήθηκαν με το σύμβολο 1 για την ύπαρξη τους και το σύμβολο 0 για την απουσία τους. Ο αριθμός 30 στην τελευταία έρευνα συμβολίζει την ύπαρξη 30 αντικειμένων της CONSORT στην συγκεκριμένη έρευνα. Το ποσοστό (81,08%) προέκυψε από τον πολλαπλασιασμό του statement score με το 100 και στη συνέχεια με τη διαίρεση με τον συνολικό αριθμό των αντικειμένων CONSORT (37 αντικείμενα). Ένα παράδειγμα: $(30 \times 100) / 37 = 81.08\%$

Συμπέρασμα

Η λίστα αντικειμένων της CONSORT 2010 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την αξιοπιστία και εγκυρότητα της RCT μελέτης ωστόσο δεν αποτελεί μια πραγματική κλίμακα για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας των RCT. Η λίστα αντικειμένων της CONSORT 2010 τείνει να χρησιμοποιείται ολόένα και περισσότερο από περιοδικά που ασχολούνται με τη γυναικολογία και την ενδοκρινολογία ως θεματολογία καθώς και από πλήθος άλλων επιστημονικών κλάδων.

Η παρούσα έρευνα προβαίνει στην αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών για τη χορήγηση μετφορμίνης σε γυναίκες με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Από την καταγραφή των αντικειμένων στη λίστα CONSORT 2010 διαπιστώνεται ότι τα στοιχεία που αφορούν την τυχαιοποίηση εμπεριέχονται στην πλειονότητα των άρθρων πλην του τύπου τυχαιοποίησης λεπτομερειών τυχόν περιορισμών.

Σχετικά με τους μεθόδους των ερευνών συμπεραίνεται η σημαντική απουσία των επιμέρους λεπτομερειών στις εκάστοτε έρευνες και συγκεκριμένα η αδυναμία αναφοράς στις αλλαγές που προκύπτουν κατόπιν έναρξης των δοκιμών. Διαπιστώνεται επομένως η αναγκαιότητα λεπτομερούς αναφοράς στις τροποποιήσεις των ερευνών. Γεγονός που διευκολύνει κατά πολύ τον αναγνώστη της έρευνας τόσο στην κατανόηση όσο και στη συνειδητοποίηση της σπουδαιότητας ή μη των ερευνών.

Η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητική. Η λίστα των 37 στοιχείων της δήλωσης CONSORT 2010 κατέστησε απλή και κατανοητή για την εξαγωγή αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων για την παρούσα έρευνα. Η αξιοποίηση της δήλωσης συμβάλλει στην βελτίωση της ποιότητας της αναφοράς των δοκιμών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Ayaz, A., Alwan, Y. & Farooq, M.U. (2013). Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Medicine and Life*, 6 (2), 198-201.
- Ανρουλακάκης, Ι. & Διαμαντή-Κανδαράκη, Ε. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Διαγνωστικά κριτήρια, κλινική έκφραση, απώτερες επιπτώσεις, θεραπευτικοί χειρισμοί. *Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία*, 13^{ος} κύκλος-Γονάδες, 209-230.
- Bridger, T., MacDonald, S., Baltzer, F. & Rodd, C. (2006). Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *Archives of Pediatrics and Adolescence Medicine*, 160, 241-246.
- Chalmers I & Glasziou P. (2009). Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Obstet Gynecol* 374, 86-89. DOI:10.1016/S0140- 6736(09)60329-9
- Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S. & Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinology, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*, 21 (11), 1291-1300.
- Hoeger, K., Davidson, K., Kochman, L., Cherry, T., Kopin, L. & Guzick, D. (2008). The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 4299–4306. doi: 10.1210/jc.2008-0461
- Kurzthaler, D., Hadziomerovic-Pekic, D., Wildt, L. & Seeber, B.E (2014). Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2-6. doi:10.1186/1477-7827-12-98
- Legro, R.S., Barnhart, H.X., Schlaff, W.D., Carr, B.R. Diamond, M.P., Carson, S.A.,... Myers, E.R. (2007). Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 356(6), 551-566.

Maghraby, H. A. T., Nafee, T., Guiziry, D. & Elnashar, A. (2015). Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertility Society Journal*, 20, 131-137.

Moher, D., Schulz, K.F. & Altman, D.G. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*; 357, 1191-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04337-3

Moll, E., Bossuyt, P.M., Korevaar, J.C., Lambalk, C.B. & Van der Veen, F. (2006). Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *British Medical Journal*, 1-5. doi:10.1136/bmj.38867.631551.55

Moll, E., van Wely, M., Lambalk, C.B., Bossuyt, P.M.M. & van der Veen, F. (2012). Health-related quality of life in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome randomized between clomifene citrate plus metformin or clomifene citrate plus placebo. *Human Reproduction*, 27(11), 3273-3278. doi:10.1093/humrep/des310

Morin-Papunen, L., Rantala, A. S., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., Hippelainen, M., Perheentupa, A.,... Tapanainen, J.S. (2012). Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(5), 1492–1500. doi: 10.1210/jc.2011-3061

Rouzi, A.A. & Ardawi, M.S.M (2006). A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 85(2), 428-435. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.07.1312

Vanky, E., Stridsklev, S., Heimstad, R., Romundstad, P., Skogøy, K.,... Carlsen, S. M. (2010). Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), E448–E455. doi: 10.1210/jc.2010-0853

Zain, M.M., Jamaluddin, R., Ibrahim, A. & Norman, R.J. (2009). Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation

induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 91(2), 514-521. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.002