



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ(ΠΜΣ):
«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Εκτίμηση της ποιότητας των αναφορών Τυχαιοποιημένων
Ελεγχόμενων Δοκιμών για την Εξενατίδη στον Διαβήτη
Τύπου 2 δημοσιευμένα από το 2015 έως το 2018»**

**“Assessment of the reporting quality of RCTs for Exenatide
in type 2 Diabetes published from 2015 to 2018”**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

**Ιωάννης Στεφανίδης
Χρυσούλα Δοξάνη
Ηλίας Ζιντζαράς**

**Καραγώγος Κωνσταντίνος
2017-2018**

Contents

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT.....	4
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	9
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	10
Δ.1. ΟΛΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	11
Δ.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΧΡΟΝΟΥ	13
Δ.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ IMPACT FACTOR.....	16
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	19
ΣΤ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	21

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια διαταραχή του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια ινσουλίνης και από υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης προκαλεί φαινόμενα υπεργλυκαιμίας και οφείλεται στην καταστροφή κυττάρων του παγκρέατος. Αποτελεί την πιο κοινή μορφή διαβήτη και ενώ τα αίτια του δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως, κύρια αίτια της ασθένειας φέρεται να είναι η παχυσαρκία και το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών. Έχουν ανακαλυφθεί πολλά αντιδιαβητικά φάρμακα και ένα από τα πιο πρόσφατα είναι η εξενατίδη, ένας αγωνιστής του υποδοχέα (RAs) όμοιου της γλυκαγόνης πεπτιδίου-1 (GLP-1). Πραγματοποιήθηκαν πολλές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της εξενατίδης. Για την αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών αναπτύχθηκε η δήλωση CONSORT, η οποία αποτελεί μια λίστα καταγραφής απαντήσεων των στοιχείων των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών (RCTs).

Στόχος: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της ποιότητας των κλινικών μελετών της εξενατίδης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 από το 2015 μέχρι και το 2018, μέσω της δήλωσης CONSORT 2010.

Μέθοδοι: Αρχικά πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο PubMed για κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχοντας ως θεραπεία την εξενατίδη. Στις δημοσιεύσεις που δεν απορρίφθηκαν, απαντήθηκε η λίστα CONSORT και πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση της επίδρασης της λίστας ανάλογα τη χρονιά και το Impact Factor (IF) του περιοδικού που δημοσιεύτηκαν.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των μελετών αξιολογήθηκαν 32 μελέτες. Η πλειοψηφία των μελετών παρουσιάζουν συμφωνία με τα στοιχεία του CONSORT καθώς το 81,25% των 32 μελετών έχουν >70% συμφωνία με τη λίστα. Συνολικά ο μέσος όρος συμφωνίας με το CONSORT είναι 79,3%. Επίσης βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στα ποσοστά συμφωνίας ανάλογα το έτος δημοσίευσης αλλά όχι ανάλογα την κατάταξη του περιοδικού (IF).

Συμπεράσματα: Το μεγαλύτερο ποσοστό των κλινικών μελετών που αναλύθηκαν είχαν συμφωνία με τη λίστα. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν για το λόγο ότι αφορούν μόνο τα 4 τελευταία έτη.

Λέξεις Κλειδιά: CONSORT, Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές, Κλινικές Μελέτες, Διαβήτης τύπου 2, Εξενατίδη, Ποιότητα, Ποιοτική Αξιολόγηση

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder whose main results are insulin deficiency and high glucose levels. Insulin deficiency causes hyperglycemia and is due to the destruction of pancreatic cells. It is the most common form of diabetes and while its causes have not yet been fully elucidated, the main causes of the disease are reported to be obesity and the genetic background of patients. A lot of anti-diabetic medicine has been discovered and one of the most recent is exenatide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (RAs). Several clinical trials have been conducted to evaluate the safety and efficacy of exenatide. To assess the quality of clinical studies, the CONSORT statement, which is a RCTs response record, was developed.

Objective: The purpose of this study is to assess the quality of clinical trials of exenatide in type 2 diabetic patients from 2015 to 2018 through CONSORT 2010.

Methods: Initially, PubMed was searched for clinical trials in type 2 diabetic patients treated with exenatide. In the non-rejected publications, the CONSORT list was filled and a statistical analysis occurred on the effect of the list according to the year and the Impact Factor (IF) of the magazine they were published.

Results: 32 studies were evaluated from the total of studies. The majority of studies show agreement with CONSORT items, as 81.25% of 32 studies has > 70% agreement with the list. Overall, the average agreement with CONSORT is 79.3%. It was also found that there is a significant difference in the rates of agreement depending on the year of publication but not on the ranking of the magazine (IF).

Conclusions: Most of the clinical studies analyzed were in agreement with the list. However, these results cannot be generalized because they only concern the past 4 years.

Key words: CONSORT, Randomized Controlled Trials, Clinical Studies, Type 2 Diabetes, Exenatide, Quality, Quality Assessment

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι ο πιο κοινός τύπος διαβήτη και αφορά το 90% των περιπτώσεων του διαβήτη γενικότερα (4). Η ανεπάρκεια της ινσουλίνης αλλά και η αδυναμία του σώματος να αντιδράσει στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρηθεί υπεργλυκαιμία, δηλαδή ανεβασμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ενώ παρατηρείται το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη, η ινσουλίνη είναι αναποτελεσματική με αποτέλεσμα να πυροδοτείται αύξηση της συγκέντρωσης της στο αίμα, ούτως ώστε να μειθούν τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μέχρις ότου η παραγωγή της να θεωρείται ανεπαρκής μετά από ένα χρονικό διάστημα (4).

Κρούσματα διαβήτη παρατηρούνται πιο συχνά σε ηλικιωμένους αλλά τα τελευταία χρόνια παρατηρείται και σε παιδιά και εφήβους λόγω της αυξημένης συχνότητας της παχυσαρκίας και φτωχής διατροφής-άσκησης(3). Παρατηρείται μια καθυστέρηση στη διάγνωση του διαβήτη λόγω του ότι τα συμπτώματα αργούν να εμφανιστούν (παγκοσμίως, 45,8% των περιπτώσεων της ασθένειας παραμένουν χωρίς διάγνωση)(3). Οι αιτίες της ασθένειας δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως αλλά γνωρίζουμε ότι οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, όπως και υποθέσεις περί μεταλλάξεων του γονιδίου του υποδοχέα της ινσουλίνης. Κύριες αιτίες για την ανάπτυξη διαβήτη φαίνεται να είναι η παχυσαρκία, η δίαιτα, η άσκηση, το κάπνισμα-αλκοόλ και το γενετικό περιβάλλον(3). Κύριες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη είναι κυρίως καρδιαγγειακές παθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, τύφλωση και άνοια(3).

Η πανδημία του σακχαρώδη διαβήτη και οι επιπλοκές του τον καθιστούν σημαντική απειλή για την υγεία. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF), 1-11 ενήλικες ηλικίας 20-79 (415 εκατομμύρια ενήλικες), έπασχαν από διαβήτη το 2015(5). Το 2040 υπολογίζεται ότι ο αριθμός θα αυξηθεί σε 642 εκατομμύρια παγκοσμίως, κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες(5). Υπολογίστηκε ότι ο διαβήτης είναι η 9^η κύρια αιτία θανάτου: το 2010 ο σακχαρώδης διαβήτης προκάλεσε 3,96 εκατομμύρια θανάτους σε ενήλικες 20-79, ενώ το 2015 ο αριθμός αυξήθηκε στα 5 εκατομμύρια(5). Παγκοσμίως το 46,5% των περιπτώσεων παρατηρούνται στην Ασία, κυρίως στην Κίνα και Ινδία (το 2015 109,6M και 69,2M αντίστοιχα) και στις ΗΠΑ

(29,3M)(5). Ο μέσος όρος ηλικία εμφάνισης λόγω κακής διατροφής και παχυσαρκίας μειώνεται ραγδαία. Το 2015 υπολογίστηκε τα έξοδα για τη θεραπεία του διαβήτη και των επιπλοκών του παγκοσμίως, ανέρχονται στα 673 δις δολάρια(5). Επιπλέον, αν αναλογιστεί κανείς ότι εμφανίζεται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες και περιοχές με χαμηλότερο εισόδημα, υπάρχει κοινωνικό αντίκτυπο της ασθένειας.

Η φαρμακευτική θεραπεία κατά του διαβήτη περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τη μετφορμίνη, σουλφονυλουρίες, αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, θεαζολιδινεδιόνες, DPP-4 αναστολείς και αγωνιστές του υποδοχέα πεπτιδίου 1 της όμοιας με γλυκαγόνης (GLP-1)(3). Η εξενατίδη, ένα φάρμακο πρώτης τάξης που περιλαμβάνεται στους αγωνιστές (RAs) του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν μια διαδεδομένη θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 2(21). Η εξενατίδη επάγει την έκκριση ινσουλίνης με έναν γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο και αναστέλλει την παραγωγή γλυκαγόνης με αποτέλεσμα να μειώνονται σημαντικά τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)(39). Η εξενατίδη επίσης μειώνει το σωματικό βάρος καθώς δημιουργεί το αίσθημα κορεσμού ενώ ελαττώνει το αίσθημα της πείνας (χρησιμοποιείται και κατά της παχυσαρκίας)(21). Χορηγείται υποδορίως είτε δύο φορές την ημέρα, είτε μια φορά την εβδομάδα. Η εξενατίδη (κυρίως σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη) έχει δείξει σημαντική υπογλυκαιμική δράση, απώλεια βάρους και μικρότερη πιθανότητα υπογλυκαιμίας σε σχέση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα που μειώνουν την γλυκόζη(21). Οι κύριες παρενέργειες είναι ότι μπορεί να προκληθεί ναυτία, εμετός, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μετεωρισμός, επιβράδυνση εντερικής κινητικότητας, ζάλη και οξεία παγκρεατίτιδα, οι οποίες εμφανίζονται σε μικρότερο βαθμό από παρόμοιες θεραπείες(39).

Οι Τυχαιοποιημένες Κλινικές Μελέτες (RCTs) χρησιμοποιούνται ευρέως για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα ιατρικών παρεμβάσεων(9). Αναφορές χαμηλής ποιότητας από RCTs μπορεί να είναι παραπλανητικές και να οδηγήσουν σε κατώτερες των προσδοκιών ή βλαβερές θεραπείες και σε βιαστικά και λανθασμένα συμπεράσματα(10). Επομένως είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση και ο έλεγχος της μεθοδολογικής ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών(9). Για το λόγο αυτό μια ομάδα 30 ειδικών δημοσίευσαν τη δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting) για να ελαττώσουν τα προβλήματα που δημιουργούνται από

ανεπαρκείς αναφορές των RCTs(1). Η λίστα αναθεωρήθηκε τελευταία φορά το 2010(2). Η δήλωση περιλαμβάνει μια λίστα 25 στοιχείων (37 συνολικά μαζί με τις υποκατηγορίες) και ένα διάγραμμα ροής (2). Τα 25 στοιχεία της λίστας διαιρούνται σε 6 υποκατηγορίες: τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση άλλες πληροφορίες (Πίνακας 1). Τα στοιχεία προς απάντηση αυξάνονται λόγω των υποκατηγοριών και ανέρχονται σε 37 στοιχεία που πρέπει να απαντηθούν(1,2). Το CONSORT δίνει οδηγίες για τις αναφορές όλων των Τυχαιοποιημένων Κλινικών Μελετών. Περισσότερα από 600 επιστημονικά περιοδικά και συντακτικές ομάδες υποστηρίζουν το CONSORT (διαθέσιμα στο consort-statement.org)(6). Οι συγγραφείς πρέπει να προετοιμάζουν τις αναφορές των RCTs με ένα πλήρη και διαφανή τρόπο, μειώνοντας τις πιθανότητες σφαλμάτων (bias)(10). Πρόσφατες συστηματικές αναθεωρήσεις έδειξαν ότι η χρήση της λίστας CONSORT, συνδέεται με καλύτερη αναφορά των RCTs(9). Υπό την καθοδήγηση της λίστας CONSORT έχει πραγματοποιηθεί η αξιολόγηση της μεθοδολογίας κλινικών μελετών σε διάφορους τομείς που δημοσιεύτηκαν προηγουμένως, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, γαστρεντερολογίας και νοσηλευτικής(8). Η πρώτη φορά που αξιολογήθηκε η ποιότητα της μεθοδολογίας κλινικής μελέτης για τον διαβήτη ήταν το 2015(7).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών των κλινικών μελετών που αφορούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εξενατίδης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 στο χρονικό διάστημα 2015 έως 2018.

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	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	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	
		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
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)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

Πίνακας 1. Η λίστα CONSORT 2010, η οποία περιλαμβάνει τις πληροφορίες που πρέπει να περιέχει μια αναφορά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ

Αρχικά πραγματοποιήθηκε αναζήτηση δημοσιεύσεων στο PubMed για αναφορές των RCTs σχετικά με τη δράση της εξενατίδης στο διαβήτη τύπου 2. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “randomized control trials”, “exenatide” και “type 2 diabetes”. Τα διαθέσιμα επιπρόσθετα φίλτρα της σελίδας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η επιλογή Clinical Trials για να διασφαλιστεί ότι η μελέτη αφορά μόνο κλινικές μελέτες. Το άλλο φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτό για την εμφάνιση δημοσιεύσεων από το 2015 έως και το 2018. Τελικό φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αγγλική γλώσσα. Οι συνολικές δημοσιεύσεις που εμφανίστηκαν ήταν 66. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Αύγουστο του 2018.

Το πρώτο κριτήριο για την επιλογή των άρθρων που θα συμπεριλαμβάνονταν στην παρούσα εργασία ήταν ο τίτλος και αν αυτός περιελάμβανε τη λέξη τυχαιοποιημένη. Στη συνέχεια δεύτερο κριτήριο ήταν η περίληψη του άρθρου, η οποία θα έπρεπε να ήταν σύμφωνη με τη θεματολογία της εργασίας. Στη συνέχεια, από τα πρώτα άρθρα που επιλέχθηκαν, απορρίφθηκαν ορισμένα που είτε ήταν διπλότυπα, είτε δεν ήταν σχετικά με το θέμα, είτε ήταν πρωτόκολλα ή ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα. Τα άρθρα που πληρούσαν τελικά τις προϋποθέσεις και αυτά που απορρίφθηκαν αναγράφονται αναλυτικά στο Διάγραμμα 1 (flow chart) και τους λόγους που απορρίφθηκαν.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών που αφορούσαν την δράση της εξενατίδης σε ασθενείς διαβήτη τύπου 2, χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη έκδοση της λίστας CONSORT 2010 (<http://www.consort-statement.org/>) που περιλαμβάνει τα 25 στοιχεία και 12 υποκατηγορίες προς απάντηση, όπως ήδη προαναφέρθηκε. Οι δημοσιεύσεις που εγκρίθηκαν για περαιτέρω ποιοτική ανάλυση, ελέγχθηκαν κάθε μία ξεχωριστά σε όλες τις ερωτήσεις που περιέχει η λίστα CONSORT. Υπό κανονικές συνθήκες, η συμπλήρωση της λίστας περιλαμβάνει τον αριθμό της σελίδας του κάθε άρθρου που βρίσκεται η απάντηση για κάθε ερώτηση της λίστας. Στην παρούσα εργασία η λίστα συμπληρώθηκε με «NAI» ή «OXI», λόγω του ότι χρειάζεται το δυαδικό σύστημα για να βγάλουμε χρήσιμα στατιστικά αποτελέσματα. Αφού συμπληρώθηκαν οι λίστες για

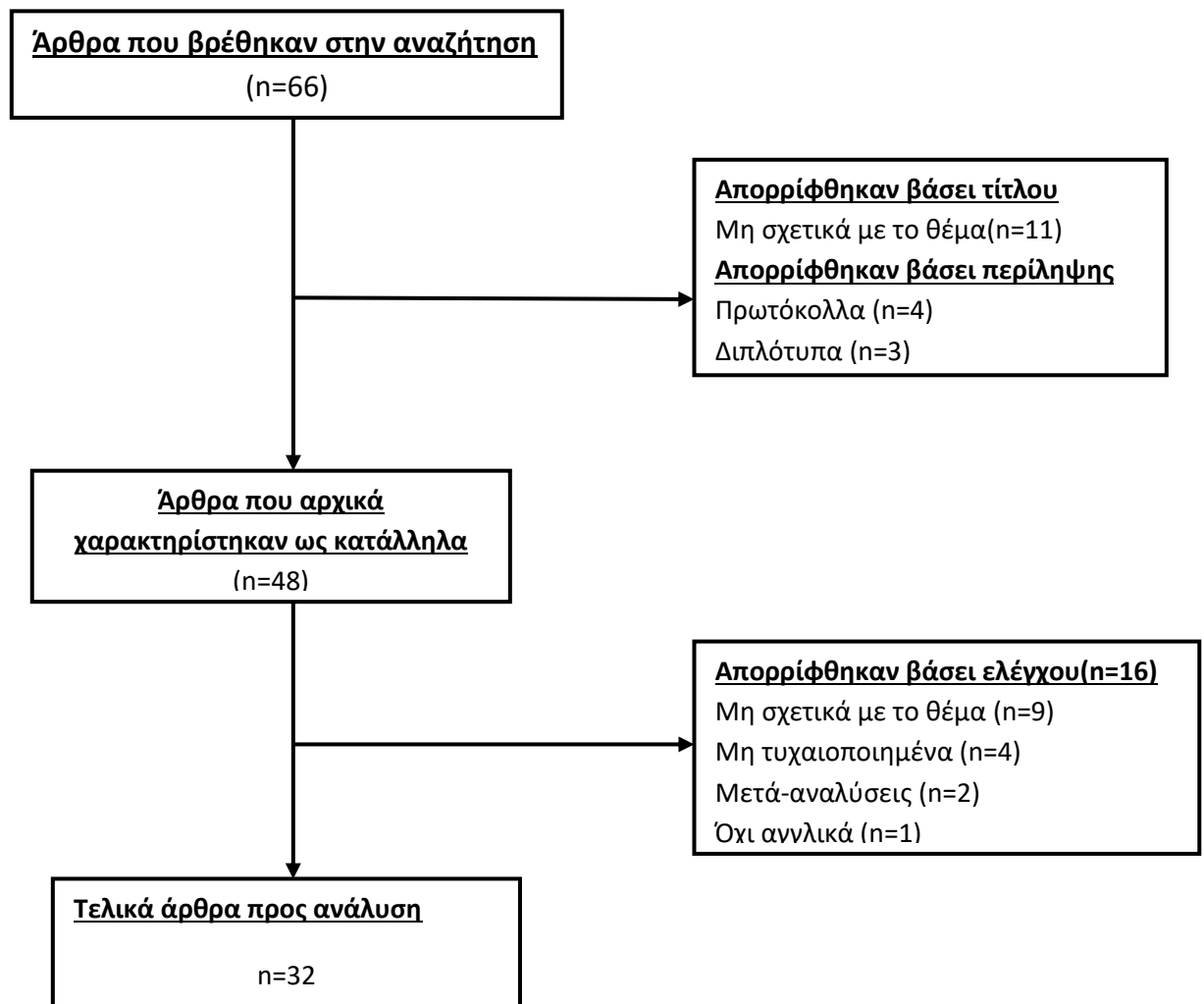
όλα τα άρθρα προς ανάλυση, τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν σε έναν πίνακα (Πίνακας 2).

Στη συνέχεια, για κάθε περιοδικό όπου δημοσιεύτηκαν τα άρθρα, υπολογίστηκε το Impact Factor σύμφωνα με το κάθε έτος αντίστοιχα, σύμφωνα με το ISI (Institute for Scientific Information). Οι τιμές IF για κάθε περιοδικό συμπεριλήφθηκαν και αυτά στον συγκεντρωτικό πίνακα αποτελεσμάτων (Πίνακας 2). Στη συνέχεια εκτιμήθηκε ο βαθμός συμφωνίας με τη λίστα CONSORT συνολικά με κάθε μελέτη για κάθε στοιχείο. Επίσης έγινε στατιστικός έλεγχος σχετικά με την επίδραση του έτους στην εναρμόνιση των μελετών με τη λίστα. Επίσης εκτιμήθηκε η συμφωνία των μελετών με τη λίστα ανάλογα το Impact Factor.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το chi-square test (χ^2) στο IBM SPSS Statistics v22. Τα αποτελέσματα κρίθηκαν αν είναι στατιστικά σημαντικά αν η πιθανότητα λάθους ήταν μικρότερη από 5% ($P < 0.05$).

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση στο PubMed προέκυψαν συνολικά 66 δημοσιεύσεις (Διάγραμμα 1), από τις οποίες αρχικά απορρίφθηκαν οι 11 βάσει τίτλου που δεν ήταν σχετικές με το θέμα της παρούσας μελέτης, ενώ απορρίφθηκαν και άλλα 7 άρθρα αφού διαβάστηκε η περίληψη, με 3 από αυτά να είναι διπλότυπα και 4 από αυτά να αποτελούν πρωτόκολλα, τα οποία δεν μπορούν να αναλυθούν μέσω της λίστας CONSORT. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε εκτενέστερος έλεγχος των μελετών και τέθηκαν εκτός ανάλυσης άλλα 16 άρθρα, από τα οποία τα 9 θεωρήθηκαν μη σχετικά με το θέμα, 4 ήταν μη τυχαιοποιημένα, 2 ήταν μετά-αναλύσεις και 1 άρθρο δεν ήταν γραμμένο στην αγγλική γλώσσα. Τα τελικά άρθρα που αξιολογήθηκαν ως έγκυρα ήταν 32 μετά την απόρριψη 34 δημοσιεύσεων.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής αποκλεισμού/ επιλογής μελετών

Δ.1. ΟΛΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά συμπληρώθηκε η λίστα CONSORT και για τις 32 αναφορές και καταγράφηκαν τα αποτελέσματα σε έναν συγκεντρωτικό πίνακα (πίνακας 2), όπου φαίνεται κατά πόσο υπάρχει συμφωνία με τη λίστα, έχοντας ως βαθμολόγηση ένα score με την καλύτερη βαθμολογία το 37 (σύνολα στοιχείων CONSORT). Έπειτα υπολογίζεται το ποσοστό συμφωνίας για κάθε αναφορά. Επίσης στον συγκεντρωτικό πίνακα αναφέρονται ο πρώτος συγγραφέας του άρθρου, η χρονολογία δημοσίευσης και το όνομα του περιοδικού. Για κάθε περιοδικό υπολογίστηκε και το Impact Factor ανά έτος, μέσω του ISI (Institute for Scientific Information) και καταγράφηκε επίσης στον πίνακα.

#	YEAR	FIRST AUTHOR	JOURNAL	IF	SCORE /37	CONS %
1	2015	M. A. Abdul-Ghani	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.198	30	81,1%
2	2015	Juraj Koska	<i>Diabetes</i>	8.784	27	73,0%
3	2015	Renyuan Li	<i>Acta Diabetol</i>	3.074	26	70,3%
4	2015	Rachel T McGrath	<i>BMJ Open</i>	2.562	28	75,7%
5	2015	M. M. Smits	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.198	32	86,5%
6	2015	Mark M Smits	<i>BMJ Open</i>	2.562	31	83,8%
7	2015	Carol H. Wysham	<i>Mayo Clin Proc.</i>	5.920	30	81,1%
8	2015	W. Xu	<i>Journal of Internal Medicine</i>	7.803	33	89,2%
9	2016	A. Dutour	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.715	27	73,0%
10	2016	Juan P Frías	<i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>	19.313	34	91,9%
11	2016	Silvia Beatriz Gorban	<i>Diabetes Research and Clinical Practice</i>	3.639	27	73,0%
12	2016	Savvoulia Savvidou	<i>Diabetes Research and Clinical Practice</i>	3.639	32	86,5%
13	2016	Wayne H.-H. Sheu	<i>Diabetes Research and Clinical Practice</i>	3.639	22	59,5%
14	2016	Mark M. Smits	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	6.607	33	89,2%
15	2016	Mark M. Smits	<i>Diabetes Research and Clinical Practice</i>	3.639	30	81,1%
16	2016	Sony S. Thazhath	<i>Diabetes</i>	11.270	31	83,8%
17	2016	Lennart Tonneijck	<i>Diabetologia</i>	6.080	35	94,6%
18	2016	Daniël H van Raalte	<i>European Journal of Endocrinology</i>	4.101	31	83,8%
19	2016	Carol H. Wysham	<i>Diabetes Care</i>	11.857	34	91,9%
20	2017	Guillaume Besch	<i>Anesthesiology</i>	5.660	32	86,5%
21	2017	Weena J. Y. Chen	<i>Cardiovascular Diabetology</i>	4.752	24	64,9%
22	2017	Kishore M. Gadde	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.715	33	89,2%
23	2017	Michal Lipš	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.715	20	54,1%
24	2017	Li Shi	<i>Obesity Research & Clinical Practice</i>	2.606	25	67,6%
25	2017	Mark M Smits	<i>European Journal of Endocrinology</i>	4.330	32	86,5%
26	2017	Sony S Thazhath	<i>Diabetes & Vascular Disease Research</i>	3.417	17	45,9%
27	2017	Carol H. Wysham	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	6.715	32	86,5%
28	2018	Andrew J. Ahmann	<i>Diabetes Care</i>	13.397	32	86,5%
29	2018	Paresh Dandona	<i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i>	5.789	21	56,8%
30	2018	Cristian Guja	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	5.980	34	91,9%
31	2018	Serge A. Jabbour	<i>Diabetes Care</i>	13.397	31	83,8%
32	2018	Ting-Ting Yin	<i>Diabetes Therapy</i>	2.224	31	83,8%

Πίνακας 2. Συγκεντρωτικός πίνακας όπου αναφέρεται το score και το ποσοστό συμφωνίας των αναφορών με τη λίστα CONSORT

Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των αναφορών συμφωνούν με τα στοιχεία του CONSORT. Αν υπολογιστεί ο συνολικός αριθμός όλων των απαντήσεων των αναφορών που απαντήθηκαν θετικά («ΝΑΙ») προς τον αριθμό των συνολικών στοιχείων της λίστας για τις 32 αναφορές, θα πάρουμε το συνολικό ποσοστό συμφωνίας με τη λίστα CONSORT το οποίο είναι 79,3%. Από τον πίνακα μπορούμε να διακρίνουμε ότι οι περισσότερες αναφορές έχουν συμφωνία πάνω από 70%. Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποια στοιχεία της λίστας όπως το 14b, το οποίο αναφέρεται στο αν τερματίστηκε η δοκιμή, το οποίο δεν μπορεί να ληφθεί υπόψη σε μεγάλο βαθμό για την αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών. Επίσης μπορούμε να διακρίνουμε ότι στις 32 αναφορές υπάρχουν αρκετές των οποίων το IF των περιοδικών που δημοσιεύτηκαν, να είναι σχετικά χαμηλός με αποτέλεσμα να πέφτει ο μέσος όρος του Impact Factor.

Δ.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΧΡΟΝΟΥ

Στη συνέχεια της μελέτης, εξετάστηκε η επίδραση του χρόνου ανά έτος στα ποσοστά συμφωνίας με τη λίστα στα τέσσερα έτη 2015, 2016, 2017, 2018 (Πίνακας 3). Στον παρακάτω πίνακα αναλύονται όλες οι απαντήσεις τις λίστας ανά έτος και συνολικά και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος στο IBM SPSS Statistics v22 για να εξακριβωθεί αν υπάρχει σημαντικότητα.

Data Item	Description	Overall (n=32)	2015 (n=8)	2016 (n=11)	2017 (n=8)	2018 (n=5)	P-value
1a	Identification as a randomised trial in the title	78,1%	75,0%	81,8%	75,0%	80,0 %	0,979
1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
2a	Scientific background and explanation of rationale	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
2b	Specific objectives or hypotheses	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	25,0%	25,0%	27,3%	25,0%	20,0 %	0,992

4a	Eligibility criteria for participants	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
4b	Settings and locations where the data were collected	87,5%	100,0 %	90,9%	87,5%	60,0 %	0,194
5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	53,1%	62,5%	72,7%	25,0%	40,0 %	0,182
7a	How sample size was determined	34,4%	50,0%	27,3%	25,0%	40,0 %	0,684
7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	40,6%	62,5%	27,3%	25,0%	60,0 %	0,263
8a		78,1%	75,0%	72,7%	87,5%	80,0 %	0,884
8b	Method used to generate the random allocation sequence	53,1%	62,5%	63,6%	37,5%	40,0 %	0,594
9	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	56,3%	37,5%	72,7%	50,0%	60,0 %	0,473
10	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	75,0%	75,0%	72,7%	75,0%	80,0 %	0,992
11a	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	62,5%	62,5%	72,7%	37,5%	80,0 %	0,351
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	40,6%	37,5%	45,5%	50,0%	20,0 %	0,726
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	96,9%	100,0 %	90,9%	100,0 %	100,0 %	0,578
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	93,8%	100,0 %	90,9%	87,5%	100,0 %	0,670
13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	87,5%	100,0 %	90,9%	75,0%	80,0 %	0,447
14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	78,1%	87,5%	81,8%	62,5%	80,0 %	0,648
14b	Why the trial ended or was stopped	9,4%	25,0%	0,0%	0,0%	20,0 %	0,178
15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	65,6%	62,5%	72,7%	50,0%	80,0 %	0,658
18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	93,8%	100,0 %	100,0%	75,0%	100,0 %	0,093
19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	87,5%	62,5%	100,0%	87,5%	100,0 %	0,076

20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	96,9%	87,5%	100,0%	100,0 %	100,0 %	0,377
21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	81,3%	75,0%	100,0%	50,0%	100,0 %	0,029
22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	93,8%	87,5%	100,0%	100,0 %	80,0 %	0,332
23	Registration number and name of trial registry	96,9%	100,0 %	100,0%	87,5%	100,0 %	0,377
24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	84,4%	62,5%	100,0%	75,0%	100,0 %	0,093
25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0 %	100,0 %	1,000
ΣΥΝΟΛΟ		79,30%	80,40 %	82,60%	72,60 %	81,10 %	0,0106

Πίνακας 3. Τα ποσοστά συμφωνίας με τη λίστα CONSORT για κάθε ερώτηση ξεχωριστά ανά έτος και συνολικά

Τα ποσοστά προέκυψαν από τον αριθμό συμφωνίας με το CONSORT προς το σύνολο των μελετών ανά ερώτηση για κάθε έτος και στη συνέχεια μέσω του chi-square-test (χ^2) αναλύθηκε αν υπάρχει σημαντική διαφορά των αναλογιών αυτών για κάθε ερώτηση. Παρατηρούμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα έτη μόνο στην ερώτηση 21 (γενικευσιμότητα). Παρόλα αυτά όπως παρατηρούμε και στα συνολικά ποσοστά ανά έτη ότι οι δημοσιεύσεις του έτους 2017 παρουσιάζουν σημαντική απόκλιση και αν αναλύσουμε αθροιστικά τα αποτελέσματα ανά έτος πάλι, προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά με $P=0,0106<0,05$. Συνεπώς μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει επίδραση του έτους στις υπό εξέταση μελέτες.

Από τον Πίνακα 3 μπορούμε να διακρίνουμε ότι στο σύνολο τους από τις 32 μελέτες όπου συμφωνούν 100% με την δήλωση είναι στα στοιχεία 2a (επιστημονικό υπόβαθρο), το 2b (ειδικοί στόχοι), το 4a (κριτήρια καταλληλότητας για συμμετέχοντες), το 5 (περιγραφή παρεμβάσεων), το 16 (αριθμός συμμετεχόντων), το 17a (αποτελέσματα) και το 25 (πηγές χρηματοδότησης). Σχεδόν όλα τα στοιχεία που απαντήθηκαν (96,9%) ήταν τα στοιχεία 16, 3a, 6a, 12a, 12b, 15, 20, 23. Τα στοιχεία αυτά που απαντήθηκαν σχεδόν όλα έχουν μεγάλη βαρύτητα στην αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και τειχών απόκλιση από αυτές χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψιν. Αντίθετα τα στοιχεία 3b(αλλαγές στις μεθόδους-25%), 7a (πως προσδιορίστηκε το μέγεθος δείγματος-34,4%), 14b (γιατί τερματίστηκε η δοκιμή). Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών ειδικότερα το 14b και 3b θα μπορούσαν προαιρετικά να μην ληφθούν υπόψιν.

ΠΟΣΟΣΤΑ ΣΥΜΦΩΝΙΑΣ ΜΕ CONSORT						
	<60%	60-70%	70-80%	80-90%	>90%	TOTAL
2015	0	0	3	5	0	8
2016	1	0	2	5	3	11
2017	2	2	0	4	0	8
2018	1	0	0	3	1	5
TOTAL	4	2	5	17	4	32

Πίνακας 4. Ποσοστά συμφωνίας του συνόλου των άρθρων με τη λίστα CONSORT ανά έτος

Δ.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ IMPACT FACTOR

Σε αυτήν την ανάλυση χρειάστηκε να εξεταστεί αν οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε υψηλής ποιότητας περιοδικό (υψηλό IF) είχαν μεγαλύτερα ποσοστά συμφωνίας με τη λίστα CONSORT, σε σχέση με τα αντίστοιχα που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά χαμηλότερης ποιότητας (χαμηλό IF). Στη συνέχεια οι 32 μελέτες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα το IF που είχε υπολογιστεί προηγουμένως. Οι ομάδες υπό κανονικές συνθήκες θα έπρεπε να χωριστούν σε αυτές με IF μεγαλύτερο ή μικρότερο του 10. Στην περίπτωση της παρούσας μελέτης, επειδή το IF πολλών μελετών ήταν χαμηλό, το όριο για τον διαχωρισμό των ομάδων είναι η μέση τιμή όλων των IF των αναφορών που είναι 6,50. Στη συνέχεια, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα για όλα τα στοιχεία τις λίστες για τις 2 ομάδες (Πίνακας 5), με παρόμοιο τρόπο με την επίδραση χρόνου (Δ.2.)

Data Item	Description	TOTAL	IF>6,5 (n=12)	IF<6,5 (n=20)	P-Value
1a	Identification as a randomised trial in the title	78,1%	83,3%	75,0%	0,580
1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	96,9%	91,7%	100,0%	0,190
2a	Scientific background and explanation of rationale	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
2b	Specific objectives or hypotheses	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	96,9%	100,0%	95,0%	0,431
3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	25,0%	16,7%	30,0%	
4a	Eligibility criteria for participants	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
4b	Settings and locations where the data were collected	87,5%	91,7%	85,0%	0,581
5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	96,9%	91,7%	100,0%	0,190
6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	53,1%	58,3%	50,0%	0,648
7a	How sample size was determined	34,4%	33,3%	35,0%	0,924
7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	40,6%	50,0%	35,0%	0,403
8a	Method used to generate the random allocation sequence	78,1%	75,0%	80,0%	0,740
8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	53,1%	41,7%	60,0%	0,314
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	56,3%	58,3%	55,0%	0,854
10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	75,0%	83,3%	70,0%	0,400
11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	62,5%	75,0%	55,0%	0,258
11b	If relevant, description of the similarity of interventions	40,6%	50,0%	35,0%	0,403
12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	96,9%	91,7%	100,0%	0,190
12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	96,9%	100,0%	95,0%	0,431
13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	93,8%	100,0%	90,0%	0,258
13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	87,5%	91,7%	85,0%	0,581
14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	78,1%	83,3%	75,0%	0,581
14b	Why the trial ended or was stopped	9,4%	16,7%	5,0%	0,273
15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	96,9%	100,0%	95,0%	0,431
16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	65,6%	83,3%	55,0%	0,102
18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	93,8%	100,0%	90,0%	0,258
19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	87,5%	83,3%	90,0%	0,581
20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	96,9%	100,0%	95,0%	0,431
21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	81,3%	100,0%	70,0%	0,035
22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	93,8%	100,0%	90,0%	0,258

23	Registration number and name of trial registry	96,9%	100,0%	95,0%	0,431
24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	84,4%	83,3%	85,0%	0,900
25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
ΣΥΝΟΛΟ		79,30%	81,98%	77,40%	0,078

Πίνακας 5. Ποσοστά συμφωνίας με τη λίστα CONSORT για κάθε στοιχείο δεδομένων, για μελέτες με $IF < 6,5$ και $IF > 6,5$

Παρατηρούμε ότι στα περισσότερα στοιχεία υπάρχει μια μικρή διαφορά και από τα συνολικά ποσοστά προκύπτει ότι για $IF > 6,5$ υπάρχει συμφωνία $81,98\% > 79,3\%$ και για $IF < 6,5$ υπάρχει συμφωνία $77,4\% < 79,3\%$. Παρόλα αυτά η διαφορά παραμένει μικρή. Παρατηρούμε επίσης από τα p-values που υπολογίστηκαν για κάθε στοιχείο, ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων εκτός από το στοιχείο 21 (όπως και στην ανάλυση της επίδρασης του έτους). Τέλος, αναλύοντας αθροιστικά τα αριθμό θετικών απαντήσεων των 2 ομάδων προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών τους με $p = 0,078 > 0,05$. Επομένως, δεν διαφέρουν σημαντικά οι 2 ομάδες και το IF δεν έχει μεγάλη επίδραση στην συγκεκριμένη μελέτη.

Μπορούμε να διακρίνουμε ότι και στις 2 ομάδες υπάρχουν 2 αναφορές υψηλής ποιότητας με $>90\%$ συμφωνία (Πίνακας 6). Για ποσοστά συμφωνίας 70-90%, οι 2 ομάδες παρουσιάζουν μια σχετική ομοιότητα. Αντίθετα, στα ποσοστά που παρουσιάζουν συμφωνία $<70\%$ και σηματοδοτούν πιθανόν μελέτες συγκριτικά χαμηλότερη ποιότητας, οι αναφορές με $IF < 6,5$ είναι 5, ενώ η αναφορά χαμηλής ποιότητας με $IF > 6,5$ είναι μόλις μία.

	ΠΟΣΟΣΤΑ ΣΥΜΦΩΝΙΑΣ ΜΕ CONSORT					TOTAL
	<60%	60-70%	70-80%	80-90%	>90%	
IF<6,5 (n=20)	3	2	3	10	2	20
IF>6,5 (n=12)	1	0	2	7	2	12
TOTAL	4	2	5	17	4	32

Πίνακας 6. Ποσοστά συμφωνίας του συνόλου των άρθρων με τη λίστα CONSORT ανά Impact Factor

Παρατηρώντας τα διαστήματα ποσοστών συμφωνίας συνολικά (πίνακας 4,6), μπορούμε να πούμε ότι από το σύνολο των 32 αναφορών, οι 4 είναι υψηλής

ποιότητας με συμφωνία >90%, ακολουθούν οι αναφορές με συμφωνία 80-90% που είναι 17 και 5 αναφορές στο διάστημα 70-80%. Αμέσως μετά έρχονται 2 δημοσιεύσεις στο διάστημα 60-70% συμφωνία, ενώ χαμηλής ποιότητας είναι 4 δημοσιεύσεις με συμφωνία <60%.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διαπιστωθεί η ποιότητα των κλινικών μελετών για την επίδραση της εξενατίδης σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, μέσω της συμπλήρωσης της λίστας CONSORT. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν με τη συμπλήρωση της λίστας των 32 μελετών έδειξαν ότι οι αναφορές παρουσίασαν συμμόρφωση με τη λίστα σε ικανοποιητικό βαθμό. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης τόσο για την ποιότητα των κλινικών μελετών γενικότερα, όσο και για το περιεχόμενο της λίστας CONSORT, ώστε να επιτευχθεί ακόμα πιο έγκυρη αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών. Η λίστα CONSORT είναι ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο για τον συγγραφέα-ερευνητή της δημοσίευσης, καθώς τον βοηθάει να βελτιώσει το έργο του, όσο και για την επιστημονική κοινότητα και τον αναγνώστη, συμβάλλοντας στην αξιολόγηση αλλά και στον διαχωρισμό αν μια αναφορά είναι υψηλής ή χαμηλής ποιότητας. Με την πάροδο του χρόνου αυξάνονται οι προσπάθειες ούτως ώστε οι αναφορές να περιλαμβάνουν περισσότερα στοιχεία της λίστας και να υπάρχει συμμόρφωση με αυτήν. Αυτό όμως μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερα σφάλματα (bias) λόγω του ότι κατά τη συγγραφή τους, οι αναφορές θα επικεντρώνονται κυρίως στα στοιχεία της δήλωσης και όχι στο πραγματικό περιεχόμενο τους.

Τα αποτελέσματα έδειξαν σχετικά καλή συμμόρφωση με τη λίστα CONSORT, καθώς αθροιστικά το 79,3% των 32 δημοσιεύσεων είχαν συμφωνία με τη λίστα. Από το σύνολο των μελετών βρέθηκε ότι λίγες μελέτες είχαν πολύ καλή συμφωνία, οι περισσότερες είχαν σχετικά καλή συμφωνία, ενώ αρκετές είχαν μικρά ποσοστά συμφωνίας. Παρόλο που βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ολικών ποσοστών για κάθε ένα από τα τελευταία έτη, δεν βρέθηκε βελτίωση στη συμμόρφωση των μελετών με τη λίστα όπως αναφέρουν παρόμοιες μελέτες αξιολόγησης. Αντίθετα παρατηρήθηκε ότι στο έτος 2017 υπήρχε μείωση στα ποσοστά συμφωνίας με τη λίστα, φαινόμενο το οποίο όμως δεν μπορεί να θεωρηθεί

αντιπροσωπευτικό. Έπειτα, τα άρθρα τα οποία δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά υψηλής ποιότητας (υψηλό IF), δεν έδειξαν σημαντική διαφορά από τα αντίστοιχα χαμηλότερης ποιότητας, λόγω και του ότι τα περισσότερα άρθρα προς ανάλυση είχαν Impact Factor μικρότερο του 10.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι η συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, η μελέτη θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και σε παλαιότερα έτη, καθώς περιορίστηκε μόνο στα 4 τελευταία (2015, 2016, 2017, 2018). Αυτό θα οδηγούσε σε ασφαλέστερα συμπεράσματα καθώς θα αυξανόταν ο αριθμός των μελετών που θα γινόταν η ποιοτική αξιολόγηση, οδηγώντας μας σε πιο ασφαλή συμπεράσματα. Επίσης, θα έπρεπε να υπήρχαν διαθέσιμα περισσότερα άρθρα με υψηλό IF, για να αξιολογηθεί καλύτερα η επίδραση του. Ακόμα, τα στοιχεία της λίστας CONSORT είναι επί το πλείστον αξιόπιστα στο να αξιολογηθεί ποιοτικά μια αναφορά. Υπάρχουν, όμως, και στοιχεία τα οποία δεν μπορούν να συμβάλλουν στην εκτίμηση αυτή, όπως για παράδειγμα για τη διακοπή της δοκιμής ή για την αλλαγή των μεθόδων συλλογής δεδομένων. Τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να εκλείψουν από τη λίστα, δίνοντας τη θέση τους σε άλλα στοιχεία.

Συνοψίζοντας, είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης της ποιότητας των κλινικών δοκιμών, καθώς τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση σε μελέτες με μη αληθή στοιχεία, χαμηλής ποιότητας δημοσιεύσεις και φαινόμενα παραπληροφόρησης. Ειδικότερα οι μελέτες για ασθένειες όπως ο διαβήτης, όπου οι έρευνες για περισσότερους τρόπους θεραπείας και διάγνωσης παρουσιάζουν ραγδαία αύξηση, οφείλουν να είναι έγκυρες και να συμβάλλουν στην προσπάθεια των ερευνητών για την βελτίωση της υγείας των ασθενών αυτών. Επομένως, είναι απαραίτητη η αξιολόγησή και συμμόρφωσή τους με λίστες όπως αυτή του CONSORT. Παρόλα αυτά πρέπει να λάβουμε υπόψιν και το ότι μπορεί να υπάρχουν πολλές κλινικές δοκιμές με πολλά σφάλματα, των οποίων όμως η αναφορά να παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό συμφωνίας με τη λίστα, φαινόμενο στο οποίο μπορούν να λύσουν οι μετά-αναλύσεις.

ΣΤ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1) Moher, D., Hopewell, S., Schulz, F.K., Montori, V., Peter C Gøtzsche, C.P., Devereaux, J.P., Elbourne, D., Egger, M. & Altman, G. D. (2010). CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(869), 1-28.
- 2) Schulz, F.K., Douglas G Altman, G.D & David Moher, D.(2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, 697-702.
- 3) Cho, H.N., Kirigia, J., Mbanya, C.J, Ogurstova, K., Guariguata, L., Rathmann, W., Roglic, G., Forouhi, N., Dajani, R., Esteghamati, A., Boyko, E., Hambleton, I., Libanio de Moraes Neto, Montoya, A.P., Joshi, S., Chan, J., Shaw, J., Samuels, A. T., T., Pavkov, M., Reja, A. (2017). *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas S.*, Karuranga, J., da Rocha Fernandes, Y., Huang, B., Malanda (Ed.).
- 4) Kitabchi, E.A., Umpierrez, E. G., Miles, M. J. & Fisher, N. J. (2009). *Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes. Diabetes Care*, 32(7), 1335- 1343.
- 5) Zheng, Y., Ley, H.S. & Hu, B.F. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Advance Online Publication*, 151, 1-11.
- 6) Moher, D., Altman, G.D., F. Schulz, F.K. & Elbourne, R.D (2004). Opportunities and challenges for improving the quality of reporting clinical research: CONSORT and beyond. *Canadian Medical Association or its licensors*, 171 (4), 349-350.
- 7) Zhai, X., Wang, Y., Mu, Q., Chen, X., Huang, Q., Wang, Q. & Li, M. (2015). Methodological Reporting Quality of Randomized Controlled Trials in 3 Leading Diabetes Journals From 2011 to 2013 Following CONSORT Statement. *Medicine*, 94(27), 1-6.
- 8) K M Augestad, G Berntsen, K Lassen, J G Bellika, R Wootton, R O Lindsetmo, Study Group of Research Quality in Medical Informatics and Decision Support (SQUID) (2012). Standards for reporting randomized controlled trials in medical informatics: a systematic review of CONSORT adherence in RCTs on clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 19:13-21
- 9) Plint, C..A, Moher,D., Morrison, A., Schulz, K., Altman, G.D., Hill, C. & Gaboury, I. (2006). Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *MJA*, 185, 263-267.
- 10) Ziogas, C. D. & Zintzaras, E. (2009). Analysis of the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials in Acute and Chronic Myeloid Leukemia, and Myelodysplastic Syndromes as Governed by the CONSORT Statement. *AEP*, 19(7), 494-500.
- 11) M. A. Abdul-Ghani, C. Puckett, C. Triplitt1, D. Maggs, J. Adams, E. Cersosimo, and R. A DeFronzo (2015). Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(3), 268–275.
- 12) Juraj Koska, Michelle Sands, Camelia Burciu, Karen M. D’Souza, Kalyani Ravavikar, James Liu, Seth Truran, Daniel A. Franco, Eric A. Schwartz, Dawn C. Schwenke, David D’Alessio, Raymond Q. Migrino, and Peter D. Reaven. (2015). Exenatide Protects Against Glucose and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*, 64, 2624–2635.

- 13) Renyuan Li, Wen Xu, Sihui Luo, Haixia Xu, Guoyu Tong, Longyi Zeng, Dalong Zhu, Jianping Weng (2015). Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 6 July 2015
- 14) Rachel T McGrath, Samantha L Hocking, Miriam Priglinger, Susan Day, Geoffrey K Herkes, Martin Krause, Gregory R Fulcher (2015). Rationale and design of Short-Term EXenatide therapy in acute ischaemic Stroke (STEXAS): a randomised, open-label, parallel-group study. *BMJ Open*, 6, 1-7.
- 15) M. M. Smits, L. Tonneijck, M. H. A. Muskiet, M. H. H. Kramer, M. Diamant, I. C. Pieters-van den Bos, D. H. van Raalte & D. L. Cahen (2015). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide has no acute effect on MRI-measured exocrine pancreatic function in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18, 281–288.
- 16) Mark M Smits, Lennart Tonneijck, 0Marcel H A Muskiet, Trynke Hoekstra, Mark H H Kramer, Indra C Pieters, Djuna L Cahen, Michaela Diamant & Daniël H van Raalte (2015). Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. *BMJ*, 5, 1-11.
- 17) Carol H. Wysham, MD; Leigh A. MacConell, PhD; David G. Maggs, MD; Ming Zhou, PhD; Peter S. Griffin, BA; and Michael E. Trautmann, MD.(2015). Five-Year Efficacy and Safety Data of Exenatide Once Weekly: Long-term Results From the DURATION-1 *Randomized Clinical Trial*. *Mayo Clin Proc*, 357- 365.
- 18) W. Xu, Y. Bi, Z. Sun, J. Li, L. Guo, T. Yang, G. Wu, L. Shi, Z. Feng, L. Qiu, Q. Li, X. Guo, Z. Luo, J. Lu, Z. Shan, W. Yang, Q. Ji, L. Yan, H. Li, X. Yu, S. Li, Z. Zhou, X. Lv, Z. Liang, S. Lin, L. Zeng, J. Yan, L. Ji & J. Weng (2015). Comparison of the effects on glycaemic control and b-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *Internal Medicine*, 2(77), 137–150.
- 19) A. Dutour, I. Abdesselam, P. Ancel, F. Kober, G. Mrad, P. Darmon, O. Ronsin, V. Pradel, N. Lesavre, J. C. Martin, A. Jacquier, Y. Lefur, M. Bernard & B. Gaborit.(2015). Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
- 20) Juan P Frias, Cristian Guja, Elise Hardy, Azazuddin Ahmed, Fang Dong, Peter Φhman, Serge A Jabbour. Exenatide once weekly plus dapaglifl ozin once daily versus exenatide or dapaglifl ozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*.
- 21) Silvia Beatriz Gorban de Lapertosa, Gustavo Frechtel, Elise Hardy, Leobardo Sauque-Reyna. (2016). The effects of exenatide twice daily compared to insulin lispro added to basal insulin in Latin American patients with type 2 diabetes: A retrospective analysis of the 4B trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 38–45
- 22) Savvoula Savvidou, Kyparissia Karatzidou , Kalliopi Tsakiri, Asterios Gagalas, Prodromos Hytioglou, John Goulis (2016). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65(19).
- 23) Mark M. Smits, Lennart Tonneijck, Marcel H.A. Muskiet, Trynke Hoekstra, Mark H.H. Kramer, Michaela Diamant, Erik H. Sernu, Daniël H. van Raalte (2016). GLP-1–Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, April 25, 2016.

- 24) Mark M. Smits, Lennart Tonneijck, Marcel H.A. Muskiet, Trynke Hoekstra, Mark H.H. Kramer, Michaela Diamant, Daniël H. van Raalte (2016). The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*.
- 25) Sony S. Thazhath, Chinmay S. Marathe, Tongzhi Wu, Jessica Chang, Joan Khoo, M Paul Kuo, Helen L. Checklin, Michelle J. Bound, Rachael S. Rigda, Benjamin Crouch, Karen L. Jones, Michael Horowitz, and Christopher K. Rayner (2016). *Diabetes*, 65:269–275.
- 26) Lennart Tonneijck¹ & Mark M. Smits & Marcel H. A. Muskiet¹ & Trynke Hoekstra & Mark H. H. Kramer & A. H. Jan Danser & Michaela Diamant¹ & Jaap A. Joles & Daniël H. van Raalte (2016). Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 59:1412–1421.
- 27) Daniël H van Raalte, Mathijs C Bunck, Mark M Smits, T Hoekstra, Anja Cornér, Michaela Diamant, Bjorn Eliasson, Marja-Riitta Taskinen, Robert J Heine, Ulf Smith, Hannele Yki-Järvinen and Andrea Mari (2016). Exenatide improves β -cell function up to 3 years of treatment in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 175 (4), 345-352.
- 28) Carol H. Wysham, Leigh MacConell, and Elise Hardy (2016). Efficacy and Safety of Multiple Doses of Exenatide Once-Monthly Suspension in Patients With Type 2 Diabetes: A Phase II Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 39:1768–1776.
- 29) Guillaume Besch, M.D., Andrea Perrotti, M.D., Ph.D., Frederic Mauny, M.D., Ph.D., Marc Puyraveau, M.Sc., Maude Baltres, M.D., Guillaume Flicoteaux, M.D., Lucie Salomon du Mont, M.D., Benoit Barrucand, M.D., Emmanuel Samain, M.D., Ph.D., Sidney Chocron, M.D., Ph.D., Sebastien Pili-Floury, M.D., Ph.D. (2017). Clinical Effectiveness of Intravenous Exenatide Infusion in Perioperative Glycemic Control after Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Phase II/III Randomized Trial. *Anesthesiology*, 127:775-87.
- 30) Wayne H.-H. Sheu, Steven C. Brunell & Erich Blasé (2015). Efficacy and tolerability of exenatide twice daily and exenatide once weekly in Asian versus White patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 160 – 172.
- 31) Weena J. Y. Chen, Michaela Diamant, Karin de Boer, Hendrik J. Harms, Lourens F. H. J. Robbers, Albert C. van Rossum², Mark H. H. Kramer¹, Adriaan A. Lammertsma and Paul Knaapen (2017). *Cardiovasc Diabetol*, 16(67).
- 32) Kishore M. Gadde, Marion L. Vetter, Nayyar Iqbal, Elise Hardy MD, Peter Öhman (2017). Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19, 979–988.
- 33) Michal Lips, Miloš Mráz, Jana Kloučková, Petr Kopecký, Miloš Dobiáš, Jarmila Křížová, Jaroslav Lindner, Michaela Diamant, Martin Haluzík (2017). The effect of continuous exenatide infusion on cardiac function and perioperative glucose control in cardiac surgery patients: a single-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 3-13.
- 34) Li Shi, Jing Zhu, Ping Yang, Xiaoqiang Tang, Wenlong Yu, Changjie Pan, Moyu Shen, Dalong Zhu, Jinluo Cheng, Xinhua (2017). Comparison of exenatide and acarbose on intra-abdominal fat content in patients with obesity and type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Obesity Research & Clinical Practice* -642 .
- 35) Mark M Smits¹, Lennart Tonneijck¹, Marcel H A Muskiet¹, Trynke Hoekstra, Mark H H Kramer, Michaela Diamant, and Daniël H van Raalte (2017). Heart rate acceleration with

GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes patients: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial *European Journal of Endocrinology* .77-86

- 36) Sony S Thazhath, Chinmay S Marathe, Tongzhi Wu, Jessica Chang, Joan Khoo, Paul Kuo, Helen L Checklin, Michelle J Bound, Rachael S Rigda, Michael Horowitz, Karen L Jones and Christopher K Rayner (2017). Acute effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exenatide, on blood pressure and heart rate responses to intraduodenal glucose infusion in type 2 diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research*. Vol. 14(1) 59–63
- 37) Carol H. Wysham, Julio Rosenstock, Marion L. Vetter, Fang Dong, Peter Öhman Nayyar Iqbal, (2017). Efficacy and tolerability of the new autoinjected suspension of exenatide once weekly versus exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 20:165–172
- 38) Andrew J. Ahmann, Matthew Capehorn, Guillaume Charpentier, Francesco Dotta, Elena Henkel, Ildiko Lingvay, Anders G. Holst, Miriam P. Annett, and Vanita R. Aroda (2018). Efficacy and Safety of Once- Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:258–266
- 39) Paresh Dandona, Husam Ghanim, Sanaa Abuaysheh, Kelly Green, Sandeep Dhindsa, Antoine Makdissi, Manav Batra, Nitesh D. Kuhadiya, and Ajay Chaudhuri (2018). Exenatide Increases IL-1RA Concentration and Induces Nrf-2–Keap-1–Regulated Antioxidant Enzymes: Relevance to b-Cell Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 103:1180–1187, 2018
- 40) Cristian Guja, Juan P. Frías, Aniko Somogyi, Serge Jabbour, Hui Wang, | Elise Hardy, Julio Rosenstock (2018). Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 20:1602–1614
- 41) Serge A. Jabbour, Juan P. Frias, Elise Hardy, Azazuddin Ahmed, Hui Wang, Peter Öhman, and Cristian Guja (2018). Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*.
- 42) Ting-Ting Yin . Yan Bi . Ping Li . Shan-Mei Shen . Xiao-Lu Xiong . Li-Jun Gao . Can Jiang . Yan Wang . Wen-Huan Feng . Da-Long Zhu (2018). Comparison of Glycemic Variability in Chinese T2DM Patients Treated with Exenatide or Insulin Glargine: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Therapy*.