



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΥ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ»**

ΛΕΩΝΟΡΑ ΚΟΝΑ

ΑΜ: 2219025

Επιβλέπων καθηγητής:

Κωνσταντίνος Πατέρας

Καρδίτσα, Ιούνιος 2023

Ευχαριστίες

Αφιερώνω τη πτυχιακή μου στα άτομα, που με στήριξαν στις δυσκολίες, που συνάντησα τους προηγούμενους μήνες.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Πατέρα, που με βοήθησε στην υλοποίηση της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για την υπομονή, που υπέδειξε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους του καθηγητές του τμήματος για τις γνώσεις, που μου πρόσφεραν, κατά την φοίτηση μου στην σχολή.

Πίνακας Συντμήσεων – Αρκτικόλεξων

ΣΔ1: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ADA: Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση (American Diabetes Association)
OGTT: Δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα (Oral Glucose Tolerance Test)
mg/dl: Χιλιοστόγραμμα/Δεκατόλιτρα (Milligram/Deciliter)
HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
FBG: Δοκιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose)
ΣΕΠ: Σημειακός επιπολασμός
ΕΠ: Επιπολασμός περιόδου
Αρ: Φαινομενικός επιπολασμός (Apparent prevalence)
Τρ: Πραγματικός επιπολασμός (True prevalence)
Se: Ευαισθησία (Sensitivity)
Sp: Ειδικότητα (Specificity)
JAGS: Just Another Gibbs Sampler
BUGS: Bayesian inference Using Gibbs Sampling
MCMC: Markov chain Monte Carlo
CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confident Interval)

Περίληψη

Σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι να εξερευνηθεί αν ο φαινομενικός επιπολασμός του διαβήτη σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο διαφέρει από τον πραγματικό επιπολασμό. Για αυτό το σκοπό θα χρησιμοποιηθούν οι σχετικές μελέτες, που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση των Lau L et al. (2019). Η παρούσα πτυχιακή εργασία αναλύει (I) τι είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο και ο διαβήτης, (II) πώς αυτές οι δυο παθήσεις σχετίζονται μεταξύ τους, (III) τι είναι ο φαινομενικός και ο πραγματικός επιπολασμός και (IV) τι είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα της διαγνωστικής δοκιμής (HbA1c) ανίχνευσης του σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, περιγράφεται συνοπτικά η μεθοδολογία των δυο στατιστικών μοντέλων εκτίμησης του φαινομενικού και πραγματικού επιπολασμού, καθώς και η επιλογή της ανασκόπησης, για την ανάλυση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν πληροφορίες, για τις εκ των προτέρων κατανομές της ευαισθησίας και της ειδικότητας και διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box-plots) με τον εκ των υστέρων επιπολασμό κάθε μελέτης, που χρησιμοποίησε την HbA1c. Διαπιστώθηκε ότι, η εκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού απέχει από τον φαινομενικό και η γνώση του πρώτου μπορεί να επηρεάσει στρατηγικές δημόσιας υγείας, αλλά και ιατρικές πρακτικές, σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Λέξεις-Κλειδιά

Διαβήτης, Εγκεφαλικό επεισόδιο, Φαινομενικός Επιπολασμός, Πραγματικός Επιπολασμός, HbA1c.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Περιεχόμενα.....	4
1. Εισαγωγή.....	7
1.1 Εγκεφαλικό επεισόδιο, Διαβήτης	7
1.2 Φαινομενικός και πραγματικός επιπολασμός.....	8
2. Μεθοδολογία.....	10
2.1 Περιγραφή στατιστικών μοντέλων	10
2.1.1 Διαφορές συζυγών αναλύσεων.....	10
2.1.2 Εκτίμηση του φαινομενικού και πραγματικού επιπολασμού.....	11
2.2 Επιλογή μελέτης.....	12
3. Αποτελέσματα.....	13
4. Συζήτηση.....	16
5. Συμπεράσματα.....	18
Βιβλιογραφία.....	18
Παραρτήματα.....	21
Παράρτημα I «Συλλογή δεδομένων από τις μελέτες της 1ης μετα-ανάλυσης Lau L et al. (2019)».....	21

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 3.1 Διάγραμμα των εκ των προτέρων πυκνοτήτων πιθανότητας για την ευαισθησία και την ειδικότητα της HbA1c.....	15
Εικόνα 3.2 Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box-plots) με τον εκ των υστέρων επιπολασμό κάθε μελέτης της 2 ^{ης} μετα-ανάλυσης των Lau L et al. (2019), που χρησιμοποιούν ως διαγνωστικό κριτήριο την HbA1c.....	16

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1 Συλλογή δεδομένων από τις μελέτες της 2 ^{ης} μετα-ανάλυσης των Lau L et al. (2019).....	14
--	----

1. Εισαγωγή

1.1 Εγκεφαλικό επεισόδιο και Διαβήτης

Ο όρος "εγκεφαλικό επεισόδιο" χρησιμοποιείται για ένα σύνολο καταστάσεων, που οφείλονται σε απόφραξη ή αιμορραγία των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου (Lo E et al., 2003). Μετά από τις καρδιακές παθήσεις και τον καρκίνο, τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν την τρίτη αιτία θνησιμότητας (Chemerinski E & Robinson R. G, 2000). Η σοβαρότητα της ασθένειας κυμαίνεται από την πλήρη ανάρρωση έως την σοβαρή εξασθένηση, που οδηγεί στο θάνατο (Warlow, 1998). Η θνητότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου ξεπερνά το 30%. Σύμφωνα με εκτιμήσεις υπάρχουν 300 περιπτώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου ανά 100.000 άτομα κάθε χρόνο στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως. Στην Ελλάδα, η ετήσια επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων είναι περίπου 310 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμό (Μπεχτισοπούλου, 2016). Σε σύγκριση με το 1983, προβλέπεται ότι, μέχρι το 2023 θα υπάρξει αύξηση κατά 30% στον αριθμό των ατόμων, που θα υποστούν το πρώτο τους εγκεφαλικό επεισόδιο (Wolfe, 2000).

Υπάρχουν δυο κατηγορίες εγκεφαλικών επεισοδίων: (I) ισχαιμικό και (II) αιμορραγικό. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αντιπροσωπεύει το 80% των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου και προκαλείται από θρόμβο αίματος, που φράζει ένα αγγείο, γεγονός που εμποδίζει τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο (Μπεχτισοπούλου, 2016; Boursin P et al., 2018). Το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με τους Boursin P et al. (2018), αποτελεί το 20% των εγκεφαλικών επεισοδίων και προκαλείται από ρήξη αγγείου του εγκεφάλου. Όταν γίνει ρήξη ενός αγγείου, το αίμα ρέει από αυτό, με αποτέλεσμα τη διακοπή αιμάτωσης του εγκεφαλικού ιστού (Μπεχτισοπούλου, 2016).

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα ευρέως διαδεδομένο ζήτημα με σοβαρές κοινωνικές, υγειονομικές και οικονομικές επιπτώσεις (Kaul K et al., 2013). Μια απόλυτη ή σχετική έλλειψη στην παραγωγή της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα, την υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί καθοριστικό χαρακτηριστικό της ασθένειας, που είναι γνωστή ως σακχαρώδης διαβήτης (Alam U et al., 2014). Ο διαβήτης επηρεάζει 422 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ευθύνεται άμεσα για 1,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο διαβήτης αποτελεί τον κύριο παράγοντα νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιακών προσβολών, εγκεφαλικών επεισοδίων, ακρωτηριασμού των κάτω άκρων και τύφλωσης (WHO, 2022).

Οι τρεις βασικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη είναι ο διαβήτης τύπου 1, ο διαβήτης τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης (WHO, 2022). Λόγω του θανάτου των β-κυττάρων του παγκρέατος, ο διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) χαρακτηρίζεται από παντελή έλλειψη ινσουλίνης, ενώ ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) προκαλείται από αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία οδηγεί σε υπεργλυκαιμία (Schmidt, 2018). Ο διαβήτης κύησης επηρεάζει τις έγκυες γυναίκες. Ο μελλοντικός κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2 είναι αυξημένος για τις γυναίκες που κυοφορούν και πιθανώς για τα παιδιά τους (WHO, 2022). Ο ΣΔ1 προσβάλλει τα παιδιά ή τους εφήβους (5-10%), ενώ ο ΣΔ2 θεωρείται ότι προσβάλλει τα άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας (90-95%), ως αποτέλεσμα λανθασμένων επιλογών διατροφής και τρόπου ζωής (CDC, 2023).

Η Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση (American Diabetes Association - ADA) έχει συμβουλεύσει ότι, ο έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να πραγματοποιηθεί, μέσω μιας δίωρης δοκιμής ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) (200 mg/dl ή περισσότερο), μιας δοκιμής HbA1c (6,5% ή περισσότερο), μιας δοκιμής γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FBG) (126 mg/dl ή περισσότερο) ή μιας τυχαίας δοκιμής γλυκόζης πλάσματος (200 mg/dl ή περισσότερο) (Alam, 2014; Lau, 2019).

Δεδομένου ότι, ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία και επειδή το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια ασθένεια των αιμοφόρων αγγείων, αυτές οι δύο διαφορετικές ασθένειες έχουν πολλά κοινά στοιχεία (Hewitt J et al., 2012). Σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη, οι διαβητικοί έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (Hill, 2014). Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για κακή έκβαση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η υπεργλυκαιμία (Hill, 2014), που οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα, υποδεέστερα νευρολογικά και λειτουργικά αποτελέσματα, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, αυξημένα ποσοστά επανεισαγωγής και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου (Lau L et al., 2019). Αν και η παθογένεια της εγκεφαλοαγγειακής νόσου σε άτομα με διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητή, η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αυξημένη πρώιμη αρτηριακή ακαμψία, η συστηματική φλεγμονή και η άχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών φαίνεται να παίζουν ρόλο (Hewitt, 2012; Chen, 2016). Τέλος, μια μετα-ανάλυση 39 μελετών διαπίστωσε ότι, ο επιπολασμός του διαβήτη σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 28% (95% CI 26–31) και μεγαλύτερος στους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (33%, 95% CI 28–38), σε σχέση με ασθενείς, που είχαν αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (26%, 95% CI 19–33) (Lau L et al., 2019).

1.2 Φαινομενικός και πραγματικός επιπολασμός

Ο επιπολασμός (prevalence) είναι το ποσοστό των ατόμων σε έναν πληθυσμό, που σε μια δεδομένη χρονική στιγμή ή σε μια χρονική περίοδο έχει μια ασθένεια ή χαρακτηριστικό (CDC, 2012). Αν και συχνά αποκαλείται ποσοστό επιπολασμού, ο επιπολασμός είναι μια αναλογία/πιθανότητα και λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 και 1 (Marshall, 2005). Όλα τα περιστατικά, τόσο τα νέα, όσο και τα προϋπάρχοντα, στον πληθυσμό, κατά τη δεδομένη περίοδο περιλαμβάνονται στον επιπολασμό. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες επιπολασμού: (α) επιπολασμός που καταγράφεται σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή αναφέρεται ως σημειακός επιπολασμός (point prevalence), (β) ο επιπολασμός περιόδου (period prevalence) αναφέρεται στον επιπολασμό, που μετράται σε μία χρονική περίοδο (CDC, 2012) και τέλος (γ), ο ισόβιος επιπολασμός (lifetime prevalence) αναφέρεται στο ποσοστό ενός πληθυσμού, που έχει νοσήσει από την ασθένεια ή έχει αποκτήσει το χαρακτηριστικό, σε κάποια στιγμή της ζωής του (Kramer M et al., 1980). Ο σημειακός επιπολασμός (ΣΕΠ) και ο επιπολασμός περιόδου (ΕΠ) υπολογίζονται ως:

$$\Sigma \text{ΕΠ} = \frac{\text{Αριθμός νέων και προϋπάρχουσων περιστατικών σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή}}{\text{Πληθυσμός στην συγκεκριμένη χρονική στιγμή}}$$

$$\text{ΕΠ} = \frac{\text{Αριθμός νέων και προϋπάρχουσων περιστατικών σε μια χρονική περίοδο}}{\text{Πληθυσμός σε αυτή την χρονική περίοδο}}$$

Η επίπτωση και η διάρκεια της νόσου είναι παράγοντες που επηρεάζουν τον επιπολασμό. Μια υψηλή επίπτωση ή ένα παρατεταμένο ποσοστό επιβίωσης χωρίς θεραπεία ή και τα δύο μπορεί να είναι η αιτία υψηλού επιπολασμού ενός νοσήματος σε ένα πληθυσμό. Από την άλλη πλευρά, ο χαμηλός επιπολασμός θα μπορούσε να υποδηλώνει χαμηλή επίπτωση, γρήγορη αποβίωση ή γρήγορη ανάρρωση. Για χρόνιες ασθένειες με μεγάλη διάρκεια και με άγνωστη ημερομηνία έναρξης της νόσου, όπως ο διαβήτης, ο επιπολασμός χρησιμοποιείται πιο συχνά (CDC, 2012).

Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του διαβήτη, αλλά και του επιπολασμού διαβήτη σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο ποικίλλουν, κάτι που μπορεί να οφείλεται στον τρόπο διάγνωσης του διαβήτη (Hewitt J et al., 2012). Κάθε διαγνωστική εξέταση δεν είναι τέλεια, δηλαδή μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τους Habibzadeh F et al. (2022), ο επιπολασμός που προσδιορίζεται με αυτόν τον τρόπο είναι ο φαινομενικός επιπολασμός. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των ατόμων σε αυτόν πληθυσμό, που είναι πραγματικά μολυσμένα είναι γνωστό ως πραγματικός επιπολασμός (Tp), ενώ το ποσοστό του πληθυσμού των ατόμων, που είναι θετικό με τη χρήση μιας διαγνωστικής διαδικασίας είναι γνωστό ως φαινομενικός επιπολασμός (Ap) και επηρεάζεται από την ακρίβεια του διαγνωστικού τεστ (ευαισθησία και ειδικότητα). Η ευαισθησία (Se) μιας διαγνωστικής δοκιμής είναι η πιθανότητα το διαγνωστικό τεστ να είναι θετικό, δεδομένου ότι το άτομο πάσχει από ασθένεια, ενώ η ειδικότητα (Sp) είναι η πιθανότητα η διαγνωστική δοκιμή να είναι αρνητική, δεδομένου ότι το άτομο δεν πάσχει από ασθένεια (Vilar M. J et al., 2015). Τα αποτελέσματα μίας μελέτης επιπολασμού είναι συχνά μεροληπτικές εκτιμήσεις του πραγματικού επιπολασμού της πάθησης, επομένως μπορεί να υπάρχουν υπερεκτιμήσεις ή υποεκτιμήσεις, ανάλογα με την ευαισθησία και την ειδικότητα της διαγνωστικής δοκιμής, που χρησιμοποιούνται σε μια συγκεκριμένη έρευνα επιπολασμού (Habibzadeh F et al., 2022). Για παράδειγμα, λόγω της υπεργλυκαιμίας του στρες (stress hyperglycemia), οι δοκιμασίες, με βάση τη γλυκόζη (FBG ή OGTT) ενδέχεται να υπερεκτιμούν τον επιπολασμό του διαβήτη (Lau L et al., 2019). Ο φαινομενικός επιπολασμός, μαζί με την ευαισθησία και την ειδικότητα του τεστ, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την προσέγγιση του πραγματικού επιπολασμού (Habibzadeh F et al., 2022). Πιο συγκεκριμένα, ο φαινομενικός επιπολασμός υπολογίζεται ως:

$$\text{Ap} = \text{Tp} \times \text{Se} + (1 - \text{Tp}) \times (1 - \text{Sp}) \quad (1)$$

Μέσω της εξίσωσης (1) μπορεί να ληφθεί ο ακόλουθος εκτιμητής Rogan-Gladen (Rogan WJ & Gladen B, 1978) του πραγματικού επιπολασμού:

$$\text{Tp} = \frac{\text{Ap} + \text{Sp} - 1}{\text{Se} + \text{Sp} - 1} \quad (2)$$

Ωστόσο, ο εκτιμητής Rogan-Gladen έχει δύο ελαττώματα. Πρώτον, η εκτίμηση Rogan-Gladen θα μετατραπεί σε αρνητική, εάν ο φαινομενικός επιπολασμός είναι χαμηλότερος, από την πιθανότητα ενός ψευδούς θετικού αποτελέσματος (1-Sp) (Spreybroeck N et al., 2013). Επιπλέον, η ευαισθησία και η ειδικότητα δεν μπορούν να είναι γνωστές και σταθερές στην εκτίμηση Rogan-Gladen (Lewis F. I. & Torgerson P.R, 2012). Για το λόγο αυτό, οι προσεγγίσεις Μπέυζ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του πραγματικού επιπολασμού, μέσω του φαινομενικού επιπολασμού (Vilar M. J et al., 2015). Επειδή επιτρέπει τον ευέλικτο συνδυασμό των υφιστάμενων "εκ των προτέρων" πληροφοριών, σχετικά με τις ιδιότητες των διαγνωστικών δοκιμών, με νέα δεδομένα, η Μπεϋζιανή μεθοδολογία μπορεί να είναι χρήσιμη σε αυτή την περίπτωση (Spreybroeck N et al., 2013). Για αυτό, σκοπός αυτής της εργασίας είναι η προσέγγιση του πραγματικού επιπολασμού διαβήτη σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, μέσω Μπευζιανών μοντέλων, για τη διόρθωση του σφάλματος λανθασμένης ταξινόμησης (misclassification bias).

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή στατιστικών μοντέλων

2.1.1 Διαφορές συζυγών αναλύσεων

Η κύρια διαφορά μεταξύ των συζυγών αναλύσεων είναι η επιλογή της πιθανοφάνειας (likelihood) και της εκ των προτέρων κατανομής (prior), που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση. Στην Μπεϋζιανή στατιστική, η πιθανοφάνεια (likelihood) δείχνει την πιθανότητα των παρατηρούμενων δεδομένων, ενώ η εκ των προτέρων κατανομή (prior) αντιπροσωπεύει τις τιμές των παραμέτρων, που γνωρίζουμε βάσει της βιβλιογραφίας (Gelman, 2002). Η εκ των υστέρων κατανομή (posterior) μπορεί να υπολογιστεί αναλυτικά, όταν οι δύο αυτές κατανομές είναι συζυγείς και ανήκουν στην ίδια παραμετρική οικογένεια. Η επιλογή της συζυγούς ανάλυσης εξαρτάται από τον τύπο των δεδομένων. Για παράδειγμα, η σύζευξη Poisson-Gamma οδηγεί σε μια εκ των υστέρων κατανομή Gamma, αφού η εκ των προτέρων είναι Gamma και η πιθανοφάνεια είναι Poisson. Αυτή η μεθοδολογία χρησιμοποιείται συχνά για προβλήματα, που απαιτούν δεδομένα καταμέτρησης, όπως ο αριθμός των ατυχημάτων σε αυτοκινητόδρομους (Tchourbanov, 2002; Lord D & Miranda-Moreno L. F, 2008). Επίσης, μια κανονική κατανομή εκ των προτέρων δίνει μια κανονική εκ των υστέρων κατανομή, σε μια συζυγία κανονικών κατανομών, εάν η πιθανοφάνεια είναι κανονικής κατανομής. Προβλήματα που απαιτούν συνεχή δεδομένα, όπως οι μετρήσεις του βάρους, του ύψους ή της θερμοκρασίας αντιμετωπίζονται συχνά με τη χρήση αυτής της μεθοδολογίας (Orloff J. & Bloom J., 2014). Επιπλέον, άλλο ένα παράδειγμα είναι η Bernoulli-Beta συζυγία. Στην ανάλυση αυτή, η πιθανοφάνεια είναι Bernoulli, η εκ των προτέρων κατανομή είναι Beta και η εκ των υστέρων κατανομή Beta. Αυτή η ανάλυση χρησιμοποιείται συνήθως, για προβλήματα, που περιλαμβάνουν δυαδικά δεδομένα, όπως αποτελέσματα επιτυχίας ή αποτυχίας (Orloff J & Bloom J, 2014). Τέλος, η γενίκευση της προηγούμενης συζυγίας περιέχει την Διωνυμική (Binomial) πιθανοφάνεια, η εκ των προτέρων κατανομή είναι Beta και η εκ των υστέρων κατανομή είναι Beta, σε Βήτα-Διωνυμική (Beta-Binomial) συζυγία. Σύμφωνα με τους Orloff J. και Bloom J. (2014), αυτή η μεθοδολογία εφαρμόζεται συχνά σε θέματα, που απαιτούν

δυναμικά δεδομένα και γνωστό αριθμό δοκιμών. Η Βήτα-Διωνυμική (Beta-Binomial) αποτελεί την πιο συχνά εφαρμοσμένη κατανομή για την Μπεϋζιανή ανάλυση του επιπολασμού.

2.1.2 Εκτίμηση του φαινομενικού και πραγματικού επιπολασμού

Οι παράμετροι της εκ των υστέρων κατανομής ενός Μπεϋζιανού μοντέλου δειγματοληπτούνται από το JAGS, χρησιμοποιώντας μια σειρά από τεχνικές MCMC. Το JAGS ("Just Another Gibbs Sampler") είναι ένα πρόγραμμα ανάλυσης Μπεϋζιανών μοντέλων, που υποστηρίζει την γλώσσα BUGS. Η χρήση του JAGS είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, δεδομένου ότι έχει σχεδιαστεί για να είναι ευπροσάρμοστο και επεκτάσιμο, χρησιμοποιώντας συναρτήσεις, κατανομές και δειγματοληψίες, που ορίζονται από τον χρήστη (Wabersich D & Vandekerckhove J, 2014).

Τα μοντέλα, τόσο για τον φαινομενικό, όσο και για τον πραγματικό επιπολασμό μπορούν να εκτιμηθούν με τη χρήση του JAGS. Για τον υπολογισμό του φαινομενικού επιπολασμού, απαιτούνται οι ακόλουθες πληροφορίες: y άτομα με θετικό τεστ (HbA1c) σε ένα δείγμα n ατόμων, που επιλέχθηκαν τυχαία. Το y ακολουθεί κατά προσέγγιση μια Binomial κατανομή, όπου A_p είναι ο φαινόμενος επιπολασμός και a_{Ap} , b_{Ap} είναι οι παράμετροι της εκ των προτέρων (prior) κατανομής Beta για A_p (Pateras K & Kostoulas P, 2022).

$$y \sim \text{dbinom}(A_p, n) \quad (3)$$

$$A_p \sim \text{dbeta}(a_{Ap}, b_{Ap})$$

Μέσω της χρήσης του JAGS και των μεθόδων MCMC μπορεί να υπολογιστεί η εκ των υστέρων κατανομή (posterior) του προαναφερθέντος μοντέλου. Η έλλειψη εκ των προτέρων γνώσης για τον επιπολασμό μπορεί να εκφραστεί ως $a_{Ap}=b_{Ap}=1$. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η εκ των προτέρων κατανομή για τον φαινομενικό επιπολασμό να υποθέτει μια ομοιόμορφη Beta κατανομή (μη πληροφοριακή). Η σχετική υπάρχουσα γνώση για τον φαινομενικό επιπολασμό μπορεί να καθορίζει τις τιμές των παραμέτρων της (Pateras K & Kostoulas P, 2022).

Όπως έχει προαναφερθεί, ο φαινομενικός επιπολασμός, μαζί με την ευαισθησία και ειδικότητα της HbA1c, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού (Habibzadeh F et al., 2022). Η σχέση μεταξύ του φαινομενικού και του πραγματικού επιπολασμού της νόσου είναι γνωστή και δίνεται από την εξίσωση $A_p = T_p \times S_e + (1 - T_p) \times (1 - S_p)$ (1). Επομένως, αντικαθιστώντας το A_p με την παραπάνω εξίσωση (1) προκύπτει ότι:

$$y \sim \text{Binomial}(T_p \times S_e + (1 - T_p) \times (1 - S_p), n) \quad (4)$$

$$T_p \sim \text{Beta}(a_{Tp}, b_{Tp})$$

$$S_e \sim \text{Beta}(a_{Se}, b_{Se})$$

$$S_p \sim \text{Beta}(a_{Sp}, b_{Sp})$$

όπου a_{Tp} , b_{Tp} , a_{Se} , b_{Se} , a_{Sp} , b_{Sp} είναι οι παράμετροι των εκ των προτέρων κατανομών Beta για T_p , S_e και S_p , αντίστοιχα (Pateras K & Kostoulas P, 2022).

Και σε αυτή την περίπτωση, η έλλειψη εκ των προτέρων γνώσης για τον πραγματικό επιπολασμό μπορεί να εκφραστεί ως $aPr=bPr=1$, υποθέτοντας έτσι, μια ομοιόμορφη Beta κατανομή (μη πληροφοριακή) για τον πραγματικό επιπολασμό. Επίσης, οι παράμετροι των Beta εκ των προτέρων κατανομών για ευαισθησία και ειδικότητα θα μπορούσαν να οριστούν και αυτές κοντά ή ίσο με 1, αλλά δεν συνίσταται, για να αποφευχθούν προβλήματα κατά τη μοντελοποίηση. Άρα, συνήθως υπολογίζουμε αυτές τις παραμέτρους (aSe , bSe , aSp , bSp), βάσει διαθέσιμης εκ των προτέρων πληροφορίας και τη χρήση του πακέτου «PriorGen» (Pateras K & Kostoulas P, 2021). Το «PriorGen» μετατρέπει τις εκ των προτέρων πληροφορίες σε εκ των προτέρων παραμέτρους για την κατανομή Beta. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία εκ των προτέρων κατανομών για την ευαισθησία και την ειδικότητα των διαγνωστικών δοκιμών. Επομένως, η εκτίμηση των παραμέτρων για την ευαισθησία και ειδικότητα της HbA1c πραγματοποιείται, μέσω μια συνάρτησης, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τη μέση τιμή της ευαισθησίας και ειδικότητας και αν είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη από μια ορισμένη τιμή στο καθορισμένο επίπεδο εμπιστοσύνης (Pateras K & Kostoulas P, 2021), βάσει των συλλεχθέντων στοιχείων του διαγνωστικού. Τέλος, από το JAGS προκύπτουν δείγματα MCMC, όπου δημιουργούν την εκ των υστέρων κατανομή του πραγματικού επιπολασμού.

2.2 Επιλογή μελέτης

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, επιλέχθηκαν συγκεκριμένες μελέτες για την επιλογή δεδομένων, ώστε να εφαρμοστούν τα Μπεϋζιανά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση, χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων, όπως Google Scholar και PubMed, για να εντοπιστεί άρθρο, σχετικά με τον επιπολασμό του διαβήτη, έπειτα από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θεματική επικεφαλίδα, που χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση των άρθρων ήταν: “prevalence”, “diabetes”, “stroke”. Από αυτήν την αναζήτηση επιλέχθηκε το άρθρο των Lau L et al. (2019), με τίτλο “*Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review*”. Στο συγκεκριμένο άρθρο πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 39 μελετών, που επιλέχθηκαν από τους συγγραφείς, για τον επιπολασμό του διαβήτη σε άτομα με εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι 39 μελέτες που επιλέχθηκαν περιλάμβαναν σαφή ορισμό της διάγνωσης του διαβήτη, με βάση το ιστορικό του ασθενούς, χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων ή βιοχημικών διαγνωστικών μεθόδων (OGTT, HbA1c, FBG ή μιας τυχαίας δοκιμής γλυκόζης πλάσματος) (Lau L et al., 2019). Εντός της επιλεγθείσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε μια άλλη μετα-ανάλυση του επιπολασμού του διαβήτη σε άτομα με εγκεφαλικό επεισόδιο, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν μόνο την HbA1c, ως διαγνωστικό κριτήριο για διαβήτη. Η στατιστική ανάλυση για την εκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού θα επικεντρωθεί στο τελευταίο σετ μελετών, λόγω του κοινού διαγνωστικού, που επιτρέπει τη συνολική διόρθωσή τους. Η επιλογή αυτή έγινε, διότι: (α) σε ορισμένες μελέτες, πραγματοποιείται διάγνωση, μέσω ιατρικού ιστορικού και θα δυσκόλευαν τον ορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας, (β) τα υπόλοιπα διαγνωστικά τεστ χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο στις μελέτες, απότι η διαγνωστική δομική της HbA1c. Η μετά-ανάλυση των μελετών που έκαναν χρήση HbA1c αποτελείται από 6 μελέτες. Τα στοιχεία, που έχουν συλλεχθεί από αυτές τις μελέτες είναι τα εξής: y (Θετικά) (y (Positives)), n (Σύνολο) (n

(Total)), Τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου (Type of stroke), Αναφερόμενος επιπολασμός στη μελέτη (Reported prevalence in the study), Αναφερόμενος επιπολασμός στη μελέτη μετα-ανάλυσης (Reported Prevalence in Meta-Analysis study), Se, Sp, 95% CI (Se, Sp), Μέση τιμή (Se, Sp) (Mean (Se, Sp)).

3. Αποτελέσματα

Τα δεδομένα από τις 6 μελέτες που συλλέχθηκαν, παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.1. Πιο αναλυτικά, η μετα-ανάλυση του επιπολασμού του διαβήτη σε ασθενείς με ισχαιμικό ή/και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που χρησιμοποιούν μόνο τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), ως διαγνωστικό κριτήριο για τον σακχαρώδη διαβήτη αποτελείται από τέσσερις μελέτες, που περιλαμβάνουν μόνο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και δυο μελέτες που περιλαμβάνουν, τόσο ισχαιμικό, όσο και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο επιπολασμός της κάθε μελέτης, που αναφέρεται στο Πίνακα 3.1 αποτελεί τον φαινομενικό επιπολασμο.

Σύμφωνα με τους Kaur G et al. (2020) και όπως παρουσιάζεται στο Πίνακα 3.1, η διαγνωστική δοκιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) έχει Se: 73.9% (95% CI: 68–79.1%) και Sp: 87.2% (95% CI: 68–79.1%). Επιπλέον και στην Εικόνα 3.1, που αποτελεί ένα διάγραμμα των εκ των προτέρων πυκνοτήτων πιθανότητας για την ευαισθησία και την ειδικότητα της HbA1c, χρησιμοποιώντας Beta κατανομή με παραμέτρους aSe, bSe, aSp, bSp, διαπιστώνεται ότι η ευαισθησία (κόκκινο χρώμα) είναι μικρότερη από την ειδικότητα (μπλε χρώμα). Συγκεκριμένα, η εκ των προτέρων κατανομή για την ευαισθησία έχει μέγιστη τιμή λίγο μικρότερη από 75%, με μέση τιμή 73% και διακύμανση 0.0007, ενώ η εκ των προτέρων κατανομή για την ειδικότητα έχει την μέγιστη τιμή της γύρω στο 87.5%, με μέση τιμή 86% και διακύμανση 0.0006. Αυτό υποδηλώνει ότι, η εκ των προτέρων πληροφορία ευνοεί περισσότερο την ειδικότητα, έναντι της ευαισθησίας στο διαγνωστικό αυτό τεστ. Πιο αναλυτικά, η συγκεκριμένη ειδικότητα υποδηλώνει ότι, το διαγνωστικό τεστ HbA1c μπορεί να εντοπίζει ευκολότερα τα σωστά άτομα, που δεν έχουν την πάθηση, ενώ η ευαισθησία δεν μπορεί να εντοπίζει σωστά όλα τα άτομα, που έχουν την νόσο, προκαλώντας έτσι, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Όμως, στην ειδικότητα αυτού του διαγνωστικού τεστ υπάρχει και ένα 12.5%, που μπορεί να επιφέρει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι παραπάνω εκ των προτέρων πληροφορίες οδήγησαν σε υπολογισμό των εκ των προτέρων παραμέτρων της ευαισθησίας και ειδικότητας, που θα χρησιμοποιηθούν στο παρακάτω μοντέλο πραγματικού επιπολασμού. Με την χρήση του «PriorGen» υπολογίστηκαν ως aSe:188.9, bSe:67.9, aSp:161.7, bSp:25.2.

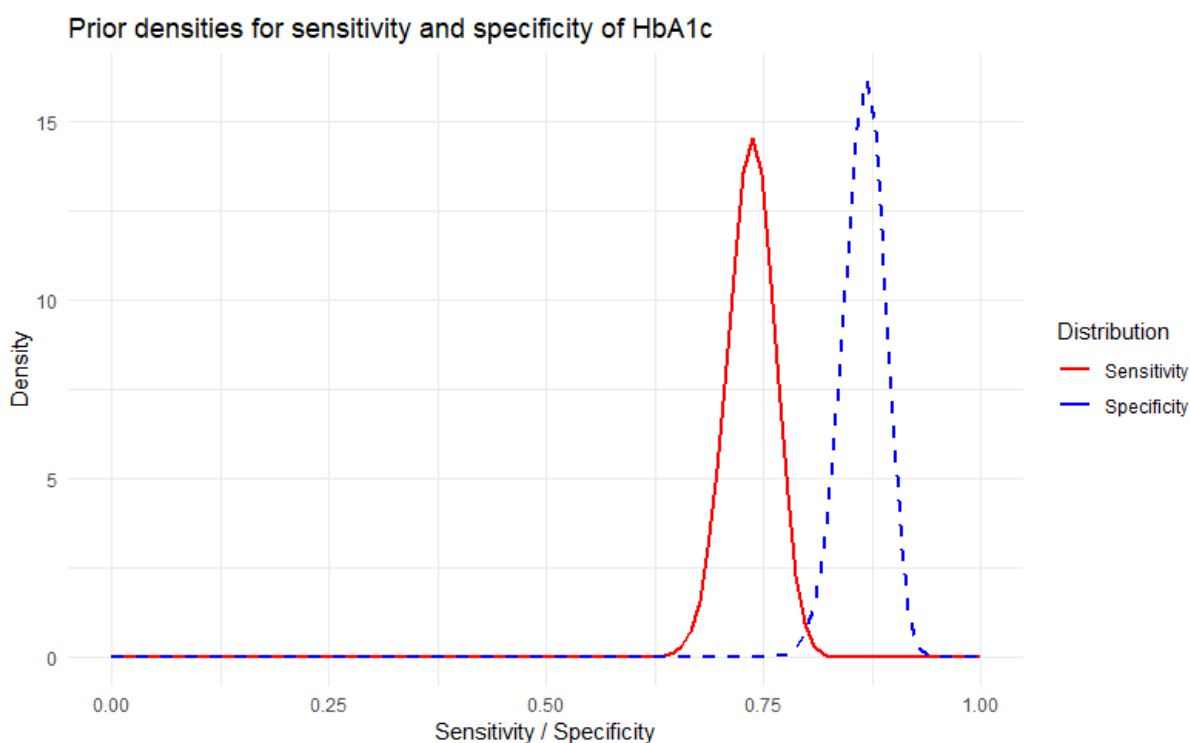
Πίνακας 3.1 Συλλογή δεδομένων από τις μελέτες της 2^{ης} μετα-ανάλυσης των Lau L et al. (2019).

Study	Year	Type of Stroke	y (Positives)	n (Total)	Reported prevalence in the study	Reported Prevalence in Meta-Analysis study	Diagnostic Method	Se	Sp	95% Confident Interval (Se)	95% Confident Interval (Sp)	Mean(Se)	Mean(Sp)
Shimoyama et al	2014	Ischaemic	104	375	0,277	0,28	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Huisa et al	2013	Ischaemic	94*	279	0,34	0,34	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Roquer et al	2015	Ischaemic	500*	1317		0,38	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Sung et al	2017	Ischaemic	272	484	0,562	0,56	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
O'Donnell et al	2016	Both	3361*	13447		0,25	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Liu et al	2015	Both	87	200	0,43	0,43	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865

**Το y υπολογίστηκε με βάση το Prevalence και n (Total).*

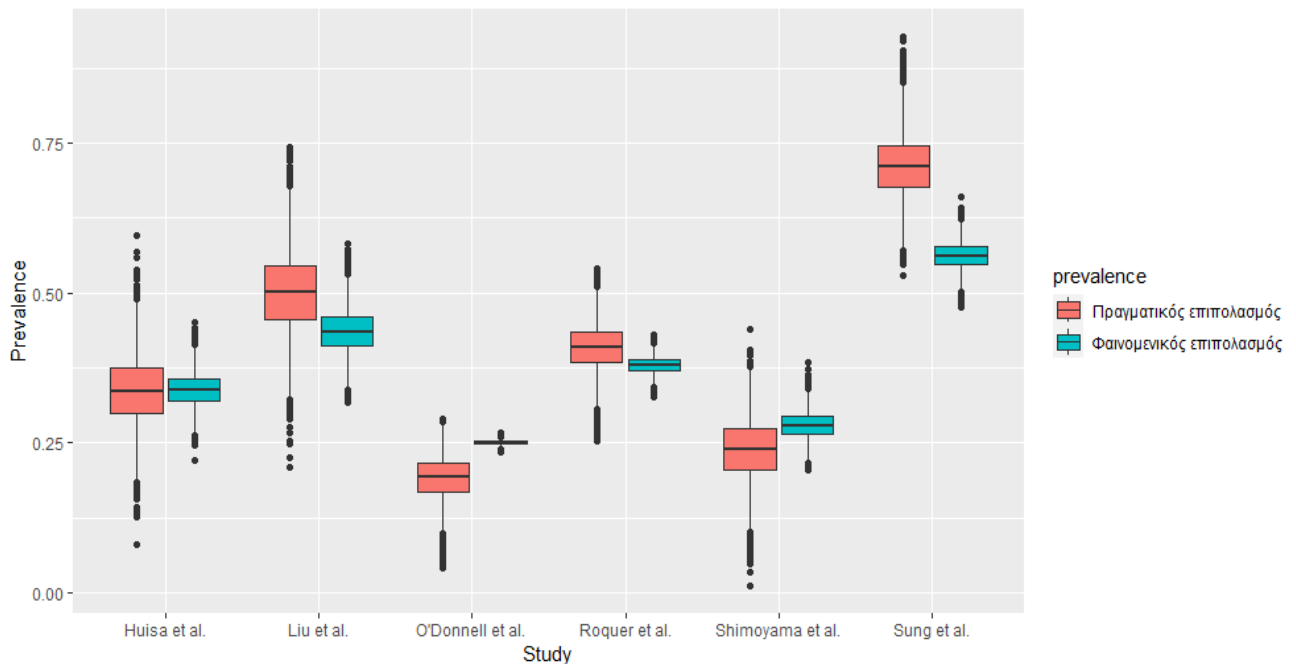
Τα δεδομένα της HbA1c, για Se, Sp, 95% CI (Se, Sp) βασίστηκαν στους Kaur G et al. (2020).

Εικόνα 3.1 Διάγραμμα των εκ των προτέρων πυκνοτήτων πιθανότητας για την ευαισθησία και ειδικότητα της HbA1c.



Οι εκ των υστέρων κατανομές του φαινομενικού και πραγματικού επιπολασμού παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.2. Με βάση το γράφημα, διαπιστώνεται ότι υπάρχουν μελέτες, που ο πραγματικός επιπολασμός είναι μεγαλύτερος από τον φαινομενικό επιπολασμό και το αντίθετο. Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη των Liu et al. (2015), ο φαινομενικός επιπολασμός είναι κοντά στο 45%, ενώ ο πραγματικός επιπολασμός είναι στο 50%. Επιπλέον, στην μελέτη των Sung et al. (2017), ο φαινομενικός επιπολασμός είναι μικρότερος από 60%, ενώ ο πραγματικός επιπολασμός είναι πολύ μεγαλύτερος. Το ίδιο συμβαίνει και με την μελέτη των Roquer et al. (2015), όπου ο φαινομενικός επιπολασμός είναι περίπου στο 37.5%, ενώ ο πραγματικός επιπολασμός είναι λίγο μεγαλύτερος. Αντίθετα, στις μελέτες των Shimoyama et al. (2014) και O'Donnell et al. (2016) ο φαινομενικός επιπολασμός είναι μεγαλύτερος από τον πραγματικό επιπολασμό. Τέλος, στην μελέτη των Huisa et al. (2013), ο φαινομενικός επιπολασμός είναι περίπου ίσος με τον πραγματικό επιπολασμό, με τον πρώτο να τον ξεπερνάει για λίγο, με τιμή κοντά στο 35%.

Εικόνα 3.2 Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box-plots) με τον εκ των υστέρων επιπολασμό κάθε μελέτης, της 2ης μετα-ανάλυσης των Lau L et al. (2019), που χρησιμοποιούν ως διαγνωστικό κριτήριο την HbA1c.



4. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρέχουν στοιχεία, που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα αποτελέσματα του φαινομενικού επιπολασμού είναι συχνά μεροληπτικές εκτιμήσεις του πραγματικού επιπολασμού του διαβήτη, αν δεν ληφθεί υπόψη η ευαισθησία και η ειδικότητα της διαγνωστικής δοκιμής HbA1c, που χρησιμοποιείται στην συγκεκριμένη έρευνα, οδηγώντας έτσι στην υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του φαινομενικού επιπολασμού (Habibzadeh F et al., 2022). Με βάση την βιβλιογραφία, το διαγνωστικό τεστ HbA1c έχει χαμηλή ευαισθησία, προκαλώντας ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Από την άλλη όμως, η υψηλή ειδικότητα του HbA1c εντοπίζει επιτυχώς τα άτομα, που δεν πάσχουν από διαβήτη, έχοντας παράλληλα και ένα ποσοστό, που θα μπορούσε να παρουσιάζει ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Το παραπάνω εισάγει μία μεροληψία, που ονομάζεται μεροληψία λανθασμένης ταξινόμησης (misclassification bias) και είναι ένα είδος συστηματικού σφάλματος, που συμβαίνει κατά την πραγματοποίηση της διαγνωστικής διαδικασίας. Συμβαίνει, όταν κάποιος τοποθετείται σε διαφορετική κατηγορία, από αυτή στην οποία ανήκει (Pham A et al., 2019). Πιο αναλυτικά, η διάγνωση του διαβήτη διαφέρει, μεταξύ των μελετών, στο άρθρο των Lau L et al. (2019), με ορισμένες να χρησιμοποιούν, είτε βιοχημικές διαγνωστικές μεθόδους (OGTT, HbA1c, FBG ή μιας τυχαίας δοκιμής γλυκόζης πλάσματος), είτε ιατρικό ιστορικό (Lau L et al., 2019). Τα δεδομένα ιατρικού φακέλου παρέχουν πληροφορίες, που επιτρέπουν στους ερευνητές να διεξάγουν μελέτες παρατήρησης, αλλά μπορεί να παρέχουν λανθασμένα ερευνητικά αποτελέσματα, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την μεροληψία λανθασμένης ταξινόμησης. Επιπλέον, οι διαγνωστικές τεχνικές, που χρησιμοποιήθηκαν στη δημοσίευση των Lau L et al.

(2019), έχουν ευαισθησία και ειδικότητα, που είναι μικρότερες από 100% και έτσι ενδέχεται να οδηγήσουν σε κάποια εσφαλμένη ταξινόμηση και να έχει αντίκτυπο στα κλινικά ή ερευνητικά αποτελέσματα (Pham A et al., 2019). Υπάρχει μέχρι και σήμερα σημαντική ανομοιογένεια στις διαγνωστικές μεθόδους του διαβήτη (Lau L et al., 2019). Δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση, που να αφορά όλες τις διαγνωστικές μεθόδους, για να βρεθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα, αλλά η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώθηκε μόνο στην HbA1c διαγνωστική μέθοδο. Άρα, μία επέκταση της άνω ανάλυσης θα μπορούσε να διορθώσει τη μεροληψία εσφαλμένων ταξινόμησης, για όλες τις διαγνωστικές διαδικασίες, που εφαρμόστηκαν στις μελέτες των Lau L et al (2019) και να σχολιάσει τα ανανεωμένα αποτελέσματα, που θα προσεγγίζουν τον πραγματικό επιπολασμό.

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή είχε ορισμένους περιορισμούς. Για παράδειγμα, η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα, που παρουσιάζονται στο άρθρο των Lau L et al. (2019), τα οποία ίσως μερικά να υπόκεινται σε μεροληψία και ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την πραγματικότητα. Άλλες εξίσου σημαντικές μεροληψίες είναι η μεροληψία επιλογής (selection bias), που συμβαίνει, όταν ο πληθυσμός της μελέτης δεν αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού-στόχου (Nour S & Plourde G, 2019). Επιπλέον, υπάρχει η μεροληψία αναφοράς (reporting bias), η οποία διαστρεβλώνει τα δεδομένα, που παρουσιάζονται από τη μελέτη, ως αποτέλεσμα της επιλεκτικής αποκάλυψης ή απόκρυψης δεδομένων, σχετικά με το θέμα, που επιλέχθηκε για τη μελέτη, το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την ανάλυση ή τη διάδοση των μεθόδων της μελέτης, των ευρημάτων ή και των δύο (Richards G C & Onakpoya I J, 2019). Τέλος, η μεροληψία μη ανταπόκρισης (non-response bias) μπορεί να συμβεί, όταν τα άτομα, που αρνούνται να συμμετάσχουν σε μια έρευνα ή διακόπτουν, πριν από την ολοκλήρωσή της, διαφέρουν συστηματικά από εκείνα που συμμετέχουν (Prince, 2012). Όλες αυτές, μεταξύ όσων μεροληψιών υπάρχουν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν στην προσπάθεια να προσεγγιστεί ο πραγματικός επιπολασμός.

Το βασικό ελάττωμα της παρούσας μελέτης έγκειται στο ότι χρησιμοποίησε πληροφορίες, σχετικά με την ευαισθησία και ειδικότητα της HbA1c από μια γενικευμένη μελέτη, που εντόπισε διαβητικούς στο γενικό πληθυσμό και δεν εντόπιζε διαβητικούς σε άτομα, που έχουν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό σημαίνει ότι η ευαισθησία και ειδικότητα της HbA1c, σε διαβητικούς, που έχουν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί να είχαν διαφορετικές τιμές, από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τα αποτελέσματα. Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι, από το άρθρο των Lau L et al. (2019), η μετα-ανάλυση του επιπολασμού του διαβήτη, που χρησιμοποιούν, μόνο τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), ως διαγνωστικό κριτήριο για τον σακχαρώδη διαβήτη, περιλαμβάνουν μελέτες, μόνο με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο μαζί και δεν υπάρχουν μελέτες, που περιλαμβάνουν μόνο το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό σημαίνει ότι, δεν υπάρχει μια συνολική εικόνα και δεν είναι γνωστό, εάν απέχει ο πραγματικός επιπολασμός του διαβήτη από τον φαινομενικό, σε άτομα που έχουν υποστεί αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και έχουν χρησιμοποιήσει την HbA1c, ως διαγνωστικό κριτήριο.

Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτούς τους περιορισμούς και να διερευνήσουν περαιτέρω τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να λαμβάνονται προφυλάξεις, για τη μείωση της πιθανότητας εσφαλμένης ταξινόμησης, κατά τη συλλογή δεδομένων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη στενή τήρηση των διαγνωστικών κριτηρίων και με τη χρήση ακριβέστερου εξοπλισμού, διεξοδικών τεχνικών ιατρικής εξέτασης ή τεστ με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (Pham A et al., 2019). Διαπιστώνεται ότι, ο φαινομενικός επιπολασμός μπορεί να διαφέρει από τον πραγματικό επιπολασμό, λόγω παραγόντων, όπως η μεροληψία. Προκειμένου να διασφαλιστούν ότι τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τον πραγματικό επιπολασμό στον πληθυσμό, οι ερευνητές θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά αυτούς τους παράγοντες, κατά τον σχεδιασμό και την ερμηνεία των μελετών, καθώς και να εξετάζουν την ποιότητα των δεδομένων και των στατιστικών μεθόδων, που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις.

5. Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, ο φαινομενικός επιπολασμός διαφέρει από τον πραγματικό επιπολασμό για διαβήτη σε άτομα με εγκεφαλικό επεισόδιο. Η χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα του διαγνωστικού τεστ HbA1c μειώνουν και αυξάνουν τον πραγματικό επιπολασμό, αν ο φαινομενικός είναι εξ αρχής χαμηλός ή υψηλός. Οι πληροφορίες για τον πραγματικό επιπολασμό είναι κρίσιμες και ζωτικής σημασίας. Κατά συνέπεια, η γνώση του πραγματικού επιπολασμού επιτρέπει τον καλύτερο σχεδιασμό της δημόσιας υγείας και αυτό θα γίνει μέσω, προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για διαβήτη, σε άτομα με εγκεφαλικό επεισόδιο και συστήματα επιτήρησης αυτής της ασθένειας. Έτσι, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να προσαρμόσουν αυτές τις παρεμβάσεις, στις συγκεκριμένες ανάγκες του πληθυσμού, που έχουν την πάθηση. Επίσης, γνωρίζοντας τον πραγματικό επιπολασμό θα γίνεται ορθότερη, η κατανομή των πόρων. Επομένως, ο υπολογισμός του πραγματικού ποσοστού προσβολής θα βοηθήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης και παρέμβασης, επιτρέποντας τον εντοπισμό πληθυσμών, που μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι στην ασθένεια.

Βιβλιογραφία

- Aekplakorn, W., Tantayotai, V., Numsangkul, S., Sripho, W., Tatsato, N., Burapasiriwat, T., Pipatsart, R., Sansom, P., Luckanajantachote, P., Chawarokorn, P., Thanonghan, A., Lakhamkaew, W., Mungkung, A., Boonkean, R., Chantapoon, C., Kungsri, M., Luanseng, K., & Chaiyajit, K. (2015). Detecting Prediabetes and Diabetes: Agreement between Fasting Plasma Glucose and Oral Glucose Tolerance Test in Thai Adults. *Journal of diabetes research*.
- Alam, U., Asghar, O., Azmi, S., & Malik, R. A. (2014). General aspects of diabetes mellitus. *Handbook of clinical neurology*, 126, 211-222.
- Boursin, P., Paternotte, S., Dercy, B., Sabben, C., & Maïer, B. (2018). Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins; la revue de reference infirmiere*, 63(828), 24-27.

- Chemerinski, E., & Robinson, R. G. (2000). The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics*, 41(1), 5–14.
- Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016). Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *The American journal of the medical sciences*, 351(4), 380-386.
- Diabetes, WHO.
- Gelman, A. (2002). Prior distribution. *Encyclopedia of environmetrics*, 3(4), 1634-1637.
- Habibzadeh, F., Habibzadeh, P., & Yadollahie, M. (2022). The apparent prevalence, the true prevalence. *Biochemia Medica*, 32(2), 163-167.
- Hewitt, J., Castilla Guerra, L., Fernández-Moreno, M. D. C., & Sierra, C. (2012). Diabetes and stroke prevention: a review. *Stroke research and treatment*.
- Hill M. D. (2014). Stroke and diabetes mellitus. *Handbook of clinical neurology*, 126, 167–174.
- Hu, Y., Liu, W., Chen, Y., Zhang, M., Wang, L., Zhou, H., Wu, P., Teng, X., Dong, Y., Zhou, J.w, Xu, H., Zheng, J., Li, S., Tao, T., Hu, Y., & Jia, Y. (2010). Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. *Acta diabetologica*, 47(3), 231–236.
- Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes: an old disease, a new insight*, 1-11.
- Kaur, G., Lakshmi, P. V. M., Rastogi, A., Bhansali, A., Jain, S., Teerawattananon, Y., Bano, H., & Prinja, S. (2020). Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(11), e0242415.
- Kramer, M., von Korff, M., & Kessler, L. (1980). The lifetime prevalence of mental disorders: estimation, uses and limitations. *Psychological medicine*, 10(3), 429–435.
- Lau, L. H., Lew, J., Borschmann, K., Thijs, V., & Ekinici, E. I. (2019). Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *Journal of diabetes investigation*, 10(3), 780-792.
- Lewis, F. I., & Torgerson, P. R. (2012). A tutorial in estimating the prevalence of disease in humans and animals in the absence of a gold standard diagnostic. *Emerging themes in epidemiology*, 9(1), 1-8.
- Lo, E., Dalkara, T., & Moskowitz, M. (2003). Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4, 399–414.
- Lord, D., & Miranda-Moreno, L. F. (2008). Effects of low sample mean values and small sample size on the estimation of the fixed dispersion parameter of Poisson-gamma models for modeling motor vehicle crashes: A Bayesian perspective. *Safety Science*, 46(5), 751-770.
- Marshall, S. W. (2005). Prevalence and incidence. In K. Kempf-Leonard (Ed.), *Encyclopedia of social measurement* (pp. 141-147). Elsevier.
- Nour, S., & Plourde, G. (2019). Chapter 3-Pharmacoepidemiology in the prevention of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, 25-65.

- Orloff, J., & Bloom, J. (2014). Conjugate priors: Beta and normal [Class 15, 18.05]. Massachusetts Institute of Technology.
- Pateras, K., & Kostoulas, P. (2021). PriorGen: Package for Generating Prior Distributions in Bayesian Analysis. R Foundation for Statistical Computing.
- Pateras, K., & Kostoulas, P. (2022). |tPRiors|: a tool for prior elicitation and obtaining posterior distributions of true disease prevalence. *BMC Medical Research Methodology*, 22(1), 91.
- Pham, A., Cummings, M., Lindeman, C., Drummond, N., & Williamson, T. (2019). Recognizing misclassification bias in research and medical practice. *Family practice*, 36(6), 804-807.
- Prince, M. (2012). Epidemiology. In P. Wright, J. Stern, & M. Phelan (Eds.), *Core Psychiatry (Third Edition)* (pp. 115-129). W.B. Saunders.
- Principles of Epidemiology | Lesson 3- Section 2, CDC.
- Richards, G. C., & Onakpoya, I. J. (2019). Reporting biases. Center for Evidence Based Medicine, Catalogue of Bias. <https://catalogofbias.Org>.
- Rogan WJ, Gladen B (1978) Estimating prevalence from the results of a screening test. *Am J Epidemiol* 107:71–76.
- Schmidt A. M. (2018). Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(1), e1–e8.
- Speybroeck, N., Devleesschauwer, B., Joseph, L., & Berkvens, D. (2013). Misclassification errors in prevalence estimation: Bayesian handling with care. *International journal of public health*, 58, 791-795.
- Tchourbanov, A. (2002). Prior distributions.
- Vilar, M. J., Ranta, J., Virtanen, S., & Korkeala, H. (2015). Bayesian estimation of the true prevalence and of the diagnostic test sensitivity and specificity of enteropathogenic *Yersinia* in Finnish Pig serum samples. *BioMed research international*.
- Wabersich, D., & Vandekerckhove, J. (2014). Extending JAGS: A tutorial on adding custom distributions to JAGS (with a diffusion model example). *Behavior research methods*, 46, 15-28.
- Warlow, C. P. (1998). Epidemiology of stroke. *The Lancet*, 352, S1-S4.
- What is Diabetes?, CDC.
- Wolfe, C. D. (2000). The impact of stroke. *British medical bulletin*, 56(2), 275-286.
- Μπεχτισοπούλου, Σ. (2016). Συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Master's thesis).

Παραρτήματα

Παράρτημα Ι «Συλλογή δεδομένων από τις μελέτες της 1^{ης} μετα-ανάλυσης των Lau L et al. (2019)».

Study	Year	Type of Stroke	y (Positive s)	n (Total)	Comment	Reported prevalence in the study	Reported Prevalence in Meta-Analysis study	Diagnostic Method	Se	Sp	95% Confident Interval (Se)	95% Confident Interval (Sp)	Mean(Se)	Mean(Sp)
Gofir	2017	Ischaemic	70*	208			0,34	Δημογραφικές&κλινικές μεταβλ. απο ιατρικό αρχείο						
Selvin et al	2005	Ischaemic	1635	12521			0,13	HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Hjalmarsson et al	2015	Ischaemic	97	501			0,19	HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Yao et al	2016	Ischaemic	629	2862			0,22	FBG	54,50 %	100%	(52.5, 56.5%)	(100, 100%)	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία
Stead et al	2009	Ischaemic	115	447			0,26	Μέτρηση γλυκόζης αίματος						
Lei et al	2015	Ischaemic	526	1877		28%	0,28	HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Kamalesh et al	2008	Ischaemic	13.925	48733	VA:Veteran's Affairs	28%	0,29	Καταγραφή στο σύστημα υγείας VA						
Tziomalos et al	2016	Ischaemic	253	790		32%	0,32	Ιστορικό ΣΔ2 διαγνωσμένου από γιατρό ή θεραπείας με αντιδιαβητικούς παράγοντες						
Nakagawa et al	2014	Ischaemic	245	740	Η.Ι.Φ:Δημογραφικά στοιχεία,παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου		0,33	Ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος						
Delbari et al	2010	Ischaemic	343	953		36%	0,36	Δημογρ. χαρακτ.,εγκεφαλογ						

								γ. παράγ. κινδ., ιστορ. εγκεφ. επεισοδίου						
Hu et al	2012	Ischaemic	523*	1277			0,41	HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Li et al	2011	Ischaemic	510	1194	Είναι κωδικός διάγνωσης Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων	42,70%	0,43	ICD-9-CM coding						
Tanaka et al	2013	Ischaemic	140	242			0,52	OGTT	93%	100%	Δεν βρέθηκε πληροφορ ία	Δεν βρέθηκε πληροφορ ία	Δεν βρέθηκε πληροφορ ία	Δεν βρέθηκε πληροφορ ία
Wang et al	2015	Haemorrhagic	118	1438		8,20%	0,08	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά						
Munoz-Rivas et al	2016	Haemorrhagic	33056*	173979		19,10%	0,19	Εθνική Βάση Δεδομένων του Ισπανικού Νοσοκομείου						
Stead et al	2010	Haemorrhagic	47	237		19,80%	0,2	Μέτρηση γλυκόζης αίματος						
Saxena et al	2016	Haemorrhagic	292	2653		11%	0,29	Ιατρικό αρχείο						
Tapia-Perez et al	2014	Haemorrhagic	37	116		31,90%	0,32	Ιστορικό ασθενών						
Godoy et al	2008	Haemorrhagic	148	295		50,17%	0,5	Ιατρικό αρχείο						
Cardino et al	2011	Both	55*	504		11,32%	0,11	HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Gray et al	2004	Both	83	582		14%	0,14	Αιμοληψία για τη γλυκόζη πλάσματος και HbA1c	32%	94%	(23–41%)	(92–96%)	0.32	0.94
Snarska et al	2015	Both	117*	766		15,40%	0,15	Ιατρικό φάκελο						
Mitchell et al	2012	Both	18	112		16%	0,16	HbA1c,FBG	32%, 54,5%	94%, 100%	(23–41%), (52.5, 56.5%)	(92– 96%),(100, 100%)	0.32	0.94

Ripley et al	2007	Both	114	367			0,16	Ιατρικό ιστορικό						
Jia et al	2012	Both	669*	3450	Το 669 το υπολόγισα με βάση το 19,40% και όχι 19%	19,40%	0,19	ζ	93%	100%	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία
Matz et al	2006	Both	48	238		20,20%	0,2	OGTT(Aekplakorn et al.,2015)	93%	100%	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία
Eriksson et al	2012	Both	2549	12375		20,60%	0,21	Ιατρικά αρχεία						
Tseng et al	2009	Both	123	468		26,25%	0,26	Βάση Δεδομένων της Εθνικής Ασφάλισης Υγείας						
Ghanachandra et al	2014	Both			Ελλιπή δεδομένα από αυτή την μελέτη		0,28%							
Braun et al	2012	Both	160	537		29,80%	0,3	Ιστορικό, συνταγογραφ. αντιδιαβ. αγωγή, επίπεδα γλυκόζης στο αίμα						
Koennecke et al	2011	Both	5042	16518		30,50%	0,31	FBG(Hu et al.,2010) ή ιστορικό	54,50%	100%	(52,5, 56.5%)	(100, 100%)	Δεν βρέθηκε πληροφορία	Δεν βρέθηκε πληροφορία
Piernik-Yoder et al	2013	Both	12155	35243	ICD-9 codes: κωδικός για διάγνωση διεθνούς ταξινόμησης νόσων	34,50%	0,35	ICD-9 codes						
Sun et al	2009	Both	3758	9766		38,50%	0,39	ICD9CM coding						
Shimoyama et al	2014	Ischaemic	104	375	0,277	0,28	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865	

Huisa et al	2013	Ischaemic	94*	279	0,34	0,34	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Roquer et al	2015	Ischaemic	500*	1317		0,38	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Sung et al	2017	Ischaemic	272	484	0,562	0,56	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
O'Donnell et al	2016	Both	3361*	13447		0,25	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865
Liu et al	2015	Both	87	200	0,43	0,43	HbA1c	73.9%	87.2%	(95% CI: 68–79.1%)	(95% CI: 82–91%)	0,7355	0,865

*Το γ υπολογίστηκε με βάση το Prevalence και n (Total).

Τα δεδομένα των FBG, OGTT, HbA1c για Se, Sp, 95% CI (Se, Sp) βασίστηκαν στους Hu et al. (2010), Aekplakorn et al. (2015) και Kaur G et al. (2020) αντίστοιχα.