

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Επιστημών Υγείας – Τμήμα Ιατρικής

Master of Science Thesis

“Assess the reporting quality of RCTs for Dulaglutide in type 2 Diabetes Mellitus published from 2010 to 2020 using the CONSORT statement ”

«Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με τη χρήση Dulaglutide στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 δημοσιευμένων από το 2010 έως το 2020 με τη χρήση της δήλωσης CONSORT»

Γκόγκος Γεώργιος του Σωκράτη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δοξάνη Χρυσούλα, MSc, MD, PhD

Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία

Στεφανίδης Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρόεδρος του Τμήματος Ιατρικής

Ζιντζαράς Ηλίας

Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών

Διευθυντής Εργαστηρίου Βιομαθηματικών,

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Institute for Clinical Research and Health Policy Studies,

Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

Λάρισα, 2021

Περιεχόμενα

| | |
|---------------------------------------------|----|
| A. Περίληψη | 3 |
| B. Abstract | 4 |
| Γ. Εισαγωγή | 5 |
| Δ. Στόχοι | 6 |
| E. Μέθοδοι | 7 |
| E.1. Αναζήτηση και επιλογή των ΤΚΔ | 7 |
| E.2. Κριτήρια επιλεξιμότητας | 7 |
| E.3. Εξόρυξη των δεδομένων | 7 |
| E.4. Ανάλυση δεδομένων | 8 |
| ΣΤ. Αποτελέσματα | 8 |
| ΣΤ.1. Αποτελέσματα αναζήτησης | 8 |
| ΣΤ.2. Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν | 9 |
| ΣΤ.3. Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών | 10 |
| Z. Συμπεράσματα | 15 |
| H. Βιβλιογραφία | 16 |
| Θ. Παράρτημα | 17 |

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Το Dulaglutide είναι ένας υποδόρια χορηγούμενος υποδοχέας γλυκαγόνης που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA για τη διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Η αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (TKΔ) που ερευνούν την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση της εγκυρότητάς τους.

Στόχοι: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση των TKΔ που ερευνούν την αποτελεσματικότητα του Dulaglutide στη διαχείριση του ΣΔτ2, δημοσιευμένων τα τελευταία 10 χρόνια.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση TKΔ στη βάση δεδομένων Pubmed. Το πλήρες κείμενο των μελετών αξιολογήθηκε με τη χρήση της δήλωσης CONSORT και ακολούθησε σύγκριση μεταξύ των μελετών.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν τριάντα-τέσσερις TKΔ. Από το σύνολο των μελετών οι δεκαπέντε (44%) πληρούσαν περισσότερο από το 60% των κριτηρίων της δήλωσης CONSORT. Τα κριτήρια καταλληλότητας, η περιγραφή των παρεμβάσεων, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα για κάθε έκβαση, η γενικευσιμότητα και η ερμηνεία πληρούνταν από το σύνολο των μελετών. Τα κριτήρια που πληρούνταν στις λιγότερες μελέτες ήταν αλλαγές στις εκβάσεις και ο τρόπος τυχαιοποίησης.

Συμπεράσματα: Η ποιότητα αναφοράς των TKΔ που μελετήθηκαν ήταν ανεπαρκής. Θα πρέπει να δίνεται περισσότερη έμφαση στην παρουσίαση των δοκιμών για να μπορεί να γίνει αξιολόγηση της εγκυρότητας και αξιοποίηση σε περαιτέρω αναλύσεις.

Λέξεις-κλειδιά: Δήλωση Consort, Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, Dulaglutide, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

B. Abstract

Introduction: Dulaglutide is a subcutaneously administered glucagon receptor produced by recombinant DNA technology for the management of type 2 diabetes mellitus (T2D). Evaluation of randomized clinical trials (RCTs) investigating the effectiveness of this treatment is necessary to investigate their validity.

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the quality of reporting of the RCTs investigating the effectiveness of Dulaglutide in the management of T2D, published in the last 10 years.

Methods: RCTs were searched in Pubmed database. The full text of the studies was evaluated using the CONSORT statement followed by a comparison between the studies.

Results: In the present study, thirty-four RCTs were evaluated in total. More than 60% of the CONSORT statement criteria were met in at least fifteen of the studies (44%). The eligibility criteria, the description of the interventions, the statistical analysis, the results for each outcome, the generalizability and the interpretation were met by all the studies. The criteria met in the fewer studies were changes in outcomes and type of randomization.

Conclusions: The reporting quality of the RCTs studied was insufficient. More emphasis should be placed on the presentation of the trials so that it can be assessed about validity and used in further analyzes.

Keywords: Consort Statement, Randomized Clinical Trials, Dulaglutide, Type 2 Diabetes

Γ. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επίμονη υπεργλυκαιμία. Μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, αντίσταση στη περιφερική δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο. Σύμφωνα με το International Diabetes Federation (IDF), περίπου 415 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας μεταξύ 20 και 79 ετών έπασχαν ΣΔ το 2015. Ο ΣΔ αποδεικνύεται ότι αποτελεί παγκόσμιο βάρος για τη δημόσια υγεία, καθώς ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε άλλα 200 εκατομμύρια έως το 2040. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σε συνέργεια με τις άλλες μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με ΣΔ μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε διάφορα συστήματα οργάνων, οδηγώντας στην ανάπτυξη αναπηριών και απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, οι πιο σημαντικές εκ των οποίων είναι μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειακές επιπλοκές που οδηγούν σε διπλάσιο έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο ΣΔ ταξινομείται ευρέως σε τρεις τύπους βάσει της αιτιολογίας και της κλινικής παρουσίας, στο διαβήτη τύπου 1, διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και διαβήτη κύησης.

Ο ΣΔτ2 αντιπροσωπεύει περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Στο ΣΔτ2, η απόκριση στην ινσουλίνη μειώνεται και αυτό ορίζεται ως αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη καθίσταται σταδιακά αναποτελεσματική στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Ενώ αρχικά αυτή η ανεπάρκεια αντισταθμίζεται από αύξηση στην παραγωγή της από το πάγκρεας, σταδιακά τα παγκρεατικά κύτταρα εξαντλούνται με αποτέλεσμα τελικά τη μειωμένη παραγωγή της και κατ' επέκταση την αδυναμία ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, την ανάπτυξη υπεργλυκαιμικής κατάστασης και συνεπώς ΣΔτ2. Ο ΣΔτ2 εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών. Ωστόσο, παρατηρείται όλο και περισσότερο σε παιδιά, εφήβους και νεότερους ενήλικες λόγω των αυξανόμενων επιπέδων παχυσαρκίας, σωματικής αδράνειας και υψηλής ενεργειακής πρόσληψης.

Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση που συστήνεται στο ΣΔτ2 είναι η διατροφή και η άσκηση. Εάν, ωστόσο, δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής γλυκαιμία, γίνεται χρήση φαρμακευτικής αγωγής, όπως μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4), αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου-1 (GLP-1), αναστολείς συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2), πιογλιταζόνη, αναστολείς άλφα-γλυκοσιδάσης και ινσουλίνη.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου-1 (GLP-1) δρουν στους υποδοχείς GLP-1 σε παγκρεατικά βήτα κύτταρα για να αυξήσουν την ενδοκυτταρική κυκλική AMP, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης που εξαρτάται από τη γλυκόζη. Επιπλέον, δρουν για να μειώσουν την απελευθέρωση της γλυκαγόνης και να επιβραδύνουν τη γαστρική εκκένωση. Το Dulaglutide είναι ένας αγωνιστής GLP-1 μακράς δράσης που έλαβε έγκριση από το US Food and Drug Administration (FDA) το 2014. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής του Dulaglutide σε σύγκριση με τους προγενέστερους αγωνιστές GLP-1 οφείλεται σε αλλοιώσεις που μειώνουν την υδρόλυση DPP-IV καθώς και τη σύνδεση με ένα σταθερό θραύσμα (Fc) που αυξάνει το μέγεθος της πρωτεΐνης και μειώνει τη νεφρική κάθαρση.

Με τη συσσώρευση της βιβλιογραφίας, όλο και περισσότερα στοιχεία άρχισαν να δείχνουν ότι η ποιότητα της αναφοράς των ΤΚΔ δεν είναι άριστη. Ωστόσο, χωρίς σωστή παρουσίαση και επεξήγηση, οι αναγνώστες δεν μπορούν να κρίνουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των ευρημάτων της δοκιμής ούτε να εξάγουν πληροφορίες για συστηματικές ανασκοπήσεις. Αναλύσεις της μεθοδολογίας έχουν δείξει ότι η ανεπαρκής αναφορά του σχεδιασμού σχετίζεται με προκατειλημμένες εκτιμήσεις των επιδράσεων της θεραπείας. Ένα τέτοιο συστηματικό σφάλμα είναι ιδιαίτερα επιζήμιο για την αξιοπιστία της ΤΚΔ, ενώ αυτή η μορφή θεωρείται το «χρυσό πρότυπο» για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων λόγω της ικανότητας του σχεδιασμού να ελαχιστοποιεί ή να αποφεύγει την προκατάληψη.

Για το σκοπό αυτό μια ομάδα επιστημόνων και επιμελητών ανέπτυξε τη δήλωση CONSORT για τη βελτίωση της ποιότητας αναφοράς των ΤΚΔ. Για πρώτη φορά δημοσιεύθηκε το 1996 και ενημερώθηκε το 2001.

Με την πάροδο του χρόνου, η δήλωση CONSORT έχει συγκεντρώσει μεγάλη υποστήριξη. Περισσότερα από 400 περιοδικά, δημοσιευμένα σε όλο τον κόσμο και σε πολλές γλώσσες, έχουν υποστηρίξει ρητά τη δήλωση CONSORT. Αυτή η υποστήριξη φαίνεται δικαιολογημένη, αφού όταν χρησιμοποιείται από συγγραφείς και περιοδικά, η δήλωση CONSORT φαίνεται να βελτιώνει τις αναφορές.

Δ. Στόχοι

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των ΤΚΔ σχετικά με τη χρήση Dulaglutide στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 δημοσιευμένων από το 2010 έως το 2020 με τη χρήση της δήλωσης CONSORT. Επιπλέον, γίνεται σύγκριση της ποιότητας των μελετών που έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά υψηλής και χαμηλής απήχησης.

E. Μέθοδοι

E.1. Αναζήτηση και επιλογή των ΤΚΔ

Για την αναζήτηση ΤΚΔ πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed στις ημερομηνίες 2010 έως και 2020. Η λέξη κλειδί που χρησιμοποιήθηκε στην αναζήτηση ήταν “dulaglutide”. Επιπλέον, από τα φίλτρα χρησιμοποιήθηκε το «Randomized Controlled Trials», το χρονικό διάστημα που επιλέχθηκε ήταν το 2010-2020 και η γλώσσα δημοσίευσης «Αγγλική». Οι μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση αρχικά ελέγχθηκαν βάσει του τίτλου τους, έπειτα βάσει της περίληψης και τέλος βάσει του πλήρους κειμένου τους ως προς την τήρηση των κριτηρίων επιλεξιμότητας. Η αναζήτηση και επιλογή των μελετών έγινε από το συγγραφέα της παρούσας διπλωματικής.

E.2. Κριτήρια επιλεξιμότητας

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν ΤΚΔ που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα του Dulaglutide στην αντιμετώπιση του ΣΔτ2. Επιλέχθηκαν μελέτες που έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα τα τελευταία 10 χρόνια (από το 2010 και έπειτα) και θα πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασία τυχαιοποίησης που οδηγεί σε τουλάχιστον δύο ομάδες παρέμβασης, εκ των οποίων η μία λειτουργεί ως ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που παρουσιάζουν τα τελικά αποτελέσματα της ΤΚΔ. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, κλινικές δοκιμές που δεν περιλάμβαναν ομάδα ελέγχου, περαιτέρω αναλύσεις των αποτελεσμάτων μιας κλινικής μελέτης που έχει δημοσιευτεί προηγουμένως, μελέτες κοόρτης και άλλοι τύποι αναλύσεων ή ανασκοπήσεων.

E.3. Εξόρυξη των δεδομένων

Μετά τον καθορισμό των ΤΚΔ που επρόκειτο να συμπεριληφθούν στην παρούσα διπλωματική, έγινε αξιολόγησή τους βάσει της δήλωσης CONSORT 2010. Η δήλωση CONSORT 2010 αποτελείται από 25 κριτήρια, τα οποία περιλαμβάνουν και υποκριτήρια, φτάνοντας σε συνολικό αριθμό 37. Μέσω ανάγνωσης του πλήρους κειμένου κάθε ΤΚΔ έγινε έλεγχος του αν πληροί ή όχι καθένα από τα 37 αυτά στοιχεία.

Για κάθε κριτήριο θεωρήθηκε ότι αναφέρεται σωστά, όταν στη δημοσίευση της ΤΚΔ παρέχονται πλήρεις και σαφείς πληροφορίες σχετικά με αυτό. Στην περίπτωση αυτή αναγράφεται «ναι» και αποδίδεται η τιμή 1. Σε περίπτωση που δε γίνεται στο κείμενο αναφορά στο κριτήριο αναγράφεται «όχι» και αποδίδεται η τιμή 0. Επίσης, στις περιπτώσεις που γίνεται αναφορά, αλλά όχι πλήρης ή σαφής, τότε επίσης αναγράφεται «όχι» και αποδίδεται 0. Επειδή στη δήλωση CONSORT υπάρχουν ενότητες (τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα και συζήτηση), το κριτήριο θεωρούνταν ότι πληρείται μόνο όταν αναγραφόταν στη σωστή ενότητα, σύμφωνα με τη δήλωση.

Ε.4. Ανάλυση δεδομένων

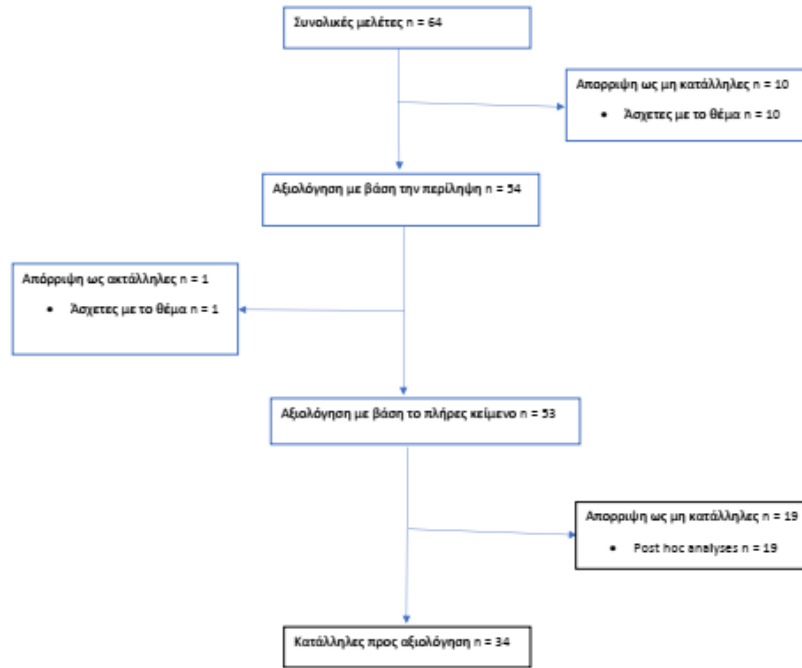
Η συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Microsoft Office Excel. Ανάλογα με το αν πληρείται ή όχι κάθε κριτήριο, αναγραφόταν 1 ή 0, αντίστοιχα. Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης εξήχθη το άθροισμα των τιμών για κάθε ΤΚΔ. Η μέγιστη δυνατή βαθμολογία για μια αναφορά ΤΚΔ ήταν 37. Οι βαθμολογίες στη συνέχεια μετατράπηκαν σε ποσοστό. Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης όλων των μελετών, έγινε υπολογισμός της συνολικής βαθμολογίας κάθε στοιχείου και του αντίστοιχου ποσοστού προσθέτοντας τις τιμές του στοιχείου για όλες τις δοκιμές.

Για τη σύγκριση της ποιότητας των αναφορών βάσει του αντίκτυπου του περιοδικού στο οποίο είχαν δημοσιευθεί, τα άρθρα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτά που είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικό με Impact Factor (IF) μεγαλύτερο του 10 και σε αυτά που είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικό με IF μικρότερο ή ίσο του 10. Η επιλογή της τιμής 10 ως σημείο διαχωρισμού για το IF ήταν τυχαία. Το ποσοστό συμμόρφωσης σε καθένα από τα στοιχεία CONSORT συγκρίθηκε μεταξύ των δύο ομάδων εφαρμόζοντας δοκιμή χ^2 . Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πακέτο λογισμικού IBM SPSS Statistics 27.0. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05.

ΣΤ. Αποτελέσματα

ΣΤ.1. Αποτελέσματα αναζήτησης

Η αναζήτηση στο Pubmed είχε ως αποτέλεσμα 64 πιθανά άρθρα προς αξιολόγηση. Από το συνολικό αριθμό 10 μελέτες απορρίφθηκαν από τον τίτλο ενώ οι υπόλοιπες 20 έπρεπε να αξιολογηθούν τόσο με βάση την περίληψη όσο και με το πλήρες κείμενο ώστε να κριθούν ως ακατάλληλες. Συνολικά ο αριθμός των μελετών που απορρίφθηκαν ήταν 30. Οι 11 από αυτές κρίθηκαν μη σχετικές με το θέμα ενώ οι υπόλοιπες 19 ήταν αναλύσεις προηγούμενων κλινικών δοκιμών (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Αλγόριθμος αναζήτησης και επιλογής

ΣΤ.2. Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 34 ΤΚΔ, οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά στο Παράρτημα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών.

Οι περισσότερες ΤΚΔ (n=12) είχαν δημοσιευτεί στο επιστημονικό περιοδικό «Diabetes, Obesity and Metabolism». Το 35.3% των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη είχαν δημοσιευτεί σε περιοδικό με IF > 10.

Πίνακας 1: Τα κύρια χαρακτηριστικά των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

| Χαρακτηριστικά | Κατηγορίες | Αριθμός ΤΚΔ | % των ΤΚΔ |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| Περιοδικό δημοσίευσης | Diabetes, Obesity and Metabolism | 12 | 35.3 |
| | Diabetes care | 4 | 12.8 |
| | Lancet Diabetes Endocrinol | 4 | 12.8 |
| | Lancet | 4 | 12.8 |
| | Journal of Diabetes Investigation | 2 | 5.9 |
| | BioMed Research International | 2 | 5.9 |
| | Molecular Metabolism | 1 | 2.9 |
| | Health and Quality of Life Outcomes | 1 | 2.9 |
| | Clinical Therapeutics | 1 | 2.9 |

| | | | |
|------------------------------------------|-------------------|----|------|
| | Hypertension | 1 | 2.9 |
| | Endocrine Journal | 1 | 2.9 |
| | Diabetic Medicine | 1 | 2.9 |
| Impact Factor Περιοδικού | ≤ 10 | 22 | 64.7 |
| | >10 | 12 | 35.3 |
| Χρονιά δημοσίευσης | 2012 | 1 | 2.9 |
| | 2014 | 7 | 20.5 |
| | 2015 | 5 | 14.7 |
| | 2016 | 2 | 5.9 |
| | 2017 | 4 | 11.8 |
| | 2018 | 6 | 17.6 |
| | 2019 | 9 | 26.5 |
| Αριθμός συγγραφέων | ≤ 10 | 29 | 85.3 |
| | > 10 | 5 | 14.7 |
| Αριθμός ομάδων παρέμβασης | 2 | 11 | 32.4 |
| | > 2 | 23 | 67.6 |

ΣΤ.3. Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών

Ο μέσος όρος της βαθμολογίας των κριτηρίων που εφαρμόζονταν ήταν 57%. Οι 6 από τις μελέτες (17.6%) δεν πληρούσαν περισσότερο από το 60% των κριτηρίων της δήλωσης CONSORT. Ο αριθμός των μελετών και το αντίστοιχο ποσοστό που πληρούν κάθε κριτήριο παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Το ποσοστό των μελετών που πληροί κάθε κριτήριο ποίκιλλε σημαντικά, με το ποσοστό να κυμαίνεται από 6% έως και 100% για ορισμένα κριτήρια. Τα κριτήρια που πληρούνταν σε περισσότερο από το 75% των μελετών ήταν:

- Το κριτήριο 2α (Εισαγωγή) που αφορά στο επιστημονικό υπόβαθρο και στην επεξήγηση της λογικής της μελέτης. Το κριτήριο αυτό πληρούνταν σε 32 από τις 34 μελέτες (94%). Στις δύο από τις μελέτες που δεν πληρούν το κριτήριο δε γίνεται αναφορά στο λόγο που είναι απαραίτητη η διεξαγωγή της μελέτης. Το σχετικό κριτήριο 2β που αφορά τους ειδικούς στόχους ή υποθέσεις πληρείται σε 20 από τις 34 μελέτες (59%).
- Το κριτήριο 3α (Μέθοδοι) που αφορά στην περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής και στην αναλογία διανομής. Το κριτήριο πληρείται σε 28 από τις 34 μελέτες (82%). Το σχετικό κριτήριο 3β που αφορά σε αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής αναφέρεται σε μόλις 3 μελέτες (9%). Πιθανότατα στις υπόλοιπες μελέτες δε χρειάστηκε να γίνει κάποια αλλαγή στο σχεδιασμό και για αυτό δεν έγινε αναφορά στο κείμενο.
- Το κριτήριο 4α (Μέθοδοι) που αφορά στα κριτήρια καταλληλότητας των συμμετεχόντων πληρείται από το σύνολο των μελετών (100%) που

συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο, το σχετικό κριτήριο 4β που αναφέρεται στις συνθήκες και στους τόπους που συλλέχθηκαν τα δεδομένα πληρείται σε 15 από τις 34 μελέτες (44%).

- Το κριτήριο 5 (Μέθοδοι) που αφορά στις παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν σε κάθε ομάδα πληρείται από όλες τις μελέτες (100%).
- Το κριτήριο 6α (Μέθοδοι) που αφορά στον προσδιορισμό των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης πληρείται σε 26 από τις 34 μελέτες (76%). Στις 8 μελέτες που δεν πληρούν το κριτήριο αυτό δε γίνεται σαφής αναφορά ή η αναφορά δε γίνεται στην ενότητα Υλικά και Μέθοδοι. Το σχετικό κριτήριο 6β που αφορά σε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής μετά την έναρξή της πληρείται σε 2 από τις 34 μελέτες (6%).
- Το κριτήριο 12α (Μέθοδοι) που αφορά στη στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων πληρείται από όλες τις μελέτες (100%). Το σχετικό κριτήριο 12β που αφορά σε πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις πληρείται σε 10 από τις 34 μελέτες (29%).
- Το κριτήριο 15 (Αποτελέσματα) αφορά στην ύπαρξη ενός πίνακα που παρουσιάζει τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα. Το κριτήριο αυτό πληρείται σε 32 από τις 34 μελέτες (94%).
- Το κριτήριο 17α (Αποτελέσματα) που αφορά στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων κάθε ομάδας για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του αναφέρεται σε όλες τις μελέτες (100%). Το σχετικό κριτήριο 17β που αφορά στην παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης για διχότομες εκβάσεις, πληρείται σε 24 από τις 34 μελέτες (71%).
- Το κριτήριο 20 (Συζήτηση) που αφορά σε περιορισμούς της δοκιμής αναφέρεται σε 27 από τις 34 μελέτες (79%).
- Το κριτήριο 21 (Συζήτηση) που αφορά στη γενικευσιμότητα της μελέτης πληρείται από όλες τις μελέτες (100%).
- Το κριτήριο 22 (Συζήτηση) που αφορά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων πληρείται από όλες τις μελέτες (100%).

Πίνακας 2. Ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των μελετών που πληρούν κάθε κριτήριο της δήλωσης CONSORT.

| Κριτήριο | Αριθμός των ΤΚΔ που αναφέρεται | Ποσοστό |
|----------------------------|--------------------------------|---------|
| Τίτλος και περίληψη | | |
| 1α | 23 | 68% |
| 1β | 17 | 50% |

| Εισαγωγή | | | |
|---------------------|-----------------------------------------------------------|----|------|
| 2α | Υπόβαθρο και στόχοι | 32 | 94% |
| 2α | | 20 | 59% |
| Μέθοδοι | | | |
| 3α | Σχεδιασμός δοκιμής | 28 | 82% |
| 3β | | 3 | 9% |
| 4α | Συμμετέχοντες | 34 | 100% |
| 4β | | 15 | 44% |
| 5 | Παρεμβάσεις | 34 | 100% |
| 6α | Εκβάσεις | 26 | 76% |
| 6β | | 2 | 6% |
| 7α | Μέγεθος δείγματος | 17 | 50% |
| 7β | | 15 | 44% |
| 8α | Τυχαιοποίηση Δημιουργία ακολουθίας | 13 | 38% |
| 8β | | 13 | 38% |
| 9 | Μηχανισμός απόκρυψης διανομής | 5 | 15% |
| 10 | Εφαρμογή | 3 | 9% |
| 11α | Τυφλοποίηση | 23 | 68% |
| 11β | | 8 | 24% |
| 12α | Στατιστικές μέθοδοι | 34 | 100% |
| 12β | | 10 | 29% |
| Αποτελέσματα | | | |
| 13α | Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα) | 19 | 56% |
| 13β | | 18 | 53% |
| 14α | Στρατολόγηση | 24 | 71% |
| 14β | | 14 | 41% |
| 15 | Βασικά αρχικά δεδομένα | 32 | 94% |
| 16 | Αριθμοί που αναλύθηκαν | 16 | 47% |
| 17α | Εκβάσεις και εκτίμηση | 34 | 100% |
| 17β | | 24 | 71% |
| 18 | Συμπληρωματικές αναλύσεις | 14 | 41% |
| 19 | Βλαβερές συνέπειες | 12 | 35% |
| Συζήτηση | | | |

| | | | |
|--------------------------|-----------------|----|------|
| 20 | Περιορισμοί | 27 | 79% |
| 21 | Γενικευσιμότητα | 34 | 100% |
| 22 | Ερμηνεία | 34 | 100% |
| Άλλες πληροφορίες | | | |
| 23 | Καταχώρηση | 20 | 59% |
| 24 | Πρωτόκολλο | 7 | 21% |
| 25 | Χρηματοδότηση | 10 | 29% |

Τα κριτήρια που πληρούνται σε λιγότερο από το 25% των ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη είναι:

- Το κριτήριο 6β που αφορά σε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής αναφέρεται σε 2 μόλις μελέτες από τις 34 (6%). Πιθανότατα στις υπόλοιπες δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές, ωστόσο θα έπρεπε να αναφέρεται αυτό σαφώς στο κείμενο.
- Το κριτήριο 9 που αφορά το μηχανισμό που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής, περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας έως την εφαρμογή των παρεμβάσεων αναφέρεται σαφώς και ολοκληρωμένα σε 5 από τις 34 μελέτες (15%).
- Το κριτήριο 10 που αφορά στο ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις πληρείται σε 3 από τις 34 μελέτες (9%).
- Το κριτήριο 11β που αφορά στην περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων πληρείται σε 8 (24%) των μελετών.
- Το κριτήριο 24 που αφορά στη διαθεσιμότητα του αναλυτικού πρωτοκόλλου αναφέρεται σε 7 από τις 34 μελέτες (21%).

Όσον αφορά τα υπόλοιπα κριτήρια, τα κριτήρια 3β (περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής, περιλαμβανομένης της αναλογίας διανομής), 4β (συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα), 7β (επεξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών διακοπής), 8α (μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής), 8β (τύπος τυχαιοποίησης λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών και μέγεθος μπλοκ), 12β (μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις), 14β (γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διακόπηκε), 16 (ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριελήφθησαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες), 18 (αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, περιλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης), 19 (σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα) και 25 (πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη) αναφέρονται σε λιγότερο από το 50% των μελετών που συμπεριελήφθησαν.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των κριτηρίων που πληρούνται σε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε επιστημονικά περιοδικά με υψηλή ή χαμηλή απήχηση, βάσει του IF (Πίνακας 3). Οι 22 από τις μελέτες έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικό με χαμηλό IF, ενώ 12 σε περιοδικό με υψηλό IF.

Πίνακας 3. Ποσοστό των άρθρων που πληρούν κάθε κριτήριο της δήλωσης CONSORT βάσει του IF του περιοδικού που έχει δημοσιευτεί.

| Κριτήριο | | Συνολικό ποσοστό (n=34) | Περιοδικά με υψηλό (n=12) | Περιοδικά με χαμηλό (n=22) | p-value |
|----------|------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| 1α | | 0.68 | 0.21 | 0.47 | 0.933 |
| 1β | | 0.50 | 0.15 | 0.35 | 0.931 |
| 2α | Υπόβαθρο και στόχοι | 0.94 | 0.32 | 0.62 | 0.985 |
| 2β | | 0.59 | 0.18 | 0.41 | 0.932 |
| 3α | Σχεδιασμός δοκιμής | 0.82 | 0.32 | 0.50 | 0.94 |
| 3β | | 0.32 | 0.09 | 0.24 | 0.924 |
| 4α | Συμμετέχοντες | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 4β | | 0.44 | 0.15 | 0.29 | 0.978 |
| 5 | Παρεμβάσεις | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 6α | Εκβάσεις | 0.76 | 0.29 | 0.47 | 0.954 |
| 6β | | 0.06 | 0.06 | 0.00 | 0.743 |
| 7α | Μέγεθος δείγματος | 0.50 | 0.29 | 0.21 | 0.728 |
| 7β | | 0.44 | 0.29 | 0.15 | 0.663 |
| 8α | Τυχαιοποίηση Δημιουργία ακολουθίας | 0.38 | 0.26 | 0.12 | 0.661 |
| 8β | | 0.38 | 0.26 | 0.12 | 0.661 |
| 9 | Μηχανισμός απόκρυψης διανομής | 0.15 | 0.12 | 0.03 | 0.72 |
| 10 | Εφαρμογή | 0.09 | 0.09 | 0.00 | 0.688 |
| 11α | Τυφλοποίηση | 0.68 | 0.29 | 0.38 | 0.888 |
| 11β | | 0.24 | 0.12 | 0.12 | 0.881 |
| 12α | Στατιστικές μέθοδοι | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 12β | | 0.29 | 0.09 | 0.21 | 0.952 |
| 13α | | 0.56 | 0.21 | 0.35 | 0.981 |

| | | | | | |
|---------|-----------------------------------------------------------|------|------|------|-------|
| 13 β | Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα) | 0.53 | 0.21 | 0.32 | 0.956 |
| 14 α | Στρατολόγηση | 0.71 | 0.24 | 0.47 | 0.973 |
| 14 β | | 0.41 | 0.15 | 0.26 | 0.995 |
| 15 | Βασικά αρχικά δεδομένα | 0.94 | 0.35 | 0.29 | 0.685 |
| 16 | Αριθμοί που αναλύθηκαν | 0.47 | 0.15 | 0.26 | 0.932 |
| 17 α | Εκβάσεις και εκτίμηση | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 17 β | | 0.71 | 0.24 | 0.47 | 0.973 |
| 18 | Συμπληρωματικές αναλύσεις | 0.41 | 0.15 | 0.26 | 0.995 |
| 19 | Βλαβερές συνέπειες | 0.35 | 0.18 | 0.18 | 0.855 |
| 20 | Περιορισμοί | 0.79 | 0.35 | 0.44 | 0.865 |
| 21 | Γενικευσιμότητα | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 22 | Ερμηνεία | 1.00 | 0.35 | 0.65 | 1 |
| 23 | Καταχώρηση | 0.59 | 0.24 | 0.35 | 0.94 |
| 24 | Πρωτόκολλο | 0.21 | 0.06 | 0.15 | 0.95 |
| 25 | Χρηματοδότηση | 0.29 | 0.09 | 0.21 | 0.952 |

Η σύγκριση των δύο ομάδων άρθρων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ως προς την πληρότητα των κριτηρίων της δήλωσης CONSORT.

Ζ. Συμπεράσματα

Στη διπλωματική αυτή έγινε αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς ΤΚΔ που μελετούν την αποτελεσματικότητα του Dulaglutide στη διαχείριση του ΣΔτ2, δημοσιευμένων από το 2010 μέχρι το 2020. Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών έγινε χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT 2010.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ποιότητα της αναφοράς των μελετών είναι μέτρια, αφού πολλά κριτήρια της δήλωσης αναφέρονται στη μειονότητα των μελετών. Ο τρόπος που έγινε η τυχαιοποίηση, η ομοιότητα των παρεμβάσεων και η παράθεση λεπτομερούς μεθοδολογίας σε παράρτημα είναι τα κριτήρια που πληρούνταν στις λιγότερες μελέτες. Επιπλέον, τα κριτήρια που αφορούσαν τον τρόπο συλλογής των δεδομένων, πρόσθετες αναλύσεις, οι βλαβερές συνέπειες και οι πηγές χρηματοδότησης αναφέρονταν σε λιγότερες από τις μισές ΤΚΔ.

Από την άλλη, μερικά κριτήρια, τα κριτήρια καταλληλότητας, η περιγραφή των παρεμβάσεων, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα για κάθε έκβαση, η γενικευσιμότητα και η ερμηνεία, πληρούνταν από όλες τις μελέτες που αναλύθηκαν. Επιπλέον, το επιστημονικό υπόβαθρο, ο σχεδιασμός της δοκιμής, τα κύρια και δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, ο πίνακας δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων και οι περιορισμοί της δοκιμής αναφέρονται στις περισσότερες από τις μελέτες.

Θα πρέπει, ωστόσο, να διευκρινιστεί ότι η χαμηλή ποιότητα αναφοράς μιας ΤΚΔ δε συνεπάγεται χαμηλής αξιοπιστίας μεθοδολογία, αφού σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να έχει γίνει κατάλληλος σχεδιασμός και εφαρμογή της μεθοδολογίας, αλλά η παρουσίαση της δοκιμής στο άρθρο να μη γίνεται με σαφή και λεπτομερή τρόπο. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, όμως, να γίνεται κατάλληλη αναφορά της μελέτης, ώστε τα δεδομένα αυτής να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια σε ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

Η μελέτη αυτή είχε κάποιους περιορισμούς, με το βασικότερο ότι η αξιολόγηση των μελετών έγινε από ένα μόνο άτομο, το συγγραφέα της παρούσας μελέτης. Η αξιολόγηση των μελετών από περισσότερους ερευνητές μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της μεροληψίας και την αποφυγή λαθών, αυξάνοντας την αξιοπιστία. Επιπλέον, σε μερικές περιπτώσεις τα κριτήρια πληρούνταν εν μέρει μόνο, ωστόσο δεν έγινε διαχωρισμός μεταξύ αυτών που πληρούνταν εν μέρει ή αθόλου και θεωρούνταν ότι δεν πληρούνται.

Από τη μελέτη αυτή συμπεραίνουμε ότι η ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ που ερευνούν την αποτελεσματικότητα του Dulaglutide στη διαχείριση του ΣΔτ2 είναι μη επαρκής, ιδιαίτερα για βασικά στοιχεία του είδους αυτού, όπως είναι η τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση. Ο ΣΔτ2 αποτελεί σήμερα μια παγκόσμια πανδημία και η ανακάλυψη νέων όπλων στη διαχείρισή του είναι μεγίστης σημασίας. Οι ΤΚΔ αποτελούν τη χρυσή μέθοδο για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων στη διαχείριση της ασθένειας, λόγω της αντικειμενικότητας και εγκυρότητας που προκύπτει από το σχεδιασμό. Ωστόσο, εκτός από το σχεδιασμό θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση και στον τρόπο παρουσίασης των δοκιμών, ώστε να μπορεί να γίνει μετέπειτα αξιολόγηση της αξιοπιστίας και ασφαλής χρήση και εφαρμογή των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων.

H. Βιβλιογραφία

Barrington P, Chien JY, Showalter HDH, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(5):426–433.

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276:637–9.

Blaslov, K., Naranda, F. S., Kruljac, I., & Renar, I. P. (2018). Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *World journal of diabetes*, 9(12), 209–219.

Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 May;35(4):e3139.

Choi YJ, Chung YS. Type 2 diabetes mellitus and bone fragility: Special focus on bone imaging. *Osteoporos Sarcopenia*. 2016 Mar;2(1):20-24.

Eckstein ML, Williams DM, O'Neil LK, Hayes J, Stephens JW, Bracken RM. Physical exercise and non-insulin glucose-lowering therapies in the management of Type 2 diabetes mellitus: a clinical review. *Diabet Med*. 2019 Mar;36(3):349-358.

Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

Lai LL, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;34(8):1396-1403.

Malek R, Hannat S, Nechadi A, Mekideche FZ, Kaabeche M. Diabetes and Ramadan: A multicenter study in Algerian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Apr;150:322-330.

Massey CN, Feig EH, Duque-Serrano L, Wexler D, Moskowitz JT, Huffman JC. Well-being interventions for individuals with diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Jan;147:118-133.

Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019 Mar 01;8(3):R55-R70.

Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185:263–7.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408–12.

Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*, 8, 18.

Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.

Θ. Παράρτημα

Λίστα των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη:

1. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):994-1002.

2. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2057-66.
3. Chen YH, Huang CN, Cho YM, Li P, Gu L, Wang F, Yang J, Wang WQ. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2121-2130.
4. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018 Dec;18:3-14.
5. de la Peña A, Loghin C, Cui X, Zhang X, Kapitza C, Kelly RP. Once-weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):517-523.
6. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57.
7. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, Shell J, Robertson KE. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016 May;18(5):475-82.
8. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, Jiang HH, Threlkeld RJ, Robertson KE, Geiger MJ. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):731-7.
9. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2180-2193.
10. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, Bartaskova D, Cox DA, Woodward B, Li YG, Tham LS, Milicevic Z. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Sep;21(9):2048-2057.

11. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig.* 2020 Jan;11(1):125-131.
12. Gentilella R, Sesti G, Vazquez L, Sapin H, Reed V, Romera I, Pozzilli P. Dulaglutide is an effective treatment for lowering HbA1c in patients with type 2 diabetes regardless of body mass index. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Dec;21(12):2660-2666.
13. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-130.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):131-138.
15. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2241-9.
16. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med.* 2012 Oct;29(10):1260-7.
17. Li H, Xu X, Wang J, Kong X, Chen M, Jing T, Zhang Z, Yin G, Liu X, Hu Y, Ye L, Su X, Ma J. A Randomized Study to Compare the Effects of Once-Weekly Dulaglutide Injection and Once-Daily Glimepiride on Glucose Fluctuation of Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A 26-Week Follow-Up. *J Diabetes Res.* 2019 Apr 30;2019:6423987.

18. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, García-Pérez LE, Woodward DB, Milicevic Z. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 May;6(5):370-381.
19. Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Oct;17(10):974-83.
20. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2149-58.
21. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Mar;18(3):249-57.
22. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jul;19(7):1024-1031.
23. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):275-286.
24. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, Anderson JH, Forst T, Milicevic Z, Berry D. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes Obes Metab.* 2014 Aug;16(8):748-56.
25. Suzuki S, Oura T, Takeuchi M, Boye KS. Evaluation of the impact of once weekly dulaglutide on patient-reported outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes: comparisons with liraglutide, insulin glargine, and placebo in two randomized studies. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Jun 12;15(1):123.
26. Takase T, Nakamura A, Yamamoto C, Nomoto H, Miya A, Dannoura M, Cho KY, Kurihara Y, Manda N, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Improvement in treatment satisfaction after switching from liraglutide to dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2019 May;10(3):699-705.

27. Terauchi Y, Satoi Y, Takeuchi M, Imaoka T. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Endocr J.* 2014;61(10):949-59.
28. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):605-617.
29. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2168-76.
30. Wang W, Nevárez L, Filippova E, Song KH, Tao B, Gu L, Wang F, Li P, Yang J. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Feb;21(2):234-243.
31. Wang, J., Li, H. Q., Xu, X. H., Kong, X. C., Sun, R., Jing, T., Ye, L., Su, X. F., & Ma, J. H. (2019). The Effects of Once-Weekly Dulaglutide and Insulin Glargine on Glucose Fluctuation in Poorly Oral-Antidiabetic Controlled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed research international*, 2019, 2682657.
32. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Sep;17(9):849-58.
33. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2159-67.
34. Yu M, Brunt KV, Milicevic Z, Varnado O, Boye KS. Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9). *Clin Ther.* 2017 Nov;39(11):2284-2295.