

ABSTRACT

Introduction

The volume of literature pertinent to healthcare is growing at an increasing rate with nearly one million articles on research involving human subjects are published each year. With the ever-increasing of published studies, scientists turn into systematic reviews and meta-analyses to summarize the evidence, using multiple related studies for a single research question. There are tens of thousands of systematic reviews already published, but their production is still increasing at a phenomenal rate. Even though systematic reviews have become a very popular type of research study that increased the scientific knowledge and inform clinical and policy decision making, their credibility is under threat as most appear to be either not useful or of uncertain utility. The problem is that the majority are unnecessary, inaccurate or misleading due to biases in the methodology and selective reporting of results, or they address questions that have no clinical value. The increase in the number of systematic reviews, along with escalating demand from policy makers for rapid reviews of research, has emerged an evolving scientific discipline, and a newer form of synthesis, umbrella reviews. An umbrella review is a new method that provide a comprehensive assessment of the body of information that is available on a given topic using the evidence from multiple systematic reviews and meta-analyses. This assessment is fundamental not only for understanding the reliability of an evidence-base but also serves as the foundation for clinical and public health recommendations.

Aims

Towards further expand the mapping and the critical evaluation of research evidence across published literature of clinical identities with a large impact on the perinatal epidemiology field, we aimed first to systematically appraise the evidence across published systematic reviews and meta-analyses on the risk factors and/or interventions for preeclampsia and

gestational diabetes, and second identify whether any interventions or fields of risk factors include epidemiological credible evidence.

Methods

In three separate umbrella reviews, all major electronic databases were searched using appropriate terms towards identifying eligible systematic reviews and meta-analyses examining associations between risk or protective factors for preeclampsia and gestational diabetes, respectively, and pharmacologic and non-pharmacologic interventions for preeclampsia prevention. For each meta-analysis we estimated the summary effect size by random-effects and fixed-effects models, the 95% confidence interval and the 95% prediction interval. We also assessed the between-study heterogeneity expressed by I^2 , evidence of small-study effects (large studies had significantly more conservative results than smaller studies) and evidence of excess significance bias (too many studies with statistically significant results). We further applied standardized methodological criteria to evaluate the epidemiological credibility of the statistically significant associations.

Results

Fifty-eight eligible meta-analyses of observational studies were identified providing data on 130 putative risk factors associated with preeclampsia. Sixty-five (50%) associations had nominally statistically significant findings at $P < 0.05$, while sixteen (12%) were significant at $P < 10^{-6}$. Sixty-five (50%) associations had large or very large heterogeneity. Evidence for small-study effects and excess significance bias was found in ten (8%) and twenty-six (20%) associations, respectively. Oocyte donation vs spontaneous conception was the only non-genetic risk factor that presented convincing evidence for an association with preeclampsia. Across the statistically significant genetic risk factors ($P < 0.05$), only PAI-1 4G/5G

polymorphism was supported with strong evidence for a contribution to the pathogenesis of preeclampsia.

Twenty-nine eligible meta-analyses of randomized controlled trials were identified, providing data on 57 pharmacologic and non-pharmacologic interventions for preeclampsia prevention. Twenty-four (42%) associations had nominally statistically significant findings at $P < 0.05$, while only 10 (18%) were significant at $P < 10^{-3}$ under the random-effects model. Sixteen (28%) associations had large or very large heterogeneity. Evidence of excess significance bias was found in 15 (26%) associations. After applying our classification criteria, the following three interventions were classified as Class I level of evidence including low dose aspirin ≤ 16 weeks of gestation for preterm preeclampsia, diet and nutrition counselling and dietary interventions. Twenty-one eligible meta-analyses of observational studies were identified, providing data on 43 putative risk factors associated with gestational diabetes mellitus (GDM). Thirty-eight (88%) associations had nominally statistically significant findings at $P < 0.05$, while only 14 (32%) were significant at $P < 10^{-6}$ under the random-effects model. Eighteen (42%) associations had large or very large heterogeneity. Evidence for small-study effects and excess significance bias was found in three (7%) and four (9%) associations, respectively. Only five risk factors presented convincing evidence for an association with GDM: vitamin D deficiency, low vs. normal BMI (cohort studies), BMI ~ 30 -35 kg/m² vs. normal BMI, BMI > 35 kg/m² vs. normal BMI, and hypothyroidism.

Conclusions

The results from this PhD thesis suggest that the evidence in the field of risk factors or interventions for preeclampsia and GDM, suffers from the presence of large between-study heterogeneity and statistical biases, that threaten their validity and hinder the identification of robust risk factors or interventions. Although a large proportion of meta-analyses reported nominally statistically significant associations, only a minority of these associations provided convincing

evidence without indications of bias. Oocyte donation vs spontaneous conception and PAI-1 4G/5G polymorphism (recessive model) show the strongest consistent evidence for a contribution to the pathogenesis of preeclampsia. Vitamin D deficiency, low vs. normal BMI, moderately and severely obese vs. normal weight, and hypothyroidism show the strongest consistent evidence for GDM development. These risk factors represent a starting point for further etiopathological research, improvement of the prediction of preeclampsia and GDM, and identification of the women at high risk. From the available interventions for preeclampsia prevention, early administration of low dose aspirin in women with preterm preeclampsia, diet and nutrition counselling and dietary interventions had the strongest epidemiologic evidence suggesting their effectiveness. We believe this evaluation of research evidence that includes a robust hierarchical classification of the published evidence and its interpretation can be used to inform decision-making to support clinicians, public health professionals, regulatory officials, and policymakers.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Ο όγκος της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με την υγεία αυξάνεται με εκπληκτικό ρυθμό, με περίπου ένα εκατομμύριο επιδημιολογικά άρθρα για τον άνθρωπο να δημοσιεύονται κάθε χρόνο. Λόγω των αυξανόμενων δημοσιευμένων μελετών, οι επιστήμονες στέφονται στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις για να συνοψίσουν τα δεδομένα, χρησιμοποιώντας πολλαπλές σχετικές μελέτες για μια συγκεκριμένη ερευνητική ερώτηση. Μέχρι σήμερα υπάρχουν δεκάδες χιλιάδες συστηματικές ανασκοπήσεις. Παρ' όλα αυτά η παραγωγή τους εξακολουθεί να αυξάνεται με εκπληκτικό ρυθμό. Αν και θεωρούνται ένα πολύ δημοφιλές είδος ερευνητικής μελέτης που αύξησε την επιστημονική γνώση και συνέβαλε στη λήψη κλινικών και πολιτικών αποφάσεων, η αξιοπιστία τους διακυβεύεται καθώς η πλειονότητα αυτών εμφανίζεται να είναι είτε μη χρήσιμη, είτε ασαφής. Το πρόβλημα είναι ότι η πλειοψηφία των συστηματικών ανασκοπήσεων είναι πλεονάζουσα, ανακριβής ή παραπλανητική εξαιτίας των μεροληψιών στη μεθοδολογία και της επιλεκτικής αναφοράς των αποτελεσμάτων ή επειδή εξετάζουν πεδία που δεν έχουν κλινική σημασία. Η αύξηση του αριθμού των συστηματικών ανασκοπήσεων, καθώς και η μεγάλη ζήτηση ερευνητικών ανασκοπήσεων από τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, έχουν αναδείξει ένα εξελισσόμενο επιστημονικό κλάδο, και μια νεότερη μορφή σύνθεσης της βιβλιογραφίας, «umbrella reviews». Αυτή η νέα μέθοδος παρέχει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση του συνόλου των πληροφοριών που είναι διαθέσιμα για ένα συγκεκριμένο θέμα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από πολλαπλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Η αξιολόγηση αυτή είναι θεμελιώδους σημασίας όχι μόνο για την κατανόηση της αξιοπιστίας μιας βάσης δεδομένων, αλλά και ως βάση για συστάσεις που αφορούν τη δημόσια υγεία.

Στόχοι

Προκειμένου να διευρυνθεί περαιτέρω η χαρτογράφηση και η κριτική αξιολόγηση δημοσιευμένων ερευνητικών στοιχείων σε κλινικά πεδία με μεγάλη επίδραση στην περιγεννητική επιδημιολογία, η παρούσα εργασία στοχεύει, πρώτον στη συστηματική αξιολόγηση των στοιχείων από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που εξετάζουν συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων κινδύνου και παρεμβάσεων για την προεκλαμψία και τον διαβήτη κύησης, και δεύτερον, να προσδιορίσει την επιδημιολογική εγκυρότητα των προτεινόμενων παρεμβάσεων ή των πεδίων παραγόντων κινδύνου.

Μέθοδοι

Σε τρεις ξεχωριστές ανασκοπήσεις (umbrella reviews), όλες οι σημαντικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων έχουν ερευνηθεί με τη χρήση κατάλληλων όρων έτσι ώστε να εντοπιστούν οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που αναφέρουν συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων κινδύνου για την προεκλαμψία και τον διαβήτη κύησης, και φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων για την πρόληψη της προεκλαμψίας, αντίστοιχα. Για κάθε μετα-ανάλυση εκτιμήσαμε το μέγεθος της επίδρασης της περίληψης του αποτελέσματος, τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και τα 95% διάστημα πρόβλεψης. Εκτιμήσαμε επίσης την ετερογένεια μεταξύ των μελετών που εκφράζεται από το I^2 , ενδείξεις επιδράσεων λόγω μικρής μελέτης (μεγάλες μελέτες είχαν στατιστικά σημαντικά πιο συντηρητικά αποτελέσματα σε σχέση με μικρότερες μελέτες) και υπέρμετρης μεροληψίας (συστηματικά σφάλματα). Τυποποιημένα μεθοδολογικά κριτήρια εφαρμόστηκαν έτσι ώστε να αξιολογηθεί η επιδημιολογική εγκυρότητα των στατιστικά σημαντικών στοιχείων.

Αποτελέσματα

Πενήντα οκτώ μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης εντοπίστηκαν, παρέχοντας δεδομένα για 130 υποτιθέμενους παράγοντες κινδύνου σε σχέση με την προεκλαμψία. Εξήντα πέντε

(50%) συσχετίσεις είχαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα ($P<0.05$), ενώ μόνο δεκαέξι (12%) ήταν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας $P<10^{-6}$. Εξήντα πέντε (50%) συσχετίσεις είχαν μεγάλη ή πολύ μεγάλη ετερογένεια. Ενδείξεις επιδράσεων λόγω μικρής μελέτης και υπέρμετρης μεροληψίας εντοπίστηκαν σε δέκα (8%) και είκοσι έξι (20%) συσχετίσεις, αντίστοιχα. Η δωρεά ωοκυττάρων έναντι της φυσιολογικής σύλληψης ήταν ο μόνος μη-γενετικός παράγοντας κινδύνου που παρουσίασε πειστικές αποδείξεις σε σχέση με την προεκλαμψία. Ανάμεσα στους στατιστικά σημαντικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου ($P<0.05$), μόνο ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G (recessive model) παρουσίασε ισχυρές ενδείξεις για συμβολή στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

Είκοσι εννέα μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών εντοπίστηκαν, παρέχοντας δεδομένα για 57 φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Είκοσι τέσσερις (42%) παρεμβάσεις είχαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα ($P<0.05$), ενώ μόνο 10 (18%) ήταν στατιστικά σημαντικά στο επίπεδο σημαντικότητας $P<10^{-3}$. Δεκαέξι (28%) συσχετίσεις είχαν μεγάλη ή πολύ μεγάλη ετερογένεια. Ενδείξεις υπέρμετρης μεροληψίας εντοπίστηκαν σε 15 (26%) παρεμβάσεις. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ταξινόμησης, τρεις παρεμβάσεις ταξινομήθηκαν στην “Κατηγορία Ι” σύμφωνα με την επιδημιολογική τους εγκυρότητα: χαμηλή δόση ασπιρίνης <16 εβδομάδες κύησης για πρόωρη προεκλαμψία, διαιτητική συμβουλευτική και διαιτητικές παρεμβάσεις.

Είκοσι μία μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης εντοπίστηκαν, παρέχοντας δεδομένα για 43 υποτιθέμενους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον διαβήτη κύησης. Τριάντα οκτώ (88%) παράγοντες κινδύνου είχαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα ($P<0.05$), ενώ μόνο 14 (32%) ήταν στατιστικά σημαντικοί σε επίπεδο σημαντικότητας $P<10^{-6}$. Δεκαοκτώ (42%) παράγοντες κινδύνου είχαν μεγάλη ή πολύ μεγάλη ετερογένεια. Ενδείξεις επιδράσεων λόγω μικρής μελέτης και υπέρμετρης μεροληψίας εντοπίστηκαν σε τρεις (7%) και τέσσερις (9%) συσχετίσεις, αντίστοιχα. Μόνο πέντε παράγοντες κινδύνου παρουσίασαν πειστικές αποδείξεις

για συσχέτιση με τον διαβήτη κύησης: ανεπάρκεια βιταμίνης D, χαμηλό σε σχέση με φυσιολογικό ΔΜΣ (μελέτες κοόρτης), ΔΜΣ ~ 30-35 kg/m² έναντι κανονικού ΔΜΣ, ΔΜΣ > 35 kg/m² έναντι φυσιολογικού, και υποθυρεοειδισμός.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα αυτής της διδακτορική διατριβής υποδηλώνουν ότι τα ερευνητικά στοιχεία στον τομέα των παραγόντων κινδύνου ή παρεμβάσεων για την προεκλαμψία και τον διαβήτη κύησης πάσχουν από την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών, όπως και στατιστικών σφαλμάτων που απειλούν την εγκυρότητά τους και εμποδίζουν τον εντοπισμό ισχυρών παραγόντων κινδύνου ή παρεμβάσεων. Αν και σε ένα μεγάλο ποσοστό των μετα-αναλύσεων εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, μόνο η μειοψηφία αυτών ήταν πειστικές χωρίς ενδείξεις προκατάληψης. Η δωρεά ωοκυττάρων έναντι της φυσιολογικής σύλληψης και ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G (recessive model) παρουσιάζουν τα ισχυρότερα πειστικά στοιχεία στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, ο χαμηλός σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ΔΜΣ, μετρίως και σοβαρή παχυσαρκία έναντι του φυσιολογικού βάρους και ο υποθυρεοειδισμός παρουσιάζουν τα ισχυρότερα πειστικά στοιχεία για την ανάπτυξη του διαβήτη κύησης. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν ένα σημείο εκκίνησης για περαιτέρω αιτιοπαθολογική έρευνα, για τη βελτίωση της πρόβλεψης της προεκλαμψίας και του διαβήτη κύησης, καθώς και για την αναγνώριση των γυναικών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Από τις διαθέσιμες παρεμβάσεις για πρόληψη της προεκλαμψίας, η έγκαιρη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε γυναίκες με πρόωρη προεκλαμψία, η διαιτητική συμβουλευτική και διαιτητικές παρεμβάσεις είχαν τα ισχυρότερα επιδημιολογικά στοιχεία που υποδηλώνουν την αποτελεσματικότητά τους. Πιστεύουμε ότι αυτή η αξιολόγηση των ερευνητικών στοιχείων που περιλαμβάνει μια ισχυρή ιεραρχική ταξινόμηση των δημοσιευμένων τεκμηρίων και της ερμηνείας τους, μπορεί να συμβάλει στη λήψη αποφάσεων

για την υποστήριξη των κλινικών ιατρών, των επαγγελματιών στη δημόσια υγεία, των ρυθμιστικών αρχών, και των υπευθύνων χάραξης πολιτικής.