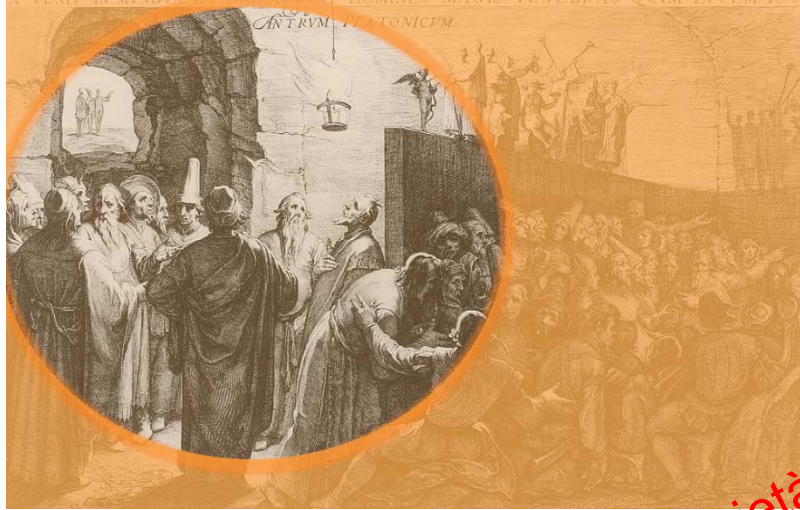




Lettura di un articolo scientifico

Giorgio Sesti



Università "Magna Graecia" di Catanzaro



Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Potenziali conflitti di interesse

Il Prof Giorgio Sesti dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Novo Nordisk, MSD, Boehringer Ingelheim, Lilly, Janssen, Astra Zeneca, Theras Lifetech, Abbott e Novartis per attività di Relatore ad eventi.

Servier, Mylan, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Lilly, Astra Zeneca, MSD Italy, Sanofi, Pfizer e Abbott per attività di Consulenza.

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La piramide delle evidenze

**Revisioni
sistematiche /
Meta-analisi di
serie RCT
RCT**

Studio osservazionale

Studio caso controllo

Case report

Opinione di esperti

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Critical Appraisal

1. Validità interna (Fattori Intrinseci): appropriatezza del disegno dello studio rispetto al quesito di ricerca, la numerosità campionaria, i metodi di reclutamento, i metodi utilizzati per ottenere i risultati, ecc. (sono in relazione allo studio stesso).

2. Rilevanza clinica: argomento dello studio, importanza attuale nella pratica clinica, somiglianza con il proprio setting clinico, a chi è rivolto, ecc.

La rilevanza clinica dei risultati è condizionata da:

- a.** end-point misurati (surrogati vs clinicamente rilevanti);
- b.** numero necessario di pazienti da trattare (NNT);
- c.** ampiezza intervalli di confidenza.

Critical Appraisal

3. **Validità esterna (Fattori Estrinseci):** chi ha scritto l'articolo, l'affiliazione, qualifica professionale, se è un opinion leader, chi finanzia la pubblicazione, in che rivista è pubblicato, se l'autore ha già scritto sull'argomento... (non sono necessariamente associati con la qualità dell'articolo).
4. **Consistenza (o riproducibilità) della ricerca:** si riferisce al fatto che i risultati di uno studio siano confermati da altri studi. La consistenza, a differenza delle altre caratteristiche, non può essere valutata nel singolo studio: infatti, lo strumento ideale è costituito dalle revisioni sistematiche con meta-analisi di più studi.

Critical Appraisal

La Critical Appraisal richiede l'analisi di tre aspetti

- 1. VALIDITA'**
- 2. AFFIDABILITA'**
- 3. APPLICABILITA'**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Validita'

- 1. Le conclusioni sono giustificate dalla metodologia e dai risultati?**
- 2. La metodologia è corretta?**
- 3. Gli autori hanno fatto affermazioni ragionevoli?**
- 4. Ci sono altri fattori confondenti che andavano considerati?**
- 5. Se utilizzano un campione, come hanno evitato i bias?**

Diapositiva preparata da **GIORGIO SESTI** e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Affidabilità'

- 1. Quali sono i risultati dell'articolo?**
- 2. L'effetto dimostrato è statisticamente significativo?**
- 3. Quanto siamo confidenti che il risultato si trova nell'intervallo della ragionevole aspettativa e non è dovuto al caso?**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Applicabilita'

- 1. I problemi clinici che devo affrontare sono sufficientemente simili a quelli dello studio?**
- 2. Posso estrapolarne i risultati?**
- 3. Posso generalizzarli nella mia pratica clinica?**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quesiti sulla metodologia

- 1. Il disegno è adeguato a rispondere alla domanda di studio?**
- 2. Lo studio è osservazionale o d'intervento?**
- 3. Lo studio è controllato o non controllato?**
- 4. Lo studio è retrospettivo, prospettico o trasversale?**
- 5. I gruppi confrontati sono indipendenti o appaiati?**
- 6. Lo studio prevede un cross-over?**
- 7. E' uno studio di superiorità o di non inferiorità?**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

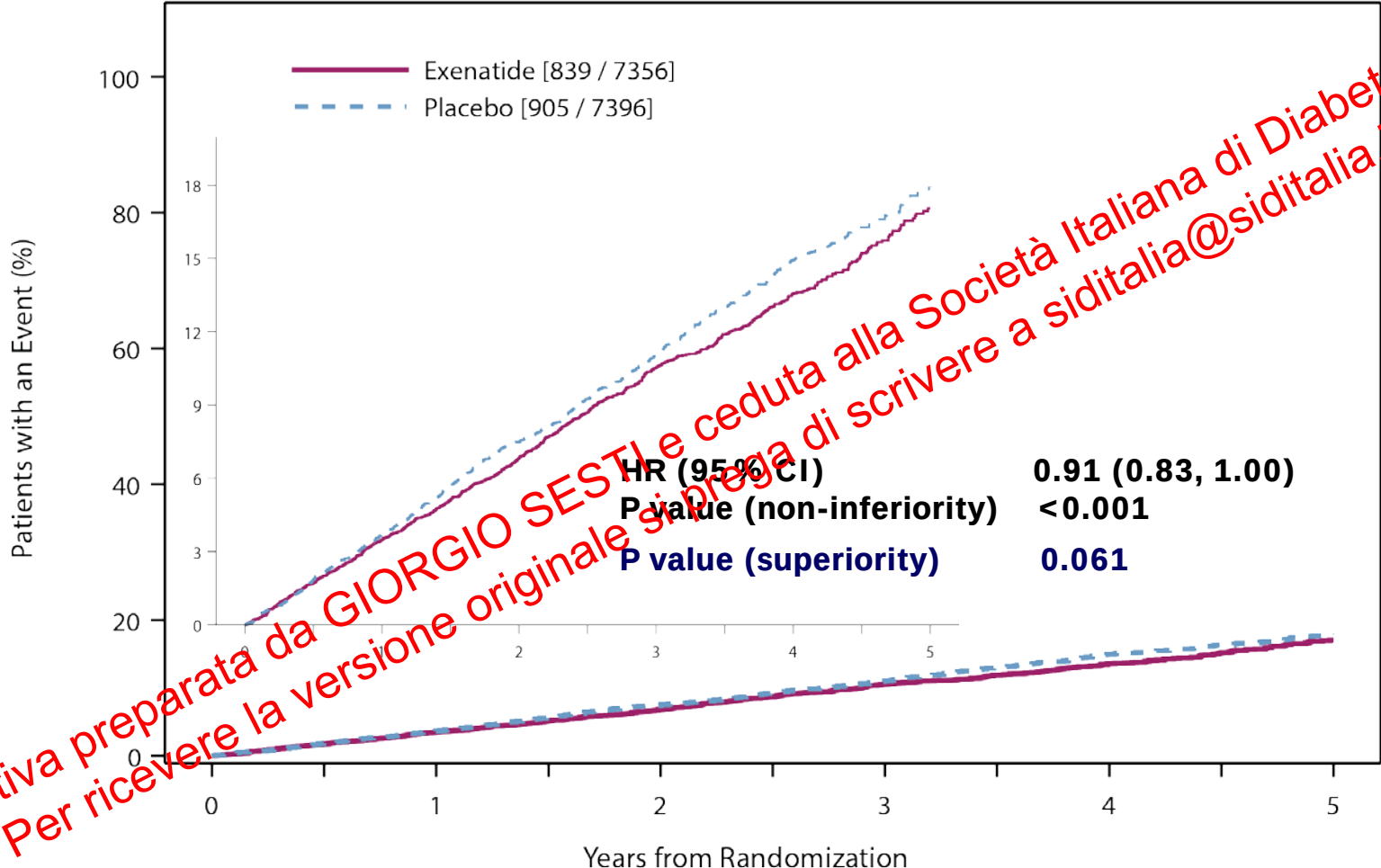
ORIGINAL ARTICLE

Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.Med.Sci., M. Angelyn Bethel, M.D., Robert J. Mentz, M.D., Vivian P. Thompson, M.P.H., Yuliya Lokhnygina, Ph.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Juliana C. Chan, M.D., Jasmine Choi, M.S., Stephanie M. Gustavson, Ph.D., Nayyar Iqbal, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Steven P. Marso, M.D., Peter Öhman, M.D., Ph.D., Neha J. Pagidipati, M.D., M.P.H., Neil Poulter, F.Med.Sci., Ambady Ramachandran, M.D., Bernard Zinman, M.D., and Adrian F. Hernandez, M.D., M.H.S., for the EXSCEL Study Group*

Primary Composite Cardiovascular Outcome

Intention-to-Treat Analysis for Non-inferiority & Superiority



	No at Risk										
Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281	1417	727
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209	1366	687

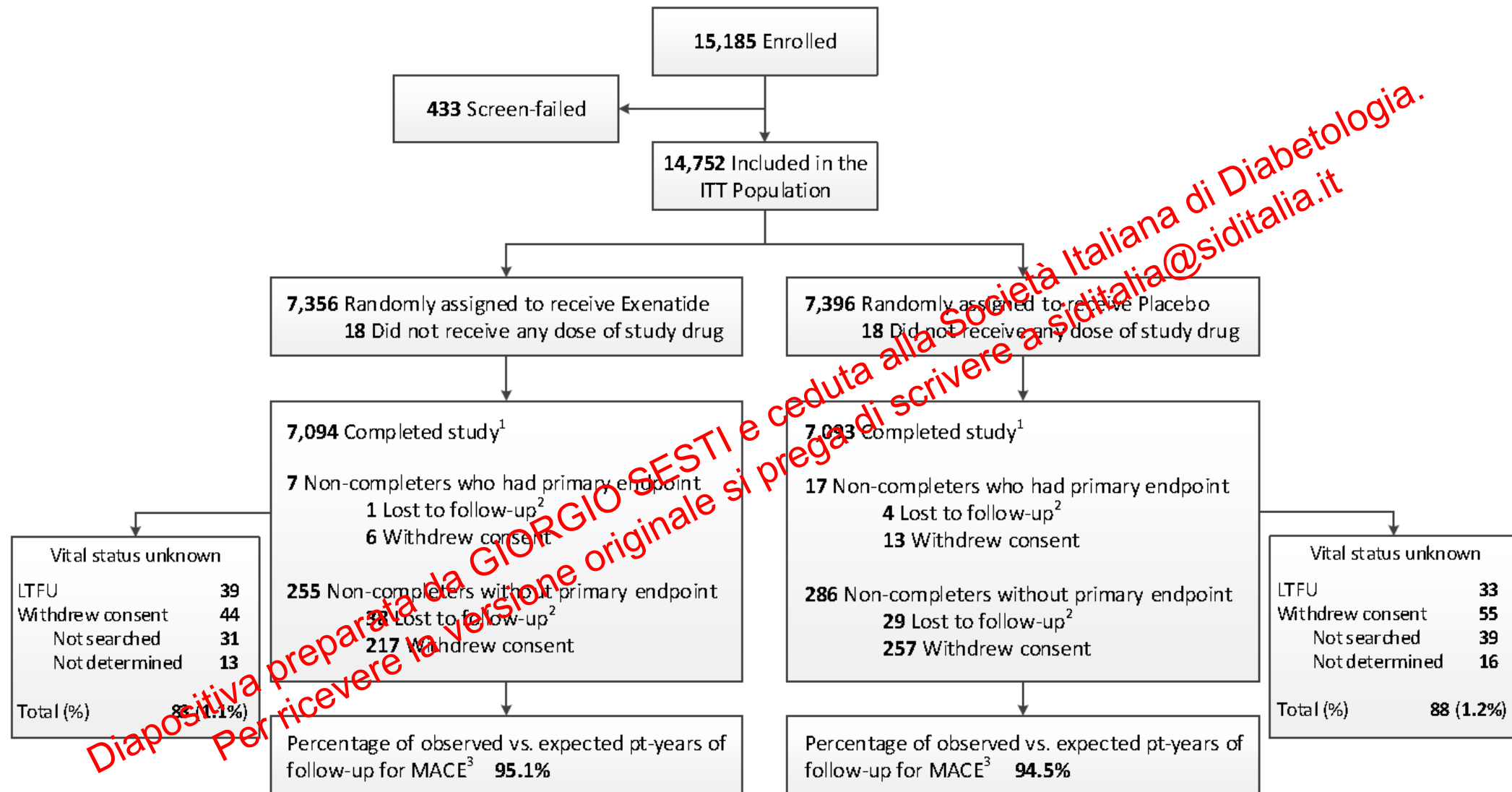
Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quesiti sulla metodologia

- 1. Sono riportati i criteri con cui sono selezionati i pazienti?**
- 2. L'assegnazione dei partecipanti era randomizzata?**
- 3. I soggetti entrati nello studio sono stati tutti correttamente conteggiati alla fine?**
- 4. Completezza e durata del follow-up (drop-out, missing data).**
- 5. E' riportato il calcolo del sample size?**
- 6. E' riportato se ci sono soggetti esclusi dall'analisi e perché?**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EXSCEL study: Enrollment, Follow-up, and Vital Status



Quesiti sulla metodologia

- 1. Sono indicate modalità e tempi delle visite di controllo?**
- 2. E' riportato come sono state misurate le variabili?**
- 3. Le informazioni (dati di laboratorio, strumentali, ecc) sono rilevate in condizioni controllate o secondo la pratica clinica?**
- 4. Lettura centralizzata di dati strumentali (ECG, Ecodoppler, Ecografia cardiaca, ...)?**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quesiti sui gruppi

- 1. Ci sono differenze tra i due gruppi riconducibili a bias di selezione o variabili di confondimento? (età, genere, etnia, co-morbidità...).**

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Baseline Characteristics of the Trial Participants by Treatment Assignment

Characteristic	Exenatide N=7356	Placebo N=7396
Age at randomization (years)	62.0 (56.0, 68.0)	62.0 (56.0, 68.0)
Min, Max	21.0, 92.0	24.0, 92.0
<65 years	4392 / 7356 (59.7)	4411 / 7396 (59.8)
≥65 years	2964 / 7356 (40.3)	2975 / 7396 (40.2)
≥75 years	609 / 7356 (8.3)	641 / 7396 (8.7)
Female	2794 / 7356 (38.0)	2809 / 7396 (38.0)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	1506 / 7355 (20.5)	1520 / 7395 (20.6)
Not Hispanic or Latino	5849 / 7355 (79.5)	5875 / 7395 (79.4)
Race		
White	5554 / 7354 (75.5)	5621 / 7393 (76.0)
Black	442 / 7354 (6.0)	436 / 7393 (5.9)
Asian	725 / 7354 (9.9)	727 / 7393 (9.8)
Indian (American) or Alaska Native	38 / 7354 (0.5)	35 / 7393 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	18 / 7354 (0.2)	17 / 7393 (0.2)
Hispanic	577 / 7354 (7.8)	557 / 7393 (7.5)
Region		
Europe	3389 / 7356 (46.1)	3399 / 7396 (46.0)
North America	1834 / 7356 (24.9)	1874 / 7396 (25.3)
Latin America	1364 / 7356 (18.5)	1363 / 7396 (18.4)
Asia Pacific	769 / 7356 (10.5)	760 / 7396 (10.3)
European subcategories		
Western Europe	1374 / 7356 (18.7)	1399 / 7396 (18.9)
Eastern Europe	2015 / 7356 (27.4)	2000 / 7396 (27.0)

Baseline Characteristics of the Trial Participants by Treatment Assignment

Characteristic	Exenatide N=7356	Placebo N=7396
Diabetes duration (years)	12.0 (7.0, 17.0)	12.0 (7.0, 18.0)
<5 years	1032 / 7331 (14.1)	980 / 7368 (13.3)
≥5 – <15 years	3612 / 7331 (49.3)	3654 / 7368 (49.6)
≥15 years	2687 / 7331 (36.7)	2734 / 7368 (37.1)
Prior CV event at randomization†	5394 / 7356 (73.3)	5388 / 7396 (72.9)
History of cardiovascular disease		
Coronary artery disease	3898 / 7356 (53.0)	3896 / 7396 (52.7)
Cerebrovascular disease	1233 / 7354 (16.8)	1276 / 7396 (17.3)
Peripheral arterial disease	1400 / 7355 (19.0)	1400 / 7396 (18.9)
History of congestive heart failure	1161 / 7355 (15.8)	1228 / 7396 (16.6)
HbA1c (%)	8.0 (7.3, 8.9)	8.0 (7.3, 8.9)
Min, Max	5.9, 12.0	5.6, 12.7
<8%	3546 / 7313 (48.5)	3625 / 7362 (49.2)
≥8%	3767 / 7313 (51.5)	3737 / 7362 (50.8)
eGFR via MDRD (mL/min/1.73m²)	76.6 (61.3, 92.0)	76.0 (61.0, 92.0)
>90	2127 / 7334 (29.0)	2141 / 7371 (29.0)
60-89	3642 / 7334 (49.7)	3604 / 7371 (48.9)
30-59	1557 / 7334 (21.2)	1620 / 7371 (22.0)
<30	8 / 7334 (0.1)	6 / 7371 (0.1)
Body mass index (kg/m²)	31.8 (28.2, 36.2)	31.7 (28.2, 36.1)
<30	2659 / 7287 (36.5)	2704 / 7315 (37.0)
≥30	4628 / 7287 (63.5)	4611 / 7315 (63.0)
Cigarette smoking status		
Current	864 / 7353 (11.8)	857 / 7392 (11.6)
Former	2902 / 7353 (39.5)	2889 / 7392 (39.1)
Never	3587 / 7353 (48.8)	3646 / 7392 (49.3)

Quesiti sui gruppi

1. Ci sono differenze tra i due gruppi riconducibili a bias di selezione o variabili di confondimento? (età, genere, etnia, co-morbilità...).
2. A parte l'intervento sperimentale, i due gruppi sono stati trattati allo stesso modo?

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Baseline Characteristics of the Trial Participants by Treatment Assignment

Characteristic	Exenatide N=7356	Placebo N=7396
Antihyperglycemic Medication Usage		
None	107 / 7356 (1.5)	121 / 7396 (1.6)
Oral agents use	6213 / 7356 (84.5)	6278 / 7396 (84.9)
Monotherapy	3070 / 7356 (41.7)	3165 / 7396 (42.8)
Dual therapy	2469 / 7356 (33.6)	2452 / 7396 (33.2)
≥3 oral agents	674 / 7356 (9.2)	661 / 7396 (8.9)
Biguanides	5618 / 7356 (76.4)	5677 / 7396 (76.8)
Sulfonylurea	2697 / 7356 (36.7)	2704 / 7396 (36.6)
Thiazolidinedione	292 / 7356 (4.0)	387 / 7396 (5.2)
Insulin	3397 / 7356 (46.2)	3439 / 7396 (46.5)
Insulin alone	1036 / 7356 (14.1)	997 / 7396 (13.5)
Insulin plus 1 oral agent	1742 / 7356 (23.7)	1795 / 7396 (24.3)
Insulin plus >1 oral agent	619 / 7356 (8.4)	647 / 7396 (8.7)
Pramlintide	1 / 7356 (<0.1)	2 / 7396 (<0.1)
Non-sulfonylurea secretagogues	97 / 7356 (1.3)	105 / 7396 (1.4)
Alpha-glucosidase inhibitors	150 / 7356 (2.0)	150 / 7396 (2.0)
GLP-1 receptor agonist (other than study drug)	0 / 7356 (0.0)	2 / 7396 (<0.1)
Exenatide	0 / 7356 (0.0)	0 / 7356 (0.0)
Exenatide LAR	0 / 7356 (0.0)	0 / 7356 (0.0)
Liraglutide	0 / 7356 (0.0)	2 / 7396 (<0.1)
Other GLP-1 receptor agonist	0 / 7356 (0.0)	0 / 7356 (0.0)
DPP-4 inhibitor therapy	1118 / 7356 (15.2)	1085 / 7396 (14.7)
Sitagliptin	758 / 7354 (10.3)	725 / 7396 (9.8)
Vildagliptin	201 / 7354 (2.7)	193 / 7396 (2.6)
Allogliptin	0 / 7354 (0.0)	3 / 7396 (<0.1)
Saxagliptin	106 / 7354 (1.4)	101 / 7396 (1.4)
Linagliptin	51 / 7354 (0.7)	63 / 7396 (0.9)
SGLT-2 inhibitors†	49 / 4250 (1.2)	28 / 4290 (0.7)
Dapagliflozin‡	39 / 4250 (0.9)	19 / 4290 (0.4)
Other SGLT-2 inhibitor	10 / 4250 (0.2)	9 / 4290 (0.2)
Other antihyperglycemic agents, not listed	25 / 4209 (0.6)	33 / 4257 (0.8)

Baseline Characteristics of the Trial Participants by Treatment Assignment

Characteristic	Exenatide N=7356	Placebo N=7396
Cardiovascular Medication Usage		
Antihypertensive, antianginal, and other cardiovascular medications	6627 / 7356 (90.1)	6696 / 7396 (90.5)
ACE inhibitor	3535 / 7356 (48.1)	3647 / 7396 (49.3)
Angiotensin receptor blockers	2334 / 7356 (31.7)	2212 / 7396 (30.7)
Diuretic	3216 / 7356 (43.7)	3227 / 7396 (43.6)
Thiazide	1968 / 7356 (26.8)	1932 / 7396 (26.1)
Beta blockers	4082 / 7356 (55.5)	4129 / 7396 (55.8)
Aldosterone antagonists (e.g. spironolactone)	456 / 7356 (6.2)	456 / 7396 (6.2)
Hydralazine	64 / 7356 (0.9)	59 / 7396 (0.8)
Calcium channel blockers	2386 / 7356 (32.4)	2330 / 7396 (31.5)
Alpha 1 blockers	360 / 7356 (7.6)	529 / 7396 (7.2)
Nitrates	1003 / 7356 (13.6)	972 / 7396 (13.1)
Renin inhibitor (e.g. aliskerin)	34 / 7356 (0.5)	37 / 7396 (0.5)
Other antihypertensive	432 / 7356 (5.9)	473 / 7396 (6.4)
Ranolazine	35 / 7356 (0.5)	38 / 7396 (0.5)
Digoxin/digitalis glycoside	173 / 7356 (2.4)	184 / 7396 (2.5)

Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Baseline Characteristics of the Trial Participants by Treatment Assignment

Characteristic	Exenatide N=7356	Placebo N=7396
Antithrombotic and anticoagulant medications	5442 / 7349 (74.1)	5393 / 7384 (73.1)
Aspirin	4713 / 7356 (64.1)	4667 / 7396 (63.1)
Low molecular weight heparin	16 / 7356 (0.2)	18 / 7396 (0.1)
Vitamin K antagonist (e.g. warfarin/coumarol)	414 / 7356 (5.6)	377 / 7396 (5.1)
Factor Xa inhibitor	35 / 7356 (0.5)	49 / 7396 (0.7)
Direct thrombin inhibitors	45 / 7348 (0.6)	39 / 7374 (0.5)
Other anti-platelet agents	261 / 7356 (3.5)	303 / 7396 (4.1)
Clopidogrel/ticlopidine	1255 / 7356 (17.0)	1269 / 7396 (17.2)
Lipid-lowering medications†	5734 / 7356 (77.9)	5636 / 7396 (76.2)
Statin†	5465 / 7356 (74.3)	5380 / 7396 (72.7)
Ezetimibe	347 / 7356 (4.7)	364 / 7396 (4.9)
Fibrate	650 / 7356 (8.8)	641 / 7396 (8.7)
Niacin†	113 / 7356 (1.5)	151 / 7396 (2.0)
Other Medication Usage		
Hormone replacement therapy	300 / 7356 (4.1)	258 / 7396 (3.5)
Chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs	320 / 7356 (4.4)	324 / 7396 (4.4)
Chronic COX2 inhibitors	45 / 7356 (0.6)	45 / 7396 (0.6)
Fish oil	498 / 7356 (6.8)	492 / 7396 (6.7)
Proton pump inhibitors	1428 / 7356 (19.4)	1427 / 7396 (19.3)

LEADER: Cardiovascular and anti-diabetes medications at baseline and during trial

	Baseline			Introduced during trial		
	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)	p-value	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)	p-value
Cardiovascular medication						
Antihypertensive therapy	4322 (92.6)	4299 (92.0)	0.30	160 (3.4)	163 (3.5)	0.87
Beta blockers	2649 (56.7)	2524 (54.0)	0.008	69 (1.5)	66 (1.4)	0.79
Calcium channel blockers	1531 (32.8)	1477 (31.6)	0.22	34 (0.7)	29 (0.6)	0.53
ACE inhibitors	2412 (51.7)	2349 (50.3)	0.18	82 (1.7)	93 (2.0)	0.36
ARBs	1486 (31.8)	1484 (31.8)	0.94	51 (1.1)	65 (1.4)	0.19
Others	468 (10.0)	452 (9.7)	0.57	11 (0.2)	13 (0.3)	0.68
Diuretics	1950 (41.8)	1949 (41.7)	0.96	516 (11.1)	647 (13.8)	<.001
Loop diuretics	823 (17.6)	833 (17.8)	0.80	304 (6.5)	382 (8.2)	<.01
Thiazides	826 (17.7)	787 (16.8)	0.28	170 (3.6)	236 (5.1)	<.001
Thiazide-like diuretics	325 (7.0)	355 (7.6)	0.24	73 (1.6)	93 (2.0)	0.12
Aldosterone antagonists	254 (5.4)	250 (5.4)	0.85	117 (2.5)	95 (2.0)	0.13
Lipid-lowering drugs	3554 (76.1)	3511 (75.1)	0.27	417 (8.9)	481 (10.3)	0.026
Statins	3395 (72.7)	3334 (71.4)	0.14	379 (8.1)	450 (9.6)	0.010
Ezetimibe	163 (3.5)	166 (3.6)	0.87	17 (0.4)	16 (0.3)	0.86
Others	492 (10.5)	510 (10.9)	0.56	62 (1.3)	64 (1.4)	0.86
Platelet aggregation inhibitors	3203 (68.6)	3119 (66.8)	0.06	375 (8.0)	427 (9.1)	0.06

Quesiti sui gruppi

1. Ci sono differenze tra i due gruppi riconducibili a bias di selezione o variabili di confondimento? (età, genere, etnia, co-morbilità...).
2. A parte l'intervento sperimentale, i due gruppi sono stati trattati allo stesso modo?
3. Cecità rispetto ai partecipanti, ai ricercatori, agli sperimentatori. Se lo studio è randomizzato sono riportate le modalità di randomizzazione?
4. Sono indicate modalità, dosi e tempistica di somministrazione di tutti gli interventi confrontati?
5. Il controllo è un trattamento attivo o un placebo?
6. Il trattamento di controllo è adeguato? Se più di due, quali trattamenti sono confrontati?

Quesiti sui risultati

1. L'endpoint primario è un endpoint clinico importante o è un endpoint surrogato?
2. L'endpoint primario è un endpoint combinato?
3. Sono chiaramente gli endpoint primario e secondari utilizzati per valutare l'effetto?
4. E' riportato come sono stati misurati gli endpoint? (Comitato d'aggiudicazione, codici ICD - International Classification of Diseases).

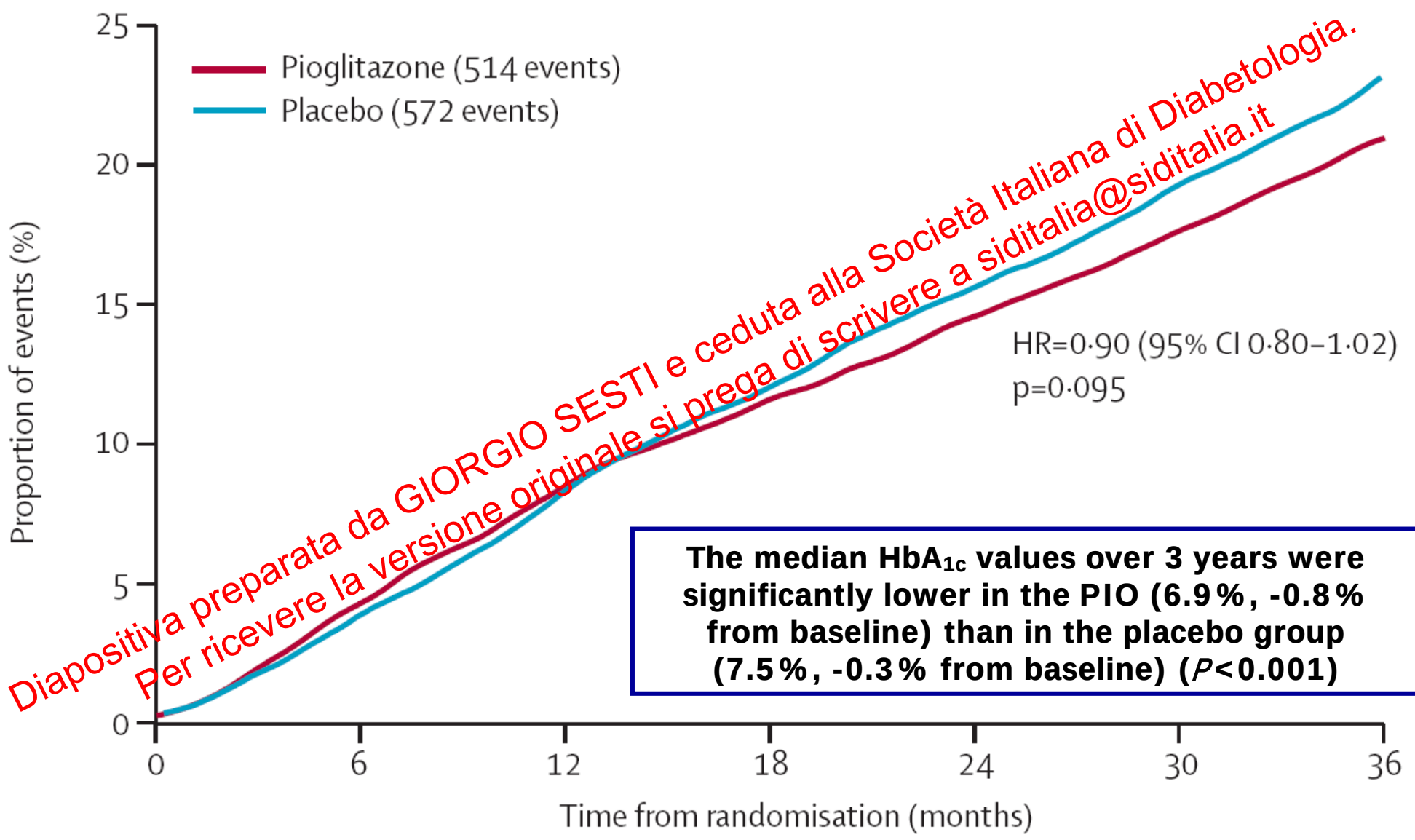
Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial

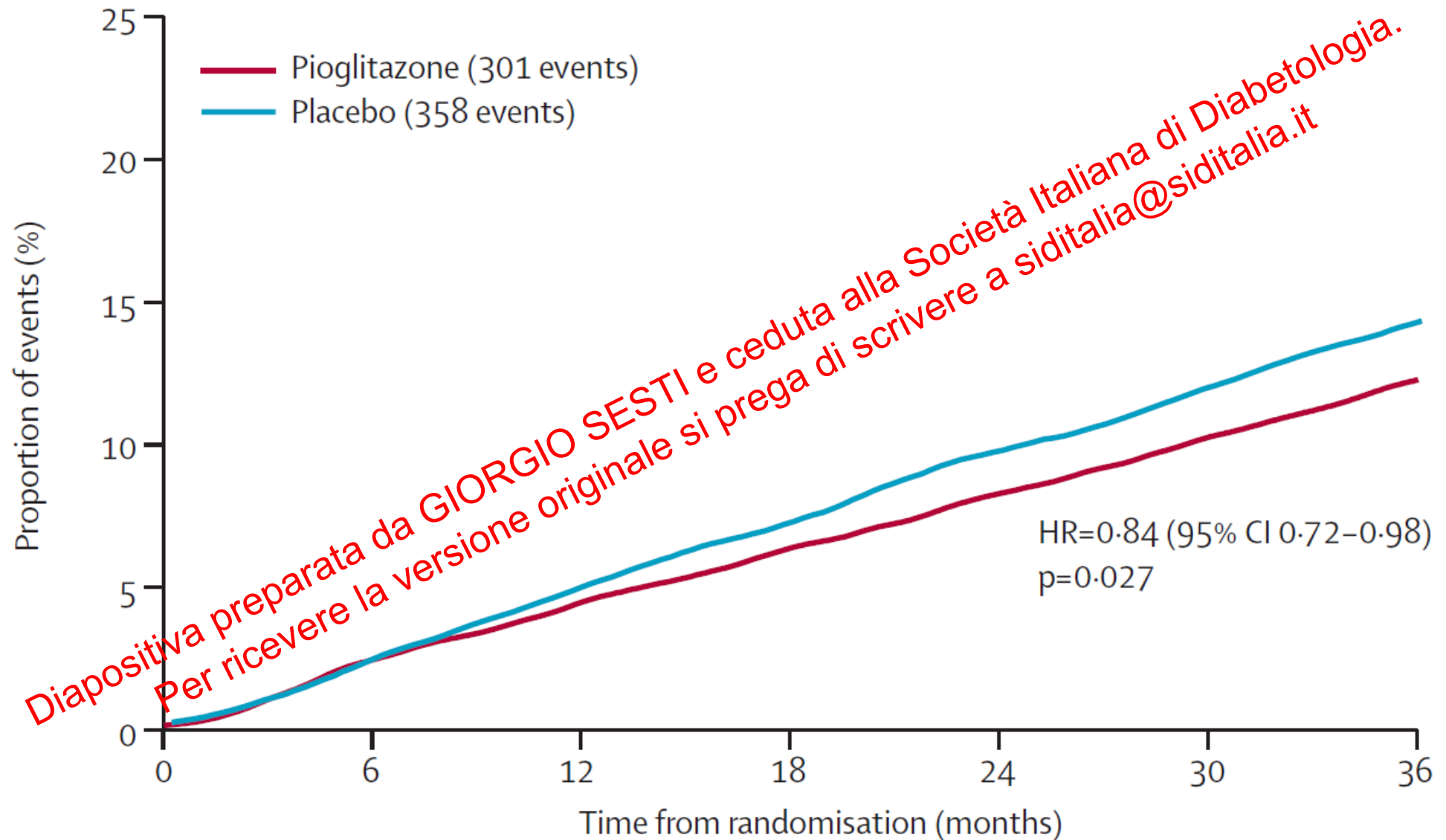
John A Dormandy, Bernard Charbonnel, David J A Eckland, Erland Erdmann, Massimo Massi-Benedetti, Ian K Moules, Allan M Skene, Meng H Tan, Pierre J Lefèbvre, Gordon D Murray, Eberhard Standl, Robert G Wilcox, Lars Wilhelmsen, John Betteridge, Kåre Birkeland, Alain Golay, Robert J Heine, László Korányi, Markku Laakso, Marián Mokán, Antanas Norkus, Valdis Pirags, Toomas Podar, André Scheen, Werner Scherbaum, Guntram Schernthaner, Ole Schmitz, Jan Škrha, Vilj Smith, Jan Tatoň, on behalf of the PROactive investigators*

Diapositiva preparata da GIORGIO ESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The PROspective pioglitAzone Clinical Trial (PROactive): time to Primary Composite Endpoint (all-cause mortality, non-fatal MI, stroke, ACS, endovascular or surgical intervention in the coronary or leg arteries, and amputation above the ankle



PROactive: Time to Secondary Composite Endpoint (Death from any cause, non-fatal myocardial infarction, or stroke)

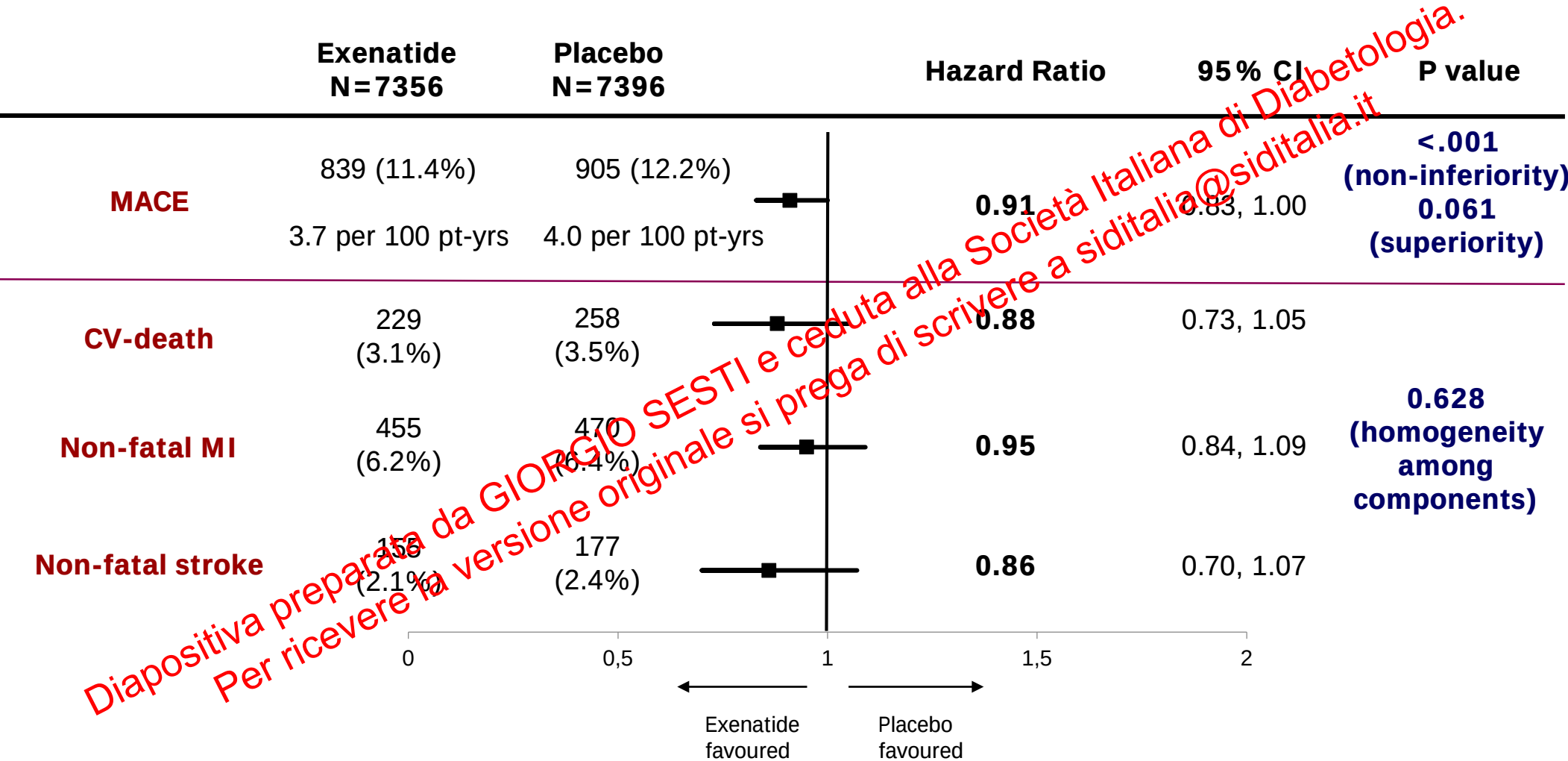


Quesiti sui risultati

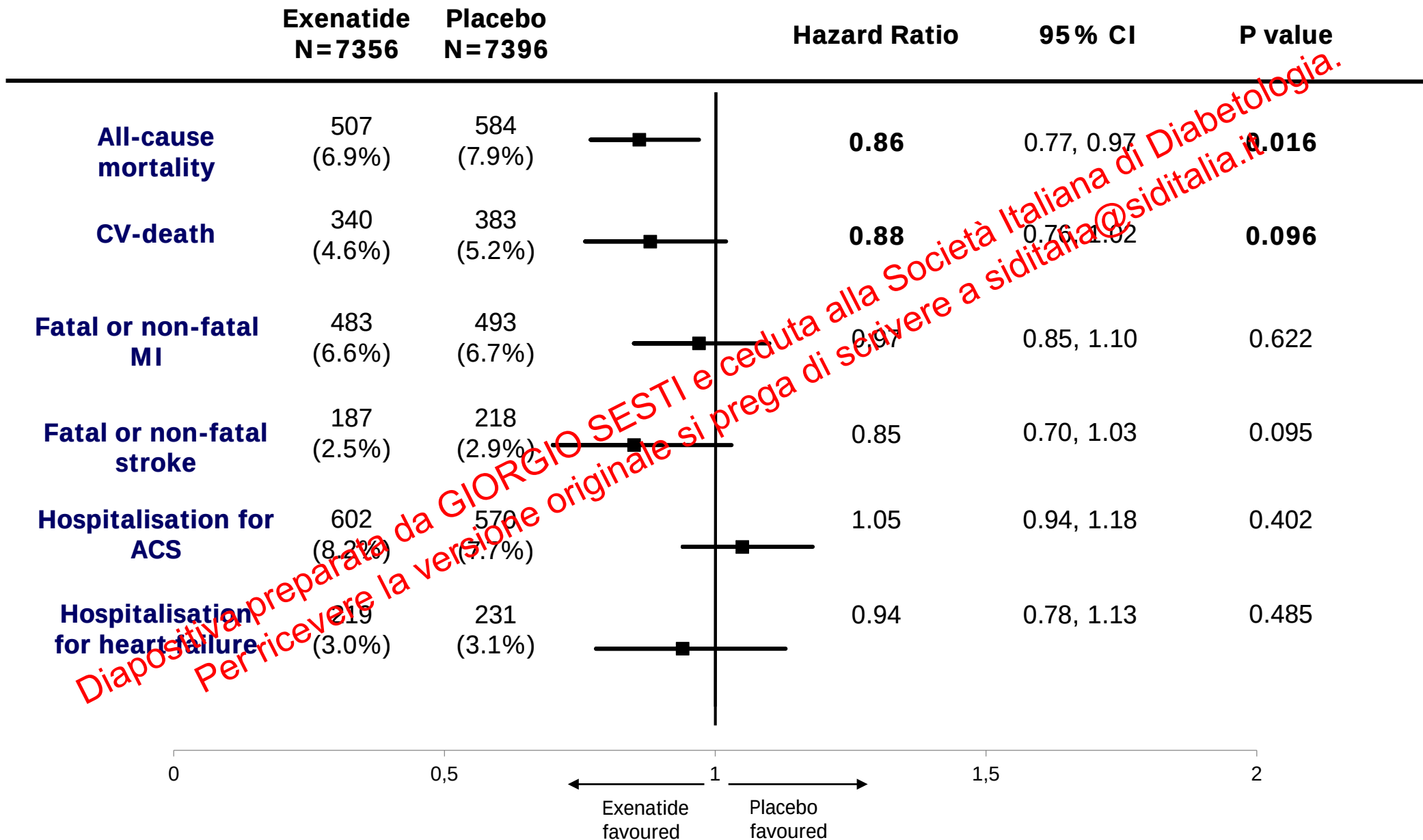
- 1. Quanto è stata rilevante la differenza tra i due gruppi? (quali outcomes sono stati registrati? come sono state espresse le differenze tra i gruppi?)**
- 2. Quanto erano precise le stime degli effetti del trattamento? (vedere gli I.C.)**
- 3. I risultati erano statisticamente significativi? P-value inferiore ad un valore prefissato:**
 - a. $P \geq 0.05$ Assenza di evidenza contro l'ipotesi nulla;**
 - b. $P < 0.05$ Moderata evidenza contro l'ipotesi nulla;**
 - c. P compreso tra <0.01 e <0.001 Forte evidenza contro l'ipotesi nulla;**
 - d. $P < 0.001$ Fortissima evidenza contro l'ipotesi nulla.**

EXSCEL Study: Primary Composite Cardiovascular Outcome

Intention-to-Treat Analysis



EXSCEL Study: Forest Plot of Secondary Endpoints (Intention-to-Treat Analysis)

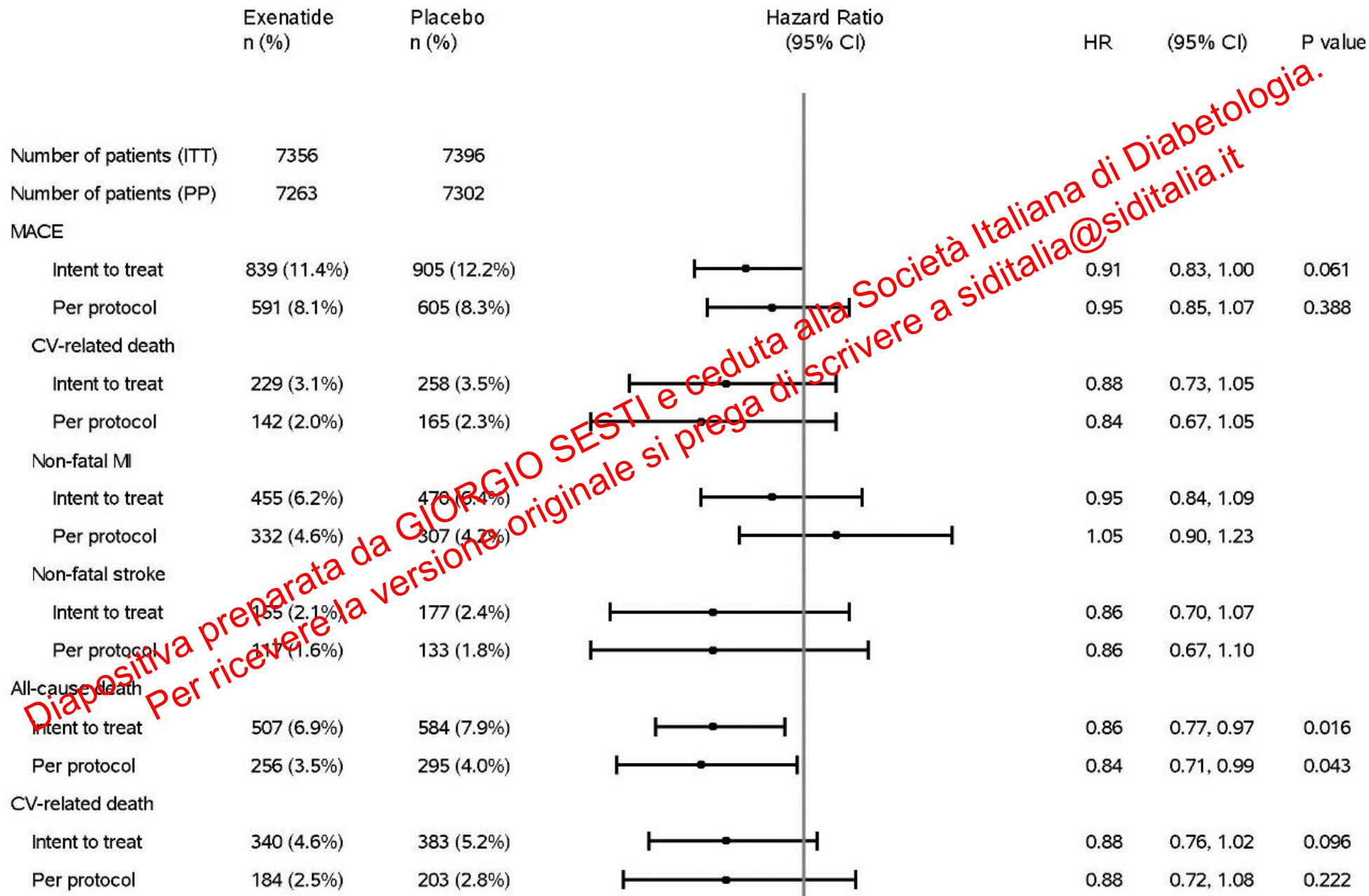


Quesiti sulla metodologia

- 1. E' stata utilizzata l'analisi Per Protocol (sono valutabili solo i soggetti randomizzati, che hanno rispettato il protocollo di studio)?**
- 2. E' stata utilizzata l'analisi Intention To Treat (sono valutabili tutti i soggetti randomizzati, che hanno assunto almeno una dose del trattamento assegnato e che hanno almeno una valutazione post-basale)?**
- 3. Le analisi effettuate sono state pre-specificate?**
- 4. Sono state effettuate analisi per correggere le eventuali differenze sistematiche fra i gruppi? Sono state eseguite analisi multivariate?**

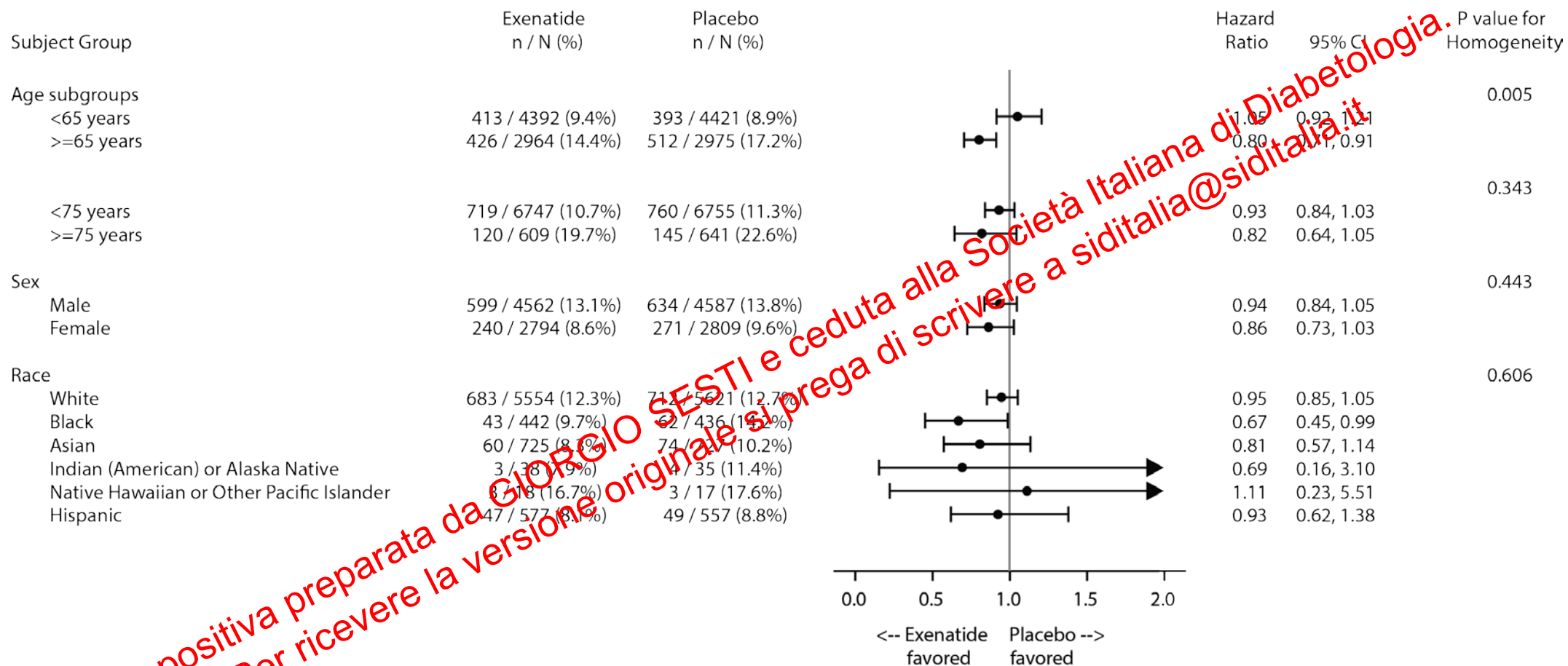
Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EXSCEL Study: Forest Plot of Primary and Secondary Endpoints (Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations)



Primary Composite Cardiovascular Outcome

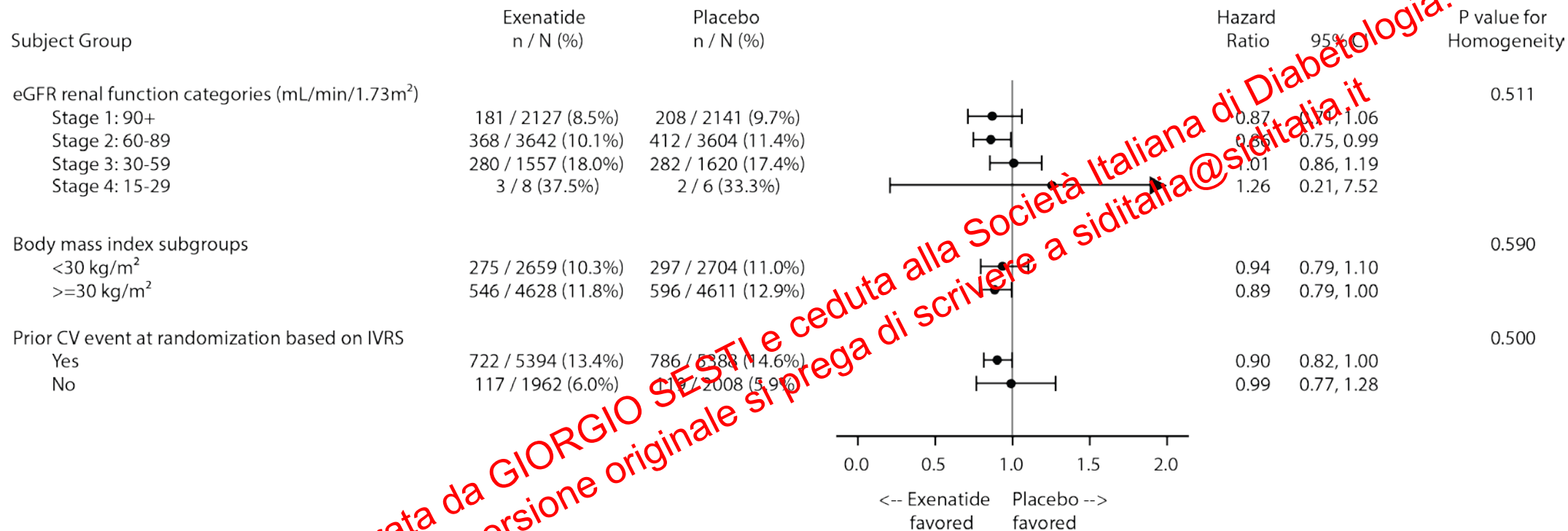
Prespecified Subgroup Analyses (Intention-to-Treat Population) (1)



Forest plot of primary endpoint by predefined patient subgroups

Primary Composite Cardiovascular Outcome

Prespecified Subgroup Analyses (Intention-to-Treat Population) (4)



Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Forest plot of primary endpoint by predefined patient subgroups

Quesiti sulla utilità

- 1. I risultati possono essere applicati nella pratica clinica? (in cosa i soggetti dello studio sono diversi dai tuoi pazienti?)**
- 2. Gli outcomes importanti sono stati tutti considerati? (se no, questo inficia l'interpretazione dello studio)**
- 3. I benefici controbilanciano i rischi e i costi? (molte ricerche non includono l'analisi costi-benefici, che potrebbe essere invece molto utile).**

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

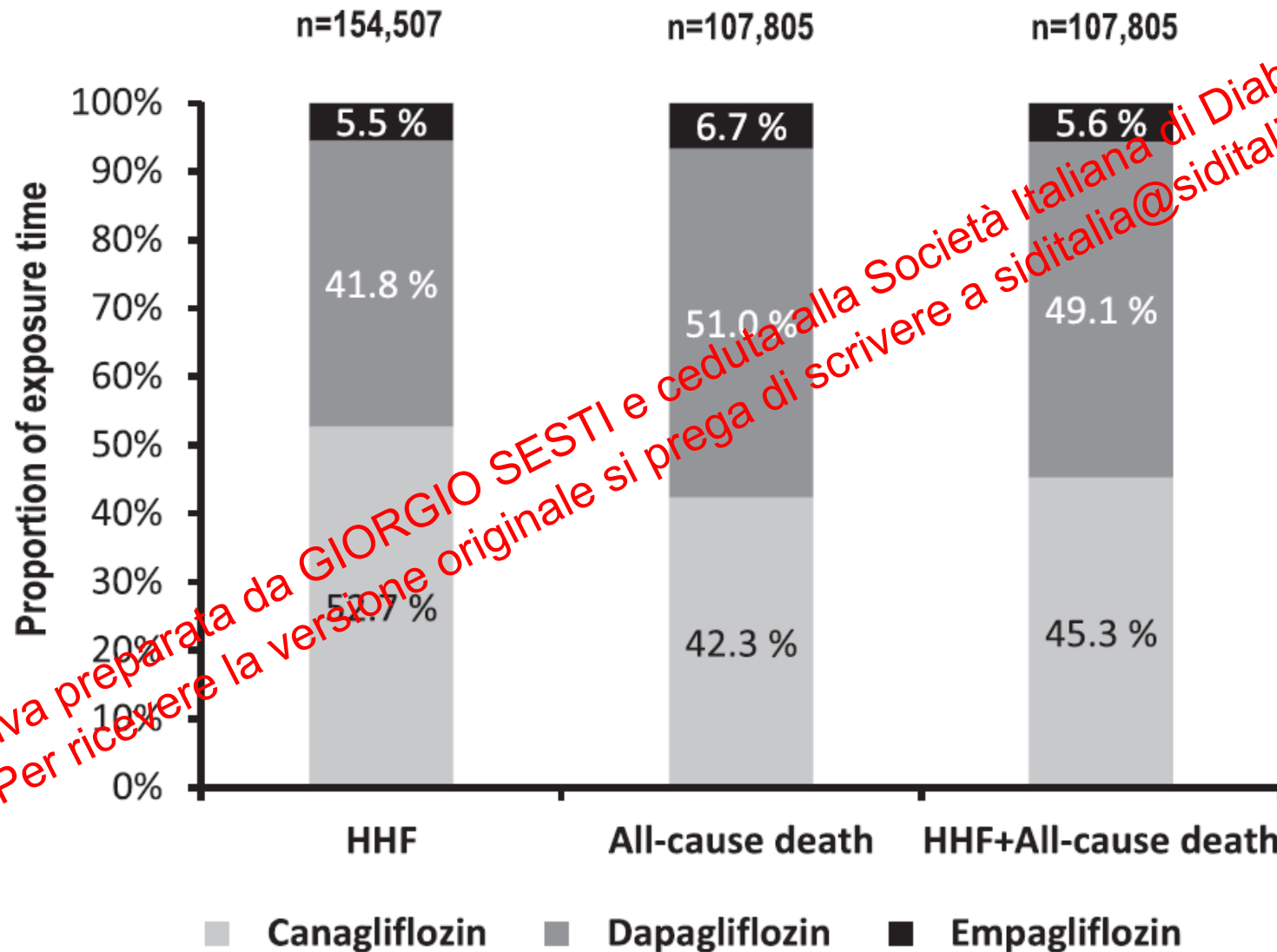
Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)



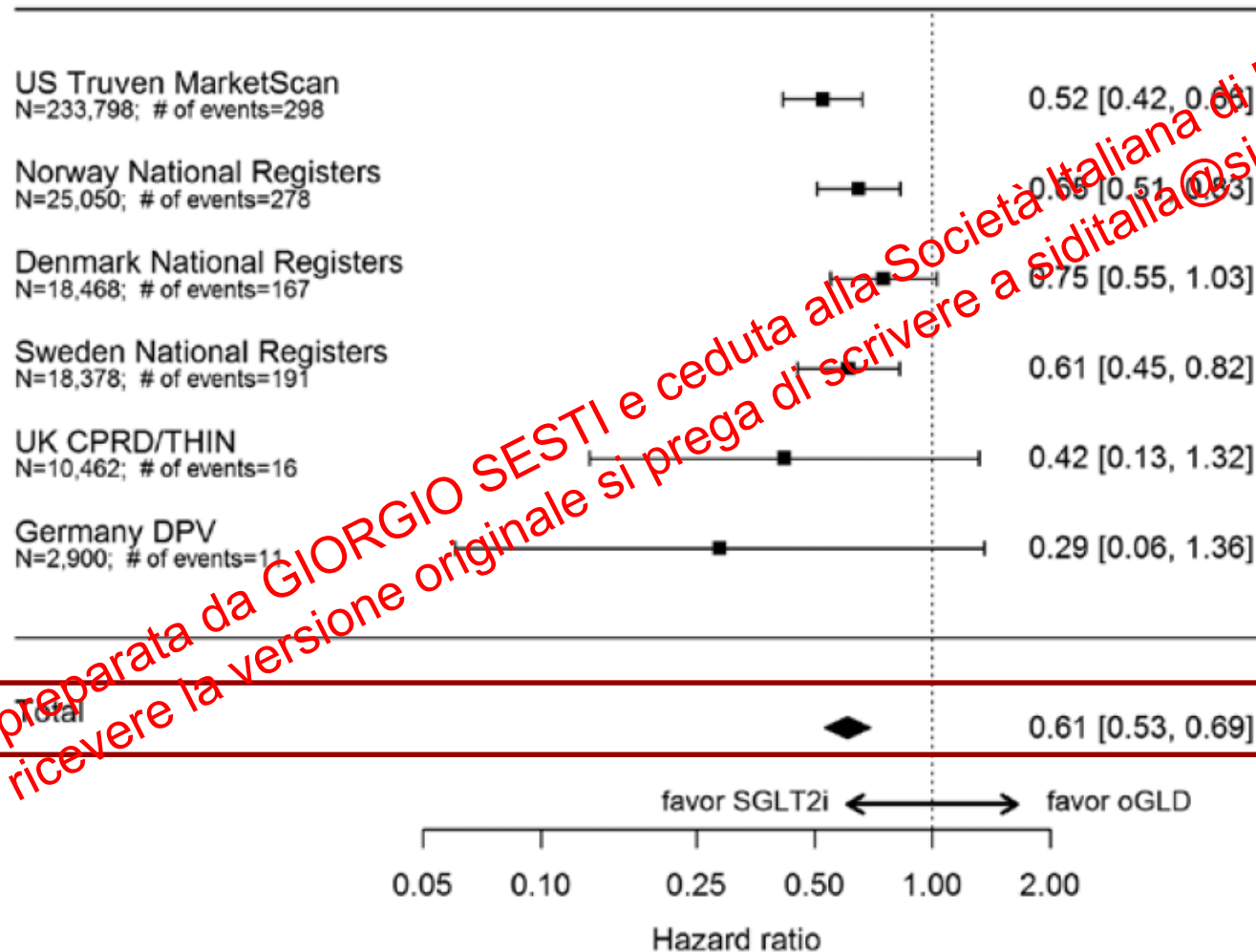
ORIGINAL RESEARCH
ARTICLE

Contribution of the SGLT-2 inhibitor class as a proportion of exposure time in the propensity-match cohorts



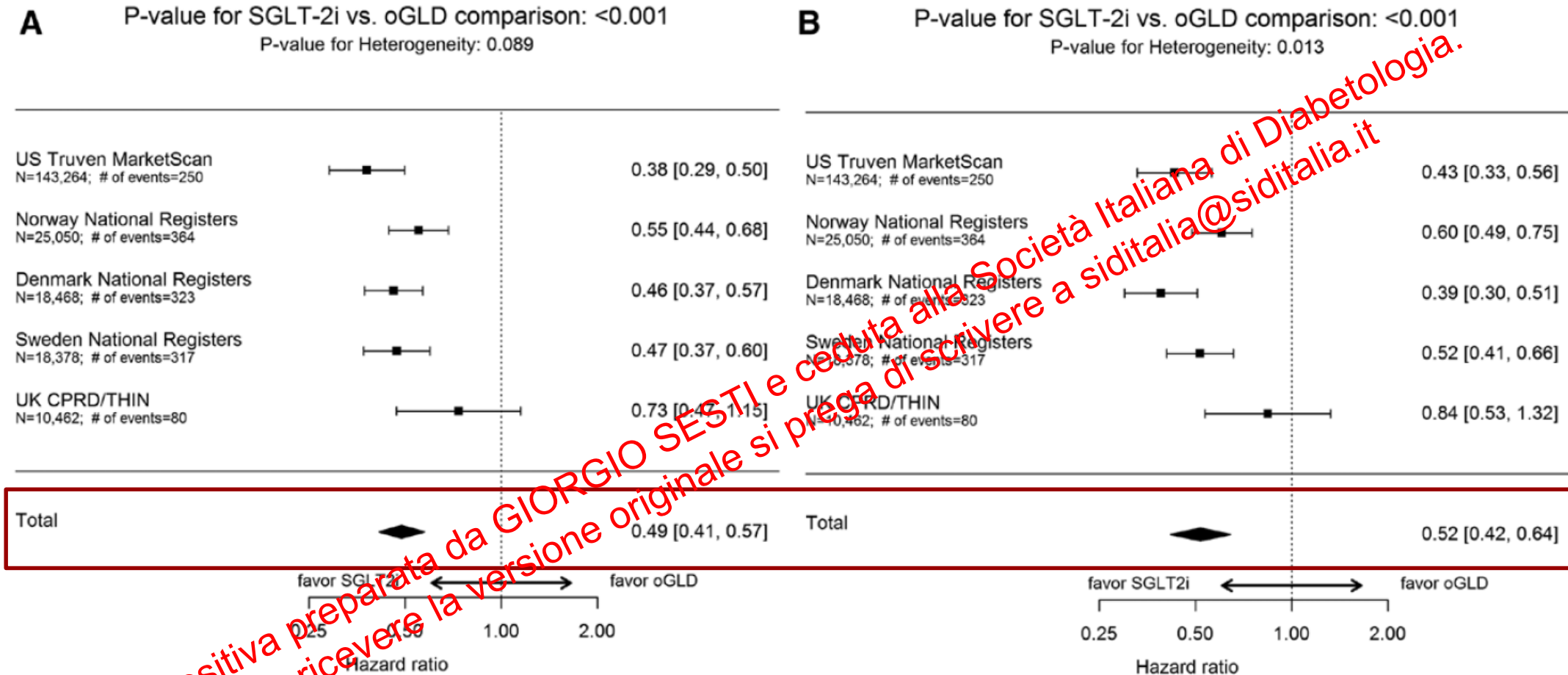
Hazard ratios and 95 % CI for the outcome of hospitalization for heart failure

P-value for SGLT-2i vs. oGLD comparison: <0.001
P-value for Heterogeneity: 0.440



Model adjusted for history of HF, age, sex, frailty, history of MI, history of atrial fibrillation, hypertension, obesity/BMI, duration of diabetes mellitus, ACE inhibitor or ARB use, β -blocker or α -blocker use, Ca²⁺ channel blocker use, loop diuretic use, thiazide diuretic use

Hazard ratios and 95 % CI for the outcome of all-cause death



A, All-cause death: on treatment, unadjusted.
B, All-cause death: on treatment, adjusted

Revisioni sistematiche / meta-analisi

- 1. Revisione sistematica:** metodo tecnico scientifico di esplorazione, valutazione critica, unione e analisi di informazioni da ricerche per trarre conclusioni sulla qualità degli studi e le variabili e esiti inclusi nello studio.
- 2. Meta-analisi:** processo statistico di sintesi di informazioni derivate da numerose ricerche sullo stesso tema, per ottenere una singola stima degli effetti di un intervento. Consiste nell'uso di metodi analitici statistici che riassumono i risultati di studi indipendenti tra loro fornendo stime precise.

Quesiti sulle revisioni sistematiche / meta-analisi

- 1. Gli autori hanno indicato i criteri di inclusione ed esclusione degli studi, considerando i pazienti, gli interventi utilizzati, gli outcomes riportati e la metodologia e il rischio di *publication bias*?**
- 2. Gli autori hanno considerato l'omogeneità o l'eterogeneità degli studi? (Spesso è utilizzato il χ^2 test di Thompson, 1995)**
- 3. Gli autori hanno cautamente utilizzato le comparazioni tra sottogruppi?**

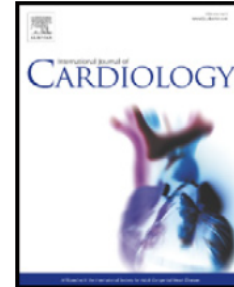
Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidi@siditalia.it



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials

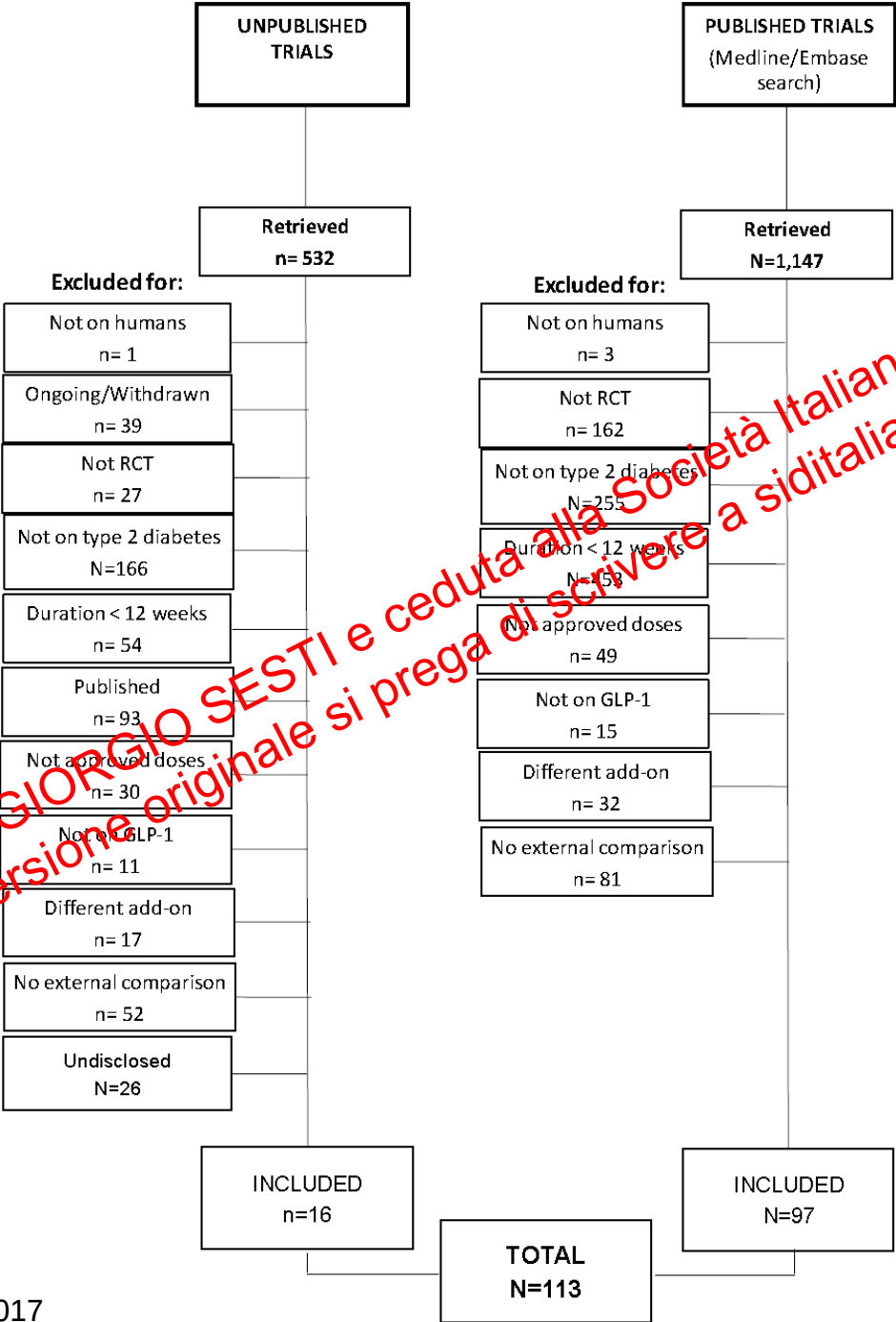
Matteo Monami^a, Stefania Zannoni^a, Laura Pala^a, Antonio Silverii^a, Francesco Andreozzi^b,
Giorgio Sesti^b, Edoardo Mannucci^{a,*}

^a Diabetology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi and University of Florence, Florence, Italy

^b Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro, Catanzaro, Italy

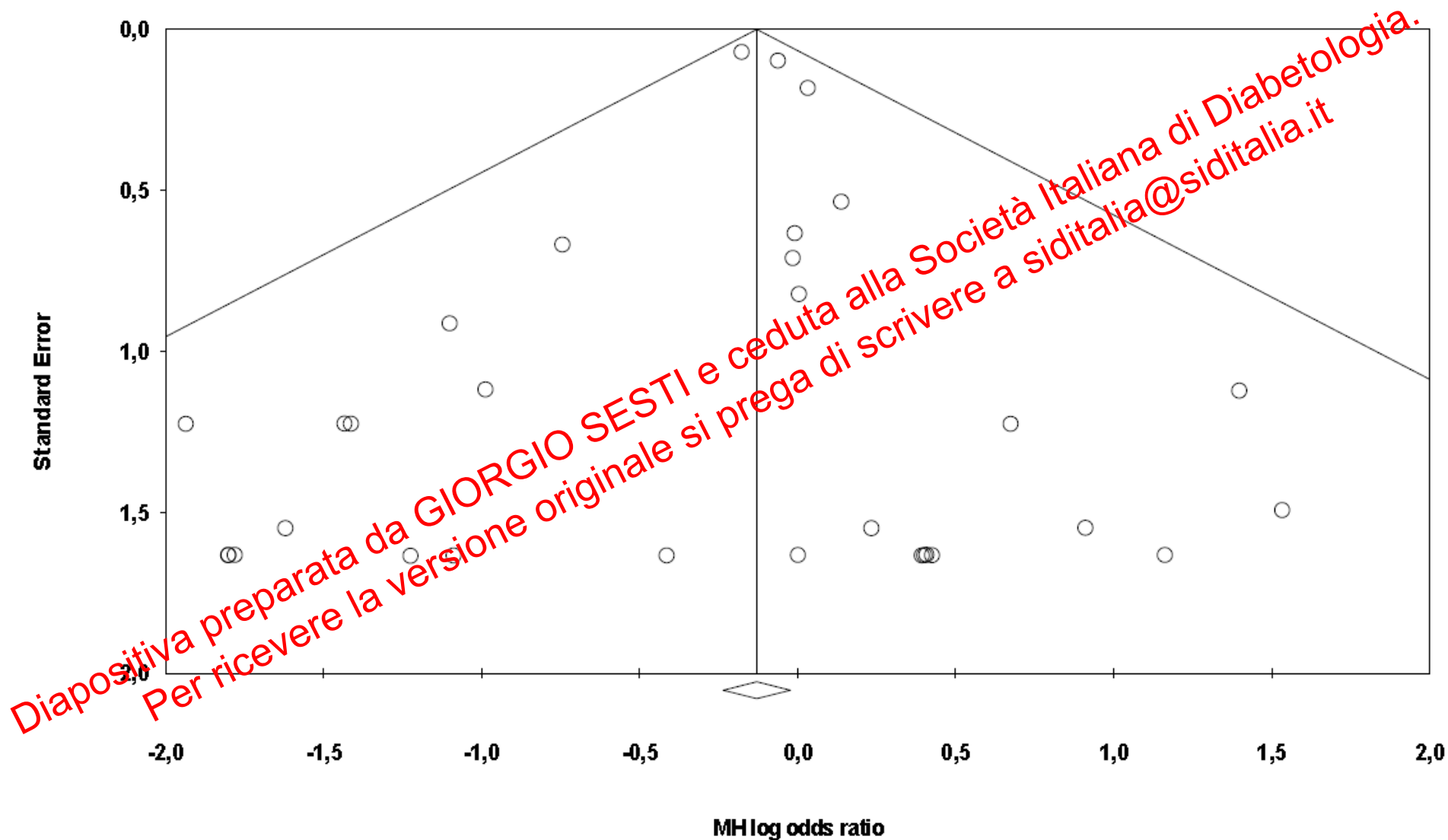


Trial flow summary

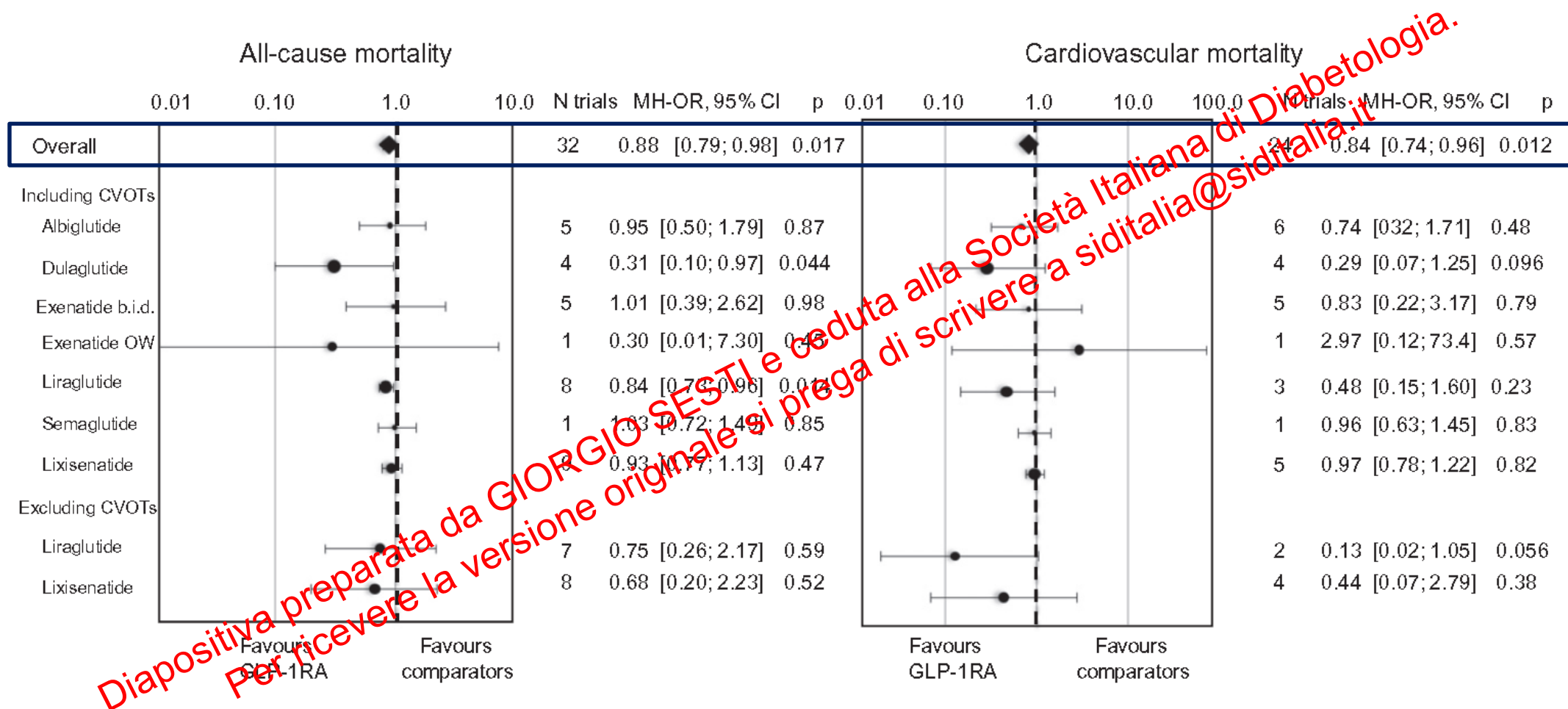


Diapositiva preparata da GIORGIO SESTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Funnel plot of standard error by Mantel-Haenzel log odds ratio for cardiovascular mortality



Mantel-Haenszel-OR for all-cause and cardiovascular mortality with 95 % CI with different molecules, considering all randomized clinical trials with and without cardiovascular endpoints



I^2 was <0.001 , suggesting no relevant heterogeneity