



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

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

**Διπλωματική εργασία**

«Assess the reporting quality of Meta-analysis of RCTs in effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus published from 2000 to 2020 using the PRISMA statement »

«Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς μετα-αναλύσεων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στην επίδραση των SGLT2 αναστολέων στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δημοσιεύθηκαν από το 2000 έως το 2020 χρησιμοποιώντας την αξιολόγηση PRISMA»

Τριμελής επιτροπή  
Στεφανίδης Ιωάννης  
Ζιντζαράς Ηλίας  
Δοξάνη Χρυσούλα

Επιβλέπων καθηγητής  
Στεφανίδης Ιωάννης

**Μαλλιαρού Ευαγγελία (AM: 00240)**

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2020

## Περιεχόμενα

<b>1. Περίληψη.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Εισαγωγή.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Μέθοδοι.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Αποτελέσματα.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Συμπεράσματα.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Αναφορές.....</b>	<b>17</b>

## 1.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Οι αναστολείς υποδοχέων SGLT2 είναι αντιδιαβητικά δισκία που έχουν βασική θέση στη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΣΔ τύπου 2, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους έχουν αξιολογηθεί από πλήθος τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ποιοτική αξιολόγηση των μετα-αναλύσεων με τη βοήθεια του PRISMA Statement.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και Cochrane Library για μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών από το 2000 έως το 2020. Η αναζήτηση έληξε στις 12 Αυγούστου 2020 και περιορίστηκε σε δημοσιεύσεις μόνο στην αγγλική γλώσσα. Η ποιοτική αξιολόγηση έγινε με βάση το PRISMA Checklist. Κάθε στοιχείο βαθμολογήθηκε με NAI (1) ή OXI (0) και για κάθε μετα-ανάλυση υπολογίστηκε η συνολική βαθμολογία. Επιπλέον δεδομένα που εξήχθησαν από κάθε μελέτη ήταν ο συντελεστής απήχησης του περιοδικού, ο αριθμός των συγγραφέων, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός συμμετεχόντων στη μελέτη και ο αριθμός των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, ενώ εξετάστηκε και η συσχέτισή τους με το άθροισμα του PRISMA.

**Αποτελέσματα:** Οι 33 μετα-αναλύσεις που εντάχθηκαν στην ανάλυση βαθμολογήθηκαν ικανοποιητικά ως προς την ποιότητά τους με βάση τη λίστα PRISMA. Η μέση βαθμολογία ήταν 86% με εύρος (67%-100%). Δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση των χαρακτηριστικών των μελετών με τη συνολική βαθμολογία των μετα-αναλύσεων. Η ανάλυση κατά ομάδες έδειξε βελτιωμένη βαθμολογία σε μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.

**Συμπεράσματα:** Όλες οι μετα-αναλύσεις είχαν ικανοποιητική συμμόρφωση με το PRISMA, χωρίς να παραβλέπεται ότι υπάρχει περιθώριο βελτίωσής τους. Η περαιτέρω εξοικείωση ιατρών και συγγραφέων με το εργαλείο αξιολόγησης ποιότητας PRISMA και η καθιέρωση ως προαπαιτούμενο από τα επιστημονικά περιοδικά για τα προς δημοσίευση άρθρα την εναρμόνιση μ' αυτό, είναι ικανά να βελτιώσουν την ποιότητα των μετα-αναλύσεων.

### Συντομογραφίες:

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2

PRISMA: Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses

**Λέξεις-κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, PRISMA, καρδιαγγειακά αποτελέσματα, μετα-ανάλυση, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

# 1. ABSTRACT

**Aim:** SGLT2 inhibitors are antidiabetic agents with important role in therapeutic management of patients with DM type 2 and favorable safety and effectiveness profile, which are evaluated through an enormous number of RCTs and meta-analyses. In this article we aimed to qualitative evaluation of these meta-analyses using PRISMA statement.

**Methods:** PubMed, Web of Science and Cochrane Library electronic databases were screened for meta-analyses of randomized clinical trials published from 2000 to 2020. Search was concluded on 12 August 2020 and limited in results in English only. Qualitative evaluation was performed according to Prisma Checklist. Every element was characterized as positive (Yes, 1) or negative (No, 0) and a summary score was recorded for every meta-analyses. IF, number of authors, publication year, number of included patients, number of included RCTs were extracted additionally from every meta-analyses and their statistic correlation with the results of PRISMA evaluation was examined.

**Results:** All 33 included meta-analyses were rated with adequate qualitative score according to Prisma Checklist. Average score was 86%, with range of 67%-100%. No statistic correlation of characteristics of included meta-analyses with their summary score was proved. Subgroup analysis showed a higher score for meta-analyses with greater number of included patients.

**Conclusions:** All meta-analyses were adequately compliant with Prisma Statement, with perspective for further improvement. Continuous familiarization of medical doctors and authors with Prisma statement and standardization of this qualitative evaluation as prerequisite for publishing of articles in scientific journals can confer to further qualitative improvement of meta-analyses.

## **Abbreviations:**

SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

DM: Diabetes Mellitus

RCT: Randomized Clinical Trial

IF: Impact Factor

PRISMA: Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses

**Keywords:** Diabetes Mellitus type 2, Sgl2 inhibitors, RCTs, meta-analysis, cardiovascular events.

## 2.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες επηρεάζοντας περίπου 400 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και αναδεικνύεται σε μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. [1, 2] Παράλληλα, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, ειδικά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο κίνδυνος εμφάνισής τους είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος σε διαβητικούς απ' ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς. [2]

Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει το ποσοστό των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 25%, αλλά η επίδρασή του στις μακροαγγειακές επιπλοκές είναι ασαφής. [3, 4] Ο έλεγχος λοιπόν των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μπορεί να είναι πιο σημαντικός και από τη γλυκαιμική ρύθμιση όσον αφορά στη μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς. [5, 6] Με την εξέλιξη της νόσου και την προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος η μονοθεραπεία με μετφορμίνη συχνά δεν επαρκεί για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων που ορίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τους ασθενείς αυτούς. [7]

### Η θέση των SGLT-2 αναστολέων στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2

Οι SGLT-2i είναι αντιδιαβητικά δισκία για τα οποία τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. [8, 9] Αυτά τα αντιδιαβητικά φάρμακα μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος μέσω ενός ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού, τη μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης από το εγγύς σωληνάριο του νεφρού. [8, 10] Η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η ισορροπία οφέλους - κινδύνου μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (CKD: Chronic Kidney Disease) καθώς εξαρτάται από τη σπειραματική διήθηση. [11] Ουσιαστικά προκαλούν θεραπευτική γλυκοζουρία, μειώνοντας τον ουδό απέκκρισης γλυκόζης, με μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από τη μάζα των β-κυττάρων, την έκκριση ινσουλίνης ή την αντίσταση στην ινσουλίνη. [12] Το 80-90% της γλυκόζης επαναρροφάται από τους υποδοχείς SGLT2 και το υπόλοιπο 10-20% από SGLT1. [13, 14] Η εμπαγλιφλοζίνη έχει υψηλότερη επιλεκτικότητα για τους SGLT2 σε σύγκριση με την καναγλιφλοζίνη και τη δαπαγλιφλοζίνη. [14]

Το 2007 η μετα-ανάλυση των Nissen and Wolski για τη ροσιγλιταζόνη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. [15-17] Έτσι το 2008 ο FDA εξέδωσε οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες για την έγκριση οποιουδήποτε νέου αντιδιαβητικού φαρμάκου απαιτούνται δοκιμές ασφάλειας για καρδιαγγειακά συμβάματα. [3, 18] Αυτό καταδεικνύει μια αλλαγή στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 από «γλυκοκέντρικότητα» σε προσέγγιση

που λαμβάνει υπόψη τις παρενέργειες των φαρμάκων και το καρδιαγγειακό αποτέλεσμα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του. [15]

Οι μελέτες EMPA-REG OUTCOM και CANVAS για την εμπαγλιφλοζίνη και τη καναγλιφλοζίνη αντίστοιχα είχαν αρχικά σχεδιαστεί για έλεγχο της ασφάλειας αυτών των φαρμάκων, αλλά και στις δύο παρατηρήθηκε χαμηλότερος κίνδυνος για καρδιαγγειακές επιπλοκές σε σύγκριση με placebo. [19, 20] Δεν προσδιορίστηκε αν αυτή η προστασία από καρδιαγγειακές επιπλοκές προκύπτει από την αναστολή των SGLT2 υποδοχέων ή είναι ανεξάρτητη αυτών και άρα δεν μπορούσε να γενικευτεί για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας των SGLT2 αναστολέων. [16, 21] Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών για τους SGLT2 αναστολείς περιπλέκεται και από το γεγονός ότι παρατηρείται μεγαλύτερο όφελος στην πρόληψη επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο σε σχέση με άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου αλλά χωρίς αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. [22]

Τα τελευταία χρόνια έχει δημοσιευτεί πλήθος τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων ώστε να αναδειχθεί η σημασία της προσθήκης των SGLT2 αναστολέων στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ τύπου 2 ως 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας

## PRISMA Statement

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις είναι απαραίτητα εργαλεία για τη σύνοψη στοιχείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των παρεμβάσεων στην υγειονομική περίθαλψη. [23] Ο ρυθμός που δημοσιεύονται κάθε χρόνο τέτοια άρθρα στα επιστημονικά περιοδικά αυξάνεται. [24] Ιατροί, ερευνητές και υπεύθυνοι της υγειονομικής πολιτικής χρησιμοποιούν τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις για την ενημέρωσή τους. [25] Η αξιολόγηση της ποιότητας αυτών των μελετών είναι κρίσιμη ώστε να επιβεβαιώνεται η αξία τους και η σημασία τους στη διαμόρφωση κατευθυντήριων οδηγιών και κατ' επέκταση της κλινικής πρακτικής καθώς και στη διαπίστωση σχέσης κόστους – αποδοτικότητας. [26, 27]

Η ποιότητα των μελετών εξαρτάται από την ορθή αναφορά των αποτελεσμάτων και την τήρηση σωστής μεθοδολογίας, ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητά τους. Η αυστηρή τήρηση της μεθοδολογίας είναι ουσιώδης στον περιορισμό της μεροληψίας και στην παροχή αναπαράξιμων αποτελεσμάτων με δυνατότητα γενίκευσης σε ομάδες του πληθυσμού με χαρακτηριστικά παρόμοια με των συμμετεχόντων στις μελέτες. [23]

Η ανάγκη αξιολόγησης της ποιότητας και της διαφάνειας συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων οδήγησε στην ανάπτυξη του QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) το 1999. Διεθνής ομάδα επιστημόνων αποτελούμενη από κλινικούς, μεθοδολόγους και συγγραφείς, συμφώνησε στη δημιουργία μια νέας λίστας, του PRISMA Statement (Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses) ως εξέλιξη του QUOROM. [23, 28] Το PRISMA checklist εκδόθηκε το 2009 και αποτελείται από μια λίστα με 27 στοιχεία και ένα διάγραμμα ροής (flow chart) τεσσάρων φάσεων. Επίσης υπάρχει από το 2015 μια προσαρμογή του PRISMA 2009 για network μετα-αναλύσεις, το PRISMA-NMA το οποίο περιέχει 32 στοιχεία.

Υπάρχουν τα 27 στοιχεία της λίστας PRISMA 2009 με τα 11 από αυτά να έχουν υποστεί επεξεργασία και επιπλέον 5 στοιχεία (S1-S5) που αναφέρονται κυρίως στη μεθοδολογία. Οι network μετα-αναλύσεις επιτρέπουν σύγκριση πολλαπλών θεραπειών ταυτόχρονα είτε άμεσα είτε έμμεσα. [25, 29]

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας μετα-αναλύσεων που περιλαμβάνουν αποκλειστικά τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) και αναφέρονται στην επίδραση των SGLT2 αναστολέων, ως θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση είναι το PRISMA 2009 και το PRISMA NMA για τις network μετα-αναλύσεις. Βασικό μέρος της μελέτης είναι και η διερεύνηση επίδρασης χαρακτηριστικών των μελέτων στο prisma score όπως το IF, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός των μελετών της μετα-ανάλυσης, ο αριθμός των συμμετεχόντων, το εργαλείο αξιολόγησης ποιότητας της μελέτης κ.α.

### **3. ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **Στρατηγική αναζήτησης**

Έγινε συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και Cochrane Library για συμβατά αποτελέσματα από το 2000 έως το 2020. Η αναζήτηση ολοκληρώθηκε στις 12 Αυγούστου 2020.

Η στρατηγική αναζήτησης για το PubMed ήταν “diabetes mellitus type 2” OR “diabetes” OR “T2DM” AND “sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors” OR “SGLT2i” OR “empagliflozin” OR “canagliflozin” OR “dapagliflozin” OR “gliflozins” AND “cardiovascular” OR “cardiovascular events” AND “meta-analysis” OR “meta-analyses”.

Στο Web of Science και Cochrane Library οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: diabetes mellitus type 2, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i, cardiovascular events, MACE (Major Advance Cardiac Events).

Επίσης αναζητήθηκαν πρόσθετες μελέτες στις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που προέκυψαν από την παραπάνω αναζήτηση. Η αναζήτηση ολοκληρώθηκε στις 12 Αυγούστου 2020.

#### **Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών**

Τα άρθρα ελέγχθηκαν αρχικά αδρά ως προς τον τίτλο και την περίληψή τους. Όσες πληρούσαν τα κριτήρια ελέγχθηκαν περαιτέρω με επεξεργασία του πλήρους άρθρου για ένταξη στη μελέτη.

Κριτήρια εισαγωγής ήταν μετα-αναλύσεις που: i) περιλάμβαναν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs), ii) όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες, iii) όλοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς περιορισμό για συνοσηρότητες iv) μελετούσαν οποιαδήποτε καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς περιορισμό, είτε ως πρωτεύον είτε ως δευτερεύον αποτέλεσμα.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν μετα-αναλύσεις που: i) δεν αποτελούνταν από συμμετέχοντες που έπασχαν από ΣΔ τύπου 2, ii) ο πληθυσμός της μελέτης δεν ήταν

αποκλειστικά ενήλικες, iii) περιείχαν και μελέτες παρατήρησης και όχι αποκλειστικά RCTs, iv) δεν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.

## **Επιλογή μελετών και Αξιολόγηση ποιότητας**

Η αξιολόγηση και επιλογή των μελετών έγινε από έναν ερευνητή. Μετά την αρχική αναζήτηση αρχικά αφαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές και στη συνέχεια με βάση τον τίτλο και την περίληψη ελέγχθηκαν τα υπόλοιπα άρθρα. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη όσα δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα υπόλοιπα άρθρα μελετήθηκαν με βάση ολόκληρο το άρθρο και καταλήξαμε στα 31 άρθρα που εντάχθηκαν στη μελέτη ενώ 2 επιπλέον άρθρα προστέθηκαν από τον έλεγχο των βιβλιογραφικών αναφορών των προηγούμενων.

Τα άρθρα αξιολογήθηκαν με βάση το PRISMA 2009 checklist, ενώ 9 από τις μελέτες οι οποίες ήταν network μετα-ανάλυσεις αξιολογήθηκαν με βάση το προσαρμοσμένο PRISMA-NMA.

Κάθε στοιχείο της λίστας αξιολογήθηκε με βάση τη σαφή αναφορά του κάθε αντικειμένου στην αντίστοιχη υποενότητα του άρθρου με ΝΑΙ ή ΟΧΙ. Το ΝΑΙ βαθμολογήθηκε με 1 βαθμό και το ΟΧΙ με 0. Σε αρκετές περιπτώσεις έγινε αναζήτηση στα συμπληρωματικά δεδομένα του άρθρου, αν ρητά αναφερόταν στο άρθρο παραπομπή για το συγκεκριμένο στοιχείο εκεί. Στα στοιχεία της λίστας που αποτελούνταν από πολλαπλά ερωτήματα απαντήθηκε ως ΝΑΙ η σαφής αναφορά έστω και ενός απ' αυτά ενώ με ΟΧΙ απαντήθηκαν ερωτήματα που απαντώνταν σε αναντίστοιχο τμήμα του άρθρου.

Επιπλέον δεδομένα που εξήχθησαν για την κάθε μελέτη ήταν το περιοδικό δημοσίευσής τους, το έτος, το impact factor (IF) του περιοδικού το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός RCTs της μετα-ανάλυσης, ο αριθμός συμμετεχόντων, αριθμό συγγραφέων, η αναφορά συμμόρφωσης με τη λίστα PRISMA, η χρήση κάποιου εργαλείου αξιολόγησης ποιότητας, η παρέμβαση που εξετάζε κάθε μελέτη καθώς και πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα.

## **Στατιστική Ανάλυση**

Στοιχεία περιγραφικής στατιστικής υπολογίστηκαν για τα δεδομένα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p-value) ορίστηκε στο 0,05 ή 5%.

Χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δεδομένα για έλεγχο δυαδικών δεδομένων, όπως κάθε στοιχείο του PRISMA checklist με IF, αριθμό συγγραφέων, αριθμό συμμετεχόντων, πλήθος RCTs μετα-ανάλυσεων. Για δεδομένα που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U test. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με το Shapiro-Wilk test ενώ για τον έλεγχο της υπόθεσης των ίσων διακυμάνσεων το Levene's test.

Με chi-square test ελέγχθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην αξιολόγηση κάθε ερωτήματος του PRISMA checklist με τη συμμόρφωση ή μη στο PRISMA, τη χρήση εργαλείου αξιολόγησης ποιότητας ή όχι. Επίσης χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για έλεγχο ύπαρξης σημαντικής



συσχέτισης κάθε στοιχείο της λίστας PRISMA με μεταβλητές όπως το IF, ο αριθμός συγγραφέων, RCTs, συμμετεχόντων καθώς και του prisma score με αυτές τις μεταβλητές. Ελέγχθηκαν χωριστά τα 5 επιπλέον στοιχεία της λίστας PRISMA NMA (S1-S5) με τις προαναφερθείσες μεταβλητές με t-test για ανεξάρτητα δεδομένα ή Mann-Whitney U test. Έγινε subgroup analysis για μετα-αναλύσεις με prisma score με αξιολόγηση μεγαλύτερη ή ίση από 24/27 ή μικρότερη ή ίση από 23/27, για network ή μη μετα-αναλύσεις καθώς και για μελέτες με περισσότερους ή λιγότερους από 50,000 συμμετέχοντες.

Δεν έγινε έλεγχος για μεροληψία των μελετών ούτε διαχωρισμός τους σε μελέτες δημοσιευμένες προ και μετά την καθιέρωση του ερωτηματολογίου PRISMA καθώς όλες ήταν δημοσιευμένες μετά το 2009.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics version 23 και το Microsoft Excel 2010.

## Αποτελέσματα

Ως πρωτεύον αποτέλεσμα της μελέτης ορίστηκε το prisma score και το ποσοστό συμμόρφωσης κάθε αντικειμένου του PRISMA checklist, ενώ δευτερεύοντα η στατιστικά σημαντική σχέση των αποτελεσμάτων με το διαφορά χαρακτηριστικά των μελετών που συλλέχθηκαν.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Αποτελέσματα αναζήτησης μελετών

Η ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και Cochrane Library έγινε για μετα-αναλύσεις δημοσιευμένες από το 2000 έως το 2020 και τερματίστηκε στις 12 Αυγούστου 2020.

Από αυτή την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 121 άρθρα (PubMed n=82, Web of Science n=31 και Cochrane Library n=8). Μετά την αφαίρεση των διπλοεγγραφών (n=14) και άρθρων μη συναφών από τον αρχικό έλεγχο με βάση τον τίτλο και την περίληψη (n=41), απέμειναν 67 άρθρα για αξιολόγηση του πλήρους άρθρου και ένταξη ή μη στη μελέτη με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Τελικά 31 άρθρα εισήχθησαν στη μελέτη και 2 ακόμη που προήλθαν από έρευνα στις βιβλιογραφικές αναφορές των προηγούμενων άρθρων. (Εικόνα 2) Συνολικά λοιπόν n=33 άρθρα εντάχθηκαν στη μελέτη. [1-5, 7, 8, 10-16, 18, 21, 22, 30-45] Τα βασικά χαρακτηριστικά των μετα-αναλύσεων που περιλαμβάνονται στη μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1:** Βασικά χαρακτηριστικά των άρθρων που εντάχθηκαν στη μελέτη.

	Author	Year	Journal	JIF	Number of RCTs	Quality tool
1	Dario Giugliano	2020	Diabetes Research and Clinical Practice	3.26	60	Cochrane
2	Yue Fei	2017	International Journal of Cardiology	4.034	7	Cochrane

3	Yue Fei	2019	Cardiovascular Diabetology	7.332	14	Cochrane
4	Man Guo	2018	Diabetes, obesity and metabolism	6.133	32	Cochrane
5	H. Hussein	2019	Diabetic medicine	3.094	8	Cochrane
6	Cai-Yan Zou	2019	Medicine	1.845	42	Jadad
7	Caroline K. Kramer	2018	JACC: Heart Failure	8.549	9	Prisma recommendations
8	Gyeongsil Lee	2017	PLOS ONE	2.766	90	Cochrane
9	Satoshi Miyashita	2020	Diabetes Research and Clinical Practice	4.234	5	Cochrane
10	Matteo Monami	2016	Acta diabetologica	3.443	71	Cochrane
11	Suetonia C. Palmer	2016	JAMA	44.405	301	Cochrane
12	Marwan Saad	2016	International journal of cardiology	6.189	81	-
13	A. Salsali	2016	Diabetes, obesity and metabolism	6.715	2019	-
14	Gianluigi Savarese	2016	International journal of cardiology	6.189	157	-
15	Binayak Sinha	2019	Diabetes research and clinical practice	3.26	13	Cochrane
16	Huilin Tang	2016	The american journal of cardiology	3.398	37	Cochrane
17	Tadashi Toyama	2019	Diabetes, obesity and metabolism	6.133	27	Cochrane
18	Muhammad Shariq Usman	2018	European journal of preventive cardiology	5.64	35	Cochrane
19	Despoina Vasilakou	2013	Annals of internal medicine	16.104	58	Cochrane
20	Jason H Y Wu	2016	Lancet diabetes and endocrinology	21.23	57	Jadad
21	Xu-Ping Yang	2014	European journal of clinical pharmacology	2.966	10	Cochrane
22	Thomas A Zelniker	2019	The Lancet	43.377	3	Cochrane
23	Sean L. Zheng	2018	JAMA	47.7	236	Cochrane
24	Olivia R Ghosh-Swaby	2020	Lancet diabetes and endocrinology	25.34	30	-
25	Bingshu Wu	2018	Diabetes, obesity and metabolism	3.902	10	Cochrane
26	Osamah M. Alfayez	2019	Primary Care Diabetes	2.052	9	Cochrane
27	B.M. Mishriky	2018	Diabetes, obesity and metabolism	4.008	7	Cochrane and Oxford score
28	William L.	2017	Journal of the	4.618	6	-

	Baker		American Heart Association			
29	Panagiotis I. Georgianos	2019	Diabetes Care	15.27	7	-
30	Da-ya Yang	2019	Cardiovascular Diabetology	5.91	91	Cochrane
31	Dario Giugliano	2019	Endocrine	3.235	12	Cochrane and Jadad
32	Jason HY Wu	2018	Diabetes research and clinical practice	3.264	82	Jadad
33	Cen Yan	2020	Hypertension	7.713	7	-

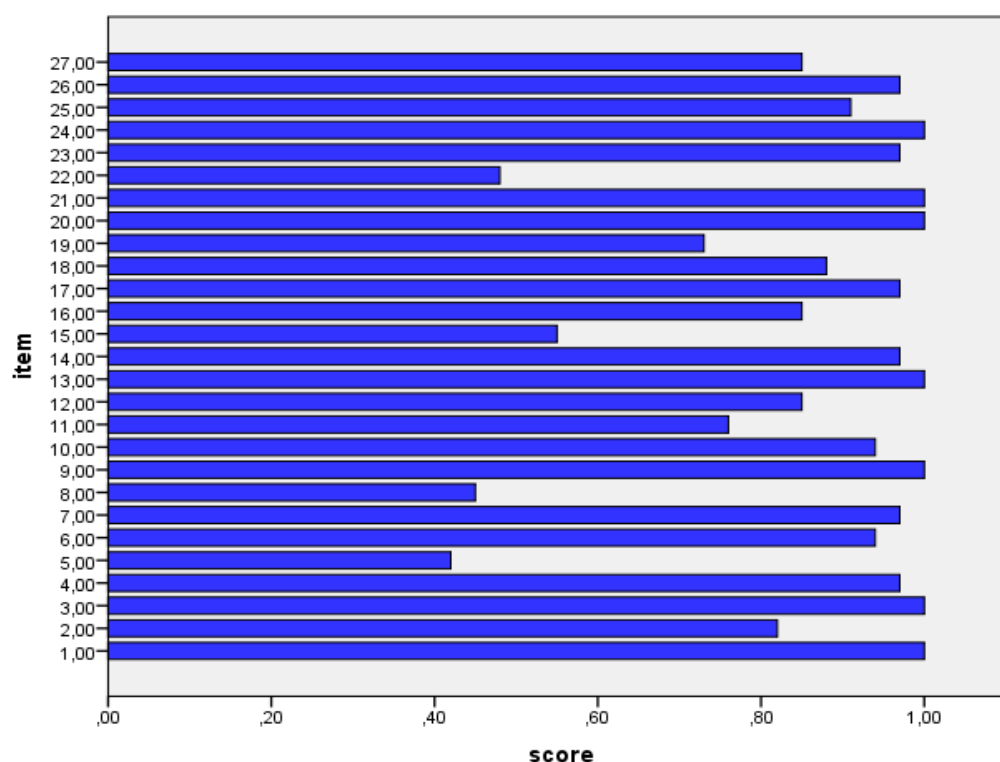
### Κύριο αποτέλεσμα – Ποιότητα μετα-αναλύσεων

Τα ερωτήματα της λίστας PRISMA που αναφέρονταν σε όλες τις μετα-αναλύσεις της μελέτης ήταν 7/27 (25,9%).[Εικόνα 1] Τα ερωτήματα αυτά ήταν τα: 1)Title, 3)Rationale, 9)Study selection, 13)Summary measures, 20)Results of individual studies, 21)Synthesis of results και 24)Summary of evidence που όλα είχαν ποσοστό αναφοράς 33/33 ή 100%. [Πίνακας 2]

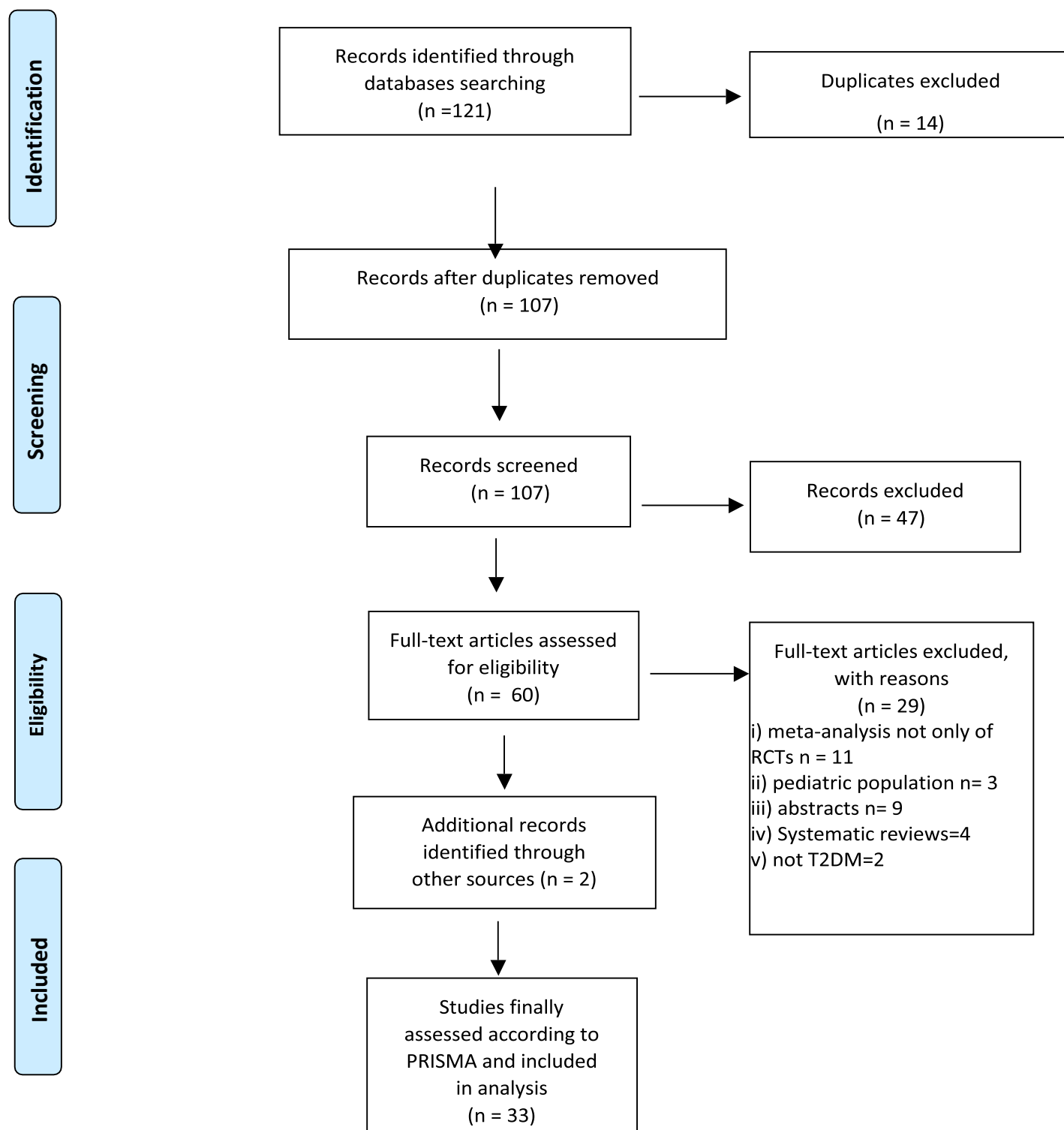
Αντίθετα τα χειρότερα ποσοστά, που αναφέρονταν σε λιγότερα από 18 από τα συνολικά 33 άρθρα ήταν 4/27 (14,8%) και συγκεκριμένα τα 5, 8, 15 και 22.

- 5. Protocol and registration : 14/33 ή ,
- 8. Search : 15/33 ή 45,55%
- 15. Risk of bias across studies (Methods) : 18/33 ή 54,5%
- 22. Risk of bias across studies (Results) : 16/33 ή 48,5%

**Εικόνα 1:** Ποσοστό συμμόρφωσης μετα-αναλύσεων για κάθε στοιχείο του PRISMA.



Εικόνα 2: Διάγραμμα ροής



**Πίνακας 2:** PRISMA Checklist και βαθμολογία για κάθε στοιχείο.

Section/Topic	No	Checklist item	Score
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	<b>33/33 (100%)</b>
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	<b>27/33 (82%)</b>
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	<b>33/33 (100%)</b>
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	<b>32/33 (97%)</b>
<b>METHODS</b>			
Protocol and Registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	<b>14/33 (42%)</b>
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	<b>31/33 (94%)</b>
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	<b>32/33 97%</b>
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	<b>15/33 (45%)</b>
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	<b>33/33 (100%)</b>
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	<b>31/33 (94%)</b>
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	<b>25/33 (76%)</b>
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	<b>28/33 (85%)</b>
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	<b>33/33 (100%)</b>
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	<b>32/33 (97%)</b>
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	<b>18/33 (55%)</b>
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	<b>28/33 (85%)</b>
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	<b>32/33 (97%)</b>
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	<b>29/33 (88%)</b>
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	<b>24/33 (73%)</b>
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	<b>33/33 (100%)</b>

Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	<b>33/33 (100%)</b>
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	<b>16/33 (48%)</b>
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	<b>32/33 (97%)</b>
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	<b>33/33 (100%)</b>
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	<b>30/33 (91%)</b>
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	<b>32/33 (97%)</b>
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	<b>28/33 (85%)</b>

Όσον αφορά στις 9 network μετα-αναλύσεις που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη τα S2, S4 και S5 πέτυχαν να αφέρονται και στις 9 NMAs, ενώ το S1 σε 7/9 και το S3 σε 6/9. [Πίνακας 3]

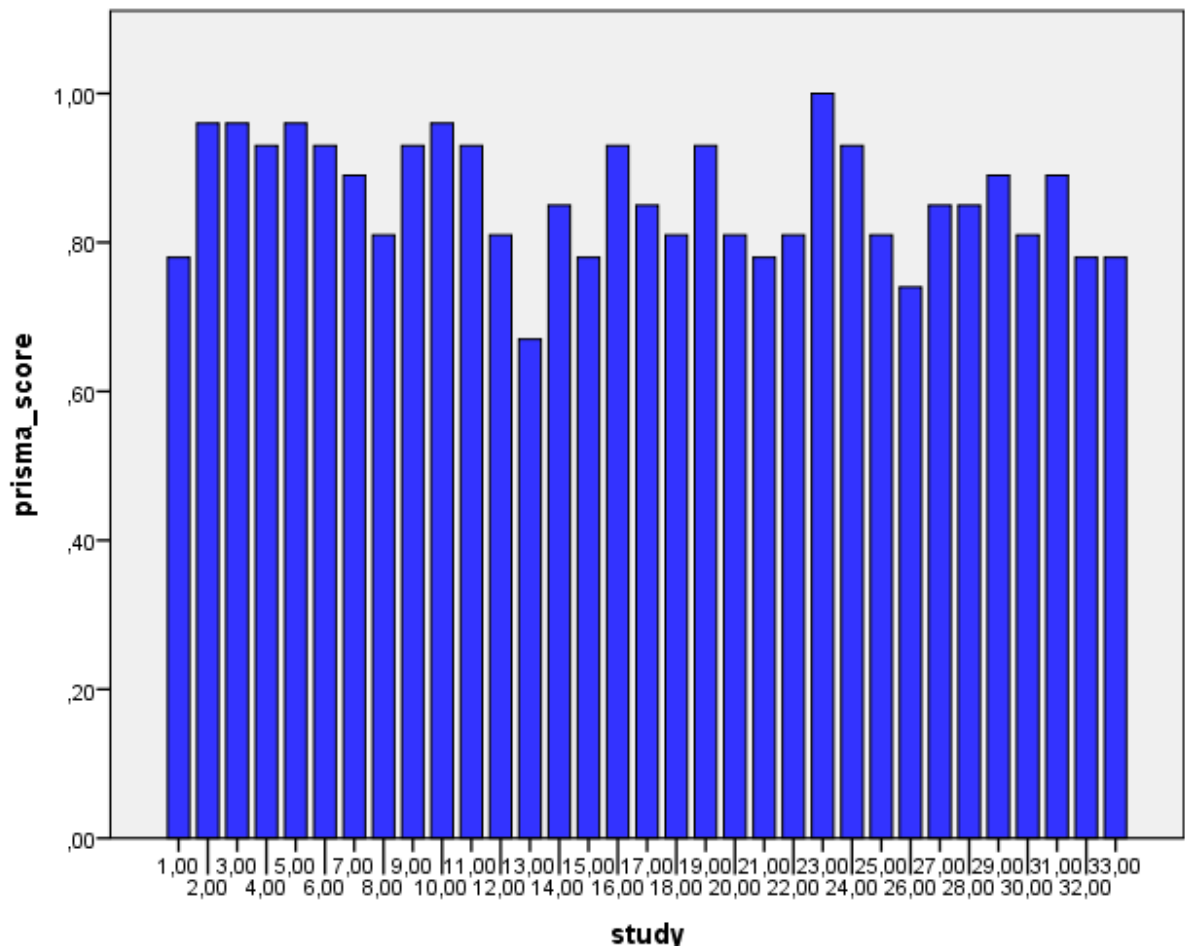
**Πίνακας 3:** PRISMA-NMA βαθμολογία των 5 επιπλέον στοιχείων του.

Section/Topic	No	Checklist item	Score
<b>METHODS</b>			
Geometry of the network	S1	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	<b>7/9 (78%)</b>
Assessment of Inconsistency	S2	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken to address its presence when found.	<b>9/9 (100%)</b>
<b>RESULTS</b>			
Presentation of network structure	S3	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.	<b>6/9 (67%)</b>
Summary of network geometry	S4	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomized patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.	<b>9/9 (100%)</b>
Exploration for inconsistency	S5	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, <i>P</i> values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network	<b>9/9 (100%)</b>

Η μετα-ανάλυση με την καλύτερη συμμόρφωση στο PRISMA checklist ήταν των Zheng et al δημοσιευμένη στο περιοδικό JAMA το 2019 με prisma score 27/27 (100%), ενώ την πιο ασθενή συμμόρφωση με prisma score 18/27 (67%) είχε των Salsali et al που δημοσιεύτηκε το 2016 στο περιοδικό Diabetes, Obesity and Metabolism. [Εικόνα 3]

Συμμόρφωση μεγαλύτερη από 90% πέτυχαν 15/33 μετα-αναλύσεις, δηλαδή το 45% και μεγαλύτερη από 80% πέτυχαν 26/33 ή 78,8% που κρίνονται ως επαρκώς ικανοποιητικά ποσοστά.

**Εικόνα 4:** Βαθμολογία PRISMA Checklist για κάθε μετα-ανάλυσης της μελέτης.



Η μέση τιμή της βαθμολογίας της λίστας PRISMA ήταν 0.86 ή 86% ενώ η διάμεση τιμή ήταν 0,85 ή 85%. Το εύρος ήταν Range= (0,67-1) με SD= 0.7846 και 95% CI =(0.8328, 0.8884).

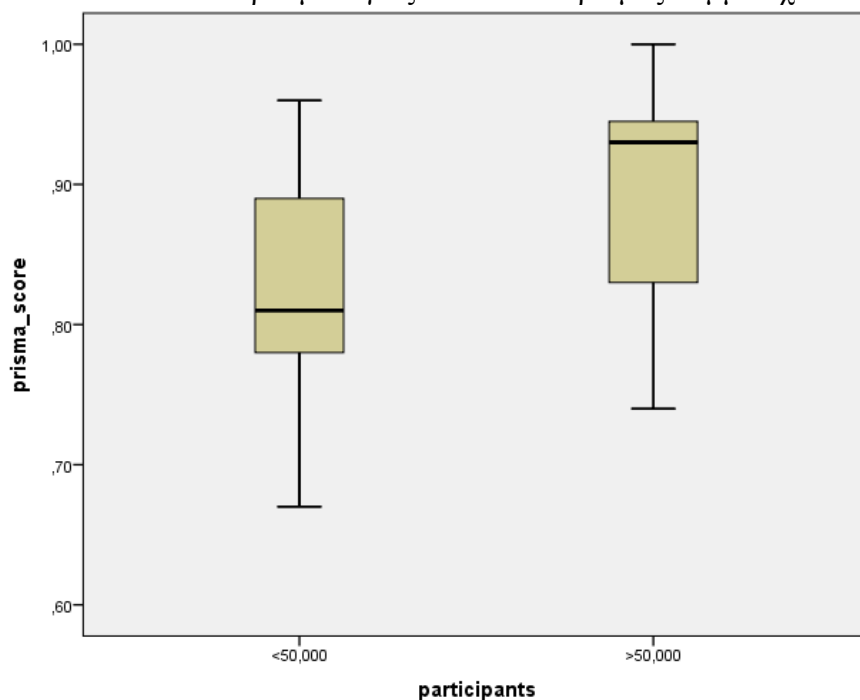
### **Prisma score και λοιπά χαρακτηριστικά μετα-αναλύσεων**

Από την αξιολόγηση των άρθρων και τη βαθμολογία της λίστας PRISMA και τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισής τους με χαρακτηριστικά στοιχεία των άρθρων που αντλήθηκαν από αυτά, προέκυψαν ορισμένα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Με βάση το συντελεστή συσχέτισης Pearson δε βρέθηκαν σημαντικά αποτελέσματα του prisma score με το έτος δημοσίευσης ( $r=$ ,  $p= 0.133$ ), τον αριθμό RCTs ( $r=0.25$ ,  $p=0.167$ ), το IF του περιοδικού ( $r=0.08$ ,  $p= 0.965$ ) ούτε με τον αριθμό των συγγραφέων του άρθρου ( $r=0.015$ ,  $p=0.934$ ). [Παράρτημα: Διαγράμματα 1-4]

Στατιστικά σημαντική διαπιστώθηκε η σχέση της αναφοράς χρήσης κάποιου εργαλείου αξιολόγησης στις μετα-αναλύσεις με τα στοιχεία 12: risk of individuals studies με  $p=0.00$  και 19: Risk of bias within studies με  $p=0.004$ . Επίσης βρέθηκε ότι το αντικείμενο 12 αξιολογήθηκε με NAI 2,3 φορές συχνότερα σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικό με IF μεγαλύτερο από 4 με  $p=0.019$  και 95% CI (1.521,3.579).

Τέλος από τη subgroup ανάλυση για μετα-αναλύσεις με περισσότερους ή λιγότερους από 50.000 συμμετέχοντες βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με  $p=0.038$ . Οι μελέτες με λιγότερους από 50.000 συμμετέχοντες είχαν  $mean_1=0.835$ ,  $SD_1=0.072$  και  $median_1=0.81$  ενώ για μελέτες με περισσότερους από 50.000 συμμετέχοντες βρέθηκε  $mean_2=0.8913$ ,  $SD_2=0.07661$  και  $median_2=0.93$ . [Εικόνα ] Επομένως μεγαλύτερο prisma score πέτυχαν οι μελέτες με περισσότερους από 50.000 συμμετέχοντες με μέση διαφορά 0,0563 βαθμούς και 95% CI (-0.11, -0.003).

**Εικόνα 4:** Box-Plot βαθμολογίας PRISMA- αριθμός συμμετεχόντων στη μελέτη



## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν μετα-αναλύσεις με θέμα την επίδραση της θεραπείας με SGLT2 αναστολείς ασθενων με ΣΔ τύπου 2 στην εμφάνιση οποιωνδήποτε καρδιαγγειακών συμβαμάτων, είτε ως πρωτεύον είτε στα δευτερεύοντα αποτελέσματα. Τα άρθρα ανακτήθηκαν μετά από έρευνα που στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of science και Cochrane Library και αξιολογήθηκαν με βάση το PRISMA 2009 και οι network μετα-αναλύσεις με το PRISMA –NMA.

Από την ανάλυση των δεδομένων παρατηρήθηκε ικανοποιητική συμμόρφωση των μετα-αναλύσεων στο PRISMA checklist με βαθμολογία από 67% έως 100%, ενώ το 78,8% (26/33) πέτυχαν prisma score μεγαλύτερο από 80%. Η μέση τιμή της



βαθμολογίας ήταν 86% και η διακύμανση δεν ήταν αξιοσημείωτα μεγάλη μεταξύ των αντικειμένων-ερωτημάτων της λίστας.

Τα ερωτήματα με απόλυτη συμμόρφωση, δηλαδή αυτά που απαντώνταν σε όλα τα άρθρα ήταν τα: 1)Title, 3)Rationale, 9)Study selection, 13)Summary measures, 20)Results of individual studies, 21)Synthesis of results και 24)Summary of evidence, ενώ αξιοσημείωτα ασθενή ποσοστά απαντήσής τους στις μετα-αναλύσεις εμφάνισαν 4 από τα 27 αντικείμενα της λίστας.

Τα 3 από τα 4 ανήκαν στην κατηγορία Methods. Το αντικείμενο Protocol and Registration (5) εμφάνισε ποσοστό μικρότερο από 50%, 14/33 μελέτες, ενώ να σημειωθεί πως αρκετές μελέτες που αξιολογήθηκαν με NAI δεν ανέφεραν το πρωτόκολλο εντός του άρθρου αλλά στα συμπληρωματικά στοιχεία του άρθρου. Επίσης και το ερώτημα Search (8) δεν ξεπέρασε το 50% αφού μόνο 15/33 μελέτες ανέφεραν αναλυτικά τη στρατηγική αναζήτησης με την πλειοψηφία των μελετών να περιορίζεται σε απλή αναφορά λέξεων-κλειδιά. Τέλος, τα ερωτήματα Risk of bias across studies στην κατηγορία Methods (15) και Results (22) πέτυχαν 18/33 (55%) και 16/33 (49%) αντίστοιχα. Η μη αναφορά στον έλεγχο ύπαρξης μεροληψίας και στο αν τελικά διαπιστώθηκε, αφήνει ανοιχτό το ενδεχόμενο να έχει εισαχθεί κάποιου είδους bias στη μελέτη, γεγονός που μειώνει την αξία και την ποιότητα της μετα-ανάλυσης υποβαθμίζοντας το αποτέλεσμά της.

Παρόμοια αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη διαπιστώθηκαν από τους Lee et al σε μια αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων που αφορούσαν θέματα της πλαστικής χειρουργικής [4] καθώς και από τους ίδιους ερευνητές στην οφθαλμολογία [38].

Τα ερωτήματα 16 και 23 που αφορούν την τυχόν συμπληρωματική στατιστική ανάλυση, όπως η ανάλυση ευαισθησίας ή subgroup analysis, θεωρούνται ιδιαιτέρως σημαντικά και οι μετα-αναλύσεις που βαθμολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη εμφάνισαν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δε διαπιστώθηκε βελτίωση της ποιότητας των μετα-αναλύσεων με την πάροδο των ετών. Η διαπίστωση αυτή εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι όλα τα άρθρα είναι δημοσιευμένα μετά την καθιέρωση του PRISMA Statement το 2009 και άρα είναι πιο πιθανό να το ακολουθήσαν. Επίσης και το γεγονός ότι όλα τα άρθρα της ανάλυσης μας δημοσιεύτηκαν από το 2013 έως το 2020 δημιουργεί στενό χρονικό εύρος (επτά ετών) και μειώνει την πιθανότητα διαπίστωσης τυχόν βελτίωσης αν όντως υπάρχει.

Με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του prisma score με κανένα από τα επιμέρους χαρακτηριστικά των μελετών όπως το Impact Factor του περιοδικού δημοσίευσης, ο αριθμός των RCTs, ο αριθμός των συγγραφέων, το έτος δημοσίευσης και η αναφορά χρήσης εργαλείου αξιολόγησης στο άρθρο. Σύμφωνα βέβαια με την μεθολογική ανασκόπηση των Nascimento et al [46] ο συντελεστής απήχησης του περιοδικού (Impact Factor) σχετίζεται σημαντικά με καλύτερη συμμόρφωση με το PRISMA Statement χωρίς αυτό να αντικατοπτρίζει απαραίτητα βελτιστοποίηση και στη μεθοδολογία.

Οι Lee et al στα συμπεράσματα της μελέτης τους [25] είχαν επισημάνει τη δυσκολία των ερωτημάτων με αρκετά επιμέρους στοιχεία να πετύχουν θετική βαθμολογία. Το

εύρημα αυτό απαντάται και στην δική μας ανάλυση αφού βλέπουμε ότι τέτοιου τύπου ερωτήματα έχουν μετρια βαθμολογία στο σύνολο των άρθρων.

Παρατηρείται επίσης ότι αρκετά άρθρα παρόλο που a priori δηλώνουν ότι συντάχθηκαν με το PRISMA Statement κατά τη συγγραφή τους, αρκετά ερωτήματα της λίστας βαθμολογούνται αρνητικά. Από τη στατιστική ανάλυση δε διαπιστώθηκε καν σημαντική σχέση της ποιότητας της μελέτης με αναφορά συμμόρφωσης ή όχι. Το γεγονός αυτό έχει επισημανθεί και από άλλους ερευνητές όπως των Peters et al [47] και των Page and Moher. [48]

Εξαιρετικά σημαντικός και υποστηρικτικός στην συνεχή βελτίωση της ποιότητας των μετα-αναλύσεων αναδεικνύεται ο ρόλος των επιστημονικών περιοδικών [48-50], τα οποία με την καθιέρωση κριτηρίων αξιολόγησης ποιότητας των άρθρων και ένταξής τους στις απαιτήσεις για δημοσίευση, δύνανται να οδηγήσουν σε ευρύτερη καθιέρωση του PRISMA Statement και άλλων αντίστοιχων εργαλείων. Αυτό θα διασφαλίσει καλύτερο έλεγχο των δημοσιεύσεων άρθρων όλων των ειδών. Η συμβολή των περιοδικών επισημαίνεται και από τις μελέτες των Cullis et al [27] και Lee et al. [50]].

## **Περιορισμοί μελέτης**

Η μελέτη παρουσιάζει συγκεκριμένους περιορισμούς. Πρώτον, η αναζήτηση άρθρων θα μπορούσε να διερευνηθεί και σε άλλες βάσεις δεδομένων γιατί η δική μας ανάλυση περιορίστηκε στις τρεις προαναφερθείσες. Δεύτερον, θέσαμε περιορισμό ως προς τη γλώσσα εξετάζοντας μόνο άρθρα γραμμένα στα αγγλικά. Και οι 2 αυτοί περιορισμοί δείχνουν ότι υπάρχει το ενδεχόμενο να έχουν χαθεί άρθρα προς ένταξη. Τρίτον, το ερωτηματολόγιο PRISMA έχει υποκειμενικό χαρακτήρα και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η βαθμολόγηση έγινε μόνο από έναν ερευνητή πιθανώς να εισάγει συστηματικό σφάλμα στη μελέτη. Ακόμη, η βαθμολόγηση είναι δυαδική (0 ή 1) περιορίζοντας τις επιλογές σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, ενώ μια ευρύτερη κλίμακα βαθμολόγησης θα ήταν πιο αντικειμενική αλλά θα δυσκόλευε την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

## **Συμπεράσματα**

Εν κατακλείδι, η μελέτη έδειξε ικανοποιητική συμμόρφωση των μετα-αναλύσεων στο εργαλείο αξιολόγησης ποιότητας PRISMA. Εντοπίστηκαν ωστόσο ερωτήματα που έχουν περιθώριο βελτίωσης και χρήζουν αυξημένης εγρήγορσης των συγγραφέων για πιθανή παράλειψή τους. Τέτοιου είδους μελέτες όπως η παρούσα, βοηθούν στη διαπίστωση παραλείψεων και πιθανών στρεβλώσεων που μπορεί να δημιουργηθούν από ελλιπή εναρμόνιση με το PRISMA checklist. Αναδεικνύεται λοιπόν το PRISMA και άλλα αντίστοιχα εργαλεία αξιολόγησης ποιότητας, ως χρήσιμα βοηθήματα στη συστηματοποίηση της μεθοδολογίας και της συγγραφής άρτιων επιστημονικών άρθρων.

## 6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

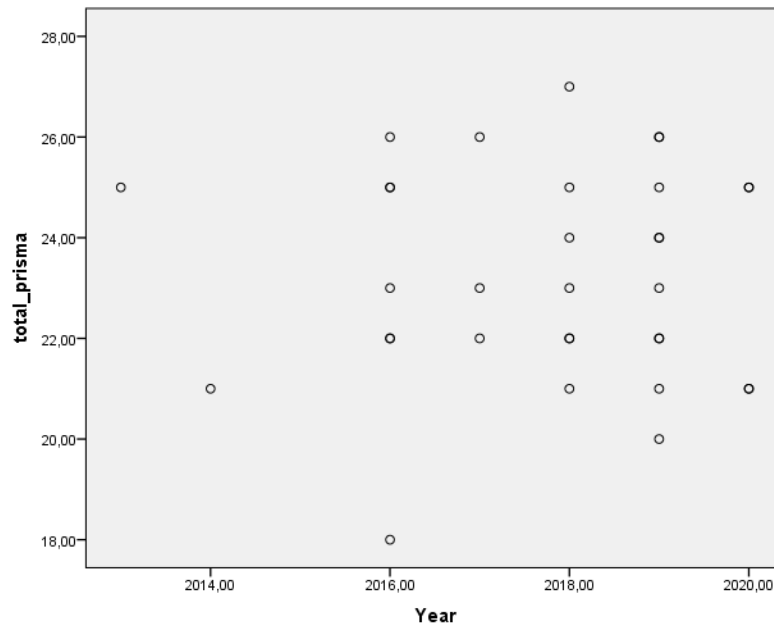
1. Fei, Y., M.-F. Tsoi, and B.M.Y. Cheung, *Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis*. Cardiovascular Diabetology, 2019. **18**(1): p. 112.
2. Fei, Y., et al., *Network meta-analysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs*. International Journal of Cardiology, 2018. **254**: p. 291-296.
3. Giugliano, D., et al., *Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials*. Endocrine, 2019. **65**(1): p. 15-24.
4. Lee, G., et al., *Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis*. PLOS ONE, 2017. **12**(5): p. e0177646.
5. Giugliano, D., et al., *Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020. **162**.
6. David G.Gardner, D.S., *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Vol. 10th Edition. 2018: LANGE.
7. Mishriky, B.M., et al., *Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes & Metabolism, 2018. **44**(2): p. 112-120.
8. Hussein, H., et al., *Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis*. Diabetic Medicine, 2019. **36**(4): p. 444-452.
9. David G.Gardner, D.S., *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Vol. 10th Edition. 2018: LANGE. 640-641.
10. Zou, C.-Y., et al., *Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis*. Medicine, 2019. **98**(49): p. e18245.
11. Toyama, T., et al., *Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2019. **21**(5): p. 1237-1250.
12. Saad, M., et al., *Cardiovascular outcomes with sodium&#x2013;glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials*. International Journal of Cardiology, 2017. **228**: p. 352-358.
13. *Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes*. Annals of Internal Medicine, 2013. **159**(4): p. 262-274.
14. Baker, W.L., et al., *Effects of Sodium&#x2010;Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24&#x2010;Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta&#x2010;Analysis*. Journal of the American Heart Association, 2017. **6**(5): p. e005686.
15. Sinha, B. and S. Ghosal, *Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019. **150**: p. 8-16.
16. Alfayez, O.M., et al., *Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs*. Primary Care Diabetes, 2019. **13**(3): p. 204-211.
17. Nissen, S.E. and K. Wolski, *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(24): p. 2457-2471.

18. Kramer, C.K., et al., *Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on Risk of Heart Failure in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis*. JACC: Heart Failure, 2018. **6**(10): p. 823-830.
19. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(22): p. 2117-2128.
20. Mahaffey, K.W., et al., *Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events*. Circulation, 2018. **137**(4): p. 323-334.
21. Monami, M., I. Dicembrini, and E. Mannucci, *Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials*. Acta Diabetologica, 2017. **54**(1): p. 19-36.
22. Zelniker, T.A., et al., *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. The Lancet, 2019. **393**(10166): p. 31-39.
23. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. Journal of Clinical Epidemiology, 2009. **62**(10): p. e1-e34.
24. Panic, N., et al., *Evaluation of the Endorsement of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement on the Quality of Published Systematic Review and Meta-Analyses*. PLOS ONE, 2013. **8**(12): p. e83138.
25. Lee, S.Y., et al., *Compliance of Systematic Reviews in Plastic Surgery With the PRISMA Statement*. JAMA Facial Plast Surg, 2016. **18**(2): p. 101-5.
26. Tam, W.W.S., K.K.H. Lo, and P. Khalehelvam, *Endorsement of PRISMA statement and quality of systematic reviews and meta-analyses published in nursing journals: a cross-sectional study*. BMJ Open, 2017. **7**(2): p. e013905.
27. Cullis, P.S., K. Gudlaugsdottir, and J. Andrews, *A systematic review of the quality of conduct and reporting of systematic reviews and meta-analyses in paediatric surgery*. PLOS ONE, 2017. **12**(4): p. e0175213.
28. Moher, D., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLOS Medicine, 2009. **6**(7): p. e1000097.
29. *The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations*. Annals of Internal Medicine, 2015. **162**(11): p. 777-784.
30. Georgianos, P.I. and R. Agarwal, *Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide*. Diabetes Care, 2019. **42**(4): p. 693-700.
31. Ghosh-Swaby, O.R., et al., *Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. **8**(5): p. 418-435.
32. Guo, M., et al., *SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2018. **20**(8): p. 1977-1982.
33. Miyashita, S., et al., *Risk of amputation associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of five randomized controlled trials*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020. **163**.
34. Palmer, S.C., et al., *Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis*. JAMA, 2016. **316**(3): p. 313-324.
35. R  dholm, K., et al., *Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes &#x2013; A systematic review*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018. **140**: p. 118-128.

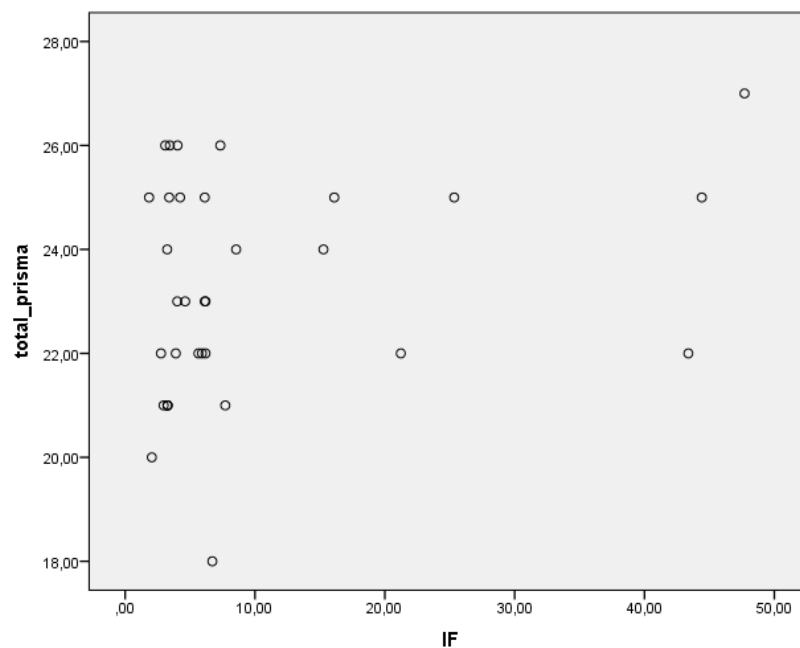
36. Salsali, A., et al., *Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2016. **18**(10): p. 1034-1040.
37. Savarese, G., et al., *Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis*. International Journal of Cardiology, 2016. **220**: p. 595-601.
38. Tang, H., et al., *Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. American Journal of Cardiology, 2016. **118**(11): p. 1774-1780.
39. Usman, M.S., et al., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis*. European Journal of Preventive Cardiology, 2018. **25**(5): p. 495-502.
40. Wu, B., et al., *Effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Diabetes Investigation, 2019. **10**(2): p. 446-457.
41. Wu, J.H.Y., et al., *Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2016. **4**(5): p. 411-419.
42. Yan, C., et al., *Opportunities of Antidiabetic Drugs in Cardiovascular Medicine*. Hypertension, 2020. **76**(2): p. 420-431.
43. Yang, D.-y., et al., *Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171,253 participants from 91 randomized controlled trials*. Cardiovascular Diabetology, 2019. **18**(1): p. 47.
44. Yang, X.-P., et al., *Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2014. **70**(10): p. 1149-1158.
45. Zheng, S.L., et al., *Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2018. **319**(15): p. 1580-1591.
46. Nascimento, D.P., et al., *Journal impact factor is associated with PRISMA endorsement, but not with the methodological quality of low back pain systematic reviews: a methodological review*. European Spine Journal, 2020. **29**(3): p. 462-479.
47. Peters, J.P.M., et al., *Reporting Quality of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Otorhinolaryngologic Articles Based on the PRISMA Statement*. PLOS ONE, 2015. **10**(8): p. e0136540.
48. Page, M.J. and D. Moher, *Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: a scoping review*. Systematic Reviews, 2017. **6**(1): p. 263.
49. Nawijn, F., et al., *Quality of reporting of systematic reviews and meta-analyses in emergency medicine based on the PRISMA statement*. BMC Emergency Medicine, 2019. **19**(1): p. 19.
50. Lee, S.-Y., et al., *Compliance of systematic reviews in ophthalmology with the PRISMA statement*. BMC Medical Research Methodology, 2017. **17**(1): p. 178.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

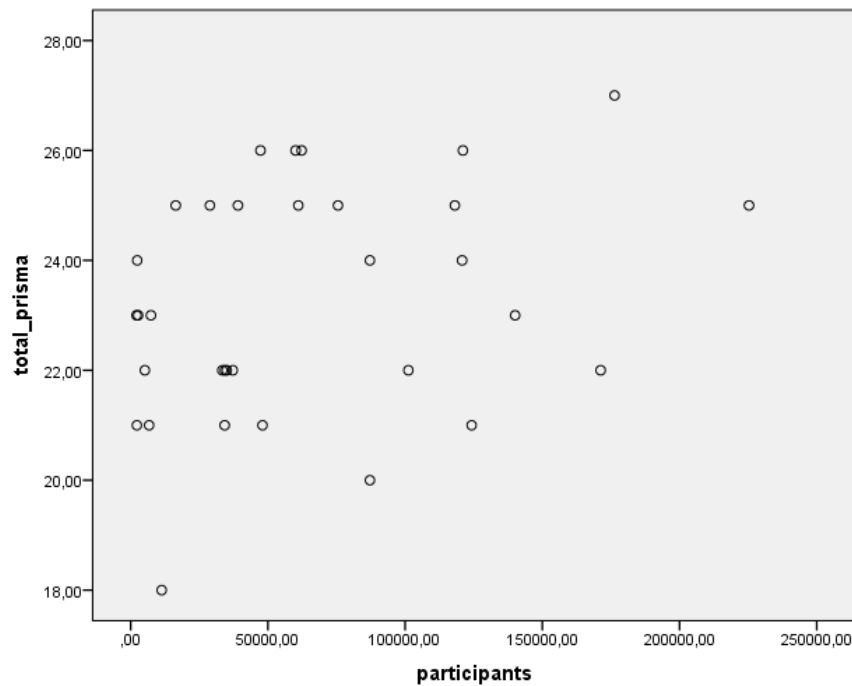
**Εικόνα 1:** Βαθμολογία Prisma και έτος δημοσίευσης μετα-αναλύσεων.



**Εικόνα 2:** Βαθμολογία Prisma και Impact Factor περιοδικού δημοσίευσης μετα-ανάλυσης.



**Εικόνα 3:** Βαθμολογία Prisma και συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στη μετα-ανάλυση.



**Εικόνα 4:** Βαθμολογία Prisma και αριθμός RCTs κάθε μετα-ανάλυσης.

