

메타분석

이 영 호

고려대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

Meta-analysis

Young Ho Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Meta-analysis is a statistical tool for combining the results of different studies on the same topic, providing a precise estimate of the effect size and increasing statistical strength, which is particularly important when the strength of the primary study is limited because of a small sample size. Properly conducted meta-analysis provides an invaluable link between past and future studies by quantitatively synthesizing evidence while minimizing bias. Recently, because studies on meta-analysis have been published increasingly, there is a need for rheumatologists to understand meta-analysis. In order to help rheumatologists in use of a meta-analysis, the author describes the basic steps in statistical analysis of a meta-analysis: 1) search for presence of between-study heterogeneity, 2) performing statistical analysis of meta-analysis, 3) checking publication bias, 4) search for causes of heterogeneity, and 5) interpreting and presenting meta-analysis results. (*J Rheum Dis* 2015;22:4-9)

Key Words. Meta-analysis, Statistical analysis

서 론

의학연구의 발달로 매년 많은 연구논문들이 발표되고 있으나 개별연구에서는 통계 검정력이 낮아서 일관성 없는 결과를 보이는 경우가 많다. 동일한 주제에 대한 많은 연구들이 있으나 결과들이 일치하지 않거나 상이한 차이를 보이는 경우가 많아서 같은 주제에 대한 연구결과들을 통합하여 분석할 필요가 생기게 되었다. 메타분석은 같은 주제에 대한 독립적인 개별연구결과들을 통계적으로 통합하여 객관적으로 분석하는 연구방법이다[1]. 메타라는 단어는 나중에(after)라는 의미로 일차적인 연구 이후에 이런 연구들을 분석하므로 연구들의 연구(study of studies)라고 할 수 있다. 메타분석은 각각의 연구결과들을 가중평균 요약추정치로 결합하여 연구 대상수를 증가시켜서 통계검정력과 정확도를 높이고, 개별연구의 한계를 극복하여 일반

적, 포괄적, 객관적인 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다[2,3]. 연구논문발표의 증가와 더불어 메타분석에 대한 연구도 매년 꾸준히 증가하고 있으며 류마티스질환을 포함한 다양한 의학연구에서 유용하게 적용되고 활용이 증가되고 있다.

본 종설에서는 메타분석의 방법, 장점 및 제한점 등에 대해 기술하여 메타분석을 이해하는 데 도움을 주고자 한다.

본 론

메타분석 과정

메타분석은 일반적으로 1) 연구주제선정, 2) 문헌검색, 3) 논문선택 및 논문의 질 평가, 4) 논문들 간의 효과크기(effect size)의 이질성(between-study heterogeneity) 검사, 5) 고정효과모델(fixed effect model) 또는 변량효과모델(random effect model)을 이용한 메타분석, 6) 출판편

Received : December 3, 2014, **Accepted :** December 18, 2014

Corresponding to : Young Ho Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea. E-mail : lyhcggh@korea.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

견(publication bias) 조사, 7) 이질성 원인검사, 8) 제한점과 장점을 포함한 결과해석 및 논문발표의 절차를 거쳐서 시행된다(Table 1)[1].

1) 이질성 검사

효과크기란 여러 연구들을 비교하거나 종합하고자 할 때 중재 또는 치료효과의 크기를 서로 비교해 볼 수 있는 동일한 척도로 정의된다[4]. 동일한 주제에 대한 논문들의 효과크기(odds ratio [OR], relative risk [RR] 등)가 논문

들 간에 의미 있는 차이가 있을 수 있다. 연구 결과들 간에 의미 있는 차이가 있는 경우(이질성이 있을 때)와 없을 때(연구결과들이 동질일 때)의 메타분석 방법은 다르게 적용된다[1]. 따라서 연구결과들 간의 이질성의 존재와 정도를 검사하는 것이 중요하다.

이질성 검사는 각 연구들의 효과크기가 산출된 효과크기 값으로부터 얼마나 멀리 떨어져 있는지를 검정하는 방법으로 카이제곱 검정인 Cochran Q-검사를 이용한다[5]. Cochran Q-검사는 통계 검정력이 약해서 의미 있는 p-수치를 0.05가 아니라 0.1을 기준으로 한다[6]. 따라서 Cochran Q-검사의 p-수치가 0.1보다 작을 때 연구 간 효과크기의 이질성이 존재하는 것으로 간주한다.

연구 간 이질성을 정량적으로 분석하는 방법으로 I^2 통계량이 개발되어 사용되고 있다[7]. I^2 통계량은 연구의 수나 효과크기의 종류에 영향을 받지 않고 이질성을 정량적으로 표시하며 $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ (Q =Cochran Q 이질성 값, df =degree of freedom)로 계산된다(Table 2). I^2 가 0%인 경우는 이질성이 없는 상태이고 I^2 가 클수록 이질성은 증가한다. I^2 의 25%, 50%, 75%를 각각 저, 중, 고의 이질성으로 분류한다(Table 2)[6-8].

Table 1. Process of statistical analysis of meta-analysis

1. Search for presence of between-study heterogeneity: Cochran Q test, I^2
2. Performing meta-analysis: fixed or random effect model, forrest plot
3. Checking publication bias: funnel plot, Egger's regression test
4. Search for causes of heterogeneity: subgroup analysis, sensitivity analysis, meta-regression
5. Interpreting and presenting meta-analysis result

Table 2. Meta-analysis of the associations between the FCRL3-169 C/T polymorphism and rheumatoid arthritis

Polymorphism	Population	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			OR	95% CI	p-value	Model	p-value	I^2
FCRL3 C vs. T	Overall	17	1.046	0.997~1.098	0.068	R	0.084	34.1
	European	9	1.012	0.962~1.065	0.643	F	0.128	36.2
	Asian	7	1.101	1.035~1.171	0.002	F	0.314	15.1
	Japanese	3	1.124	1.029~1.227	0.009	F	0.266	24.5
	Non-Japanese	4	1.080	0.990~1.177	0.082	F	0.260	25.2
CC vs. CT+TT (recessive)	Overall	17	1.069	0.977~1.170	0.146	R	0.052	38.8
	European	9	1.004	0.883~1.141	0.955	R	0.040	50.5
	Asian	7	1.138	1.014~1.277	0.028	F	0.418	0.75
	Japanese	3	1.216	1.027~1.438	0.023	F	0.469	0
	Non-Japanese	4	1.074	0.917~1.258	0.375	F	0.330	12.4
CC+CT vs. TT (dominant)	Overall	17	1.056	0.996~1.119	0.066	F	0.328	10.7
	European	9	1.019	0.941~1.102	0.647	F	0.641	0
	Asian	7	1.134	1.037~1.241	0.006	F	0.449	0
	Japanese	3	1.144	1.006~1.300	0.040	F	0.264	24.8
	Non-Japanese	4	1.125	0.992~1.276	0.067	F	0.379	2.68
CC vs. TT	Overall	17	1.100	1.017~1.190	0.018	F	0.105	31.4
	European	9	1.032	0.931~1.144	0.549	F	0.129	36.1
	Asian	7	1.208	1.063~1.373	0.004	F	0.300	16.9
	Japanese	3	1.282	1.064~1.544	0.009	F	0.274	22.7
	Non-Japanese	4	1.146	0.961~1.366	0.129	F	0.272	23.1
CC vs. CT	Overall	17	1.052	0.960~1.154	0.275	R	0.084	34.0
	European	9	1.008	0.918~1.106	0.872	R	0.064	45.7
	Asian	7	1.092	0.967~1.234	0.157	F	0.575	0
	Japanese	3	1.174	0.983~1.401	0.077	F	0.666	0
	Non-Japanese	4	1.024	0.865~1.211	0.785	F	0.472	0

CI: confidence interval, F: fixed effect model, FCRL3: Fc receptor-like 3, OR: odds ratio, R: random effect model.

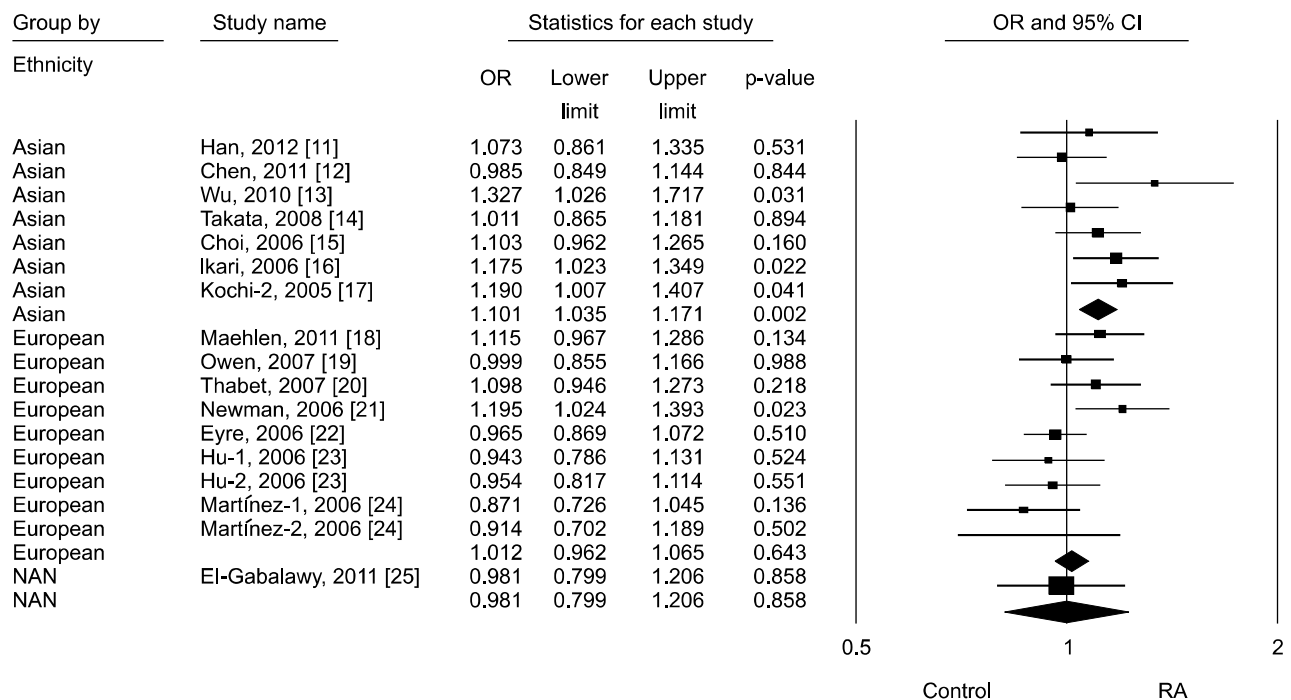


Figure 1. Forrest plot of odds ratios (ORs) and 95% confidence interval (CIs) of individual studies and pooled data for the association between the C allele of the Fc receptor-like 3-169 C/T polymorphism and rheumatoid arthritis (RA) in each ethnic group. NAN: North American Native.

2) 메타분석의 통계분석

메타분석은 개별연구의 요약추정치를 계산하며, 많은 정보를 제공하는 개별 연구에 더 많은 가중치를 부여한다 [1]. 일반적으로 가중치는 표본크기가 사용되며, 사건발생률, 분산의 역수 등이 사용되기도 한다. 대규모의 연구는 작은 규모의 연구에 비해 우연한 차이로 인한 영향을 덜 받기 때문에 대규모 연구에 상대적으로 더 많은 가중치를 부여하는 것이다.

메타분석의 통계적 모델로는 고정효과모델과 변량효과 모델이 있다[9]. 고정효과모델은 모든 연구의 효과크기가 유사하다고 가정한다. 각각의 연구는 같은 모집단에서 얻어졌다는 동질성을 가정하며, 각 연구 결과가 서로 상이한 것은 표본추출에서 생기는 표본 간의 변동 때문이라고 가정하므로, 연구 간의 차이는 없으며 단지 연구 내 변이만을 반영한다[9]. 변량효과모델은 모든 연구의 효과크기가 다르다고 가정하여 각 연구가 가정하는 실제효과크기는 각 연구별로 상이할 수 있으므로 연구 내 변이뿐만 아니라 연구 간의 차이를 모두 반영한 가중치를 사용하여 분석하는 모델이다[10]. 고정효과모델에서는 연구결과의 가중치는 분산의 역수, 즉 대상수에 따라 비례하여 많은 대상수를 포함하여 얻은 연구결과는 적은 수를 대상으로 한 연구 결과에 비해 메타분석에 더 많이 반영된다.

반면에 변량효과모델에서는 대상수뿐만 아니라 연구 간의 효과크기 차이도 가중치에 반영되므로 효과크기가 다른 연구들과 비교하여 현저히 차이가 있는 경우에 메타분

석에 적게 반영된다. 변량효과모델은 연구들 간에 변동을 인정하기 때문에 결합추정치에 대해서 고정효과모델에 비해 더 넓은 신뢰구간을 보이며, 소규모 연구에 상대적으로 더 많은 가중치를 부여한다. 만약 연구 간 이질성이 없다면 고정효과모델이나 변량효과모델의 결과들 사이에 차이가 나지 않으나 연구 간 이질성이 있으면 두 모델로부터 나온 결과들이 차이가 있으므로 이때에는 연구 간 이질성을 반영하여 분석하는 변량효과모델을 사용해야 한다 (Table 2)[6,8].

이분형자료에 대한 메타분석을 위해서는 일반적으로 각 군별 전체대상자 수와 사건발생 수가 필요하며, 요약통계량으로는 OR, RR, risk difference 등이 사용된다. 연속형 자료의 메타분석을 위해서는 일반적으로 각 군의 대상자 수, 측정변수의 평균값 및 표준편차가 필요하다. 효과추정치는 모든 연구에서 동일한 척도를 사용한 경우에 평균차이(mean difference, MD)를 사용하고, 연구마다 다른 척도를 사용하였을 경우에 표준화된 평균차이(standardized mean difference, SMD)를 사용한다. SMD는 각 군 간의 평균값 차이를 전체참여자 결과의 표준편차로 나누어 (MD/pooled standard deviation) 구한다. 메타분석 결과를 요약해서 제시하는 방법으로 숲그림(forest plot)이 사용된다. 이 그림은 각 연구들의 효과크기에 대한 추정치 및 신뢰구간, 그리고 메타분석 결합추정치와 그 신뢰구간을 하나의 그림으로 표시해서 보여준다(Figure 1)[6,11-26].

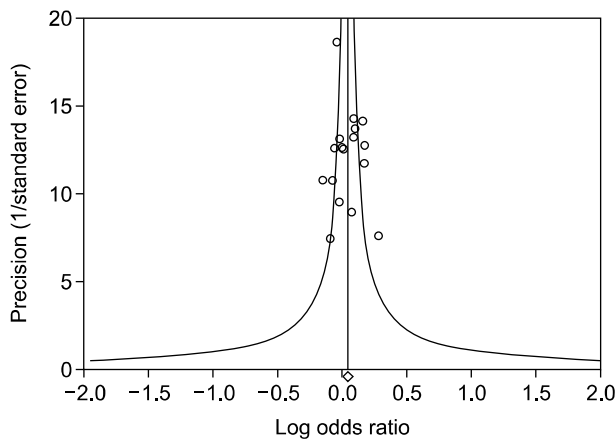


Figure 2. Funnel plot of studies regarding the association between the Fc receptor-like 3-169 C allele and rheumatoid arthritis showed no evidence of asymmetry and Egger's regression test showed no significant p-value (Egger's regression test p-value=0.863), indicating no evidence of publication bias in the meta-analysis.

3) 출판편견조사

출판편견이란 의미 있는 결과를 보이는 논문이 그렇지 않은 논문보다 쉽게 그리고 빨리 논문으로 출판되는 경향으로 인해 발생하는 오류로[27], 메타분석은 출판된 논문을 대상으로 분석하기 때문에 이러한 출판편견이 메타분석 결과에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 메타분석과정에서 출판편견이 있는지에 대한 조사가 필요하다.

출판편견은 x축을 효과크기로, y축을 정밀도(샘플수나 OR의 표준오차 등)로 하는 깔대기 점도표(funnel plot)를 그려서 검사한다(Figure 2)[9,28]. 대상수가 적은 연구는 정확도가 떨어지므로 다양한 효과크기를 나타내고, 많은 대상수의 연구는 정확도가 높아 효과크기의 범위가 작아서 출판편견이 없으면 깔대기 모양이 대칭이 된다. 출판편견이 있는 경우에는 비대칭성의 깔대기 모양을 보여 출판편견 존재를 판정한다(Figure 2). 깔대기 점도표의 단점은 대칭판정이 주관적이라는 것과 깔대기 모양이 되려면 다양한 대상수의 많은 연구가 있어야 한다는 것이다. 보완적인 방법으로 통계적인 방법을 사용한 Egger 등[28]이 개발한 회귀검사를 사용하여 깔때기 모양의 대칭성을 p-수치로 나타내기도 하므로 깔대기 점도표방법과 보완적으로 사용할 수 있다.

4) 이질성 원인 검사

의미 있는 연구 간 이질성이 있는 경우에는 이질성의 원인을 찾아야 하며, 하위군 분석(subgroup analysis), 민감도 분석(sensitivity analysis), 또는 메타회귀분석(meta-regression) 등의 방법이 사용된다[29,30]. 하위군 분석에서는 메타분석 효과추정치에 영향을 미칠 만한 환자군이나 연구방법의 특성과 같은 요인에 따라 대상 연구들을 동질적인

세부집단으로 분류해서 분석하는 것을 말한다(Table 1).

민감도 검사란 어떤 변수에 따라 메타분석결과가 변하는지에 대해서 검사하는 방법으로 분석하는 변수에 따라 메타분석결과가 민감하지 않다면 이 결과는 더 신뢰할만한 결과를 보여주는 것이다. 예를 들어 인종에 따라 하위군 분석을 하였을 때 메타분석 결과가 변하는지, 또는 제일 크거나 작은 효과크기를 보이는 연구를 제외했을 때 메타분석 결과가 변하는지를 확인하는 것이다(Table 1). 메타회귀분석은 결과변수(outcome variable)에 하나 이상의 설명변수(explanatory variables)가 미치는 영향을 회귀분석하는 것으로, 결과변수에는 효과크기, 설명변수에는 효과크기에 영향을 미칠 수 있는 연구들의 특성이 사용된다[30].

5) 결과해석 및 논문발표

이와 같은 방법을 통해서 나온 메타분석 결과를 분석 및 해석하여 발표한다. 메타분석은 후향적 연구이고 다양한 기존의 연구를 포함하므로 출판편견 및 연구 간 이질성으로 인한 오류가 메타분석 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 메타분석 결과해석 시 이런 제한점을 고려해야 한다. 따라서 이에 대한 분석이 필요하며 결과해석 시 이에 대한 주의 및 언급이 필요하다. 메타분석 결과의 제한점을 포함하여 해석하여 기술하고 메타분석 결과를 바탕으로 향후 새로운 가설과 연구방향을 제시할 수 있다. 논문작성 시 메타분석 및 체계적 고찰 출판 가이드라인인 preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) 가이드라인을 따르는 것이 바람직하다[31].

메타분석의 제한점 및 장점

메타분석의 제한점으로 다음과 같은 사항들이 언급되고 있다[3,32,33]. 1) 출판편견 등의 오류를 포함하여 메타분석 연구결과에 영향을 미칠 수 있다[27]. 2) 기존의 연구들을 대상으로 하는 연구이므로 기존연구의 질에 영향을 받는다(gabage in, gabage out). 3) 이질적인 연구들을 단순히 묶어서 분석하는 경향이 있어서 마치 사과와 배를 섞어서 연구하는 방법이라는 비판이 있다(mixing apples with oranges)[34]. 이런 제한점들을 극복하기 위해 출판편견 유무를 확인하고 가능한 오류를 줄이기 위한 노력이 필요하다. 또한 양질의 연구를 포함시키며 연구의 질이 낮은 논문이 포함된 경우에는 따로 논문의 질에 따른 하위군 분석을 하고 연구결과를 비판적으로 해석해야 한다. 과일의 특성을 연구하는 것이라면 사과와 배를 섞어서 분석하는 것이 도움이 될 수 있으며, 사과와 배 그룹을 각각 나누어 민감도 검사 등을 통해 단점을 보완해야 한다.

이러한 비평에도 불구하고 메타분석은 다음과 같은 많은 장점들을 가지고 있다[3,33]. 1) 메타분석은 효과크기 및 효과크기의 불확실성을 정량적으로 측정한다. 2) 연구대상 수를 증가시켜 통계검정력과 정밀도가 증가하여, 소규모 연구에서 뚜렷하지 않았던 결과를 보다 정확히 분석할

수 있다. 3) 연구 간의 이질성의 이유를 밝히고, 포괄적이고 거시적이고 일반적이며 객관적인 결과를 얻어서 개별 연구결과들간의 논란을 해결할 수 있다. 4) 통합된 결과를 기반으로 새로운 가설을 제공할 수 있다.

결론

메타분석은 같은 주제에 대한 개별적인 연구결과들을 통합하여 객관적으로 분석하는 통계적인 연구방법으로 근거 중심의학에서 중요한 역할을 한다. 오류를 최소화하고 적절히 수행된 메타분석은 통계검정력과 연구결과들의 정밀도를 증가시키고 개별 연구결과들을 정량적으로 통합하여 거시적이고 일반적인 결과를 도출하여 개별연구들 간의 논란을 해결할 수 있으며, 새로운 가설을 제시할 수 있어서 류마티스질환 연구에서 중요한 연구방법으로 활용될 수 있다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
2. Egger M, Smith GD. Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ* 1997;315:1371-4.
3. Noble JH Jr. Meta-analysis: Methods, strengths, weaknesses, and political uses. *J Lab Clin Med* 2006;147:7-20.
4. Kelley K, Preacher KJ. On effect size. *Psychol Methods* 2012;17:137-52.
5. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2:121-45.
6. Fleiss JL. Analysis of data from multiclinic trials. *Control Clin Trials* 1986;7:267-75.
7. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
8. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Fc receptor-like 3 -169 C/T polymorphism and RA susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010;30:947-53.
9. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Method* 2010;1:97-111.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
11. Han SW, Sa KH, Kim SI, Lee SI, Park YW, Lee SS, et al. FCRL3 gene polymorphisms contribute to the radiographic severity rather than susceptibility of rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2012;73:537-42.
12. Chen JY, Wang CM, Wu YJ, Kuo SN, Shiu CF, Chang SW, et al. Disease phenotypes and gender association of FCRL3 single-nucleotide polymorphism -169T/C in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:264-70.
13. Wu H, Yang LH, Zuo J, Liang YL, Li PQ, Liu W, et al. Fc receptor-like 3 gene polymorphisms confer susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Hum Immunol* 2010;71:1203-8.
14. Takata Y, Inoue H, Sato A, Tsugawa K, Miyatake K, Hamada D, et al. Replication of reported genetic associations of PADI4, FCRL3, SLC22A4 and RUNX1 genes with rheumatoid arthritis: results of an independent Japanese population and evidence from meta-analysis of East Asian studies. *J Hum Genet* 2008;53:163-73.
15. Choi CB, Kang CP, Seong SS, Bae SC, Kang C. The -169C/T polymorphism in FCRL3 is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus in a case-control study of Koreans. *Arthritis Rheum* 2006;54:3838-41.
16. Ikari K, Momohara S, Nakamura T, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, et al. Supportive evidence for a genetic association of the FCRL3 promoter polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:671-3.
17. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 2005;37:478-85.
18. Maehlen MT, Nordang GB, Syversen SW, van der Heijde DM, Kvien TK, Uhlig T, et al. FCRL3 -169C/C genotype is associated with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis and with radiographic progression. *J Rheumatol* 2011;38:2329-35.
19. Owen CJ, Kelly H, Eden JA, Merriman ME, Pearce SH, Merriman TR. Analysis of the Fc receptor-like-3 (FCRL3) locus in Caucasians with autoimmune disorders suggests a complex pattern of disease association. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1106-11.
20. Thabet MM, Wesoly J, Slagboom PE, Toes RE, Huizinga TW. FCRL3 promoter 169 CC homozygosity is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in Dutch Caucasians. *Ann Rheum Dis* 2007;66:803-6.
21. Newman WG, Zhang Q, Liu X, Walker E, Ternan H, Owen J, et al. Rheumatoid arthritis association with the FCRL3 -169C polymorphism is restricted to PTPN22 1858T-homozygous individuals in a Canadian population. *Arthritis Rheum* 2006;54:3820-7.
22. Eyre S, Bowes J, Potter C, Worthington J, Barton A. Association of the FCRL3 gene with rheumatoid arthritis: a further example of population specificity? *Arthritis Res Ther* 2006;8:R117.
23. Hu X, Chang M, Saiki RK, Cargill MA, Begovich AB, Ardlie KG, et al. The functional -169T-->C single-nucleotide polymorphism in FCRL3 is not associated with rheumatoid arthritis in white North Americans. *Arthritis Rheum* 2006;54:1022-5.
24. Martínez A, Sánchez E, Valdivia A, Orozco G, López-Nevot MA, Pascual-Salcedo D, et al. Epistatic interaction between FCRL3 and NFkappaB1 genes in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1188-91.
25. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Doha NA, Oen KG, Smolik I, Elias B, et al. Non-HLA genes modulate the risk of rheumatoid arthritis associated with HLA-DRB1 in a susceptible North American Native population. *Genes Immun* 2011;12:568-74.
26. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and

- the trees. *BMJ* 2001;322:1479-80.
27. Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med* 1987;6:11-29.
 28. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 29. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84.
 30. Schmid CH. Exploring heterogeneity in randomized trials via meta-analysis*. *Drug Inf J* 1999;33: 211-24.
 31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
 32. Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? *Lancet* 1991;338:1127-30.
 33. Bailer JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997;337:559-61.
 34. Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev* 1997;17:881-901.