



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ
ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

ΣΤΑΣΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ

**ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΜΠΑΓΚΟΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΚΟΝΤΟΥ**

Λαμία , 2018

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2016-2018, υπό την επίβλεψη του αναπληρωτή καθηγητή Παντελή Μπάγκου και της διδάσκουσας κα Παναγιώτας Κοντού. Θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους καθηγητές μου κ. Μπάγκο και κα Κοντού, τόσο για την εξαιρετική συνεργασία που διατηρήσαμε, όσο και για την ακατάπαυστη βοήθειά τους στην επίλυση αποριών που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις φίλες μου, Τριανταφυλλιά Λίλιου και Χριστίνα Ασπροποταμίτη, για τη στήριξή τους και τις απαραίτητες συμβουλές που απλόχερα μου έδωσαν, καθώς και την οικογένειά μου, για την υπομονή και τη κατανόηση που μου έδειξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, μέχρι το πέρας αυτών.

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τον καρδιολόγο κ. Βαγγέλη Πολυμερόπουλο, ο οποίος με βοήθησε στην ταξινόμηση των ερευνών που συγκέντρωσα σε κατηγορίες, παραχωρώντάς μου επιπλέον σχόλια και συμβουλές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα διπλωματική εργασία μελετήσαμε τον πολυμορφισμό GNB3 C825T. Το ενδιαφέρον που παρουσιάζει αυτός ο πολυμορφισμός είναι στην υποκατάσταση ενός νουκλεοτιδίου και συγκεκριμένα του C από το T, στη θέση 825, του εξωνίου 10. Οι διάφορες μελέτες που έγιναν απέδειξαν η καθεμία ξεχωριστά, τη συσχέτιση του πολυμορφισμού με την εμφάνιση ποικίλων ασθενειών - καταστάσεων. Το εγκεφαλικό επεισόδιο, το ισχαιμικό επεισόδιο, η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, η καρδιο-μυοπάθεια και σε ελάχιστες περιπτώσεις, ο θάνατος, απαρτίζουν αυτό το πλαίσιο καταστάσεων. Για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων, συγκεντρώθηκαν όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούσαν τις προαναφερόμενες κατηγορίες. Στόχος μας, είναι η συσχέτιση όλων των ερευνών που συλλέχθηκαν, προκειμένου να καταλήξουμε σε ένα αποτέλεσμα που θα συνοψίζει τη συσχέτιση ή μη του πολυμορφισμού με τις ασθένειες αυτές. Η επίτευξη του στόχου, θα γίνει με την χρήση της μεθόδου της μετα-ανάλυσης. Στη παρούσα εργασία, συμπεριλήφθηκαν 29 μελέτες, η κάθε μια από τις οποίες πραγματεύεται διαφορετικές συνήθως ασθένειες, τις οποίες διαχωρίσαμε σε ένα συγκεντρωτικό έγγραφο excel. Στατιστικά δε προέκυψε κάποια σημαντική συσχέτιση των υπό-μελέτη πληθυσμών με τις εξεταζόμενες ασθένειες, αλλά σε κάθε ανάλυση βρέθηκε πως το ποσοστό των Ασιατών σε συγκεκριμένους γονοτύπους, που καταγράφονται στο Κεφάλαιο 3, συσχετίζεται περισσότερο στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (σε σχέση με εκείνο των Καυκάσιων πληθυσμών) με αυτές.

ABSTRACT

The GNB3 C825T polymorphism is a single nucleotide polymorphism –SNP-. It appears that a substitution of a C nucleotide by T happened, at the 825 position in exon 10. Several researches have shown the association of the polymorphism with a great number of diseases, such as stroke, ischemic stroke, cardiovascular diseases, coronary heart diseases, myocardial infarction and sometimes death. In order to come up with a conclusion, we collected all the available bibliography data and researches that were published on the internet. Our main aim was to find an association of the polymorphism with the aforementioned diseases. In fact, so as to achieve our aim, we used the method of meta-analysis, including 29 researches and 16713 patients. To sum up, we didn't come up to any kind of strong statistical relationship of the polymorphism with the diseases, but we figured out that Asian populations have a great possibility to appear them, as the time elapses.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ : MI (myocardial infarction), CVD (cardiovascular disease), CHD (coronary artery disease), CAD (coronary artery disease), stroke, IS (ischemic stroke), death, meta-analysis.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Οι πολυ-παραγοντικοί χαρακτήρες είναι πολυάριθμοι γενετικοί τόποι που οδηγούν στην εμφάνιση συγκεκριμένων φαινοτύπων. Αναλυτικότερα, η έκφρασή τους δεν επισκιάζεται από την επικράτεια ή την υποτέλεια κάποιου άλλου γενετικού τόπου, επομένως, λειτουργούν συνδυαστικά, δηλαδή ο τελικός φαινότυπος είναι έκβαση κάθε ενός από αυτούς. Βέβαια, η εμφάνιση ενός παθολογικού φαινοτύπου, με άλλα λόγια ενός φαινοτύπου που δεν είναι φυσιολογικός, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως το περιβάλλον, που αλληλεπιδρά αρνητικά με τον γονότυπο. (1).

1.2 Καρδιά – Ορισμός

Ξεκινώντας, θα αναφέρουμε κάποια πράγματα για το σημαντικότερο μν του ανθρώπινου σώματος, τη καρδιά. Πρόκειται για ένα κοίλο μν που δίνει πίεση στο αίμα, οδηγώντας το, στην αναγκαστική κυκλοφορία του στο εσωτερικό των αρτηριών. Κατά αυτόν τον τρόπο τροφοδοτούνται όλα τα ζωτικά μας όργανα. Πολλάκις, η καρδιά έχει χαρακτηριστεί ως φυσική αντλία που μεταφέρει το αίμα από τις φλέβες στις οποίες έχει χαμηλή πίεση και το στέλνει στις αρτηρίες, όπου η πίεση είναι υψηλότερη. Η λειτουργία της είναι ακατάπαυστη καθ'όλη τη διάρκεια ζωής ενός οργανισμού. (2)

1.2.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά, βρίσκεται μέσα σε ένα ινο-ορογόνο θυλάκιο, το περικάρδιο, που περιβάλλει μαζί με αυτήν και το αρχικό τμήμα πολυάριθμων μεγάλων αγγείων. Αποτελείται από δύο στρώματα :

- Το εξωτερικό, ινώδες,
- Το εσωτερικό, ορώδες.

Ενδιάμεσα των δύο στρωμάτων, ο χώρος καλύπτεται από μία κοιλότητα η οποία περιέχει ορώδες υγρό, διευκολύνοντας την τριβή των δύο επιφανειών κατά τις κινήσεις της καρδιάς. Πιο συγκεκριμένα, η θέση της καρδιάς βρίσκεται στην θωρακική κοιλότητα, πίσω από το στέρνο και από τα έσω τμήματα των 2^{ου} – 6^{ου} πλευρικών χόνδρων που αρθρώνονται με το στέρνο, ενώ η στήριξή της, έγκειται στα

μεγάλα αγγεία που είναι προσαρτημένα σε αυτήν και πιο συγκεκριμένα στην αορτή, στη πνευμονική αρτηρία, στις κοίλες, στις πνευμονικές φλέβες και στο περικάρδιο.

Έτσι λοιπόν διακρίνουμε τρεις επιφάνειες μαζί με τη βάση και τη κορυφή της καρδιάς. Αναφορικά, οι επιφάνειες αυτές είναι :

- η πρόσθια ή στερνοπλευρική,
- η κάτω ή διαφραγματική
- και η αριστερή ή πνευμονική επιφάνεια.

Οι επιφάνειες διαχωρίζονται μεταξύ τους με 3 αμβλέα χείλη. Το δεξιό χείλος χωρίζει τη πρόσθια από τη κάτω επιφάνεια, το πρόσθιο αριστερό διαχωρίζει τη πρόσθια από την αριστερή επιφάνεια και τέλος, το οπίσθιο αριστερό χείλος βρίσκεται ανάμεσα της αριστερής και της κάτω επιφάνειας.

1.2.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Κατά τη περιγραφή της μορφολογίας της καρδιάς, παρατηρούμε πως εσωτερικά αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες και συγκεκριμένα, κάνουμε λόγο για δύο κόλπους και δύο κοιλίες. Εύλογο θεωρείται το ερώτημα, του ποια ακριβώς είναι εκείνη η διαφορά που κατηγοριοποιεί τα τοιχώματα. Έτσι λοιπόν, οι κοιλίες, έχουν κατά βάση παχύτερα τοιχώματα από τους κόλπους. Για εγκυκλοπαιδικούς σκοπούς, οι κόλποι της καρδιάς χωρίζονται σε δεξιό και αριστερό κόλπο και αυτό οφείλεται στο μεσοκόλπο διάφραγμα. Αντίστοιχα, ο διαχωρισμός των κοιλιών σε αριστερή και δεξιά κοιλία, οφείλεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Τοπολογικά, οι κόλποι βρίσκονται πάνω από τις κοιλίες και «άγουν στη σύστοιχη κοιλία διά του σύστοιχου κολποκοιλιακού στομίου, το οποίο φέρει βαλβίδα που επιτρέπει τη δίοδο του αίματος προς τις κοιλίες και μόνο».(3)

Έτσι λοιπόν, οι κοιλότητες της καρδιάς αναλυτικά είναι :

Δεξιός Κόλπος : Στο κάτω μέρος του, υποδέχεται απ'οξυγονωμένο αίμα από την κάτω κοίλη φλέβα και τον στεφανιαίο κόλπο και στο πάνω μέρος του, υποδέχεται επίσης απ'οξυγονωμένο αίμα από την άνω κοίλη φλέβα. Τα τοιχώματά του είναι λεπτότερα από αυτά που διαθέτει ο αριστερός κόλπος. Εν συνεχεία, το άνω άκρο του, προβάλλει προς τα αριστερά της άνω κοίλης φλέβας έως το δεξιό ωτίο. Εξαιτίας του κτενοειδούς μυ, το εξωτερικό του τοίχωμα έχει ανώμαλη επιφάνεια. Επίσης, το κάτω

τοίχωμα βρίσκεται πίσω από το στόμιο της κάτω κοίλης φλέβας και μπροστά από το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου το οποίο στρέφεται προς τα άνω και πίσω. Από το οπίσθιο τοίχωμα παρουσιάζεται το φλεβικό έπαρμα, χώρος μεταξύ των εκβολών της άνω και κάτω κοίλης φλέβας. Τέλος, στο πρόσθιο τοίχωμα διαφαίνεται το δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο με τη τριγλώχυνα βαλβίδα.

Δεξιά Κοιλία : Ρόλος της δεξιάς κοιλίας είναι η υποδοχή του αίματος από τον δεξιό κόλπο μέσω της τριγλώχυνας βαλβίδας. Τα χείλη κάθε μίας από αυτές τις βαλβίδες προσφύονται στις τενόντιες χορδές, οι οποίες αντίστοιχα προσπίπτουν στους θηλοειδείς μυς. Συγκεκριμένα, οι τενόντιες χορδές του πρόσθιου μυ, συνάπτονται με την πρόσθια και την οπίσθια γλωχίνα, ενώ του οπίσθιου μυ, με την οπίσθια και την έσω γλωχίνα και του έσω μυ με την έσω και πρόσθια γλωχίνα. Όπως προαναφέρθηκε, το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας είναι παχύτερο από αυτό του δεξιού κόλπου, αλλά λόγω αιμάτωσης, όχι μεγαλύτερο από το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Αναφορικά, λέγεται ότι το πάχος του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας είναι το 1/3 της αριστερής, για καθαρά λειτουργικούς λόγους. (2)

Αριστερός κόλπος: Ο αριστερός κόλπος υποδέχεται οξυγονωμένο αίμα από τις τέσσερις πνευμονικές φλέβες που εκβάλλουν στο οπίσθιο τοίχωμά του. Το τμήμα που βρίσκεται μεταξύ των εκβολών των δεξιών και αριστερών πνευμονικών φλεβών αποτελεί το πρόσθιο τοίχωμα του λοξού κολπώματος του περικαρδίου. Συνολικά αποτελείται από 6 τοιχώματα στα οποία δε θα επεκταθούμε περαιτέρω. Αν εξαιρέσουμε την περιοχή του ωτίου, το εσωτερικού του κόλπου έχει λείο τοίχωμα. Τέλος, η διχλώχυνα βαλβίδα ελέγχει τη ροή του αίματος από τον αριστερό κόλπο στην αριστερή κοιλία.

Αριστερή κοιλία: Παρά το γεγονός ότι τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας είναι παχύτερα από της δεξιάς κατά μεγάλο ποσοστό, μοιάζουν μορφολογικά. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό, είναι καθαρά λειτουργικός, καθώς το μεγαλύτερο αυτό μέρος του τοιχώματος βοηθά στην εξώθηση του οξυγονωμένου αίματος δια μέσου της υψηλής πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας. Δε πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε πως μέρος της αριστερής κοιλίας αποτελεί και ο πρόδρομος της αορτής, κάτω της αορτικής βαλβίδας, συνιστώντας τον χώρο εξώθησης του αίματος. (2)

1.2.3 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Σε πρώτο στάδιο, χάρη στη λειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών πραγματοποιείται η αρτηριακή αιμάτωση της καρδιάς με οξυγονωμένο αίμα και εκφύονται από την αρχή της ανιούσας αορτής αντίστοιχα προς τον δεξιό και αριστερό κόλπο.

Έτσι λοιπόν, «η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον δεξιό κόλπο και ακολουθεί την στεφανιαία αύλακα στο οπίσθιο τμήμα της μέχρι το άνω άκρο της οπίσθιας επιμήκους αύλακας». (3)

Σε αυτό το σημείο χωρίζεται σε δύο μέρη, ή κλάδους. Ο μεγαλύτερος κλάδος, ακολουθεί την οπίσθια επιμήκη αύλακα μέχρι τη κορυφή της καρδιάς, ως κατιών κλάδος, δίνοντας επιμέρους κλάδους για τις κοιλίες και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

Έπειτα, ο μικρότερος κλάδος κατατρέχοντας την στεφανιαία αύλακα, μέχρι το τέλος της αριστερής στεφανιαίας διαχωρίζεται σε αρτηρίδια για την μεταφορά αίματος της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, η δεξιά στεφανιαία μέσω του δεξιού επιχείλιου κλάδου αιματώνει το πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και κλάδους που οδηγούν στον δεξιό κόλπο, εκ των οποίων ένας καταφθάνει στον φλεβόκομβο.

Κατά γενική εικόνα, σε όλο το μήκος της, η δεξιά στεφανιαία αρτηρία συνοδεύεται από την ελάσσονα φλέβα της καρδιάς και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία ξεκινά από τον αριστερό κόλπο και «φέρεται κάτω από τον αριστερό ους καταλήγοντας να διαχωριστεί σε δύο κλάδους»:

- Τον πρόσθιο κατιόντα
- Τον περισπώμενο

Ο πρόσθιος κατιών κλάδος ξεκινά από την πρόσθια επιμήκη αύλακα και φθάνει μέχρι τη κορυφή της καρδιάς, παραχωρώντας κλάδους για την αιμάτωση μέχρι και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Σε όλη τη βραχεία πορεία του συνοδεύεται από τη μείζονα φλέβα της καρδιάς.

Ο περισπώμενος κλάδος παράλληλα, ξεκινά από το αριστερό τμήμα της στεφανιαίας αύλακας μέχρι την αρχή της οπίσθιας επιμήκους αύλακας. Εκτενέστερα, χορηγεί κλάδους για τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία.

Σημαντικότερος μυς για την λειτουργία της καρδιάς, όπως προαναφέρθηκε είναι το μυοκάρδιο, το οποίο αιματώνεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Η μείζων, η ελάσσων και η μέση φλέβα της καρδιάς εκβάλλουν στο στεφανιαίο κόλπο. Τοπολογικά, η μέση φλέβα ξεκινά από τη κορυφή της καρδιάς και λήγει στο δεξί πέρασ του στεφανιαίου κόλπου, ενώ η μείζων φλέβα, αρχίζει από τη κορυφή της καρδιάς και καταλήγει στο αριστερό πέρασ του στεφανιαίου κόλπου και τέλος η ελάσσων φλέβα, δέχεται το αίμα της δεξιάς επιχείλιας φλέβας. (2)

Συνοπτικά:

➤ **ΜΙΚΡΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ :**

ΔΕΞΙΣ ΚΟΛΠΟΣ → ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ → ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ → ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ → ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΟΛΠΟΣ → ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ

➤ **ΜΕΓΑΛΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ:**

ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΟΛΠΟΣ → ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ → ΑΟΡΤΗ → ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΟΛΟΥ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ → ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗ ΦΛΕΒΑ → ΔΕΞΙΣ ΚΟΛΠΟΣ

➤ **ΑΝΩ ΚΟΙΛΗ ΦΛΕΒΑ :**

Μαζεύει το φλεβικό αίμα της κεφαλής, του τραχήλου, των δύο άνω άκρων και των σπλάχνων στον θώρακα.

➤ **ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗ ΦΛΕΒΑ:**

Προωθεί το αίμα από όλο το υπόλοιπο σώμα, δηλαδή από τη κοιλιά, τον πύελο και τα δύο κάτω άκρα.

➤ **ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΟΛΠΟΣ:**

Μαζεύει το αίμα από την ίδια τη καρδιά. (3)

1.2.4 ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Το μυοκάρδιο αποτελεί τμήμα μυϊκού ιστού που έχει την ικανότητα να συστέλλεται. Κατά γενική ομολογία, η καρδιά διαχωρίζεται στο «μυοκάρδιο των κοιλιών» και στο «μυοκάρδιο των κόλπων», καθώς στο μυοκάρδιο βρίσκονται οι δύο κόλποι και οι δύο κοιλίες της καρδιάς, καταλήγοντας στην σύνδεση αυτών μεταξύ τους. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι αν και ο λείος και ο σκελετικός μυς μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλα σημεία του σώματος, ο καρδιακός μυς, ωστόσο, δεν συναντάται πουθενά αλλού. Το μυοκάρδιο σχηματίζει μία επιφάνεια που οπτικά θα μπορούσε κανείς να πει πως φέρει σε μορφή ραβδώσεων, οι οποίες ομολογουμένως συνίστανται από ίνες και ινίδια που δημιουργούν διακλαδώσεις, οι οποίες με τη σειρά τους εφάπτονται άλλων ινών των κυττάρων του μυοκαρδίου. Κατά αυτόν τον τρόπο, παρέχεται η δυνατότητα λειτουργίας του παραπάνω συστήματος, ως ένα αποτελεσματικό δίκτυο. (3)

1.3 ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΔΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Είναι γεγονός πως πλέον μεταξύ των δεικτών υψηλής θνησιμότητας ατόμων στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα κατέχουν μία εκ των σημαντικότερων θέσεων. Με τον όρο καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνουμε τη διαταραχή της υγείας του ανθρώπου εξαιτίας της ανώμαλης λειτουργίας της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων. Πιο συγκεκριμένα, τα είδη καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι τα ακόλουθα:

- Στεφανιαία Νόσος: Δημιουργείται από τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων της καρδιάς. Ρόλος των στεφανιαίων, αυτών, αγγείων, είναι η αιμάτωση του καρδιακού μυ. Πολυάριθμοι είναι οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην πρόκληση της στένωσης. Συγκεκριμένα, εξαιτίας της κακής διατροφής, το σώμα μας οδηγείται αβίαστα στην εναπόθεση λίπους και κατά συνέπεια «στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στα τοιχώματα των αγγείων, τα οποία αδυνατούν να επιτελέσουν την λειτουργία τους, που επικεντρώνεται στην σωστή ποσοτική μεταφορά του αίματος στον καρδιακό μυ». Τελικά, η

καρδιά δεν λαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα οξυγονωμένου αίματος, με αποτέλεσμα την νέκρωση τμημάτων της. (4)(5)

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Αυτή τη φορά, σε αντίθεση με τη στεφανιαία νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται είτε από τη περιορισμένη κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο, οπότε και ονομάζεται ισχαιμικό επεισόδιο, είτε από τη ρήξη των αιμοφόρων αγγείων, οπότε και καλείται αιμορραγικό επεισόδιο.
- Ρευματική καρδιοπάθεια: Πρώτιστο ρόλο στη δημιουργία της πάθησης αποτελεί ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A. Πρόκειται για ένα βακτήριο που μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή των καρδιακών βαλβίδων και του καρδιακού μυ.
- Συγγενής Καρδιοπάθεια: Πρόκειται για ανωμαλίες της διάπλασης της καρδιάς ή των αγγείων που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της 3^{ης} – 6^{ης} εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία συνεπώς, δεν αναπτύσσονται σωστά ήδη από την αρχή της ζωής του ατόμου. Βέβαια, μπορούν να δημιουργηθούν και από άλλους γενετικούς παράγοντες όπως το σύνδρομο Down, ή ακόμα και η κατανάλωση απαγορευτικών κατά τη διάρκεια μίας εγκυμοσύνης ουσιών, όπως το αλκοόλ. (5)
Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ταξινομούνται σε κυανωτικές και μη-κυανωτικές. Η θεραπεία των συγγενών καρδιακών παθήσεων μπορεί να είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική.
 - Ανευρύσματα και διαχωρισμός αορτής: Πρόκειται για διάταση και ρήξη της αορτής.
 - Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή: Σε αυτή τη περίπτωση το φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων φράσσεται από μη διασπώμενους θρόμβους, οι οποίοι καταλήγουν στους πνεύμονες.
 - Περιφερική αρτηριοπάθεια: Πρόκειται για νόσο των περιφερικών αγγείων που αρδεύουν τα άνω και κάτω άκρα.

- Άλλα Καρδιαγγειακά νοσήματα: Αρτηριακή υπέρταση, όγκοι καρδιάς, εγκεφαλικά ανευρύσματα, όπως για παράδειγμα η καρδιομυοπάθεια και οι βαλβιδοπάθειες. (6)

Στη παρούσα πτυχιακή εργασία, θα γίνει λόγος για κάποιες από τις συγκεκριμένες παθήσεις, και ειδικότερα θα μιλήσουμε και θα αναλύσουμε την εκδήλωση ασθενειών όπως το ισχαιμικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Έτσι λοιπόν, μία συνοπτική εικόνα των όσων μας αφορούν για τη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας είναι η ακόλουθη:

- Στεφανιαία Νόσος , Ισχαιμική Νόσος της καρδιάς: Κατά τον μεταβολισμό, οι στεφανιαίες φλέβες μαζεύουν άχρηστα προϊόντα και τα οδηγούν στον στεφανιαίο κόλπο .
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Θρόμβοι σχηματίζονται στα τοιχώματα του αριστερού κόλπου. Σε περίπτωση αποκόλλησής τους, περνούν μέσα στη συστηματική κυκλοφορία και αποφράσσουν περιφερικές αρτηρίες. Η απόφραξη αρτηρίας εγκεφάλου καταλήγει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε κινητική δυσλειτουργία ή σε προβλήματα οράσεως,
- Στεφανιαία Αρτηριακή Νόσος: όλες οι αιτίες δημιουργίας αυτής της νόσου οδηγούν σε ελαττωμένη αιμάτωση του ζωικού μυο-καρδιακού ιστού.
- Ισχαιμική Καρδιοπάθεια: Οι στεφανιαίες αρτηρίες, σε περίπτωση απόφραξης του αυλού τους, στερούν από τα τμήματα που μεταφέρουν αίμα, το ποσοστό αίματος που χρειάζεται το εκάστοτε τμήμα μυοκαρδίου από μυοκάρδιο τους κλάδους αυτούς. Τελικά, η ελάχιστη παροχή αίματος δεν καλύπτει τις ανάγκες αιμάτωσης του μυοκαρδίου. (2)

1.3.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εκτός από γενετικό υπόβαθρο, οφείλονται και σε ποικίλους ακόμα διαφορετικούς παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνισή τους, και οι οποίοι ονομάζονται « παράγοντες κινδύνου ». Μεταξύ των

παραγόντων κινδύνου, λοιπόν, εντάσσεται η υπερ-λιπιδαιμία, η οποία δημιουργείται από τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, τρι-γλυκεριδίων και άλλων λιπιδίων στο αίμα. Όσον αφορά τους διατροφικούς παράγοντες χάρη στους οποίους μπορεί να προκληθεί η νόσος, ο οργανισμός μας είτε συνθέτει είτε προσλαμβάνει χοληστερόλη από ζωικά προϊόντα, όπως το κρέας, το αυγό και πολλά άλλα. Παράλληλα, η υπερκατανάλωση κεκορεσμένων λιπών, οδηγεί σε αύξησή της με αποτέλεσμα, την διευκόλυνση της εμφάνισης οποιασδήποτε καρδιακής ασθένειας. Ένας από τους πολύ-αναφερόμενους παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, αλλά και το παθητικό κάπνισμα. Το κάπνισμα συνδέεται άμεσα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς προάγει την στένωση των καρδιακών αγγείων και την αύξηση της χοληστερίνης. Κατά αυτό τον τρόπο, δεν αποκλείεται η εμφάνιση κάποιας στεφανιαίας νόσου. Παράλληλα, όσον αφορά τους παθητικούς καπνιστές, ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ασθενειών της καρδιάς είναι 25-30% μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Στην αναφορά των παραγόντων που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανήκει και η παχυσαρκία. Πρακτικά, ένα άτομο με δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεγαλύτερο του 25, θεωρείται παχύσαρκο. Η παχυσαρκία προκαλείται κυρίως από την κατανάλωση πλούσιων σε λίπη τροφίμων και μέσω της κατανάλωσης πρόχειρου φαγητού (Junk food). Η εμφάνιση καρδιακών νοσημάτων βρίσκεται σε μεγάλο επίπεδο, όταν αναφερόμαστε σε παχύσαρκα άτομα.

Επιπλέον, τόσο η στεφανιαία νόσος, όσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορούν να προκληθούν από τον σακχαρώδη διαβήτη. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, που χαρακτηρίζεται από την έλλειψη σωματικής άσκησης οδηγεί αναίμακτα στην πάθηση αυτή. Φυσιολογικά, η παγκρεατική ορμόνη που ονομάζεται ινσουλίνη, ρυθμίζει τη γλυκόζη του οργανισμού και η έλλειψή της, οδηγεί στον σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτό το σημείο αναφερόμαστε σε δύο τύπους εκδήλωσης αυτής της πάθησης. Αρχικά, υπάρχει ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I. Στο στάδιο αυτό, το πάγκρεας αδυνατεί να εκτελέσει την λειτουργία του, δηλαδή την παραγωγή ινσουλίνης και στη συνέχεια, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, όπου η ποσότητα που παράγεται είναι ανεπαρκής. Η ύπαρξη της πάθησης αυτής, σηματοδοτεί όχι μόνο την ενδεχόμενη εμφάνιση κάποιας καρδιαγγειακής πάθησης, αλλά ενισχύει και τη πιθανότητα εμφάνισης όλων των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου υγείας ενός οργανισμού, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω.(7)

Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να αποφευχθούν ή ακόμα και να περιοριστούν εάν έχουν ήδη εμφανιστεί μέσω της υιοθέτησης ενός καλύτερου τρόπου ζωής, που θα συμπεριλαμβάνει το συνδυασμό υγιεινής διατροφής και φυσικής δραστηριότητας. Με αυτόν τον τρόπο, ο καρδιακός ρυθμός ενισχύεται, καθώς η αερόβια άσκηση ενδείκνυται και πρόκειται και για τη μοναδική μορφή άσκησης που ουσιαστικά γυμνάζει την καρδιά, διευκολύνοντας τελικά την ροή του αίματος.

Τέλος, η αρτηριακή υπέρταση, και η διαστολική πίεση υψηλότερη των 90 mmHg, συντελεί στην δημιουργία κάποιας πάθησης από τις προαναφερόμενες. Η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετιστεί πολλές φορές με την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ή τη στεφανιαία νόσο και ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό καρδιαγγειακών νοσημάτων παγκοσμίως. (6).

1.3.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνιστούν την κύρια αιτία θανάτου πολλών ανθρώπων. Πέραν κάποιων περιπτώσεων που χρήζουν απλής φαρμακευτικής αγωγής, συνήθως είναι απαραίτητη η επεμβατική ή χειρουργική επέμβαση. Μέθοδοι όπως αυτή της επέμβασης επαν-αιματώσεως, διευκολύνουν τη διέλευση του αίματος από αρτηρίες που έχουν υποστεί στένωση. Ο συνδυασμός αυτής της επέμβασης με τη χρήση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής, αποσκοπεί στην μείωση αυτού του ποσοστού. Νεότερες τεχνικές ασχολούνται με θρομβοεκτομές και αθηρεκτομές, μέσω ειδικών συσκευών, έτσι ώστε να πετύχουν την μεγαλύτερη δυνατή πιθανότητα διεξαγωγής επέμβασης τοποθέτησης stent.

Ωστόσο, σημαντικότερη μέθοδος αντιμετώπισης είναι η πρόληψη. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, συνιστά το άλφα και το ωμέγα στη προσπάθεια αποφυγής εκδήλωσης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η χρήση φαρμακευτικής αγωγής συνοδείας κάποιας επεμβατικής ή καρδιοχειρουργικής επέμβασης έχει ως στόχο την ενίσχυση του προσδόκιμου χρόνου ζωής των ασθενών που πάσχουν από κάποια καρδιαγγειακή νόσο. (7).

1.4.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ SNP's (Single-nucleotide polymorphisms)

1.4.2 ΟΡΙΣΜΟΣ SNP's

Όπως είναι ευρέως γνωστό, το DNA αποτελείται από ζεύγη αζωτούχων βάσεων, τις αδενίνη με θυμίνη και γουανίνη με κυτοσίνη (A-T, G-C). Η γενετική πληροφορία όπως είναι μεταβιβασμένη από γενιά σε γενιά, έχει μία συγκεκριμένη ακολουθία αζωτούχων βάσεων. Οποιαδήποτε αλλαγή, μη φυσιολογική, στην αλληλουχία των βάσεων αυτών, καθιστά μία μετάλλαξη. Συνήθως, ο πιο συχνός τύπος μετάλλαξης είναι η υποκατάσταση μίας βάσης από μία άλλη. Ωστόσο, τα SNP's, είναι τύποι μεταλλάξεων που θεωρούνται φυσιολογικοί στον ανθρώπινο οργανισμό. Η πληθώρα SNP's που συναντάμε στον άνθρωπο, παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Οι μεταλλάξεις αυτές, δεν προκαλούν στις περισσότερες περιπτώσεις κάποια δυσλειτουργία στον οργανισμό που τις φέρει. Ωστόσο, η ύπαρξή τους σε μεγάλο αριθμό, μπορεί να επηρεάσει τον οργανισμό μας, όπως στην ανέχεια σε μολύνσεις. Τέλος, πολυάριθμες ερευνητικές μελέτες, διεξάγονται με σκοπό να βρεθεί το κατά πόσο τα SNP's σχετίζονται με τη δημιουργία σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακών νοσημάτων και κάποιων τύπων καρκίνου. (8)

1.4.3 G ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι G πρωτεΐνες, είναι πρωτεΐνες που στις σηματοδοτικές οδούς συνδέονται με το GTP και με υποδοχείς, σχηματίζοντας αυτή την οικογένεια πρωτεϊνών. Οι G protein-linked receptors ή αλλιώς, οι υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες, είναι πρωτεΐνες που εντάσσονται στη κατηγορία υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας. (9) Οι υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες, έχουν την πολύ-πεπτιδική τους αλυσίδα συνεχή και να διαπερνά την κυτταρική επιφάνεια επτά φορές αθροιστικά. Οι επτά έλικες αυτές, ονομάζονται α-έλικες, και συνιστούν μία υπέρ-οικογένεια πρωτεϊνών.

Οι υποδοχείς **GPCR** (G-protein-coupled receptors) αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών, των οποίων η λειτουργία είναι η μετατροπή **εξωκυττάρων** ερεθισμάτων σε **ενδοκυτταρικά** σήματα. Χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες :

- τις ετερομετρικές, που ενεργοποιούνται από συγκεκριμένους υποδοχείς, και διαχωρίζονται σε τρεις υπομονάδες, α, β και γ,
- και στις μικρότερες πρωτεΐνες, με βάρος 20-25kDa της υπερ-οικογένειας Ras των μικρών GTP-ασών.

Έρευνες έχουν δείξει πως ασθένειες όπως ο διαβήτης, αλλεργίες, κατάθλιψη, καρδιακά νοσήματα και κάποιες μορφές καρκίνου οφείλονται σε λανθασμένη λειτουργία των σημάτων των G πρωτεϊνών. (10)

1.4.3.A) Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C825T ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ GNB3.

Το γονίδιο GNB3, αποτελεί ένα από τα πέντε γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος που κωδικοποιεί τη β υπομονάδα της G πρωτεΐνης. Έπειτα από μελέτες, έχει βρεθεί πως ανήκει στο χρωμόσωμα 12, στη θέση 13, ή προς χάριν απλούστευσης 12p13. Καθώς αναφερόμαστε ουσιαστικά σε μία πρωτεΐνη, δηλαδή σε ένα πολυπεπτίδιο, απαρτίζεται από 340 αμινοξέα και φτάνει σε μήκος 7.5 kb, ενώ δομικά, αποτελείται από 11 εξώνια και 10 εσώνια και συνιστά πολυμορφισμό SNP, δηλαδή προέκυψε από την αλλαγή μίας μόνο βάσης και συγκεκριμένα, από την αλλαγή της κυτοσίνης από τη θυμίνη στο 10^ο εξώνιο του γονιδίου, στη θέση 825.

«Το νέο αλληλόμορφο έρχεται σε σχεδόν απόλυτη ανισορροπία σύνδεσης που σε συνδυασμό με άλλους πολυμορφισμούς δημιουργούν το φαινόμενο “T halotype”, που συντελεί στη διαγραφή των νουκλεοτιδίων 498-625 από το 9ο εξώνιο, λόγω του διαφορετικού ματίσματος, με αποτέλεσμα τελικά να λείπουν 41 αμινοξέα.» (11). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στον συγκεκριμένο πολυμορφισμό και σε διάφορες ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία, οι οποίες φαίνονται να σχετίζονται βέβαια και με άλλα γονίδια και όχι μόνο με το GNB3. Κάποια από αυτά είναι :

- για την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη πολυάριθμες ήταν οι μελέτες που έπειτα από αναζήτηση στη βάση δεδομένων «GWAS», έδειξαν πως ευθύνεται το γονίδιο MAPK14, αλλά και το GNB3 και άλλα πολλά.
- Για την εμφάνιση των καρδιακών παθήσεων (CAD) φαίνεται πως καίριο λόγο διαδραματίζει ο πολυμορφισμός

του γονιδίου NPR-C, όπως και επιμέρους πολυμορφισμοί γονιδίων, γνωστότεροι από τους οποίους: rs4977574, rs2891168 του γονιδίου CDKN2B-AS1, ενώ επιλογές όπως ο rs1558902 σχετίζεται με το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στη παρούσα πτυχιακή εργασία θα δούμε εάν το γονίδιο αυτό και συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός που αναφέραμε, σχετίζεται εξίσου και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. (12)

1.5 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Πολλές φορές υπάρχουν ερωτήματα που χρήζουν απάντησης στην επιστημονική κοινότητα. Ο ρυθμός εισαγωγής νέων ερευνών στο διαδίκτυο είναι μεγάλος, με αποτέλεσμα η πληροφορία να είναι διασκορπισμένη σε αυτό και κατά συνέπεια υπάρχει δυσκολία στο να βρεθεί. Υπάρχει λοιπόν η ανάγκη σύνοψης της γνώσης και της κάλυψης πιθανών κενών βιβλιογραφίας.

Η μετα-ανάλυση είναι το εργαλείο μέσω του οποίου μελέτες του ίδιου ερευνητικού αντικείμενου συνδυάζονται προκειμένου να βρεθεί ένα ενιαίο αποτέλεσμα. Δίνεται δηλαδή μία συνολική εικόνα, μία απάντηση, με βάση τις περισσότερες ή και όλες αν γίνεται, τις έρευνες που αφορούν το ίδιο αντικείμενο.

Μία ανασκόπηση καλείται συστηματική εάν βασίζεται σε ένα καλά διατυπωμένο ερευνητικό ερώτημα, ανιχνεύει τις σχετικές με το θέμα μας μελέτες, αξιολογεί τη ποιότητά τους και συνοψίζει την υπάρχουσα πληροφορία. Τα βήματα διεξαγωγής μίας συστηματικής ανασκόπησης είναι απλά:

1. Διαμορφώνουμε το ερευνητικό ερώτημα
2. Ανίχνευση υπάρχουσας πληροφορίας
3. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών
4. Τελικό στάδιο, η πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης, όπου συνοψίζεται η υπάρχουσα γνώση και επεξηγούνται τα αποτελέσματα των ερευνών.

Όσον αφορά μελέτες που δεν ανήκουν στο χώρο των βιολογικών ερευνών, δηλαδή σε τομείς όπως η κοινωνιολογία ή κλινικές δοκιμές, η μετα-ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και πάλι, μόνο που σε αυτή τη περίπτωση, μιλάμε για ποσοτική

ανασκόπηση, δηλαδή για έναν σταθμισμένο όρο των ευρημάτων των επιμέρους μελετών.

Αν και συχνά χρησιμοποιούμενο στατιστικό εργαλείο, η μετα-ανάλυση συχνά εμπίπτει σε σφάλματα, τα οποία πρέπει ο υπεύθυνος διεξαγωγής της να περιορίσει στο μέγιστο, για να αυξήσει την εγκυρότητα του αποτελέσματος.

Σημαντικός είναι ο έλεγχος ύπαρξης γκρίζας βιβλιογραφίας, δηλαδή αδημοσίευτων ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση και διαφέρουν σημαντικά σε αποτελέσματα από τις δημοσιευμένες μελέτες.

Προκειμένου να υπάρχουν περισσότερες ορθές μετα-αναλύσεις, σημαντικός κρίνεται ο έλεγχος της ετερογένειας μεταξύ των μελετών για να αποφευχθεί η υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων. Σε περίπτωση ομοιογένειας εφαρμόζουμε το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model) ενώ σε περίπτωση ετερογένειας εφαρμόζουμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) όπως θα δούμε και παρακάτω.

Τέλος, για την κάθε μελέτη, που κρίναμε ορθό βάση κριτηρίων πως θα συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση, καταγράφουμε τον τίτλο της μελέτης, το όνομα του πρώτου συγγραφέα, την εθνικότητα του πληθυσμού που χρησιμοποιείται ως εκάστοτε δείγμα και το έτος δημοσίευσης. (13)

ΣΤΟΧΟΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ

Η εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και τα ξεσπάσματα εγκεφαλικών επεισοδίων, δεν είναι προβλήματα που έγκεινται μόνο στους εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, ή η κακή διατροφή που συντελεί πρόδρομο της χοληστερίνης. Πρόκειται για θέματα που έχουν γενετικό υπόβαθρο. Συγκεκριμένα λοιπόν, στην εργασία αυτή, μας απασχολεί η εύρεση γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού C825T του γονιδίου GNB3, με τις καρδιαγγειακές παθήσεις και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συλλογή των πληροφοριών που θα μας οδηγήσουν στην διαμόρφωση μίας τελικής εικόνας για το τι πραγματικά συμβαίνει με το συγκεκριμένο θέμα, έγινε από πληθώρα ερευνών που συνιστούσαν κατά βάση μελέτες ασθενών-υγείων ατόμων, ή διαφορετικά case-controls studies. Έπειτα από την συλλογή όλων των απαραίτητων πληροφοριών, η διεξαγωγή της

μετα-ανάλυσης θα δώσει το αποτέλεσμα που επιθυμούμε να μάθουμε. Σε περίπτωση συσχέτισης του πολυμορφισμού με αυτές τις κατηγορίες παθήσεων θα προκύψει ένα p-value στατιστικά σημαντικό και μικρότερο του 0.05, διαφορετικά θα είναι μεγαλύτερο αυτού.

Έτσι λοιπόν, η παρούσα πτυχιακή εργασία έρχεται να καλύψει το κενό βιβλιογραφίας που υπάρχει όσον αφορά τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων που περιλαμβάνουν δεδομένα ερευνών για μεμονωμένες παθήσεις και όχι για ένα σύνολο παθήσεων ίδιας κατηγορίας, όπως στη περίπτωση μας, οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, δεν υπάρχουν πολυάριθμες μετα-αναλύσεις επί του συγκεκριμένου αντικειμένου, επομένως θα πρέπει να αποσαφηνιστεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού με τις προαναφερόμενες παθήσεις. Τέλος, επιθυμούμε να παραθέσουμε τα αποτελέσματα των αναλύσεων που προκύπτουν είτε χρησιμοποιήσουμε έρευνες που βρίσκονται σε ισορροπία είτε όχι. Στόχος είναι να βρούμε, το κατά πόσο διαφέρουν τα αποτελέσματα έπειτα από την αφαίρεση των ερευνών που δε βρίσκονται σε ισορροπία.

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Συλλογή δεδομένων

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, στόχος της μετα-ανάλυσης είναι η δημιουργία μίας συγκεντρωτικής έρευνας, η οποία θα απαρτίζεται από επιμέρους έρευνες, όμοιου ερευνητικού περιεχομένου. Στη παρούσα πτυχιακή εργασία, ασχολούμαστε με το γονίδιο GNB3 και το πολυμορφισμό αυτού του γονιδίου, τον C825T και τη συσχέτισή τους με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Προκειμένου λοιπόν να διεξάγουμε την μετα-ανάλυση, συγκεντρώσαμε όλες τις έρευνες που προέκυψαν έπειτα από την αναζήτηση άρθρων στην βάση δεδομένων PUBMED.

Ανοίγοντας τη βάση δεδομένων, πληκτρολογούμε τις λέξεις κλειδιά που θα μας δώσουν τα αντίστοιχα αποτελέσματα από όλη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία που υπάρχει στο διαδίκτυο. Το query που σχηματίστηκε είναι το ακόλουθο:

«(GNB3 OR 825T OR C825 OR C825T) AND (CAD or CHD OR "coronary artery disease" OR "coronary heart disease" OR "myocardial infarction" OR Stroke) AND (variant OR SNP or mutation or polymorphism)»

Σε ένα έγγραφο excel συγκεντρώνουμε τις δημοσιεύσεις που προέκυψαν έπειτα από την αναζήτηση, καταγράφοντας αναλυτικά σε στήλες τα ισχύοντα δεδομένα. Οι έρευνες που καταγράφονται είναι όλες όσες θα χρησιμοποιηθούν στη μετα-ανάλυση, ενώ με βάση κάποια κριτήρια που θα συζητήσουμε παρακάτω, όσες έρευνες απορρίφθηκαν, θα καταγραφούν σε έναν πίνακα που θα παρουσιαστεί στη συνέχεια. Συγκεκριμένα, σχηματίζουμε τις ακόλουθες κύριες στήλες:

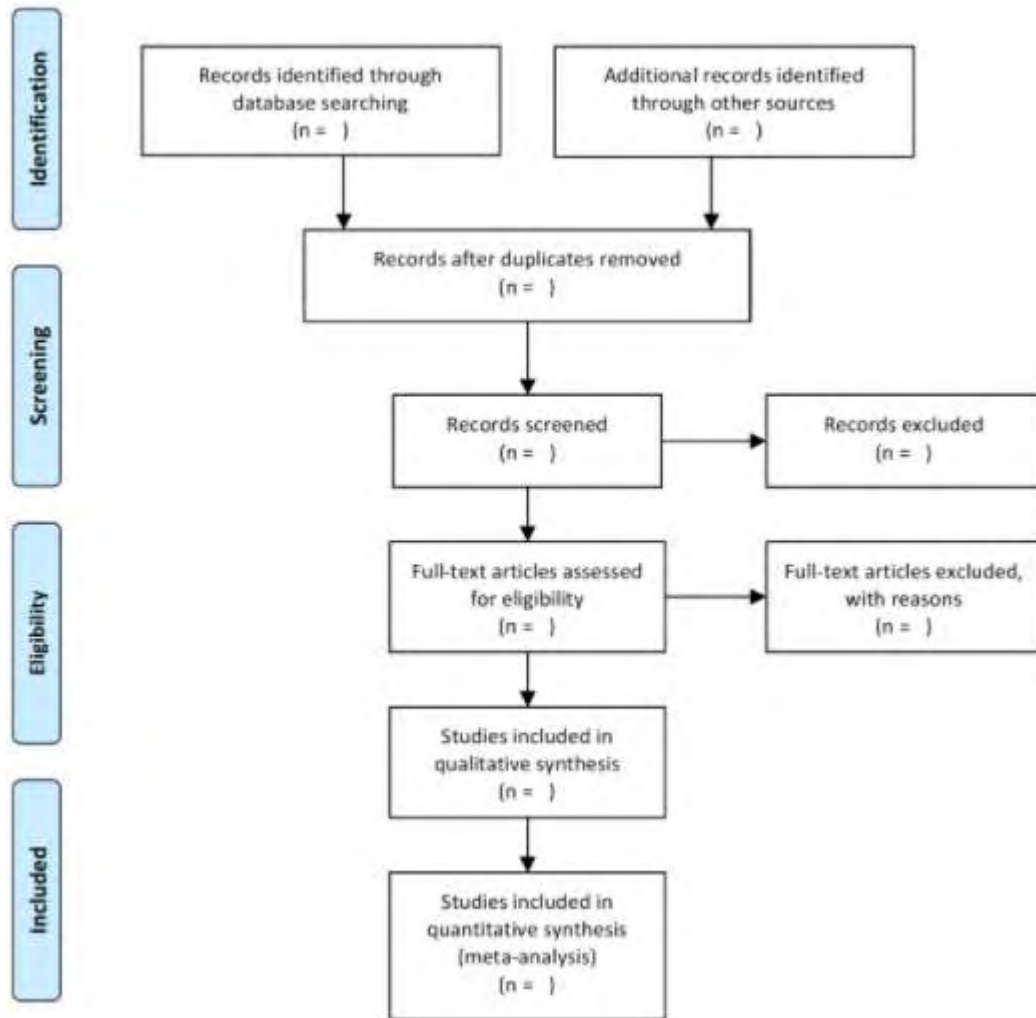
- Τον συγγραφέα του εκάστοτε άρθρου που προέκυψε από την αναζήτηση στην βάση δεδομένων PUBMED: “author”.
- Τη χρονιά που δημοσιεύτηκε το άρθρο που θα χρησιμοποιήσουμε: “year”.
- Τον κωδικό του άρθρου που αντιστοιχεί στη βάση δεδομένων PUBMED : “pmid”.

- Την χώρα στην οποία διεξάχθηκε η έρευνα: “ethnicity”.
- Ο αριθμός των υγείων ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην εκάστοτε έρευνα: ‘no_controls”.
- Ο αριθμός των ασθενών ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην εκάστοτε έρευνα: “no_cases”.
- Γονότυποι ανά στοιχείο: “cc_controls, ct_controls, tt_controls, cc_cases ,ct_cases, tt_cases”.

Το τελευταίο βήμα πριν τη διαδικασία της μετα-ανάλυσης ήταν η δημιουργία ενός υπολογιστικού φύλλου excel, όπου υπήρχαν μόνο ως στοιχεία, σε ξεχωριστά φύλλα του ίδιου αρχείου, οι μετρήσεις που θα χρησιμοποιήσουμε στο πρόγραμμα stata για να ξεκινήσουμε την μετα-ανάλυση, δηλαδή τα δεδομένα για το STROKE, CAD, MI.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζουμε τις έρευνες που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα μετα-ανάλυση. Οι έρευνες που αναφέρονται, είναι όλες όσες έχουν άμεση σχέση με το γονίδιο GNB3, τον πολυμορφισμό C825T και τις ασθένειες που μας αφορούν. Επίσης, πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι αντλήσαμε δεδομένα από όλη τη διαθέσιμη βιβλιογραφία που μας δόθηκε στην αγγλική γλώσσα.

Συγκεντρωτικά, τα βήματα που ακολουθήσαμε αντικατοπτρίζονται στο παρακάτω flow diagram:



Εικόνα 2.0: Flow diagram for meta-analysis. Παρουσιάζεται η ακολουθία διαδικασιών που τηρήσαμε προκειμένου να καταλήξουμε σε ένα ολοκληρωμένο και ορθό αποτέλεσμα συλλογής ερευνών για την χρησιμοποίησή τους στην επικείμενη μετα-ανάλυση.

Αναλυτικότερα, τα βήματα που ακολουθήσαμε για να καταλήξουμε με ορθή λογική να απορρίψουμε κάποιες έρευνες και αντίστοιχα να αποδεχτούμε κάποιες άλλες, έχουν ως αρχή τις «εγγραφές που ανιχνεύθηκαν μέσω έρευνας στη βάση δεδομένων». Το πρώτο κουτάκι, λοιπόν, της εικόνας αφορά το query που θα εισάγουμε στην βάση δεδομένων PUBMED προκειμένου να μας παρουσιάσει τις έρευνες που σχετίζονται με τις απαιτήσεις μας. (6)

Εισάγοντας το query:

«(GNB3 OR 825T OR C825 OR C825T) AND (CAD or CHD OR "coronary artery disease" OR "coronary heart disease" OR "myocardial infarction" OR Stroke) AND (variant OR SNP or mutation or polymorphism)» στην PUBMED, λαμβάνουμε 52 αποτελέσματα.

Αν απομονώσουμε λέξεις κλειδιά, όπως GNB3C825T polymorphism, ή GNB3 AND STROKE AND CAD και κάνουμε και πάλι αναζήτηση στη βάση, ή ακόμα και αν μπορούμε στην διαδικασία να ανοίξουμε ένα από τα paper που δόθηκαν ως αποτέλεσμα από το αρχικό query, θα δούμε πως δεξιά της οθόνης μας παρατίθενται και παρόμοια αποτελέσματα με αυτό που αναζητήσαμε από άλλες πηγές δεδομένων διαθέσιμες διαδικτυακά, ή και από άλλες βάσεις δεδομένων. Το δεύτερο κουτάκι της εικόνας 2.0, παρουσιάζει αυτό ακριβώς το βήμα, δηλαδή την αναζήτηση επιμέρους σχετικών άρθρων από άλλες πηγές και αναζητήσεις, κάτι που δυστυχώς δεν έγινε στην παρούσα πτυχιακή εργασία.

Όταν γίνεται η αναζήτηση στην βάση δεδομένων των ερευνών που θέλουμε να εξετάσουμε για να συμπεριλάβουμε στην μετα-ανάλυσή μας, από τα 52 αποτελέσματα που προέκυψαν δεν είναι όλα αξιοποιήσιμα, καθώς σε πρώτο στάδιο υπάρχουν διπλότυπα, δηλαδή ίδιες έρευνες σε διαφορετικό σημείο της σελίδας αποτελεσμάτων. Πολλές φορές μάλιστα, τα άρθρα που δίνονται ως αποτέλεσμα της αναζήτησης που κάναμε, είναι ολόκληρες μετα-αναλύσεις που συμπεριλαμβάνουν και έρευνες που υπάρχουν ξεχωριστά ως αποτέλεσμα στο ερώτημά μας.

Στη παρούσα εργασία, έγινε λεπτομερής αναζήτηση διπλοτύπων και αφαιρέθηκαν προκειμένου να μην προσμετρηθούν παραπάνω από μία φορά στην μετα-ανάλυση που παρουσιάζεται στο κεφάλαιο 3. Η συγκεκριμένη διαδικασία παρουσιάζεται στο κουτάκι 3.

Στα πλαίσια 4 και 5, της εικόνας 2.0, περιγράφεται η διαδικασία απομόνωσης των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν από τον ερευνητή. Κάθε ερευνητής έχει θέσει ορισμένους περιορισμούς, δηλαδή κάποια κριτήρια με τα οποία θα επιλέξει το κατά πόσο μία έρευνα από τις διαθέσιμες έπειτα από την αφαίρεση των διπλοτύπων, είναι αναγκαίο να εισαχθεί στην μετα-ανάλυσή του. Στην πτυχιακή εργασία αφαιρέθηκαν για παράδειγμα, όσες έρευνες δεν αξιοποιούσαν τον πολυμορφισμό C825T που μελετάμε και ως αναφέρουν το γονίδιο που μας ενδιαφέρει, ή δεν συσχετιζαν την έρευνά τους με τις ασθένειες που εμείς θέλουμε να συσχετίσουμε το γονίδιό μας και

επομένως περιείχαν περιττές πληροφορίες για εμάς, και τέλος μπορεί να μην περιείχαν ποσοτικά δεδομένα και γονοτυπικά δεδομένα που θα μπορούσαμε να αντλήσουμε για να συμπεριλάβουμε στο έγγραφο excel που δημιουργήσαμε. Για να γίνει αυτό, διαβάσαμε προσεκτικά τα πλήρη διαθέσιμα βιβλιογραφικά, άρθρα, προκειμένου να έχουμε ολοκληρωμένη εικόνα των όσων αναφέρονται σε αυτά και να αποφευχθούν παρερμηνεύσεις. Όσα άρθρα δεν ήταν διαθέσιμα σε full text, απορρίφθηκαν από την μετα-ανάλυση και ευτυχώς στη δική μας έρευνα, όσα κείμενα δεν ήταν προσβάσιμα, βάση της περίληψής τους που διατίθεται στην PUBMED ήταν και ακατάλληλα για αυτήν. Τα βήματα που περιγράφηκαν, αποτελούν τα πλαίσια 6 έως το τέλος.

Τελικά, οι έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυσή μας καταγράφονται στους πίνακες 1 και 2. Όσες έρευνες απορρίφθηκαν, καταγράφονται επίσης σε ξεχωριστό πίνακα στο παρόν κεφάλαιο και παρατίθενται και οι ακριβείς λόγοι που μας οδήγησαν στην απόρριψή τους.

Ο πίνακας 1 συγκεντρώνει τα δεδομένα των ερευνών που μελετήθηκαν, όσον αφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο και ο πίνακας 2 τα δεδομένα που αντλήθηκαν όσον αφορά το ισχαιμικό επεισόδιο.

<u>AUTHOR</u>	<u>PUBMID</u>	<u>ETHNICITY</u>	<u>YEAR</u>	<u>DISEASE</u>
Wheiwei Zhu	28067546	CHINESE	2017	STROKE
Morrison	11283377	CAUCASIAN	2001	STROKE
Zhang	15920455	ASIAN	2005	STROKE
Zhao	23799054	ASIAN	2001	STROKE
Tan	23799054	ASIAN	2003	STROKE
Wang	23799054	ASIAN	2011	STROKE
Zhao	23799054	ASIAN	2000	STROKE
Li	23799054	ASIAN	2003	STROKE
Zhao	23799054	ASIAN	2004	STROKE
Michael	18331634	CAUCASIAN	2008	I.STROKE

Πίνακας 1: Πίνακας μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση, όσον αφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο .

Στη συνέχεια, ακολουθεί ο πίνακας μελετών που χρησιμοποιήθηκαν, όσον αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), τις καρδιαγγειακές παθήσεις (CAD), καθώς και θανάτους που προέκυψαν εξαιτίας εμφραγμάτων (Death because of MI).

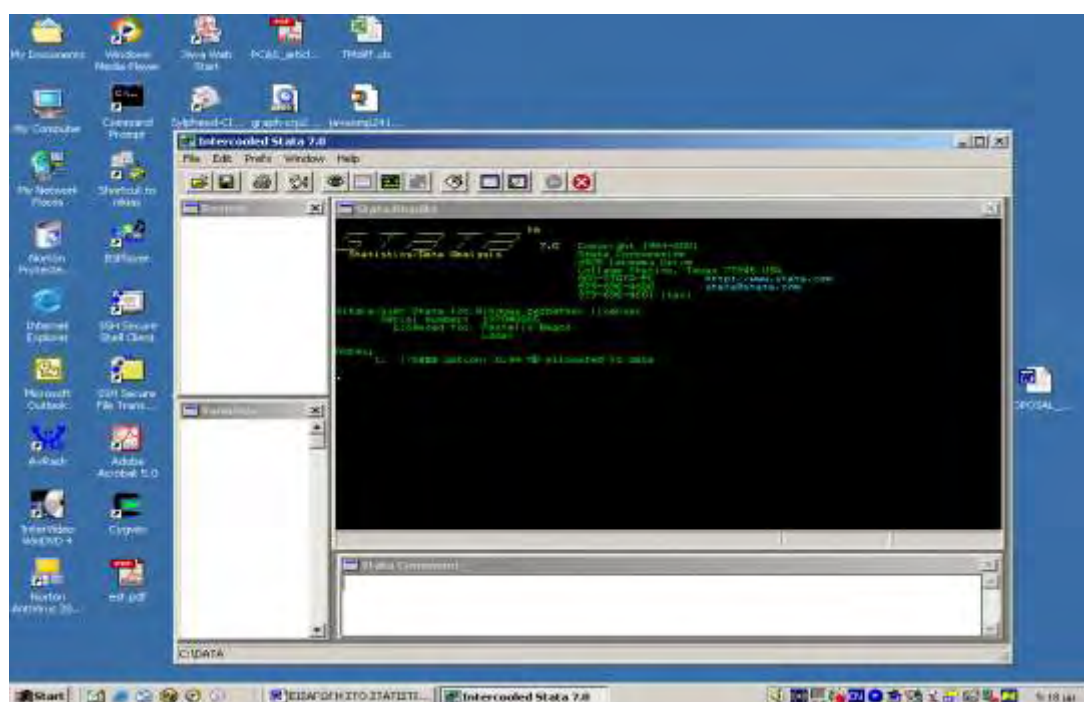
<u>AUTHOR</u>	<u>PUBMID</u>	<u>ETHNICITY</u>	<u>YEAR</u>	<u>DISEASE</u>
Arian W.Plat	19779330	CAUCASIAN	2009	ICD
Kostulas K.	18325076	CAUCASIAN	2008	CAD
Wilfried Renner	16908025	CAUCASIAN	2007	CAD
P.F. Bray	17663734	CAUCASIAN	2007	CAD
P.F. Bray	17663734	CAUCASIAN	2007	CAD
Juergen Schreieck	15389246	GERMANS	2004	Artial Fibrillation
Nicolas von Beckerath	12618278	CAUCASIAN	2003	CAD
H.Frey	25463071	CAUCASIAN	2014	Maces
Weiwei Zhu	28067546	ASIAN	2017	CAD
Weiwei Zhu	28067546	ASIAN	2017	Death
Weiwei Zhu	28067546	ASIAN	2017	MI
Wei-To Chang	28067546	ASIAN	2012	MI
B J.M.Peters	18551043	CAUCASIAN	2008	MI
Brand E.	10334807	IRELAND	1999	MI
Brand E	10334807	FRANCE	1999	MI
Naber CK	11116112	CAUCASIAN	2000	MI
HengstenberG	11230982	GERMANS	2001	MI
W. Renner	16908025	CAUCASIAN	2007	MI
M.Klintschar	16139102	GERMANS	2005	Death of MI

Πίνακας 2: Έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση, όσον αφορά MI(Myocardial Infarction), CAD(Coronary Artery Disease), Death, Atrial Fibrillation, ICD(Ischemic Cerebrovascular Disease).

2.1.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ STATA

Τα αποτελέσματα από την σύνοψη των ερευνών σε ένα υπολογιστικό φύλλο excel, θα προκύψουν από την εισαγωγή τους στο στατιστικό πακέτο λογισμικού Stata, που δημιουργήθηκε το 1985 από StataCorp. Το Stata, χρησιμοποιείται για την ανάλυση δεδομένων και τη διαχείρισή τους, για στατιστικές αναλύσεις και προσφέρει τη δυνατότητα υποστήριξης γραφικών και προσομοιώσεων.

Βέβαια, το πακέτο συγκεντρώνει πολυάριθμα ακόμα πλεονεκτήματα, όπως το ότι είναι εξαιρετικά εύκολο στη χρήση του, γρήγορο και ακριβές. Διαθέτει γραμμή εντολών και παράθυρο εντολών για εύκολη πρόσβαση σε προηγούμενες εντολές.



Εικόνα 2.1: Η απεικόνιση του στατιστικού πακέτου Stata, με το κυρίως παράθυρο, κάτω δεξιά την γραμμή εντολών, κάτω αριστερά το παράθυρο που περιέχει τις μεταβλητές που υπάρχουν στην μνήμη και πάνω αριστερά οι αποθηκευμένες εντολές.

Το Stata Results, είναι ένα παράθυρο στο οποίο εμφανίζονται τα αποτελέσματα από τις εντολές που πληκτρολογούμε στο παράθυρο Stata Command. Το Variables αποθηκεύει τις μεταβλητές που έχουμε χρησιμοποιήσει και το παράθυρο Reviews μας δείχνει τις εντολές που έχουμε ήδη χρησιμοποιήσει. Τις εντολές αυτές μπορούμε πολύ εύκολα να τις χρησιμοποιήσουμε ξανά καθώς με ένα μόνο πάτημα από το παράθυρο Reviews, η εντολή θα εμφανιστεί στο παράθυρο Stata Command.

Μέσω του εργαλείου Data->Data Editor αποθηκεύουμε τα δεδομένα μας με σκοπό την επιτυχή εκτέλεση των εντολών. Για την επιτυχή εκτέλεση της μετα-ανάλυσης, προτιμάται να κλείνουμε τον editor και μετά να πληκτρολογούμε την εντολή που επιθυμούμε στην γραμμή εντολών.

Εν συνεχεία, θα πρέπει να αποφασίσουμε ποιο στατιστικό μοντέλο θα χρησιμοποιήσουμε. Το Stata, παρέχει επιπλέον βοήθεια (Help->Stata Command) όπου μπορούμε να πάρουμε πληροφορία για οποιαδήποτε εντολή χρησιμοποιείται από το πακέτο και να τη κατεβάσουμε «download» τη σε περίπτωση που δεν υπάρχει στο πακέτο. (14)

2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Η στατιστική ανάλυση διακρίνεται σε δύο κατηγορίες. Στο μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, ή διαφορετικά “Fixed Effect Model”, και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων, ή διαφορετικά “Random Effect Model”. (9)

Στο μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, έχουμε σαν δεδομένο ότι το δείγμα είναι ενιαίο και πως οι πληθυσμοί το επηρεάζουν με όμοιο τρόπο. Με άλλα λόγια, η επίδραση είναι η ίδια σε όλες τις μελέτες. Ως επίδραση, συμβολίζουμε την παράμετρο κοινού ενδιαφέροντος θ στην παρακάτω σχέση:

$$Y_i \sim N(\theta, s_i^2), \text{ για } i=1, 2, 3, \dots, \kappa.$$

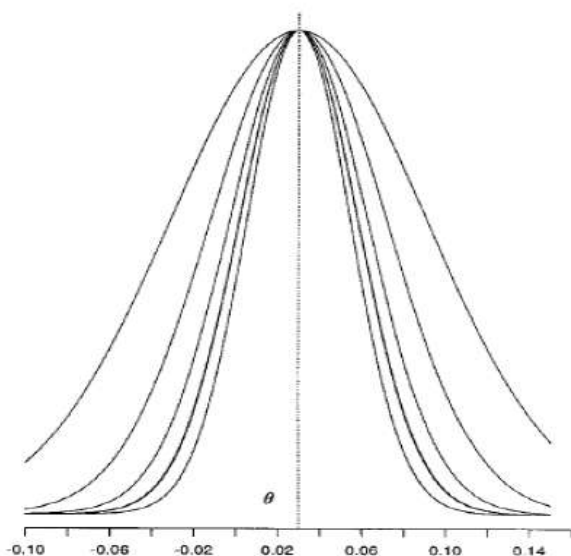
Αναλυτικά ,

- Έχουμε κ ανεξάρτητες μελέτες.
- Y_i , τέτοιο ώστε $E(Y_i)=\theta$.
- $S_i^2 = \text{var}(Y_i)$.

Για μεγάλες πληθυσμιακά μελέτες, κάθε τέτοιο δείγμα Y_i , θεωρούμε πως ακολουθεί ασυμπτωματικά την κανονική κατανομή, το μοντέλο της οποίας είναι το ακόλουθο:

$$Y_i \sim N(\theta, s_i^2)$$

Αναφορικά, στο κάθε δείγμα Y_i , η διασπορά διαφέρει, δηλαδή το «άνοιγμα» της καμπάννας του παρακάτω διαγράμματος.



Εικόνα 2.2: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Κατανέμονται πέντε υποθετικές μελέτες όπου κάθε δείγμα, Y_i , συμμετέχει στον υπολογισμό μιας κοινής παραμέτρου θ . Η διαφορά μεταξύ των 5 μελετών στηρίζεται στο s_i^2 . (15)

2.2.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Στην περίπτωση ύπαρξης ετερογένειας, για τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιούμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων.

Στο μοντέλο αυτό, η μεταβλητότητα του αποτελέσματος έγκειται στη μεταβλητότητα της κάθε μελέτης εξαιτίας της χρήσης διαφορετικών μεγεθών δειγμάτων πληθυσμού, αλλά και στη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών. Η μαθηματική σχέση που αντικατοπτρίζει τα παραπάνω είναι η ακόλουθη:

$$Y_i \sim N(\theta_i, s_i^2)$$

Έτσι, ισχύει πως οι επιδράσεις θ_i , με $i=1,2,3,\dots,\kappa$, στις κ ανεξάρτητες μελέτες και s_i^2 η διακύμανση, είναι ένα τυχαίο δείγμα ανεξάρτητων παρατηρήσεων ενός υπερπληθυσμού, με θ και τ^2 , οι υπερ-παράμετροι. Όπου:

- θ , η μέση τιμή που αντιπροσωπεύει το κοινό μέγεθος επίδρασης,
- τ^2 , η διακύμανση.

Έτσι, ο τύπος που εκφράζει τα παραπάνω είναι ο ακόλουθος:

$$\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$$

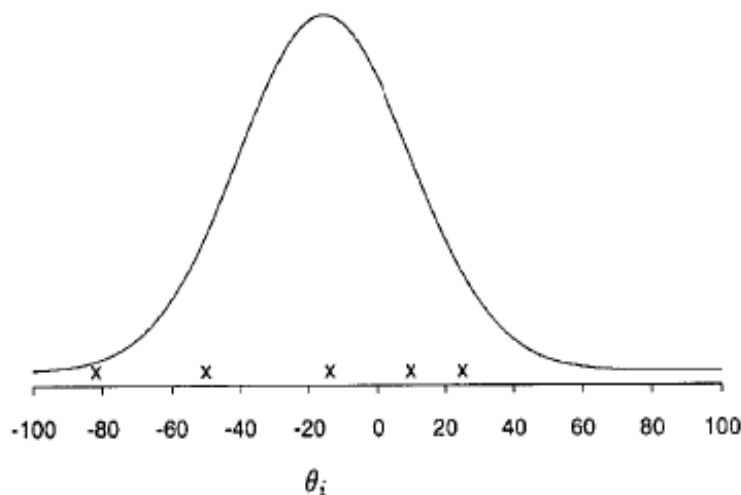
Για την ανάλυση, λοιπόν, του υπερπληθυσμού, χρησιμοποιούμε την σχέση:

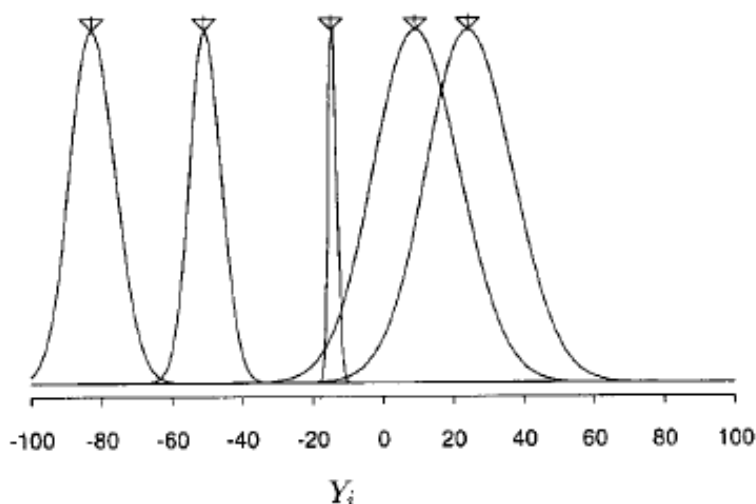
$$\theta_i | y, \theta, \tau \sim N(B_i \theta + (1 - B_i) Y_i, s_i^2 (1 - B_i)),$$

με $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_\kappa)$ και $B_i = (s_i^2 / (s_i^2 + \tau^2))$.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονίσουμε ότι το B_i κυμαίνεται από $[0, 1]$.

Επομένως, εάν $\tau^2 = 0$, $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_\kappa = \theta$, τα δύο μοντέλα fixed effect- model και random effect-model, θα είναι ισοδύναμα.





Εικόνα 2.3: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Πέντε υποθετικές στατιστικές μελέτες, όπου κάθε μέγεθος επίδρασης θ_i προέρχεται από έναν υπερπληθυσμό με μέγεθος επίδραση θ και διακύμανση τ^2 . (15)

Στην περίπτωση της παρούσας μετα-ανάλυσης επιλέγουμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, καθώς τα δεδομένα μας προέρχονται από διαφορετικούς και όχι από έναν ενιαίο πληθυσμό.

2.3 ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Η μετα-ανάλυση, χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός κοινού αποτελέσματος από τη σύντηξη διαφόρων μελετών όμοιου ερευνητικού περιεχομένου.

Ο βαθμός ομοιογένειας μεταξύ των μελετών που απαρτίζουν μία μετα-ανάλυση εξασφαλίζει την ακρίβεια και την εγκυρότητά της. Βέβαια, θεωρείται φυσιολογική μία μικρή μεταβλητότητα που οφείλεται στη τύχη.

Ωστόσο, εάν τα αποτελέσματα των ερευνών που θα συμπεριληφθούν στην μετα-ανάλυση παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, τότε ο υπολογισμός «ενός και μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα αποτελέσματα» (8).

Στη περίπτωση ύπαρξης ετερογένειας, εφαρμόζουμε τη μέθοδο της διαστρωματικής ανάλυσης ή την ανάλυση παλινδρόμησης, για την εκτίμηση του βαθμού που τα χαρακτηριστικά των ερευνών αυτών επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Ωστόσο, πρέπει να τονίσουμε ότι οι μελέτες αυτές δε πρέπει να αφαιρεθούν από την μετα-ανάλυση. Δηλαδή, όσες μελέτες έχουν αποτελέσματα που διαφέρουν από τα αποτελέσματα της

πλειονηφίας των μελετών της μετα-ανάλυσης, δε πρέπει να αποκλειστούν . Αυτό που πρέπει να συμβεί είναι η μελέτη των παραγόντων που οδήγησαν στην ασυμφωνία αυτή μεταξύ τους.

Για αυτό, όπως είπαμε στη παράγραφο 2.2.2, επιλέγουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων για τη πραγματοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης, μίας και οι πληθυσμοί των μελετών που συμπεριλαμβάνονται είναι διαφορετικοί σε μέγεθος.

Για τον έλεγχο της ετερογένειας των μελετών, πραγματοποιούμε την ανάλυση Q Cochran. Egger (16)

Ο μαθηματικός τύπος είναι ο ακόλουθος:

$$Q = \sum w_i (y_i - y_w)^2$$

Όπου :

- y_i , είναι η εκτίμηση του αποτελέσματος για την κάθε μελέτη,
- $y_w = (\sum w_i y_i) / (\sum w_i)$,

είναι η συνολική εκτίμηση του αποτελέσματος και

- $w_i = 1/s^2$,

είναι το αντίστροφο της διακύμανσης, s^{-2} για $i=1, \dots, n$.

Όμως, η στατιστική Q, δεν υπολογίζει την έκταση της ετερογένειας, παραμόνο εξασφαλίζει τον έλεγχο της ύπαρξής της.

Ο Higgins και οι συνεργάτες του πρότειναν δύο μέτρα για να ποσοτικοποιήσουν τις επιπτώσεις της ετερογένειας στη μετα-ανάλυση. Το πρώτο μέτρο είναι το H^2 που είναι ο λόγος του Q προς τους βαθμούς ελευθερίας μείον ένα ή τον αριθμό των μελετών μείον μία ($k-1$), που εκφράζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\frac{Q}{k-1}$$

Το δεύτερο μέτρο είναι το I^2 που περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των μελετών σε σχέση με τη συνολική μεταβλητότητα (τ^2) μεταξύ των εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων. Το τ^2 και το I^2 εκφράζονται από τους παρακάτω τύπους αντίστοιχα:

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}}$$

$$I^2 = \frac{\tau^2}{\tau^2 + s^2}$$

Το I^2 παίρνει τιμές από {0-100}%. Όταν το $I^2 < 25\%$ υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου ετερογένεια. Αντίθετα, $I^2 > 50\%$, υποδεικνύει την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας στις μελέτες της μετα-ανάλυσης. (15) Η σχέση που αντικατοπτρίζει τα παραπάνω είναι η:

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2}$$

Ενώ, συνδέοντας το I^2 με το Q , έχουμε τον εξής τύπο:

$$I^2 = \frac{Q - k + 1}{Q} * 100\%$$

Στα αποτελέσματα που θα προκύψουν πιο κάτω, θα παρατηρήσουμε το p-value. Μικρό p-value και συγκεκριμένα μικρότερο από 0.05, υποδεικνύει την ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών και ειδικότερα υπάρχουν περισσότερα από ένα μεγέθη επίδρασης.

(17).

Επομένως, αν δεν παρουσιαστεί ετερογένεια, δηλαδή αν το p-value είναι μεγαλύτερο του 0.05, η εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης είναι σημαντική για την μετα-ανάλυσή μας.

2.4 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Πολλές φορές, μετα-αναλύσεις παρόμοιου αντικειμένου δεν βγάζουν παρόμοια αποτελέσματα αλλά αποκλίνουν μεταξύ τους και μάλιστα, η διαφορά είναι τόσο μεγάλη, που δύσκολα μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα. Σε αυτό το σημείο λοιπόν, θα αναλύσουμε το πώς γίνεται να υπάρχει τόσο μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των συναφών ερευνών.

Έτσι, σε μία μετα-ανάλυση μπορεί να γίνεται χρήση διαφορετικών στατιστικών μελετών και λαμβάνονται υπόψη διαφορετικά κριτήρια από τον εκάστοτε ερευνητή. Τα δεδομένα που λαμβάνονται, συνήθως προέρχονται από διαφορετικές πηγές, όπως από βάσεις δεδομένων, παραδείγματος χάριν από την Scopus ή την Pubmed, από γκρίζα βιβλιογραφία και με επιφύλαξη, από εργασίες μη εγκεκριμένες από κάποια ερευνητική ομάδα και απλώς δημοσιευμένες.

Αναλυτικότερα, πηγές μεροληψίας είναι οι ακόλουθες:

1. **Publication Bias:** Όπου οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανόν να δημοσιευτούν, από ότι όσες δεν έχουν κάποια στατιστική σημαντικότητα ή δεν παρουσιάζουν κάποιου είδους αποτελέσματα.
2. **Language Bias:** Μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανό να δημοσιευθούν στα αγγλικά, επιλεκτικά, ενώ άλλες δεν μεταφράζονται, άρα είναι δυσπρόσιτο να χρησιμοποιηθούν.
3. **Time –log Bias:** Μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανό να σταματήσουν νωρίτερα την ολοκλήρωσή τους από το καθορισμένο χρόνο, προκειμένου να δημοσιευτούν. Η βίαιη ολοκλήρωση αφήνει κενά που θα μπορούσαν να είχαν καλυφθεί.
4. **Dublication Bias:** Αφορά την δημοσίευση της ίδιας εργασίας παραπάνω από μία φορές. Μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση εντολών που αφαιρούν τα διπλότυπα.
5. **Γκρίζα βιβλιογραφία:** αφορά περιλήψεις συνεδρίων, διπλωματικές και μη δημοσιευμένες εργασίες που δεν έχουν κάποιο κριτήριο αντικειμενικότητας να τα χαρακτηρίζει.
6. **Η ξενόγλωσση βιβλιογραφία** είναι ένα εκ των σημαντικότερων προβλημάτων βιβλιογραφίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές, καθώς πολλοί ερευνητές επιλέγουν τη δημοσίευση της εργασίας τους, στη μητρική τους γλώσσα, που μπορεί να μην είναι η διεθνής, δηλαδή η αγγλική. Ιδιαίτερα έντονο είναι το φαινόμενο αυτό στη Κίνα, με αποτέλεσμα, οι έρευνες αυτές να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν από πληθώρα ερευνητών.

Το πρόβλημα ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης ωστόσο μπορεί να περιοριστεί χρησιμοποιώντας ένα funnel plot. Σε αυτό το διάγραμμα, οι μελέτες συνιστούν σημεία στο επίπεδο. Η ανυπαρξία σφάλματος δημοσίευσης θα δημιουργήσει ένα διάγραμμα σε σχήμα χωνιού, με συμμετρικά κατανομημένα τα σημεία γύρω. (10)

Ο έλεγχος του Begg και του Egger θα χρησιμοποιηθεί για να ελέγξουμε αν τελικά υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Το test του Egger προτιμάται όταν υπάρχουν λιγότερα δεδομένα από αυτό του Begg. Η γραφική μέθοδος των funnel plots πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλα από τους ερευνητές καθώς η λανθασμένη ερμηνεία τους μπορεί να οδηγήσει σε σφάλμα δημοσίευσης εκεί που δεν υπάρχει. Ένας επιπλέον τρόπος για να ελέγξουμε το bias, είναι με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης με την εντολή `metareg`. Έτσι λοιπόν, μπορούμε να εκτελέσουμε έναν έλεγχο για την ύπαρξη ή όχι του φαινομένου bias μέσω της χρήσης των παρακάτω εντολών:

- `metabias odd std, gr(b)`
- `metabias odd std, gr(e)`
- `metareg odd std, level(95) wsse(std)`

Όπου,

παράμετροι `gr(b)` και `gr(e)` παράγονται τα διαγράμματα του Begg και του Egger αντίστοιχα. .

Παρακάτω παρουσιάζεται το παράδειγμα του Begg's funnel plot (Εικόνα 2.4) και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής `metareg` (Πίνακας 3).

Στο command window του STATA, πληκτρολογούμε τις παρακάτω εντολές για να παράξουμε ένα τυπικό παράδειγμα, χρησιμοποιώντας τυχαία τέσσερις μελέτες από όσες συγκεντρώσαμε:

```

✓ generate odd=log(b1*a0)/(a1*b0)
✓ replace
  odd=log(((b1+0.5)*(a0+0.5))/((a1+0.5)*(b0+0.5))) if
  b1==0|a0==0|a1==0|b0==0

```

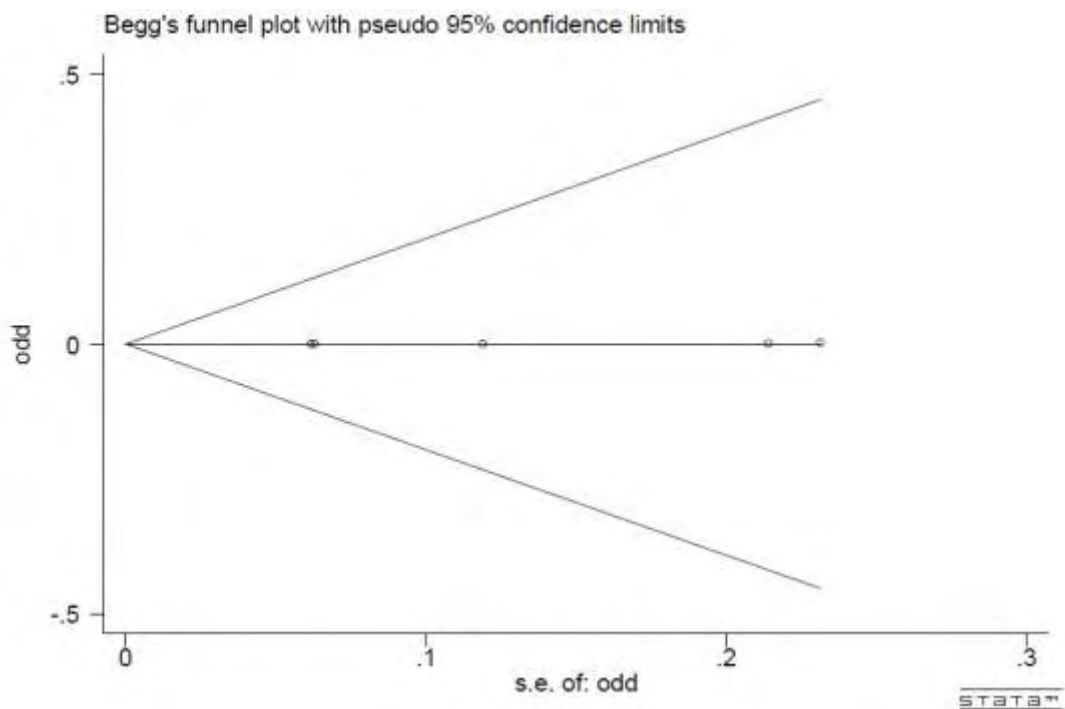
```

✓ generate
std=sqrt(1/b1+1/a0+1/a1+1/b0)
✓ replace
std=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(a0+0.5)+1/(a1+0.5)+1/(b0+0.5)) if
b1==0|a0==0|a1==0|b0==0
✓ metabias odd std,gr(b)

```

Όπου **a0,a1,b0,b1** , οι παράμετροι με τον ορισμό που τους δόθηκε στη σελίδα 44.

Το ενδεικτικό διάγραμμα που προκύπτει είναι το ακόλουθο:



Εικόνα 2.4: Διάγραμμα Begg. Στο κάθετο άξονα βρίσκεται το logOR, ενώ στον οριζόντιο άξονα βρίσκεται το standard error του logOR. Γενικά, οι μελέτες συμβολίζονται με κουκκίδες οι οποίες πρέπει να είναι συμμετρικά κατανομημένες γύρω από το «χωνί» που σχηματίζει το διάγραμμα, προκειμένου να υποθέσουμε ότι δεν υπάρχει publication bias.

Ερμηνεία αποτελεσμάτων:

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 10
Std. Dev. of Score = 4.08
Number of Studies = 5
z = 2.45
Pr > |z| = 0.014
z = 2.20 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.027 (continuity corrected)
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.0005577	.0001927	-2.89	0.063	-.0011708 .0000555
bias	.008662	.0021564	4.02	0.028	.0017993 .0155247

7 .

Εικόνα 2.4a: Όπως διαφαίνεται από την παραπάνω εικόνα που αποτελεί αποτέλεσμα της εντολής `metabias odd std , gr(b)`, το $Pr>|z|= 0.117$, δηλαδή είναι μικρότερο της μονάδας και κατά συνέπεια δεν έχουμε σφάλμα δημοσίευσης, κάτι που διαφαίνεται και από το διάγραμμα Egger.

Το διάγραμμα του Egger προκύπτει με παρόμοιο τρόπο.

Τα ενδεικτικά αποτελέσματα που θα μπορούσαν να προκύψουν από την εκτέλεση της εντολής metareg παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα:

```
. metareg odd std, level(95) wsse(std)
Iteration 1: tau^2 = 0

Meta-analysis regression                                No of studies =    5
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =    0

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
std	.008662	.9587159	0.01	0.993	-1.870387 1.887711
_cons	-.0005577	.0856567	-0.01	0.995	-.1684418 .1673264

Εικόνα 2.5: Τα αποτελέσματα της εντολής metareg odd std, level(95) wsse(std). Στο ενδεικτικό, αυτό, παράδειγμα, το p-value που προκύπτει είναι μεγαλύτερο του 0.05 που ορίζει το επίπεδο σημαντικότητας.

2.5 ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ → EFFECT SIZE

Πρόκειται για ένα μέγεθος που προσδιορίζει τη σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Χρησιμοποιούμε το odd, δηλαδή την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς τη πιθανότητα να μη συμβεί, για να συσχετίσουμε μία ασθένεια με έναν παράγοντα. Η μαθηματική σχέση είναι η ακόλουθη:

$$p/(1-p),$$

όπου, p η πιθανότητα επιτυχίας .

Στη παρούσα πτυχιακή εργασία γίνεται έλεγχος της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ή εγκεφαλικού επεισοδίου εξαιτίας μίας αλλαγής σε μία αζωτούχο βάση του DNA. Για τον έλεγχο, χρησιμοποιούμε δύο ομάδες ατόμων. Ένα γκρουπ υγιών και ένα γκρουπ ασθενών ατόμων σε κάθε μελέτη συμμετέχουν στη παρακάτω μαθηματική σχέση, προκειμένου να προκύψουν τα απαραίτητα αποτελέσματα:

$$OR=(p/(1-p))/(q/(1-q))=p(1-q)/(q(1-p))$$

Με άλλα λόγια, το odd's ratio (12),

είναι η αναλογία των δύο ομάδων προς ένα χαρακτηριστικό, όπου :

1. p: υγιείς άτομα,
2. q,ασθενείς.

Ο πολυμορφισμός C825T έχει δύο αλληλόμορφα, που διαφαίνονται και στην ονομασία του, τα C και T. Για την συσχέτιση γονιδίων ασθενειών, οι ερευνητές μελετούν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου βάση σύγκρισης με διαφορετικούς γονοτύπους. Έχουμε λοιπόν, τρεις διαφορετικούς γονοτύπους, δύο ομόζυγους και έναν ετερόζυγο, τους: CC, CT, TT και αναζητούμε τον τρόπο κληρονομικότητας με βάση δύο τύπους μοντέλων, τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας και τον υπολειπόμενο.

Τα αλληλόμορφα του γονιδίου GNB3, είναι τα C,T, με το T να θεωρείται από πληθώρα ερευνών που παρουσιάζονται στο πίνακες 1&2, της παραγράφου 2.1, ότι σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιας νόσου της καρδιάς. Προς χάριν απλούστευσης, για την διευκόλυνση χρήσης του τύπου του odd's ratio, παραλείπουμε το γκρουπ των ετεροζυγωτών.

Πραγματοποιούμε λοιπόν δύο συγκρίσεις:

- (1) Για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας: συγκρίνουμε το CT+TT με CC.
- (2) Για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας: συγκρίνουμε το TT με CC+CT.

Πίνακας 3 : Αρχικός Πίνακας Γονοτύπων

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ		
	TT	CT	CC
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	A	B	C
ΥΓΙΕΙΣ	D	E	F

Πίνακας 4: Υπολειπόμενο Μοντέλο

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	ΤΤ	CC+CT
Ασθενείς	A	c+b
Υγιείς	D	e+f

$$OR=(a*(e+f))/(d*(b+c)),$$

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	ΤΤ+CT	CC
Ασθενείς	a+b	C
Υγιείς	d+e	F

Πίνακας 5: Επικρατές Μοντέλο

$$OR= (f*(a+b)) / (c*(d+e)),$$

Μέσω του υπολογισμού του $\log OR$ μπορούμε να βρούμε την τυπική απόκλιση (standard error). Υπολογίζουμε τη ρίζα του αθροίσματος των αντίστροφων πιθανοτήτων, όπως παραδείγματος χάριν στον πίνακα 2 έχουμε :

$$SE_{\log(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a+b} + \frac{1}{f} + \frac{1}{d+e} + \frac{1}{c}}$$

Το διάστημα εμπιστοσύνης θα δοθεί από τη σχέση:

$$CI=\log_{(OR)} \pm 1.96*SE_{\log(OR)}$$

Όταν υπάρχει ισορροπία, η αναλογία των πιθανοτήτων είναι ίση με τη μονάδα. Τότε, η πιθανότητα απόκτησης της ασθένειας είναι ίδια με ένα άτομο που φέρει τον πολυμορφισμό, όσο και με ένα άτομο που δεν τον φέρει.

Όταν $OR > 1$, η ομάδα που φέρει τον παράγοντα κινδύνου, ή αλλιώς τον πολυμορφισμό, έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσει την ασθένεια σε σχέση με το control group, ή διαφορετικά με τα άτομα που δε φέρουν τον πολυμορφισμό.

Για $OR < 1$, δηλώνει πως η ασθένεια μπορεί να συμβεί κατά μεγαλύτερο ποσοστό, στα άτομα που δε φέρουν τον παράγοντα κινδύνου .

Στο στατιστικό πακέτο STATA, ο υπολογισμός του odd's ratio, και του standard error, γίνεται με τη χρήση των παρακάτω εντολών :

```
generate logOR=log((B1*A0)/(A1*B0)),
```

όπου:

B1: ασθενείς με το αλληλόμορφο T.

B0: υγιείς με το αλληλόμορφο T.

A1: ασθενείς με το αλληλόμορφο C .

A0: υγιείς με το αλληλόμορφο C.

Μέσω της εντολής generate δημιουργείται μία νέα μεταβλητή, το odd's ratio σε λογαριθμική, δηλαδή, κλίμακα. Στη περίπτωση μηδενισμού του OR προστίθεται ο αριθμός 0.5 σε κάθε όρο –συχνότητα.

Έτσι προκύπτει η ακόλουθη εντολή :

```
replace logOR= log(((0.5+B1)*(0.5+A0))/((0.5+A1)*(0.5+B0)))  
if B1==0|A0==0|A1==0|B0==0
```

και υπολογίζουμε το standard error:

```
generate stdor=sqrt(1/B1+1/A1+1/B0+1/A0)
```

και αντίστοιχα:

replace

stdor=sqrt(1/(B1+0.5)+1/(A1+0.5)+1/(B0+0.5)+1/(A0+0.5)) if

B1==0|A1==0|B0==0|A0==0

2.6 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης γίνεται στο στατιστικό πακέτο Stata με την εντολή:

```
metan logOR stdor, eform random label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
```

Προτού όμως πληκτρολογήσουμε την παραπάνω εντολή, πρέπει να παράξουμε τους όρους που την απαρτίζουν και να τους εξηγήσουμε. Έτσι λοιπόν, όπως προαναφέραμε ασχολούμαστε με δύο κατηγορίες ασθενειών, τις οποίες έχουμε καθ'αυτόν τον τρόπο ταξινομήσει και στο συγκεντρωτικό έγγραφο excel. Πιο συγκεκριμένα, θα πραγματοποιήσουμε μία μετα-ανάλυση για το Stroke, όπου περιλαμβάνονται όλες οι μελέτες που πραγματεύονται αυτού του είδους δεδομένα και θα την επεκτείνουμε και στα δύο μοντέλα κληρονομικότητας. Παρόμοια θα δράσουμε για τις ασθένειες MI (myocardial infraction) και CAD (coronary artery disease).

Όπου:

1. **random:** δηλώνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων.
2. **sortby(year):** η εντολή αυτή ταξινομεί τις μελέτες με βάση την χρονιά με βάση την οποία δημοσιεύτηκαν οι έρευνες, κατά αύξοντα αριθμό.
3. **label(namevar=author,yearvar=year):** τοποθετεί ετικέτες στο forest plot που θα προκύψει, όπου κάθε μελέτη θα διαφοροποιείται από την άλλη μέσω του ονόματος του συγγραφέα της και τη χρονιά της δημοσίευσής της.

4. **xlabel(0.1,1,3):** ορίζονται οι τιμές που θα εμφανίζονται στον άξονα χ'χ του forest plot.
5. **eform:** χρησιμοποιείται για να αλλάξει πίσω στην αρχική κλίμακα την μεταβλητή του odds ratio καθώς για τον αρχικό υπολογισμό του χρησιμοποιούμε την λογαριθμική κλίμακα. (11)

Όπως φαίνεται πιο κάτω, οι εικόνες, αποτελούν γραφικές παραστάσεις των δεδομένων έπειτα από την εισαγωγή τους στο στατιστικό πρόγραμμα. Διαλέξαμε επιλεκτικά κάποιες από τις συνολικές μας έρευνες για να παρουσιάσουμε την εντολή. Όπως παρατηρούμε, το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει την μονάδα. (0.96,1.32)

Η κατακόρυφη γραμμή στο διάγραμμα, δηλώνει ότι το OR =1, ενώ η διακεκομμένη δηλώνει το OR της εκάστοτε έρευνας. Κάθε κάθετη γραμμή στην γραμμή του OR αντικατοπτρίζει μία μελέτη. Στα αριστερά του forest plot καταγράφονται το όνομα του συγγραφέα και η χρονιά δημοσίευσης της κάθε έρευνας και στα δεξιά, το OR, το διάστημα εμπιστοσύνης και το βάρος της κάθε μελέτης.

```
. metan logOR stdor, eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

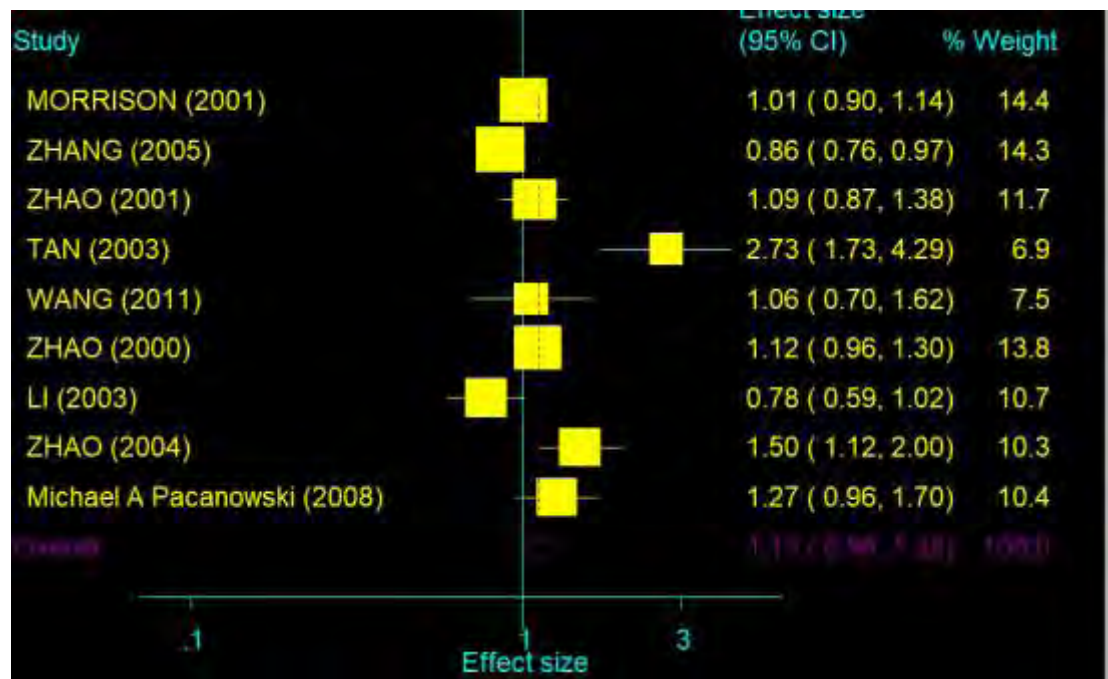
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
MORRISON (2001)	1.010	0.895	1.140	14.37
ZHANG (2005)	0.861	0.761	0.974	14.32
ZHAO (2001)	1.093	0.866	1.381	11.73
TAN (2003)	2.726	1.732	4.289	6.90
WANG (2011)	1.065	0.700	1.619	7.51
ZHAO (2000)	1.116	0.961	1.297	13.77
LI (2003)	0.777	0.590	1.023	10.68
ZHAO (2004)	1.496	1.121	1.998	10.33
Michael A Pacanowski	1.273	0.955	1.696	10.38
D+L pooled ES	1.127	0.961	1.321	100.00

```
Heterogeneity chi-squared = 39.85 (d.f. = 8) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 79.9%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0421
```

```
Test of ES=1 : z= 1.47 p = 0.142
```

Εικόνα 2.6: Μετα-ανάλυση ενδεικτικών ερευνών που έχουν ως αντικείμενο πραγμάτευσης το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αντίστοιχα ,



Εικόνα 2.7: Forest plot μετα-ανάλυσης

2.7 ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Επεξηγηματικά, η αθροιστική μετα-ανάλυση εκτελεί ό,τι ακριβώς υποδηλώνει και η ονομασία της. Στην αρχή πραγματοποιείται η μετα-ανάλυση της πρώτης μελέτης, έπειτα προστίθεται η δεύτερη μελέτη και η μετα-ανάλυση που πραγματοποιείται χρησιμοποιεί και τις δυο έρευνες και ούτω κάθε εξής. Η διαδικασία ολοκληρώνεται μετά το πέρας όλων των ερευνών. Η εισαγωγή των ερευνών, να τονίσουμε, πως γίνεται βάση χρονολογικής σειράς, προκειμένου να βρισκόμαστε στη θέση να υπολογίζουμε πότε μία έρευνα και ποια, επηρεάζει το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης κατά το πέρασμα του χρόνου. Για την διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης, χρησιμοποιούμε την εντολή:

```
metacum odX stdX, eff(r)ge xlabel(0.5,1,1.5)id(auth) eform
```

Όπου ,

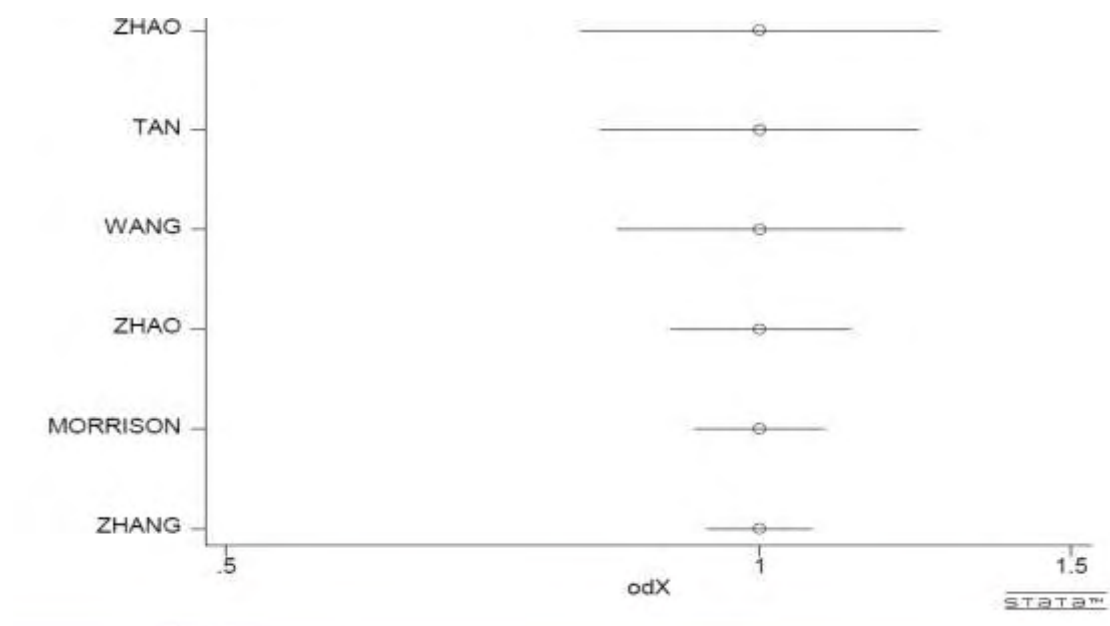
odX= το odd's ratio

stdX= το σφάλμα δημοσίευσης

eff(r)= παράμετρος που καθορίζει το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων

id(auth)=παράμετρος που «ταυτοποιεί» τις μελέτες βάση του ονόματος του συγγραφέα τους.

Στη παρακάτω εικόνα (βλ.εικόνα 2.8), παρουσιάζονται ενδεικτικά τα αποτελέσματα της εκτέλεσης της εντολής `metacum`, δηλαδή της εντολής της αθροιστικής μετα-ανάλυσης κάποιων εκ των μελετών που θα χρησιμοποιήσουμε στην πτυχιακή εργασία.



Εικόνα 2.8: Παρουσιάζεται ένα ενδεικτικό αποτέλεσμα από την εκτέλεση της εντολής `metacum` .

Βέβαια, ζητούμενο είναι ο υπολογισμός του συνολικού μεγέθους επίδρασης. Στον υπολογισμό συμπεριλαμβάνονται τα δεδομένα της πρώτης έρευνας που χρονολογικά προηγείται. Αυτό κατά τα φαινόμενα δείχνει σωστό, αλλά ελλοχεύει κινδύνους. Στατιστικά, η πρώτη μελέτη είναι μεγάλη σε όγκο δεδομένων, ισχυρή ερευνητικά και σχετικά πλήρης. Βάση αυτής, λοιπόν, ακολουθούν πολλές άλλες. Για την αποφυγή

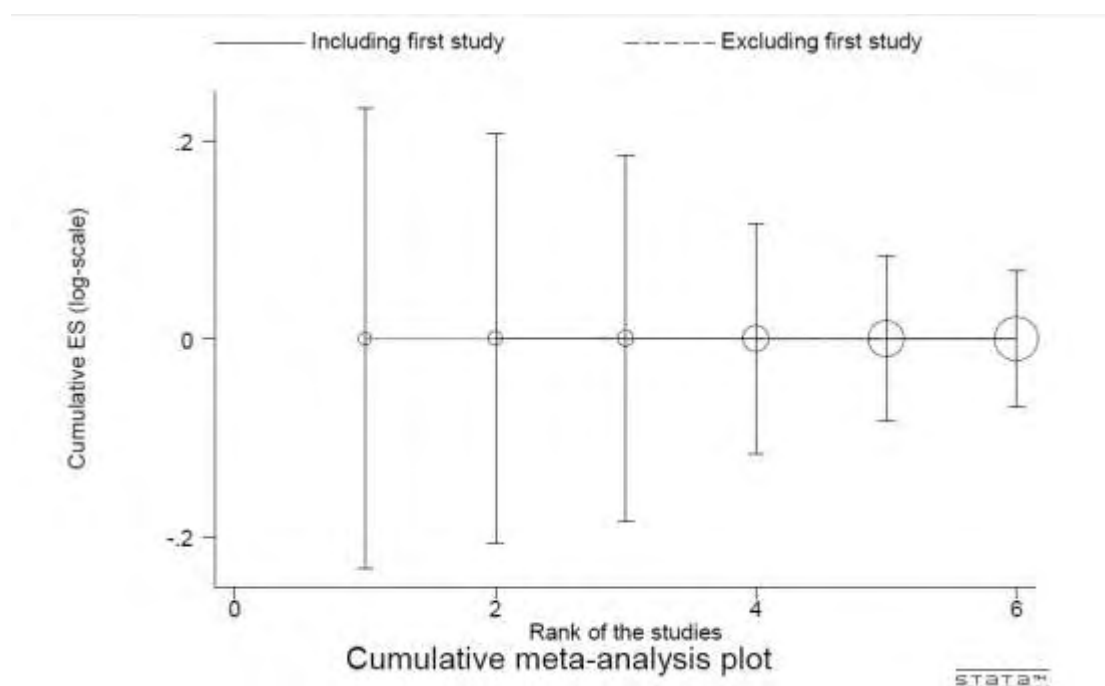
του προβλήματος συνηθίζεται να αφαιρείται η πρώτη μελέτη από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Το αποτέλεσμα που προκύπτει από την αθροιστική μετα-ανάλυση των υπόλοιπων ερευνών, συγκρίνεται με την μελέτη που αφαιρέσαμε και τελικά συμπεραίνουμε την ύπαρξη ή μη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. (18)

Ωστόσο, στο Stata, πληκτρολογούμε κανονικά την εντολή `metacum` και στη συνέχεια, ως συμπληρωματική εντολή πληκτρολογούμε και αυτήν που θα αφαιρέσει την πρώτη εντολή από την διαδικασία:

```
metatrend odX stdX
```

Στην εικόνα που παρατίθεται παρακάτω, παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής `metatrend`, δηλαδή της εντολής μέσω της οποίας αφαιρούμε τη πρώτη χρονολογικά μελέτη που μπορεί να δημιουργεί συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 2.9 Αποτέλεσμα αθροιστικής μετα-ανάλυσης ύστερα από την αφαίρεση της πρώτης έρευνας. Δεν υπάρχει διαχρονική τάση, όπως διαφαίνεται στο παραπάνω διάγραμμα, μιας και δεν υπάρχει κλίση της παρουσιαζόμενης ευθείας.

2.8 ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

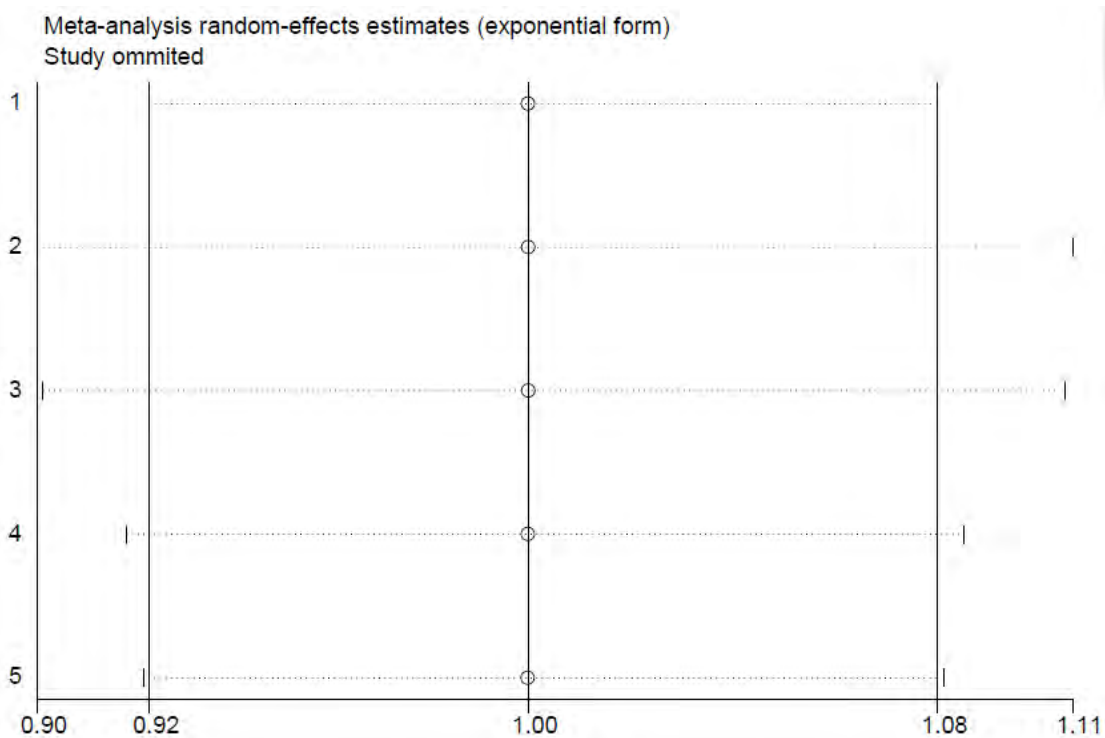
Χρησιμοποιούμε την μέθοδο της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης για να διαπιστώσουμε το κατά πόσο επηρεάζει ξεχωριστά μια μία μελέτη μετά την αφαίρεσή της, το τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Αυτή τη φορά αφαιρούμε μία-μία τις μελέτες, όπως προαναφέραμε για να πραγματοποιήσουμε την διαδικασία. Η εντολή που θα χρησιμοποιήσουμε είναι η ακόλουθη:

```
metainf odd std,random eform label(namevar=author)
```

Όπου,

- ✓ **odd**= το odd's ratio.
- ✓ **std**= το σφάλμα δημοσίευσης.
- ✓ **random**= η παράμετρος επιλογής του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων .
- ✓ **label(namevar=author)**= εισαγωγής ονόματος συγγραφέα, για τον διαχωρισμό των ερευνών μεταξύ τους.

Στο διάγραμμα που ακολουθεί, στο αριστερό τμήμα παρατίθεται ο συγγραφέας της μελέτης που θα αφαιρεθεί από τη μετα-ανάλυση. Έπειτα, προκύπτει η τιμή που υποδεικνύει ο μικρός κύκλος. Πιο συγκεκριμένα, η μεσαία γραμμή αναδεικνύει το συνολικό odd's ratio, και η αριστερή και η δεξιά από αυτήν κάθετοι, υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης. Όπως και προηγουμένως, έτσι και σε αυτήν την περίπτωση χρησιμοποιούμε τυχαία έναν ενδεικτικό αριθμό από τις έρευνές μας, για να υποδείξουμε τον τρόπο λειτουργίας της εντολής.



Εικόνα 2.10 Αποτέλεσμα αφαιρετικής μετα-ανάλυσης, χρησιμοποιήθηκαν ενδεικτικά κάποιες από τις έρευνες για τη διεξαγωγή του αποτελέσματος της εντολής `metainf`.

2.9 ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY-WEINBERG

Σε αυτό το σημείο, θα αναφέρουμε κάποιους ορισμούς προκειμένου να γίνουν πιο κατανοητά τα όσα αναφέρουμε.

Συγκριμένα, με τον όρο πληθυσμός, αναφερόμαστε σε ένα υποσύνολο ατόμων, συνήθως σε έναν τόπο, μεταξύ των οποίων δημιουργούνται τυχαίες συζεύξεις.

Με τον όρο φαινοτυπική συχνότητα, αναφερόμαστε στο ποσοστό των ατόμων ενός πληθυσμού που διαθέτει ένα συγκεκριμένο φαινότυπο, όπως παραδείγματος χάριν, καστανό χρώμα ματιών.

Τέλος, με τον όρο γονοτυπική συχνότητα, κάνουμε λόγο για το ποσοστό των ατόμων ενός πληθυσμού που διακρίνεται από έναν συγκεκριμένο γονότυπο.(14)

Το 1908 , ο γερμανός γιατρός Wilhelm Weinberg και πιο μετά το 1926 Chetrevikov – HardyWeinberg , διατύπωσαν την «αρχή ή νόμο της παμμειξίας», ή διαφορετικά, την «ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY-WEINBERG», όπως την γνωρίζουμε σήμερα.

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, «σε έναν πληθυσμό στον οποίο πραγματοποιούνται τυχαίες συζεύξεις, χωρίς μετανάστευση, επιλογή ή μεταλλαγή, οι γονιδιακές και γονοτυπικές συχνότητες παραμένουν σταθερές από γενιά σε γενιά.

Η εκτίμηση των συχνοτήτων γίνεται από τις ακόλουθες σχέσεις :

- $p+q=1$
- $(p+q)^2=p^2AA + 2pqAa+q^2aa$

Η σημασία της ισορροπίας Hardy-Weinberg, είναι πως δείχνοντας πότε δε μεταβάλλονται οι πληθυσμοί, βοηθούμαστε στη κατανόηση του πότε και πώς μεταβάλλονται οι συχνότητες των αλληλομόρφων.

Παράλληλα, ένας πληθυσμός που βρίσκεται σε ισορροπία, είναι γενετικά σταθερός, δηλαδή δεν εξελίσσεται. Η ανυπαρξία εξέλιξης, πρακτικά δηλώνει πως οι συχνότητες των αλληλομόρφων παραμένουν ίδιες από γενιά σε γενιά.

Επιπλέον, η εκτίμηση των γονοτυπικών συχνοτήτων, είναι απόρροια των αλληλομορφικών , σύμφωνα με τις σχέσεις (1),(2) , που προηγήθηκαν.

Τέλος, η ύπαρξη μεταλλαγών είναι κάθε άλλο παρά ανύπαρκτη στους οργανισμούς.

✚ Στο στατιστικό πακέτο, Stata, η εκτέλεση της εντολής για την ανίχνευση της ισορροπίας είναι η εξής:

✚ `genhwi bb0 ab0 aa0`

Όπου **bb0**, **ab0**, **aa0** οι γονότυποι των αλληλομόρφων a, b στον υγιή πληθυσμό .

Αν το p-value του αποτελέσματος που θα προκύψει είναι μεγαλύτερο του 0.05 (p-value>0.05), τότε, ο πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία.

Προφανώς, η ύπαρξη ελέγχου ισορροπίας HWE είναι απαραίτητη σε μία μετα-ανάλυση, που πραγματεύεται ασθενείς και μάρτυρες. Η ένδειξη απουσίας ισορροπίας, δεν σημαίνει πως οι έρευνες της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης και τα αποτελέσματα

αυτής πρέπει να παραβλεφθούν. Θα πραγματοποιήσουμε τον έλεγχο για κάθε μία μελέτη από τις όσες συμπεριλάβαμε στη μετανάλυση παρακάτω(βλ. «Παράρτημα»).

2.10 METAREGREGSSION ANALYSIS: ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕΤΑ-ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Χρησιμοποιείται για την εξέταση του αντίκτυπου ενός μεταβλητού μεγέθους, στο αποτέλεσμα.

Πολυάριθμες μελέτες, ωστόσο, δε διαθέτουν ικανοποιητικό δείγμα ασθενών και υγιών ατόμων, με αποτέλεσμα τα ευρήματα μεγάλων ερευνών, να οδηγήσουν σε σφάλμα.(13)

Με τη διαδικασία της μετα-παλινδρόμησης, στοχεύουμε στη δημιουργία μίας ευθείας γραμμής, με τη βέλτιστη προσαρμογή στα δεδομένα. Η γραμμική μετα-παλινδρόμηση, προσαρμόζει στα σημεία του δείγματος την καλύτερη ευθεία που δίνει τα μικρότερα σφάλματα πρόβλεψης. Επιπλέον, με τον όρο σφάλμα, εννοούμε την απόσταση της μεταβλητής Y της παρακάτω σχέσης (3), από την προσαρμοσμένη ευθεία.

$$Y=a+bx \quad \text{Σχέση(3)}$$

Ωστόσο, στη παρούσα πτυχιακή εργασία, δεν θα επεκταθούμε στις γενετικές παραμέτρους και τα χαρακτηριστικά που διέπουν την κάθε ασθένεια. Επομένως, μέθοδοι όπως αυτοί του «Ελέγχου T-test» και της μετα-παλινδρόμησης δε θα διεξαχθούν για συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, αλλά βάση του logOR και του stdOR. Για λόγους ενημέρωσης και μόνο, καθώς θα επεκταθούμε σε επόμενες παραγράφους, αναφέρουμε πως η σχετική εντολή για την πραγματοποίηση της μετα-παλινδρόμησης στο στατιστικό πακέτο STATA, είναι η εξής:

```
metareg oral char1 , level(95) wsse(stdor)
predict char1pred
gr7 oral char1pred char1[aw=1/stdor^2],xlab ylab s(Oi) c(.1)
```

Όπου ,

- ✚ **oral:** η μεταβλητή δηλώνει το odd's ratio.
- ✚ **char1** : το χαρακτηριστικό που θέλουμε να μελετήσουμε εάν σχετίζεται με την ασθένεια.
- ✚ **char1pred:** η μεταβλητή που δημιουργούμε για να πραγματοποιήσουμε τις προβλέψεις.

Η τελευταία εντολή χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του forest plot της ανάλυσης μετα-παλινδρόμησης.(11)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C825T

Στο κεφάλαιο 2, διατυπώσαμε τον στόχο της παρούσας πτυχιακής εργασίας, όπου επιθυμούμε την εύρεση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του πολυμορφισμού C825T του γονιδίου GNB3, με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο πολυμορφισμός αυτός υπήρξε σε πολυάριθμες έρευνες αμφιλεγόμενα σχετιζόμενος με την εμφάνιση καρδιακών νοσημάτων και εγκεφαλικού κατά ξεχωριστές περιπτώσεις ή και παράλληλα με την εμφάνιση κάποιας καρδιακής δυσλειτουργίας, με την ύπαρξη του πολυμορφισμού. Με άλλα λόγια, δεν υπάρχουν μελέτες που να υπερτερούν σε αριθμό, τονίζοντας την στατιστική ισχύ της σύνδεσης του πολυμορφισμού με παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κάποιας ασθένειας, από αυτές που δε τον συσχετίζουν με την εκδήλωσή τους.

Ίσως μελλοντικά, η μελέτη αυτή να αποτελέσει εργαλείο διευκόλυνσης βιοϊατρών , γιατρών και γενικότερα ερευνητών κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των δικών τους μελετών.

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, έπειτα από την αναζήτηση στην βάση δεδομένων PUBMED, το query που μας δόθηκε, έδωσε σαν αποτελέσματα 52 πιθανές έρευνες που μπορεί να συσχετίζουν τον πολυμορφισμό με την φαινοτυπική εκδήλωση αυτών των ασθενειών. Από τις έρευνες που δόθηκαν, δημιουργήσαμε δύο κατηγορίες, με βάση τις οποίες θα προχωρήσουμε στην μετα-ανάλυση. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις μελέτες που συσχετίζουν το εγκεφαλικό επεισόδιο με τον πολυμορφισμό και η δεύτερη κατηγορία, εμπλέκει όσες έρευνες συνδυάζουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ή κάποια ασθένεια-νόσο της καρδιάς (CAD) με αυτόν.

Στην πρώτη κατηγορία, κρατήσαμε 10 μελέτες και από τη δεύτερη κατηγορία κρατήσαμε 19 μελέτες. Στο πίνακα 8, φαίνονται όσες μελέτες δεν εντάξαμε για κάποιον λόγο, ο οποίος συνοψίζεται επίσης στον πίνακα.

PMID	YEAR	BIBLIOGRAPHY DATA	AUTHOR	DISEASE
28067546	2017	(19)	ZHU	Stroke
11283377	2001	(20)	MORRISON	Stroke
15920455	2005	(21)	ZHANG	Stroke
23799054	2001	(22)	ZHAO	Stroke
23799054	2003	«»	TAN	Stroke
23799054	2011	«»	WANG	Stroke
23799054	2000	«»	ZHAO	Stroke
23799054	2003	«»	LI	Stroke
23799054	2004	«»	ZHAO	Stroke
18331634	2008	(23)	Michael A	Stroke

Πίνακας 6: Παρατίθενται όσες έρευνες χρησιμοποιήθηκαν όσον αφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο στη μετα-ανάλυση. Οι έρευνες με ίδιο κωδικό id, ανήκουν σε μελέτη μετα-ανάλυσης που διαχωρίστηκαν τα δεδομένα της βάση της εξεταζόμενης, κάθε φορά, ασθένειας.

PMID	YEAR	BIBLIOGRAPHY DATA	AUTHOR
19779330	2009	(24)	Arian W. Plat
18325076	2008	(25)	Kostulas K
16908025	2007	(26)	Wilfried Renner
17663734	2007	(27)	P. F. BRAY
15389246	2004	(28)	Juergen Schrieck,
12618278	2003	(29)	Nicolas von Beckerath
25463071	2014	(30)	Ulrich H. Frey
28067546	2017	(19)	Weiwei Zhu
22408428	2012	(31)	Wei-To Chang
18551043	2008	(32)	Bas J.M.Peters
10334807	1999	(33)	Brand E.
11116112	2000	(34)	Naber CK
11230982	2001	(35)	Hengstenberg C.
16139102	2005	(36)	M.Klintschar

Πίνακας 7: Παρατίθενται όσες έρευνες χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση , και αφορούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI-myocardial infraction), και τις καρδιακές παθήσεις (CAD –coronary artery disease)

PMID	BIBLIOGRAPHY DATA
10704626	(37)
11350093	(38)
12624279	(39)
12890290	(40)
15660499	(41)
16569552	(42)
17189961	(43)
20096003	(44)
21119571	(45)
22534794	(46)
26261613	(47)
26915373	(48)
9425898	(49)
11875193	(50)
12052841	(51)
27386434	(52)
21742104	(53)
20629643	(54)
17278960	(55)
17065478	(56)
15917856	(57)
15699455	(58)
12825146	(59)
12476328	(60)
12439636	(61)

Πίνακας 8 : Οι έρευνες που απορρίφθηκαν από την μετα-ανάλυση

Οι παραπάνω έρευνες του πίνακα 9, απορρίφθηκαν από την μετα-ανάλυση για τους ακόλουθους λόγους η κάθε μία:

Η έρευνα με κωδικό pubmed id 10704626, δεν εντάχθηκε σε κάποιον από τους πίνακες 10 ή 11, καθώς πραγματεύεται την τοποθέτηση stent σε ασθενείς με καρδιακές δυσλειτουργίες.

Η έρευνα με κωδικό pubmed id 1135009, δεν εντάχθηκε διότι δεν αφορούσε τις ασθένειες για τις οποίες κάνουμε λόγο στην παρούσα πτυχιακή.

Η έρευνα με κωδικό 12624279, απορρίφθηκε, διότι πραγματεύεται την καρωτιδική αθηροσκλήρωση και όχι τις ασθένειες που μας απασχόλησαν.

Η έρευνα με κωδικό 12890290, δεν εντάχθηκε στην μετα-ανάλυση , επειδή συσχετίζει τα επίπεδα γλυκόζης με ασθένειες που επίσης δεν εντάσσονται στο πλαίσιο της δικής μας έρευνας.

Η έρευνα με κωδικό 15660499, δεν χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα εργασία, εξαιτίας του γεγονότος ότι πραγματεύεται το γονίδιο και το πολυμορφισμό που μας ενδιαφέρει αλλά το συσχετίζει με τη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης.

Η δημοσίευση με κωδικό 16569552, απορρίφθηκε, επειδή ασχολείται με τις επιδράσεις του τρόπου ζωής στην εμφάνιση καρδιακών παθήσεων και επομένως δε τη χρειαζόμαστε για τη πραγμάτωση της μετα-ανάλυσής μας.

Η έρευνα με κωδικό 17189961, δεν χρησιμοποιήθηκε διότι ασχολείται με επιδράσεις διουρητικών φαρμάκων παρόλο που γίνεται λόγος για το γονίδιο που μελετάμε.

Η δημοσίευση με κωδικό 20096003, δεν εντάχθηκε στην έρευνά μας , επειδή αποτελεί μετα-ανάλυση ερευνών ,είτε όσων έχουμε ήδη εντάξει , είτε ερευνών που δε σχετίζονται με τις ασθένειες που μελετάμε.

Η έρευνα με κωδικό 21119571, απορρίφθηκε διότι πραγματεύεται SNP's που δεν μας ενδιαφέρουν για το γονίδιο και τον πολυμορφισμό που μελετάμε.

Η δημοσίευση με κωδικό 22534794, ασχολείται με την εμφάνιση υπέρτασης σε ασθενείς που φέρουν το γονίδιο και το πολυμορφισμό που μας ενδιαφέρει, επομένως δεν εντάσσεται στην έρευνά μας.

Η έρευνα με κωδικό 26261613, δε χρησιμοποιήθηκε στη μετα-ανάλυση που διεξάγουμε, επειδή πραγματεύεται διαφορετική καρδιακή πάθηση από αυτές που επιλέξαμε να αναλύσουμε.

Η δημοσίευση με κωδικό 26915373, απορρίφθηκε επειδή δεν ασχολείται με ασθένεια που αναλύουμε στη παρούσα εργασία.

Η έρευνα με κωδικό 11875193, δε χρησιμοποιήθηκε στην εργασία, εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν μελετάει ασθένειες που μας απασχόλησαν εμάς.

Η δημοσίευση με κωδικό 12052841, δε χρησιμοποιήθηκε γιατί πραγματεύεται την εμφάνιση υπέρτασης στα άτομα που φέρουν το γονίδιο και το πολυμορφισμό που μας απασχολεί.

Η έρευνα με κωδικό 27386434, δεν εντάχθηκε στη μελέτη, διότι δεν πραγματεύεται τον πολυμορφισμό που μας ενδιαφέρει.

Η δημοσίευση με κωδικό, 21742104, συσχετίζει την χρήση ασπιρίνης με τον πολυμορφισμό που μελετάμε, επομένως δεν ανήκει στα πλαίσια της δικής μας έρευνας.

Η έρευνα με κωδικό 20629643, απορρίφθηκε γιατί αναφέρεται στην εκδήλωση στυτικής δυσλειτουργίας από φορέα του γονιδίου που μελετάμε.

Η δημοσίευση με κωδικό 17278960, δεν εντάχθηκε στην έρευνα ,διότι πραγματεύεται την υπέρταση στα πλαίσια των ερευνών της.

Η έρευνα με κωδικό 17065478, ασχολείται με το γονίδιο που μελετάμε αλλά σε κοτόπουλα, κάτι που δεν προσαρμόζεται στα δεδομένα της δικής μας μελέτης.

Η έρευνα με κωδικό 15917856, απορρίφθηκε , επειδή αναφέρεται στην εκδήλωση παχυσαρκίας , επομένως δεν περιέχεται ασθένεια που να μας ενδιαφέρει.

Η δημοσίευση με κωδικό 15699455, δεν εντάχθηκε στην μετα-ανάλυσή μας , επειδή συσχετίζει την εμφάνιση υπέρτασης από άτομα φορείς του C825T πολυμορφισμού.

Η έρευνα με κωδικό 12825146, απορρίφθηκε διότι πραγματεύεται την εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας , σε σχέση με το γονίδιο που μελετάμε.

Η δημοσίευση με κωδικό 12476328, δεν χρησιμοποιήθηκε στην έρευνά μας, καθώς συσχετίζει τη κατάθλιψη με το πολυμορφισμό που μελετάμε.

Η έρευνα με κωδικό 12439636, απορρίφθηκε διότι δεν περιέχει δεδομένα των γονοτύπων που μας αφορούν και συνιστά ξενόγλωσση βιβλιογραφία.

Για την διευκόλυνση της διαδικασίας της μετα-ανάλυσης ελαττώσαμε, όπως προαναφέραμε στο 2^ο κεφάλαιο, τις συγκρίσεις γονοτύπων, ενώνοντας τους ετεροζυγώτες αλληλομόρφου C σε μία κατηγορία CC+CT versus TT και τους ετεροζυγώτες αλληλομόρφου T σε μία άλλη, διαφορετική: CT+TT versus CC, για την εύρεση του γενετικού μοντέλου κληρονομικότητας και τον άμεσο αλλά και ευκολότερο υπολογισμό του odd's ratio.

Η στατιστική, ή μη, σημαντικότητα των ευρημάτων θα συζητηθεί στην εκάστοτε παράγραφο. Ακολουθούν τα δεδομένα που προκύπτουν για τις έρευνες, με βάση τον έλεγχο ύπαρξης μεροληψίας.

<u>AUTHOR</u>	<u>YEAR</u>	<u>ETHNICITY</u>	<u>TOTAL CONTROL S</u>	<u>TOTAL CASES</u>	<u>A1</u>	<u>B1</u>	<u>A0</u>	<u>B0</u>	<u>AA1</u>	<u>AB1</u>	<u>BB1</u>	<u>AA0</u>	<u>AB0</u>	<u>BB0</u>	<u>NoBB1</u>	<u>NoBB0</u>	<u>NoAA1</u>	<u>NoAA0</u>
Weiwei Zhu	2017	ASIAN	755	729	9	11	—	—	3	3	4	—	—	—	6	—	7	—
MORRIS ON	2001	CAUCASIAN	1124	990	1044	936	1191	1057	266	512	212	311	569	244	778	880	724	813
ZHANG	2005	ASIAN	1124	922	936	908	1057	1191	212	512	198	244	569	311	724	813	710	880
ZHAO	2001	ASIAN	280	294	322	266	319	241	89	144	61	93	133	54	233	226	205	187
TAN	2003	ASIAN	100	100	122	78	162	38	32	58	10	65	32	3	90	97	68	35
WANG	2011	ASIAN	110	80	98	62	138	82	26	46	8	34	70	6	72	104	54	76
ZHAO	2000	ASIAN	668	715	740	690	728	608	196	348	171	195	338	135	544	533	519	473
LI	2003	ASIAN	352	144	142	146	303	401	36	70	38	64	175	113	106	239	108	288
ZHAO	2004	ASIAN	190	182	157	207	202	178	35	87	60	55	92	43	122	147	147	135
Michael A Pacano wski	2008	CAUCASIAN	513	115	136	94	814	442	47	42	26	287	240	101	89	527	68	341

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Παρατίθενται τα δεδομένα της κάθε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στη μετα-ανάλυση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Όπου , **Total Controls**=αριθμός των υγιών ατόμων στην έρευνα, **Total Cases**=αριθμός των ασθενών ατόμων στην έρευνα, **A1=C allele cases**→αλληλόμορφο ασθενών ατόμων (C), **B1=T allele cases**→αλληλόμορφο ασθενών ατόμων (T), **A0=C allele controls**→αλληλόμορφο υγιών ατόμων C, **B0=T allele controls**→αλληλόμορφο υγιών ατόμων T, **AA1=CC_cases**→ομόζυγα ασθενή άτομα C αλληλομόρφου, **AB1=CT_cases**→ετερόζυγα ασθενή άτομα, **BB1=TT_cases**→ομόζυγοι ασθενείς αλληλομόρφου T, **AA0=CC_controls**→ομόζυγα υγιή άτομα αλληλομόρφου C, **AB0=CT_controls**→ετερόζυγα υγιή άτομα, **BB0=TT_controls**→ομόζυγα άτομα υγιή αλληλομόρφου T, **noBB1 = CT+CC(cases)** , **noBB0=CT+CC(controls)**), **noAA1=CT+TT(cases)**, **noAA0=CT+TT(controls)**.

CONTRAST	ETHNICITY	NUMBER_OF_STUDIES	ODDS_RATIO	95% CI	COHRAN'S Q	P-VALUE_FOR_HETEROGENITY	I-SQUARED	VARIANCE_BETWEEN_RESEARCHES
T allele vs C allele	All	10	1.127	0.961 1.321	39.85	0.000	79.9%	0.0421
	Caucasian	2	1.091	0.881 1.352	2.11	0.146	52.7%	0.0141
	Asian	8	1.148	0.921 1.429	37.62	0.000	84.0%	0.0675
CC vs TT+CT DOMINANT MODEL	All	10	1.166	0.941 1.445	29.13	0.000	72.5%	0.0697
	Caucasian	2	1.072	0.901 1.274	0.47	0.492	0.0%	0.0000
	Asian	8	1.205	0.890 1.633	28.64	0.000	79.1%	0.1221
TT vs CC+CT RECESSIVE MODEL	All	10	1.121	0.886 1.419	27.64	0.001	71.1%	0.0765
	Caucasian	2	1.156	0.763 1.751	2.65	0.104	62.2%	0.0600
	Asian	8	1.133	0.822 1.562	24.49	0.000	75.5%	0.1176

Πίνακας 10: Παρατίθενται τα αποτελέσματα των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν για το εγκεφαλικό επεισόδιο , ενώ αναλυτικά οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να προκύψουν καταγράφονται στη παράγραφο 3.1.2 . Στη πρώτη στήλη έχουμε τρεις κατηγορίες που συνοψίζουν τη μετα-ανάλυση των ερευνών βάση της συχνότητας των αλληλομόρφων, τη μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και τη μετα-ανάλυση για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Ακολουθούν με τη σειρά οι στήλες που αφορούν: τον αριθμό των ερευνών που μελετήθηκαν σε κάθε κατηγορία, το odd's ratio των ερευνών, το διάστημα εμπιστοσύνης αυτών, heterogeneity chi-squared, p-value, I-squared και η ποικιλομορφία μεταξύ των ερευνών.

AUTHOR	YEAR	ETHNICITY	TOTAL CONTROLS	TOTAL CASES	A1	B1	A0	B0	AA1	AB1	BB1	AA0	AB0	BB0	NoBB1	NOB B0	NOAA 1	NOAA 0
W.Plat	2009	CAUCASIAN S	571	157	103	211	322	820	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Kostulas	2008	CAUCASIAN S	602	928	1340	516	913	291	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Wilfried	2007	CAUCASIAN S	733	2583	3630	1534	1023	441	1281	1068	233	361	301	70	2349	662	1301	371
P.F. Bray	2007	CAUCASIAN S	228	780	76	168	–	–	127	148	57	–	–	–	275	–	205	–
P.F. Bray	2007	CAUCASIAN S	228	780	65	211	–	–	144	160	108	–	–	–	304	–	268	–
Juergen Schreieck	2004	CAUCASIAN S-GERMANS	292	291	422	160	403	181	148	126	17	146	111	35	274	257	143	146
Nicolas von Beckerath	2003	CAUCASIAN S	340	998	391	165	488	192	443	455	100	175	138	27	898	313	555	165
Ulrich H.Frey	2014	CAUCASIAN S	4158	148	200	96	5797	2521	74	52	22	2012	1773	374	126	3785	74	2147
Weiwei Zhu	2017	ASIANS	630	729	113	85	977	481	35	43	21	297	270	63	78	567	64	333
Weiwei Zhu	2017	ASIANS	655	729	86	62	977	481	27	32	15	305	281	69	59	586	47	350
Weiwei Z.	2017	ASIANS	531	729	7	5	977	481	2	3	1	330	310	83	5	640	4	393
Chang	2012	ASIANS	326	205	130	280	156	496	23	84	98	42	72	212	107	114	182	284
Bas J.M Peters	2008	CAUCASIAN S	1805	459	678	240	2442	988	249	180	30	819	804	182	429	1623	210	986
Brand E.	1999	CAUCASIAN S-IRELANDS	163	171	237	105	229	97	85	67	19	81	67	15	152	148	86	82
Brand E.	1999	CAUCASIAN S-FRANCE	470	393	527	259	652	288	174	179	40	225	202	43	353	427	219	245
Naber CK	2000	CAUCASIAN S	315	270	272	268	308	322	73	126	71	67	174	74	199	241	197	248
Hengstenberg C.	2001	CAUCASIAN S-GERMANS	2052	606	817	395	2789	1317	277	263	66	948	893	212	540	1841	329	1105

Wilfried Renner	2007	CAUCASIAN S	733	1370	1884	854	1023	441	655	574	140	361	301	70	1229	662	714	371
M.Klintschar	2005	CAUCASIAN S-GERMANS	137	116	146	86	185	89	49	48	19	59	67	11	97	126	67	78

Πίνακας 11 : Παρατίθενται τα δεδομένα της κάθε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στη μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Όπου , Total Controls=αριθμός των υγιών ατόμων στην έρευνα, Total Cases=αριθμός των ασθενών ατόμων στην έρευνα, A1=C allele cases→αλληλόμορφο ασθενών ατόμων (C), B1=T allele cases→αλληλόμορφο ασθενών ατόμων (T), A0=C allele controls→αλληλόμορφο υγιών ατόμων C, B0=T allele controls→αλληλόμορφο υγιών ατόμων T, AA1=CC_cases→ομόζυγα ασθενή άτομα C αλληλομόρφου, AB1=CT_cases→ετερόζυγα ασθενή άτομα, BB1=TT_cases→ομόζυγοι ασθενείς αλληλομόρφου T, AA0=CC_controls→ομόζυγα υγιή άτομα αλληλομόρφου C, AB0=CT_controls→ετερόζυγα υγιή άτομα, BB0=TT_controls→ομόζυγα άτομα υγιή αλληλομόρφου T, noBB1 = CT+CC(cases) , noBB0=CT+CC(controls) , noAA1=CT+TT(cases), noAA0=CT+TT(controls) .

3.1.2 STROKE – META-ANALYSIS

Εισάγουμε όλες τις έρευνες που έχουμε συλλέξει όσον αφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο στο data editor του STATA. Η μετα-ανάλυση των μελετών φαίνεται στην εικόνα 3.1. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το p-value είναι ίσο με 0.142, δηλαδή είναι μεγαλύτερο του 0.05 και επομένως δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα των δεδομένων.

Αυτό μπορούμε να το διακρίνουμε και από το confidence interval, του γραφήματος της εικόνας 3.1, που περιλαμβάνει την μονάδα. Διεξάγουμε τη μέθοδο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τα δεδομένα του εγκεφαλικού επεισοδίου και διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει διαχρονική τάση μιάς και το p-value που προκύπτει είναι μεγαλύτερο από 0.05.

Ωστόσο, όταν αφαιρούμε την πρώτη μελέτη κατά την εκτέλεση της εντολής της αθροιστικής μετα-ανάλυσης, το p-value που προκύπτει είναι στατιστικά σημαντικό και ισούται με 0.033. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι αφαιρώντας τη πρώτη μελέτη έχουμε μία συνολικότερη εικόνα του αποτελέσματος του γραφήματος Begg. Όπως θα δούμε παρακάτω, το διάγραμμα φαίνεται ασύμμετρο, κάτι που μπορεί όπως αναφέραμε στο 2^ο κεφάλαιο, να οφείλεται είτε στην ετερογένεια του μεγέθους δείγματος μεταξύ των ερευνών, είτε εξαιτίας του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Ίσως λοιπόν εδώ να παρουσιάζεται μία τέτοια κατάσταση, με το p-value που προκύπτει να είναι στατιστικά σημαντικό. Ο έλεγχος και το γράφημα κατά συνέπεια του Begg και του Egger δίνουν p-value, επίσης μεγαλύτερο του 0.05, επομένως δείχνουν πως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, κάτι που φαίνεται αντιφατικό αλλά για αυτό τον λόγο εκτελέσαμε την εντολή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης.

Θετική ήταν η συσχέτιση των πληθυσμών σε γενική εικόνα, με την εμφάνιση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ωστόσο, τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις βάση φυλών, είναι αξιοσημείωτα. Συγκεκριμένα, οι Ασιάτες παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό θετικής συσχέτισης με την εμφάνιση του εγκεφαλικού επεισοδίου, σε περίπτωση που φέρουν τον πολυμορφισμό, σε σχέση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς, καθώς τα odd's ratio που συγκρίνουμε είναι ίσα με 1.148 και 1.091 αντιστοίχως.

Όσον αφορά τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, τα αποτελέσματα της μετανάλυσης έδωσαν ένα p-value μεγαλύτερο του 0.05, επομένως δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα αυτών.

Τα διαγράμματα των Begg και Egger, παρουσιάζουν ένα p-value μεγαλύτερο του 0.05, και εξ' αυτού συμπεραίνουμε πως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Ο έλεγχος του Cochran's test, δίνει $Q=2.11$ δείκτη ύπαρξης ετερογένειας, όσον αφορά τα δεδομένα των Καυκάσιων πληθυσμών και επίσης παρουσιάζεται ένα νούμερο ετερογένειας μεγαλύτερο του 37, όσον αφορά τους Ασιάτες. Επομένως, τα αποτελέσματά μας, ποικίλουν σε σχέση με τη φυλή και εστιάζουν περισσότερο το ενδιαφέρον μας στο τι ακριβώς συμβαίνει με την Ασιατική φυλή.

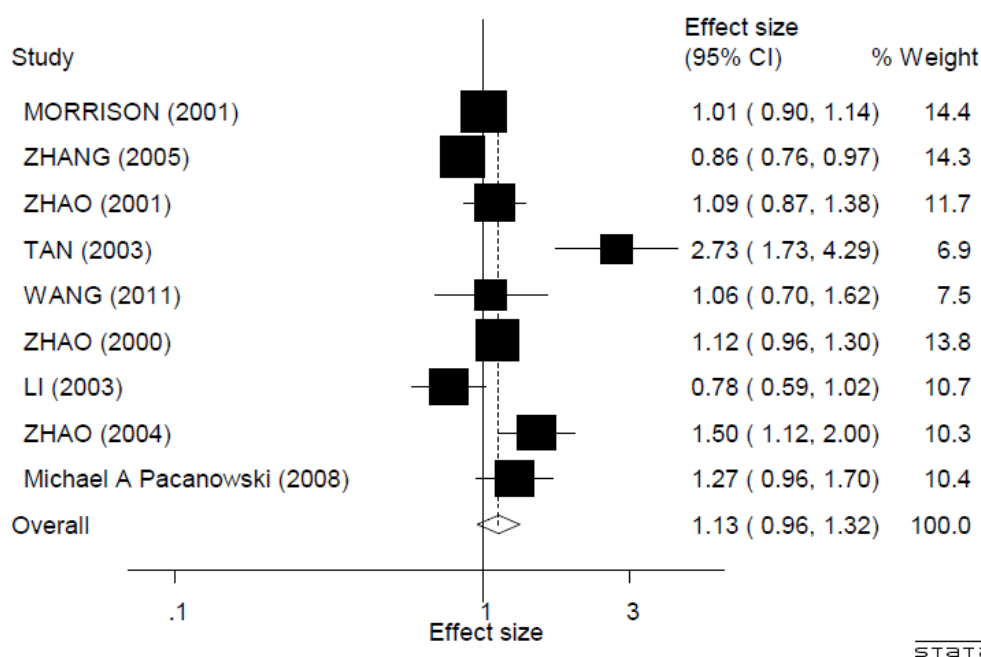
Τέλος, ο έλεγχος της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μας δίνει ένα p-value μικρότερο του 0.05, κάτι που υποδηλώνει την ύπαρξη του φαινομένου διαχρονικής τάσης. Εμφανίζεται θετική συσχέτιση των μελετών με την εμφάνιση επεισοδίου. Όπως και πριν, έτσι και στη συγκεκριμένη περίπτωση, υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα στη συσχέτιση των φυλών με το ποσοστό εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αναλυτικότερα, οι Καυκάσιοι πληθυσμοί φαίνονται να σχετίζονται περισσότερο με την εκδήλωση κάποιου επεισοδίου με $OR=1.156$, σε σχέση με τους Ασιάτες, με $OR=1.133$ αντίστοιχα.

Για τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης δεν είναι στατιστικά σημαντικά καθώς το p-value είναι μεγαλύτερο του 0.05 και το διάστημα εμπιστοσύνης του *confidence interval* περιλαμβάνει τη μονάδα.

Τέλος, το αποτέλεσμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης έδωσε p-value μεγαλύτερο του 0.05, επομένως δεν υπάρχει το φαινόμενο της διαχρονικής τάσης και ο έλεγχος των διαγραμμάτων των Begg και Egger, δίνει p-value μεγαλύτερο του 0.05 και στις δύο περιπτώσεις, κάτι που πρακτικά σημαίνει πως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρατηρούμε θετική συσχέτιση του πλυθησμού, ως συνόλου, με την εμφάνιση της πάθησης, αλλά και πως οι γονότυποι CC και CT στους Ασιάτες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης, κάποια στιγμή, ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, μιας και το $OR=1.205$, σε αντίθεση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς, που είναι ίσο με 1,072.

Στα διαγράμματα που προκύπτουν στις εικόνες 3.6 έως 3.8, παρουσιάζονται οι μετα-αναλύσεις που προκύπτουν ακριβώς με τον ίδιο τρόπο, με την μοναδική παράμετρο που αλλάζει να είναι αυτή της εθνικότητας της οποίας λαμβάνουμε υπ' όψη για να κατανοήσουμε καλύτερα την διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την κληρονομικότητα της ασθένειας.

Ακολουθεί η εκτέλεση της εντολής `metan` για τη δημιουργία του γραφήματος μετα-ανάλυσης όλων των ερευνών που χρησιμοποιήσαμε ως πηγή πληροφοριών για το εγκεφαλικό επεισόδιο. Όπως έχουμε ήδη προαναφέρει, στο αριστερό μέρος του γραφήματος παρουσιάζονται το όνομα του πρώτου συγγραφέα της εκάστοτε έρευνας και η χρονολογία δημοσίευσης αυτής και στο δεξί μέρος του γραφήματος παρουσιάζεται το βάρος που έχει η κάθε μελέτη στην μετα-ανάλυση και το διάστημα εμπιστοσύνης. Το διάστημα εμπιστοσύνης χρησιμοποιείται διότι οι μελέτες μας προσελκύουν δείγματα του συνόλου του πληθυσμού και όχι έναν ενιαίο πληθυσμό. Έχοντας λοιπόν ένα ανώτερο και ένα χαμηλότερο όριο εμπιστοσύνης μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η πραγματική επίδραση του μεγέθους του πληθυσμού βρίσκεται μεταξύ αυτών των τιμών. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν την μονάδα και σε συνδυασμό με το $p\text{-value} = 0.248$ (βλ.7.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ), αποδεικνύουν την ανυπαρξία θετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού που μελετάμε με την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου.



Εικόνα 3.1 : Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης. Το forest plot που προκύπτει από την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης του γονιδίου GNB3 των αλληλομόρφων T versus C.

Έτσι λοιπόν, όπως προαναφέραμε, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τι ακριβώς συμβαίνει στην μετα-ανάλυσή μας, όταν αφαιρούμε την πρώτη χρονολογικά μελέτη που φαινομενικά είναι και η ισχυρότερη ερευνητικά από τις υπολοιπούμενες. Έπειτα από την εκτέλεση της εντολής, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.2, εντοπίζουμε το p-value τόσο για την αθροιστική μετα-ανάλυση όλων των συμπεριλαμβανόμενων στην έρευνά μας μελετών, όσο και για αυτό που προκύπτει αν δε συμπεριλάβουμε τη πρώτη μελέτη. Η αφαίρεση της πρώτης χρονολογικά έρευνας, δίνει ένα στατιστικό σύμφωνα με το κατώφλι που έχουμε ορίσει σαν επίπεδο σημαντικότητας (0.05) p-value, που ισούται με $0.033 < 0.05$.

Κατά συνέπεια, η μελέτη επηρεάζει τα αποτελέσματα της συνολικής μετα-ανάλυσης εξαιτίας των ισχυρών χαρακτηριστικών της.

```
. metatrend logOR stdOR
Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method
-----
> ----
                Effect Size (ES)      P-value      [95% Conf. Interval]
First study          1.1165            0.149         0.9614  1.2965
Subsequent studies   1.1372            0.181         0.9420  1.3729
All Studies          1.1267            0.142         0.9608  1.3213
-----
> ----

Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -0.150
P-value = 0.881

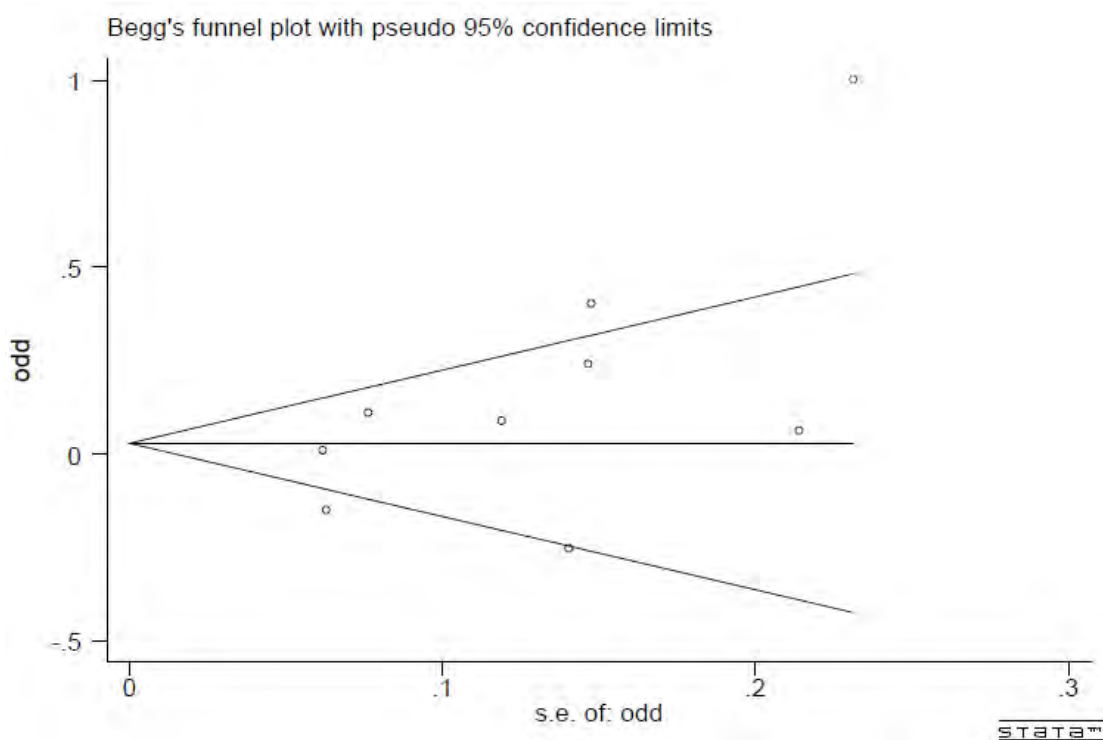
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
> ----
                Coef.      Std. Err.  P-value  [95% Conf. Interval]      r
> ho
Including all studies  0.00610    0.00356   0.087    -0.00088  0.01308  -0.
> 347
Excluding first study 0.01515    0.00712   0.033     0.00119  0.02911  -0.
> 119
-----
> ----
```

Εικόνα 3.2 Αποτελέσματα αθροιστικής μετανάλυσης όλων των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση συσχέτισης του πολυμορφισμού C825T με την εμφάνιση του εγκεφαλικού επεισοδίου, εξαιρώντας την πρώτη χρονολογικά μελέτη.

Είναι σημαντικό να ανιχνεύσουμε το τί ακριβώς δημιουργείται στη δική μας εργασία, όταν οι έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονταν μόνο από μελέτες που εμφάνιζαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ γονιδίων και ασθενειών και όταν γινόταν πρώτιστος στόχος των ερευνητών η άμεση αξιοποίησή τους για τη διεξαγωγή των δικών τους ερευνών, απομακρύνοντας έρευνες που εμφάνιζαν αρνητικά αποτελέσματα, δηλαδή αρνητικές συσχετίσεις στις επιμέρους έρευνες. Επομένως, θέλουμε να εξετάσουμε την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης.

Στην εικόνα, παρατίθεται το plot του Begg για την ανίχνευση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Αν και οι μελέτες δείχνουν να μην κατανέμονται ομοιόμορφα στο 'χωνί', τα αποτελέσματα της εκτέλεσης της εντολής

metabias oral stdOR,gr(b), έδωσαν $p\text{-value}=0.158$. Επομένως, η ασυμμετρία ίσως να οφείλεται στη χρήση ερευνών με διαφορετικά μεγέθη πληθυσμών, με λίγα λόγια επαφύεται στα επιμέρους μεγέθη επίδρασης.



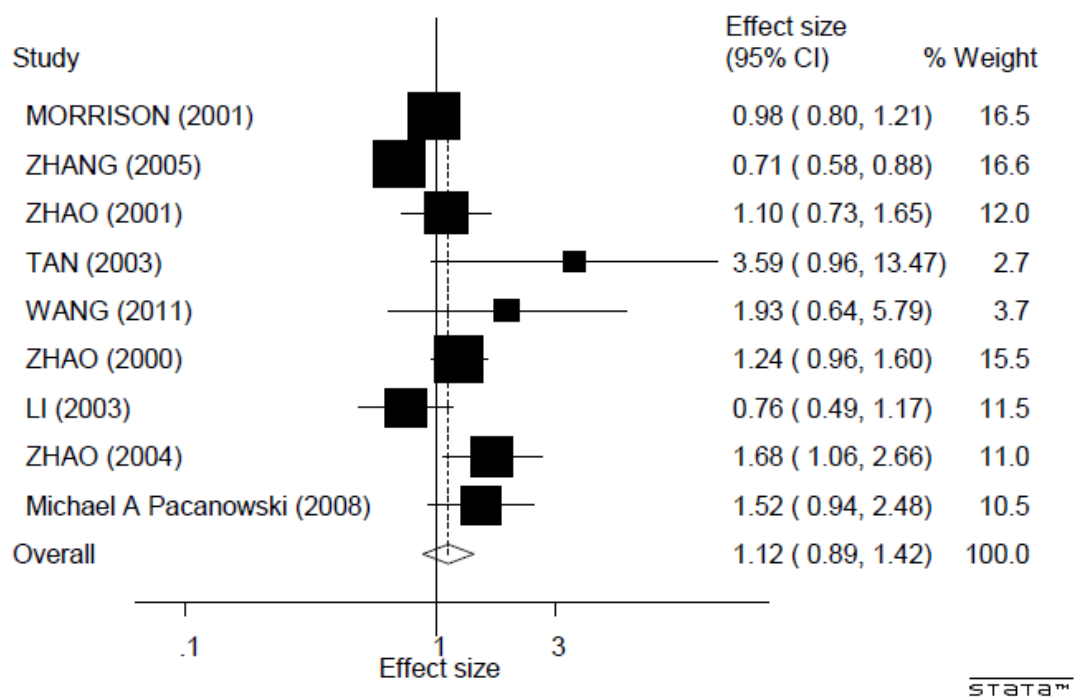
Εικόνα 3.2^α : Αποτελέσματα ελέγχου Begg για την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης των ερευνών που εντάξαμε στην μετα-ανάλυση για το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Έπειτα, ελέγχουμε τη σύγκριση για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας . Με άλλα λόγια, εκτελούμε την σύγκριση: TT vs CC+CT. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι τα ακόλουθα:

Στην εικόνα 3.3, βλέπουμε πως το διάστημα εμπιστοσύνης της μετα-ανάλυσης συμπεριλαμβάνει στα πλαίσιά του τη μονάδα και σε συνδυασμό με το p-value=0.341 (βλ. κεφάλαιο 6, παράγραφος 6.1). που προκύπτει με την εκτέλεση της εντολής

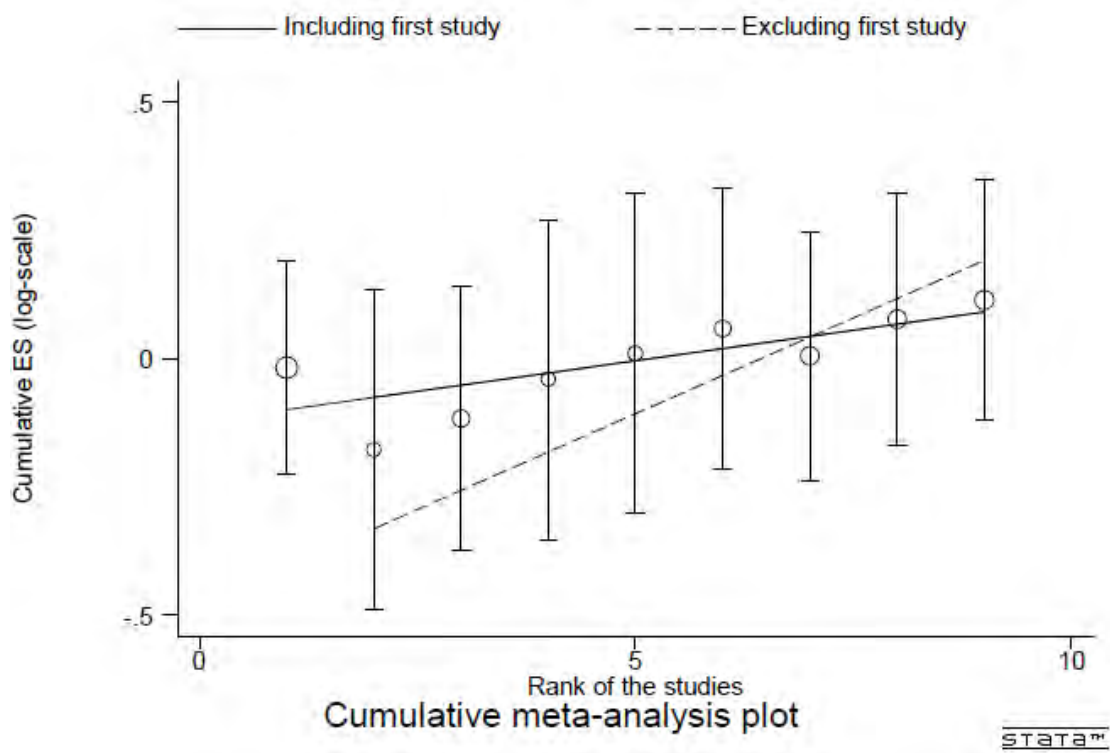
```
metan odtt stdtt,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3),
```

δεν προκύπτει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού C825T με την εμφάνιση του εγκεφαλικού επεισοδίου σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



Εικόνα 3.3: Αποτέλεσμα stroke-metanalysis, για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (TT VS CT+CC).

Ακολουθεί η εντολή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης, για την εύρεση του αντίκτυπου που έχει η εισαγωγή μίας-μίας εκ των ερευνών στο τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Ήδη διαφαίνεται πως η απουσία της πρώτης χρονολογικά μελέτης προκαλεί την απότομη κλίση της ευθείας και υποδηλώνει την στατιστική ισχύ της έναντι των υπολοίπων ερευνών στο τελικό αποτέλεσμα.



Εικόνα 3.4 Αποτελέσματα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη σύγκριση των γονοτύπων TT vs CC+CT.

Όπως αναμέναμε, η αφαίρεση της πρώτης χρονολογικά μελέτης, προκάλεσε τη δημιουργία ενός $p\text{-value}=0.000<0.05$, κάτι που υποδεικνύει την επιρροή της, το βάρος δηλαδή των παραμέτρων-χαρακτηριστικών της στη συνολική μετα-ανάλυση. Σε αντίθεση με πριν, στη συγκεκριμένη περίπτωση το $p\text{-value}$ της αθροιστικής μετα-ανάλυσης παραμένει στατιστικά σημαντικό για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας είτε αφαιρεθεί, είτε παραμείνει στην μετα-ανάλυση η πρώτη κατά χρονολογία εισαγωγής έρευνα. Αυτό ίσως σημαίνει πως για το εξεταζόμενο μοντέλο, αιτία της συγκεκριμένης εικόνας αποτέλεσαν άλλοι παράγοντες όπως για παράδειγμα η ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων μελετών.

```

Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method
-----
Effect Size (ES)      P-value      [95% Conf. Interval]
First study           .             .
Subsequent studies    1.1773       0.284        0.8733  1.5870

-----

Monday July 23 02:33:36 2018   Page 2

All Studies           1.1212       0.341        0.8858  1.4192
-----

Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value =           .
P-value =           .

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
Coef.      Std. Err.  P-value  [95% Conf. Interval]  rho
Including all studies  0.02381   0.00593   0.000    0.01218  0.03544  -0.105
Excluding first study 0.07471   0.01129   0.000    0.05259  0.09683   0.529

```

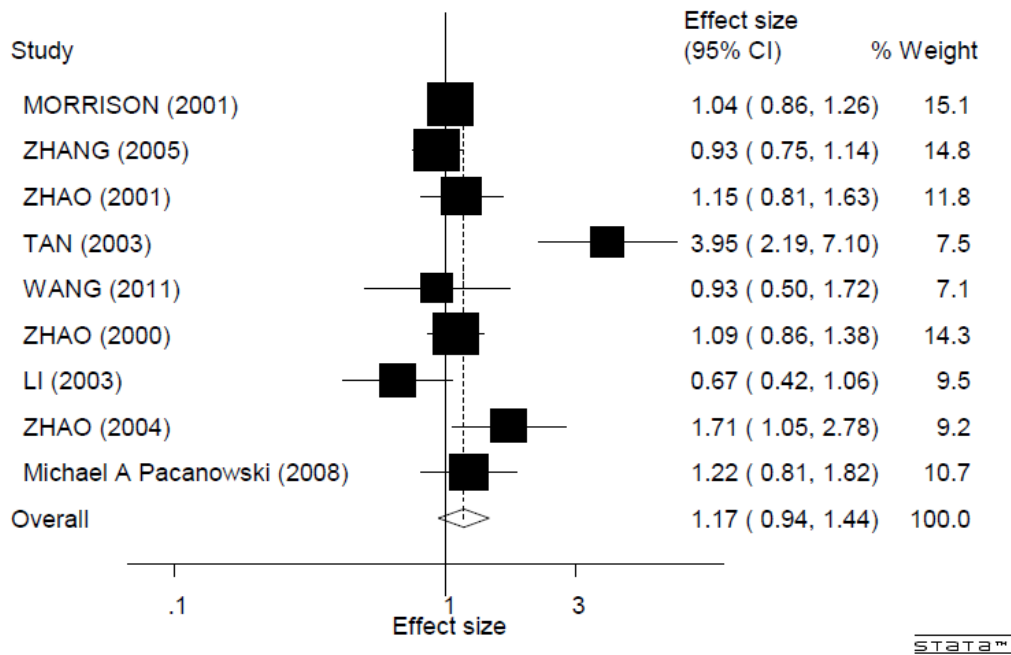
Εικόνα 3.4^α: Παρατίθεται η εκτέλεση της εντολής metatrend για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

Στη συνέχεια, εκτελούμε τη μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, κάνοντας τη σύγκριση: CC vs CT+TT. Παρατίθενται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των ερευνών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής :

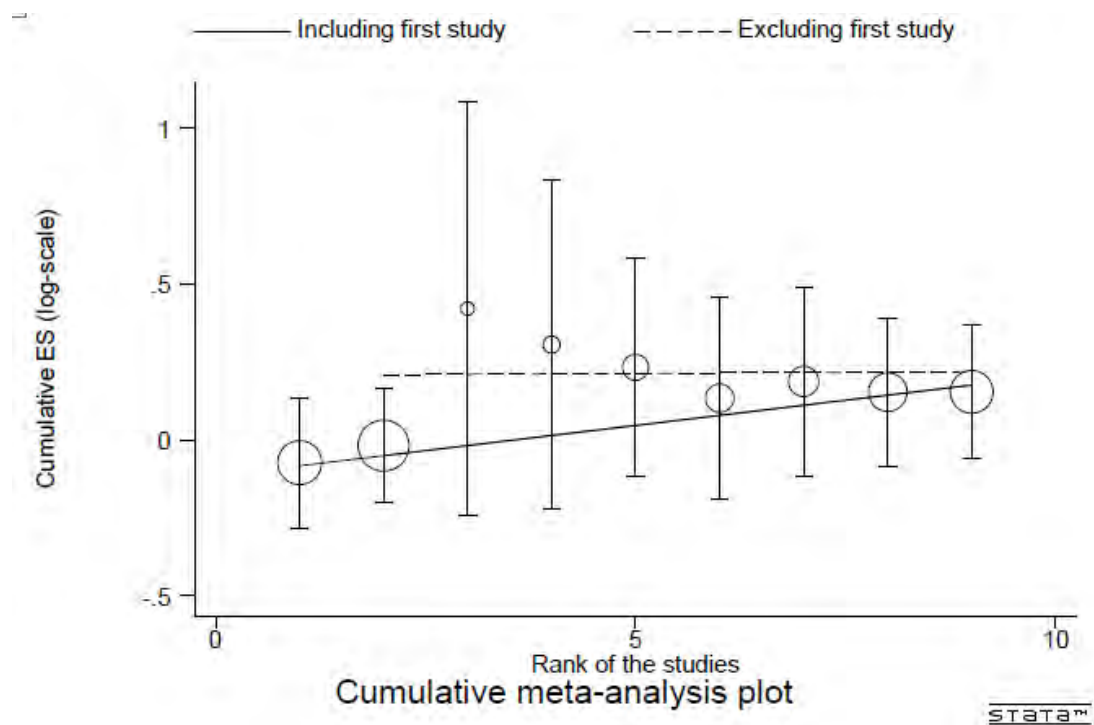
`metan oddo stddo,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3),`

δεν παρουσιάζουν και πάλι θετική συσχέτιση του πολυμορφισμού με την εμφάνιση του εγκεφαλικού επεισοδίου.



Εικόνα 3.5 : Μετανάλυση των ερευνών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας .Το διάστημα εμπιστοσύνης έχει έναν σχετικό κίνδυνο 1,17.

Όπως και προηγουμένως, ακολουθεί το γράφημα της εντολής της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για την ανίχνευση της αλλαγής των τελικών αποτελεσμάτων έπειτα από την εισαγωγή μίας μίας εκ των μελετών που συμπεριλάβαμε στην μετα-ανάλυση.



Εικόνα 3.6 : Αποτέλεσμα εντολής metatrend, της αθροιστικής μετα-ανάλυσης του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας για τη σύγκριση των CC vs TT+CT γονοτύπων.

Αυτή τη φορά, η εκτέλεση της εντολής της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μέσω της οποίας αφαιρείται η πρώτη χρονολογικά μελέτη, δείχνει πως για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας δεν προκύπτει στατιστικά σημαντικό p-value έπειτα από την αφαίρεσή της. Επομένως, άλλα είναι τα χαρακτηριστικά μεταξύ των ερευνών που δημιουργούν στατιστικά σημαντικό p-value=0.917, όπως βλέπουμε παρακάτω.

Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study				
Subsequent studies	1.2196	0.123	0.9479	1.5692
All Studies	1.1658	0.161	0.9405	1.4450

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = .
P-value = .

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.03234	0.00983	0.001	0.01307	0.05161	0.532
Excluding first study	0.00136	0.01312	0.917	-0.02436	0.02708	0.137

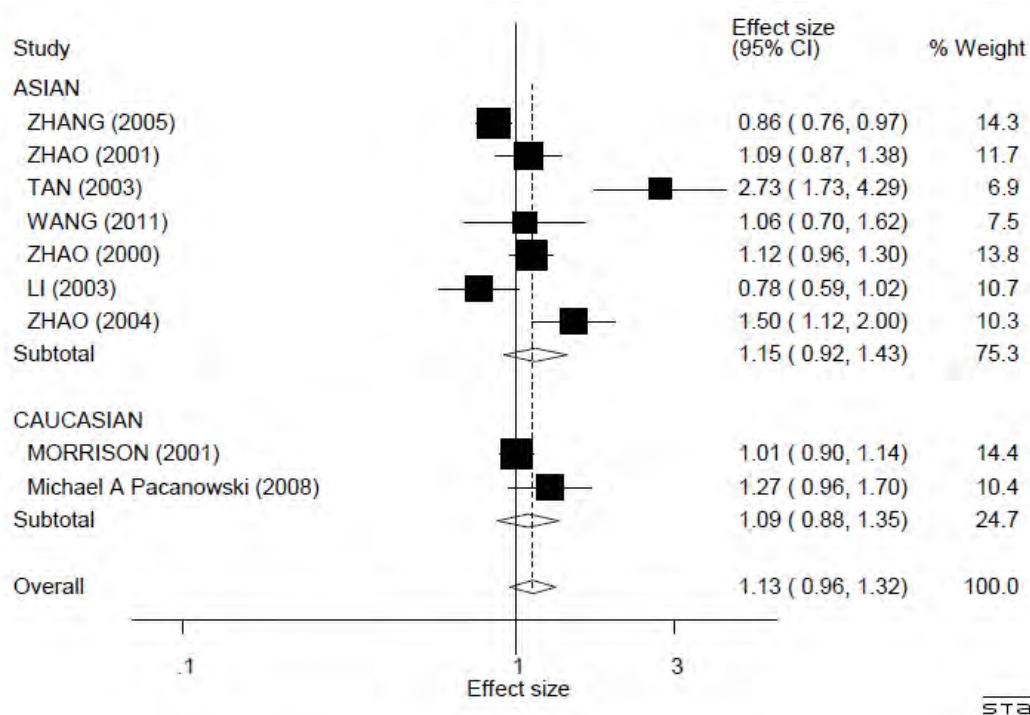
Εικόνα 3.6^α: Αποτελέσματα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη σύγκριση των γονοτύπων CC vs TT+CT. Παρατηρούμε πως μετά την αφαίρεση της πρώτης μελέτης που συνήθως είναι και η πιο μεγάλη σε όγκο δεδομένων, το p-value είναι μεγαλύτερο του 0.05, επομένως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Ωστόσο, για την εξακρίβωση οποιουδήποτε αποτελέσματος οφείλουμε να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί.

Παρακάτω, δημιουργούμε τα ίδια αποτελέσματα εκτελώντας όμως τις εντολές βάση της φυλής, προκειμένου να δούμε τις σχετικές διαφοροποιήσεις που μπορεί να υπάρχουν. Και πάλι, καθώς παρατηρούμε, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αν φυλή δείχνουν πως υπάρχει θετική συσχέτιση των όλων των ερευνών εκτός της πρώτης και της έκτης με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Έτσι λοιπόν, η μετα-ανάλυση των όλων των ερευνών, βάση της φυλής είναι η ακόλουθη:

```
metan oral stdor,eform random by(ethnicity) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
```

καθώς βλέπουμε οι μελέτες πλέον έχουν ταξινομηθεί βάση της φυλής και έτσι μπορούμε να αντλήσουμε περαιτέρω πληροφορίες ακόμα και το ποιοι από τους εξεταζόμενους πληθυσμούς των ερευνών επηρεάζουν περισσότερο τα αποτελέσματα ως σύνολο. Ίσως σε μία μεγαλύτερη μετα-ανάλυση να ήταν ευκρινέστερες οι πληροφορίες αυτές. Φαίνεται πως τόσο οι Ασιάτες όσο και οι Καυκάσιοι πληθυσμοί έχουν odd's ratio >1, επομένως τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια στιγμή ξέσπασμα εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, για τους Καυκάσιους το odd's ratio=1.091, ενώ για τους Ασιάτες λίγο μεγαλύτερο και ίσο με 1.148, όπως θα δούμε στο κεφάλαιο 6.

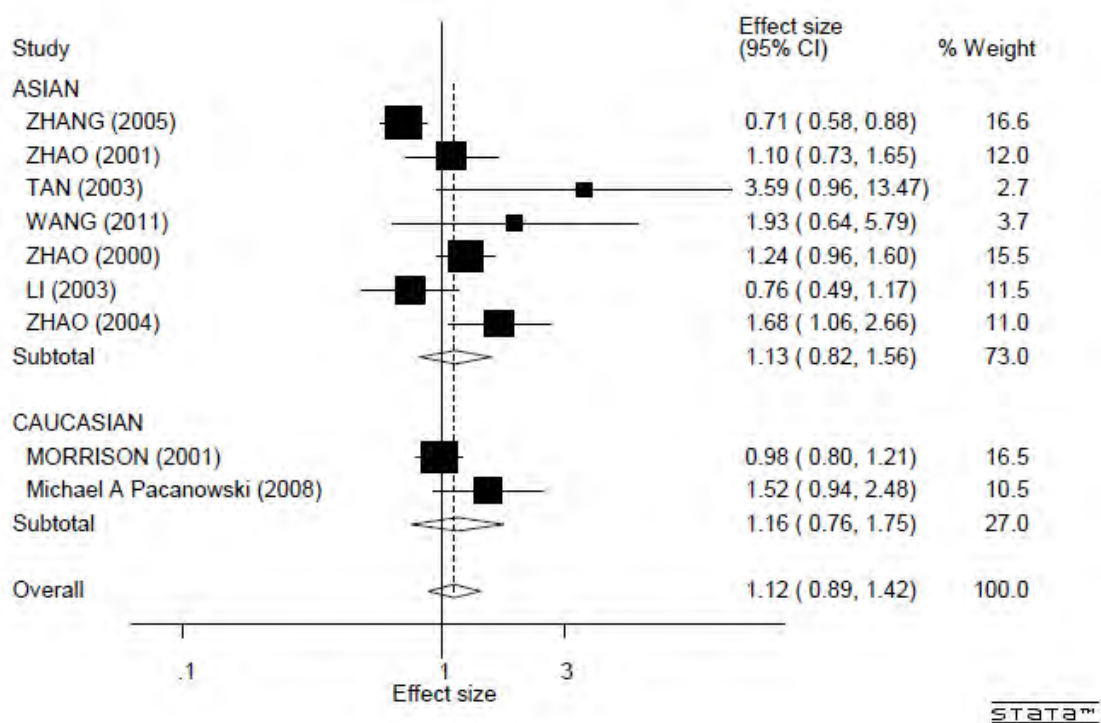


Εικόνα 3.7: Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ανά φυλή όλων των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετανάλυση.

Ακολουθούν τα αποτελέσματα για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας διεξάγοντας τη μετα-ανάλυση βάση της παραμέτρου της φυλής-εθνικότητας των δειγμάτων πληθυσμών. Οι Καυκάσιοι πληθυσμοί εμφανίζουν odd's ratio=1.156, και οι Ασιάτες ίσο με 1.133. Πρακτικά, και οι δυο πληθυσμοί έχουν παρόμοια πιθανότητα εμφάνισης κάποιου ξεσπάσματος εγκεφαλικού επεισοδίου όταν φέρουν τον πολυμορφισμό, παρά όταν συμβαίνει το αντίθετο.

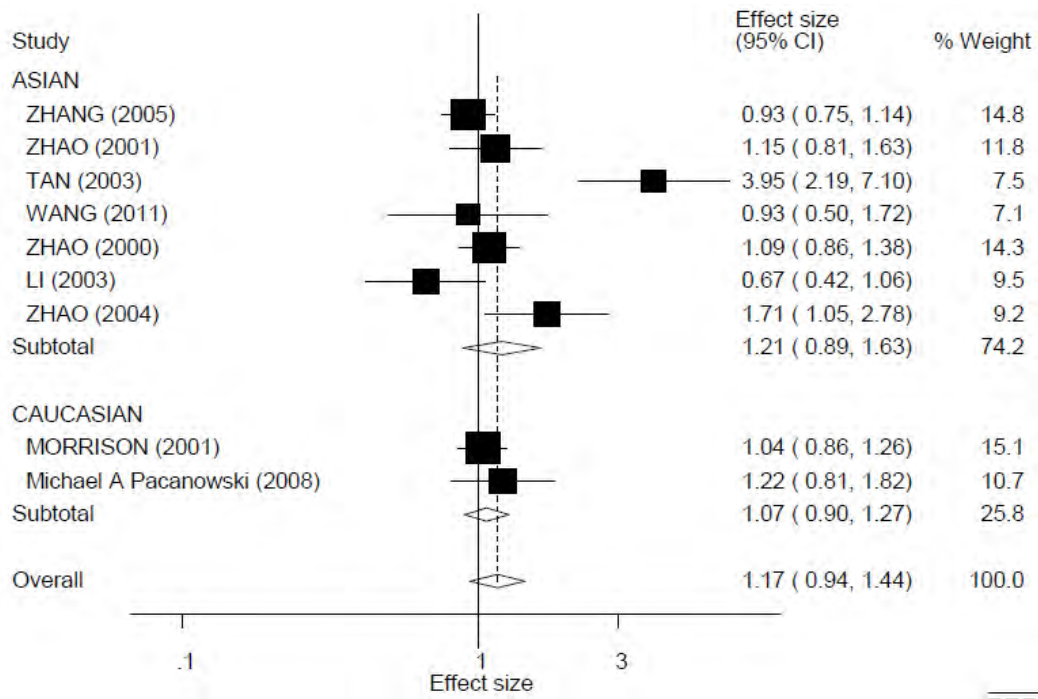
Ακολουθεί όπως προαναφέραμε η εκτέλεση της εντολής για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας βάση της φυλής :

```
metan odtt stdtt,eform random by(ethnicity) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
```



Εικόνα 3.8: Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ανα φυλή βάση του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας (TT vs CC+CT).

Όσον αφορά το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και πάλι, ο αριθμός των ατόμων και στους δυο πληθυσμούς που φέρουν τον πολυμορφισμό, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποιο ξέσπασμα εγκεφαλικού επεισοδίου από ότι όσοι δεν τον φέρουν.



Εικόνα 3.9: Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ανά φυλή, βάση του επικρατούς τρόπου κληρονομικότητας (CC vs TT+CT).

Συγκεντρωτικά λοιπόν, θέλουμε να αποκτήσουμε μία ευρύτερη εικόνα για το τι συμβαίνει με το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Από τα plot και τις παραπάνω παρεπιθέμενες εικόνες τα αποτελέσματα των ερευνών είναι σαφή, ωστόσο συνοπτικά ο παρακάτω πίνακας αποδεικνύει την ανυπαρξία σφάλματος δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερα του κατωφλίου σημαντικότητας, δηλαδή του 0.05. Ίσως στα γραφήματα των Begg και Egger που είδαμε και θα δούμε αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 6, έχουν ασυμμετρία στα δεδομένα τους εξαιτίας όπως έχουμε επαναλάβει του διαφορετικού μεγέθους πληθυσμών που χρησιμοποιούν οι συμπεριλαμβανόμενες στην παρούσα μετα-ανάλυση έρευνες, ή εξαιτίας της μεταβλητότητας των μελετών μεταξύ τους ως προς άλλα χαρακτηριστικά που διέπουν την εκάστοτε έρευνα.

	Begg's Test	Egger's Test	Metaregression
T allele vs C allele	0.158	0.091	0.027
CC genotype vs CT+TT	0.404	0.228	0.188
TT genotype vs CC+CT	0.089	0.064	0.015

Πίνακας 12: Καταγραφή αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης για το publication bias , σύμφωνα με τα test των Begg και Egger. Επίσης, δίνεται και το αποτέλεσμα της εντολής metaregression.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΠΡΩΤΕΑ- ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

Σε αυτό το σημείο θα συνοψίσουμε όσον αφορά τις έρευνες που πραγματεύονται το εγκεφαλικό επεισόδιο, στη μετα-ανάλυσή μας, τα αποτελέσματα που μπορούν να μας δώσουν μία απάντηση για την ύπαρξη ή όχι του φαινομένου διαχρονικής τάσης. Το p-value στον έλεγχο παλινδρόμησης παρουσιάζεται μεγαλύτερο του 0.05 συμπεριλαμβανομένης της πρώτης μελέτης , ενώ όταν την αφαιρούμε είναι μικρότερο του $0.05 > 0,033$ και υποδεικνύει την ύπαρξη φαινομένου του Πρωτέα .

3.2 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ C825T ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

3.2.1 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ

Εισάγουμε όλες τις έρευνες που έχουμε επιλέξει όσον αφορά τις καρδιαγγειακές ασθένειες στο Data Editor του στατιστικού πακέτου STATA. Η μετα-ανάλυση των ερευνών φαίνεται στην εικόνα 3.11. Τα αποτελέσματα αυτής δεν κρίνονται στατιστικά σημαντικά καθώς το p-value που προκύπτει είναι μεγαλύτερο του 0.05. Επίσης, αυτό εξακριβώνεται από την ύπαρξη της μονάδας στο διάστημα εμπιστοσύνης του confidence interval του plot της εικόνας 3.11. Εν συνεχεία, διεξάγουμε τη μέθοδο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μέσω της οποίας διαπιστώνουμε την ανυπαρξία διαχρονικής τάσης, μιάς και το p-value είναι μεγαλύτερο του κατωφλίου που ορίζει κάτι ως στατιστικά σημαντικό, δηλαδή του 0.05. Για τον έλεγχο της ύπαρξης ή μη σφάλματος δημοσίευσης, πραγματοποιήσαμε τα test των Begg, Egger και το p-value που προέκυψε ήταν και πάλι μεγαλύτερο του 0.05, επομένως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Το odd's ratio, για τη σύγκριση *T allele vs C allele*, προκύπτει μεγαλύτερο της μονάδας με τους γονοτύπους CT ή TT να σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων σε σχέση με τους ομοζυγώτες TT.

Όσον αφορά το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, το p-value της μετα-ανάλυσης προκύπτει να είναι μεγαλύτερο του 0.05, συμπερασματικά δεν κρίνουμε στατιστικά σημαντική την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων δεδομένης της ύπαρξης του πολυμορφισμού σε έναν πληθυσμό. Ο έλεγχος της αθροιστικής μετα-ανάλυσης έδωσε p-value μεγαλύτερο του 0.05, κατά συνέπεια δεν έχουμε την εμφάνιση του φαινομένου της διαχρονικής τάσης και τέλος, με τον έλεγχο των Begg και Egger, διαπιστώνουμε πως δεν υπάρχει ούτε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, μιάς και ξανά το p-value που προκύπτει και στις δύο περιπτώσεις είναι μεγαλύτερο του 0.05. Βέβαια, θα πρέπει να αναφέρουμε πως το ποσοστό ετερογένειας που προκύπτει, είναι ίσο με 55.76, και έχει p-value στατιστικά σημαντικό και ίσο με 0.000, κάτι που πρακτικά δηλώνει πως πρέπει να είμαστε προσεκτικοί για το συμπέρασμά μας, αυτό, ότι δηλαδή δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Δεν υπάρχει κάποια σχετικά μεγάλη διάκριση μεταξύ των φυλών, καθώς όλοι οι πληθυσμοί που μελετήσαμε εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι Ασιάτες ωστόσο, εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό

συσχέτισης , με το odd's ratio να είναι ίσο με 1.368, σε σχέση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς που ισούται μόλις με 1.058.

Τέλος, όσον αφορά το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την μετα-ανάλυση των ερευνών δεν είναι στατιστικά σημαντικά μιας και το p-value ,είναι μεγαλύτερο του 0.05. Η αθροιστική μετα-ανάλυση, έδειξε πως δεν υπάρχει το φαινόμενο της διαχρονικής τάσης και ο έλεγχος των διαγραμμάτων των Begg, Egger, επιβεβαιώνει την ανυπαρξία σφάλματος δημοσίευσης και του φαινομένου του Πρωτέα. Οι γονότυποι TT ή CT εμφανίζουν συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και υπάρχει διάκριση μεταξύ των φυλών. Συγκεκριμένα, οι Ασιάτες παρουσιάζουν και πάλι μεγαλύτερη συσχέτιση με την μελλοντική εμφάνιση κάποια ασθένειας της καρδιάς με odd's ratio να είναι ίσο με 1.462, σε αντίθεση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς όπου $OR=0.984$.

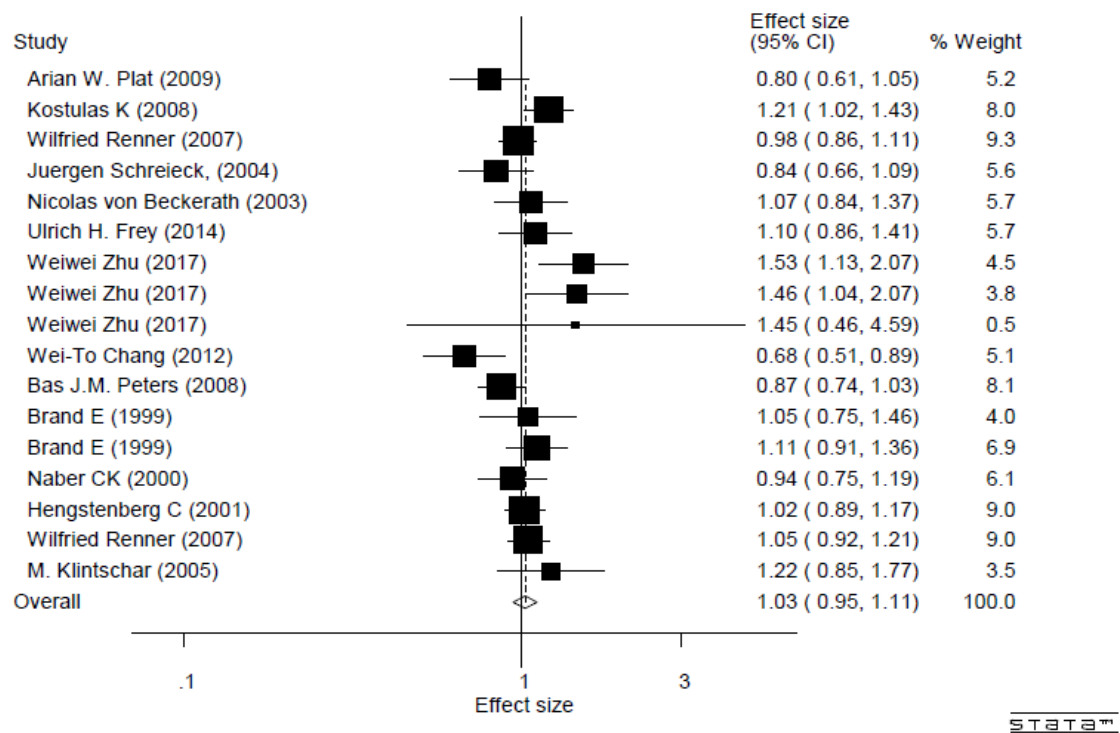
Σαν γενική εικόνα λοιπόν, συμπεραίνουμε πως δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πληθυσμού , ως συνόλου με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, όταν θεωρούμε δεδομένη την ύπαρξη του πολυμορφισμού GNB3 C825T σε αυτόν. Βέβαια, σε κάθε ανάλυση που έγινε, υπήρξε σαφέστατη θετική συσχέτιση της εμφάνισης καρδιακών νοσημάτων με τους Ασιάτες .

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των ερευνών που σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιας καρδιακής πάθησης στην εικόνα 3.11.

Χρησιμοποιούμε την εντολή :

```
metan oral stdor,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3),
```

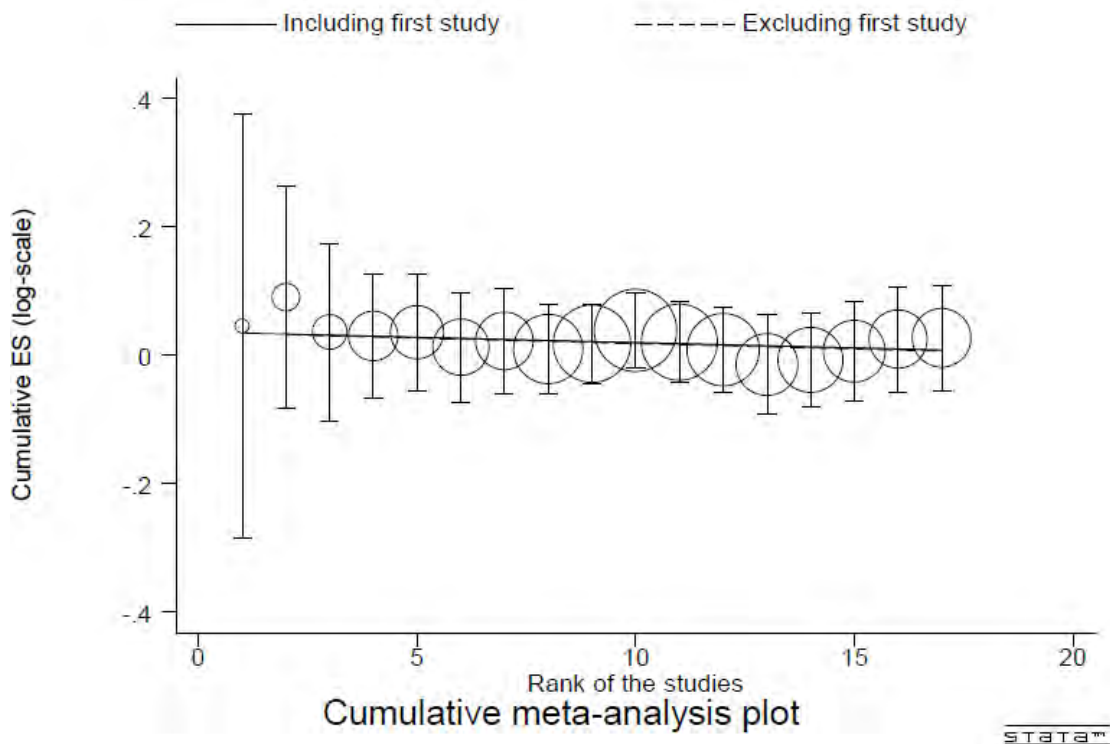
όπως και προηγουμένως στη μετα-ανάλυση των ερευνών για το εγκεφαλικό επεισόδιο, μόνο που τώρα χρησιμοποιούμε τα δεδομένα των πληροφοριών των ερευνών που πραγματεύονται ως αντικείμενό τους τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν συσχετίζουν θετικά τον πολυμορφισμό C825T με τις καρδιαγγειακές παθήσεις και αυτό επιβεβαιώνεται και από το p-value που προκύπτει να ισούται με 0,526(βλ.κεφάλαιο 6, παράγραφος 6.1)



Εικόνα 3.11: Μετα-ανάλυση ερευνών που σχετίζουν την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων με δεδομένη την ύπαρξη του πολυμορφισμού GNB3 C825T.

Ακολουθεί η εξέταση των αποτελεσμάτων της αθροιστικής μετα-ανάλυσης χρησιμοποιώντας της εντολή :

metacum oral stdor,eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform



Εικόνα 3.12 : Plot αθροιστικής μετα-ανάλυσης ερευνών, όσον αφορά την εμφάνιση φαινομένου διαχρονικής τάσης .

Ακολουθώντας το ίδιο μοτίβο όπως και στη προηγούμενη μετα-ανάλυση των ερευνών του εγκεφαλικού επεισοδίου, στοχεύουμε στην απόκτηση μίας ενιαίας εικόνας για το τι συμβαίνει εάν αφαιρέσουμε την πρώτη χρονολογικά μελέτη από την μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα της χρήσης της εντολής `metatrend oral stdor` δίνουν τα εξής αποτελέσματα.

```
. metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----

Number of studies: 17

'First vs. Subsequent' method
-----

```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	1.0459	0.790	0.7516	1.4555
Subsequent studies	1.0262	0.549	0.9428	1.1171
All Studies	1.0267	0.526	0.9465	1.1136

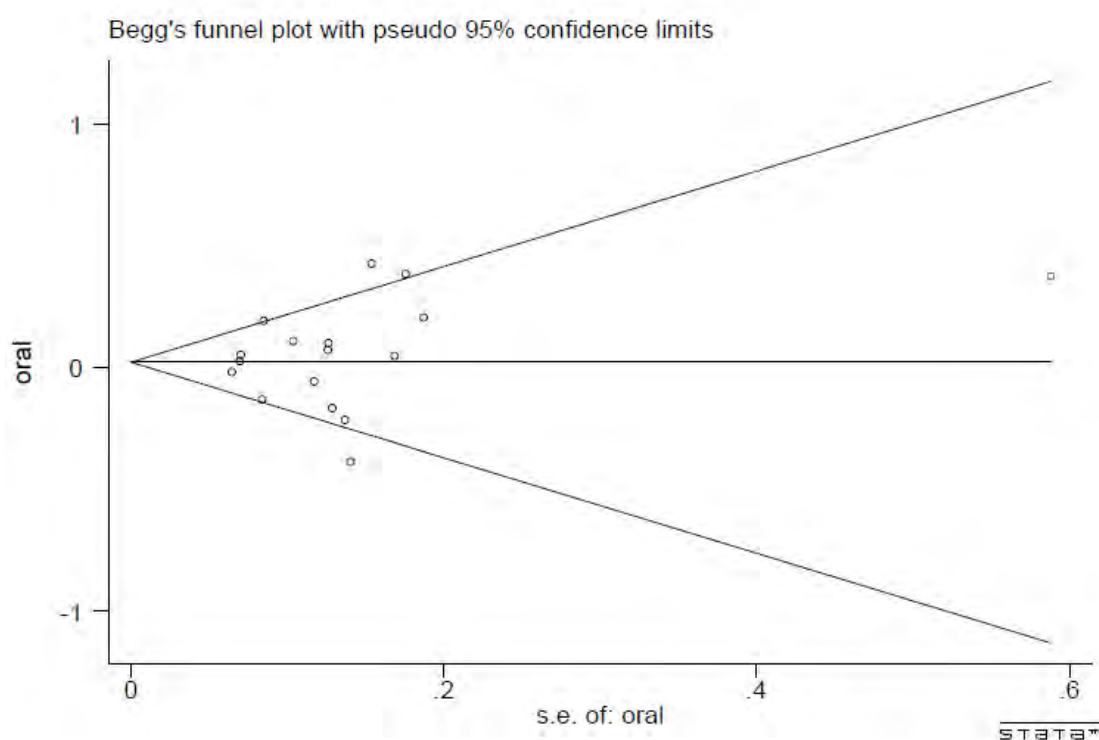
```
-----
Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = 0.109
P-value = 0.913
```


Εικόνα 3.12^α : Τα αποτελέσματα του στατιστικού ελέγχου της αθροιστικής μετα-ανάλυσης των γονοτύπων C allele vs T allele.

Εκτελώντας την εντολή `metabias odor stdor,gr(b)`, επιθυμούμε να αποκτήσουμε μία ευρύτερη άποψη για την ύπαρξη ή όχι του φαινομένου σφάλματος δημοσίευσης. Το διάγραμμα Begg, ως αποτέλεσμα της παραπάνω εντολής, είναι το ακόλουθο της εικόνας και από τα δεδομένα που καταγράφονται ανλυτικά στο κεφάλαιο 6, προκύπτει πως το $p\text{-value}=0.536$, δηλαδή δεν είναι στατιστικά σημαντικό και άρα δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

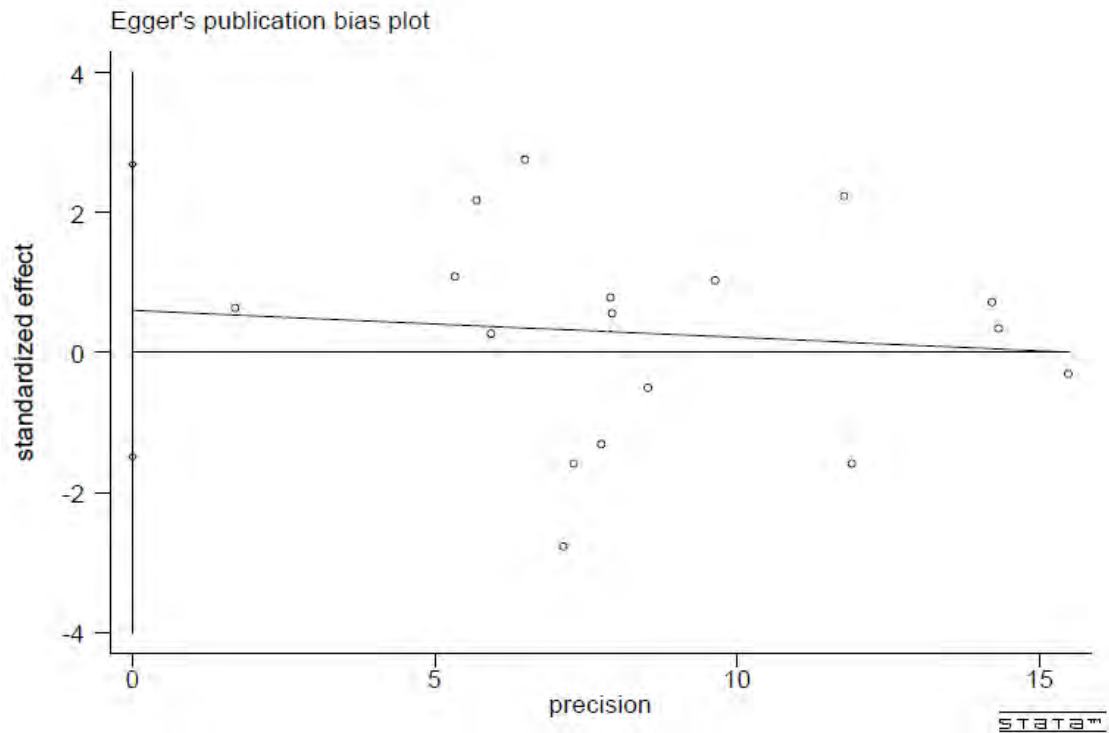


Εικόνα 3.12^β: Διάγραμμα Begg για τη σύγκριση CT+TT vs TT . Οι μελέτες κατανέμονται ομοιόμορφα και συμμετρικά γύρω από τους άξονες , διαμορφώνοντας την εικόνα ενός συμμετρικού χωνιού που επιβεβαιώνει το γεγονός ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Παρόμοια, μέσω της εντολής :

```
metabias odor stdor,gr(e),
```

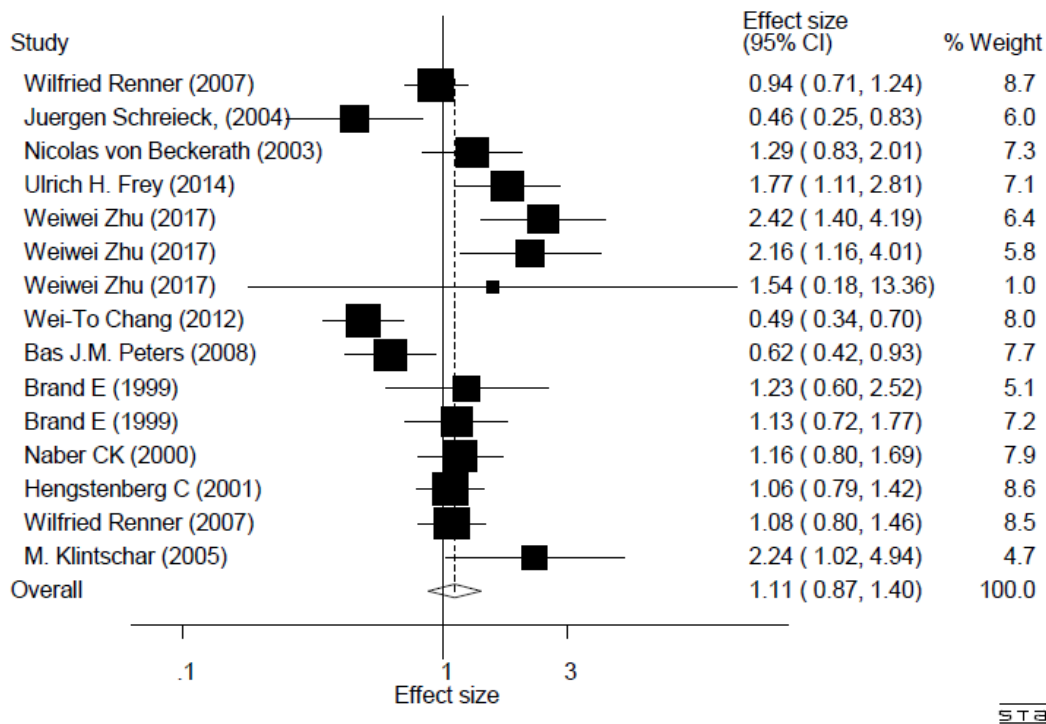
Λαμβάνουμε το γράφημα του Egger, που σύμφωνα και πάλι με τα παρατιθέμενα αποτελέσματα στο κεφάλαιο 6, προκύπτει $p\text{-value}=0.549$.



Εικόνα 3.12γ : Διάγραμμα Egger για τη σύγκριση των μελετών των καρδιαγγειακών παθήσεων.

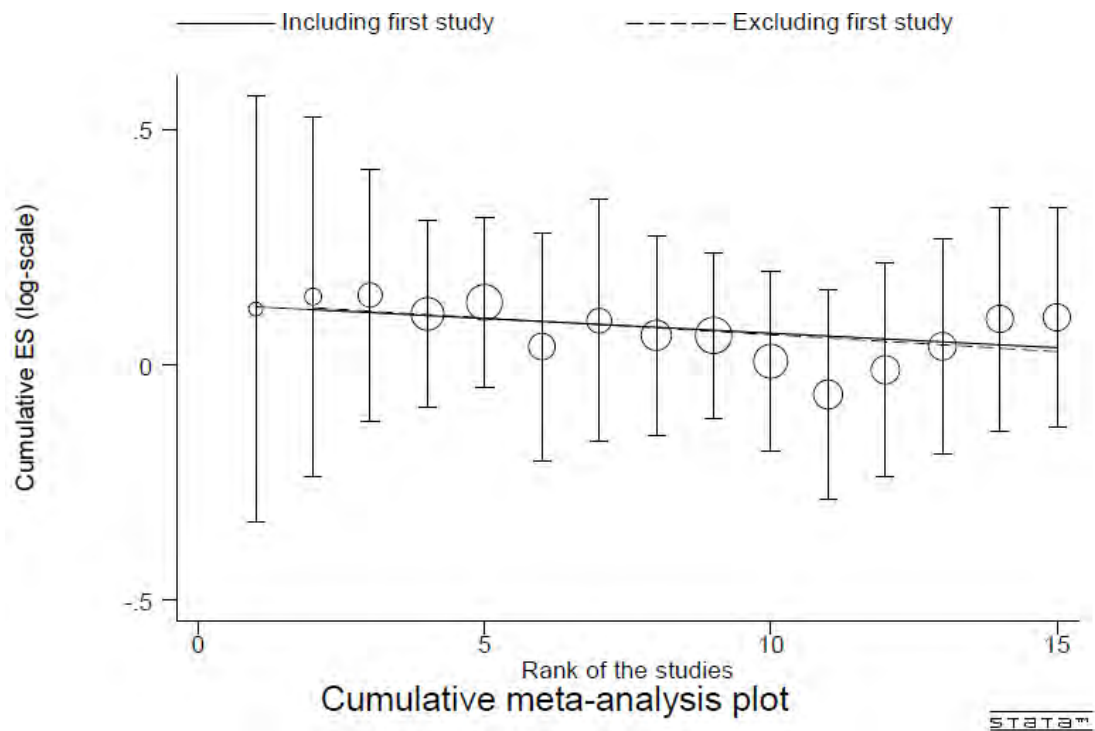
Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των ερευνών, όσο αναφορά το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε δεν είναι στατιστικά σημαντικά, με άλλα λόγια δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού που μελετάμε με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Το $p\text{-value}=0.402$.



Εικόνα 3.13: Μετα-ανάλυση ερευνών, βάση του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας (TT vs CC+CT γονοτύπων).

Συνεχίζοντας όπως και προηγουμένως, παραθέτουμε τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης των ερευνών των καρδιαγγειακών παθήσεων, προκειμένου να κατανοήσουμε το ποια μελέτη επηρεάζει περισσότερο τα τελικά αποτελέσματα της ανάλυσής μας.



Εικόνα 3.14: Αθροιστική μετα-ανάλυση ερευνών, βάση του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας, για την εύρεση ύπαρξης φαινομένου διαχρονικής τάσης.

Όπως βλέπουμε και από την εικόνα 3.15, τα αποτελέσματα από την αφαίρεση της πρώτης χρονολογικά μελέτης δεν προκαλούν κάποια μεταβολή στο p-value, επομένως δεν μπορούμε να καταλογίσουμε μεταβολή των αποτελεσμάτων εξαιτίας αυτής.

Number of studies: 15

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	1.1252	0.610	0.7153	1.7701
Subsequent studies	1.1062	0.430	0.8607	1.4218
All Studies	1.1051	0.402	0.8747	1.3963

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = 0.064

P-value = 0.949

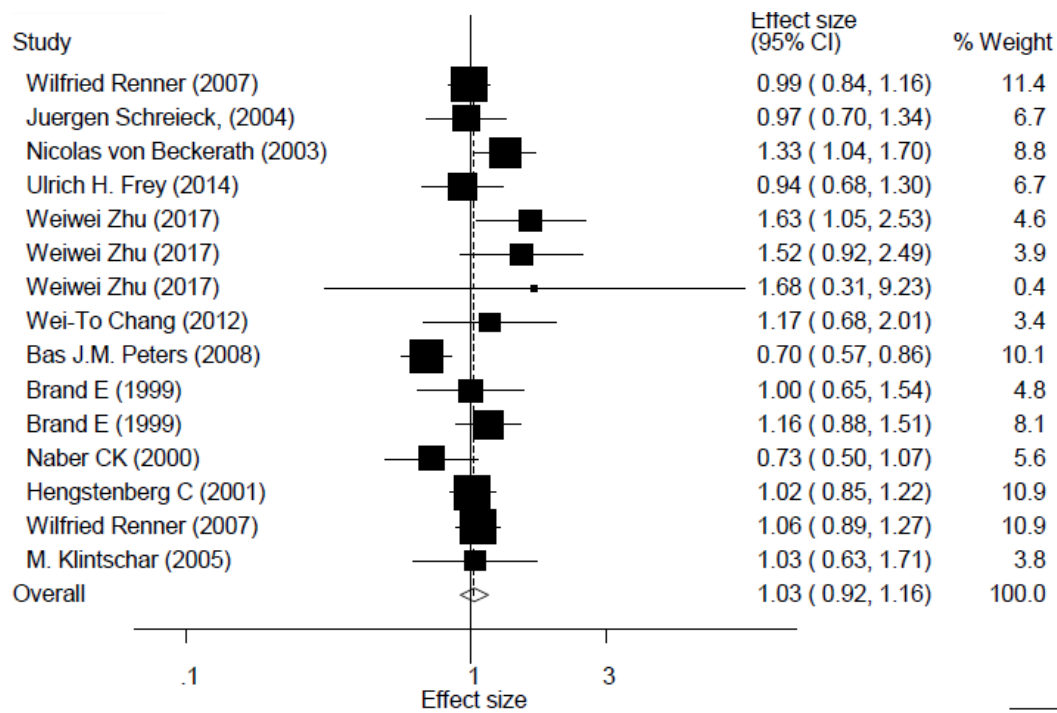
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.00621	0.00524	0.236	-0.01648	0.00407	0.547
Excluding first study	-0.00713	0.00636	0.262	-0.01959	0.00533	0.527

Εικόνα 3.14^α : Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη σύγκριση TT vs CC+CT γονοτύπων.

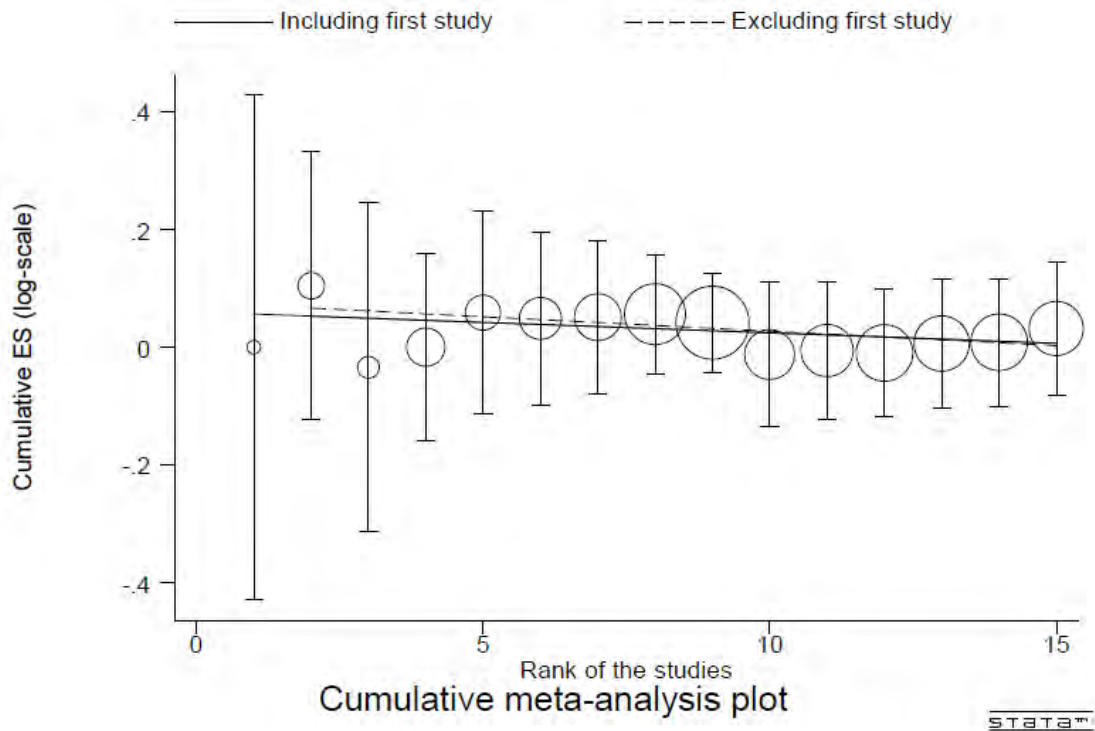
Ακολουθούν τα plots για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

Η εντολή `metan oddo stddo,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`, είναι αυτή που μας δίνει το παρακάτω plot . Τα αποτελέσματα της διεξαγωγής της μετα-ανάλυσης δίνουν p-value μη στατιστικά σημαντικό για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας του πολυμορφισμού.



Εικόνα 3.15: Μετα-ανάλυση ερευνών σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (CT+TT vs CC γονοτύπων).

Σε κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, διεξάγουμε την αθροιστική μετα-ανάλυση για να δούμε τον αντίκτυπο της εκάστοτε έρευνας στην συνολική εικόνα της. Η κλίση της ευθείας το παρακάτω διάγραμμα είναι μικρή, κάτι που υποδεικνύει την ύπαρξη μικρού μεγέθους ετερογένειας-μεταβλητότητας μεταξύ των εξεταζόμενων ερευνών.



Εικόνα 3.16: Αποτελέσματα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για την μελέτη ύπαρξης φαινομένου διαχρονικής τάσης, βάση του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας.

Με την πληκτρολόγηση της εντολής της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που στοχεύει στην απομάρυνση της πρώτης κατά χρονολογική σειρά μελέτης από το σύνολο των μελετών προς εξέταση, βλέπουμε πως p-value δεν προκύπτει στατιστικά σημαντικό.

Number of studies: 15

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.9994	0.998	0.6507	1.5350
Subsequent studies	1.0346	0.576	0.9183	1.1655
All Studies	1.0316	0.590	0.9212	1.1552

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -0.152

P-value = 0.879

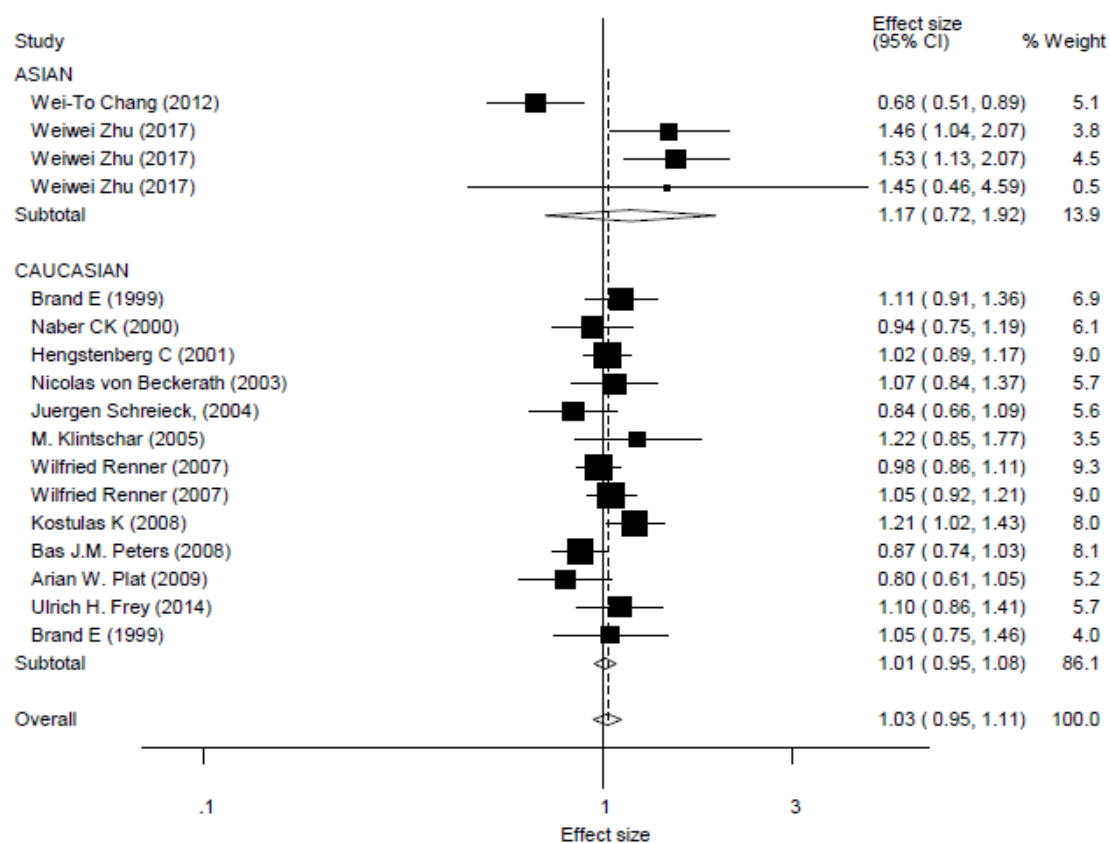
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.00355	0.00233	0.127	-0.00811	0.00102	0.229
Excluding first study	-0.00490	0.00271	0.071	-0.01021	0.00041	0.215

Εικόνα 3.16^α : Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη σύγκριση CC vs TT+CT γονοτύπων.

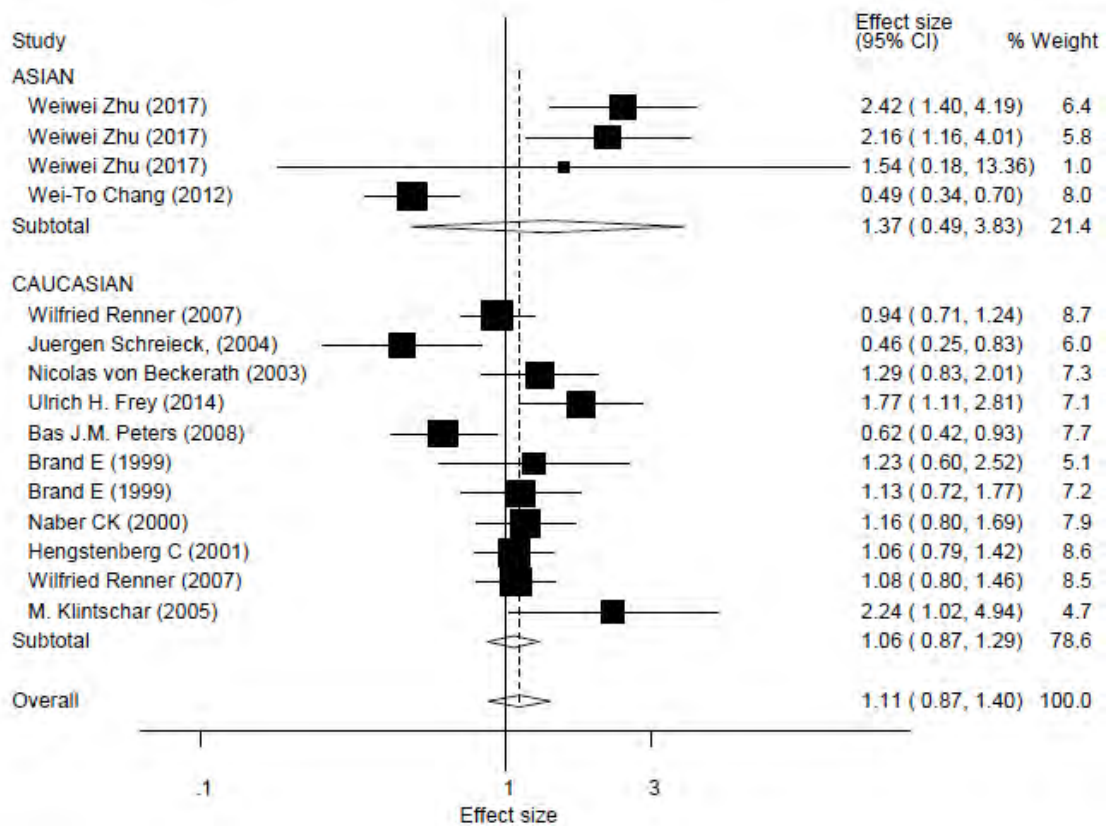
Συνεχίζουμε με την παράθεση των σχετικών μετα-αναλύσεων βάση της φυλής.

Τόσο οι Ασιάτες όσο και οι Καυκάσιοι πληθυσμοί εμφανίζουν παρόμοιο βαθμό πιθανότητας εμφάνισης κάποια στιγμή μίας καρδιαγγειακής πάθησης με τα odd's ratio αυτών να είναι ίσα με 1.174 και 1.013 αντίστοιχα, από ότι τα άτομα που δε φέρουν το πολυμορφισμό.



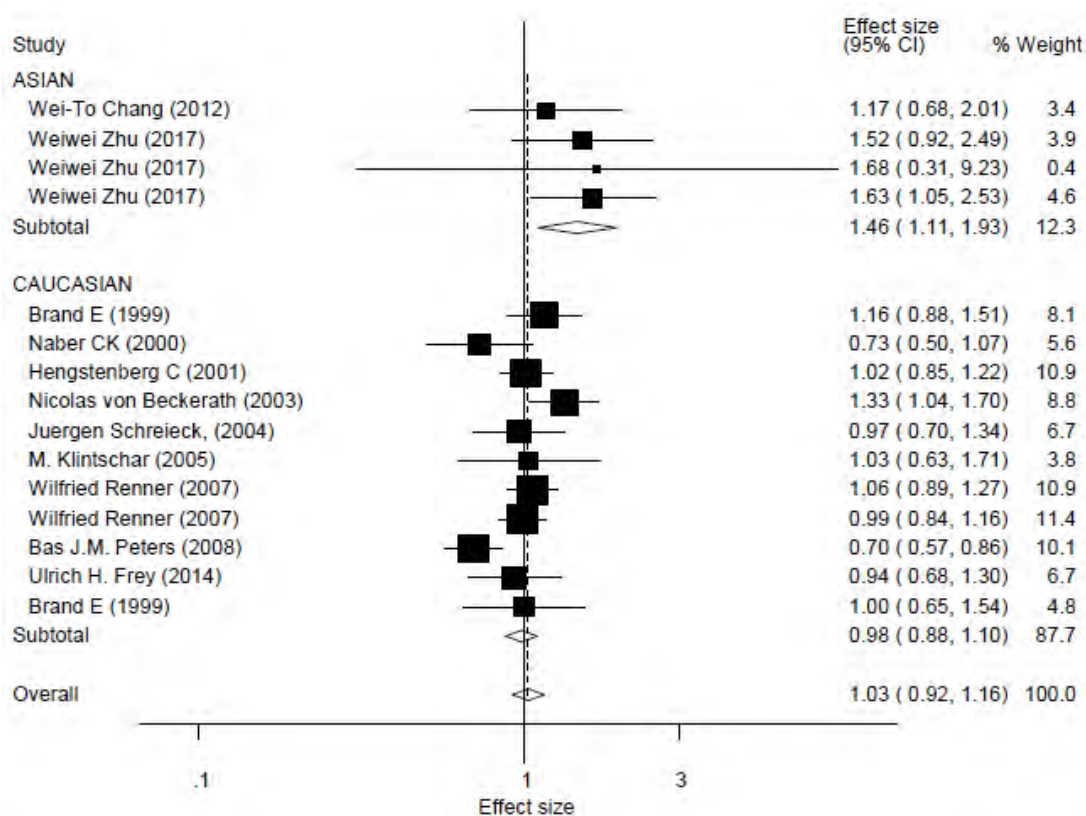
Εικόνα 3.17: αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνών, που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων σε ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό GNB3 C825T, βάση της φυλής.

Όσον αφορά το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, πραγματοποιείται όμοια ακολουθία των γεγονότων με τους Καυκάσιους πληθυσμούς να έχουν odd's ratio=1.058 και τους Ασιάτες ίσο με 1.368.



Εικόνα 3.18: Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνών βάση της φυλής, για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

Για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας τα αποτελέσματα δείχνουν τους Καυκάσιους πληθυσμούς να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κάποιας καρδιαγγειακής πάθησης όταν δεν φέρουν τον πολυμορφισμό από ότι όταν τον φέρουν, καθώς το odds ratio < 1 και ίσο με 0.984. Σε αντίθεση με τους Ασιάτες που είναι ίσο με 1.462 και μας πληροφορεί ότι άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παθήσεων σε σχέση με άτομα στα οποία δε συμβαίνει αυτό.



Εικόνα 3.19: Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ανα φυλή, σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο.

CONTRAST	ETHNICITY	NUMBER_OF_STUDIES	ODDS_RATIO	95% CI	COHRAN'S Q	P-VALUE_FOR_HETEROGENITY	I-SQUARED	VARIANCE_BETWEEN_RESEARCHES
T allele vs C allele	All	19	1.027	0.947 1.114	35.69	0.003	55.2%	0.0142
	Caucasian	15	1.013	0.952 1.079	15.65	0.208	23.3%	0.0029
	Asian	4	1.174	0.718 1.922	19.36	0.000	84.5%	0.1902
CC vs TT+CT DOMINANT MODEL	All	19	1.032	0.921 1.155	29.07	0.010	51.8%	0.0221
	Caucasian	15	0.984	0.879 1.101	20.89	0.022	52.1%	0.0174
	Asian	4	1.462	0.107 1.930	0.93	0.818	0%	0.0000
TT vs CC+CT RECESSIVE MODEL	All	19	1.105	0.875 1.396	55.76	0.000	74.9%	0.1439
	Caucasian	15	1.058	0.869 1.289	24.25	0.007	58.8%	0.0608
	Asian	4	1.368	0.489 3.828	31.23	0.000	90.4%	0.8819

Πίνακας 13: Παρατίθενται τα αποτελέσματα των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν για την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων. Στη πρώτη στήλη έχουμε τρεις κατηγορίες που συνοψίζουν τη μετα-ανάλυση των ερευνών βάση της συχνότητας των αλληλομόρφων, τη μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και τη μετα-ανάλυση για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Ακολουθούν με τη σειρά οι στήλες που αφορούν: τον αριθμό των ερευνών που μελετήθηκαν σε κάθε κατηγορία, το odd's ratio των ερευνών, το διάστημα εμπιστοσύνης αυτών, heterogeneity chi-squared, p-value, I-squared και η ποικιλομορφία μεταξύ των ερευνών.

	BEGG'S TEST	EGGER'S TEST	METAREGRESSION
T allele vs C allele	0.484	0.549	0.536
CC vs TT+CT Dominant model	0.428	0.316	0.407
TT vs CC+CT Recessive Model	0.092	0.250	0.497

Πίνακας 14: Παράθεση αποτελεσμάτων των διαγραμμάτων ελέγχου των Begg, Egger , για την ανίχνευση συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης και τα αποτελέσματα του ελέγχου μετα-παλινδρόμησης.

Παρατηρούμε πως τα p-value των αποτελεσμάτων είναι μεγαλύτερα του 0.05, κατά συνέπεια δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης των ερευνών κάτι που θα δείξουμε και στο κεφάλαιο 6 όπου παρατίθενται αναλυτικά τα διαγράμματα ελέγχου μεροληψίας για κάθε μετα-ανάλυση και κάθε μοντέλο κληρονομικότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλο ένα και αυξανόμενος είναι ο αριθμός των ατόμων που στις ημέρες μας εμφανίζουν κάποια καρδιαγγειακή πάθηση ή κάποιο ξέσπασμα εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι δυο αυτές κατηγορίες ασθενειών, συσχετίστηκαν πολλάκις με τον πολυμορφισμό GNB3 C825T, μέσω διαφόρων μετα-αναλύσεων που έλαβαν χώρα.

Στις παρούσες μετα-αναλύσεις, ως μέσω επίδρασης χρησιμοποιήθηκε το Odd's Ratio για το λόγο του ότι τα δεδομένα που αντλήθηκαν από τις έρευνες που κρίθηκαν κατάλληλες για αξιοποίηση ακολουθούσαν το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Ασχοληθήκαμε με γονοτύπους και ποσοστιαίες εκτιμήσεις. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής είναι η πλήρης συσχέτιση όλων των διαθέσιμων δημοσιευμένων ερευνών, που αφορούσαν την εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών ή και εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό που μελετάμε.

Στη μετα-ανάλυση των ερευνών που αφορούσαν το εγκεφαλικό επεισόδιο, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 10 έρευνες και 4271 ασθενείς. Όμοια, στη μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών παθήσεων, χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 19 μελέτες από τις όσες διατίθενται στο διαδίκτυο με βάση το query που χρησιμοποιήσαμε και συνολικά 12442 ασθενείς.

Οι μετα-αναλύσεις που διεξήχθησαν δεν έβγαλαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την συσχέτιση του εξεταζόμενου πολυμορφισμού με τις καρδιαγγειακές παθήσεις ως σύνολο ή το εγκεφαλικό επεισόδιο, παρότι μικρότερες πληθυσμιακά μετα-αναλύσεις, έβγαλαν θετική συσχέτιση .

Εξετάζοντας την μετα-ανάλυση των ερευνών για το εγκεφαλικό επεισόδιο, στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας κατά τη σύγκριση των φυλών, προκύπτει μεγαλύτερη συσχέτιση των Ασιατών με γονοτύπους TT ή CT ($OR=1.205$), ενώ τα δεδομένα διαφοροποιούνται για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, όπου οι Καυκάσιοι πληθυσμοί παρουσιάζουν στους γονοτύπους CC ή CT μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, από ότι οι ομοζυγώτες TT και γενικά από ότι οι Ασιάτες. ($OR=1.133$) Ωστόσο, στο σύνολο του πληθυσμού, η μετα-ανάλυση δεν παρουσιάζει κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που να συνδέει την ύπαρξη του πολυμορφισμού με το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στη μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών παθήσεων, τόσο στο υπολειπόμενο, όσο και στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, οι Ασιάτες εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό θετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού με την εμφάνιση κάποιας καρδιακής πάθησης στους γοντύπους CC, CT, TT. Ωστόσο, και πάλι στο ευρύτερο πληθυσμιακό σύνολο, τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά, μιάς και το p-value της μετα-ανάλυσης που διεξήχθει, είναι μεγαλύτερο του 0.05.

Τα δεδομένα της μελέτης αυτής, μας παροτρύνουν να υποθέσουμε πως το T είναι το επικρατές αλληλόμορφο που σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιας ασθένειας από τις αναφερόμενες, ιδιαίτερα όταν ενισχύεται από την φυλή και συγκεκριμένα από τον Ασιατικό πληθυσμό. Βέβαια, σενάρια για την ύπαρξη συνεπικράτειας, δε πρέπει να απορριφθούν, μιάς και μπορούν να διεξαχθούν μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις όσον αφορά το συγκεκριμένο κομμάτι έρευνας, με ειδικά στατιστικά μοντέλα. Κρίνεται απαραίτητη, λοιπόν, η δημοσίευση και άλλων παρόμοιων ερευνών, που θα βοηθήσουν τους ερευνητές να αποκτήσουν μία σαφέστερη εικόνα για τη σύνδεση του πολυμορφισμού με τις δύο κατηγορίες που μελετήσαμε.

Πληθώρα ερευνών στις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, συσχετίζουν τον πολυμορφισμό GNB3 C825T, με την κατάθλιψη, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση και την παχυσαρκία και παρόμοια με τις καρδιαγγειακές παθήσεις και το εγκεφαλικό επεισόδιο, χρησιμοποιώντας διάφορες παραμέτρους στη πραγμάτωση των μετα-αναλύσεων που δεν χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα πτυχιακή εργασία για λόγους απλούστευσης και διαφορετικά δείγματα εξεταζόμενων πληθυσμών. Ίσως είναι αξιοπρόσεκτο να επισημανθεί πως μία μετα-ανάλυση που θα περιελάμβανε και άλλες παραμέτρους –μεγέθη επίδρασης πέρα από το μέγεθος του πληθυσμού, οδήγούσε σε περισσότερα αποτελέσματα για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού με τις παθήσεις που μελετήσαμε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Α. Παπαχατζοπούλου. "Η γενετική γενετική της σχιζοφρένειας σχιζοφρένειας - γενετική γενετική των πολυπαραγοντικών πολυπαραγοντικών νοσημάτων νοσημάτων," Πάτρα 2014.
2. Keith L. Moore AFD, Anne Agur, , editors. Clinically oriented anatomy: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ; 2013.
3. Omar Faiz SB, David Moffat, editor. Anatomy at a glance. 3 ed: Wiley-Blackwell; 2011.
4. .
5. Dionysia Nousi HM. Congenital heart diseases. 2012;1(3).
6. Moher D LA, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. PLoS Med 2009;6((7)):e1000097.
7. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association. 2017;18(3):109-14.
8. Singh A, Hussain, S., Najmi, A. K. Number of studies, heterogeneity, generalisability, and the choice of method for meta-analysis. Journal of the neurological sciences. 2017;381:347.
9. Hurowitz EH, Melnyk, J. M., Chen, Y. J., Kouros-Mehr, H., Simon, M. I., Shizuya, H. Genomic characterization of the human heterotrimeric g protein alpha, beta, and gamma subunit genes. DNA research : an international journal for rapid publication of reports on genes and genomes. 2000;7(2):111-20.
10. Mavridis D, Salanti G. How to assess publication bias: Funnel plot, trim-and-fill method and selection models. Evidence-based mental health. 2014;17(1):30.
11. Παναγιώτα Κοντού. Γενετική επιδημιολογία της υπέρτασης,. University of Central Greece, 2009.
12. Szumilas M. Explaining odds ratios. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. 2010;19(3):227-9.
13. Thompson SG, Higgins, J. P. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? Statistics in medicine. 2002;21(11):1559-73.
14. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of hardy-weinberg proportion for multiple alleles. Biometrics. 1992;48(2):361-72.
15. Higgins JP, Thompson, S. G., Deeks, J. J. Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. Bmj. 2003;327(7414):557-60.
16. Egger MaGDS. "Bias in location and selection of studies.",. 1998.
17. Delgado-Rodriguez M. Glossary on meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 2001;55(8):534-6.
18. Bagos PGaGKN. "Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. J clin epidemiol". 2009. 62(10): p. 1037-44.
19. Zhu W, Li J, Sun X. Association of g-protein beta3 subunit gene c825t polymorphism with cardiac and cerebrovascular events in chinese hypertensive patients. Clinical and experimental hypertension. 2017;39(1):80-84.
20. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR. G-protein beta3 subunit and alpha-adducin polymorphisms and risk of subclinical and clinical stroke. Stroke. 2001;32(4):822-9.
21. Zhang L, Zhang H, Sun K. The 825c/t polymorphism of g-protein beta3 subunit gene and risk of ischaemic stroke. Journal of human hypertension. 2005;19(9):709-14.
22. Guo L, Zhang LL, Zheng B. The c825t polymorphism of the g-protein beta3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: An updated meta-analysis. PloS one. 2013;8(6):e65863.

23. Pacanowski MA, Zineh I, Li H. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the nhlbi-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *Journal of translational medicine*. 2008;6:11.
24. Plat AW, Stoffers HE, de Leeuw PW. The influence of six cardiovascular polymorphisms on a first event of ischemic heart disease is modified by sex and age. *Coronary artery disease*. 2009;20(8):499-505.
25. Kostulas K, Brophy VH, Moraitis K. Genetic profile of ischemic cerebrovascular disease and carotid stenosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2008;118(3):146-52.
26. Renner W, Hoffmann MM, Grunbacher G. G-protein beta3 subunit (gnb3) gene polymorphisms and cardiovascular disease: The ludwigshafen risk and cardiovascular health (luric) study. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):108-12.
27. Bray PF, Mathias RA, Faraday N. Heritability of platelet function in families with premature coronary artery disease. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(8):1617-23.
28. Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N. C825t polymorphism of the g-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: Association of the tt genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *American heart journal*. 2004;148(3):545-50.
29. von Beckerath N, Schusterschitz Y, Koch W. G protein beta 3 subunit 825t allele carriage and risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):135-9.
30. Frey UH, Moebus S, Mohlenkamp S. Gnb3 gene 825 tt variant predicts hard coronary events in the population-based heinz nixdorf recall study. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):437-42.
31. Chang WT, Wang YC, Chen CC. The -308g/a of tumor necrosis factor (tnf)-alpha and 825c/t of guanidine nucleotide binding protein 3 (gnb3) are associated with the onset of acute myocardial infarction and obesity in taiwan. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(2):1846-57.
32. Peters BJ, Maitland-van der Zee AH, Stricker BH. Effectiveness of statins in the reduction of the risk of myocardial infarction is modified by the gnb3 c825t variant. *Pharmacogenetics and genomics*. 2008;18(7):631-6.
33. Brand E, Herrmann SM, Nicaud V. The 825c/t polymorphism of the g-protein subunit beta3 is not related to hypertension. *Hypertension*. 1999;33(5):1175-8.
34. Naber CK, Husing J, Wolfhard U. Interaction of the ace d allele and the gnb3 825t allele in myocardial infarction. *Hypertension*. 2000;36(6):986-9.
35. Hengstenberg C, Schunkert H, Mayer B. Association between a polymorphism in the g protein beta3 subunit gene (gnb3) with arterial hypertension but not with myocardial infarction. *Cardiovascular research*. 2001;49(4):820-7.
36. Klintschar M, Stiller D, Schwaiger P. DNA polymorphisms in the tyrosine hydroxylase and gnb3 genes: Association with unexpected death from acute myocardial infarction and increased heart weight. *Forensic science international*. 2005;153(2-3):142-6.
37. von Beckerath N, Kastrati A, Koch W. G protein beta3 subunit polymorphism and risk of thrombosis and restenosis following coronary stent placement. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):151-5.
38. Meirhaeghe A, Bauters C, Helbecque N. The human g-protein beta3 subunit c825t polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *European heart journal*. 2001;22(10):845-8.
39. Wascher TC, Paulweber B, Malaimare L. Associations of a human g protein beta3 subunit dimorphism with insulin resistance and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34(3):605-9.
40. Nurnberger J, Dammer S, Philipp T. Metabolic and haemodynamic effects of oral glucose loading in young healthy men carrying the 825t-allele of the g protein beta3 subunit. *Cardiovascular diabetology*. 2003;2:7.

41. Siffert W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annual review of medicine*. 2005;56:17-28.
42. Michalsen A, Knoblauch NT, Lehmann N. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina--the role of gnb3 c825t polymorphism. *American heart journal*. 2006;151(4):870-7.
43. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC. Diuretic-gene interaction and the risk of myocardial infarction and stroke. *The pharmacogenomics journal*. 2007;7(5):346-52.
44. Maree AO, Vangjeli C, Jneid H. G-protein beta3 subunit polymorphism and bleeding in the orbofiban in patients with unstable coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 16 trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(5):934-41.
45. Zhang Y, Tian Y, Dong J. Application of a multiplex snp genotyping system in predicting genetic susceptibility to cad in chinese people of han ethnicity. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2010;16(12):BR384-95.
46. Kuo TY, Kang MJ, Chen JW. A two-stage matched case-control study on multiple hypertensive candidate genes in han chinese. *American journal of hypertension*. 2012;25(7):804-11.
47. Li XF, Song CH, Sheng HZ. P-selectin gene polymorphism associates with pulmonary hypertension in congenital heart disease. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(6):7189-95.
48. Sheppard R, Hsich E, Damp J. Gnb3 c825t polymorphism and myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: Results of the multicenter investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy study. *Circulation Heart failure*. 2016;9(3):e002683.
49. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G. Association of a human g-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nature genetics*. 1998;18(1):45-8.
50. Rankinen T, Rice T, Leon AS. G protein beta 3 polymorphism and hemodynamic and body composition phenotypes in the heritage family study. *Physiological genomics*. 2002;8(2):151-7.
51. Morrison AC, Bray MS, Folsom AR. Add1 460w allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertension*. 2002;39(6):1053-7.
52. Mirhafez SR, Avan A, Pasdar A. Zinc finger 259 gene polymorphism rs964184 is associated with serum triglyceride levels and metabolic syndrome. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2016;5(1):8-18.
53. Voora D, Horton J, Shah SH. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *American heart journal*. 2011;162(1):166-72 e1.
54. Eisenhardt A, Stief C, Porst H. Genetic association study of the gnb3 c825t, the ace i/d and the enos g894t polymorphisms and the risk to develop erectile dysfunction in a german ed population. *Andrologia*. 2010;42(4):218-24.
55. Bagos PG, Elefsinioti AL, Nikolopoulos GK. The gnb3 c825t polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls. *Journal of hypertension*. 2007;25(3):487-500.
56. Tummala H, Ali M, Getty P. Mutation in the guanine nucleotide-binding protein beta-3 causes retinal degeneration and embryonic mortality in chickens. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(11):4714-8.
57. Terra SG, McGorray SP, Wu R. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their g-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: A report from the nhlbi-sponsored wise study. *International journal of obesity*. 2005;29(7):746-54.
58. Guo X, Cheng S, Taylor KD. Hypertension genes are genetic markers for insulin sensitivity and resistance. *Hypertension*. 2005;45(4):799-803.

59. Eisenhardt A, Siffert W. Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response--on the way to improve drug safety? *Herz*. 2003;28(4):304-13.
60. Bondy B, Baghai TC, Zill P. Combined action of the ace d- and the g-protein beta3 t-allele in major depression: A possible link to cardiovascular disease? *Molecular psychiatry*. 2002;7(10):1120-6.
61. Hengstenberg C, Brockel U, Holmer S. [genetic factors in myocardial infarction--results from a candidate gene and a genome-wide approach between beta blockers]. *Herz*. 2002;27(7):649-61.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α) : ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY-WEINBERG

ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ HARDY-WEINBERG

Έχουμε ήδη κάνει αναφορά στην αναγκαιότητα της ύπαρξης ισορροπίας, όσον αφορά τις έρευνες που μελετήσαμε. Το επίπεδο σημαντικότητας αυτής, είναι αρκετά υψηλό μιάς και συμβάλλει στην επιβεβαίωση ότι τα αποτελέσματά μας, από τις προηγούμενες μετα-αναλύσεις είναι ορθά.

Στο στατιστικό πακέτο STATA, μπορούμε να πληκτρολογήσουμε την εντολή :

$$genhwi \ x \ y \ z,$$

Όπου $x \ y \ z$ οι γονότυποι των ασθενών ατόμων σε κάθε έρευνα που μελετάμε. Έτσι λοιπόν, αναφερόμενοι στα δικά μας πλέον δεδομένα έχουμε τους γονοτύπους CC, CT, TT. Στην παραπάνω σχέση θα αντικαταστήσουμε τις τιμές για κάθε μία επιλεγμένη έρευνά μας και θα συγκρίνουμε το αποτέλεσμα του p-value με το 0.05, που ορίζει το επίπεδο σημαντικότητας .

Από τις 29 μελέτες (κάποιες μελετούν διαφορετικές ασθένειες, οπότε τις προσμετράμε), μόνο οι τέσσερις προέκυψε να μην είναι σε ισορροπία με pubmid: 17663734, 18331634, 23799054, 25463071 .

Ένα τυπικό παράδειγμα μελέτης της οποίας ο πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία δίνεται παρακάτω. Ως παράδειγμα χρησιμοποιούμε την μελέτη με pubmid : 16908025. Τα αποτελέσματα από την πληκτρολόγηση της εντολής στο στατιστικό πακέτο είναι:


```

genhwi 1281 1068 233
      Genotype |          Observed          Expected
-----+-----
          AA |             1281             1275.84
          Aa |             1068             1078.32
          aa |              233              227.84
-----+-----
      total |             2582             2582.00

      Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
          A |         3630         0.7029         0.0064
          a |         1534         0.2971         0.0064
-----+-----
      total |         5164         1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =    0.0020

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
      Pearson chi2 (1) =    0.236    Pr= 0.6269
likelihood-ratio chi2 (1) =    0.236    Pr= 0.6273
Exact significance prob =                                0.6375

```

Εικόνα 3.20: Αποτέλεσμα εκτέλεσης εντολής `genhwi` στο στατιστικό πακέτο STATA.

Όπως φαίνεται στην **εικόνα 3.20**, το p-value του ελέγχου, προκύπτει να είναι ίσο με 0.6375, δηλαδή μεγαλύτερο του 0.05, επομένως ο εξεταζόμενος πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο , ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β): ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

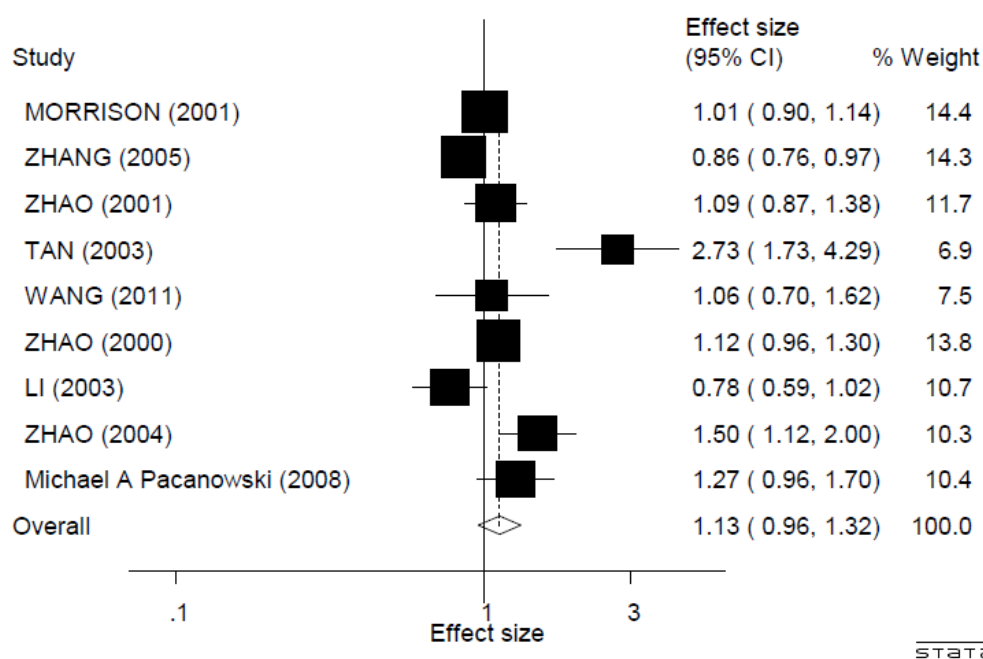
6.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΡΕΥΝΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Καταγράφονται οι εντολές που χρησιμοποιήσαμε στο στατιστικό πακέτο STATA , και τα αποτελέσματα αυτών, αναλυτικά, όπως προκύπτουν για τη κάθε μία εκ των δύο κατηγοριών μετα-ανάλυσης που διεξήχθησαν.

Οι εντολές που δόθηκαν με την σειρά στο στατιστικό πακέτο STATA για την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης είναι οι εξής:

- `generate oral=log((b1*a0)/(a1*b0))`
- `replace oral=log(((b1+0.5)*(a0+0.5))/((a1+0.5)*(b0+0.5)))`
`if a1==0|b1==0|a0==0|b0==0`
- `generate stdor=sqrt(1/b1+1/a0+1/a1+1/b0)`
- `replace`
`stdor=sqrt(1/(0.5+a1)+1/(0.5+b0)+1/(0.5+a0)+1/(0.5+b1))`
`if a1==0|b1==0|a0==0|b0==0`
- `metan oral stdor,eform random label(namevar=author,`
`yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

Τα αποτελέσματα της εντολής `metan` , δίνουν το ακόλουθο plot, όπου φαίνεται μέσω του διαστήματος εμπιστοσύνης η ανυπαρξία σημαντικής συσχέτισης :



Αυτό, επιβεβαιώνεται και από το p-value που είναι μεγαλύτερο του 0.05, που έχουμε ορίσει ως κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας για τα αποτελέσματά μας. Συγκεκριμένα, το p-value=0.142

```
. metan oral stdor,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

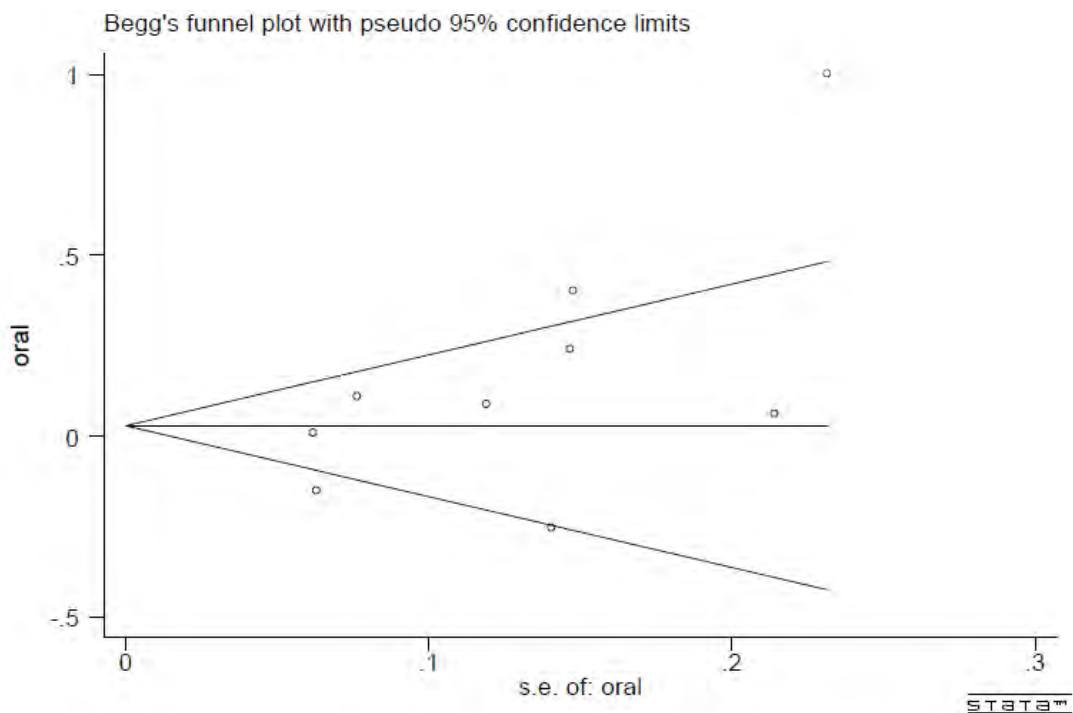
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
MORRISON (2001)	1.010	0.895	1.140	14.37
ZHANG (2005)	0.861	0.761	0.974	14.32
ZHAO (2001)	1.093	0.866	1.381	11.73
TAN (2003)	2.726	1.732	4.289	6.90
WANG (2011)	1.065	0.700	1.619	7.51
ZHAO (2000)	1.116	0.961	1.297	13.77
LI (2003)	0.777	0.590	1.023	10.68
ZHAO (2004)	1.496	1.121	1.998	10.33
Michael A Pacanowski	1.273	0.955	1.696	10.38
D+L pooled ES	1.127	0.961	1.321	100.00

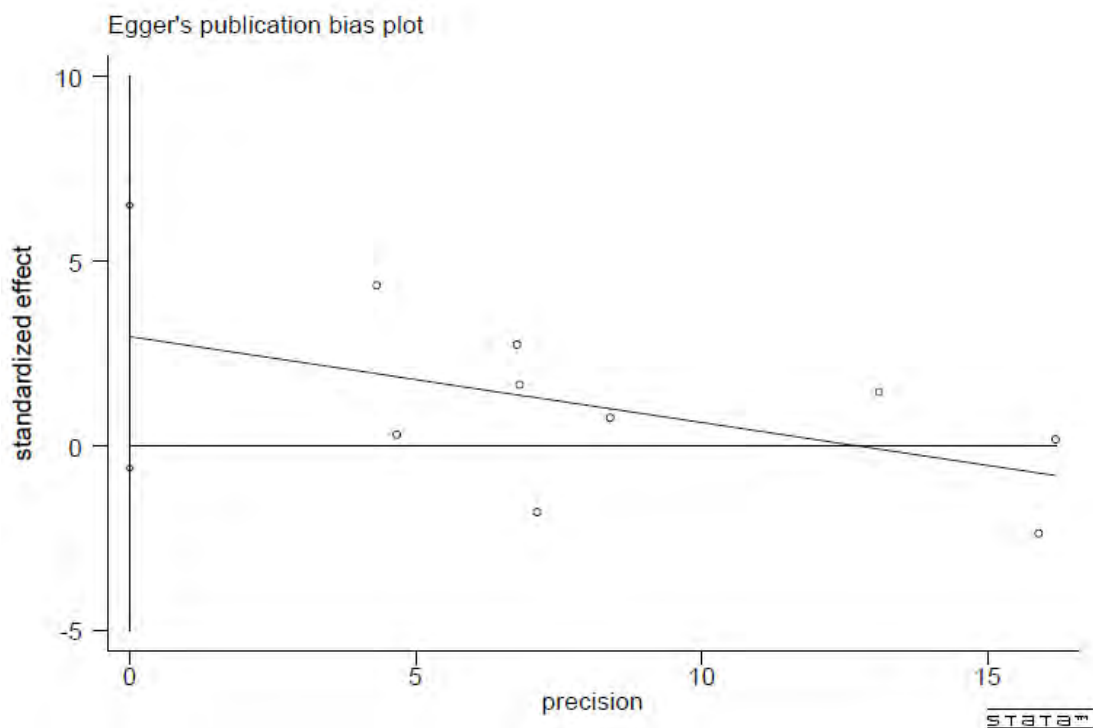
```
Heterogeneity chi-squared = 39.85 (d.f. = 8) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 79.9%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0421
```

```
Test of ES=1 : z= 1.47 p = 0.142
```

Για τον έλεγχο του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης, χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά μία προς μία οι εντολές:

- `metabias oral stdor,gr(b)` → Begg's plot.
- `metabias oral,stdor,gr(e)` → Egger's plot.





Το plot της εντολής metabias ακολουθείται από τα παρακάτω αποτελέσματα στο command window του STATA.

```
. metabias oral stdor, gr(b)
```

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) =      18
  Std. Dev. of Score =      9.59
  Number of Studies =         9
      z =      1.88
  Pr > |z| =      0.061
      z =      1.77 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      0.076 (continuity corrected)
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.2322964	.1471218	-1.58	0.158	-.5801843	.1155915
bias	2.949352	1.504757	1.96	0.091	-.6088323	6.507536

Από τις παραπάνω απεικονίσεις καταλαβαίνουμε πως δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης των αποτελεσμάτων μιας και το $p\text{-value}=0.091$ προκύπτει να είναι μεγαλύτερο του κατωφλίου σημαντικότητας, που θα όριζε το αντίθετο.

Η εντολή για *metaregression analysis* για την εκτίμηση που τα χαρακτηριστικά των ερευνών επηρεάζουν την μετα-ανάλυση, ήταν η ακόλουθη:

- `metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)`

και προκύπτει:

```
. metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00986382
Iteration 3: tau^2 = .02321123
Iteration 4: tau^2 = .03452345
Iteration 5: tau^2 = .04061169
Iteration 6: tau^2 = .04312507
Iteration 7: tau^2 = .04404844
Iteration 8: tau^2 = .04437299
Iteration 9: tau^2 = .04448528

Meta-analysis regression                                No of studies = 9
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate = .0445

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stdor	3.38762	1.528244	2.22	0.027	.3923171 6.382923
_cons	-.2866276	.2016689	-1.42	0.155	-.6818914 .1086361

- Ακολουθούν οι εντολές :
- `metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`
- `sort year`

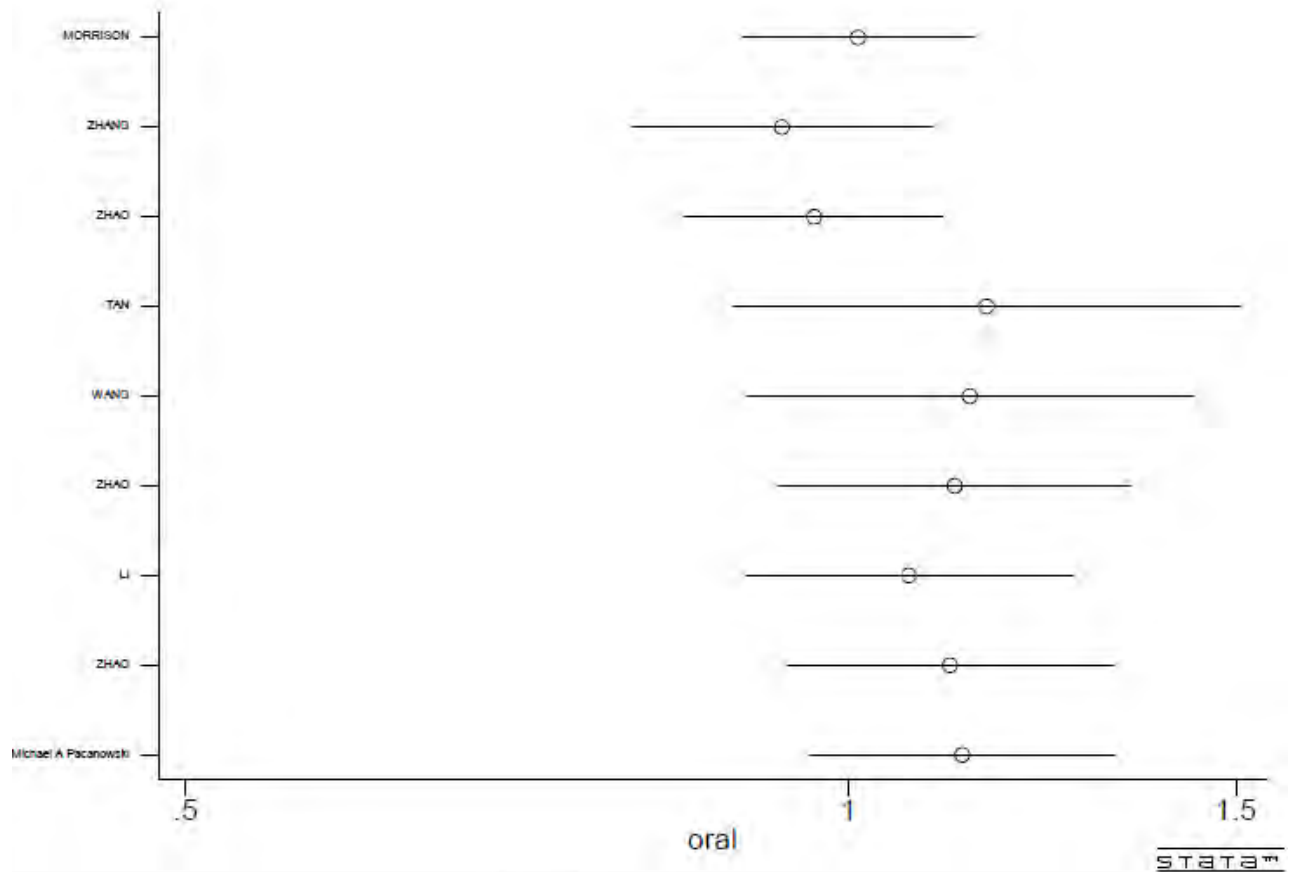
Η εντολή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης και πάλι χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του κατά πόσο μία έρευνα επηρεάζει με την εισαγωγή της τα αποτελέσματα ολόκληρης της ανάλυσης.

```
. metacum oral stdor,eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform
```

```
Cumulative random-effects meta-analysis of 9 studies (exponential form)
```

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
MORRISON	1.010	0.895	1.140	0.165	0.869
ZHANG	0.933	0.798	1.091	-0.867	0.386
ZHAO	0.965	0.843	1.104	-0.519	0.604
TAN	1.156	0.887	1.505	1.074	0.283
WANG	1.136	0.900	1.434	1.071	0.284
ZHAO	1.118	0.930	1.344	1.188	0.235
LI	1.065	0.897	1.264	0.722	0.471
ZHAO	1.112	0.938	1.319	1.221	0.222
Michael A Pacanowski	1.127	0.961	1.321	1.468	0.142

Ενδεικτικά, αν και εκτελείται ουσιαστικά παρόμοια εντολή, παραθέτουμε τα αποτελέσματα και της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης, όπως ορίζονται έπειτα από την χρήση της εντολής `metainf`.



Για να ανιχνεύσουμε την ύπαρξη ή μη διαχρονικής τάσης, πληκτρολογούμε τις παρακάτω εντολές:

- `metatrend oral stdor`
- `metainf oral stdor, random eform label(namevar=author)`

όπως βλέπουμε η αφαίρεση της μελέτης που εισέρχεται πρώτη κατά χρονολογική σειρά αποδίδει $p\text{-value}=0.001$, ακόμα χαμηλότερο από το αρχικό, πριν δηλαδή την αφαιρέσουμε, που είναι ωστόσο και αυτό στατιστικά σημαντικό μιας και είναι μικρότερο του 0.05. Πρακτικά, τα αποτελέσματά μας είναι επηρεασμένα από τη μεταβλητότητα μεταξύ των πληθυσμών .

Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study
Subsequent studies	1.1601	0.145	0.9502	1.4164
All Studies	1.1267	0.142	0.9608	1.3213

Test for the equality of the ESs (log-scale)

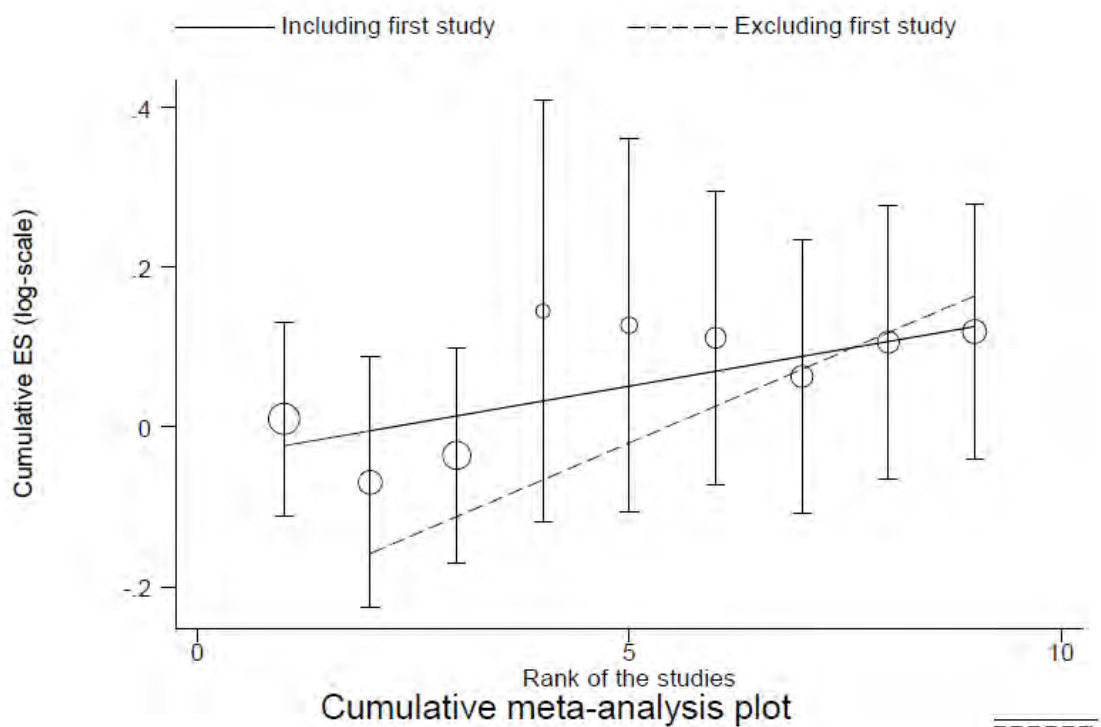
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = .

P-value = .

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.01860	0.00576	0.001	0.00731	0.02989	0.076
Excluding first study	0.04603	0.00955	0.000	0.02732	0.06474	0.589

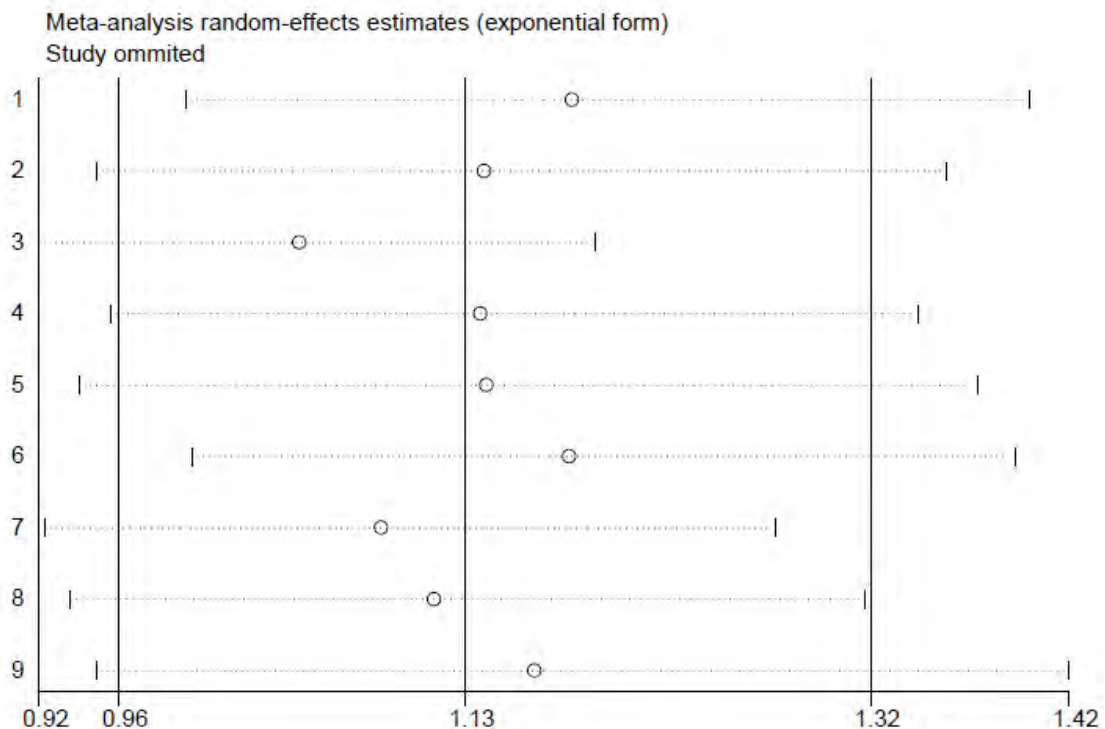


STATA™

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της εντολής

```
metainf oral stdor,random eform label(namevar=author):
```

Η κεντρική κάθετος αντικατοπτρίζει το συνολικό effect size, ενώ οι επόμενες δυο, δεξιά και αριστερά αυτής αντιπροσωπεύουν τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης της ανάλυσης.



Με παρόμοιο τρόπο, πληκτρολογούμε τις αντίστοιχες εντολές **για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας**, όσον αφορά τις έρευνες για το εγκεφαλικό επεισόδιο.

- `generate odtt=log((bb1*nobb0)/(bb0*nobb1))`
- `replace`
`odtt=log(((bb1+0.5)*(nobb0+0.5))/((bb0+0.5)*(nobb1+0.5)))`
`if bb1==0|nobb0==0|bb0==0|nobb1==0`
- `generate stdtt=sqrt(1/bb1+1/nobb0+1/bb0+1/nobb1)`
- `replace`
`stdtt=sqrt(1/(0.5+bb1)+1/(0.5+nobb0)+1/(0.5+bb0)+1/(0.5+nobb1))`
`if nobb0==0|nobb1==0|bb0==0|bb1==0`
- `metan odtt stdtt, eform random`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

- `metabias odtt stdtt,gr(b)` → Begg's plot
- `metabias odtt stdtt,gr(e)` → Egger's plot
- `metareg odtt stdtt,level(95) wsse(stdtt)`
- `metacum odtt stdtt,eff(x)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`
- `sort year`
- `metatrend odtt stdtt`
- `metainf odtt stdtt,random eform label(namevar=author)`

Έτσι λοιπόν, το γράφημα της μετα-ανάλυσης που δημιουργείται και τα command results είναι:

```
. metan odtt stdtt,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

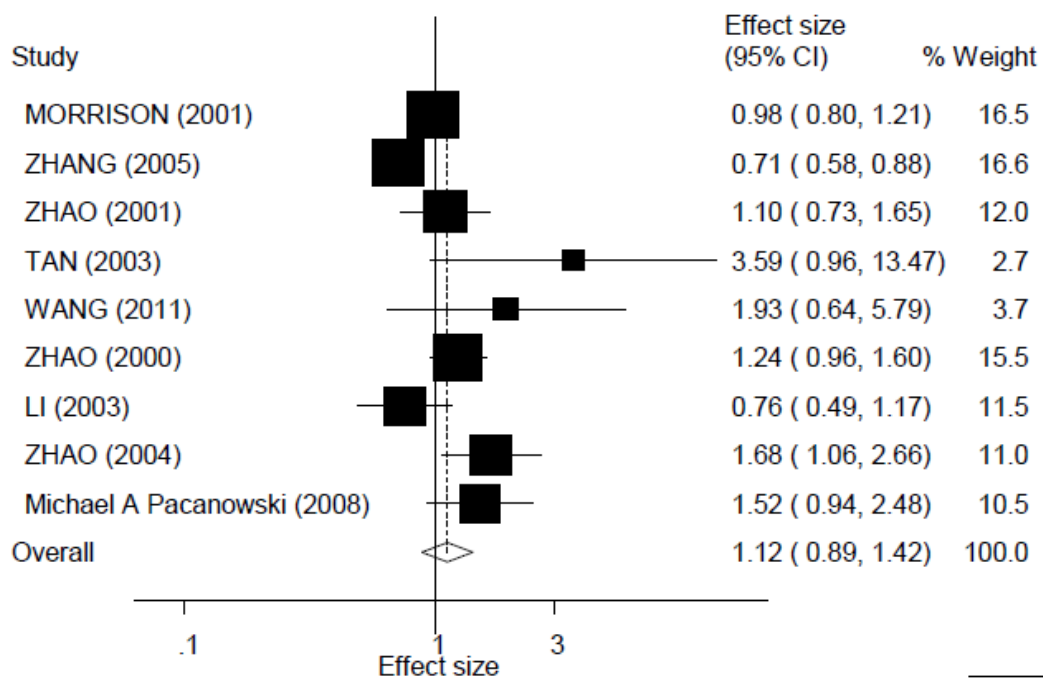
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
MORRISON (2001)	0.983	0.798	1.210	16.49
ZHANG (2005)	0.715	0.583	0.877	16.55
ZHAO (2001)	1.096	0.728	1.650	12.04
TAN (2003)	3.593	0.958	13.472	2.72
WANG (2011)	1.926	0.641	5.788	3.69
ZHAO (2000)	1.241	0.961	1.602	15.48
LI (2003)	0.758	0.492	1.169	11.54
ZHAO (2004)	1.681	1.062	2.661	11.00
Michael A Pacanowski	1.524	0.938	2.478	10.48
D+L pooled ES	1.121	0.886	1.419	100.00

```
Heterogeneity chi-squared = 27.64 (d.f. = 8) p = 0.001
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 71.1%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0765
```

```
Test of ES=1 : z= 0.95 p = 0.341
```

Ουσιαστικά, βλέπουμε πως και σε αυτήν την περίπτωση, τα αποτελέσματά μας δεν αποδεικνύουν την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης του πολυμορφισμού με το εγκεφαλικό επεισόδιο, μιας και το p-value της μετα-ανάλυσης ισούται με 0.341.

Το αντίστοιχο plot της ανάλυσης παρατίθεται στην παρακάτω εικόνα:



STATA™

Για τον έλεγχο του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης έχουμε:

Ακολουθούν οι πληροφορίες που αντλούμε από το command window του Stata. Βλέπουμε πως το p-value για την ανίχνευση ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης είναι μεγαλύτερο του 0.05, που ορίζει το επίπεδο σημαντικότητας των αποτελεσμάτων, επομένως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αυτών.

```
. metabias odtt stdtt,gr(b)

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

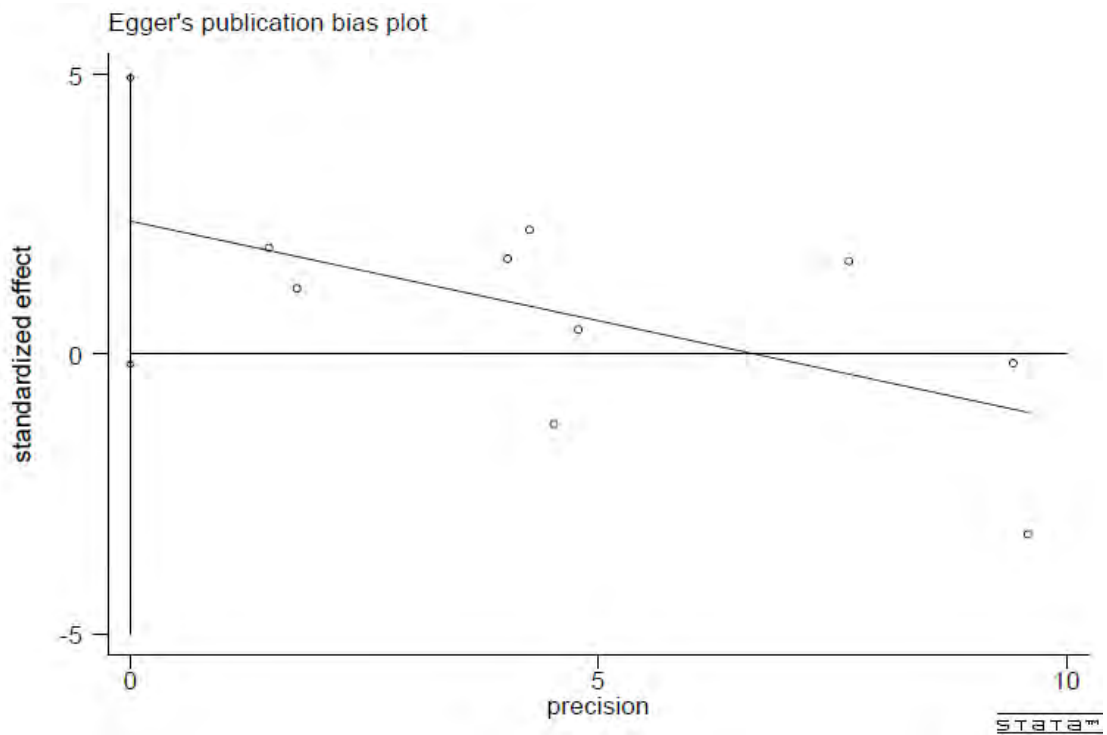
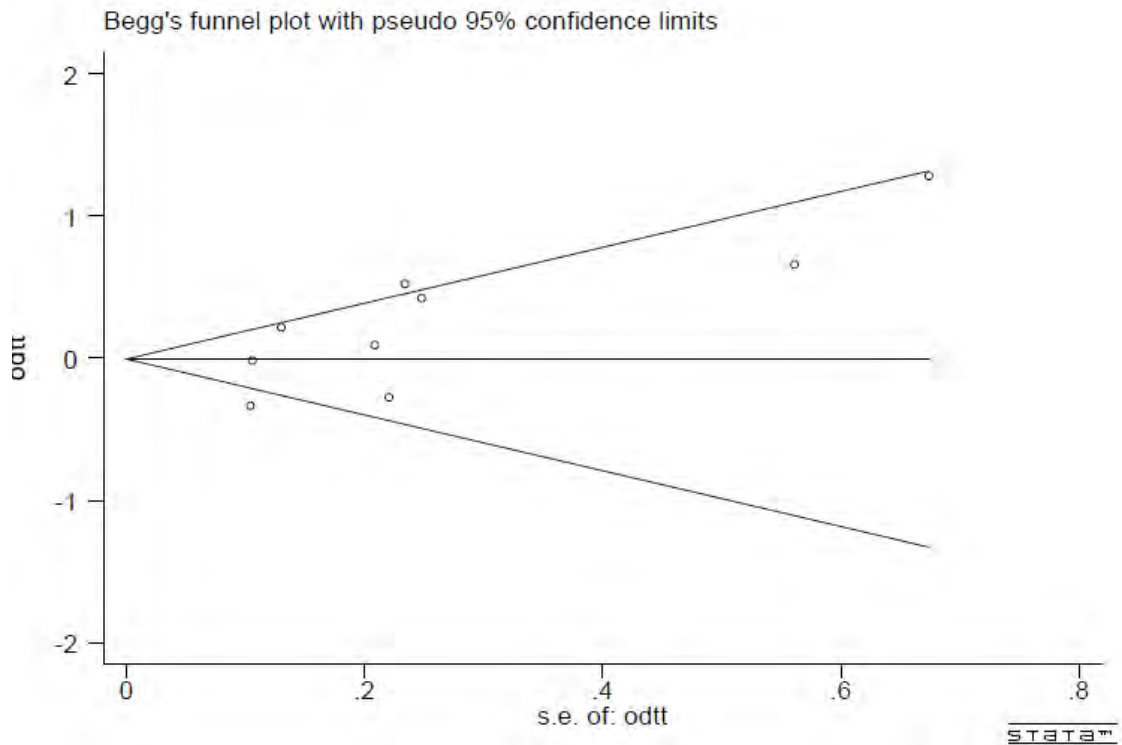
Begg's Test

  adj. Kendall's Score (P-Q) =      16
    Std. Dev. of Score =      9.59
    Number of Studies =         9
           z =       1.67
    Pr > |z| =      0.095
           z =       1.56 (continuity corrected)
    Pr > |z| =      0.118 (continuity corrected)

Egger's test
```

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.3564466	.1806905	-1.97	0.089	-.7837117	.0708185
bias	2.37777	1.082662	2.20	0.064	-.1823187	4.93786

Απεικονίζονται και τα γραφήματα των τεστ των Egger και Begg, για την ανίχνευση συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.



Ακολουθεί η εντολή `metareg odtt stdtt,level(95) wsse(stdtt)`, για την εύρεση των χαρακτηριστικών που προδίδουν μεταβλητότητα στα αποτελέσματα της ανάλυσης. Έτσι, δεν προκύπτει κάποια στατιστικά σημαντική σχέση με βάση το p-value.

```
. metareg odtt stdtt, level(95) wsse(stdtt)
```

```
Iteration 1: tau^2 = 0
```

```
Iteration 2: tau^2 = .0368279
```

```
Iteration 3: tau^2 = .04293327
```

```
Meta-analysis regression
```

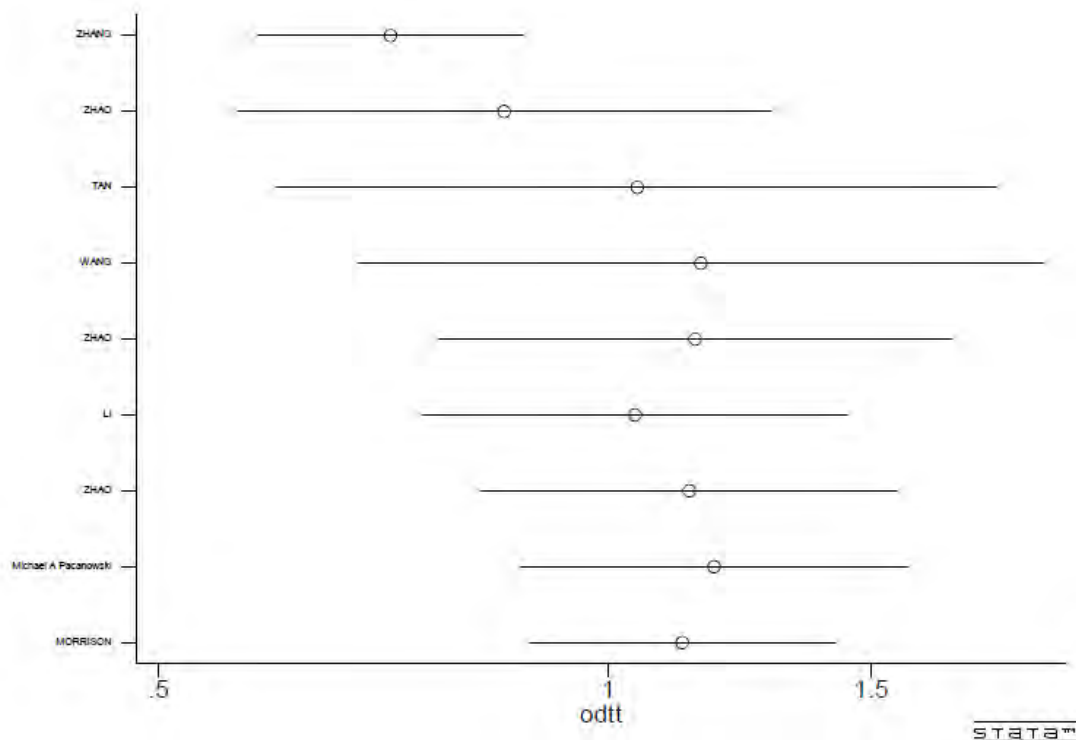
```
No of studies = 9
```

```
tau^2 method reml
```

```
tau^2 estimate = .043
```

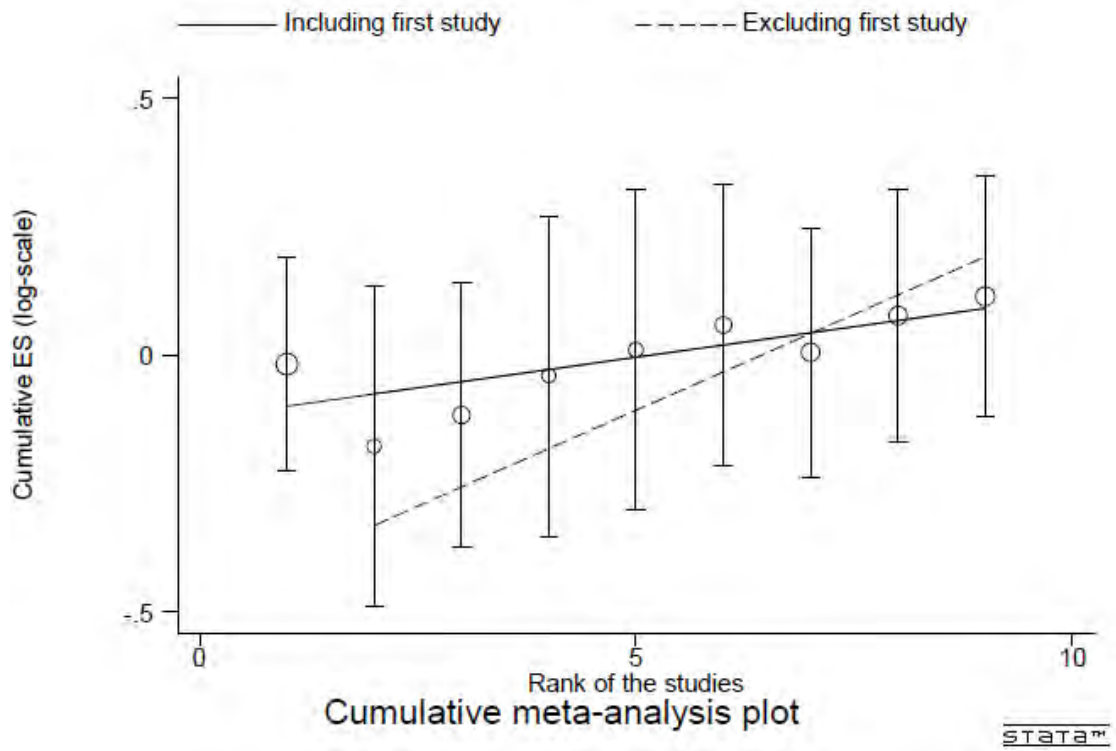
```
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdtt	2.179229	.8958269	2.43	0.015	.423441	3.935018
_cons	-.3141683	.1929134	-1.63	0.103	-.6922715	.063935



Για τον έλεγχο ύπαρξης του φαινομένου διαχρονικής τάσης, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης αφαιρώντας τη πρώτη μελέτη. Παρατίθεται το διάγραμμα πριν την αφαίρεση της μελέτης, απεικονίζεται όμως το τι θα συνέβαινε εάν αποχωρούσε από τη διεξαγωγή της ανάλυσης. Η διακεκομμένη γραμμή αντικατοπτρίζει την αφαίρεση της πρώτης χρονολογικά έρευνας και εμφανώς το διάγραμμα εμφανίζει μία απότομη κλίση. Αυτό διαφαίνεται και από τα αποτελέσματα του command window έπειτα από την αφαίρεση της έρευνας το p-value είναι

στατιστικά σημαντικό, επομένως τα στοιχεία της έρευνας αυτής έχουν μεγάλο αντίκτυπο στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, όσον αφορά το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.




```

. metatrend odtt stdtt

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----

Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method
-----

```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study
Subsequent studies	1.1773	0.284	0.8733	1.5870
All Studies	1.1212	0.341	0.8858	1.4192

```

-----

Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = .
P-value = .

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----

```

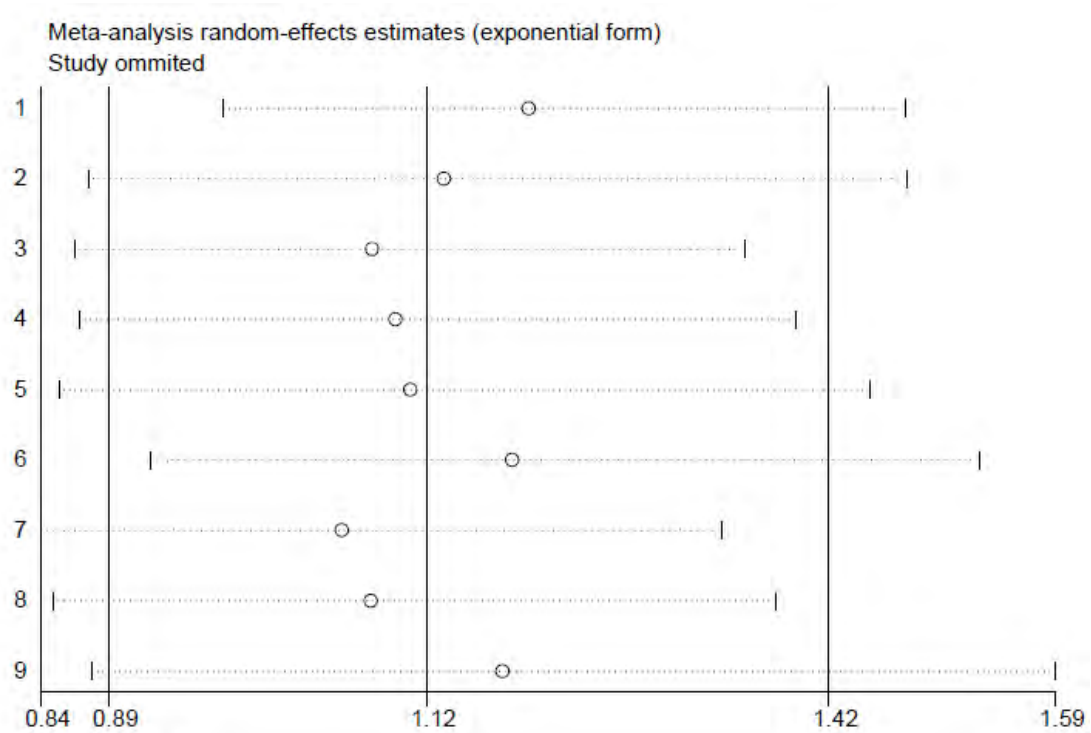
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.02381	0.00593	0.000	0.01218	0.03544	-0.105
Excluding first study	0.07471	0.01129	0.000	0.05259	0.09683	0.529

```

-----

```

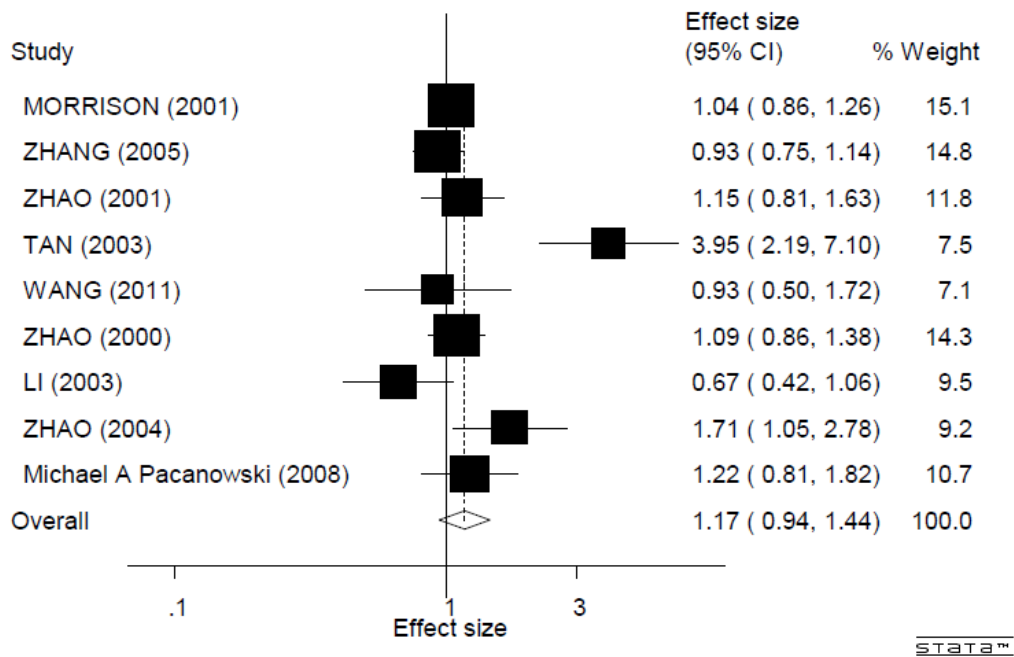
Τέλος, ακολουθεί η εντολή `metainf odtt stdtt,random eform label(namevar=author)`, όπου και πάλι οι δυο γραμμές δεξιά και αριστερά της κεντρικής που παρουσιάζει το σχετικό κίνδυνο, είναι τα όρια εμπιστοσύνης της μετα-ανάλυσης, όπως φαίνονται και από το plot τις ίδιας άλλωστε.



Παρόμοια, οι εντολές και τα αντίστοιχα plots και command results δίνονται για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας :

- `generate oddo=log((noaa1*aa0)/(noaa0*aa1))`
- `replace`
`oddo=log(((noaa1+0.5)*(aa0+0.5))/((noaa0+0.5)*(aa1+0.5)))`
`if noaa1==0|noaa0==0|aa0==0|aa1==0`
- `generate stddo=sqrt(1/aa0+1/aa1+1/noaa0+1/noaa1)`
- `replace`
`stddo=sqrt(1/(0.5+noaa0)+1/(0.5+noaa1)+1/(0.5+aa0)+1/(0.5+aa1))`
`if noaa0==0|noaa1==0|aa1==0|aa0==0`
- `metan oddo stddo, eform random`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`
- `metabias oddo stddo,gr(b)`
- `metabias oddo stddo,gr(e)`
- `metareg oddo stddo,level(95) wsse(stddo)`
- `metacum oddo stddo,eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author)`
`eform`
- `sort (year)`
- `metatrend oddo stddo`
- `metainf oddo stddo,random eform label(namevar=author)`

σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας πραγματοποιείται σύγκριση μεταξύ των CCVS(CT+TT) γονοτύπων και έπειτα από την πληκτρολόγηση της εντολής της μετα-ανάλυσης, προκύπτει το ακόλουθο plot που όπως είδαμε άλλωστε και προηγουμένως, δεν παρουσιάζει κάποια στατιστική σημαντικότητα, καθώς το $p\text{-value}=0.161$.



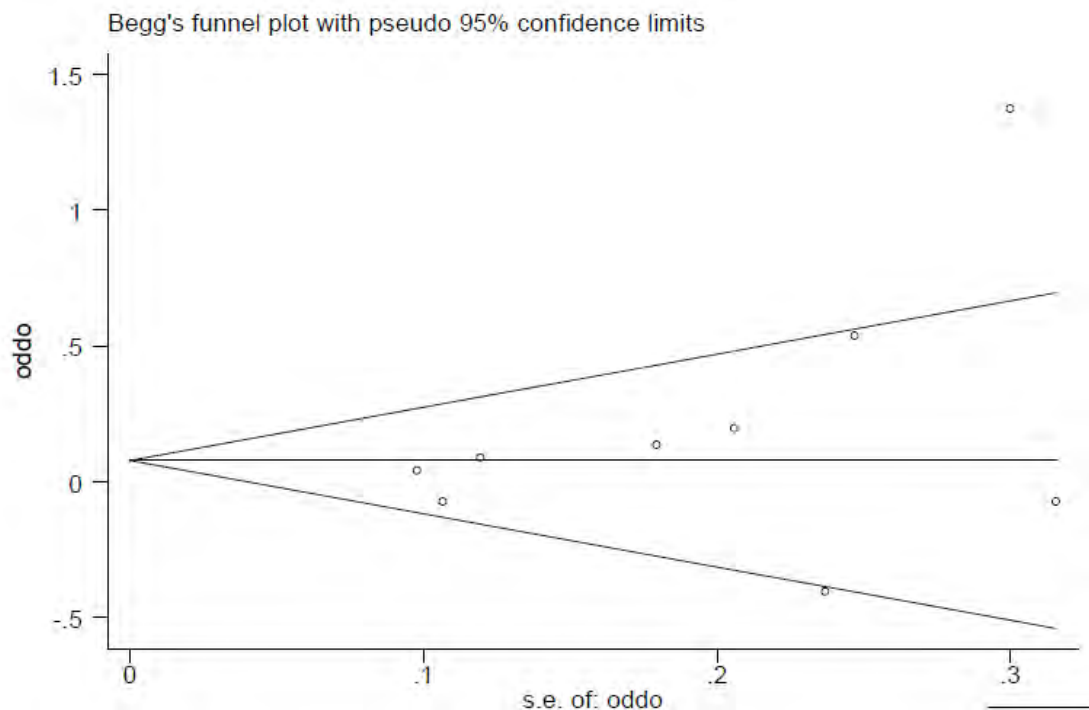
```
. metan oddo stddo,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

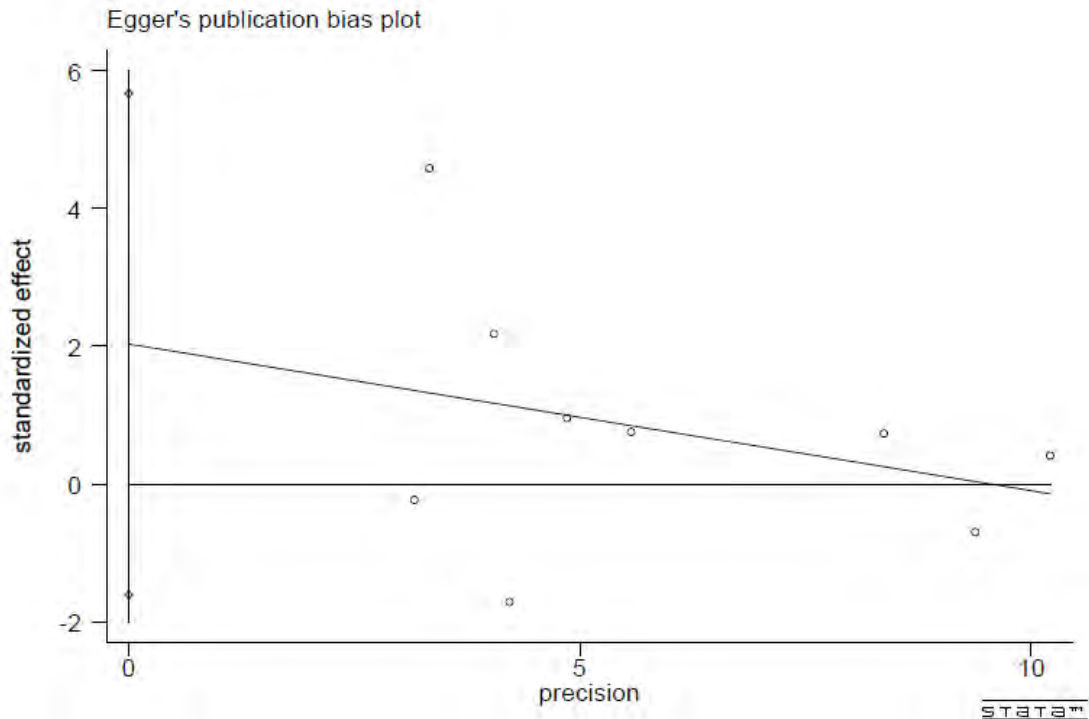
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
MORRISON (2001)	1.041	0.859	1.261	15.13
ZHANG (2005)	0.929	0.754	1.144	14.80
ZHAO (2001)	1.146	0.806	1.628	11.77
TAN (2003)	3.946	2.193	7.103	7.52
WANG (2011)	0.929	0.501	1.724	7.09
ZHAO (2000)	1.092	0.864	1.380	14.28
LI (2003)	0.667	0.419	1.061	9.53
ZHAO (2004)	1.711	1.055	2.776	9.18
Michael A Pacanowski	1.218	0.813	1.823	10.70
D+L pooled ES	1.166	0.941	1.445	100.00

Heterogeneity chi-squared = 29.13 (d.f. = 8) p = 0.000
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 72.5%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0697

Test of ES=1 : z= 1.40 p = 0.161

Ακολουθούν τα γραφήματα Begg,Egger,για τον έλεγχο μεροληψίας :





Αν και πολύ κοντά στο επίπεδο σημαντικότητας για την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας του πολυμορφισμού, τα αποτελέσματα από τις εντολές έδειξαν πως το p-value δεν είναι στατιστικά σημαντικό καθώς ισούται με 0.091.

```
. metabias oral stdor,gr(e)
```

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) =      18
  Std. Dev. of Score =      9.59
  Number of Studies =         9
      z =      1.88
  Pr > |z| =    0.061
      z =      1.77 (continuity corrected)
  Pr > |z| =    0.076 (continuity corrected)
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.2322964	.1471218	-1.58	0.158	-.5801843	.1155915
bias	2.949352	1.504757	1.96	0.091	-.6088323	6.507536

Η εντολή `metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)`, για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας παρουσιάζει πως τα διάφορα μεγέθη επίδρασης των εκάστοτε υπο μελέτη ερευνών δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης μιας και το p-value ως δείκτης στατιστικής σημαντικότητας, ισούται με 0.448:

```
. metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00546438
Iteration 3: tau^2 = .01497697
Iteration 4: tau^2 = .03156761
Iteration 5: tau^2 = .05632291
Iteration 6: tau^2 = .08320552
Iteration 7: tau^2 = .10323288
Iteration 8: tau^2 = .11425448
Iteration 9: tau^2 = .11932196
Iteration 10: tau^2 = .12145772
Iteration 11: tau^2 = .1223246
Iteration 12: tau^2 = .12267106
Iteration 13: tau^2 = .12280866

Meta-analysis regression                                No of studies = 9
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate = .1229
```

Successive values of tau^2 differ by less than 10⁻⁴ :convergence achieved

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stddo	2.360339	1.791849	1.32	0.188	-1.151621	5.872299
_cons	-.2740854	.3616275	-0.76	0.448	-.9828623	.4346916

Για τον έλεγχο του κατά πόσο η πρώτη χρονολογικά μελέτη επηρεάζει την έκβαση των αποτελεσμάτων του συνδυασμού των υπόλοιπων μελετών, εξετάζουμε και πάλι μέσω της αθροιστικής μετα-ανάλυσης και η εξαγωγή της πρώτης έρευνας δεν φαίνεται να επηρεάζει τις υπόλοιπες σε αποτελέσματα, μιας και το p-value από την αφαίρεση αυτής δεν είναι στατιστικά σημαντικό :

Number of studies: 9

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	1.0917	0.463	0.8638	1.3797
Subsequent studies	1.1893	0.188	0.9188	1.5393
All Studies	1.1658	0.161	0.9405	1.4450

Test for the equality of the ESs (log-scale)

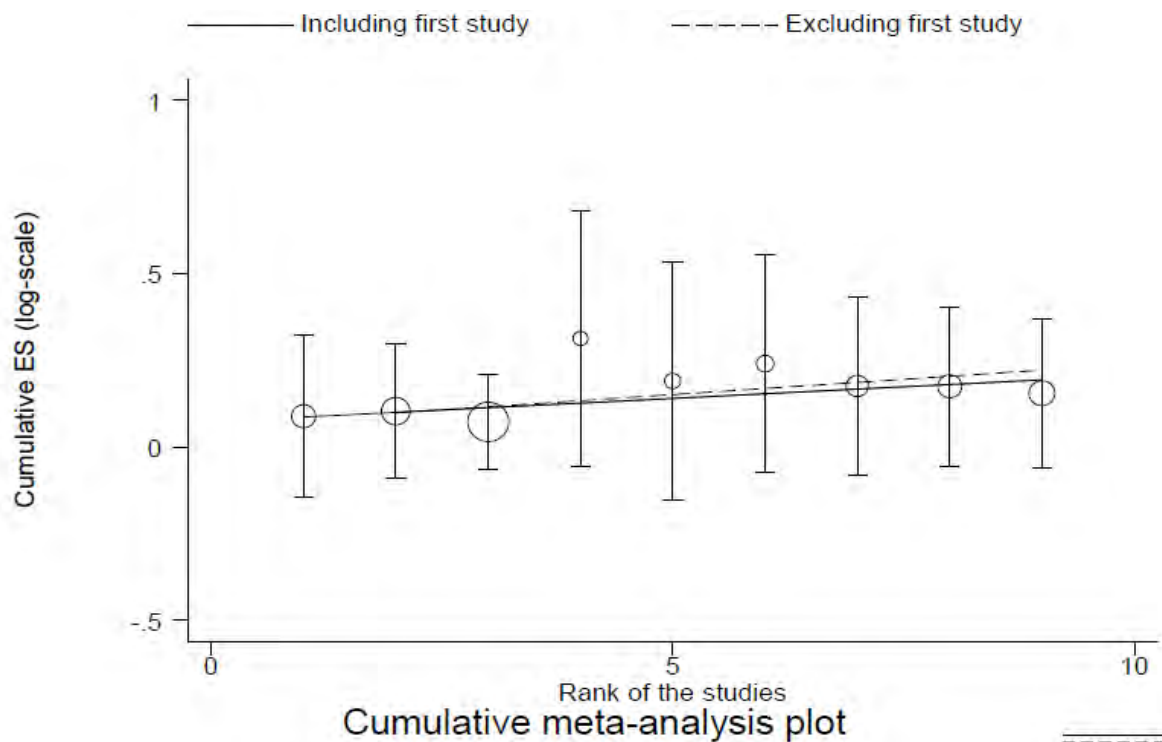
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -0.482

P-value = 0.630

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.01331	0.00616	0.031	0.00124	0.02537	-0.056
Excluding first study	0.01756	0.01037	0.091	-0.00277	0.03789	-0.034

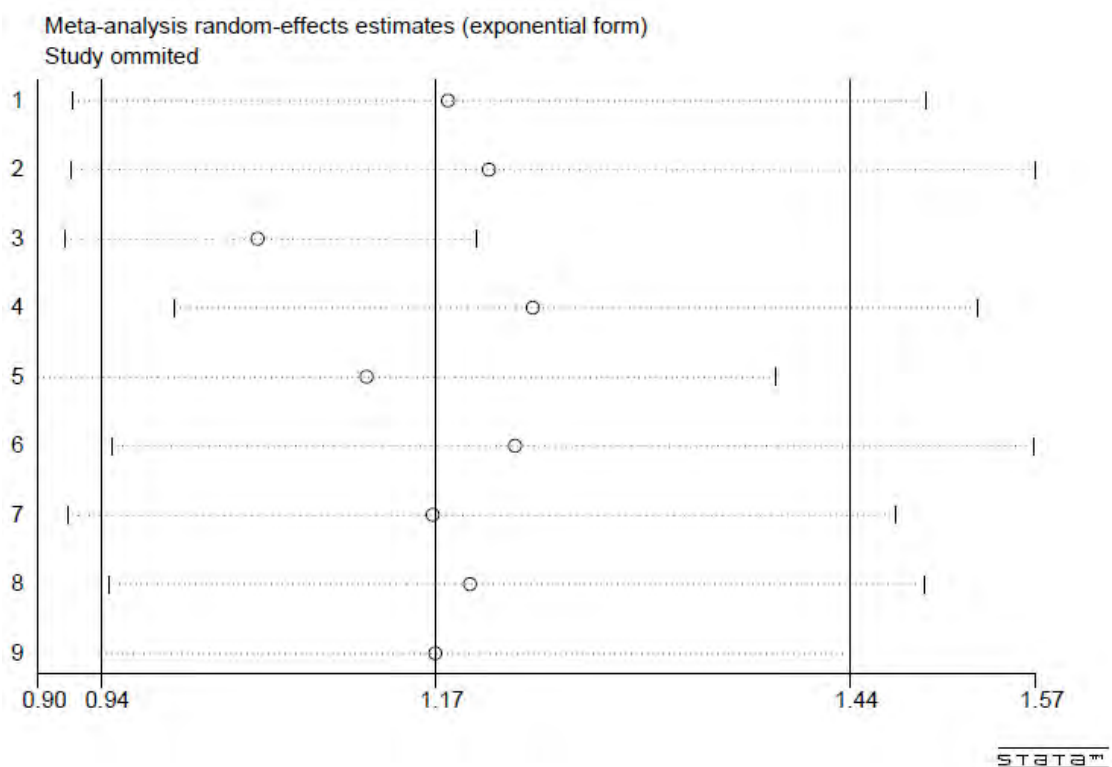


STATA™

Τέλος,ακολουθεί το plot της εντολής

```
metainf oddo stddo,random eform label(namevar=author):
```

Χρησιμοποιούμε την μέθοδο για να κατανοήσουμε το κατά πόσο η αφαίρεση μίας μίας εκ των συμπεριλαμβανομένων ερευνών από τη μετα-ανάλυση, επηρεάζει τα αποτελέσματα αυτής. Ο βαθμός επίδρασης της κάθε μελέτης βρίσκεται στον άξονα του μεγέθους επίδρασης effect size και καθορίζεται από τη θέση στο διάγραμμα ο συγκριμένος αριθμός.



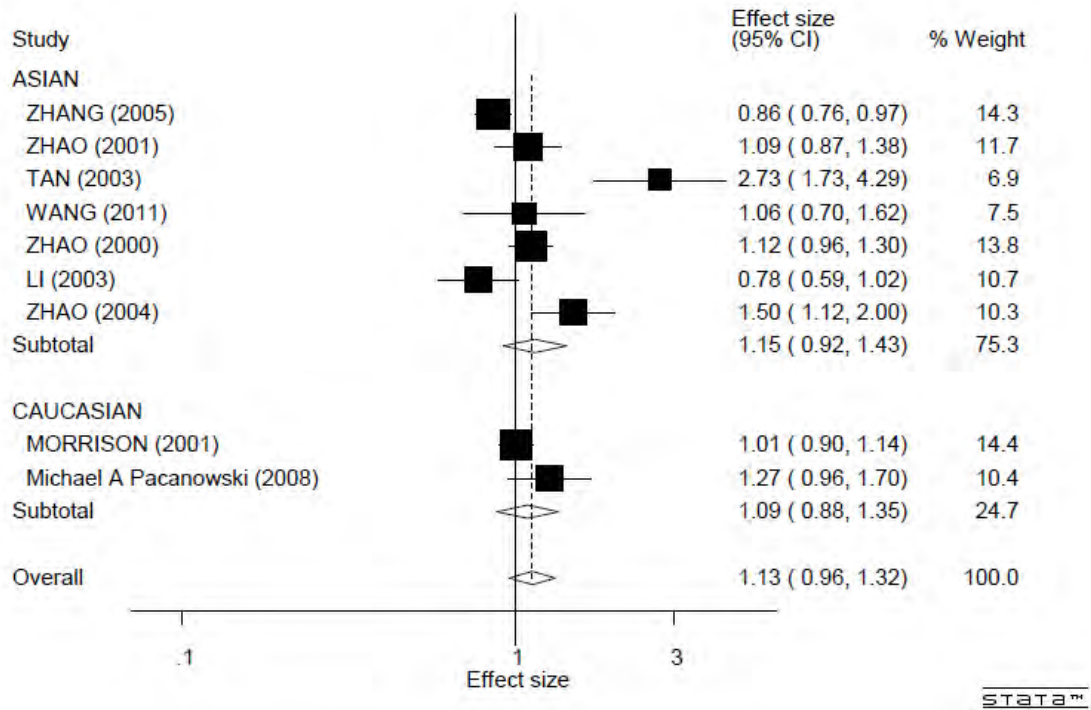
Ακολουθούν με την σειρά, οι μετα-αναλύσεις ανα φυλή για το εγκεφαλικό επεισόδιο, το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας και το επικρατές μοντέλο.

Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι εξής:

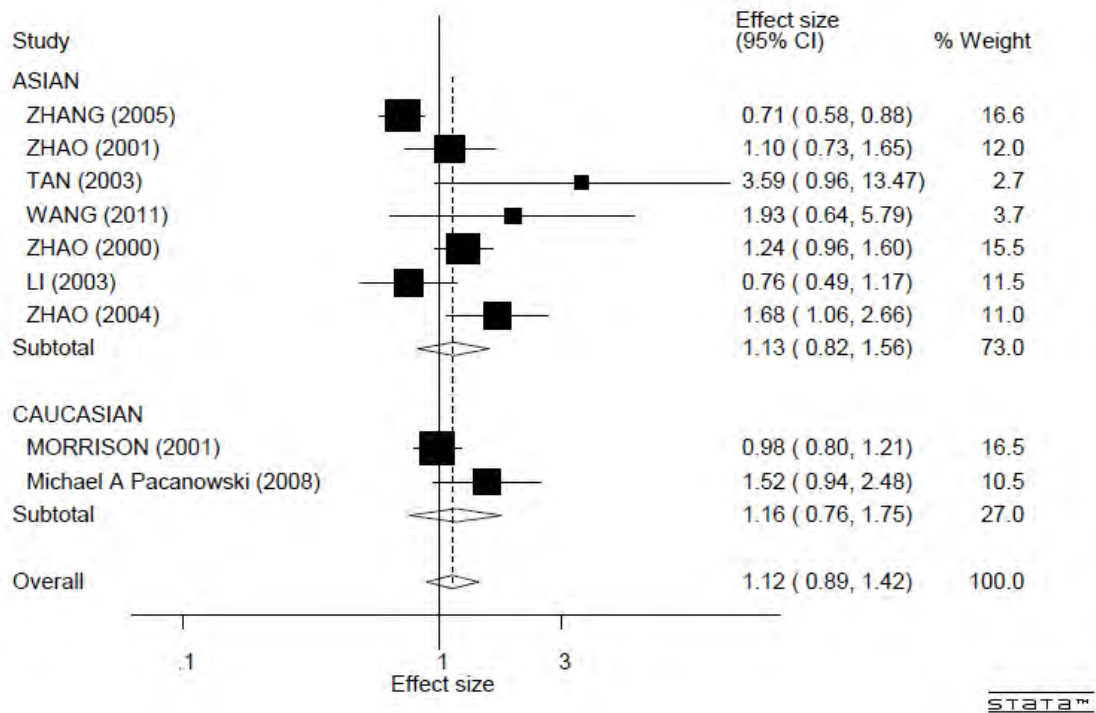
- ```
1. metan oral stdor,eform random by(ethnicity)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```
- ```
2. metan odtt stdtt,eform random by(ethnicity)  
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```
- ```
3. metan oddo stddo,eform random by(ethnicity)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```



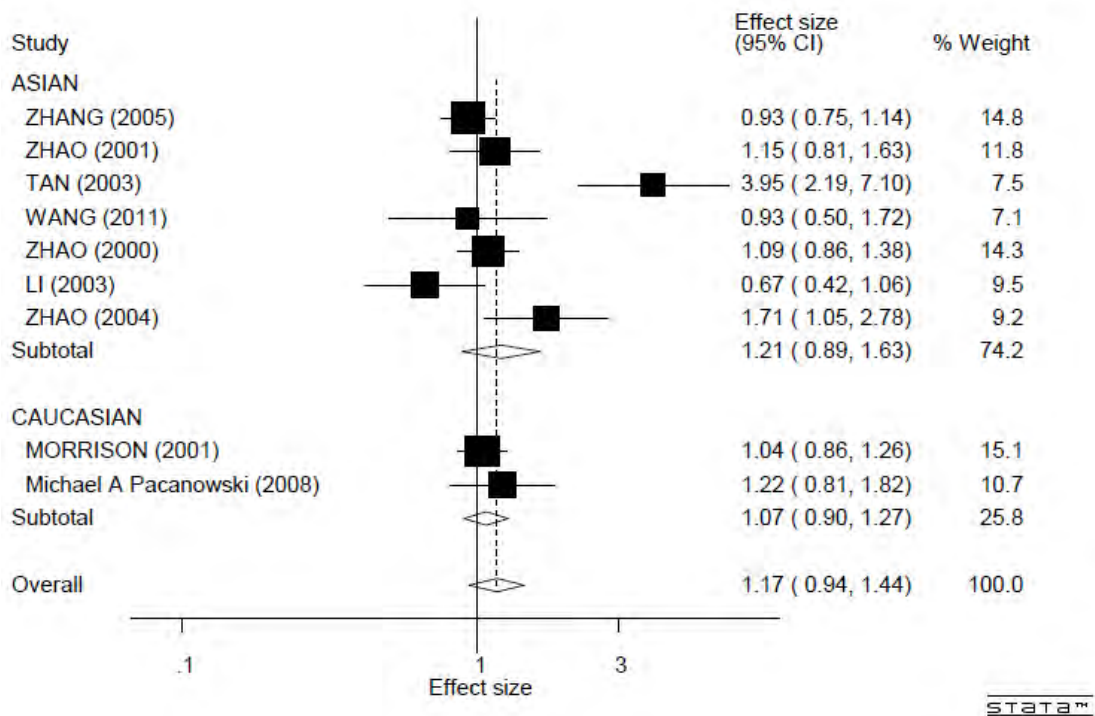
Πρώτα παρουσιάζεται η μετα-ανάλυση ανα φυλή του εγκεφαλικού επεισοδίου τα αποτελέσματα της οποίας έχουμε σχολιάσει και στο κεφάλαιο 3.



Ακολουθεί η μετα-ανάλυση βάση της φυλής και για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.(CC+CT VS TT) Όπως θυμόμαστε, τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν αποδεικνύουν την στατιστικά σημαντική συσχέτιση του εγκεφαλικού επεισοδίου με τον πολυμορφισμό.



Και δε θα μπορούσαμε να παραλείψουμε το γράφημα που προκύπτει για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας βάσει της φυλής. όπως είδαμε και στο κεφάλαιο 3 δεν προκύπτει κάποια ισχυρή στατιστικά σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού και της πάθησης

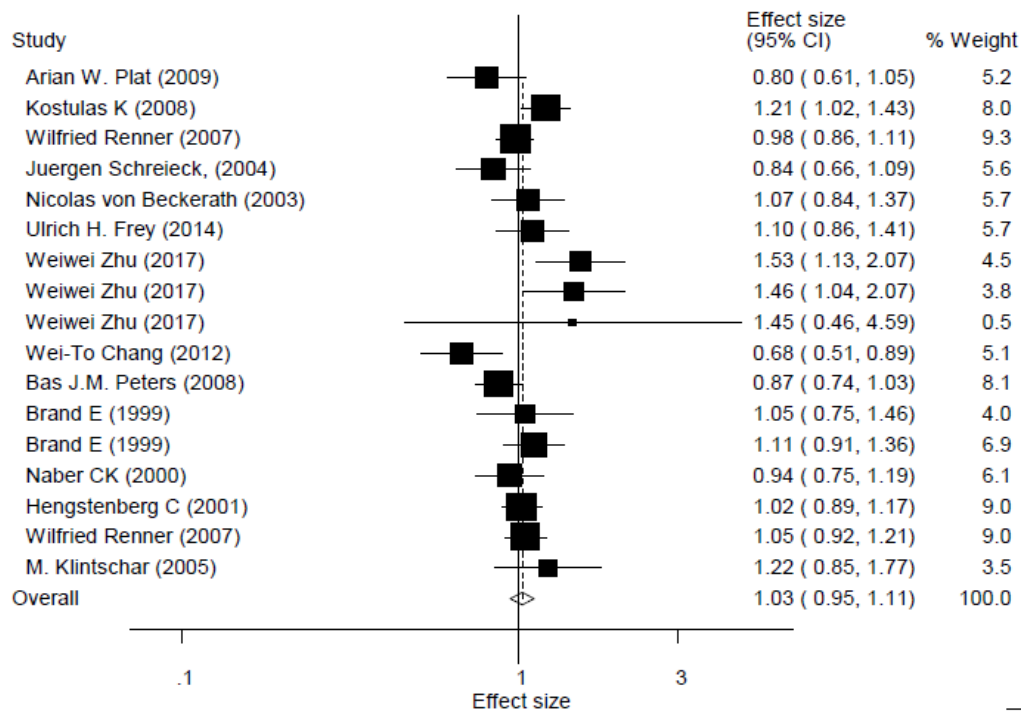


## 6.2 ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Για την μετα-ανάλυση και την εκτέλεση των λοιπών εντολών, όπως και στη παράγραφο 6.1, ακολουθούμε την ίδια πορεία.

- `generate oral=log((b1*a0)/(b0*a1))`
- `replace oral=log(((b1+0.5)*(a0+0.5))/((b0+0.5)*(a1+0.5)))`  
`if b1==0|b0==0|a0==0|a1==0`
- `generate stdor=sqrt(1/b1+1/b0+1/a1+1/a0)`
- `replace`  
`stdor=sqrt(1/(0.5+b1)+1/(0.5+b0)+1/(0.5+a0)+1/(0.5+a1))`  
`if b1==0|b0==0|a0==0|a1==0`
- `metan oral stdor,eform random label(namevar=author,`  
`yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`
- `metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)`
- `metacum oral stdor,eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author)`  
`eform`
- `sort(year)`
- `metatrend oral stdor`
- `metainf oral stdor, random eform label(namevar=author)`

Το γράφημα της μετα-ανάλυσης για τις καρδιαγγειακές παθήσεις παρατίθεται ακριβώς από κατω. Υπενθυμίζουμε πως δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του C825T πολυμορφισμού με αυτές.



Αυτό αποδεικνύεται και από το command window του Stata, από όπου λαμβάνουμε αναλυτικά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης και προκύπτει πως το  $p\text{-value}=0.526$ , δηλαδή ξεπερνά το επίπεδο σημαντικότητας που ορίζει το 0.05.

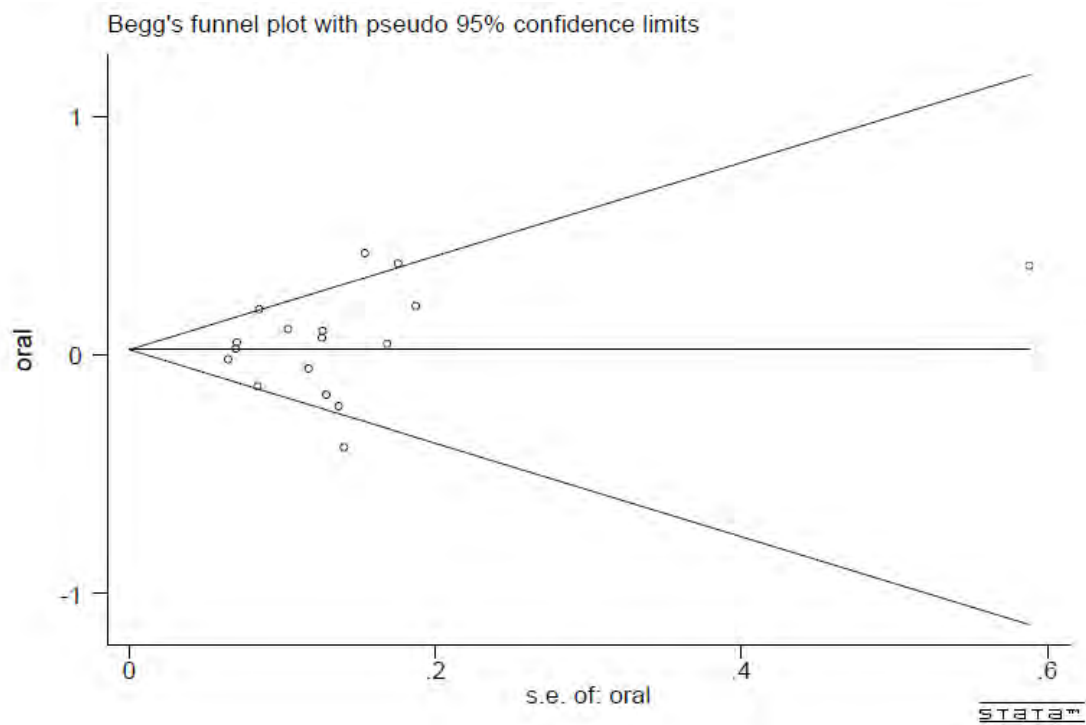
```
. metan oral stdor, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

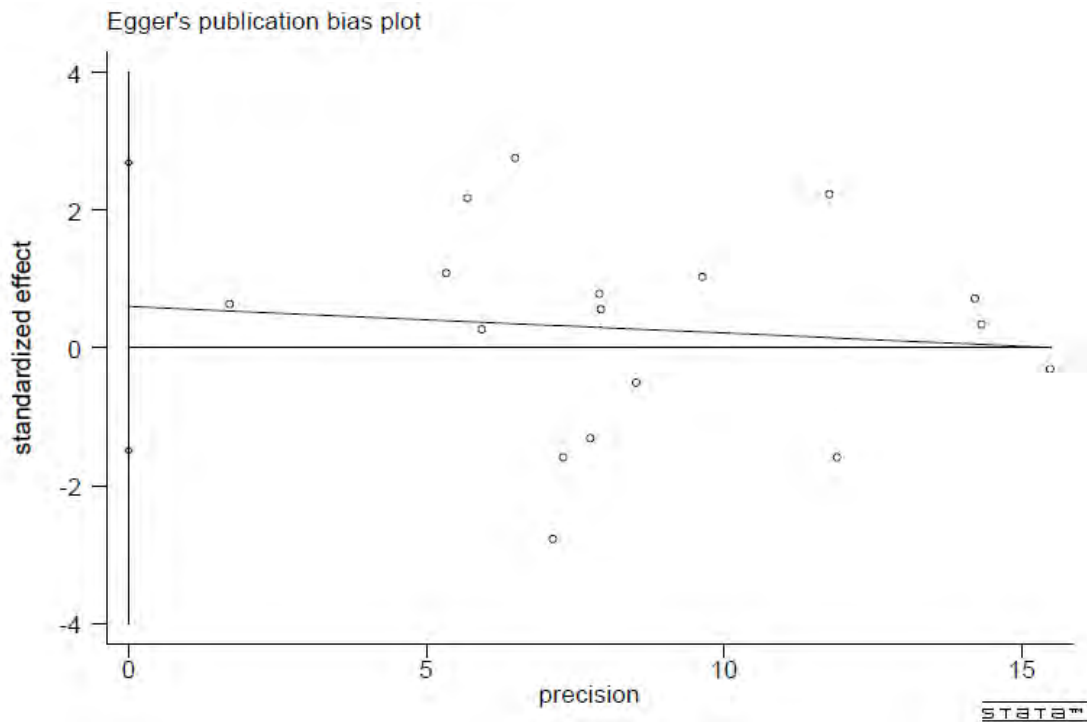
| Study                        | ES    | [95% Conf. Interval] | % Weight |
|------------------------------|-------|----------------------|----------|
| Arian W. Plat (2009)         | 0.804 | 0.615 1.052          | 5.21     |
| Kostulas K (2008)            | 1.208 | 1.023 1.427          | 8.02     |
| Wilfried Renner (2007)       | 0.980 | 0.864 1.113          | 9.34     |
| Juergen Schreieck, (2004)    | 0.844 | 0.656 1.087          | 5.57     |
| Nicolas von Beckerath (2003) | 1.073 | 0.838 1.373          | 5.71     |
| Ulrich H. Frey (2014)        | 1.104 | 0.861 1.414          | 5.69     |
| Weiwei Zhu (2017)            | 1.528 | 1.130 2.066          | 4.53     |
| Weiwei Zhu (2017)            | 1.464 | 1.038 2.066          | 3.81     |
| Weiwei Zhu (2017)            | 1.451 | 0.458 4.595          | 0.48     |
| Wei-To Chang (2012)          | 0.677 | 0.515 0.892          | 5.07     |
| Bas J.M. Peters (2008)       | 0.875 | 0.742 1.032          | 8.07     |
| Brand E (1999)               | 1.046 | 0.752 1.455          | 4.03     |
| Brand E (1999)               | 1.113 | 0.908 1.364          | 6.88     |
| Naber CK (2000)              | 0.942 | 0.749 1.186          | 6.14     |
| Hengstenberg C (2001)        | 1.024 | 0.893 1.174          | 9.00     |
| Wilfried Renner (2007)       | 1.052 | 0.916 1.207          | 8.96     |
| M. Klintschar (2005)         | 1.224 | 0.848 1.768          | 3.48     |
| D+L pooled ES                | 1.027 | 0.947 1.114          | 100.00   |

Heterogeneity chi-squared = 35.69 (d.f. = 16) p = 0.003  
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 55.2%  
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0142

Test of ES=1 : z = 0.63 p = 0.526

Ο έλεγχος της ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης, έδωσε τα ακόλουθα διαγράμματα:





Η ερμηνεία των διαγραμμάτων, όπως και κάθε άλλη φορά έχει να κάνει με το p-value  $p\text{-value}=0.549 > 0.05$ , επομένως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

```
. metabias oral stdor,gr(b)
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 18
 Std. Dev. of Score = 24.28
 Number of Studies = 17
 z = 0.74
 Pr > |z| = 0.458
 z = 0.70 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.484 (continuity corrected)
```

Egger's test

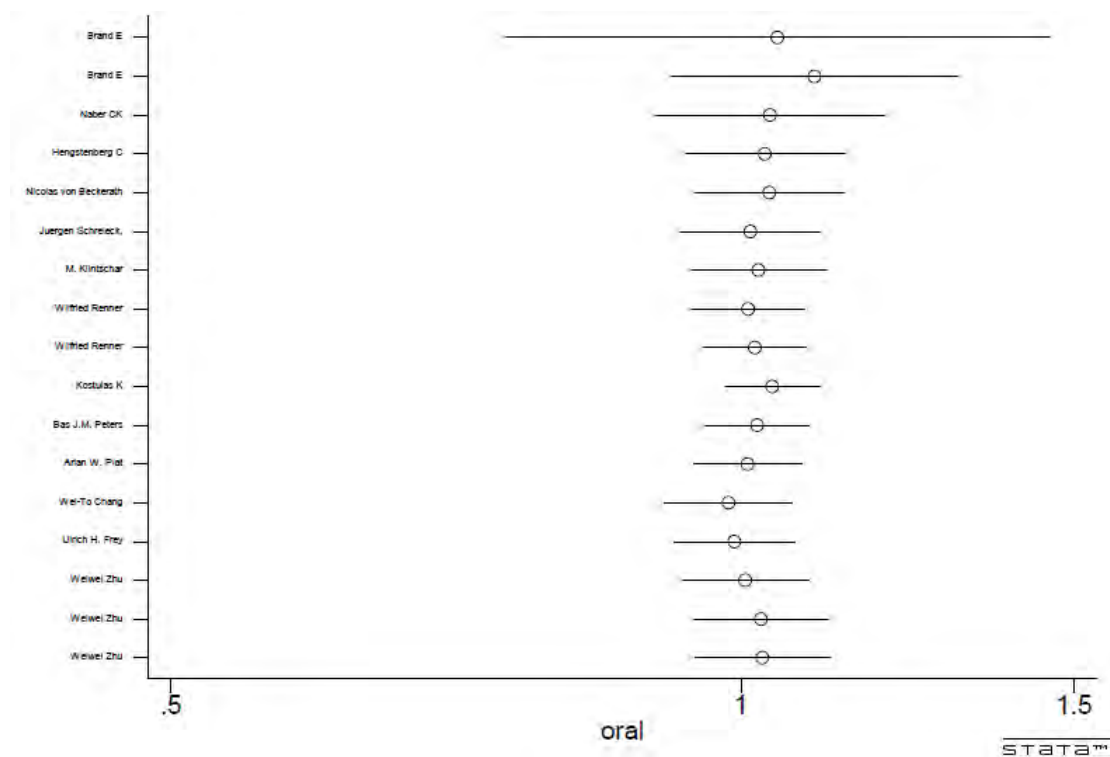
| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | -.0384942 | .1034276  | -0.37 | 0.715 | -.2589448 .1819565   |
| bias    | .6001492  | .9791482  | 0.61  | 0.549 | -1.486856 2.687154   |

Για την εντολή `metareg`, προκειμένου να κατανοήσουμε το βαθμό που τα χαρακτηριστικά των ερευνών μας επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα, προκύπτουν να υπερτερούν και πάλι του  $p$ -value. Λαμβάνουμε τα παρακάτω αποτελέσματα στο `command window`:

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved

|                    | Coef.     | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |
|--------------------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| <code>stdor</code> | .8419557  | .8840414  | 0.95  | 0.341 | -.8907337 2.574645   |
| <code>_cons</code> | -.0683758 | .1104713  | -0.62 | 0.536 | -.2848956 .1481441   |

Η εντολή `metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform:`



Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης της εισαγωγής των ερευνών μια προς μια στη μετα-ανάλυση, διεξάγουμε την μέθοδο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης και αφαιρούμε την πρώτη χρονολογικά μελέτη και βλέπουμε πως τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε δεν καταλήγουν στην διαστρέβλωση των αποτελεσμάτων από την πρώτη έρευνα μιας και δε προκύπτει στατιστικά σημαντικό  $p$ -value για να ισχυριστούμε το αντίθετο:

Number of studies: 17

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |        |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|--------|
| First study        | 1.0459           | 0.790   | 0.7516               | 1.4555 |
| Subsequent studies | 1.0262           | 0.549   | 0.9428               | 1.1171 |
| All Studies        | 1.0267           | 0.526   | 0.9465               | 1.1136 |

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

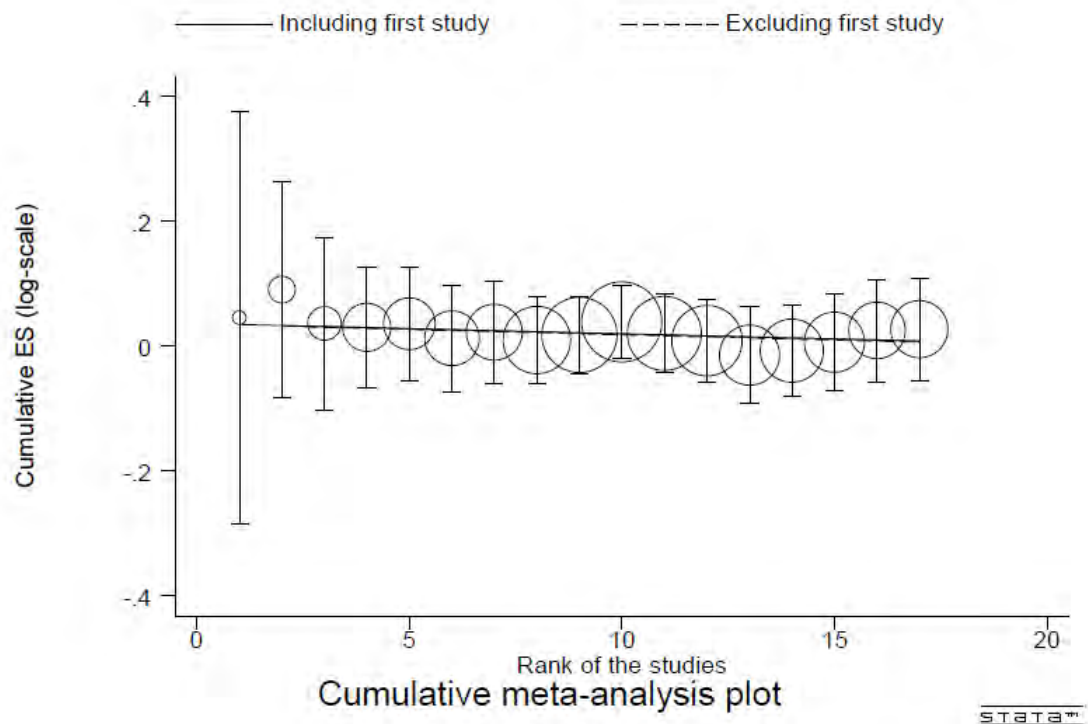
z-value = 0.109

P-value = 0.913

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

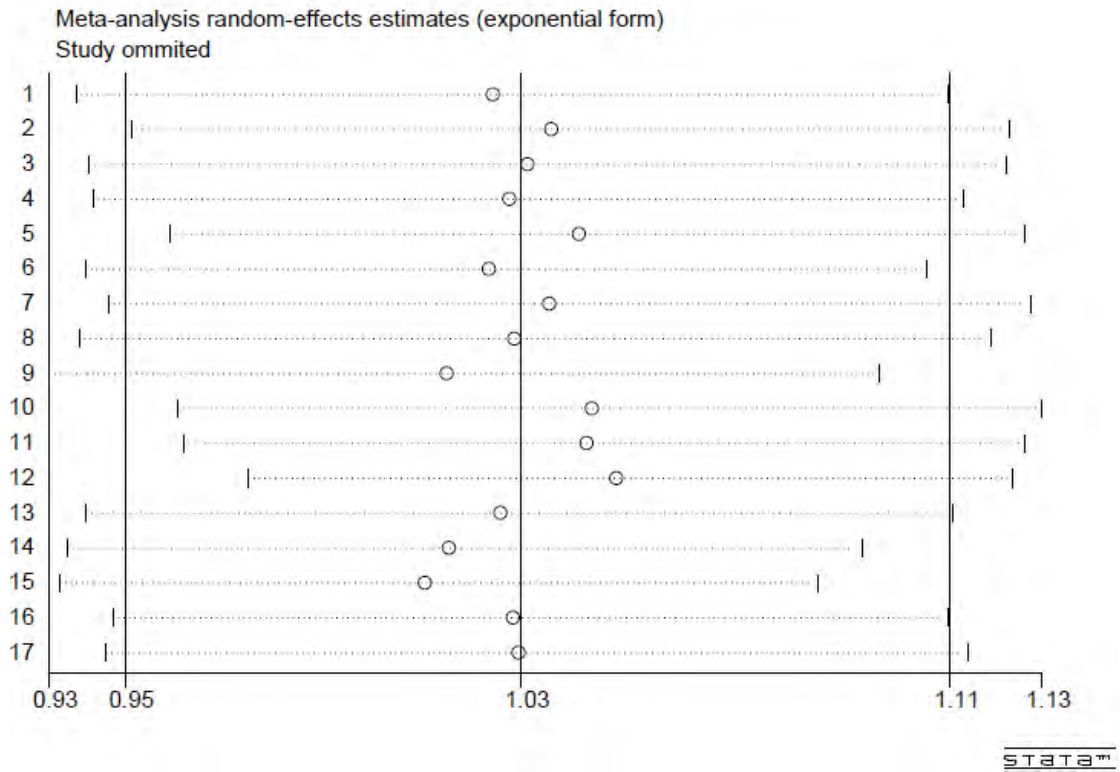
|                       | Coef.    | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] |         | rho   |
|-----------------------|----------|-----------|---------|----------------------|---------|-------|
| Including all studies | -0.00165 | 0.00133   | 0.213   | -0.00426             | 0.00095 | 0.374 |
| Excluding first study | -0.00169 | 0.00143   | 0.238   | -0.00451             | 0.00112 | 0.335 |

Το γράφημα παρακάτω παρουσιάζει τα όσα ήδη αναφέραμε .

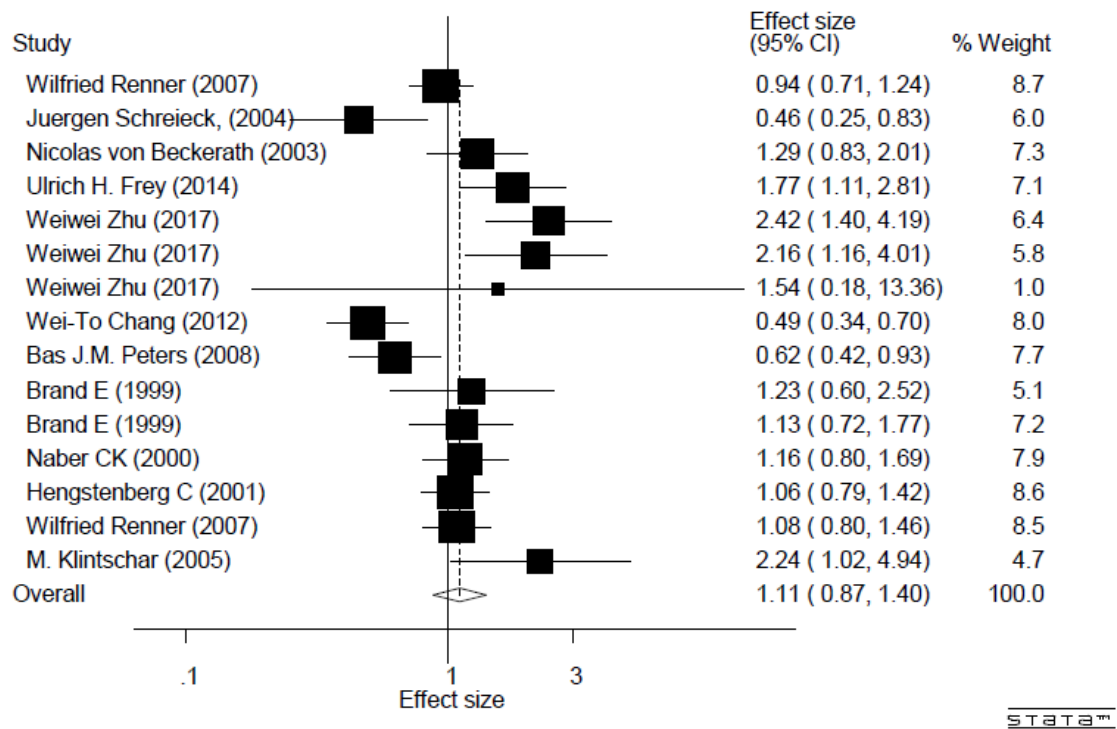




Και τέλος, η εντολή `metainf oral stdor,random eform label(namevar=author)`, για την εξαγωγή μίας – μίας έρευνας και την καλύτερη κατανόηση του αντίκτυπου που έχει η κάθε μία στη τελική διαμόρφωση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης. Οι έρευνες καθορίζονται από το effect size που συνιστά τον άξονα γνωστό κατά πολλούς ως  $\chi^2$ :



Ακολουθούν οι εντολές για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας:



Τόσο από το διάγραμμα πιο πάνω όσο και από τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε από το command window του Stata, το  $p\text{-value}=0.402 > 0.05$ , επομένως δεν υπάρχει θετική συσχέτιση του πολυμορφισμού με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ακολουθούμενοι το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, όπως άλλωστε είδαμε και στο κεφάλαιο 3.

| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] |        | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|--------|----------|
| Wilfried Renner (200 | 0.938 | 0.708                | 1.242  | 8.66     |
| Juergen Schrieck, (  | 0.456 | 0.249                | 0.833  | 5.96     |
| Nicolas von Beckerat | 1.291 | 0.828                | 2.013  | 7.29     |
| Ulrich H. Frey (2014 | 1.767 | 1.110                | 2.814  | 7.11     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 2.423 | 1.401                | 4.190  | 6.41     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 2.159 | 1.162                | 4.011  | 5.84     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.542 | 0.178                | 13.361 | 1.05     |
| Wei-To Chang (2012)  | 0.493 | 0.345                | 0.703  | 8.05     |
| Bas J.M. Peters (200 | 0.624 | 0.418                | 0.931  | 7.67     |
| Brand E (1999)       | 1.233 | 0.604                | 2.518  | 5.15     |
| Brand E (1999)       | 1.125 | 0.715                | 1.770  | 7.21     |

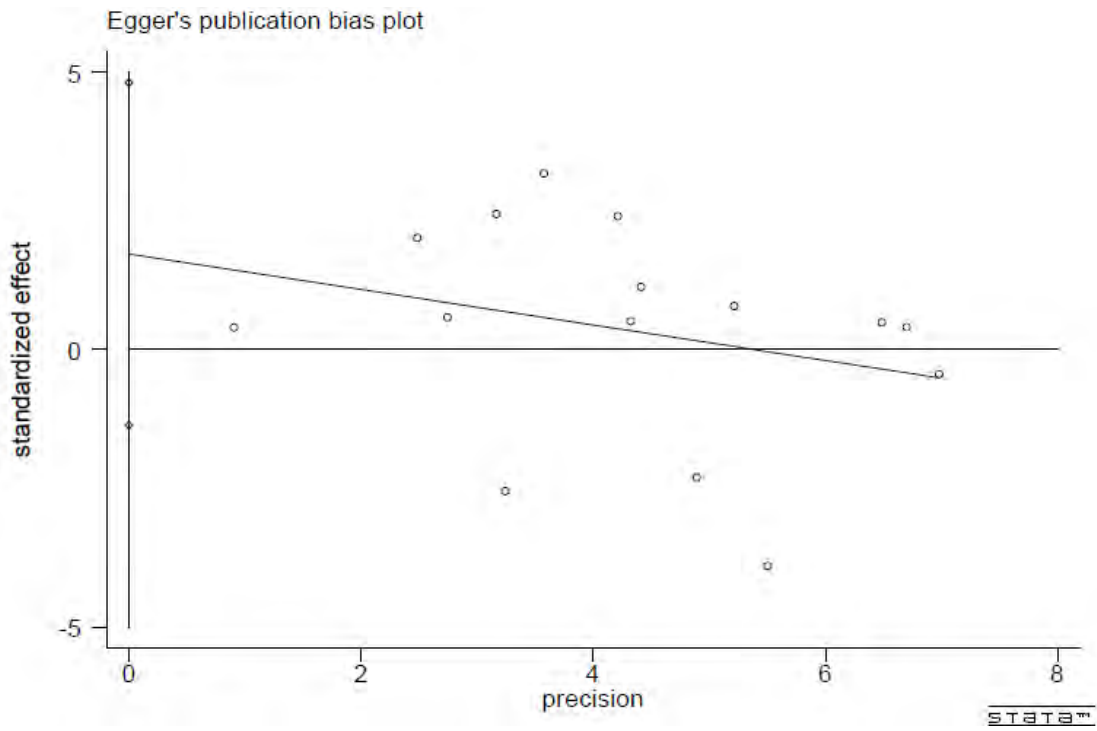
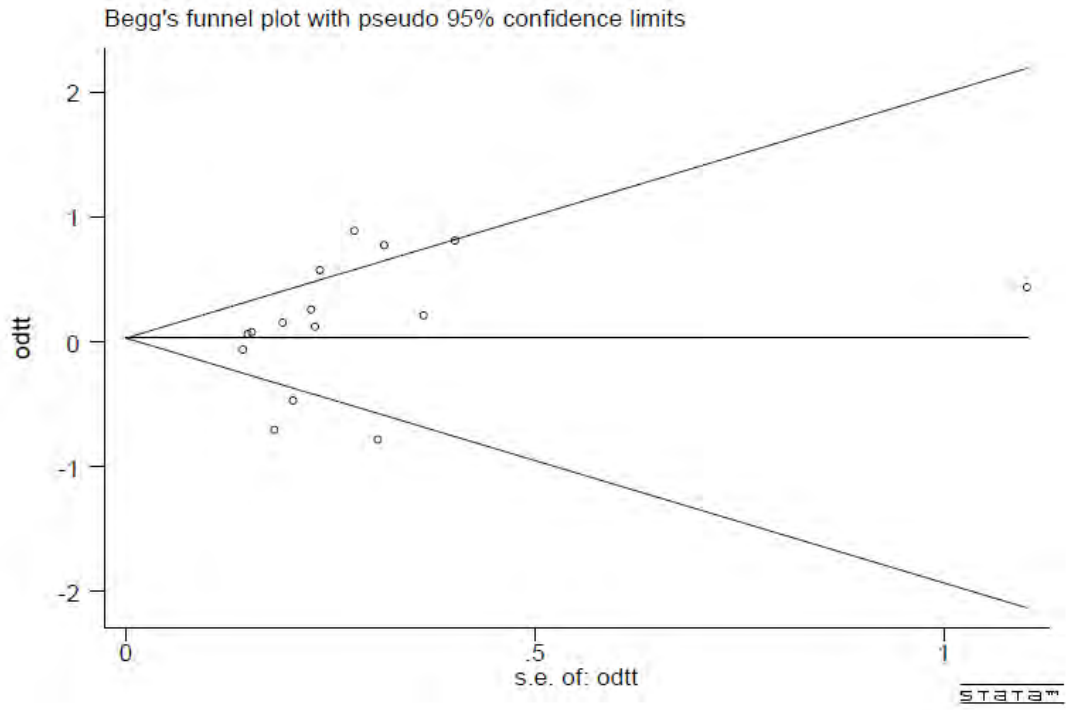
Sunday July 22 22:07:21 2018 Page 2

|                      |       |       |       |        |
|----------------------|-------|-------|-------|--------|
| Naber CK (2000)      | 1.162 | 0.798 | 1.692 | 7.88   |
| Hengstenberg C (2001 | 1.061 | 0.792 | 1.422 | 8.57   |
| Wilfried Renner (200 | 1.077 | 0.796 | 1.457 | 8.49   |
| M. Klintschar (2005) | 2.244 | 1.020 | 4.936 | 4.66   |
| D+L pooled ES        | 1.105 | 0.875 | 1.396 | 100.00 |

Heterogeneity chi-squared = 55.76 (d.f. = 14) p = 0.000  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 74.9%  
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1439

Test of ES=1 : z= 0.84 p = 0.402

Για τον έλεγχο ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης, το  $p\text{-value}=0.250>0.05$ , επομένως δεν προκύπτει η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης όσον αφορά τη μελέτη των καρδιαγγειακών παθήσεων και τη συσχέτισή τους με το πολυμορφισμό C825T, σχετικά με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας:



```
. metabias odtt stdtt,gr(b)
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 35
 Std. Dev. of Score = 20.21
 Number of Studies = 15
 z = 1.73
 Pr > |z| = 0.083
 z = 1.68 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.092 (continuity corrected)
```

Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | -.3192217 | .3085587  | -1.03 | 0.320 | -.9858222            | .3473789 |
| bias    | 1.718935  | 1.427425  | 1.20  | 0.250 | -1.36483             | 4.8027   |

Ο έλεγχος μεταπαλινδρόμησης, προκειμένου να είμαστε σε θέση να καταλάβουμε το κατά πόσο τα χαρακτηριστικά των εκάστοτε ερευνών επηρεάζουν τα αποτελέσματα που δημιουργούνται τελικά, έπειτα δηλαδή από τη διεξαγωγή των μετα-αναλύσεων παρουσιάζουν πως το p-value της ανάλυσης ισούται με  $0.497 > 0.05$ .

```
. metareg odtt stdtt,level(95) wsse(stdtt)
```

```
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .08308235
Iteration 3: tau^2 = .15476918
Iteration 4: tau^2 = .17048899
Iteration 5: tau^2 = .17257232
Iteration 6: tau^2 = .17282526
```

Meta-analysis regression

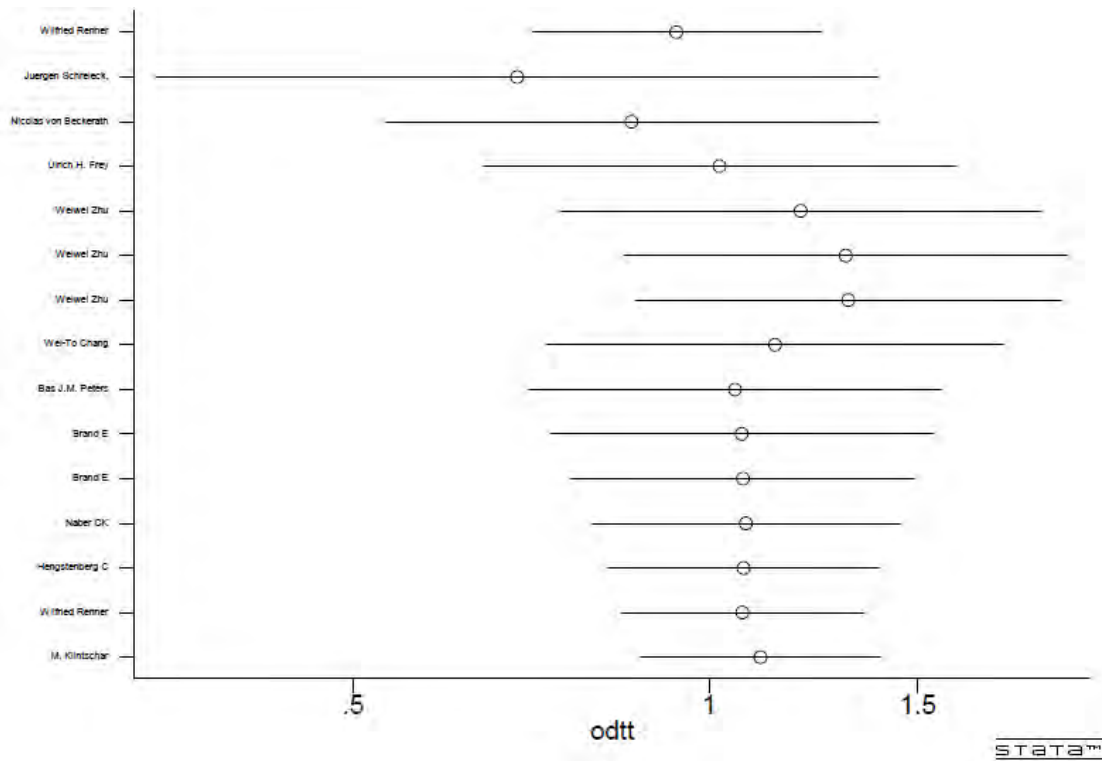
```
No of studies = 15
tau^2 method reml
tau^2 estimate = .1729
```

Successive values of tau^2 differ by less than  $10^{-4}$  :convergence achieved

|       | Coef.     | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
|-------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| stdtt | 1.247431  | 1.070808  | 1.16  | 0.244 | -.8513141            | 3.346176 |
| _cons | -.1951387 | .2871596  | -0.68 | 0.497 | -.7579613            | .3676838 |

Ακολουθεί η εντολή metacum:

Σύμφωνα και με τα δύο διαγράμματα, προκύπτει κάποιες έρευνες να αποκλίνουν από έναν νοητό άξονα και συγκεκριμένα όπως βλέπουμε από την δεύτερη εικόνα, όπου παρατίθενται οι πληροφορίες του παραθυρου εντολών, το p-value δεν είναι στατιστικά σημαντικό, επομένως η πρώτη χρονολογικά έρευνα δεν επηρεάζει με την εξαγωγή της από τη μετα-ανάλυση ή αντίστοιχα με τη παραμονή της τα τελικά αποτελέσματα. Η οποιαδήποτε μεταβλητότητα παρουσιαστεί οφείλεται εν μέρει στα διαφορετικά χαρακτηριστικά μεταξύ των μελετών που τους προσδίδουν την μεταβλητότητα και στα διαφορετικά δείγματα πληθυσμών της εκάστοτε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μετα-ανάλυση.



Για την αθροιστική μετανάλυση και τον έλεγχο διαχρονικής τάσης έχουμε:

Number of studies: 15

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |        |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|--------|
| First study        | 1.1252           | 0.610   | 0.7153               | 1.7701 |
| Subsequent studies | 1.1062           | 0.430   | 0.8607               | 1.4218 |
| All Studies        | 1.1051           | 0.402   | 0.8747               | 1.3963 |

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

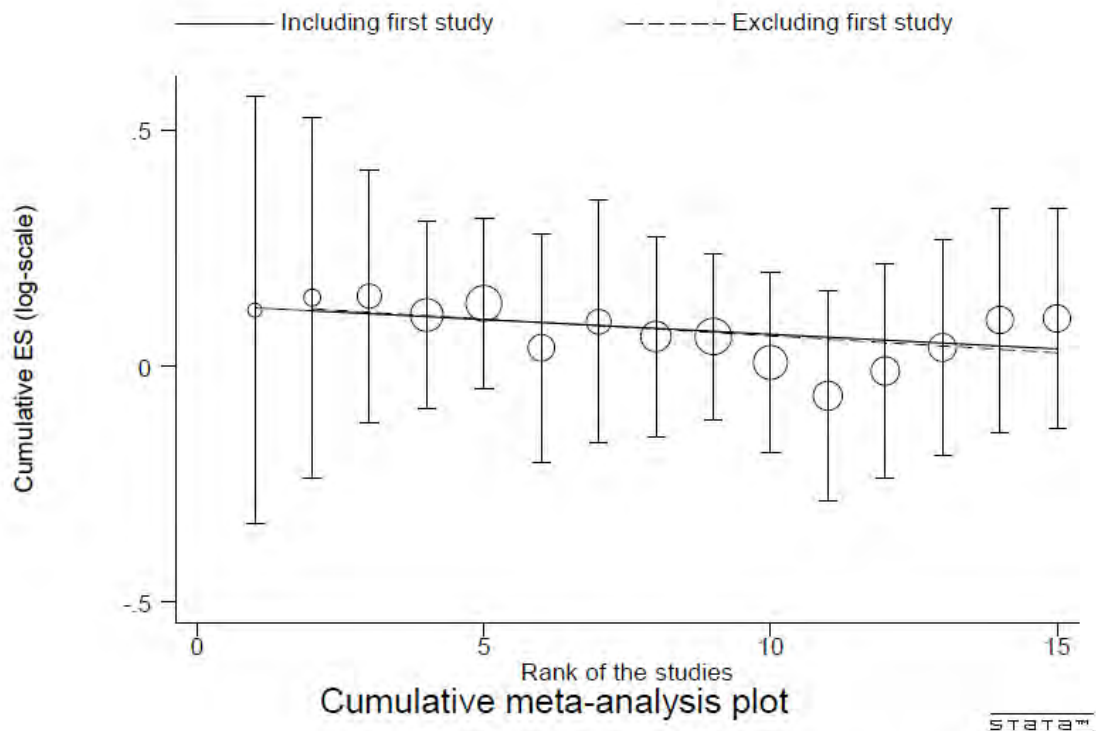
z-value = 0.064

P-value = 0.949

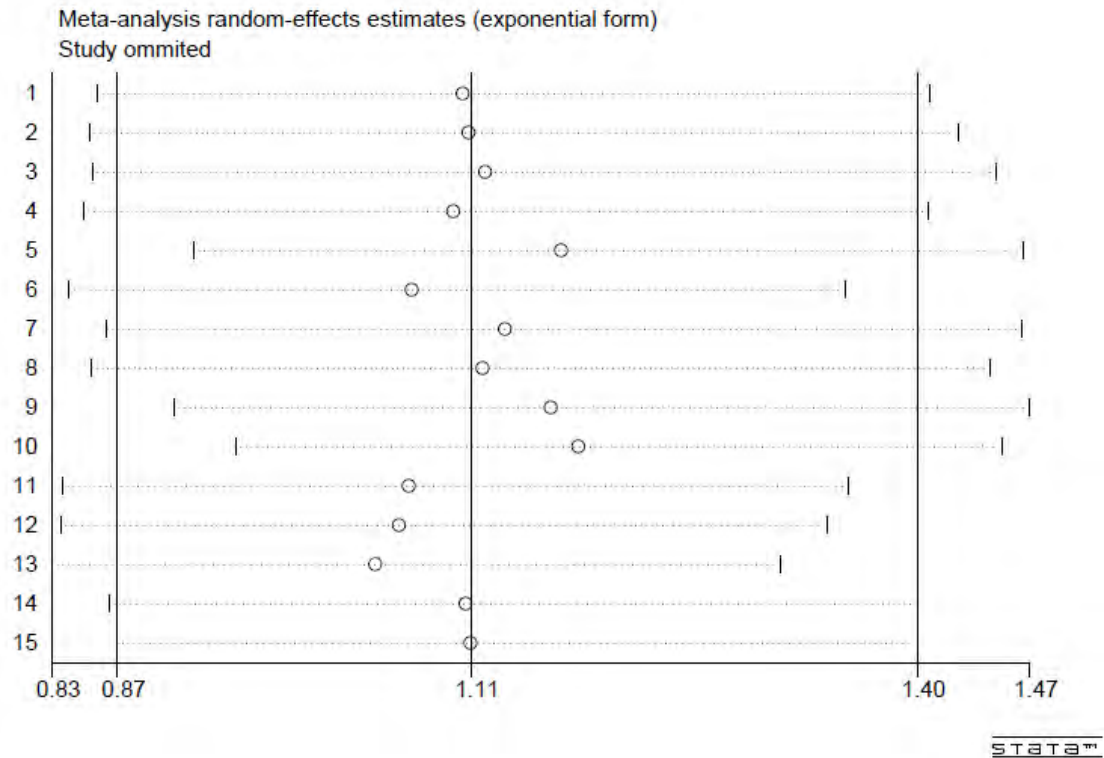
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

|                       | Coef.    | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] |         | rho   |
|-----------------------|----------|-----------|---------|----------------------|---------|-------|
| Including all studies | -0.00621 | 0.00524   | 0.236   | -0.01648             | 0.00407 | 0.547 |
| Excluding first study | -0.00713 | 0.00636   | 0.262   | -0.01959             | 0.00533 | 0.527 |

Γίνεται ξεκάθαρο επομένως, πως με την αφαίρεση της πρώτης μελέτης η κλίση της ευθείας είναι μικρή και η μεταβολή ανεπαίσθητη, όπως φαίνεται παρακάτω.



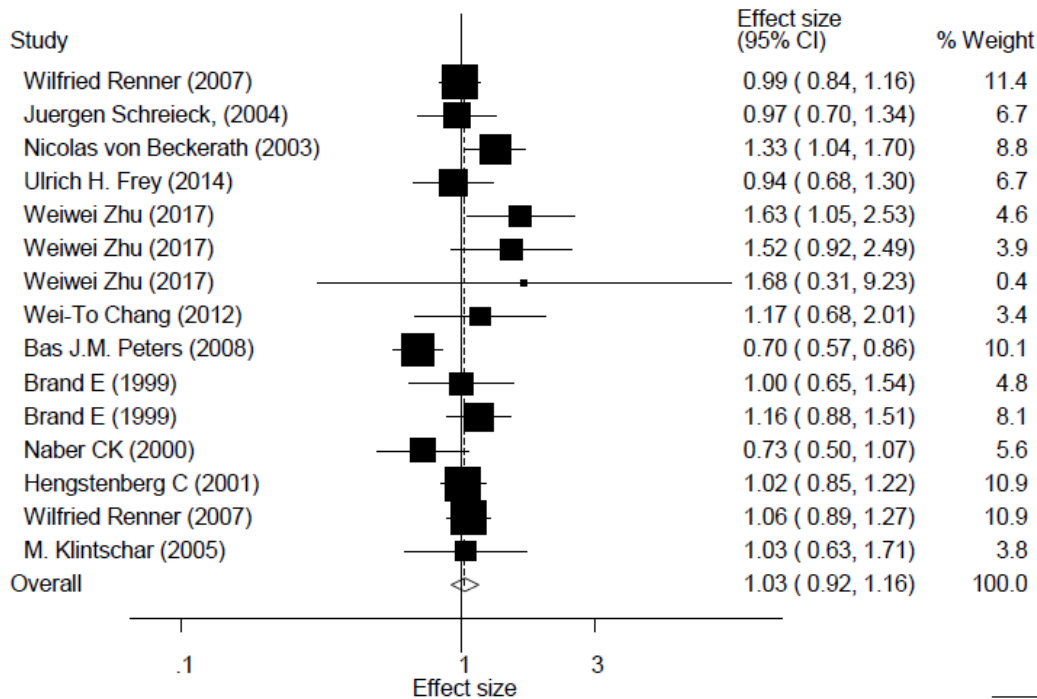
Και τέλος, από την εντολή `metainf`, προκύπτει το μέγεθος που επηρεάζει κάθε μελέτη το τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης έπειτα από την εξαγωγή της από αυτήν. Το effect size είναι το μέγεθος που παρατίθεται στον άξονα  $\chi^2$ :



Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας:

Όπου όπως άλλωστε αναφέραμε και στο κεφάλαιο 3, δεν προκύπτει κάποια στατιστική συσχέτιση του πολυμορφισμού με τις καρδιαγγειακές παθήσεις όσον αφορά το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.





STATA™

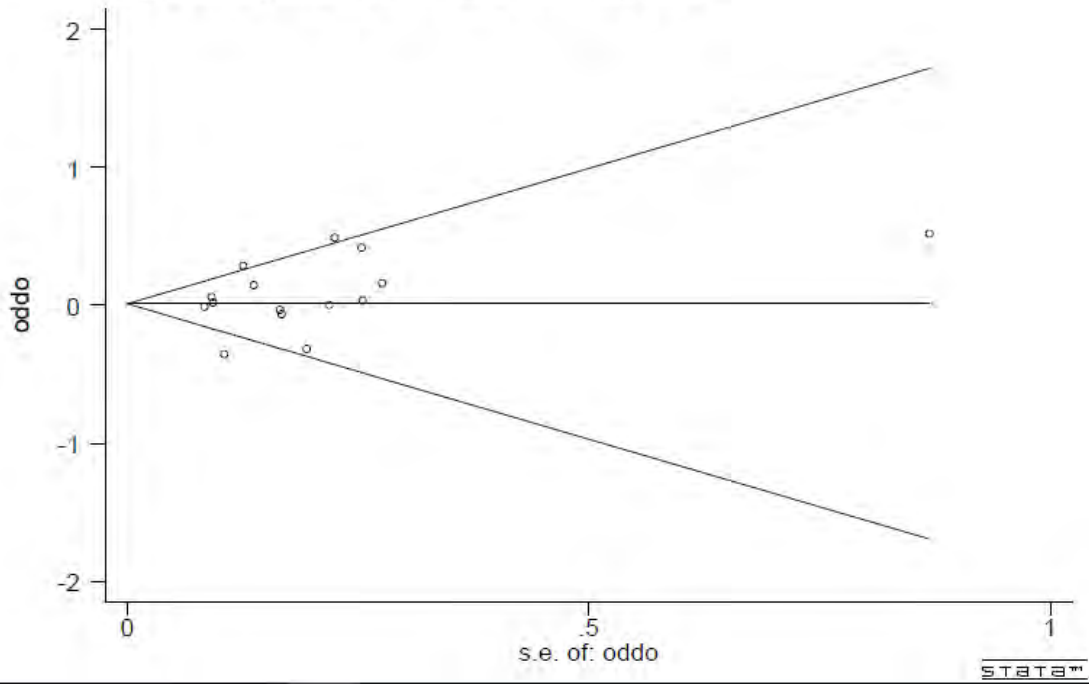
| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] |       | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|-------|----------|
| Wilfried Renner (200 | 0.988 | 0.839                | 1.165 | 11.45    |
| Juergen Schreieck, ( | 0.966 | 0.698                | 1.337 | 6.73     |
| Nicolas von Beckerat | 1.329 | 1.038                | 1.700 | 8.79     |
| Ulrich H. Frey (2014 | 0.937 | 0.675                | 1.301 | 6.65     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.631 | 1.050                | 2.534 | 4.59     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.517 | 0.922                | 2.495 | 3.85     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.679 | 0.306                | 9.227 | 0.43     |
| Wei-To Chang (2012)  | 1.170 | 0.681                | 2.011 | 3.39     |
| Bas J.M. Peters (200 | 0.701 | 0.570                | 0.861 | 10.06    |
| Brand E (1999)       | 0.999 | 0.651                | 1.535 | 4.76     |
| Brand E (1999)       | 1.156 | 0.883                | 1.513 | 8.14     |
| Naber CK (2000)      | 0.729 | 0.498                | 1.067 | 5.57     |
| Hengstenberg C (2001 | 1.019 | 0.850                | 1.222 | 10.85    |
| Wilfried Renner (200 | 1.061 | 0.886                | 1.269 | 10.93    |
| M. Klintschar (2005) | 1.034 | 0.627                | 1.705 | 3.82     |
| D+L pooled ES        | 1.032 | 0.921                | 1.155 | 100.00   |

Sunday July 22 22:37:39 2018 Page 2

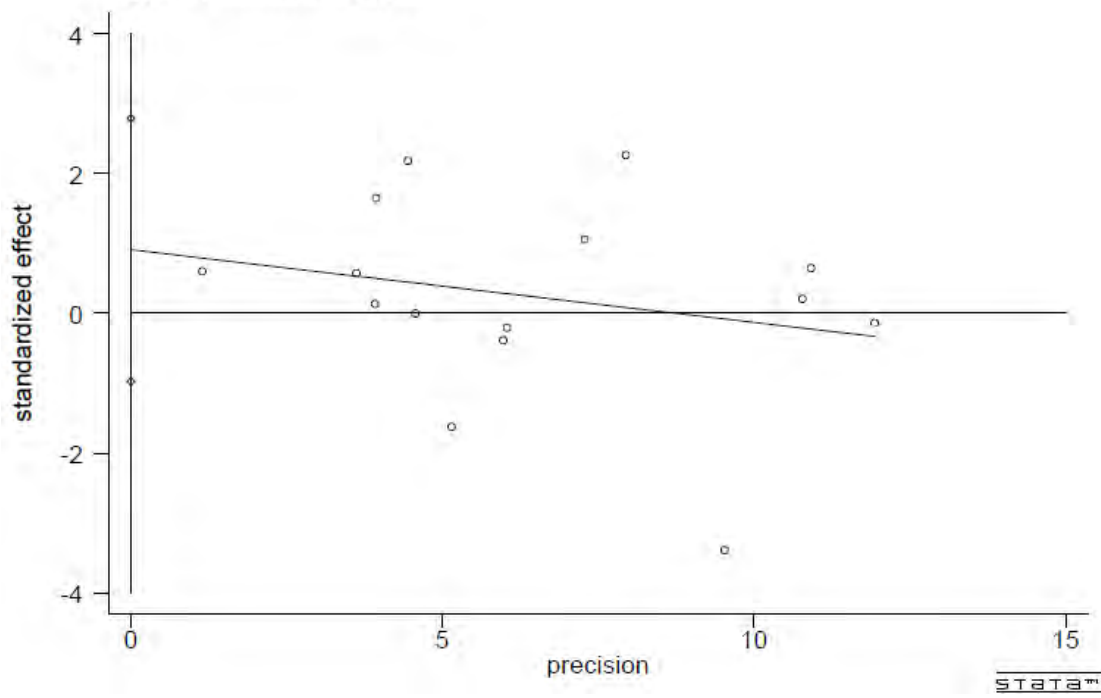
Heterogeneity chi-squared = 29.07 (d.f. = 14) p = 0.010  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 51.8%  
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0221

Ο έλεγχος μεροληψίας έδειξε  $p\text{-value}=0.316>0.05$ , επομένως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Τα αναλυτικά αποτελέσματα, όπως προκύπτουν από το command window, παρατίθενται στη τρίτη κατά σειρά εικόνα:

Begg's funnel plot with pseudo 95% confidence limits



Egger's publication bias plot



```
. metabias oddo stddo,gr(b)
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 17
 Std. Dev. of Score = 20.21
 Number of Studies = 15
 z = 0.84
 Pr > |z| = 0.400
 z = 0.79 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.428 (continuity corrected)
```

Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | -.1038402 | .1215535  | -0.85 | 0.408 | -.3664406            | .1587603 |
| bias    | .9072979  | .8706145  | 1.04  | 0.316 | -.9735503            | 2.788146 |

Ακολουθεί ο έλεγχος μετα-παλινδρόμησης, όπου και πάλι δε διαφαίνεται η ύπαρξη κάποιας σημαντικής διαφοράς των παραμέτρων των ερευνών, μιας και το p-value=0.407. :

```
. metareg oddo stddo,level(95) wsse(stddo)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .017039
Iteration 3: tau^2 = .02383416
Iteration 4: tau^2 = .02414928
```

```
Meta-analysis regression No of studies = 15
 tau^2 method reml
 tau^2 estimate = .0242
```

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved

|       | Coef.     | Std. Err. | z     | P> z  | [95% Conf. Interval] |          |
|-------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| stddo | .9350811  | .7732901  | 1.21  | 0.227 | -.5805396            | 2.450702 |
| _cons | -.1080614 | .1301875  | -0.83 | 0.407 | -.3632242            | .1471015 |

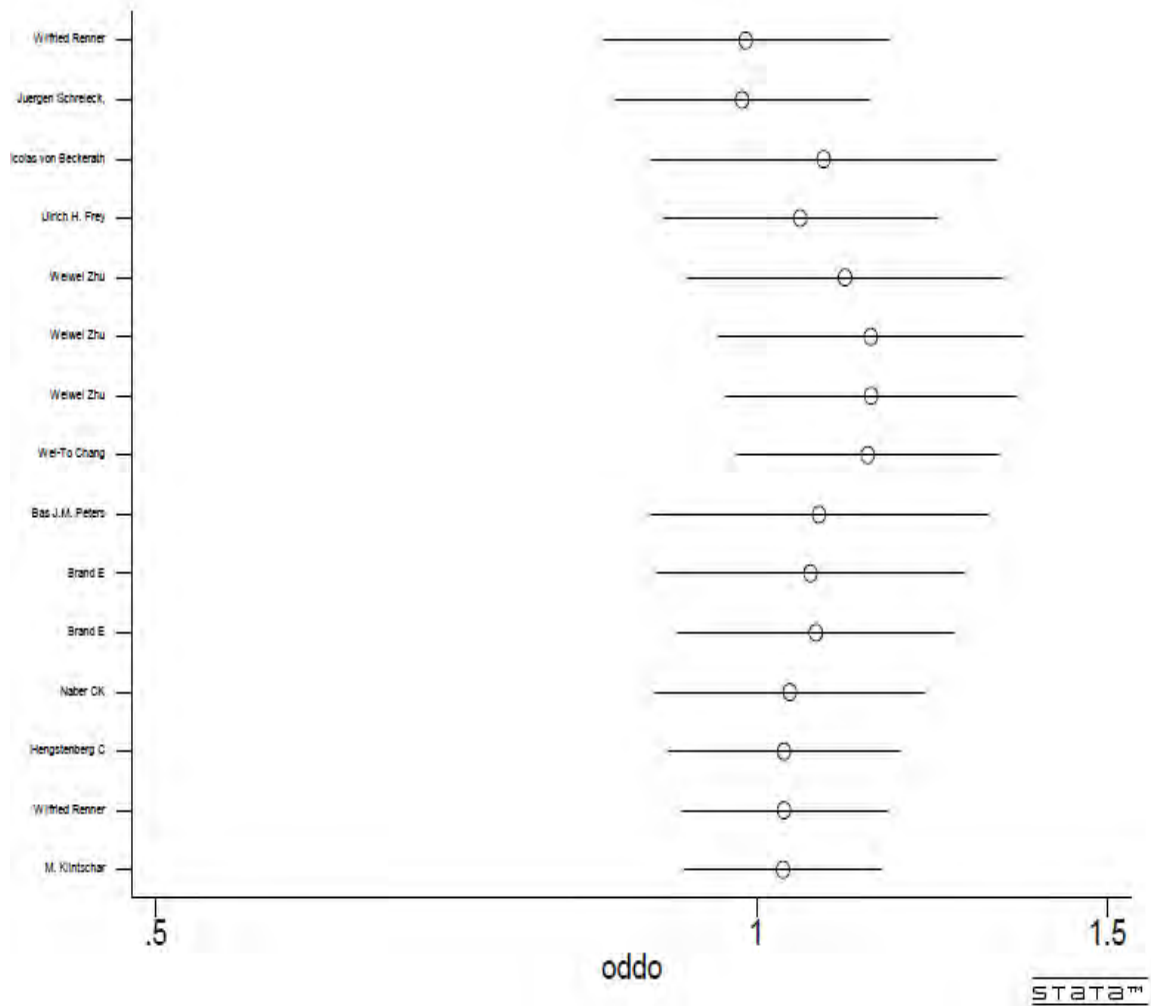
Έπειτα, για τα αποτελέσματα της εντολής metacum, παραθέτουμε έναν πίνακα από τη πληροφορία που μας παρέχει το command window του Stata, για την επιρροή που ασκεί κάθε μελέτη με την εισαγωγή της στη μετα-ανάλυση:

```
. metacum oddo stddo,eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform
```

Cumulative random-effects meta-analysis of 15 studies (exponential form)

| Trial                 | Cumulative estimate | 95% CI |       | z      | P value |
|-----------------------|---------------------|--------|-------|--------|---------|
|                       |                     | Lower  | Upper |        |         |
| Wilfried Renner       | 0.988               | 0.839  | 1.165 | -0.141 | 0.888   |
| Juergen Schrieck,     | 0.984               | 0.850  | 1.139 | -0.220 | 0.826   |
| Nicolas von Beckerath | 1.081               | 0.886  | 1.320 | 0.766  | 0.444   |
| Ulrich H. Frey        | 1.052               | 0.898  | 1.233 | 0.631  | 0.528   |
| Weiwei Zhu            | 1.108               | 0.925  | 1.328 | 1.112  | 0.266   |
| Weiwei Zhu            | 1.141               | 0.958  | 1.360 | 1.478  | 0.140   |
| Weiwei Zhu            | 1.142               | 0.966  | 1.350 | 1.557  | 0.119   |
| Wei-To Chang          | 1.138               | 0.979  | 1.322 | 1.681  | 0.093   |
| Bas J.M. Peters       | 1.075               | 0.885  | 1.306 | 0.730  | 0.465   |
| Brand E               | 1.065               | 0.891  | 1.272 | 0.690  | 0.490   |
| Brand E               | 1.071               | 0.913  | 1.257 | 0.844  | 0.398   |
| Naber CK              | 1.039               | 0.890  | 1.214 | 0.489  | 0.625   |
| Hengstenberg C        | 1.033               | 0.903  | 1.181 | 0.470  | 0.638   |
| Wilfried Renner       | 1.033               | 0.917  | 1.162 | 0.532  | 0.595   |
| M. Klintschar         | 1.032               | 0.921  | 1.155 | 0.539  | 0.590   |

Οι έρευνες φαίνεται να κατανέμονται ομοιόμορφα, με λίγες να ξεφεύγουν κατά μικρό ποσοστό από την υπόλοιπη διαμόρφωση :



Τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το φαινόμενο της διαχρονικής τάσης, δείχνουν πως με την απομάκρυνση της πρώτης χρονολογικά έρευνας από την ανάλυση το p-value μικραίνει, ωστόσο δεν αγγίζει τα επίπεδα σημαντικότητας που μας ενδιαφέρουν για να θεωρήσουμε πως η μελέτη επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα:

Number of studies: 15

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |        |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|--------|
| First study        | 0.9994           | 0.998   | 0.6507               | 1.5350 |
| Subsequent studies | 1.0346           | 0.576   | 0.9183               | 1.1655 |
| All Studies        | 1.0316           | 0.590   | 0.9212               | 1.1552 |

Test for the equality of the ESs (log-scale)

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

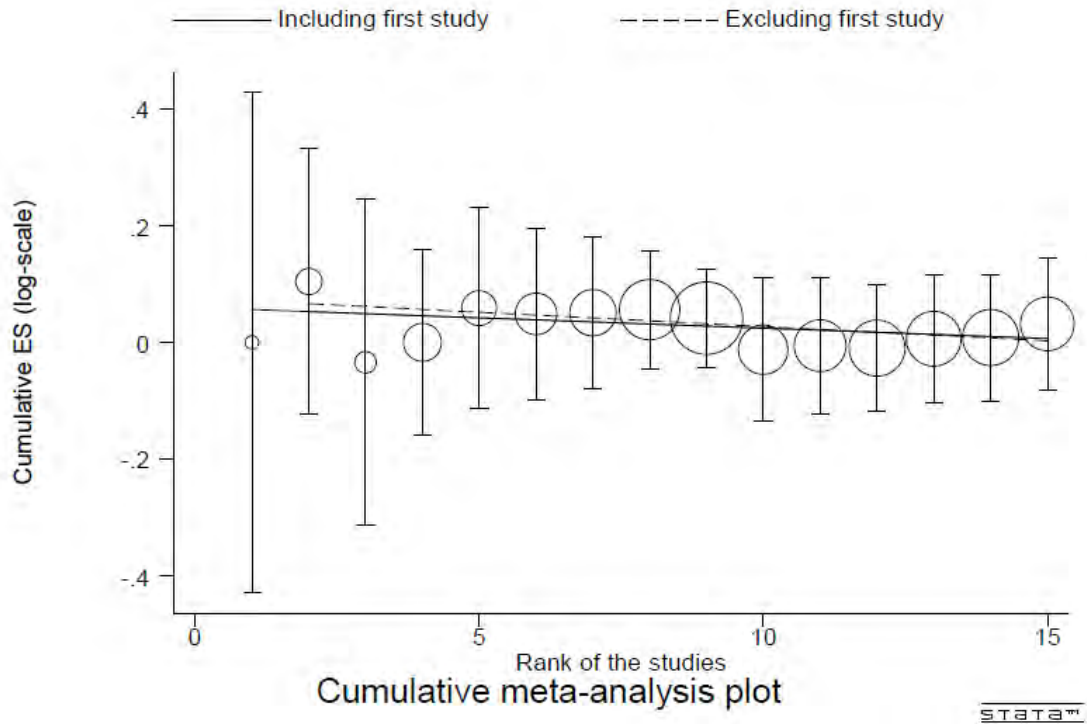
z-value = -0.152

P-value = 0.879

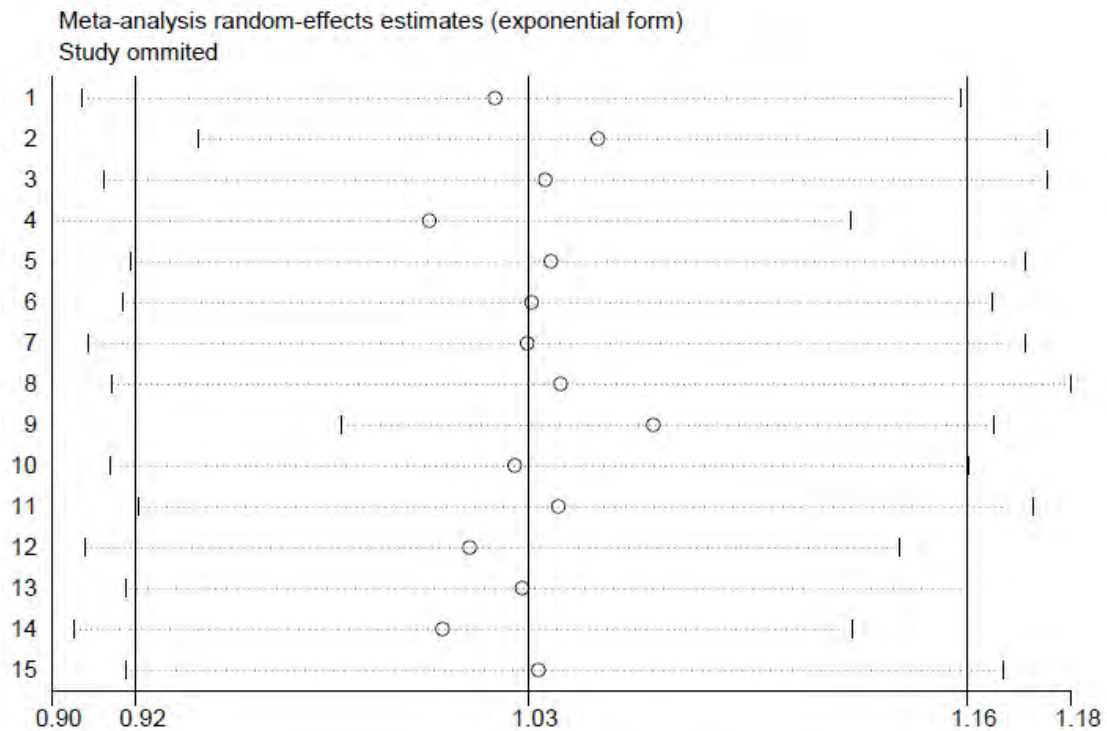
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

|                       | Coef.    | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] |         | rho   |
|-----------------------|----------|-----------|---------|----------------------|---------|-------|
| Including all studies | -0.00355 | 0.00233   | 0.127   | -0.00811             | 0.00102 | 0.229 |
| Excluding first study | -0.00490 | 0.00271   | 0.071   | -0.01021             | 0.00041 | 0.215 |

Όπως φαίνεται και από την παραπάνω εικόνα, επιβεβαιώνεται και στο παρακάτω γράφημα πως η ευθεία έπειτα από την απομάκρυνση της πρώτης κατά χρονολογική σειρά εισαγωγής έρευνας στη μετα-ανάλυση δεν έχει μεγάλη κλίση. Επομένως, τα αποτελέσματά μας δεν αλλάζουν πολύ δίχως αυτήν.

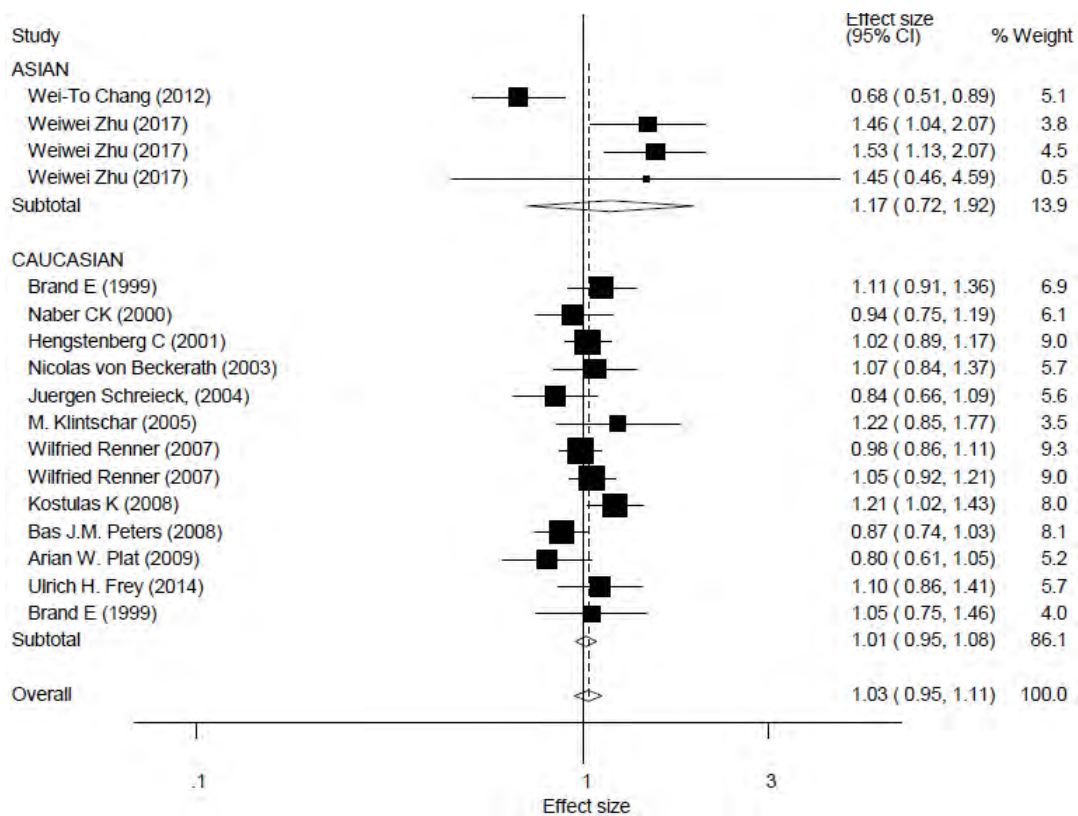


Και τέλος ακολουθεί η εντολή `metainf oddo stdo,random eform label(namevar=author)`, όπου κάνουμε λόγο για αφαιρετική μετα-ανάλυση. Με άλλα λόγια, μας ενδιαφέρει να δούμε το κατά πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματά μας με την αφαίρεση μίας μίας βάση χρονολογικής σειράς των ερευνών που χρησιμοποιήσαμε για την τωρινή μετα-ανάλυση. Η επιρροή που ασκεί στη μετα-ανάλυση, ή διαφορετικά η επίδραση που έχει στα αποτελέσματα αυτής φαίνεται στο effect size που είναι ο άξονας μέτρησης  $\chi^2$  στο παρακάτω γράφημα :



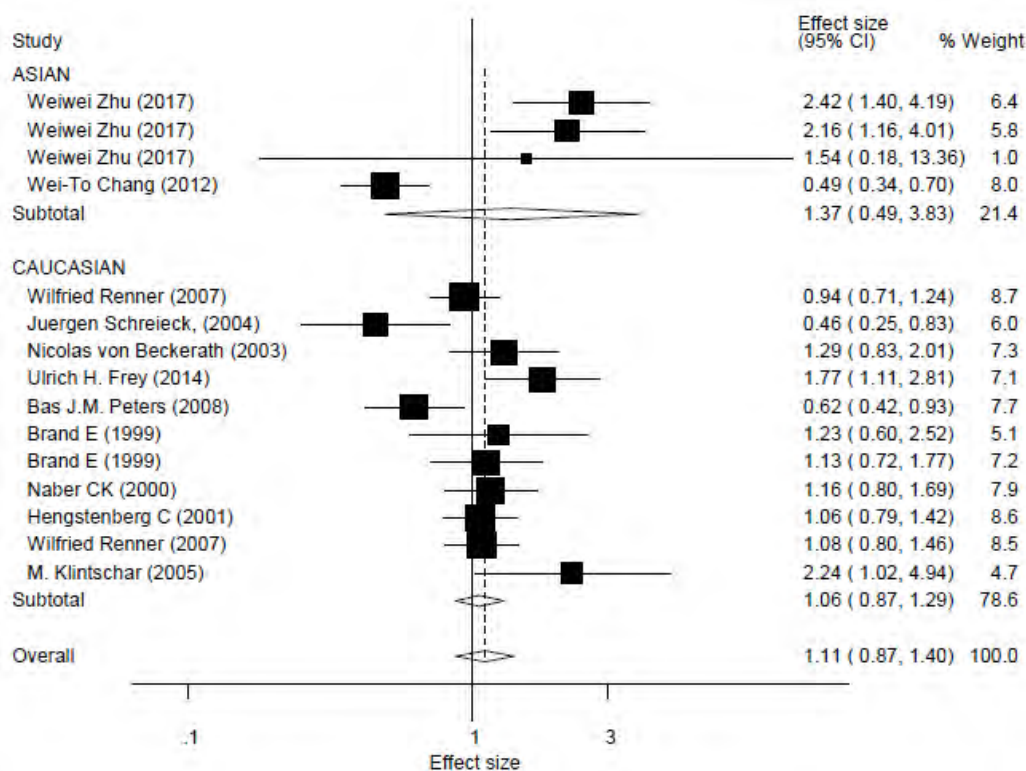
Κλείνοντας, παρατίθενται οι εντολές και τα plots των μετα-αναλύσεων ως προς τη φυλή για τις καρδιαγγειακές ασθένειες, για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας και για το επικρατές μοντέλο, τα οποία παρατίθενται με την ίδια σειρά όπως καταγράφονται οι εντολές :

1. `metan oral stdor,eform random by(ethnicity)  
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`
2. `metan odtt stdtt,eform random by(ethnicity)  
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`
3. `metan oddo stddo,eform random by(ethnicity)  
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

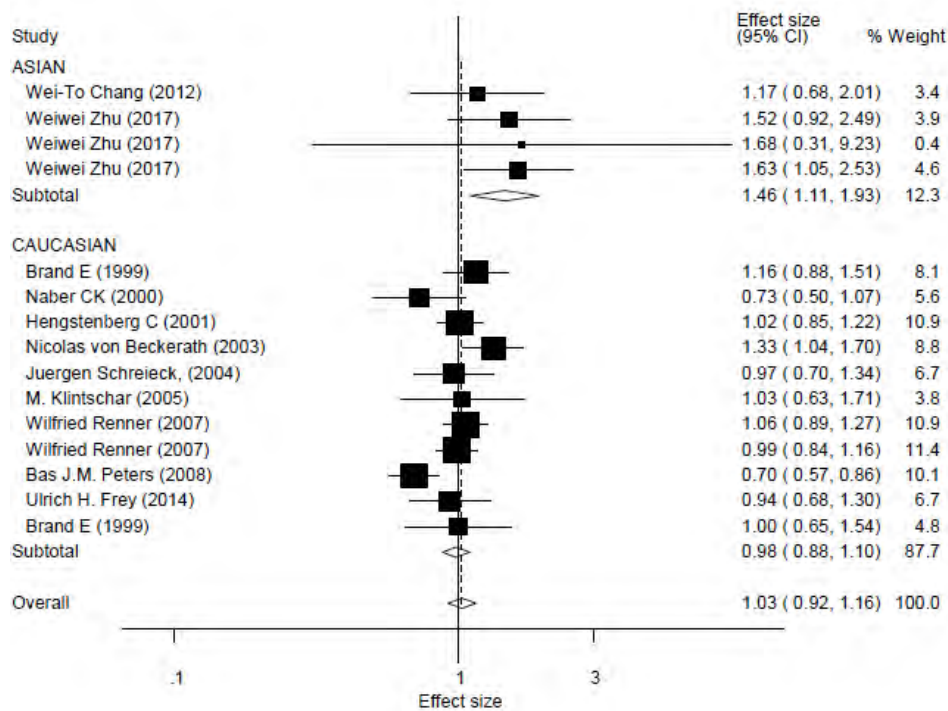


Δεν υπάρχει κάποια στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων από την ανάλυση βάση της φυλής για τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, όπως είδαμε άλλωστε και στο κεφάλαιο 3. Τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις για τη φυλή τονίζουν πως τόσο οι Καυκάσιοι πληθυσμοί, όσο και οι Ασιάτες όταν φέρουν τον πολυμορφισμό, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων από τα άτομα που δεν τον φέρουν, μιάς και το odd's ratio που χρησιμοποιούμε σαν εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης που ασκεί η κάθε μία μελέτη από αυτές στην συνολική εκτίμηση των αποτελεσμάτων, ξεπερνάει τη μονάδα και είναι αντίστοιχα ίσα με 1.013 και 1.174.





Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση βάση της φυλής για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, τονίζουν πως όπως και προηγουμένως, και οι δυο κατηγορίες πληθυσμών έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακές παθήσεις όταν φέρουν τον πολυμορφισμό και όχι όταν επικρατεί το αντίθετο. Οι Ασιάτες παρουσιάζουν μεγαλύτερο odd's ratio από τους Καυκάσιους πληθυσμούς στα αποτελέσματα που παίρνουμε βάση της φυλής με αντίστοιχες τιμές 1.368 και 1.058(=που αντιστοιχεί στους Καυκάσιους).



STATA™

Τέλος, η μετα-ανάλυση των ερευνών που πραγματεύονταν πληροφορίες για τις καρδιαγγειακές παθήσεις βάση του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας υπογραμμίζουν πως οι Καυκάσιοι πληθυσμοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια στιγμή κάποια καρδιαγγειακή πάθηση όταν δεν φέρουν το πολυμορφισμό σε σχέση με αυτούς που τον φέρουν, καθώς το odd's ratio που υπολογίστηκε προκύπτει να είναι μικρότερο της μονάδας και ίσο με 0.984. Τα αποτελέσματα για τους Ασιάτες, όπως έχουμε αναφέρει και παλαιότερα δίνουν OR=1.462, επομένως, πρακτικά, τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια στιγμή μία μορφή καρδιαγγειακών παθήσεων, από ότι τα άτομα που δεν τον φέρουν.



**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΠΟΥ ΔΕ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY -  
WEINBERG**

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ)

### 7.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ .

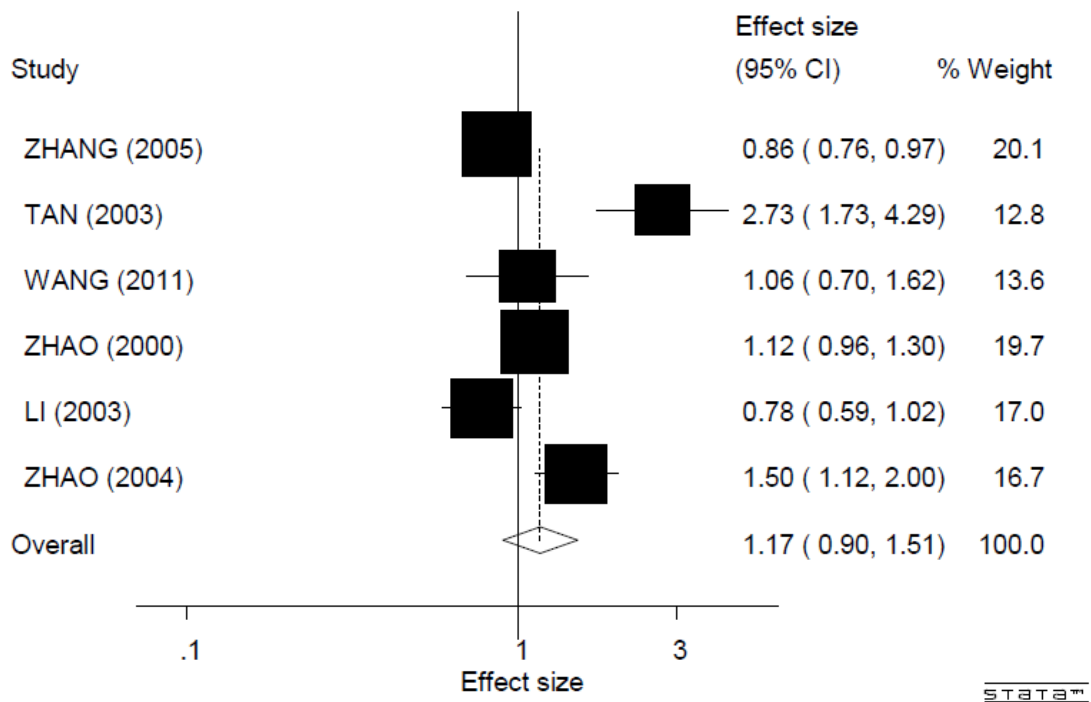
Όπως είναι αναμενόμενο, προκειμένου να καταλήξουμε σε ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα, με όσο το δυνατόν λιγότερα κενά, οφείλουμε να αναρρωτηθούμε, τι θα συνέβαινε εάν αφαιρούσαμε τις έρευνες που δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy – Weinberg από την μετα-ανάλυσή μας ;

Κάνοντας έναν έλεγχο σε όλες τις έρευνες που συμπεριλάβαμε στην παρούσα εργασία καταλήξαμε στα ακόλουθα συμπεράσματα.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 1, που περιλαμβάνει όλες τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση για να το εγκεφαλικό επεισόδιο, οι μελέτες που δε βρίσκονται σε ισορροπία Hardy –Weinberg είναι όσες έχουν τα παρακάτω PMID :

- 11283377
- 23799054(year=2001)
- 18331634

Διεξάγοντας μετα-ανάλυση χωρίς τις παραπάνω έρευνες ακολουθώντας τον ίδιο τρόπο με αυτόν που ακολουθήσαμε στο κεφάλαιο 3, μιας και δε βρίσκονται σε ισορροπία, λαμβάνουμε αποτελέσματα που δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Συγκεκριμένα,



**Εικόνα 7.1:** Παρατίθενται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των ερευνών του εγκεφαλικού επεισοδίου, δίχως τις έρευνες που εξαιρέθηκαν διότι δε βρίσκονταν σε ισορροπία. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν είναι στατιστικά σημαντικά μιας και το p-value που προκύπτει είναι μεγαλύτερο του 0.05.

Πρακτικά, ακόμα και μετά την αφαίρεση των μελετών που δε βρίσκονται σε ισορροπία, βλέπουμε πως δεν αλλάζει η στατιστική ισχύς όσον αφορά τη συσχέτιση του πολυμορφισμού μας με το εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό μαθηματικά ενισχύεται από την εύρεση του  $p\text{-value} = 0.248 > 0.05$ , όπως φαίνεται δηλαδή παρακάτω.

```
. metan logOR stdOR, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

-----+-----
Study | ES [95% Conf. Interval] % Weight
-----+-----
ZHANG (2005) | 0.861 0.761 0.974 20.11
TAN (2003) | 2.726 1.732 4.289 12.84
WANG (2011) | 1.065 0.700 1.619 13.61
ZHAO (2000) | 1.116 0.961 1.297 19.69
LI (2003) | 0.777 0.590 1.023 17.05
ZHAO (2004) | 1.496 1.121 1.998 16.71
-----+-----
D+L pooled ES | 1.166 0.899 1.512 100.00
-----+-----

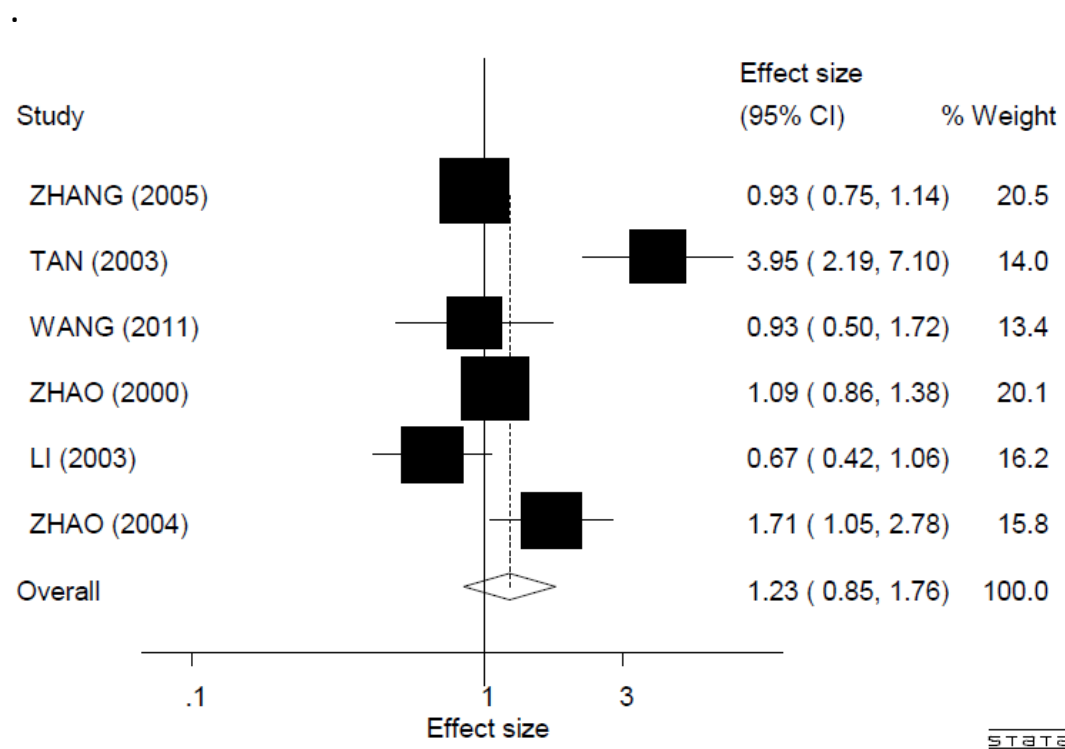
Heterogeneity: chi-squared = 37.24 (d.f. = 5) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 86.6%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0836

Test of ES=1 : z= 1.15 p = 0.248
```

**Εικόνα 7.1<sup>α</sup> :** Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης της εικόνας 7.1 από το παράθυρο εντολών. Το p-value της μετα-ανάλυσης δεν είναι στατιστικά σημαντικό καθώς ισούται με 0.248.

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση για το επικρατές και το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

Και πάλι τα αποτελέσματά μας για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, δεν έχουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού με το εγκεφαλικό επεισόδιο. Το p-value που παρατίθεται λίγο πιο κάτω ισούται με  $0.272 > 0.05$ .



**Εικόνα 7.2 :** Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης για το εγκεφαλικό επεισόδιο, όσον αφορά το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι στατιστικά σημαντικά καθώς το p-value που προκύπτει είναι μεγαλύτερο του 0.05

```
. metan oddo stddo,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

| Study         | ES    | [95% Conf. Interval] |       | % Weight |
|---------------|-------|----------------------|-------|----------|
| ZHANG (2005)  | 0.929 | 0.754                | 1.144 | 20.49    |
| TAN (2003)    | 3.946 | 2.193                | 7.103 | 13.96    |
| WANG (2011)   | 0.929 | 0.501                | 1.724 | 13.43    |
| ZHAO (2000)   | 1.092 | 0.864                | 1.380 | 20.14    |
| LI (2003)     | 0.667 | 0.419                | 1.061 | 16.17    |
| ZHAO (2004)   | 1.711 | 1.055                | 2.776 | 15.81    |
| D+L pooled ES | 1.226 | 0.852                | 1.763 | 100.00   |

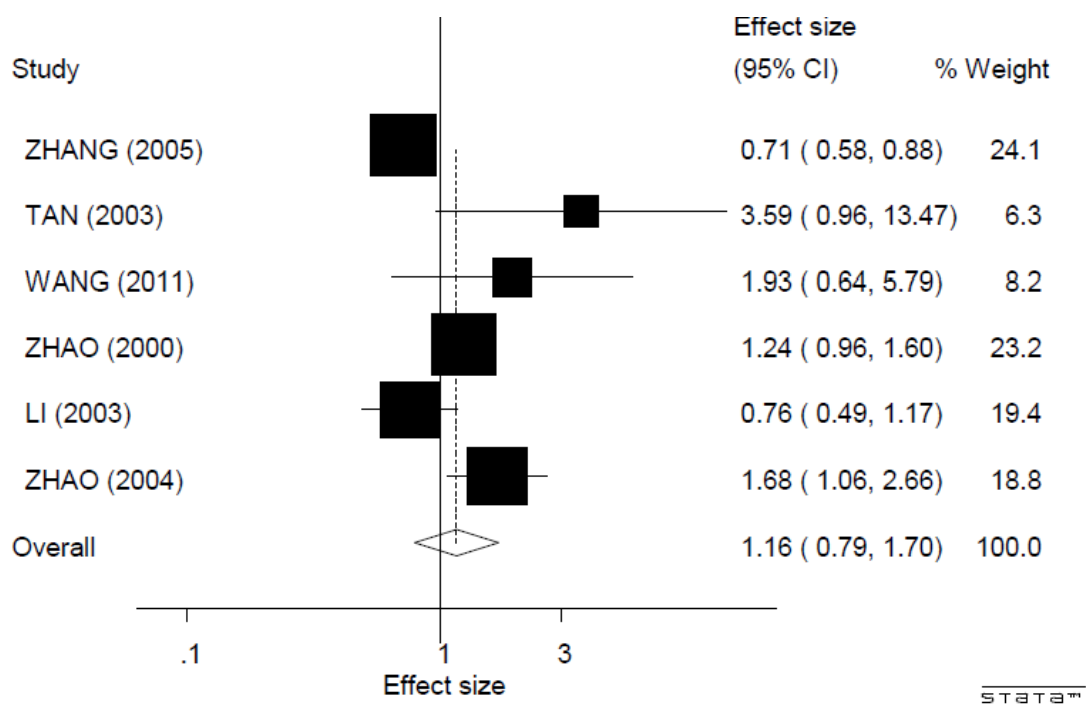
```
Heterogeneity chi-squared = 28.54 (d.f. = 5) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 82.5%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1565
```

```
Test of ES=1 : z= 1.10 p = 0.272
```

**Εικόνα 7.2 α):** αποτελέσματα από το παράθυρο εντολών για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, όσον αφορά την μετα-ανάλυση των ερευνών που σχετίζονταν με το εγκεφαλικό επεισόδιο, αφαιρώντας τις μελέτες που δε βρίσκονταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg.



Στην ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την αφαίρεση των μελετών που δε βρίσκονται σε ισορροπία ακολουθούν όμοια περίπου δομή. Το  $p\text{-value}=0.448>0.05$ .



**Εικόνα 7.3 :** αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνών που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο, αφαιρώντας τις μελέτες που δε βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι στατιστικά σημαντικά.

```
. metan odtt stdtt, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

| Study         | ES    | [95% Conf. Interval] |        | % Weight |
|---------------|-------|----------------------|--------|----------|
| ZHANG (2005)  | 0.715 | 0.583                | 0.877  | 24.07    |
| TAN (2003)    | 3.593 | 0.958                | 13.472 | 6.31     |
| WANG (2011)   | 1.926 | 0.641                | 5.788  | 8.22     |
| ZHAO (2000)   | 1.241 | 0.961                | 1.602  | 23.17    |
| LI (2003)     | 0.758 | 0.492                | 1.169  | 19.41    |
| ZHAO (2004)   | 1.681 | 1.062                | 2.661  | 18.82    |
| D+L pooled ES | 1.159 | 0.791                | 1.699  | 100.00   |

Heterogeneity chi-squared = 24.09 (d.f. = 5) p = 0.000  
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 79.2%  
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1470

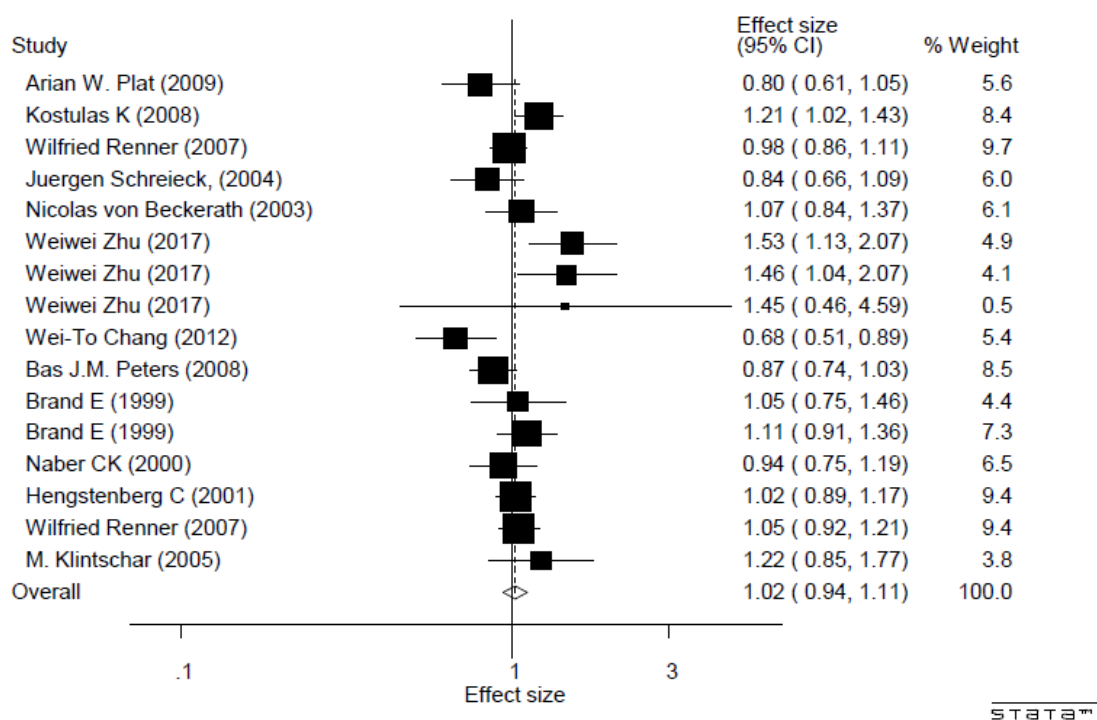
Test of ES=1 : z= 0.76 p = 0.448

**Εικόνα 7.3<sup>α</sup> :** αποτελέσματα από το παράθυρο εντολών της μετα-ανάλυσης της εικόνας 7.3. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι στατιστικά σημαντικά μιας και το  $p\text{-value}$  της μετα-ανάλυσης ισούται με  $0.448>0.05$ .

Όσον αφορά τις 19 μελέτες που διαχωρίσαμε έπειτα από την εισαγωγή ενός συγκεκριμένου query που αναγράφηκε στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο, ελέγξαμε την ύπαρξη ισορροπίας Hardy-Weinberg, σε κάθε μία από αυτές, όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και βρήκαμε πως οι μελέτες με PMID:

- 17663734
- 25463071

δεν βρίσκονται σε ισορροπία. Κατά συνέπεια, όπως και προηγουμένως, εκτελέσαμε τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης για τις υπόλοιπες έρευνες εξαιρώντας αυτές που δε βρίσκονται σε ισορροπία. Ακολουθεί η μετα-ανάλυση όλων των ερευνών των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπου το  $p\text{-value} = 0.609 > 0.05$  που ορίζει το επίπεδο σημαντικότητας των αποτελεσμάτων.



**Εικόνα 7.4 :** αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνών καρδιακών ασθενειών έπειτα από την αφαίρεση των ερευνών που δε βρίσκονται σε ισορροπία. Το  $p\text{-value}$  της μετα-ανάλυσης δεν είναι στατιστικά σημαντικό, όπως βλέπουμε και στο διάγραμμα καθώς το confidence interval περιλαμβάνει την μονάδα.

```
;
. metan logOR stdOR, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

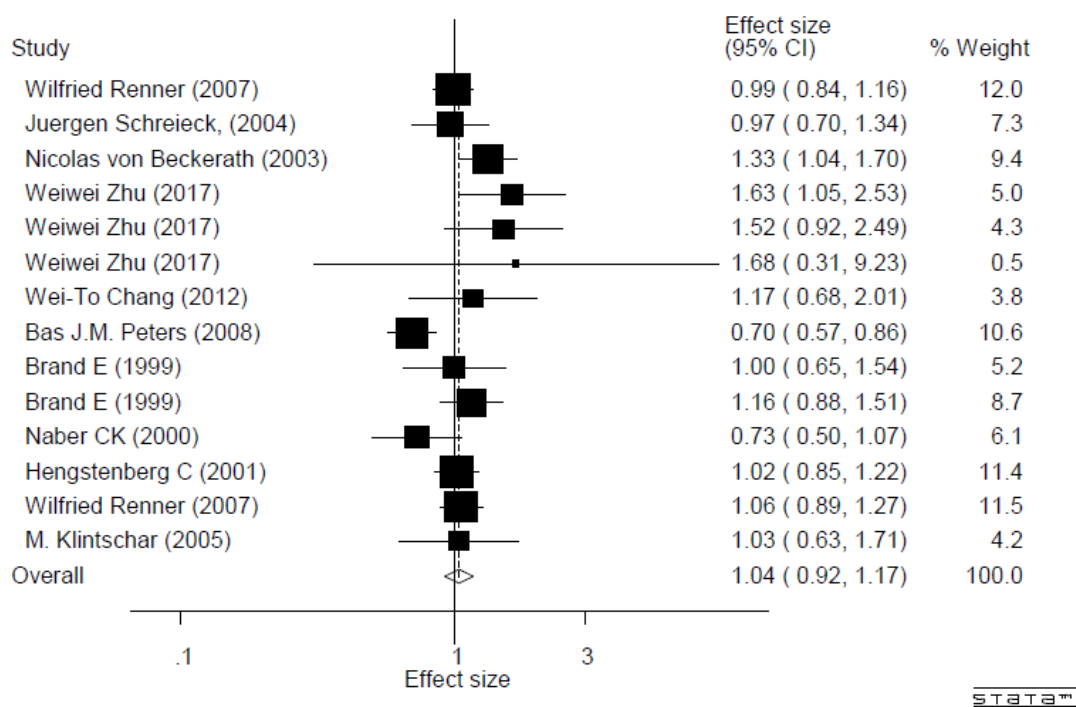
| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] |       | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|-------|----------|
| Arian W. Plat (2009) | 0.804 | 0.615                | 1.052 | 5.58     |
| Kostulas K (2008)    | 1.208 | 1.023                | 1.427 | 8.43     |
| Wilfried Renner (200 | 0.980 | 0.864                | 1.113 | 9.74     |
| Juergen Schrieck, (  | 0.844 | 0.656                | 1.087 | 5.96     |
| Nicolas von Beckerat | 1.073 | 0.838                | 1.373 | 6.10     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.528 | 1.130                | 2.066 | 4.88     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.464 | 1.038                | 2.066 | 4.12     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.451 | 0.458                | 4.595 | 0.53     |
| Wei-To Chang (2012)  | 0.677 | 0.515                | 0.892 | 5.44     |
| Bas J.M. Peters (200 | 0.875 | 0.742                | 1.032 | 8.49     |
| Brand E (1999)       | 1.046 | 0.752                | 1.455 | 4.35     |
| Brand E (1999)       | 1.113 | 0.908                | 1.364 | 7.29     |
| Naber CK (2000)      | 0.942 | 0.749                | 1.186 | 6.54     |
| Hengstenberg C (2001 | 1.024 | 0.893                | 1.174 | 9.41     |
| Wilfried Renner (200 | 1.052 | 0.916                | 1.207 | 9.37     |
| M. Klintschar (2005) | 1.224 | 0.848                | 1.768 | 3.78     |
| D+L pooled ES        | 1.023 | 0.939                | 1.114 | 100.00   |

```
Heterogeneity chi-squared = 35.29 (d.f. = 15) p = 0.002
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 57.5%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0154
```

```
Test of ES=1 : z= 0.51 p = 0.609
```

**Εικόνα 7.4<sup>α</sup> :** αποτελέσματα από το παράθυρο εντολών της μετα-ανάλυσης της εικόνας 7.4. Το αποτέλεσμα που προκύπτει δεν είναι στατιστικά σημαντικό καθώς το p-value είναι ίσο με 0,609>0,05.

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας όπου και πάλι έπειτα από την αφαίρεση των μελετών που δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg, δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού με τις παθήσεις. ( $p\text{-value}=0.522>0.05$ )



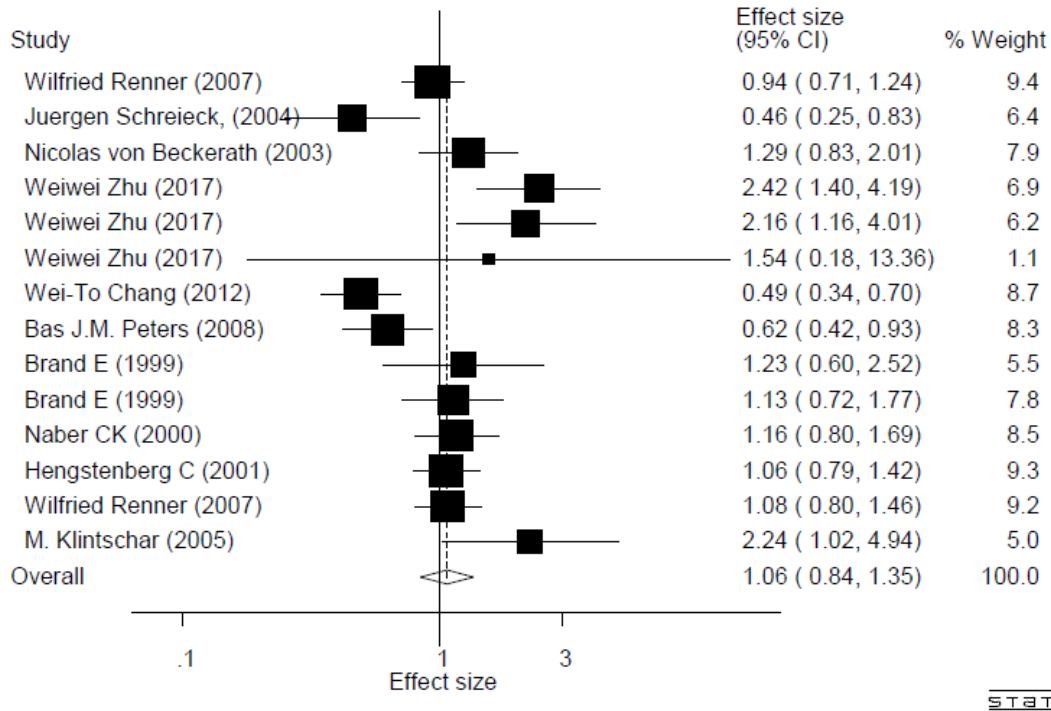
**Εικόνα 7.5 :** Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης ερευνών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Στη μετα-ανάλυση δεν χρησιμοποιήθηκαν οι δύο μελέτες που βρέθηκαν πως δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

```
Heterogeneity chi-squared = 28.85 (d.f. = 13) p = 0.007
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 54.9%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0247

Test of ES=1 : z = 0.64 p = 0.522
```

**Εικόνα 7.5<sup>α</sup> :** αποτελέσματα από το παράθυρο εντολών της μετα-ανάλυσης , όσον αφορά το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι στατιστικά σημαντικά καθώς το  $p\text{-value}$  που προκύπτει είναι ίσο με  $0,522>0,05$ .

Σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, έπειτα από την αφαίρεση των μελετών που δε βρίσκονται σε ισορροπία, η πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης δεν παρουσιάζει p-value που να αγγίζει σημαντικά επίπεδα στατιστικής ισχύς των αποτελεσμάτων, καθώς ισούται με 0.606.



**Εικόνα 7.6:** Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας των μελετών που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων. Από τη μετα-ανάλυση αφαιρέσαμε τις έρευνες που δε βρίσκονται σε ισορροπία και τα αποτελέσματα που πήραμε, όπως διαφαίνεται δεν είναι στατιστικά σημαντικά .

```
. metan odtt stdtt,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] |        | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|--------|----------|
| Wilfried Renner (200 | 0.938 | 0.708                | 1.242  | 9.39     |
| Juergen Schreieck, ( | 0.456 | 0.249                | 0.833  | 6.38     |
| Nicolas von Beckerat | 1.291 | 0.828                | 2.013  | 7.85     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 2.423 | 1.401                | 4.190  | 6.88     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 2.159 | 1.162                | 4.011  | 6.25     |
| Weiwei Zhu (2017)    | 1.542 | 0.178                | 13.361 | 1.10     |
| Wei-To Chang (2012)  | 0.493 | 0.345                | 0.703  | 8.70     |
| Bas J.M. Peters (200 | 0.624 | 0.418                | 0.931  | 8.27     |
| Brand E (1999)       | 1.233 | 0.604                | 2.518  | 5.49     |
| Brand E (1999)       | 1.125 | 0.715                | 1.770  | 7.77     |
| Naber CK (2000)      | 1.162 | 0.798                | 1.692  | 8.51     |
| Hengstenberg C (2001 | 1.061 | 0.792                | 1.422  | 9.28     |
| Wilfried Renner (200 | 1.077 | 0.796                | 1.457  | 9.20     |
| M. Klintschar (2005) | 2.244 | 1.020                | 4.936  | 4.95     |
| D+L pooled ES        | 1.065 | 0.839                | 1.352  | 100.00   |

```
Heterogeneity chi-squared = 50.25 (d.f. = 13) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 74.1%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1372
```

```
Test of ES=1 : z= 0.52 p = 0.606
```

**Εικόνα 7.6<sup>α</sup> : Αποτελέσματα από το παράθυρο εντολών της μετα-ανάλυσης βάση του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας της εικόνας 7.6. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν είναι στατιστικά σημαντικά, καθώς το p-value της μετα-ανάλυσης είναι μεγαλύτερο του 0,05.**

Συμπερασματικά, έπειτα από τον έλεγχο αυτόν, καταλαβαίνουμε πως η μειονότητα των ερευνών που δεν βρίσκονται σε ισορροπία, δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση των αποτελεσμάτων. Σημαντικό, ωστόσο είναι, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4, να πραγματοποιηθούν και άλλες μελλοντικά, εκτενέστερες μετα-αναλύσεις πάνω στο συγκεκριμένο τομέα, προκειμένου να αποσαφηνιστεί εάν ο πολυμορφισμός GNB3 C825T, σχετίζεται ή όχι με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακών ασθενειών, βάση αυτή τη φορά, ενός μεγαλύτερου πληθυσμιακού δείγματος.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| Πρόλογος                                                          | 2   |
| Περίληψη                                                          | 3   |
| Abstract                                                          | 4   |
| 1. Θεωρητικό μέρος                                                | 5   |
| 1.1. Εισαγωγή                                                     | 6   |
| 1.2. Καρδιά ορισμός                                               | 6   |
| 1.2.1. Περιγραφή καρδιάς                                          | 6   |
| 1.2.2. Μορφολογία Καρδιάς                                         | 7   |
| 1.2.3. Αιμάτωση καρδιάς                                           | 9   |
| 1.2.4. Μυοκάρδιο                                                  | 11  |
| 1.3. Καρδιακά Νοσήματα                                            | 11  |
| 1.3.1. Ορισμός και είδη καρδιακών νοσημάτων                       | 11  |
| 1.3.2. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση καρδιακών νοσημάτων | 13  |
| 1.3.3. Αντιμετώπιση καρδιακών νοσημάτων                           | 15  |
| 1.4. Πολυμορφισμός                                                | 16  |
| 1.4.1. Πολυμορφισμοί SNP's (Single-nucleotide polymorphisms)      | 16  |
| 1.4.2. Ορισμός SNP's                                              | 16  |
| 1.4.3. G-Πρωτεΐνες                                                | 16  |
| 1.4.4. Ο πολυμορφισμός C825T του γονιδίου GNB3                    | 17  |
| 1.5. Μετανάλυση                                                   | 17  |
| 2. Υλικά και μέθοδοι                                              | 21  |
| 2.1. Συλλογή δεδομένων                                            | 22  |
| 2.1.1. Στατιστικό πακέτο STATA                                    | 29  |
| 2.2. Στατιστική ανάλυση                                           | 30  |
| 2.2.1. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων                                | 30  |
| 2.2.2. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων                                 | 31  |
| 2.3. Έλεγχος ετερογένειας                                         | 33  |
| 2.4. Προβλήματα βιβλιογραφίας                                     | 35  |
| 2.5. Μέγεθος επίδρασης-Effect size                                | 40  |
| 2.6. Μετα-ανάλυση                                                 | 44  |
| 2.7. Αθροιστική μετανάλυση                                        | 46  |
| 2.8. Αφαιρετική μετανάλυση                                        | 49  |
| 2.9. Ισορροπία Hardy-Weinberg                                     | 50  |
| 2.10. Metaregression analysis - Μέθοδος Μεταπαλινδρόμησης         | 52  |
| 3. Αποτελέσματα                                                   | 54  |
| 3.1. Πολυμορφισμός C825T                                          | 55  |
| 3.1.1. Stroke metanalysis                                         | 67  |
| 3.2. Πολυμορφισμός C825T στις καρδιακές ασθένειες                 | 84  |
| 3.2.1. Μετα-ανάλυση ερευνών                                       | 84  |
| 4. Συμπεράσματα – Συζήτηση                                        | 101 |

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5. Βιβλιογραφία                                                                   | 105 |
| Παράρτημα α): Ισορροπία Hardy – Weinberg                                          | 110 |
| 6. Παράρτημα β): αναλυτική καταγραφή αποτελεσμάτων                                |     |
| 6.1. Διεξαγωγή μετα-ανάλυσης ερευνών για το εγκεφαλικό επεισόδιο                  | 114 |
| 6.2. Αναλυτική καταγραφή αποτελεσμάτων ερευνών καρδιαγγειακών παθήσεων            | 133 |
| 7. Παράρτημα γ): έλεγχος ερευνών που δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy – Weinberg | 164 |
| 7.1. Διεξαγωγή μετά-ανάλυσης                                                      | 165 |



