



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**Διερεύνηση της συσχέτισης πολυμορφικών γονιδίων με ασθένειες:
Εφαρμογή στην αρτηριακή υπέρταση**

Νικολάου Χριστίνα

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Υπεύθυνος
Ιωαννίδης Αναστάσιος
Επίκουρος Καθηγητής**

Λαμία, 2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΑΒSTRACT.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 Η ΚΑΡΔΙΑ.....	9
1.1.1 Η ΣΥΣΤΟΛΗ ΚΑΙ Η ΔΙΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ.....	10
1.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	11
1.2.1 Η ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	13
1.2.2 Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ.....	15
1.2.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	16
1.2.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	17
1.2.4.1 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	18
1.2.4.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	19
1.3 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ.....	21
1.3.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟΥ (SNPs).....	21
1.3.2 PAI-1 (PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1).....	22
1.4 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	26
2.1 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	27
2.2 ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (ODDS RATIO).....	28
2.3 ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ.....	31
2.3 ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ.....	32
2.4 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ.....	35
2.6 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	38
2.7 ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ HARDY-WEINBERG (HWE).....	41
2.8 ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	52
3.1.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	58

3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ	61
3.2.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	67
3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ	69
3.3.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	85
6.1 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	90
6.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	100
6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ Η ₂ O	110

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία έλαβε χώρα στο Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας στο Τμήμα Πληροφορικής με εφαρμογές στη Βιοϊατρική, από τον Σεπτέμβριο του 2008 έως τον Φεβρουάριο του 2009. Η υλοποίηση της παρούσας εργασίας επιτεύχθηκε χάρις την βοήθεια ορισμένων ανθρώπων που θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Τον επιβλέποντα κ. Ιωαννίδη Αναστάσιο Επίκουρο Καθηγητή (Π.Δ. 407/80) στο Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας ο οποίος με βοήθησε κατά τη διάρκεια της πτυχιακής εργασίας και ήταν κοντά μου πάντα με συμβουλές και παρατηρήσεις.

Τον Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδας κ. Παντελή Μπάγκο ο οποίος με τις γνώσεις του στη Βιολογία και στη Βιοπληροφορική με βοήθησε με όλο το πρακτικό μέρος της εργασίας και μου έδωσε με αυτό τον τρόπο τις πρώτες γνώσεις στον ερευνητικό τομέα.

Για μένα αποτελεί τιμή που οι δύο αυτοί διακεκριμένοι επιστήμονες αφιέρωσαν μέρος από τον πολύτιμο χρόνο τους για την καθοδήγηση και την παρακολούθηση της πτυχιακής μου εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης πολυμορφικών γονιδίων με την αρτηριακή υπέρταση. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια από τις πιο σημαντικές αιτίες πρόωρης νοσηρότητας και θνητότητας και αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιοπάθειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, βλάβης των νεφρών και των ματιών. Συγκεκριμένα ασχοληθήκαμε με τη συσχέτιση του γονιδίου PAI-1 με την υπέρταση. Το γονίδιο PAI-1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 στη θέση 7q21.3-q22 και κωδικοποιεί για ένα σημαντικό συστατικό του συστήματος πήξης του αίματος. Κατά καιρούς το γονίδιο PAI-1 έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση διαβήτη αλλά και αρτηριακής υπέρτασης. Στην παρούσα μελέτη συγκεντρώσαμε και πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση όλων των βιβλιογραφικών δεδομένων που σχετίζουν το PAI-1 με τη αρτηριακή υπέρταση. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλάβαμε 20 μελέτες και συνολικά 4884 ασθενείς και 4611 υγιή άτομα (μάρτυρες). Τα δεδομένα στα οποία κάναμε μετα-ανάλυση ήταν η υπέρταση, η συστολική πίεση και η διαστολική πίεση. Από τη μετα-ανάλυση προέκυψε συσχέτιση της διαστολικής πίεσης με τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G στα λευκά άτομα.

ABSTRACT

This work aims to investigate the association between polymorphic genes with hypertension. The arterial hypertension is one of the most important causes of premature morbidity and mortality and is one of the most important risk factors for developing heart disease, stroke and damage the kidneys and eyes. It dealt with the association of PAI-1 gene with hypertension. The PAI-1 gene located on chromosome 7 at position 7q21.3-q22 and is an important component of the blood clotting system. At the time PAI-1 gene has been associated with diabetes and arterial hypertension. This study gathered and held a meta-analysis of all the bibliographic data related to PAI-1 with hypertension. The meta-analysis we included 20 studies and a total of 4884 patients and 4611 healthy people (controls). The data that we did meta-analysis were hypertension, systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Since the meta-analysis showed association of diastolic pressure of the genotypes 4G/5G +4 G/4G over 5G/5G in white people.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας για τις περισσότερες χώρες εφόσον εμφανίζεται περίπου στο 20% του ενήλικου πληθυσμού τους. Είναι ένα πολυσήμαντο πρόβλημα που ανάγεται και σε κοινωνικό πρόβλημα εκτός από ατομικό. Η υπέρταση είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση πάνω από τα κανονικά όρια όπως αυτά ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Στο κοινωνικό επίπεδο, σημαντικό ρόλο παίζει η ενημέρωση του πληθυσμού, η προτροπή σε αλλαγή του τρόπου ζωής, η προληπτική φροντίδα του πληθυσμού με τη βοήθεια του κατάλληλου υγειονομικού προσωπικού. Εύλογο είναι να αναρωτηθούμε κατά πόσο η νόσος αυτή είναι δημιούργημα του τρόπου ζωής που η σύγχρονη εποχή είτε μας επιβάλλει είτε μας εθίζει να ακολουθούμε. Κατά καιρούς πραγματοποιούνται διάφορες έρευνες που εξετάζουν τους λόγους και τους τρόπους εμφάνισης της νόσου. Πολλές από αυτές υποστηρίζουν ότι διάφοροι γονιδιακοί πολυμορφισμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ασθένειας.

Με την πάροδο του χρόνου, την ανάπτυξη της γενετικής μηχανικής καθώς και τη συνεργασία της με άλλες επιστήμες έχουν δοθεί απαντήσεις σε πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Για τις περισσότερες ασθένειες το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώνεται στο γενετικό τους υπόβαθρο. Η μοριακή βιολογία προχωρεί δυναμικά στην αποκωδικοποίηση όλο και περισσότερων γονιδίων που οι πολυμορφισμοί τους, δηλαδή οι γενετικές τους τροποποιήσεις κατά τη μεταβίβαση τους από γενιά σε γενιά, θεωρούνται υπεύθυνοι για την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών ασθενειών.

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι η πραγματοποίηση μιας μετα-ανάλυσης μεταξύ των μελετών που συλλέξαμε για να εξετάσουμε τη συσχέτιση του πολυμορφισμού PAI-1 με την υπέρταση. Η μετα-ανάλυση είναι ένα σχετικά καινούργιο στατιστικό εργαλείο που όμως τα αποτελέσματά της είναι αξιόλογα και ήδη χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική και τη βιολογία.

1.1 Η ΚΑΡΔΙΑ

Η καρδιά είναι το κεντρικό όργανο για την κυκλοφορία του αίματος. Είναι ένα κοίλο μυώδες και συσταλτό όργανο που είναι κλεισμένο μέσα σε ένα ορογόνο θυλάκιο που λέγεται περικάρδιο που έχει κυρίως προστατευτικό ρόλο. Το σχήμα της καρδιάς παρομοιάζεται με το σχήμα του αντεστραμμένου κώνου και βρίσκεται ανάμεσα στους δύο πνεύμονες. Η καρδιά δέχεται το αίμα από τις φλέβες και το ωθεί προς τις αρτηρίες. Η καρδιά περιβάλλεται από ένα υμένα το περικάρδιο, ενώ οι εσωτερικές κοιλότητες καλύπτονται από μια λεπτή μεμβράνη, το ενδοκάρδιο. Ανάμεσα στο περικάρδιο και το ενδοκάρδιο βρίσκεται το παχύτερο τοίχωμα της καρδιάς που ονομάζεται μυοκάρδιο και αποτελείται από δυνατές μυϊκές ίνες, τις μυοκαρδιακές ίνες. Οι μυϊκές ίνες του μυοκαρδίου συνδέονται κατάλληλα μεταξύ τους, επιτρέποντας τη συγχρονισμένη σύσπαση του.

Η καρδιά εσωτερικά αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες. Οι δύο είναι πιο μεγάλες και με παχιά τοιχώματα και ονομάζονται κοιλίες και οι άλλες δύο είναι πιο μικρές με λεπτά τοιχώματα και ονομάζονται κόλποι. Οι κόλποι χωρίζονται με το μεσοκολπικό διάφραγμα σε δεξιό και αριστερό κόλπο ενώ οι κοιλίες χωρίζονται με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα σε δεξιά και αριστερή κοιλία. Οι κόλποι επικοινωνούν με τις κοιλίες μέσω των κολποκοιλιακών βαλβίδων (τριγλώχινα και μιτροειδείς). Ο σκοπός των βαλβίδων αυτών είναι να εμποδίζουν την παλινδρόμηση του αίματος από τις κοιλίες προς τους κόλπους κατά τη διάρκεια της συστολής. Στις μεγάλες αρτηρίες (αορτή και πνευμονική) υπάρχουν βαλβίδες οι οποίες εμποδίζουν την παλινδρόμηση του αίματος από την αορτή και την πνευμονική προς τις κοιλίες κατά τη διάρκεια της διαστολής.

Η καρδιά για να επιτελέσει τη λειτουργία της σαν αντλία, πρέπει να διευρύνει τις κοιλότητες της, ώστε να γεμίσουν με αίμα και έπειτα να τις συμπιέσει, ώστε το αίμα να διοχετευθεί στις αρτηρίες. Η σύσπαση της καρδιάς ονομάζεται συστολή και η διεύρυνση διαστολή. Οι κινήσεις αυτές όμως δεν γίνονται ταυτόχρονα σε όλες τις κοιλότητες της καρδιάς.

1.1.1 Η ΣΥΣΤΟΛΗ ΚΑΙ Η ΔΙΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ο δεξιός κόλπος δέχεται το αίμα των κοίλων φλεβών και ο αριστερός κόλπος το αίμα των πνευμονικών φλεβών. Οι κόλποι συστέλλονται και το αίμα ωθείται προς τις κοιλίες με σκοπό την πλήρωση τους. Κατά τη συστολή των κόλπων παρατηρείται βράχυνση των μυϊκών ινών με συνέπεια τη σμίκρυνση των διαμέτρων των κοιλοτήτων των κόλπων και την προώθηση μέρους του περιεχομένου τους στις κοιλίες. Το αίμα που ωθείται, εξαιτίας της κολπικής συστολής στις κοιλίες προκαλεί το άνοιγμα των κολποκοιλιακών βαλβίδων οι οποίες κλείνουν μόλις ολοκληρωθεί η κολπική συστολή. Η συστολή των κόλπων διαρκεί περίπου 0,1 sec και το μηχανικό έργο που παράγει είναι μικρό.

Μετά συσπώνται οι κοιλίες και το αίμα ωθείται προς τις αρτηρίες αφού προηγουμένως έχουν ανοίξει οι μηννοειδείς βαλβίδες. Οι μηννοειδείς βαλβίδες ανοίγουν λόγω της αύξησης των ενδοκοιλιακών πιέσεων οι οποίες γίνονται μεγαλύτερες από τις πιέσεις της αορτής και των πνευμονικών αρτηριών. Κατά τη φάση αυτή είναι απαραίτητο το κλείσιμο των κολποκοιλιακών βαλβίδων γιατί αλλιώς το αίμα θα επανερχόταν στους κόλπους. Όταν ολοκληρωθεί η κοιλιακή συστολή οι μηννοειδείς βαλβίδες κλείνουν, για να εμποδίσουν το αίμα να επανέλθει στις κοιλίες και ανοίγουν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες αφού οι πιέσεις στις κοιλίες επανέρχονται στις χαμηλές διαστολικές τιμές.

Έτσι φτάνουμε στην τρίτη φάση, την καρδιακή παύλα που είναι φάση ανασυγκροτήσεως, και κατά την οποία η καρδιά ξεκουράζεται. Είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη της χάλασης των κοιλιών ως την επόμενη συστολή των κόλπων. Σε ένα λεπτό γίνονται κατά μέσο όρο 80 καρδιακές συστολές. Ωστόσο είναι γνωστό ότι μερικά άτομα έχουν σφυγμό πιο αργό, ενώ σε ορισμένες αρρώστιες, σε εμπύρετες καταστάσεις, στα παιδιά η συχνότητα του σφυγμού είναι μεγαλύτερη.

Κατά την κολπική συστολή οι κοιλίες βρίσκονται σε διαστολή και αντίστροφα. Η καρδιά λοιπόν συσπάται στο πάνω μέρος (κόλποι) και διευρύνεται στο κάτω μέρος (κοιλίες). Αυτό γίνεται κατά την πρώτη φάση όταν δηλαδή το αίμα περνά από τους κόλπους στις κοιλίες. Έπειτα στη δεύτερη φάση γίνεται το αντίθετο, συσπάται στο κάτω τμήμα (κοιλίες) και διαστέλλονται οι κόλποι.

1.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση είναι μια ασθένεια που αφορά περίπου 50 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και περίπου 1 δισεκατομμύριο παγκοσμίως. Η υπέρταση είναι μια χρόνια ασθένεια που παρουσιάζει αυξημένη πίεση αίματος, πάνω από τα κανονικά επίπεδα με αποτέλεσμα να αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικών, καρδιακών και νεφρικών προβλημάτων. Είναι μια σιωπηλή ασθένεια, δηλαδή τις περισσότερες φορές δεν εμφανίζει κάποιο σύμπτωμα αλλά προκαλεί προβλήματα στα εσωτερικά όργανα. Σε κάθε χώρα η πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από υπέρταση δεν έχει ακόμη διαγνωστεί. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 32% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν γνωρίζει ότι πάσχει από υπέρταση. Η αιτιολογία της υπέρτασης στο 95% των ασθενών είναι άγνωστη και αποκαλείται ιδιοπαθής και μόνο στο 5% των ασθενών είναι δευτεροπαθής μιας πρωτογενούς νόσου. Έτσι διαφαίνεται άλλη μια ιδιομορφία της νόσου η οποία απασχολεί σε πολλά επίπεδα τους ανθρώπους της εποχής μας.

Η υπέρταση όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι η ύπαρξη αυξημένης συστολικής πίεσης αίματος στα 140 mmHg ή και μεγαλύτερη και διαστολικής πίεσης αίματος στα 90 mmHg ή και μεγαλύτερη [1]. Τα όρια αυτά αλλάζουν για τα άτομα που πάσχουν και από άλλες ασθένειες όπως διαβήτη, δισλιπιδαιμίες και παχυσαρκία. Στην υπέρταση επιφορτίζεται η λειτουργία της καρδιάς, η οποία μπορεί να γίνει υπερτροφική ή και ανεπαρκής. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ συστολικής πίεσης, διαστολικής πίεσης και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών, εγκεφαλικών και νεφρικών προβλημάτων. Η υπέρταση προκαλεί κεφαλαλγίες, ίλιγγους, πολυουρία καθώς και διαταραχές της όρασης.

Η αρτηριακή πίεση είναι η δύναμη με την οποία το αίμα πιέζει τα τοιχώματα των αρτηριών που κυκλοφορεί. Η πίεση δεν παραμένει ποτέ σταθερή αλλά έχει διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ημέρας. Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται με δύο αριθμούς που αντιστοιχούν: α) στη συστολική πίεση και β) στη διαστολική πίεση. Η συστολική πίεση είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών κατά την στιγμή της συστολής των κοιλιών. Είναι η μεγαλύτερη από τις 2 τιμές που εκφράζεται η αρτηριακή πίεση. Η διαστολική πίεση είναι η δύναμη που ασκείται από το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών την στιγμή που η καρδιά διαστέλλεται και ετοιμάζεται για την επόμενη συστολή. Η διαστολική πίεση είναι περισσότερο σημαντική για τα νεαρά άτομα. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της διαστολικής

πίεσης, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος για επιπλοκές στον οργανισμό μας. Καθώς μεγαλώνει ο ασθενής, η διαστολική πίεση αρχίζει να μειώνεται και να αυξάνεται η συστολική. Γι' αυτό και στις μεγάλες ηλικίες συνήθως η συστολική πίεση είναι ιδιαίτερα αυξημένη ενώ η διαστολική είναι κάτω του φυσιολογικού.

Η υπέρταση είναι η σοβαρότερη αιτία εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου. Η αυξημένη πίεση μπορεί να επιφέρει τη ρήξη ενός ήδη εξασθενημένου αιμοφόρου αγγείου με τελικό αποτέλεσμα την εσωτερική αιμορραγία του εγκεφάλου. Στους νεφρούς η υπέρταση με την πάροδο του χρόνου, δημιουργεί στενώσεις στα αγγεία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το «φιλτράρισμα» μικρότερης ποσότητας αίματος και την παραμονή άχρηστων συστατικών του αίματος μέσα στον οργανισμό μας. Επίσης μπορεί η στεφανιαία αιμάτωση της καρδιάς να μην είναι τόσο καλή με αποτέλεσμα να προκαλείται ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η υπέρταση επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό και τα αγγεία των οφθαλμών τα οποία μπορεί μετά από ρήξη να αιμορραγήσουν. Η όραση μπορεί να εξασθενήσει, σταδιακά να γίνει θαμπή με τελικό αποτέλεσμα την τύφλωση. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα είναι η αθηροσκλήρωση που είναι η στένωση του αυλού των αγγείων λόγω δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Η στένωση του αυλού δυσχεραίνει τη ροή του αίματος και την αιμάτωση των ιστών και έτσι οδηγεί σε μια κατάσταση που λέγεται ιστική ισχαιμία.

Οι δευτερογενείς αιτίες που προκαλούν την Υπέρταση είναι:

- Υπνική άπνοια
- Χρόνια στεροειδής θεραπεία
- Προβλήματα του θυρεοειδή και του παραθυρεοειδή αδένου
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Τα όργανα-στόχοι της Υπέρτασης είναι:

- Η καρδιά που μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις.
- Ο εγκέφαλος που προκαλεί εγκεφαλικά επεισόδια.
- Οι νεφροί αφού προκαλεί νεφροσκόπιο σύνδρομο και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε νεφρική ανεπάρκεια.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου:

- Τα επίπεδα της συστολικής και της διαστολικής πίεσης
- Κάπνισμα
- Παχυσαρκία
- Διαβήτης
- Οικογενειακό ιστορικό για πρόωρη καρδιαγγειακή πάθηση. Για τους άνδρες το όριο ηλικίας είναι κάτω από 55 ετών, ενώ για τις γυναίκες κάτω από 65 ετών.
- Δισλιπιδαιμία
- Ηλικία

1.2.1 Η ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ο κύριος λόγος που γίνεται η ταξινόμηση της υπέρτασης είναι για να βοηθηθούν οι γιατροί ώστε να μπορούν να δώσουν τη σωστή θεραπεία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ταξινόμηση ακολουθεί τη δομή όπως φαίνεται πιο κάτω (Πίνακας 1.1) [2]:

- Κανονικά επίπεδα: η συστολική πίεση είναι μικρότερη από 120 mmHg και η διαστολική πίεση μικρότερη από 80 mmHg.
- Προϋπέρταση: η συστολική πίεση κυμαίνεται μεταξύ 120-139 mmHg και η διαστολική κυμαίνεται στα 80-89 mmHg.
- 1 Στάδιο Υπέρτασης: η συστολική πίεση είναι μεταξύ 140 mmHg και 159 mmHg ή η διαστολική είναι μεταξύ 90 mmHg και 99 mmHg.
- 2 Στάδιο Υπέρτασης: η συστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 160 mmHg ή η διαστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 100 mmHg.
- 3 Στάδιο Υπέρτασης: η συστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 180 mmHg ή η διαστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 110 mmHg.

Κατηγορία	Συστολική (mmHg)	Διαστολική (mmHg)
Κανονική	<120	>80
Προϋπέρταση	120-139	80-89
Υπέρταση		
Στάδιο 1	140-159	90-99
Στάδιο 2	160-179	100-109
Στάδιο 3	>180	>110

Πίνακας 1.1 Η ταξινόμηση της υπέρτασης και τα επίπεδα της συστολικής και της διαστολικής πίεσης στους ενήλικες.

Τα επίπεδα της αρτηριακής υπέρτασης και η ταξινόμηση της εξαρτάται από το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, γι' αυτό και λαμβάνεται υπόψη κατά την μέτρηση. Σημαντικό ρόλο έχει η ύπαρξη ή όχι καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου γιατί η ύπαρξη τους προκαλεί περισσότερα προβλήματα στους υπερτασικούς ασθενείς. Αν κάποιος ασθενής έχει και καρδιαγγειακούς παράγοντες θα πρέπει άμεσα να απευθυνθεί στον γιατρό του. Ο γιατρός πρέπει να εξηγήσει στον ασθενή τη σημαντικότητα της τιμής της αρτηριακής του πίεσης και να τον καθοδηγήσει σωστά ώστε να αλλάξει τρόπο ζωής και να βελτιώσει την κατάσταση της υγείας του.

Η ταξινόμηση της υπέρτασης πρέπει να βασιστεί σε τουλάχιστον δύο ή περισσότερες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση που η συστολική και η διαστολική πίεση ανήκουν σε διαφορετικές ταξινομικές κατηγορίες, τότε επιλέγεται η υψηλότερη κατηγορία για την κατάταξη του ασθενή. Επιπρόσθετα αν η κατάταξη βασίζεται στο μέσο όρο των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει την παρουσία ή την απουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ή ακόμα και αν έχει γίνει ζημιά σε κάποιο από τα όργανα-στόχους [2].

Οι ασθενείς με προϋπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης στο μέλλον αν δεν ληφθούν άμεσα τα κατάλληλα μέτρα, ενώ αν υπάρχουν και άλλα νοσήματα όπως διαβήτης ή νεφρική ανεπάρκεια τότε ο ασθενής με προϋπέρταση πιθανώς να χρειασθεί θεραπεία με φάρμακα. Αν σε μια μέτρηση παρατηρηθεί αυξημένη αρτηριακή πίεση τότε θα πρέπει μετά από κάποιο χρονικό διάστημα να μετρηθεί και πάλι και αν ακόμη είναι αυξημένη θα πρέπει να επισκεφθεί τον γιατρό. Όλοι οι προϋπερτασικοί ασθενείς πρέπει να ρυθμιστούν με μη-φαρμακευτικές επεμβάσεις. Πρέπει να έχουν συνεχή παρακολούθηση έτσι ώστε να ανιχνευτεί γρήγορα η υπέρταση που θα εμφανιστεί. Σε ασθενείς που πάσχουν και από διαβήτη ή

χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αν η συστολική αρτηριακή τους πίεση είναι 130 mmHg ή η διαστολική τους πίεση είναι 80 mmHg απαιτείται ιατρική περίθαλψη.

Ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου τα υπερτασικά άτομα διαχωρίζονται σε μικρού, μεσαίου ή μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 1.2). Είναι εμφανές ότι άτομα ίδιου σταδίου υπέρτασης μπορεί να διατρέχουν πολύ διαφορετικό κίνδυνο. Ο προσδιορισμός του συνολικού κινδύνου με βάση τον Πίνακα 1.2 είναι απαραίτητος για κάθε ασθενή προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας [3].

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 1	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 2	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 3
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	ΣΥΝΗΘΗΣ	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΑΙΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
1-2 παράγοντες κινδύνου	ΜΙΚΡΟΣ	ΜΕΣΑΙΟΣ	ΜΕΣΑΙΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ
≥ 3 παράγοντες ή βλάβη οργάνου, διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ	ΜΕΓΑΛΟΣ

Πίνακας 1.2 Προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση).

1.2.2 Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η μέτρηση της πίεσης του αίματος μπορεί να είναι άμεση ή έμμεση και πρέπει να γίνεται με το σωστό τρόπο. Η άμεση μέτρηση γίνεται με επεμβατικό τρόπο και σκοπό έχει την συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Για την έμμεση μέτρηση της πίεσης υπάρχουν πολλές συσκευές. Υπάρχουν συσκευές ηλεκτρονικές αλλά και υδραργυρικές. Στους ασθενείς οι μετρήσεις δεν πρέπει να γίνονται μετά τη λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής με τα αντιυπερτασικά χάπια, όταν υφίσταται

και κάποια άλλη ασθένεια, μετά από αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης ή και άλλων καταστάσεων που μπορεί να αυξήσουν ψευδώς τις μετρήσεις.

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης για να γίνονται σωστά πρέπει να ακολουθούνται κάποιοι κανόνες, μερικοί από τους οποίους φαίνονται ακολούθως:

- Ο ασθενής να κάθεται ήρεμος σε καρέκλα.
- Να αποφεύγει την κατανάλωση φαρμάκων, καφεΐνης και φαγητού τουλάχιστον μισή ώρα πριν από την μέτρηση.
- Οι μετρήσεις που γίνονται στο σπίτι πρέπει να γίνονται σχεδόν την ίδια ώρα μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ.
- Πρέπει να γίνεται και από τα δύο μπράτσα και η υψηλότερη τιμή να λαμβάνεται ως η συστηματική πίεση αίματος.
- Δεν συστήνεται να γίνεται από τα δάχτυλα ή από τους καρπούς.

Οι μετρήσεις που γίνονται στο σπίτι έχουν μεγάλη αξία στον καθορισμό της διάγνωσης αλλά και στην παρακολούθηση της πορείας της υπέρτασης, εφόσον διενεργούνται με τη σωστή τεχνική, όπως αυτή θα υποδειχθεί από το γιατρό, ο οποίος θα πρέπει να είναι αξιολογητής των αποτελεσμάτων. Η τιμή της πίεσης του αίματος που μετριέται στο σπίτι είναι χαμηλότερη από αυτήν που λαμβάνεται σε μια κλινική, περίπου 10-20 mmHg για τη συστολική πίεση και 5-10 mmHg για τη διαστολική πίεση και είναι πιο κοντά στα πραγματικά μέσα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Οι μετρήσεις αυτές μπορούν να προσφέρουν χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες στους ασθενείς. Ακόμα μπορεί να φανεί χρήσιμη στον έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και να βελτιώσει τη συμμόρφωση του ασθενή.

1.2.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η αξιολόγηση των προσώπων με τεκμηριωμένη υπέρταση έχει 3 σημαντικούς στόχους:

- Για να αποκλειστούν δευτερογενείς αιτίες της υπέρτασης.
- Για να αξιολογηθεί η παρουσία ή η απουσία καρδιαγγειακής πάθησης.
- Για να προσδιοριστούν άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Τέτοιες πληροφορίες λαμβάνονται από ένα ενημερωμένο ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση του ασθενή, τις εργαστηριακές και παρακλινικές του εξετάσεις. Ένα ολοκληρωμένο ιστορικό περιλαμβάνει:

- Τη διάρκεια και το επίπεδο της ανεβασμένης τιμής της πίεσης.
- Την ηλικία, το φύλο και τη φυλή του ασθενή
- Αναζήτηση συμπτωμάτων των δευτερευόντων αιτιών της υπέρτασης όπως της υπνικής άπνοιας και της χρόνιας νεφρικής πάθησης.
- Οικογενειακό ιστορικό για υπέρταση, για διαβήτη, για νεφρική ανεπάρκεια ή για δυσλιπιδαιμίες
- Διαιτητικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της λήψης άλατος, καφεΐνης, λίπους και οινοπνεύματος
- Τον τρόπο ζωής και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες

Η φυσική μέτρηση πρέπει να περιλαμβάνει:

- Γενικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης του βάρους και του ύψους
- Δύο οι περισσότερες μετρήσεις της πίεσης με διαφορά δύο λεπτών ανάμεσα στις μετρήσεις. Από τις δύο μετρήσεις βρίσκουμε το μέσο όρο. Αν όμως οι μετρήσεις διαφέρουν περισσότερο από 5 mmHg τότε απαιτείται και μια τρίτη μέτρηση
- Υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI)
- Μέτρηση της πίεσης και από τα δύο μπράτσα
- Κοιλιακή εξέταση για νεφρικές μάζες
- Πνευμονολογική εξέταση
- Καρδιολογική εξέταση

1.2.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ο σκοπός είναι να μειωθεί σημαντικά η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από την υπέρταση. Εστιάζουμε κυρίως στη συστολική πίεση γιατί για τα υπερτασικά άτομα πάνω από 50 ετών μόλις επιτύχουμε τη μείωση της συστολικής πίεσης θα μειωθεί και η διαστολική πίεση.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ή κατά την εξέταση τους να ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν εκείνες τις αλλαγές στον τρόπο ζωής τους που θα μειώσουν τους παράγοντες κινδύνου που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Αν μετά από τις αλλαγές του τρόπου ζωής δεν παρατηρηθεί κάποια σημαντική μεταβολή στο επίπεδο της πίεσης τότε είναι αναγκαίο να καταφύγουμε σε φαρμακευτική αγωγή. Η φαρμακευτική θεραπεία έχει σίγουρα και κάποια δυσμενή αποτελέσματα στον ασθενή. Τα περισσότερα υπερτασικά άτομα δεν κάνουν ικανοποιητικές αλλαγές στον τρόπο ζωής τους ή δεν συμμορφώνονται στη φαρμακευτική τους αγωγή ώστε να είναι πλήρως ελεγχόμενη η πίεση τους. Ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι ακόμα και αν η πίεση του αίματος στους υπερτασικούς ασθενείς αντιμετωπιστεί και φτάσει σε κανονικά επίπεδα, τα άτομα αυτά συνεχίζουν να έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων σε σχέση με άτομα που η πίεση του κυμαίνονταν πάντα στα κανονικά επίπεδα.

1.2.4.1 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οι ασθενείς με ελαφρά ή παροδική υπέρταση που δεν έχουν παράλληλα παράγοντες κινδύνου ή νόσο στα "όργανα-στόχο" μπορούν συχνά να αντιμετωπισθούν, τουλάχιστον για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με μη φαρμακευτική θεραπεία. Όμως, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται με την ηλικία και οι ασθενείς μπορεί να χρειασθεί να τεθούν υπό φαρμακευτική αγωγή καθώς μεγαλώνουν. Η στροφή σε ποιο υγιεινό τρόπο ζωής θα πρέπει να συνεχισθεί ακόμα και με την ένταξη της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι πολύ σημαντική και ίσως να είναι η μόνη θεραπεία για την υπέρταση πρώτου Σταδίου. Δυστυχώς όμως τα στοιχεία των μελετών έδειξαν ότι η μη φαρμακευτική θεραπεία για τους ασθενείς με υπέρταση είναι ακόμα ανεπαρκής.

Οι μεταβολές των εξωτερικών παραγόντων κινδύνου που βοηθούν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι:

- Η παχυσαρκία επηρεάζει σημαντικά την υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση αυξάνεται με την αυξανόμενη σωματική μάζα.

- Η μείωση της πρόσληψης νατρίου βοηθά στην μείωση της συστολικής πίεσης κατά 4 mmHg και της διαστολικής πίεσης κατά 2 mmHg. Τα ηλικιωμένα άτομα είναι πιο ευαίσθητα στο νάτριο, δηλαδή με μικρότερη αύξηση της ποσότητας του νατρίου αυξάνεται σημαντικά η αρτηριακή πίεση.
- Η κατανάλωση οινοπνεύματος επηρεάζει τα επίπεδα της πίεσης του αίματος και η μείωση της συστολικής πίεσης μπορεί να φτάσει μέχρι 2-4 mmHg. Τα υπερτασικά άτομα είναι σωστό να μειώσουν ή να σταματήσουν την κατανάλωση αλκοόλ. Οι υπερτασικοί που συχνά πίνουν αλκοόλ είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στα εγκεφαλικά επεισόδια.
- Η αεροβική άσκηση που γίνεται συστηματικά επηρεάζει θετικά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Βοηθά την καρδιά αλλά και τα αγγεία να δουλεύουν πιο αποδοτικά. Η άσκηση που συστήνεται είναι γρήγορο περπάτημα, χορός, ποδηλασία, κολύμβηση και ασχολία με διάφορα αθλήματα τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα.
- Επίσης οι υπερτασικοί πρέπει να προσέχουν πολύ τη διατροφή τους. Μια διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα με μειωμένα κορεσμένα λιπαρά μπορεί να μειώσει την πίεση του αίματος. Το αποτέλεσμα είναι ακόμη πιο εμφανή όταν συνδυάζεται με αεροβική άσκηση. Στους υπερτασικούς μπορεί να επιτευχθεί μείωση συστολικής πίεσης μέχρι και 11 mmHg και διαστολικής μέχρι 6 mmHg.
- Στους υπερτασικούς ασθενείς συστήνεται η διακοπή ή η μείωση του καπνίσματος γιατί αυξάνει έντονα την πίεση του αίματος. Η νικοτίνη που εισπνέεται με τον καπνό του τσιγάρου είναι τοξική και οδηγεί σε αγγειοσύσπαση αυξάνοντας έτσι την αρτηριακή πίεση. Βοηθά επίσης και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων ευνοώντας έτσι τον σχηματισμό θρόμβων. Το μονοξείδιο του άνθρακα που περιέχει ο καπνός του τσιγάρου παίζει επίσης ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.2.4.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η απόφαση για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να στηρίζεται στο επίπεδο της διακύμανσης της συστολικής και της διαστολικής πίεσης και στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε περίπτωση μέτριας και

σοβαρής υπέρτασης (Στάδιο 2 και Στάδιο 3) υπάρχει πλήρης ομοφωνία για την άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής ακόμα και αν δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου. Κατά την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να δοθεί έμφαση στη χρονιότητα της νόσου και επομένως στη συνέπεια της δια βίου λήψης των φαρμάκων από την πλευρά του ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε ένας μεγάλος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων. Υπάρχουν αρκετές κατηγορίες φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Τα πιο βασικά είναι: α) τα διουρητικά, β) οι β-αναστολείς, γ) οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA). Τα διουρητικά βοηθούν στην αποβολή νατρίου και νερού μέσω των ούρων και μακροχρόνια ελαττώνουν την αντίσταση των αρτηριών. Οι β-αναστολείς μειώνουν την αρτηριακή πίεση, αποκλείοντας το σήμα συγκεκριμένων τύπων νεύρων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής συστολής. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αναστέλλουν την παραγωγή μιας ουσίας που λέγεται αγγειοτασίνη, η οποία προκαλεί σοβαρή σύσπαση των αγγείων, και έτσι επιτυγχάνεται πτώση της αρτηριακής πίεσης. Μερικά από αυτά μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση αλλά έχουν ως παρενέργεια την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και της χοληστερίνης στο αίμα και ακόμα μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία και κόπωση. Το ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο πρέπει να είναι αποτελεσματικό, απαλλαγμένο από παρενέργειες, ικανό να αποτρέψει όλες τις επιπλοκές της υπέρτασης, να είναι εύχρηστο και προσιτό.

Για τους ασθενείς που βρίσκονται στο Στάδιο 1 της Υπέρτασης έτσι όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπάρχει μια περίοδος παρακολούθησης τριών έως και έξι μηνών. Κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου δίνονται οι κατάλληλες πληροφορίες και συμβουλές για την τροποποίηση του τρόπου ζωής. Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε αυτό το στάδιο, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με ένα απλό φάρμακο σε χαμηλή δόση. Αυτό μπορεί να μειώσει την πίεση του αίματος, όμως σε ορισμένες περιπτώσεις αν δεν γίνει αυτό η δόση θα πρέπει να αυξηθεί ή να συνδυαστεί με κάτι άλλο. Η αύξηση της δόσης ή και η προσθήκη ενός νέου φαρμάκου γίνεται όταν ο ασθενής παρουσιάζει θετική απόκριση στο αρχικό φάρμακο αλλά δεν επιτεύχθηκε η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Για τους ασθενείς που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο της υπέρτασης συστήνεται μια συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία [4].

1.3 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

Ως γενετικός πολυμορφισμός ορίζεται η αλλαγή στην αλληλουχία του DNA η οποία εμφανίζεται στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα μεγαλύτερη από 1%. Οι πολυμορφισμοί μπορούν να προκύψουν είτε από σημειακές μεταλλάξεις συνηθέστερα ή σπανιότερα λόγω απώλειας ή προσθήκης τμήματος στο γενετικό υλικό. Μια σημειακή μετάλλαξη μπορεί να είναι σιωπηλή ή ουδέτερη ή να δημιουργεί αλλαγές στην πρωτεΐνη που παράγει το συγκεκριμένο γονίδιο. Όταν ο πολυμορφισμός υφίσταται σε γονιδιακή περιοχή που εκφράζεται, μερικές φορές μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στο άτομο. Οι πολυμορφισμοί δεν διατηρούνται πάντα στον πληθυσμό, μπορούν με την πάροδο του χρόνου είτε να εξαπλωθούν σε ευρύτερα στρώματα του πληθυσμού είτε να χαθούν. Οι πολυμορφισμοί είναι χρήσιμοι γιατί μας βοηθούν στην ανεύρεση γονιδίων που προκαλούν ασθένειες, στην τυποποίηση των ιστών, στη διαπίστωση της γενετικής απόκλισης συγκεκριμένων πληθυσμών και τέλος για την παρακολούθηση της μετανάστευσης πληθυσμών.

1.3.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟΥ (SNPs)

Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου είναι οι κοινότεροι πολυμορφισμοί του DNA και απαντώνται σε όλο το γονιδίωμα. Επειδή είναι άφθονοι στο γονιδίωμα μπορούν να ενεργήσουν σαν βιολογικοί δείκτες, που βοηθούν τους επιστήμονες να εντοπίσουν τα γονίδια που συνδέονται με μια ασθένεια. Οι παραλλαγές στην ακολουθία του DNA μπορούν να βοηθήσουν να κατανοήσουμε το πως οι άνθρωποι αναπτύσσουν τις ασθένειες και το πως αυτοί ανταποκρίνονται σε εμβόλια, σε φάρμακα και σε άλλες χημικές ουσίες.

Οι εξελίξεις στην τεχνολογία ανάλυσης του DNA μας επιτρέπουν πλέον να μπορούμε να αναλύσουμε την πρωτοδιάταξη του DNA και να εξετάσουμε τις διάφορες μορφές των αλληλομόρφων ενός πληθυσμού. Όταν η εξέταση πολλών ατόμων ενός πληθυσμού δείχνει ότι ένα αλληλόμορφο εμφανίζει ποικιλομορφία λόγω παραλλαγής σε μια μόνο θέση τότε μιλάμε για πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNP). Όταν δημοσιεύτηκε η τελική εκδοχή της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος είχαν εντοπιστεί πάνω από 3 εκατομμύρια SNPs. Αυτοί οι

πολυμορφισμοί είναι διάσπαρτοι στο γονιδίωμα: πάνω από το 90% των ανθρώπινων γονιδίων περιέχουν τουλάχιστον ένα SNP [5].

Τα γονίδια αποτελούνται από κωδικές περιοχές αλλά και μη κωδικές περιοχές. Στη μεγάλη πλειονότητα των γονιδίων οι κωδικές περιοχές διακόπτονται από μια ή περισσότερες μη κωδικές περιοχές. Οι κωδικές περιοχές ονομάζονται εξόνια και οι μη κωδικές περιοχές ονομάζονται εσώνια. Τα εσώνια αποκόπτονται ώστε τα εξόνια να συνδεθούν μεταξύ τους, για να σχηματίσουν το τελικό mRNA. Τα εσώνια μεταγράφονται αρχικά σε RNA, μέσα στο πυρήνα, αλλά δεν υπάρχουν στο ώριμο mRNA και έτσι δεν εκπροσωπούνται στο τελικό πρωτεϊνικό προϊόν.

Οι πολυμορφισμοί οφείλονται συνήθως σε σημειακές μεταλλάξεις του γενετικού υλικού δηλαδή σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Οι σημειακές μεταλλάξεις μπορούν να περάσουν απαρατήρητες αν γίνουν σε μια περιοχή που δεν κωδικοποιείται δηλαδή σε ένα εσώνιο. Αν όμως η σημειακή μετάλλαξη πραγματοποιηθεί σε εξόνιο τότε μπορεί να αλλάξει ένα αμινοξύ της πολυπεπτιδικής αλυσίδας με αποτέλεσμα να αλλάξει η πρωτεΐνη που παράγεται. Υπάρχει και το ενδεχόμενο η σημειακή μετάλλαξη να γίνει στην κωδική περιοχή αλλά να μην προκαλέσει κάποια αλλαγή στην παραγόμενη πρωτεΐνη. Αυτές καλούνται «σιωπηλές» μεταλλάξεις.

1.3.2 PAI-1 (PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1)

Είναι ένα σημαντικό συστατικό του συστήματος πήξης του αίματος και ο κύριος αναστολέας του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) και της ουροκινάσης (uPA), των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και επομένως της ινωδόλυσης, δηλαδή της φυσιολογικής διαδικασίας μέσω της οποίας διαλύονται οι θρόμβοι. Τα μειωμένα επίπεδα PAI-1 στο αίμα μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγίες. Επίσης τα υψηλά επίπεδα του στο αίμα σχετίζονται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης [6].

Ο προσδιορισμός του PAI-1 έγινε τη δεκαετία του '80 και η πρώτη περίπτωση ανεπάρκειας PAI-1 στο πλάσμα αναφέρθηκε το 1989. Το PAI-1 παράγεται κυρίως από το ενδοθήλιο δηλαδή τα κύτταρα που επενδύουν εσωτερικά τα αιμοφόρα αγγεία, αλλά παράγεται επίσης και από άλλους ιστούς όπως για παράδειγμα το λιπώδη ιστό αλλά και από τα μεγακαρυοκύτταρα.

Αν και ο PAI-1 στο πλάσμα βρίσκεται συνήθως σε ενεργή μορφή, υπάρχει επίσης και μια λανθάνουσα ανενεργώς μορφή που προκύπτει από την αστάθεια του μορίου. Στην πραγματικότητα το 80% του PAI-1 που αποθηκεύεται στα αιμοπετάλια είναι στη λανθάνουσα μορφή. Η λανθάνουσα μορφή μπορεί να μετατραπεί σε ενεργή μορφή όμως η φυσιολογική της σημασία είναι ακόμη ασαφής [7].

Το ανθρώπινο γονίδιο PAI-1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 (7q21.3-q22). Η έκφραση του μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης και της ενδοτοξίνης [7]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα επίπεδα του PAI-1 στο πλάσμα του αίματος μεταβάλλονται κατά την διάρκεια της μέρας. Παρατηρούνται πιο ψηλά επίπεδα κατά τις πρωινές ώρες και πιο χαμηλά επίπεδα τις απογευματινές ώρες.

Υπάρχει ένας κοινός πολυμορφισμός εισαγωγής/διαγραφής γνωστός ως 4G/5G στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου. Ο πολυμορφισμός αυτός βρίσκεται στη θέση -675 του υποκινητή, δηλαδή 675 ζευγάρια βάσεων πριν από τη θέση έναρξης της μεταγραφής [6]. Γίνεται μία αντικατάσταση πέντε διαδοχικών γουανίνων από τέσσερις γουανίνες στη συγκεκριμένη θέση του υποκινητή. Ο υποκινητής είναι μια αλληλουχία DNA που είναι τοποθετημένη στο άκρο 5' του γονιδίου, και η οποία καθορίζει τη θέση έναρξης της μεταγραφής, την ποσότητα και ενίοτε την ιστολογική κατανομή του mRNA.

Το αλληλόμορφο 4G έχει ελαφρώς μεγαλύτερη μεταγραφική ενεργότητα σε σχέση με το αλληλόμορφο 5G. Το 4G αλληλόμορφο γονίδιο συνδέεται με την ενισχυμένη έκφραση γονιδίων δεδομένου ότι δεσμεύει μια πρωτεΐνη ενεργοποίησης, ενώ το 5G αλληλόμορφο γονίδιο περιέχει μια πρόσθετη περιοχή ενεργοποίησης που δεσμεύεται από τέτοιου είδους πρωτεΐνες [8].

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τη συγκέντρωση του PAI-1 στο πλάσμα [9]. Ομοζυγωτία για το γονότυπο 4G/4G έχει συσχετιστεί με αυξημένη συγκέντρωση PAI-1 στο πλάσμα, ενώ ομοζυγωτία για το γονότυπο 5G/5G έχει συσχετιστεί με χαμηλή συγκέντρωση του στο αίμα. Ο ετεροζυγωτικός γονότυπος 4G/5G είναι ο πλέον συχνός σε άτομα με φυσιολογική συγκέντρωση PAI-1 στο πλάσμα. Η παρουσία του αλληλόμορφου 4G έχει αναγνωριστεί σαν ήπιος παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου [10].

1.4 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα διαπιστώθηκε η ανάγκη για την σύνθεση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητων αλλά παρόμοιων πειραμάτων. Η μετα-ανάλυση είναι απόρροια αυτής της ανάγκης και παρόλο που αναπτύχθηκε στον χώρο της κοινωνικής επιστήμης, καθιερώθηκε επίσημα από τη χρήση της στην ιατρική έρευνα. Η μέθοδος της μετα-ανάλυσης αναπτύχθηκε από τον Eugene Glass [11].

Η μετα-ανάλυση είναι ουσιαστικά ο στατιστικός συνδυασμός πληροφοριών από ανεξάρτητες μελέτες που επιτρέπουν την εκτίμηση μιας ακριβούς γενικής επίδρασης και την μελέτη της ετερογένειας μεταξύ των μελετών [12]. Συνδυάζει τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών που εξετάζουν ένα σύνολο σχετικών ερευνητικών υποθέσεων. Ο όρος μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 σε εφαρμογές ψυχολογίας για εκπαιδευτικούς λόγους [13]. Η μετα-ανάλυση χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική, την εκπαίδευση, τη ψυχολογία και άλλες κοινωνικές επιστήμες όπως και σε εμπορικές και άλλες επιχειρησιακές εφαρμογές.

Για την εκπόνηση της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας συλλέξαμε όλα τα δεδομένα από τις μελέτες που εξέταζαν ασθενείς και μάρτυρες (Case-Controls studies) για την υπέρταση. Για τα διακριτά δεδομένα χρησιμοποιήσαμε σαν μέγεθος επίδρασης (effect size) το OR (Odds Ratio) που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί. Στα συνεχή δεδομένα σαν μέγεθος επίδρασης χρησιμοποιήσαμε διαφορά των μέσων τιμών. Για να είναι αξιόπιστα τα αποτελέσματά μας πρέπει να πάρουμε όσο το δυνατό περισσότερες μελέτες. Η «δύναμη» της μετα-ανάλυσης δεν εξαρτάται μόνο από το πλήθος των μελετών που θα χρησιμοποιήσουμε αλλά και ο τρόπος που θα τα συνδυάσουμε για να μπορέσουμε να φτάσουμε στο αποτέλεσμα. Υπάρχουν δύο μοντέλα με τα οποία μπορούμε να συνδυάσουμε τα δεδομένα. Το μοντέλο καθορισμένων επιδράσεων (fixed-effect model) και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effect model) τα οποία θα περιγραφούν στο κεφάλαιο Υλικά και Μέθοδοι και θα αναλυθεί διεξοδικά η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε.

Για να διεξάγουμε μια μετα-ανάλυση θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα εξής βήματα: αρχικά πρέπει να γίνει μια πολύ καλή αναζήτηση βιβλιογραφίας από την οποία θα συλλέξουμε τα δεδομένα. Βέβαια κατά την αναζήτηση βιβλιογραφίας εμφανίζονται κάποια προβλήματα τα οποία αν δεν τα λάβουμε υπόψη μπορεί να καταλήξουμε σε λάθος συμπεράσματα. Τα προβλήματα αυτά είναι στην διαδικασία

επιλογής των μελετών που θα χρησιμοποιήσουμε στη μετα-ανάλυση αλλά και στη διαδικασία ανίχνευσης των μελετών. Κατά καιρούς έχουν εμφανιστεί και προβλήματα στη βιβλιογραφία (η γκριζα βιβλιογραφία, το φαινόμενο του Πρωτέα και η ξενόγλωσση βιβλιογραφία) τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων μας. Το επόμενο βήμα στη μετα-ανάλυση είναι η εξέταση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Η ετερογένεια προκύπτει από το γεγονός ότι εξετάζουμε διαφορετικούς πληθυσμούς. Τέλος πρέπει να εξετάσουμε αν το δείγμα της κάθε μελέτης βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Ο νόμος του Hardy-Weinberg υποστηρίζει ότι οι γονότυποι κατανέμονται ανάλογα με τις συχνότητες των ατομικών αλληλομόρφων στον πληθυσμό και παραμένουν σταθεροί από γενιά σε γενιά. Ένας πληθυσμός που διέπεται από τα βασικά χαρακτηριστικά του νόμου Hardy-Weinberg θεωρείται ότι βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ψάξαμε στην βάση δεδομένων Pubmed. Το ενδιαφέρον μας επικεντρώθηκε στον πολυμορφισμό PAI-1 και στην Υπέρταση. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήσαμε είναι (pai OR "Plasminogen activator inhibitor") AND (4G OR polymorphism OR variant or allele or mutant or mutation) AND (diabetes OR diabetic OR T2DM OR NIDDM OR insulin OR hypertension OR "blood pressure" OR obesity OR "metabolic syndrome" OR dyslipidemia).

Μετά από εντατική αναζήτηση δημιουργήσαμε ένα αρχείο excel στο οποίο καταχωρήσαμε όλα τα δεδομένα από τις μελέτες που μας ενδιέφεραν. Στο excel είχαμε δημιουργήσει τα εξής πεδία: ο κωδικός της μελέτης (pmid), η χρονιά δημοσίευσης της (year), ο συγγραφέας (author), η φυλή των ασθενών και των μαρτύρων (fyll), ο αριθμός των ατόμων για τον κάθε πολυμορφισμό ανά μελέτη και ο αριθμός των ασθενών και των μαρτύρων. Στα δεδομένα κάναμε μια διάκριση, τα χωρίσαμε σε συνεχή και διακριτά και σε κάθε κατηγορία καταχωρήσαμε διαφορετικά δεδομένα τα οποία θα μας διευκόλυναν στην μετα-ανάλυση. Στα διακριτά δεδομένα (υπέρταση) καταχωρήσαμε μόνο τον αριθμό των ασθενών και των μαρτύρων για κάθε γονότυπο ανά μελέτη, ενώ στα συνεχή δεδομένα (BMI, SBP, DBP, PAI-antigen, PAI-activity) καταχωρήσαμε όχι μόνο τον αριθμό αλλά και την μέση τιμή και τη διακύμανση του κάθε πολυμορφισμού τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες.

Στη συνέχεια κάναμε ακόμη μία αναζήτηση βιβλιογραφίας με κάποιες μικρές διαφορές στις λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήσαμε. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: (pai OR "Plasminogen activator inhibitor") AND (4G OR polymorphism OR variant or allele or mutant or mutation) AND ("plasma concentration" OR "plasma levels" OR "antigen" OR "mRNA expression" OR "mRNA levels" OR "mRNA") NOT (diabetes OR diabetic OR T2DM OR NIDDM OR insulin OR hypertension OR "blood pressure" OR obesity OR "metabolic syndrome" OR dyslipidemia). Μετά από αυτή την αναζήτηση ανασύρθηκαν μερικά άρθρα που μας ενδιέφεραν και καταχωρήθηκαν και αυτά τα δεδομένα στο αρχείο excel. Τέλος καταχωρήθηκαν τα δεδομένα και για τη μέση τιμή, τη διακύμανση, και τον αριθμό των ατόμων για κάθε πολυμορφισμό, και τα επεξεργαστήκαμε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου Stata10.

2.2 ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (ODDS RATIO)

Η αναλογία πιθανοτήτων χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί ο κίνδυνος της παρουσίας μιας ασθένειας ή ενός παράγοντα. Η αναλογία πιθανοτήτων μας δείχνει την πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος την ασθένεια όταν εκτίθεται στον παράγοντα σε σχέση με κάποιον που δεν εκτίθεται στον παράγοντα [14]. Χρησιμοποιείται για να συγκρίνει τις πιθανότητες για δύο ομάδες. Υπολογίζεται με διαίρεση των πιθανοτήτων στην πρώτη ομάδα προς τις πιθανότητες της δεύτερης ομάδας.

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήσαμε το odds ratio (OR) σαν μέγεθος επίδρασης στα διακριτά δεδομένα. Στην περίπτωση μας, το OR μας βοήθησε να υπολογίσουμε τη πιθανότητα των γονοτύπων και των αλληλόμορφων γονιδίων. Ο παρακάτω πίνακας μας βοηθά να κατανοήσουμε καλύτερα τον τρόπο υπολογισμού του (Πίνακας 2.1).

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ		
	AA	AB	BB
Ασθενείς	α	β	γ
Μάρτυρες	δ	ε	ζ

Πίνακας 2.1 Αριθμός ετερόζυγων και ομόζυγων ατόμων τόσο ασθενών όσο και μαρτύρων.

Επειδή με τον πίνακα αυτό δεν είναι εύκολο να υπολογίσουμε το OR έτσι πρέπει να κάνουμε κάποιες αλλαγές. Οι αλλαγές γίνονται στον πίνακα χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο υπολειπόμενης κληρονομικότητας, δηλαδή ενώνουμε τους γονότυπους AA+AB ή AB+BB. Συγκεκριμένα βρίσκουμε ποιο αλληλόμορφο γονίδιο ευθύνεται για την ασθένεια που μελετάμε και στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι η υπέρταση και μετά ενώνουμε τα υπόλοιπα. Δηλαδή αν για την ασθένεια ευθύνεται το αλληλόμορφο A, ενώνουμε τους γονότυπους AB και BB και το συγκρίνουμε με τον γονότυπο AA (Πίνακας 2.2) διαφορετικά ενώνουμε τους γονότυπους AA και AB.

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	ΑΑ	ΑΒ+ΒΒ
Ασθενείς	α	β+γ
Μάρτυρες	δ	ε+ζ

Πίνακας 2.2 Ο πίνακας που προκύπτει μετά την ένωση των γονοτύπων

Άρα λοιπόν με βάση τον Πίνακα 2.2 προκύπτει ότι το OR είναι:

$$OR = \alpha * (\epsilon + \zeta) / \delta * (\beta + \gamma)$$

Χρησιμοποιώντας το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Η αναλογία πιθανοτήτων περιορίζεται στο κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης, δεδομένου ότι δεν μπορεί να είναι αρνητική. Βέβαια δεν συμβαίνει το ίδιο και με το ανώτερο όριο. Η αναλογία πιθανοτήτων ακολουθεί λοξή κατανομή. Ο λογάριθμος του OR $\log(OR)$ ακολουθεί κανονική κατανομή και μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή [14].

Μπορούμε να κατανοήσουμε επίσης το $SE(\log OR)$ δηλαδή το τυπικό σφάλμα και μέσα από αυτό και το διάστημα εμπιστοσύνης. Το τυπικό σφάλμα του λογαριθμικού OR υπολογίζεται από τον τύπο:

$$SE_{(\log OR)} = \sqrt{1/\alpha + 1/(\beta + \gamma) + 1/\delta + 1/(\epsilon + \zeta)}$$

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίζεται ως εξής:

$$CL = \log(OR) \pm 1,96 * SE_{(\log OR)}$$

Το πρόσημο + δείχνει το ανώτερο όριο του διαστήματος ενώ το πρόσημο – δείχνει το κατώτερο όριο.

Στα διακριτά δεδομένα υπολογίσαμε αρχικά το $\log(OR)$ με τη βοήθεια του Stata10 με τον ακόλουθο τρόπο:

- `gen logor_dom=log(((nab1+nbb1)/naa1)/((nab0+nbb0)/naa0))`

όπου το a αντιπροσωπεύει το αλληλόμορφο 4G και το b αντιπροσωπεύει το αλληλόμορφο 5G. Τα 0 και 1 αναφέρονται στους υγιείς και στους ασθενείς αντίστοιχα.

Έπειτα χρησιμοποιήσαμε την εντολή `replace` όπου αντικαθιστά τις τυχόν μηδενικές τιμές των γονοτύπων με 0,5. Ένα παράδειγμα φαίνεται πιο κάτω:

- ```
replace logor_dom=
log(((nab1+nbb1+0.5)/(naa1+0.5))/((nab0+nbb0+0.5)/(naa0+0.5)))
if naa0==0 |nbb0+nab0==0|naa1==0 |nbb1+nab1==0
```

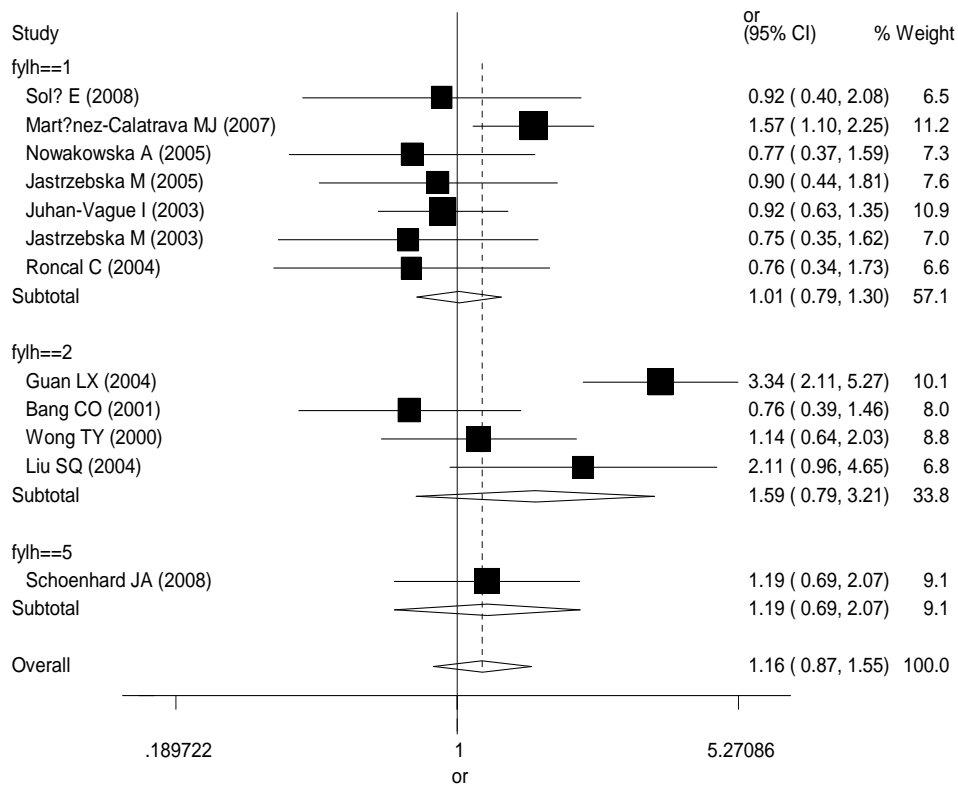
Στη συνέχεια υπολογίσαμε τη διακύμανση το οποίο δίνεται από την εντολή:

- ```
gen var_dom=(1/naa0+1/(nab0+nbb0)+1/naa1+1/(nab1+nbb1))
```

Όπως και στο OR έτσι και σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιούμε την εντολή `replace`:

- ```
replace var_dom= 1/(naa0+0.5) +1/(nab0+nbb0+0.5)
+1/(naa1+0.5) +1/(nab1+nbb1+0.5) if naa0==0
|nab0+nbb0==0|naa1==0 |nab1+nbb1==0
```

Τέλος χρησιμοποιώντας την εντολή `metan` πραγματοποιήσαμε τη μετα-ανάλυση. Ένα παράδειγμα δίνεται στο πιο κάτω forest plot το οποίο αποτελεί τη γραφική απεικόνιση της μετα-ανάλυσης (Εικόνα 2.1). Το forest plot επιτρέπει στον αναγνώστη να δει όλες τις μελέτες με μια ματιά. Σε ένα άξονα υπολογίζεται το μέγεθος επίδρασης μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Τα μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης δείχνουν μικρότερες εκτιμήσεις από τα μικρότερα διαστήματα εμπιστοσύνης. Τέλος οι συνολικές εκτιμήσεις αναπαριστούνται ως διαμάντι και παρουσιάζονται στο κάτω μέρος του plot [15]. Κοιτώντας το συνολικό (overall) OR μπορούμε να συμπεράνουμε αν υπάρχει συσχέτιση του γονιδίου με την ασθένεια. Αν στο διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνεται η τιμή 1 τότε δεν υπάρχει καμία συσχέτιση.



**Εικόνα 2.1** Αριστερά φαίνονται οι μελέτες ανάλογα με τη χώρα προέλευσης. Δεξιά φαίνονται τα OR με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και στο μέσον παρουσιάζονται διαγραμματικά. Για το τελικό αποτέλεσμα κοιτάμε το συνολικό OR (overall).

## 2.3 ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ

Στα συνεχή δεδομένα δεν χρησιμοποιούμε σαν μέγεθος επίδρασης το OR όπως συμβαίνει στα διακριτά δεδομένα αλλά τη σταθμισμένη μέση διαφορά, δηλαδή τη διαφορά των μέσων τιμών. Έτσι χρειάστηκε να καταχωρήσουμε τη μέση τιμή αλλά και την τυπική απόκλιση για κάθε γονότυπο (Πίνακας 2.3).

|                 | ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ |     |     |
|-----------------|-----------|-----|-----|
|                 | AA        | AB  | BB  |
| Αριθμός ατόμων  | n1        | n2  | n3  |
| Μέση τιμή       | X1        | X2  | X3  |
| Τυπική απόκλιση | Sd1       | Sd2 | Sd3 |

**Πίνακας 2.3** Τα δεδομένα που καταχωρήσαμε για κάθε μελέτη στα συνεχή δεδομένα.

Επειδή όμως ο πιο πάνω πίνακας δεν μας βοηθάει στον υπολογισμό των διαφορών, τόσο της μέσης τιμής όσο και της τυπικής απόκλισης, πρέπει να συμπυξουμε τους γονότυπους όπως φαίνεται πιο κάτω (Πίνακας 2.4).

|                 | ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ |                                                          |
|-----------------|-----------|----------------------------------------------------------|
|                 | AA        | AB+BB                                                    |
| Αριθμός ατόμων  | n1        | n2+n3                                                    |
| Μέση τιμή       | X1        | $\frac{n_2X_2+n_3X_3}{n_2+n_3}$                          |
| Τυπική απόκλιση | Sd1       | $\sqrt{\frac{(n_2-1)sd_2^2+(n_3-1)sd_3^2}{(n_2+n_3-2)}}$ |

**Πίνακας 2.4** Η σύμπυξη των γονοτύπων και οι τύποι με τους οποίους υπολογίζουμε τη μέση τιμή αλλά και τη τυπική απόκλιση.

Την ίδια διαδικασία κάνουμε και για τον άλλο συνδυασμό γονοτύπων, AA+AB με BB, και έτσι μπορούμε στη συνέχεια να υπολογίσουμε τις δύο διαφορές.

Η διαφορά των μέσων τιμών αλλά και η διαφορά των τυπικών αποκλίσεων ορίζονται όπως πιο κάτω [16]:

$$d_i = \bar{X}_{1_i} - \bar{X}_{2_i} \quad \text{και} \quad \text{var } d_i = \frac{sd_{1_i}^2}{n_{1_i}} + \frac{sd_{2_i}^2}{n_{2_i}}$$

όπου  $d_i$  είναι η διαφορά των μέσων τιμών,  $X_{1_i}$  και  $X_{2_i}$  είναι οι μέσες τιμές,  $n_{1_i}$  και  $n_{2_i}$  ο αριθμός των ατόμων για κάθε γονότυπο. Το  $sd_{1_i}^2$  είναι η τυπική απόκλιση για τον πρώτο γονότυπο και αντίστοιχα το  $sd_{2_i}^2$  είναι η τυπική απόκλιση για τον δεύτερο γονότυπο.

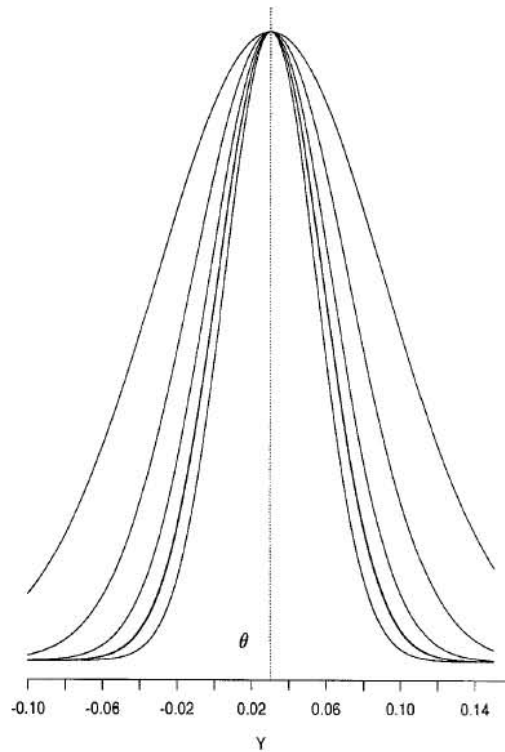
### 2.3 ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέτει ότι κάθε στατιστική μελέτη  $Y_i$ , προέρχεται από έναν ενιαίο πληθυσμό, με κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$  (Εικόνα 2.2).



Το  $\theta$  είναι η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος και το  $s_i$  είναι η διακύμανση της κάθε μελέτης. Το μοντέλο ορίζεται ως εξής [17]:

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



**Εικόνα 2.2 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων.** Η κατανομή 5 υποθετικών επιδράσεων χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Κάθε μελέτη έχει κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ . Η διαφορά ανάμεσα στις 5 μελέτες είναι η διαφορετική διακύμανση  $s_i^2$  δηλαδή το πόσο καλά υπολογίζει η κάθε μελέτη την παράμετρο  $\theta$ .

Το μοντέλο αυτό προϋποθέτει ότι τα δείγματα είναι ομογενή μεταξύ τους, δηλαδή δεν παρουσιάζουν ετερογένεια. Η ετερογένεια οφείλεται στην ποικιλομορφία μεταξύ των διαφόρων μελετών. Για τον έλεγχο της ετερογένειας υπάρχουν δύο υποθέσεις:

- $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \dots = \theta_i$ , δηλαδή τα δείγματα είναι ομογενή μεταξύ τους
- $H_1$ : τα δείγματα δεν είναι ομογενή μεταξύ τους

Ανάλογα με το αποτέλεσμα που θα προκύψει απορρίπτουμε ή αποδεχόμαστε μια από τις δύο υποθέσεις.

Η πιο κοινή στατιστική μέθοδος για τον έλεγχο της ετερογένειας είναι η Q του Cochran's. Η μέθοδος αυτή έχει χαμηλή ισχύ όταν υπάρχουν λίγες μελέτες και παρουσιάζει υπερεκτίμηση όταν ο αριθμός των μελετών είναι μεγάλος. Η στατιστικά σημαντική ετερογένεια είναι όταν η τιμή του p-value είναι μεγαλύτερη από 0,1 [17].

Με το stata10 μπορούμε να κάνουμε αυτόματα τον υπολογισμό της ετερογένειας μέσω της εντολής metan. Με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων η ετερογένεια υπολογίζεται ως εξής:

$$\hat{\theta}(\tau)_{MLE} = \frac{\sum_i W_i(\tau) Y_i}{\sum_k W_i(\tau)} \quad \text{με} \quad W_i(\tau) = \frac{1}{s_i^2 + \tau^2}$$

Το στατιστικό Q test του Cochran's όταν τα δεδομένα είναι διακριτά ορίζεται από τον τύπο [16]:

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \quad \text{όπου} \quad \hat{\theta} = \ln \hat{OR} = \left( \frac{\sum_{i=1}^n w_i \ln \hat{OR}_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \right)$$

$$\hat{\theta} = \ln \hat{OR}_i = \ln \left( \frac{n_{11_i} n_{20_i}}{n_{10_i} n_{21_i}} \right), \quad W_i = \frac{1}{\text{var}(\ln \hat{OR}_i)}$$

$$\text{με} \quad \text{var}(\ln \hat{OR}_i) = \frac{1}{n_{11_i}} + \frac{1}{n_{10_i}} + \frac{1}{n_{21_i}} + \frac{1}{n_{20_i}}$$

Στα συνεχή δεδομένα το στατιστικό Q test του Cochran's καθορίζεται ως εξής [16]:

$$Q = \sum_i^k w_i d_i - \hat{D}^2 \quad \text{όπου} \quad \hat{D} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i d_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$\text{και} \quad w_i = \frac{1}{\text{var} d_i}$$

Το Q ακολουθεί σχεδόν την κατανομή του  $\chi^2$  και έχει k-1 βαθμούς ελευθερίας τόσο στα διακριτά όσο και στα συνεχή δεδομένα [15]. Όπως ήδη

αναφέρθηκε το Q test δίνει καλύτερα αποτελέσματα όταν ο αριθμός των μελετών είναι μεγαλύτερος.

Υπάρχει επίσης και μια άλλη μέθοδος για τον έλεγχο της ετερογένειας η μέθοδος  $I^2$ , η οποία είναι ασταθής όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός. Η μέθοδος αυτή περιγράφει το ποσοστό της συνολικής παραλλαγής στις μελέτες λόγω της ετερογένειας και υπολογίζεται με τον πιο κάτω τύπο [18]:

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

Οι τιμές που παίρνει κυμαίνονται από 0% έως 100% και ανάλογα με την τιμή βλέπουμε αν υπάρχει ετερογένεια. Δηλαδή αν η τιμή του είναι μεγαλύτερη από 50% τότε υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ενώ μικρότερες τιμές δείχνουν μικρότερη ετερογένεια. Εντούτοις, το αποτέλεσμα της είναι αβέβαιο όταν η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει μικρό αριθμό μελετών [19].

Σε περίπτωση που υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των δειγμάτων τότε δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων αλλά χρησιμοποιούμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, προϋποθέτει ότι τα δείγματα προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς, με συνέπεια να υπάρχει κίνδυνος για ύπαρξη ετερογένειας.

## 2.4 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

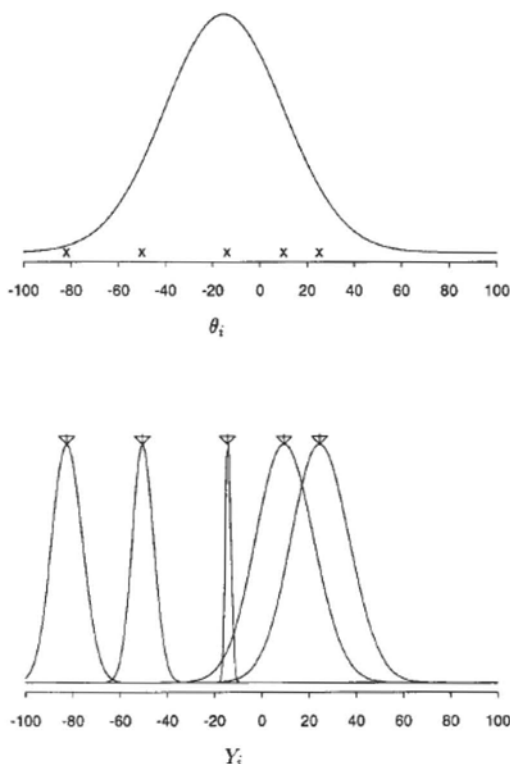
Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων υποθέτει ότι κάθε στατιστική μελέτη  $Y_i$ , έχει διαφορετικό μέγεθος επίδρασης  $\theta_i$  και διακύμανση  $s_i$  (Εικόνα 2.3) και ο τύπος δίνεται πιο κάτω:

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

Από την άλλη πλευρά η παράμετρος  $\theta_i$  υποθέτει ότι τα δείγματα του υπερπληθυσμού έχουν μέση τιμή  $\theta$  και διακύμανση  $\tau^2$ . Το  $\theta$  και το  $\tau^2$  ορίζονται

ως υπερπαράμετροι που αντιπροσωπεύουν το κοινό μέγεθος επίδρασης και τη διακύμανση αντίστοιχα.

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



**Εικόνα 2.3 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.** Η κατανομή 5 υποθετικών στατιστικών μελετών χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Κάθε μέγεθος επίδρασης  $\theta_i$ , προέρχεται από τον υπερπληθυσμό με μέγεθος επίδρασης  $\theta$  και διακύμανση  $\tau^2$ . Στο παράδειγμα κάθε ένα από τα 5 μεγέθη επίδρασης δημιούργησαν τα 5 αποτελέσματα των μοντέλων.

Η παράμετρος  $\tau^2$  παίζει σημαντικό ρόλο και πρέπει πάντοτε να υπολογίζεται. Όταν το  $\tau^2 = 0$ , τότε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είναι ισοδύναμα [17]. Το  $\tau^2$  είναι ένας εκτιμητής που χρησιμοποιείται στον έλεγχο της ετερογένειας και υπολογίζει τη μεταβλητότητα μεταξύ των δειγμάτων. Η παράμετρος αυτή ορίζεται όπως πιο κάτω και παίρνει τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με το 0 [17]:

$$\tau^2 = \frac{Q - n - 1}{\sum_{i=1}^n W_i - \frac{\sum_{i=1}^n W_i^2}{\sum_{i=1}^n W_i}}$$

Αν υπάρχει μικρή ετερογένεια τότε τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων δεν διαφέρουν. Αντίθετα όταν η ετερογένεια είναι μεγάλη τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων συνήθως δίνουν πιο συντηρητικά αποτελέσματα, δηλαδή μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Σαν επέκταση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων είναι η meta-regression analysis η οποία εξετάζει αν το μέγεθος επίδρασης (διαφορά μέσων τιμών για τα συνεχή δεδομένα και OR για τα διακριτά) επηρεάζει κάποια μεταβλητή. Αν υπάρχει ένδειξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιούμε την εντολή `metareg` για να αναλύσουμε τη συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος επίδρασης και στα χαρακτηριστικά της μελέτης. Για να χρησιμοποιήσουμε τη `metareg` ορίζουμε ένα κατάλογο μεταβλητών. Ο πρώτος περιλαμβάνει το μέγεθος επίδρασης και ο δεύτερος τα χαρακτηριστικά της μελέτης. Ακόμη, στη γραμμή εντολής της `metareg` χρησιμοποιούμε το `wsse` που υπολογίζει το Standard Error.

Όλοι οι εκτιμητές οι οποίοι αναφέρθηκαν πιο πάνω φαίνονται στον πίνακα που προκύπτει από την εντολή `metan` (Πίνακας 2.5). Η εντολή ορίζεται ως εξής:

- `metan logor_dom se_dom, randomi eform effect(or) label  
(namevar=author, yearvar=year) by (fylh)`

και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της φαίνονται στον πιο κάτω πίνακα.

| Study                     | ES                 | (95% Conf. Interval) |             | % Weight    |        |
|---------------------------|--------------------|----------------------|-------------|-------------|--------|
| -----                     |                    |                      |             |             |        |
| fylh==1                   |                    |                      |             |             |        |
| Sol? E (2008)             | 1.731              | 0.741                | 4.045       | 6.18        |        |
| Martinez-Calatrava M      | 1.120              | 0.743                | 1.689       | 13.42       |        |
| Nowakowska A (2005)       | 0.525              | 0.166                | 1.662       | 3.87        |        |
| Jastrzebska M (2005)      | 0.538              | 0.173                | 1.675       | 3.97        |        |
| Juhan-Vague I (2003)      | 0.759              | 0.511                | 1.128       | 13.78       |        |
| Jastrzebska M (2003)      | 0.477              | 0.150                | 1.522       | 3.83        |        |
| Roncal C (2004)           | 1.765              | 0.755                | 4.122       | 6.18        |        |
| Sub-total                 |                    |                      |             |             |        |
| D+L pooled ES             | 0.942              | 0.673                | 1.318       | 51.22       |        |
| -----                     |                    |                      |             |             |        |
| fylh==2                   |                    |                      |             |             |        |
| Guan LX (2004)            | 2.293              | 1.277                | 4.117       | 9.80        |        |
| Bang CO (2001)            | 0.712              | 0.367                | 1.381       | 8.51        |        |
| Wong TY (2000)            | 0.829              | 0.394                | 1.743       | 7.39        |        |
| Liu SQ (2004)             | 0.638              | 0.269                | 1.514       | 6.02        |        |
| Sub-total                 |                    |                      |             |             |        |
| D+L pooled ES             | 0.999              | 0.528                | 1.888       | 31.73       |        |
| -----                     |                    |                      |             |             |        |
| fylh==5                   |                    |                      |             |             |        |
| Schoenhard JA (2008)      | 1.205              | 0.927                | 1.566       | 17.04       |        |
| Sub-total                 |                    |                      |             |             |        |
| D+L pooled ES             | 1.205              | 0.927                | 1.566       | 17.04       |        |
| -----                     |                    |                      |             |             |        |
| Overall                   |                    |                      |             |             |        |
| D+L pooled ES             | 1.012              | 0.787                | 1.301       | 100.00      |        |
| -----                     |                    |                      |             |             |        |
| Test(s) of heterogeneity: |                    |                      |             |             |        |
| Heterogeneity statistic   | degrees of freedom | P                    | I-squared** | Tau-squared |        |
| fylh==1                   | 9.14               | 6                    | 0.166       | 34.4%       | 0.0646 |
| fylh==2                   | 9.79               | 3                    | 0.020       | 69.4%       | 0.2900 |
| fylh==5                   | 0.00               | 0                    | .           | .%          | 0.0000 |
| Overall                   | 20.82              | 11                   | 0.035       | 47.2%       | 0.0786 |

**Πίνακας 2.5** Φαίνονται τα αποτελέσματα των εκτιμητών της metan. Η πρώτη στήλη του πίνακα δείχνει τις μελέτες ανάλογα με τη φυλή των πληθυσμών τους. Στο κέντρο φαίνονται οι εκτιμητές  $\log(OR)$ , το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και δεξιά εμφανίζεται το ποσοστό συμβολής κάθε μελέτης. Κάτω παρατηρούμε τα αποτελέσματα των εκτιμητών Q-Cochran,  $I^2$ ,  $\tau^2$ .

## 2.6 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Μια σωστή μετα-ανάλυση προϋποθέτει όσο το δυνατό καλύτερη και μεγαλύτερη αναζήτηση στη βιβλιογραφία, δηλαδή να βρεθούν όλες οι μελέτες του ενδιαφέροντος μας. Υπάρχουν όμως κάποια προβλήματα στη βιβλιογραφία τα οποία αν δεν ληφθούν υπόψη θα μας οδηγήσουν σε λάθος εκτιμήσεις. Οι ανησυχίες για τα προβλήματα της βιβλιογραφίας έχουν αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία λόγω του αυξανόμενου αριθμού μετα-αναλύσεων που γίνονται κάθε χρόνο.

Οι μελέτες που πραγματοποιούνται σε μη αγγλόφωνες χώρες μπορούν να δημοσιευτούν σε διεθνής βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων είτε σε εγχώρια περιοδικά τα οποία δεν εντάσσονται στις διεθνής βάσεις δεδομένων. Η απόφαση για

το που θα δημοσιευτεί μια τέτοια έρευνα επηρεάζεται από τη φύση των αποτελεσμάτων. Τα σημαντικά αποτελέσματα μπορούν να δημοσιευτούν στα διεθνή περιοδικά, ενώ τα ασήμαντα αποτελέσματα εμφανίζονται στη τοπική βιβλιογραφία, με συνέπεια τη γλωσσική πόλωση. Η κινέζικη βιβλιογραφία είναι ένα σημαντικό παράδειγμα της πιθανής πόλωσης, επειδή ένας μεγάλος αριθμός εσωτερικών επιστημονικών περιοδικών δεν είναι καταχωρημένος στις διεθνείς βάσεις δεδομένων. Η Κίνα αποτελεί το ένα πέμπτο του παγκόσμιου πληθυσμού, και αυτή η έρευνα είναι σημαντικής σπουδαιότητας όχι μόνο για την Κίνα αλλά και διεθνώς [20].

Ένα άλλο πρόβλημα που παρουσιάζεται είναι ότι σε μια μετα-ανάλυση πρέπει να προσπαθούμε να παίρνουμε τις πρωταρχικές μελέτες ακόμα και αν αυτές δεν έχουν δημοσιευθεί σε κάποιο περιοδικό με τη μέθοδο των κριτών. Όσες μελέτες δεν έχουν δημοσιευθεί σε κάποιο περιοδικό εντάσσονται στην «γκρίζα» βιβλιογραφία (grey literature). Ο κύριος λόγος για τον οποίο οι μελέτες αυτές δεν δημοσιεύθηκαν είναι γιατί είχαν αρνητικά αποτελέσματα [21].

Τόσο τα φαινόμενα της «ξενόγλωσσης» και της «γκρίζας» βιβλιογραφίας που αναφέρθηκαν πιο πάνω αποτελούν ειδικές περιπτώσεις του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias). Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αναφέρεται στη μη αντιπροσωπευτική δημοσίευση των ερευνητικών εκθέσεων που δεν οφείλεται στην ποιότητα της έρευνας αλλά σε άλλα χαρακτηριστικά, δηλαδή οι μελέτες που δείχνουν θετικό αποτέλεσμα δημοσιεύονται πιο γρήγορα και πιο εύκολα σε σχέση με άλλες που δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση. Για την ανίχνευση του σφάλματος δημοσίευσης υπάρχει το funnel plot. Το funnel plot είναι απλά ένα διάγραμμα διασποράς των αποτελεσμάτων των μεμονωμένων μελετών σε σχέση με το μέγεθος επίδρασης. Οι μικρές μελέτες θα δώσουν τις πιο μεταβλητές εκτιμήσεις και ως εκ τούτου μεγαλύτερη διασπορά.

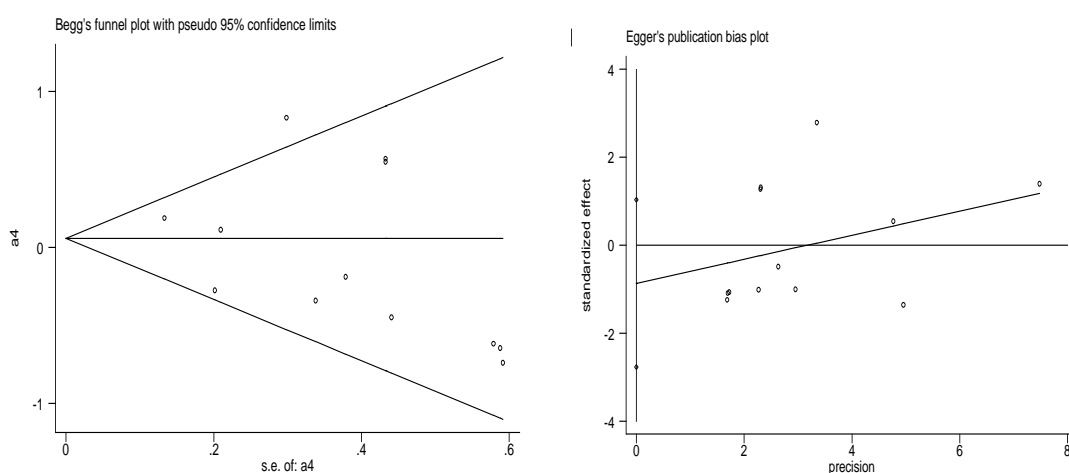
Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων με την πάροδο του χρόνου αλλάζουν και έτσι με αυτό τον τρόπο γίνεται γρήγορη παραγωγή και διάδοση των επιστημονικών πληροφοριών. Αυτή η γρήγορη διαδοχή των συμπερασμάτων καλείται φαινόμενο του Πρωτέα (Proteus phenomenon). Το φαινόμενο αυτό είναι πολύ κοινό στη γενετική επιδημιολογία και όχι στις τυχαίες κλινικές δοκιμές, και το όνομα του το πήρε από τον αρχαίο Θεό Πρωτέα ο οποίος άλλαζε συνεχώς μορφές. Με πολύ γοργούς ρυθμούς δημοσιεύονται νέα επιστημονικά άρθρα σε διεθνείς βάσεις δεδομένων. Όταν ένας επιστήμονας πετύχει ένα «θετικό» αποτέλεσμα αμέσως δημοσιεύεται σε ένα διεθνές περιοδικό. Αμέσως μετά επιστήμονες από όλο τον

κόσμο προσπαθούν μέσα από δική τους έρευνα είτε να επιβεβαιώσουν είτε να διαψεύσουν το αποτέλεσμα. Έτσι το τελικό αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης μπορεί να διαφοροποιηθεί από το αρχικό, λόγω των επιπρόσθετων μελετών και αποτελεσμάτων που προκύπτουν και αυτό φαίνεται μέσα από την αθροιστική μετα-ανάλυση. [22].

Κατά την εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας για να αποφύγουμε τέτοια προβλήματα ελέγξαμε το σφάλμα δημοσίευσης χρησιμοποιώντας τις εντολές του στατιστικού πακέτου stata10:

- `metabias a4 se_dom, graph(begg)`
- `metabias a4 se_dom, graph(egger)`

Η εντολή `metabias` εκτελεί διάφορες στατιστικές δοκιμές και χρησιμοποιείται για να ελέγξουμε αν υπάρχει ασυμμετρία σε ένα funnel plot, λόγω σφάλματος δημοσίευσης. Η εντολή αυτή εκτελεί 2 μεθόδους. Η πρώτη μέθοδος είναι του Begg and Mazumdar's [23] και η δεύτερη είναι του Egger [24]. Η μέθοδος του Begg φαίνεται να έχει μικρή δύναμη ανίχνευσης του σφάλματος δημοσίευσης. Με τις εντολές `graph(begg)` και `graph(egger)` παίρνουμε τα funnel plots του Begg και του Egger αντίστοιχα (Εικόνα 2.4). Η μέθοδος του Egger δίνει καλύτερα αποτελέσματα από τη μέθοδο του Begg κυρίως όταν υπάρχει έλλειψη σφάλματος και όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός.



**Εικόνα 2.4** Αριστερά φαίνεται το funnel plot του Begg: όταν οι μελέτες είναι συμμετρικές γύρω από τον εκτιμητή  $\log(OR)$  τότε δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης. Δεξιά φαίνεται το funnel plot του Egger: όταν το διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει την τιμή 0 δεν υπάρχει σφάλμα.



## 2.7 ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ HARDY-WEINBERG (HWE)

Η ισορροπία Hardy-Weinberg χρησιμοποιείται για να περιγράψει γονιδιακές συχνότητες σε στατικούς από πλευράς εξέλιξης πληθυσμούς. Τέτοιοι πληθυσμοί ονομάζονται «πληθυσμοί που βρίσκονται σε ισορροπία κατά Hardy-Weinberg». Σύμφωνα με το θεώρημα αυτό, οι συχνότητες των αλληλομόρφων σε ένα πληθυσμό παραμένουν σταθερές κατά τις διάφορες γενιές, αν δεν επιδράσουν άλλοι παράγοντες όπως επιλογή, μετάλλαξη, τυχαία γενετική παρέκκλιση, ροή γονιδίων και μη τυχαίο ζευγάρωμα. Η ισορροπία Hardy-Weinberg στηρίζεται στην προϋπόθεση ότι η διαδικασία της επιλογής δεν ευνοεί τον ένα γονότυπο έναντι του άλλου, ότι δεν εμφανίζεται μετανάστευση αλληλόμορφων γονιδίων από ή προς τον πληθυσμό και ότι ο πληθυσμός είναι μεγάλος ώστε οι αλλαγές στις συχνότητες των αλληλόμορφων γονιδίων λόγω τύχης να είναι ασήμαντες.

Ουσιαστικά η ισορροπία Hardy-Weinberg, δηλώνει ότι εάν δύο αλληλόμορφα γονίδια A και a, με συχνότητες εμφάνισης p και q αντίστοιχα, είναι σε ισορροπία σε ένα πληθυσμό, τότε οι συχνότητες εμφάνισης των γονοτύπων AA, Aa και aa θα είναι  $p^2 + 2pq + q^2$ . Ο νόμος αυτός διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τους Hardy και Weinberg (1908). Οι αναλογίες των γονοτύπων δεν μεταβάλλονται από γενιά σε γενιά, αν δεν διαταραχθεί κανένας παράγοντας από όσους μπορούν να επηρεάσουν την όλη διαδικασία.

Συνοπτικά, οι προϋποθέσεις εξασφάλισης της ισορροπίας είναι: α) το πλήθος των ατόμων στον πληθυσμό να είναι πρακτικά άπειρο. Σε πληθυσμούς με ορισμένο μέγεθος έχουμε ένα συστηματικό σφάλμα, επειδή όλοι οι δυνατοί διαφορετικοί φαινότυποι δεν αντιπροσωπεύονται στον πληθυσμό. Αυτό συμβαίνει κυρίως όταν υπάρχει ένας σχετικά μεγάλος αριθμός αλληλομόρφων με πολύ χαμηλές συχνότητες, β) οι δυνατές συζεύξεις μεταξύ των ατόμων είναι ελεύθερες και τυχαίες, γ) όλα τα αλληλόμορφα γονίδια έχουν την ίδια πιθανότητα να περάσουν στους γαμέτες και έτσι συνεισφέρουν στον ίδιο βαθμό στη συγκρότηση της γονιδιακής δεξαμενής, δ) στη γονιδιακή δεξαμενή δεν προστίθεται και δεν απομακρύνεται οποιοδήποτε αλληλόμορφο, όπως επίσης δεν δημιουργείται κάποιο νέο.

Ο έλεγχος της ισορροπίας HWE εφαρμόζεται ανάλογα με το είδος της μελέτης που θέλουμε να εξετάσουμε. Σε μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς και μάρτυρες θα αξιολογήσουμε την ισορροπία μόνο στους μάρτυρες, γιατί αν υπάρχει συσχέτιση

του γονότυπου με την ασθένεια τότε οι ασθενείς δεν θα βρίσκονται σε ισορροπία. Ο έλεγχος της ισορροπίας HWE μπορεί να γίνει με τη βοήθεια του stata10 με την εντολή:

- genhwi 277 124 22

Η ισορροπία εξετάστηκε σε κάθε μελέτη ξεχωριστά. Οι αριθμοί 277 124 και 22 αναφέρονται στον αριθμό των γονοτύπων των μαρτύρων της συγκεκριμένης μελέτης (Πίνακας 2.6).

```
genhwi 277 124 22
```

| Genotype | Observed | Expected |
|----------|----------|----------|
| AA       | 277      | 271.68   |
| Aa       | 124      | 134.64   |
| aa       | 22       | 16.68    |
| total    | 423      | 423.00   |

| Allele | Observed | Frequency | Std. Err. |
|--------|----------|-----------|-----------|
| A      | 678      | 0.8014    | 0.0142    |
| a      | 168      | 0.1986    | 0.0142    |
| total  | 846      | 1.0000    |           |

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0126

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

```

Pearson chi2 (1) = 2.641 Pr= 0.1041
likelihood-ratio chi2 (1) = 2.507 Pr= 0.1133
Exact significance prob = 0.1248

```

**Πίνακας 2.6 Το αποτέλεσμα του ελέγχου της ισορροπίας Hardy-Weinberg.**

## 2.8 ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η αθροιστική μετα-ανάλυση επιτρέπει την αξιολόγηση της πρόσθετης συμβολής μιας ξεχωριστής μελέτης στη συνδυασμένη επίδραση της προηγούμενης έρευνας. Πραγματοποιεί μια μετα-ανάλυση για κάθε χρονική στιγμή που προστίθεται μια μελέτη [13]. Έτσι μπορούμε να καταλάβουμε πόσο έχουν διαφοροποιηθεί τα αποτελέσματα των μελετών από τότε που πραγματοποιήθηκε η πρώτη μελέτη για ένα συγκεκριμένο πολυμορφισμό. Οι μελέτες τοποθετούνται στη σειρά (χρονολογικά) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και το μέγεθος επίδρασης σχεδιάζονται και προστίθενται διαδοχικά στους υπολογισμούς. Η απεικόνιση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη γενετική επιδημιολογία επειδή

πολλά προτεινόμενα γενετικά αποτελέσματα χάνονται με την πάροδο του χρόνου [19]. Με το stata10 η αθροιστική μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εντολή:

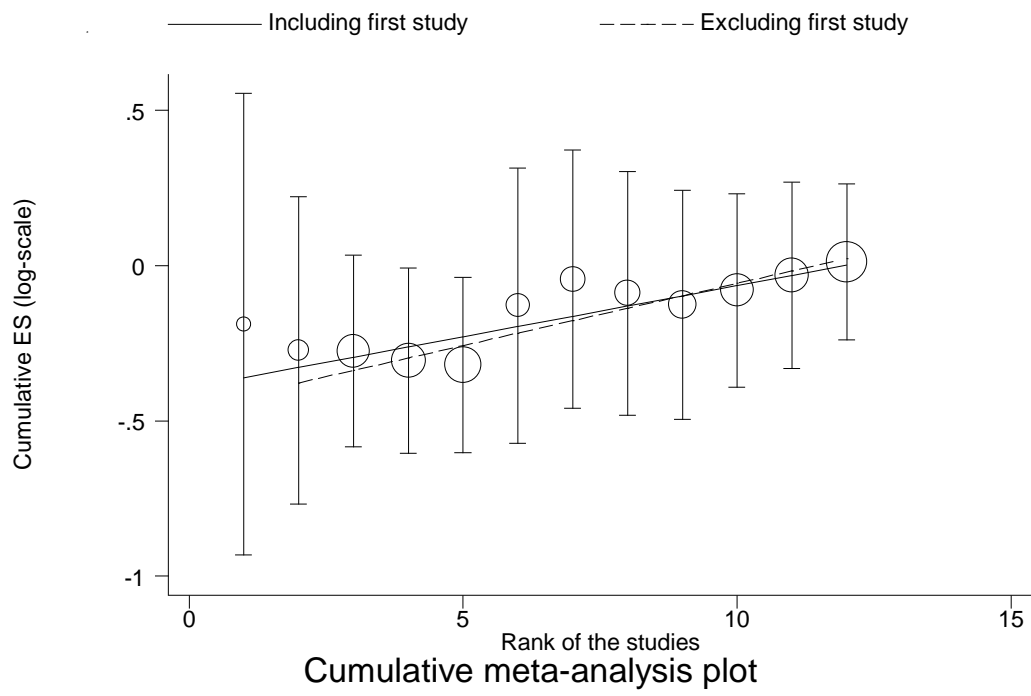
- `metacum a4 se_dom, effect(r) randomi  
label(namevar=author, yearvar=year)`

όπου `se_dom` είναι το Standard Error και το `effect(r)` δηλώνει ότι θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

Επίσης υπάρχει και η εντολή:

- `metatrend a4 se_dom`

η οποία αποτελεί προέκταση της εντολής `metacum` και μας δίνει επιπλέον τη δυνατότητα στατιστικής ανάλυσης και όχι μόνο το γράφημα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης. Η εντολή αυτή μας δίνει στοιχεία για την ύπαρξη διαχρονικής τάσης στους εκτιμητές. Αυτό επιτυγχάνεται από την τιμή του p-value η οποία αν είναι μικρότερη από 0,05 τότε υπάρχει διαχρονική τάση στις μελέτες. Η τάση αυτή δείχνει ότι κάποιος τυχαία βρήκε ισχυρή συσχέτιση του γονιδίου με την ασθένεια και αυτό προέτρεψε και άλλους επιστήμονες να το διερευνήσουν σε μεγαλύτερο βαθμό. Οι μελέτες αυτές δημοσιεύτηκαν, όμως μερικές από αυτές δεν επιβεβαίωσαν την συσχέτιση, με αποτέλεσμα να προκύπτει διαχρονική τάση στους εκτιμητές. Η τάση είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως φαινόμενο του Πρωτέα και αποδίδεται γραφικά όπως φαίνεται στο παράδειγμα (Εικόνα 2.5). Οι μελέτες είναι ταξινομημένες κατά αύξουσα χρονολογική σειρά και ο άξονας y απεικονίζει το διάστημα εμπιστοσύνης και τα OR. Η κλίση της ευθείας αντιπροσωπεύει τη διαχρονική τάση.



**Εικόνα 2.5 Γραφική αναπαράσταση του αποτελέσματος της αθροιστικής μετα-ανάλυσης.**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Κατά την πρώτη αναζήτηση που κάναμε στη βάση δεδομένων της Pubmed βρήκαμε 269 μελέτες, οι οποίες αναφέρονταν στη συσχέτιση του γονιδίου PAI-1 με την υπέρταση. Μετά από μελέτη και των 269 άρθρων καταλήξαμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο 20 από αυτά. Όλα τα υπόλοιπα απορρίφθηκαν για διάφορους λόγους (βλ. Παράρτημα Πίνακας 6.1). Στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε και δεύτερη αναζήτηση από την οποία βρήκαμε 268 άρθρα τα οποία τελικά δεν χρησιμοποιήσαμε. Ακολούθως αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους απορρίψαμε τα άρθρα:

- Δεν περιείχαν επαρκεί στοιχεία ώστε να μπορούν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Δηλαδή δεν έδιναν στοιχεία για τους γονότυπους ή έδιναν τους γονότυπους μόνο για τους ασθενείς ή μόνο για τους μάρτυρες.
- Κάποια από αυτά έδιναν στοιχεία για άλλους πολυμορφισμούς και όχι για το PAI-1.
- Αναφέρονταν σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια ή σε κύτταρα σχετικά με την υπέρταση ή τη παχυσαρκία.
- Αναφέρονταν σε άλλη πάθηση εκτός της υπέρτασης.
- Ήταν reviews και δεν περιείχαν καθόλου αριθμό γονοτύπων.
- Κάποια άρθρα ήταν family-report study τα οποία δεν μας ενδιέφεραν.

Αφού επιλέξαμε τα άρθρα που θα χρησιμοποιούσαμε και καταχωρήσαμε τα στοιχεία που μας ενδιέφεραν ξεκινήσαμε τη διαδικασία της μετα-ανάλυσης. Μετα-ανάλυση πραγματοποιήσαμε μόνο στα συνεχή δεδομένα συστολική πίεση αίματος (sbp) και διαστολική πίεση αίματος (dbp) καθώς επίσης και στο διακριτό δεδομένο υπέρταση (hypertension). Τα αποτελέσματα και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της κάθε μετα-ανάλυσης αναλύονται διεξοδικά παρακάτω.

Στους παρακάτω πίνακες φαίνονται οι μελέτες τις οποίες χρησιμοποιήσαμε στη μετα-ανάλυση καθώς και τα δεδομένα που καταχωρήσαμε από την κάθε μία (Πίνακας 3.1 και 3.2).

**Πίνακας 3.1 Οι μελέτες που χρησιμοποιήσαμε για την υπέρταση με τα χαρακτηριστικά τους.**

| <b>Pmid</b> | <b>Author</b>             | <b>Year</b> | <b>Race</b> | <b>Cases characteristics</b>                                                                                                                                                                                                               | <b>Controls characteristics</b>                                                                                                                                                                     | <b>Cases</b> | <b>Controls</b> |
|-------------|---------------------------|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|
| 18953568    | Schoenhard JA [25]        | 2008        | Ghanaian    | Enrollment of the population-based sample analyzed in this study. Exclusion criteria included age less than 18, prior enrollment of a first or second degree relative, and any sign of acute illness that may impact t-PA or PAI-1 levels. | The normotensive group comprised from volunteers that were selected with the same criteria as the cases group.                                                                                      | 569          | 423             |
| 18037477    | Solá E [26]               | 2008        | Caucasians  | Obese patients were studied before and three months after a weight reduction program.                                                                                                                                                      | The control group comprised from volunteers aged 18 to 60 years. It was formed by non-consanguineous relatives or friends of the patients, paired by sex and age with normal body weight.           | 67           | 67              |
| 17351368    | Martínez-Calatrava MJ [6] | 2007        | Caucasians  | Unrelated individuals were recruited by a simple random sampling approach from a cross-sectional population-based epidemiological survey                                                                                                   | The group was constituted individuals that emanated from simple random sampling. The epidemiology survey aim an investigating the prevalence of anthropometrical and psychopathological parameters. | 173          | 642             |

|          |                    |      |            |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                 |     |     |
|----------|--------------------|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 16496609 | Nowakowska A [27]  | 2005 | Caucasians | They underwent a clinical and laboratory examination and were also interviewed. A subgroup of 45 patients diagnosed with mixed dislipidemia was formed from the hypertensive group.             | In the control group there were healthy subjects and they underwent a clinical and laboratory examination.                                      | 104 | 43  |
| 16130596 | Jastrzebska M [28] | 2005 | Caucasians | Research was carried out in patients under 40 years old with previously untreated hypertension without clinical features of ischemic heart disease.                                             | The control group were normotensive, healthy subjects. The levels of PAI-1 were significantly lower were noted in comparison to patients group. | 125 | 43  |
| 15321757 | Liu SQ [29]        | 2004 | Asians     | The patient group was divided in two subgroups: patients with type 2 diabetic nephropathy and patients with type 2 diabetic without nephropathy.                                                | The control group was constituted with normal individuals.                                                                                      | 91  | 56  |
| 15194475 | Roncal C [30]      | 2004 | Caucasians | The population studied consisted of consecutive subjects. Blood pressure was measured twice for all hypertensives and 46 untreated subjects had elevated systolic and diastolic blood pressure. | The hypertensives were compared with age-matched normotensives subjects were used as control group. Blood pressure was measured twice.          | 46  | 76  |
| 15079805 | Guan LX [31]       | 2004 | Asians     | The patient group had pregnancy-induced hypertension syndrome                                                                                                                                   | The control group was constituted with normal pregnant women.                                                                                   | 171 | 193 |



|          |                    |      |            |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |     |     |
|----------|--------------------|------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 14629464 | Juhan-Vague I [32] | 2003 | Caucasians | Male survivors of a first myocardial infarction aged <60 years excluding patients with familiar hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus.                                                                          | The controls were examined parallel with patients in the early morning after an overnight fast. Height and weight were recorded and the body mass index was calculated. | 270 | 281 |
| 14592559 | Jastrzebska M [33] | 2003 | Caucasians | Ppatients with untreated essential hypertension including 30 current smokers were took part in the study. Hypertensive patients did not receive any medication prior to enrolment.                                                     | The patients compared with 40 control subjects including 8 current smokers.                                                                                             | 90  | 40  |
| 11385207 | Bang CO [34]       | 2001 | Asians     | The hypertensive group comprised 100 consecutive hypertensive subjects. Exclusions were made for individuals with prior stroke, transient ischemic attack, secondary hypertension, artrial fibrillation or ischemic heart disease.     | The control group comprised 100 consecutive subjects attending the hospital for multiphasic health check-ups.                                                           | 100 | 100 |
| 10652041 | Wong TY [35]       | 2000 | Asians     | Group A consisted of type 2 diabetic patients with a history of more than 12 years of diabetes without diabetic nephropathy. Group B consisted of sex-and age-matched patients with diabetic nephropathy, including those on dialysis. | 95 non-diabetic Chinese subjects were used as the control.                                                                                                              | 103 | 95  |

**Πίνακας 3.2 Οι μελέτες που καταχωρήσαμε στα συνεχή δεδομένα: συστολική πίεση και διαστολική πίεση.**

| <b>PMID</b> | <b>AUTHOR</b>             | <b>YEAR</b> | <b>TOWN</b> | <b>RACE</b> | <b>TYPE</b> | <b>CHARACTERISTICS</b>                                                                                                                                                                                    |
|-------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17351368    | Martínez-Calatrava MJ [6] | 2007        | Segovia     | caucasians  |             | 850 unrelated individuals were recruited by a simple random sampling approach from a cross-sectional epidemiological survey. From the 850 participants 173 were hypertensives and 642 were normotensives. |
| 16496609    | Nowakowska A [27]         | 2005        | Szczecin    | caucasians  | cases       | They underwent a clinical and laboratory examination and were also interviewed. A subgroup of 45 patients diagnosed with mixed dyslipidemia was formed from the hypertensive group.                       |
| 16496609    | Nowakowska A [27]         | 2005        | Szczecin    | caucasians  | controls    | In the control group there were healthy subjects and they underwent a clinical and laboratory examination.                                                                                                |
| 16416371    | Funk M [36]               | 2005        | Vienna      | caucasians  | cases       | 147 consecutive patients with type 2 diabetes mellitus were analyzed for the PAI-1 4G/5G genotype.                                                                                                        |
| 16130596    | Jastrzebska M [28]        | 2005        | Szczecin    | caucasians  | cases       | Research was carried out in patients under 40 years old with previously untreated hypertension without clinical features of ischemic heart disease.                                                       |
| 16130596    | Jastrzebska M [28]        | 2005        | Szczecin    | caucasians  | controls    | The control group were normotensive, healthy subjects. The levels of PAI-1 were significantly lower were noted in comparison to patients group.                                                           |
| 15673060    | Jastrzebska M [37]        | 2004        | Szczecin    | caucasians  | cases       | The study involved 43 males outpatients with untreated essential hypertension.                                                                                                                            |
| 15554360    | Zietz B [38]              | 2004        | Szczecin    | caucasians  | cases       | Subjects were from a study cohort of type 2 diabetic patients who participated in a population-based survey on diabetes.                                                                                  |
| 15481848    | Suzuki H [39]             | 2004        | Fukushima   | asians      | cases       | The PAI-1 polymorphisms were examined in 270 healthy volunteers and 202 biopsy-proven IgA nephropathy.                                                                                                    |

|          |                 |      |               |            |                             |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----------------|------|---------------|------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15313160 | Kitamura Y [40] | 2004 | Nagoya        | asians     | controls                    | Participants in this study were apparently healthy individuals who visited the hospital for an annual routine checkup. A total of 156 Japanese male subjects, aged 27-66 years old, were recruited.                                                      |
| 15194475 | Roncal C [30]   | 2004 | Pamplona      | caucasians | cases                       | The population studied consisted of consecutive subjects. Blood pressure was measured twice for all hypertensives and 46 untreated subjects had elevated systolic and diastolic blood pressure.                                                          |
| 15194475 | Roncal C [30]   | 2004 | Pamplona      | caucasians | controls                    | The hypertensives were compared with age-matched normotensives subjects were used as control group. Blood pressure was measured twice.                                                                                                                   |
| 12670745 | Jeng JR [41]    | 2003 | Taipei,Taiwan | asians     | men<br>(cases+controls)     | The population included in this study was 211 Chinese subjects with hypertension and 354 without hypertension. Physical examination, review of medical history and routine biochemistry were performed on each subjects before entrance into this study. |
| 12670745 | Jeng JR [41]    | 2003 | Taipei,Taiwan | asians     | women<br>(cases+conttrolls) |                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 9540037  | Broch M [42]    | 1998 | Tarragona     | caucasians | cases                       | Patients were recruited from a random sample of 630 primary care practices an all patients were examined at their homes using a mobile ambulance.                                                                                                        |
| 9250459  | Nagi DK [43]    | 1997 | Arizona       | indians    | cases                       | Participants were 172 Indians with type 2 diabetes between the ages of 30-70 years in population-based epidemiological survey.                                                                                                                           |

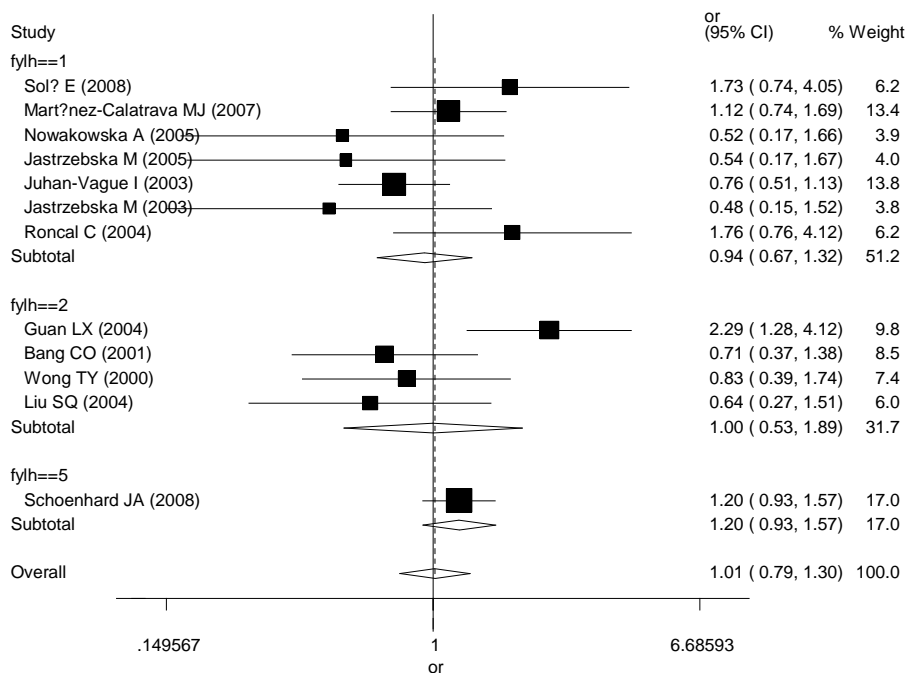
### 3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση καταχωρήθηκε σαν διακριτό δεδομένο δηλαδή καταχωρήσαμε μόνο τον αριθμό των γονοτύπων για τους ασθενείς και τους μάρτυρες. Κάθε μελέτη που εξετάσαμε ανέφερε τον αριθμό των ατόμων που έχουν γονότυπο 5G/5G, 4G/5G και 4G/4G (Πίνακας 3.3). Συνολικά η υπέρταση περιλάμβανε 1909 ασθενείς και 2059 μάρτυρες.

| Author                    | Year | Racial | Controls<br>5G/5G | Cases<br>5G/5G | Controls<br>4G/5G | Cases<br>4G/5G | Controls<br>4G/4G | Cases<br>4G/4G |
|---------------------------|------|--------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Schoenhard JA [25]        | 2008 | 5      | 22                | 35             | 124               | 186            | 277               | 348            |
| Solá E [26]               | 2008 | 1      | 15                | 14             | 35                | 42             | 17                | 11             |
| Martínez-Calatrava MJ [6] | 2007 | 1      | 165               | 61             | 331               | 76             | 146               | 36             |
| Nowakowska A [27]         | 2005 | 1      | 18                | 37             | 21                | 50             | 4                 | 17             |
| Jastrzebska M [37]        | 2005 | 1      | 18                | 49             | 21                | 56             | 4                 | 20             |
| Liu SQ [29]               | 2004 | 2      | 11                | 31             | 36                | 39             | 9                 | 21             |
| Roncal C [30]             | 2004 | 1      | 24                | 12             | 27                | 24             | 25                | 10             |
| Guan LX [31]              | 2004 | 2      | 41                | 81             | 109               | 71             | 43                | 19             |
| Juhan-Vague I [32]        | 2003 | 1      | 73                | 66             | 149               | 134            | 59                | 70             |
| Jastrzebska M [33]        | 2003 | 1      | 16                | 30             | 20                | 43             | 4                 | 17             |
| Bang CO [34]              | 2001 | 2      | 26                | 21             | 54                | 53             | 20                | 26             |
| Wong TY [35]              | 2000 | 2      | 34                | 40             | 46                | 44             | 15                | 19             |

**Πίνακας 3.3** Στον πίνακα φαίνονται οι γονότυποι που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση

Η ένωση των γονοτύπων με ένα μοντέλο κληρονομικότητας επιτεύχθηκε εντοπίζοντας το αλληλόμορφο που ευθύνεται για την ασθένεια. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το αλληλόμορφο 4G προκαλεί την ασθένεια και το 5G είναι το φυσιολογικό. Έτσι μπορούν να προκύψουν 2 συγκρίσεις μεταξύ των γονοτύπων: α) ο γονότυπος που ευθύνεται για την ασθένεια (4G/4G) έναντι των υπολοίπων, δηλαδή τον ετερόζυγο (4G/5G) και τον φυσιολογικό (5G/5G), β) τον φυσιολογικό (5G/5G) έναντι των άλλων δύο, τον ετερόζυγο (4G/5G) και τον γονότυπο που προκαλεί την ασθένεια (4G/4G). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετα-αναλύσεις μεταξύ των γονοτύπων 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G, 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G (Εικόνα 3.1) καθώς και μια τρίτη μεταξύ αλληλομόρφων 4G και 5G.



**Εικόνα 3.1** Φαίνεται ένα forest plot της μετα-ανάλυσης μεταξύ των γονοτύπων 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

Στο παρακάτω forest plot απεικονίζεται η μετα-ανάλυση μεταξύ των γονοτύπων 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Αριστερά διακρίνουμε τις μελέτες ανάλογα με τη φυλή των δειγμάτων της κάθε μιας και δεξιά φαίνονται τα OR (Effect size), καθώς και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI). Όπως προκύπτει από το αποτέλεσμα δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου και της ασθένειας γιατί στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται η τιμή 1. Το αποτέλεσμα ήταν ίδιο και για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G και τη σύγκριση μεταξύ των αλληλομόρφων 4G και 5G (Παράρτημα σελ.90,92). Δηλαδή δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των γονοτύπων και της ασθένειας.

Στη συνέχεια κάναμε έλεγχο της ετερογένειας για να δούμε κατά πόσο υπάρχει ετερογένεια ή όχι (Πίνακας 3.4). Το αναμενόμενο είναι ότι θα υπάρχει ετερογένεια αφού κάποιες μελέτες εξέταζαν δείγματα που προέρχονταν από διαφορετικές εθνικότητες [25]. Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών ιδιαίτερα στους γονοτύπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G και των αλληλομόρφων 4G και 5G αφού παρατηρούνται αυξημένες τιμές του  $I^2$ .

| Contrast              | Sub-groups | number of studies | OR    | 95% CI        | $\tau^2$ | p-value | Q-cochran | $I^2$ |
|-----------------------|------------|-------------------|-------|---------------|----------|---------|-----------|-------|
| 4G/5G+4G/4G vs 5G/5G  | All        | 12                | 1,012 | (0,787 1,301) | 0,078    | 0,035   | 20,82     | 47,2% |
|                       | White      | 7                 | 0,942 | (0,673 1,318) | 0,064    | 0,016   | 9,14      | 34,4% |
|                       | Asians     | 4                 | 0,999 | (0,528 1,888) | 0,29     | 0,02    | 9,79      | 69,4% |
|                       | Hwe        | 11                | 0,975 | (0,752 1,264) | 0,079    | 0,036   | 19,39     | 48,4% |
| 4G/5G+5G/5G vs 4G/4G  | All        | 12                | 1,161 | (0,868 1,553) | 0,162    | 0,001   | 32,01     | 65,6% |
|                       | White      | 7                 | 1,013 | (0,789 1,301) | 0,024    | 0,263   | 7,67      | 21,8% |
|                       | Asians     | 4                 | 1,590 | (0,786 3,215) | 0,415    | 0,001   | 16,26     | 81,5% |
|                       | Hwe        | 11                | 1,195 | (0,882 1,619) | 0,167    | 0,001   | 30,56     | 67,3% |
| 4Gallele vs 5G allele | All        | 12                | 1,068 | (0,889 1,282) | 0,063    | 0,001   | 33,07     | 66,7% |
|                       | White      | 7                 | 0,980 | (0,823 1,167) | 0,015    | 0,208   | 8,43      | 28,8% |
|                       | Asians     | 4                 | 1,211 | (0,746 1,963) | 0,2031   | 0       | 18,79     | 84%   |
|                       | Hwe        | 11                | 1,063 | (0,874 1,291) | 0,069    | 0       | 33,07     | 69,8% |

**Πίνακας 3.4 Τα αποτελέσματα της ετερογένειας και για τις 3 συγκρίσεις των γονοτύπων.**

Ακολουθώντας μετά τον έλεγχο της ετερογένειας εξετάσαμε αν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Αυτό το πετύχαμε με την εντολή metabias και με τις δύο μεθόδους του Begg και του Egger (Πίνακας 3.5). Τα αποτελέσματα αυτών όσο και τα γραφήματα τους έδειξαν ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης και αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι η τιμή του p-value είναι μεγαλύτερη από 0,05 (Εικόνα 3.2, Εικόνα 3.3). Όμοια είναι τα αποτελέσματα και για τους γονοτύπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G (Πίνακας 3.6) αλλά και για τα αλληλόμορφα 4G και 5G (Πίνακας 3.7) και αυτό το επιβεβαιώνουν και τα γραφήματα τους (Εικόνα 3.4, Εικόνα 3.5, Εικόνα 3.6, Εικόνα 3.7).

#### Tests for Publication Bias

##### Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = -20
Std. Dev. of Score = 14.58
Number of Studies = 12
z = -1.37
Pr > |z| = 0.170
z = 1.30 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.193 (continuity corrected)

```

##### Egger's test

| Std_Eff | Coef.    | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | .2730309 | .2375194  | 1.15  | 0.277 | -.2561953 .802257    |
| bias    | -.868449 | .8529713  | -1.02 | 0.333 | -2.768987 1.032089   |

**Πίνακας 3.5 Τα αποτελέσματα των μεθόδων Begg και Egger για τους γονοτύπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Όπως φαίνεται οι τιμές του p-value είναι μεγαλύτερες από 0,05, άρα δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.**

Tests for Publication Bias

Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) = -8  
 Std. Dev. of Score = 14.58  
 Number of Studies = 12  
 z = -0.55  
 Pr > |z| = 0.583  
 z = 0.48 (continuity corrected)  
 Pr > |z| = 0.631 (continuity corrected)

Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | .8224147  | .4645472  | 1.77  | 0.107 | -.2126611            | 1.85749  |
| bias    | -2.186973 | 1.623077  | -1.35 | 0.208 | -5.803413            | 1.429467 |

**Πίνακας 3.6 Τα αποτελέσματα των μεθόδων Begg και Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.**

Tests for Publication Bias

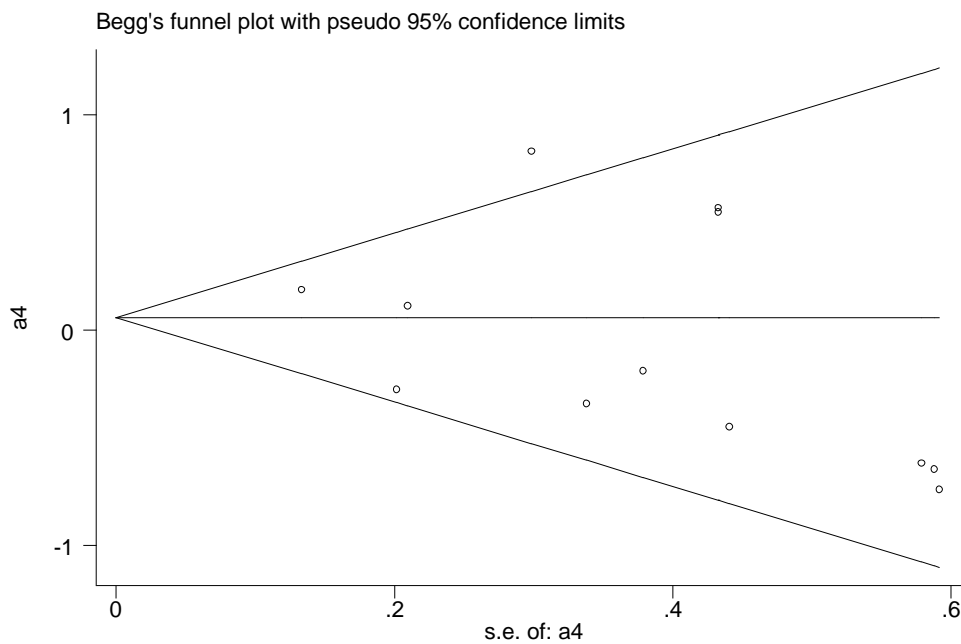
Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) = -18  
 Std. Dev. of Score = 14.58  
 Number of Studies = 12  
 z = -1.23  
 Pr > |z| = 0.217  
 z = 1.17 (continuity corrected)  
 Pr > |z| = 0.244 (continuity corrected)

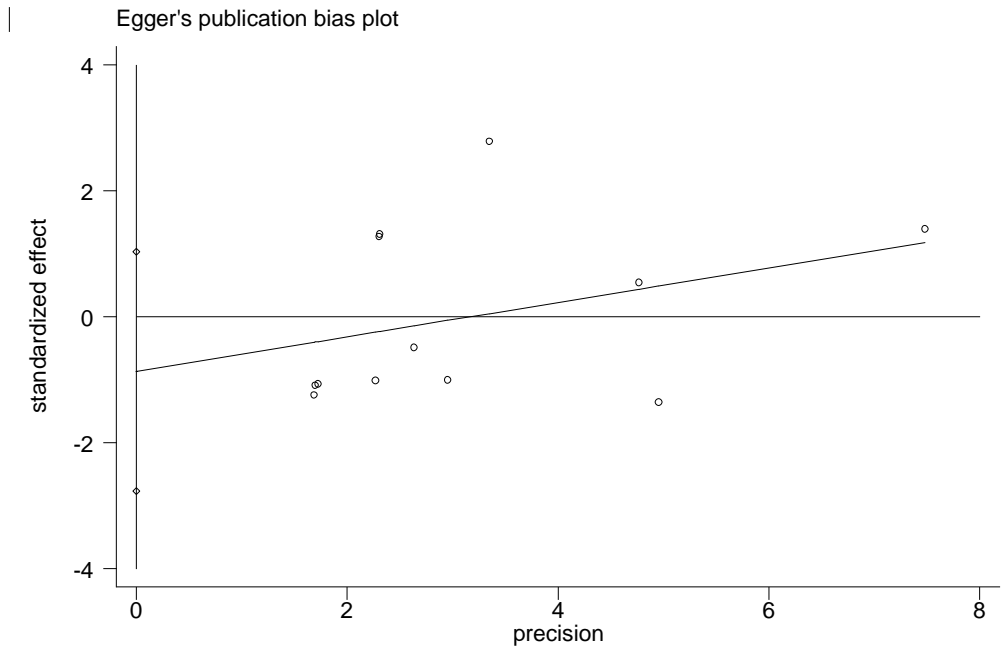
Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | .354999   | .2583496  | 1.37  | 0.199 | -.2206399            | .9306378 |
| bias    | -1.514091 | 1.484306  | -1.02 | 0.332 | -4.821332            | 1.79315  |

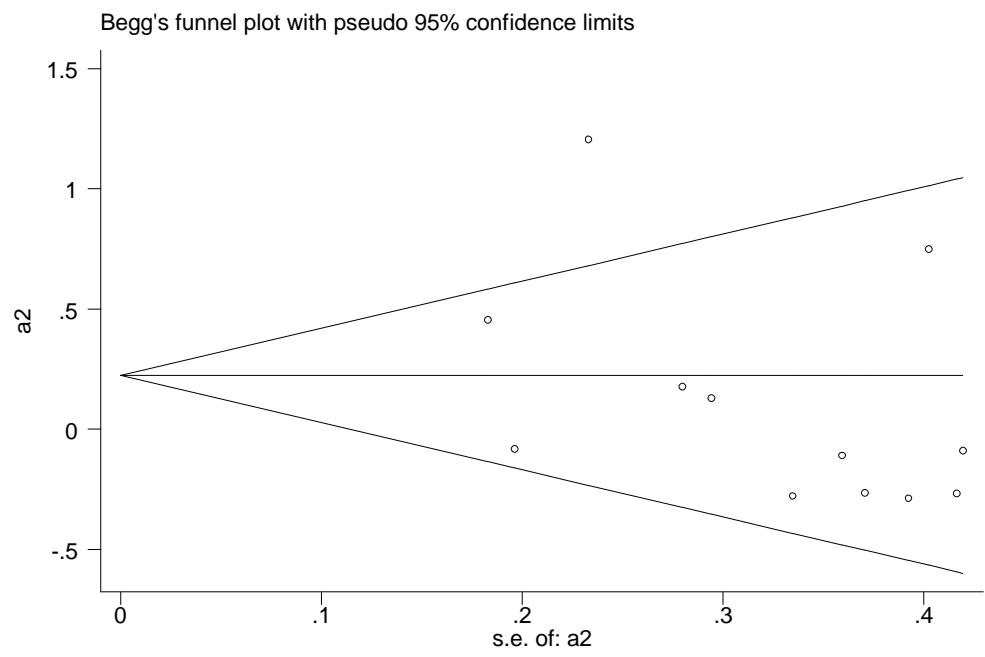
**Πίνακας 3.7 Τα αποτελέσματα των μεθόδων Begg και Egger για τα αλληλόμορφα γονίδια 4G και 5G.**



**Εικόνα 3.2 Το γράφημα του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.**

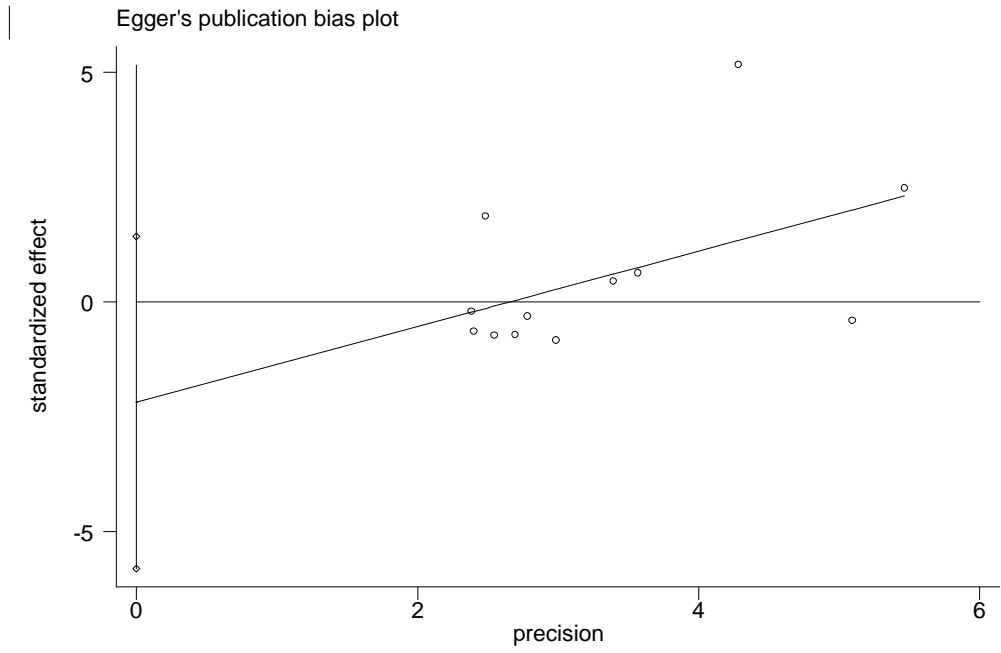


Εικόνα 3.3 Το γράφημα του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

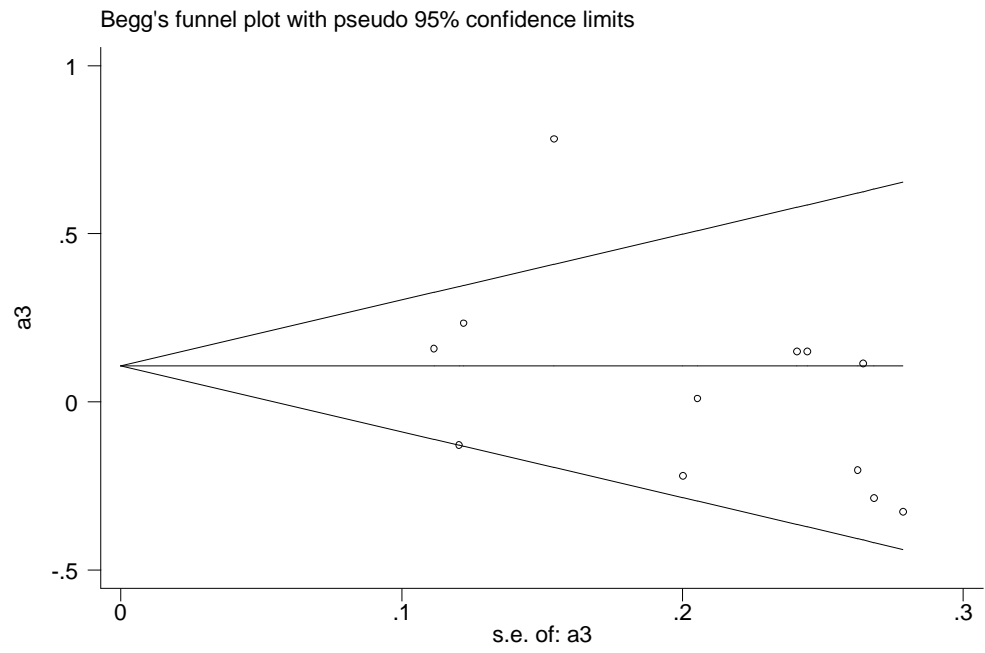


Εικόνα 3.4 Το γράφημα του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G και 4G/4G.

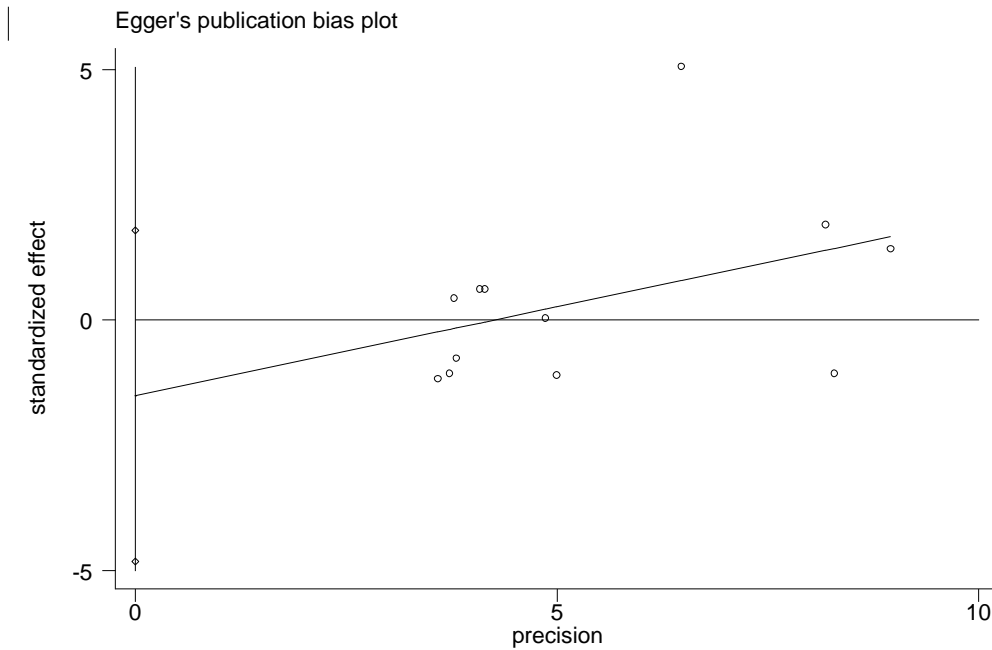




Εικόνα 3.5 Το γράφημα του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G και 4G/4G.



Εικόνα 3.6 Το γράφημα του Begg για τα αλληλόμορφα 4G και 5G.

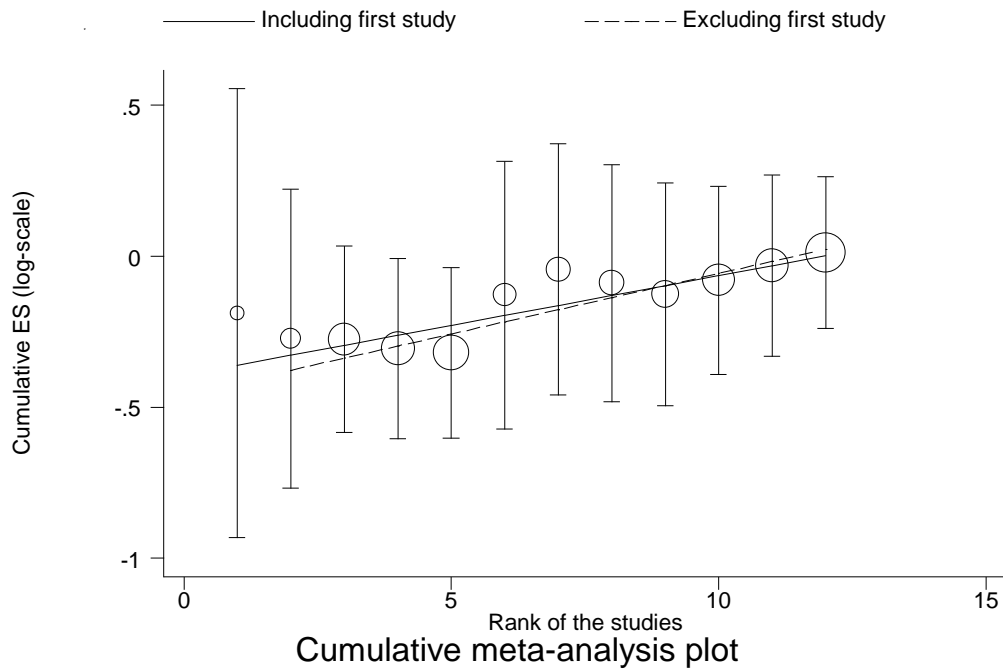


**Εικόνα 3.7 Το γράφημα του Egger για τα αλληλόμορφα 4G και 5G.**

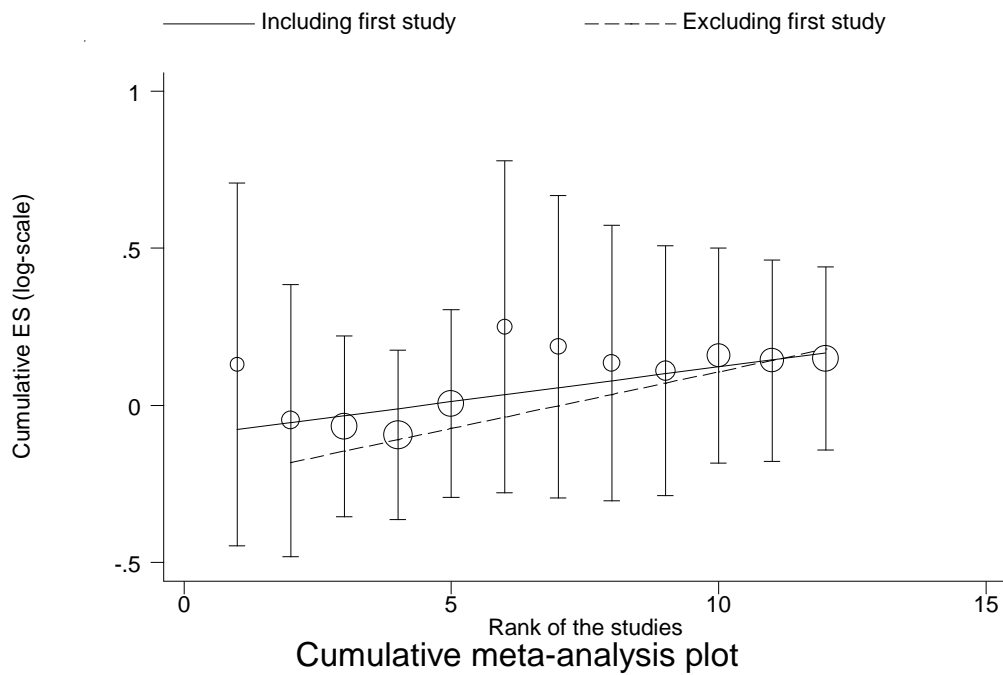
Τέλος κάναμε και έλεγχο για την ισορροπία Hardy-Weinberg σε κάθε μελέτη. Ο έλεγχος έδειξε ότι όλες οι μελέτες ήταν σε ισορροπία με τις τιμές του p-value να είναι μεγαλύτερες από 0,05 εκτός από μία μελέτη του Roncal C όπου το p-value είχε τιμή 0,0121 [30].

### **3.1.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

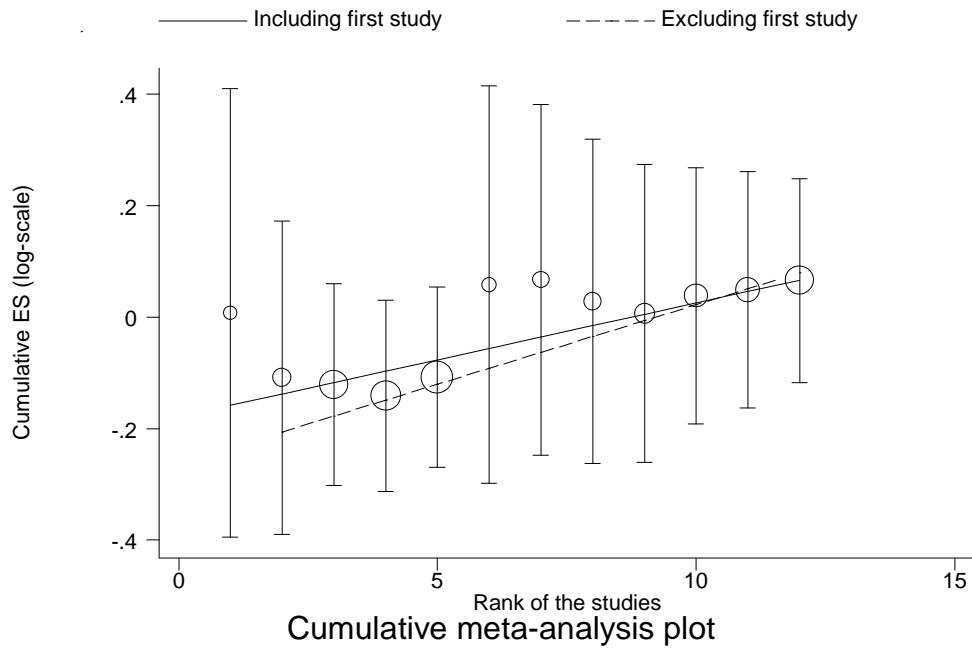
Με την εντολή metatrend κάναμε αθροιστική μετα-ανάλυση. Η διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές (Εικόνα 3.8) για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι η τιμή του p-value είναι μικρότερη από 0,05 (Πίνακας 3.8). Επίσης φαίνεται να υπάρχει τάση και στους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G (Εικόνα 3.9) αλλά και στα αλληλόμορφα γονίδια 4G και 5G (Εικόνα 3.10).



**Εικόνα 3.8** Το αποτέλεσμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.



**Εικόνα 3.9** Το αποτέλεσμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G και 4G/4G.



**Εικόνα 3.10** Το αποτέλεσμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τα αλληλόμορφα γονίδια 4G και 5G.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα, δηλαδή κάποιος πέτυχε ένα θετικό αποτέλεσμα, δηλαδή βρήκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου και της ασθένειας, με αποτέλεσμα η εργασία του να δημοσιευτεί. Αμέσως μετά πολλοί ασχοληθήκαν με αυτό, όμως δεν κατάφεραν να βρουν ισχυρή συσχέτιση του γονιδίου με την ασθένεια.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 12

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |        |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|--------|
| First study        | 0.8289           | 0.621   | 0.3943               | 1.7426 |
| Subsequent studies | 1.0248           | 0.859   | 0.7827               | 1.3418 |
| All Studies        | 1.0117           | 0.928   | 0.7869               | 1.3007 |

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

Ho: ES(first) = ES(subsequent)  
z-value = -0.526  
P-value = 0.599

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

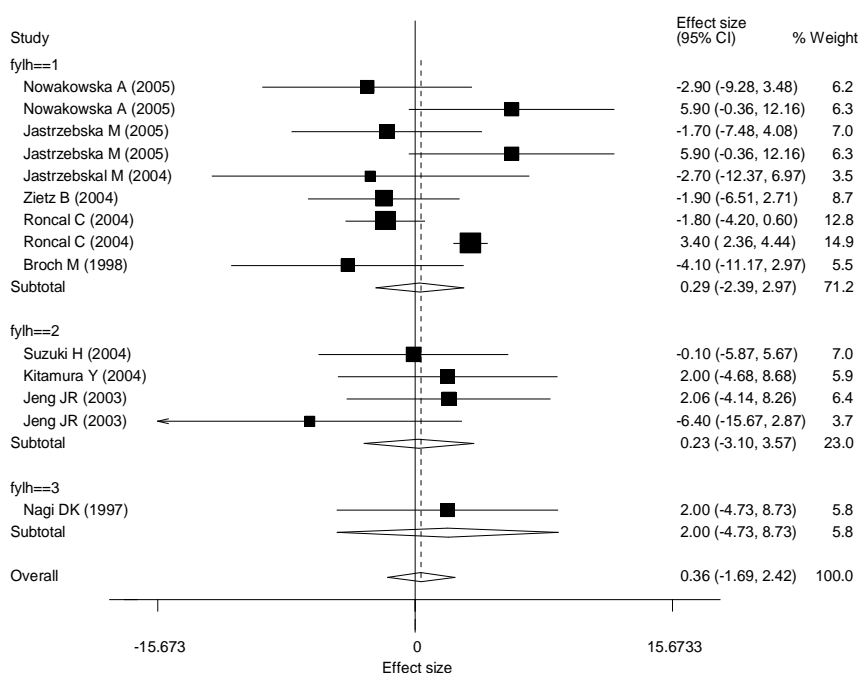
|                       | Coef.   | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] |         | rho   |
|-----------------------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|-------|
| Including all studies | 0.03299 | 0.00577   | 0.000   | 0.02167              | 0.04431 | 0.278 |
| Excluding first study | 0.04005 | 0.00597   | 0.000   | 0.02834              | 0.05176 | 0.230 |

**Πίνακας 3.8** Αποτελέσματα της εντολής metatrend για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05 άρα υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές.

### 3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η συστολική πίεση όπως προαναφέρθηκε είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών κατά τη φάση της συστολής των κοιλιών. Η συστολική πίεση του αίματος είναι συνεχές δεδομένο και χρειάστηκε να καταχωρήσουμε τη μέση τιμή αλλά και τη διακύμανση του κάθε γονότυπου για την κάθε μελέτη. Κάθε μελέτη που εξετάσαμε ανέφερε τον αριθμό των ασθενών και των μαρτύρων που έχουν τους γονότυπους 4G/4G, 4G/5G και 5G/5G (Πίνακας 3.9). Συνολικά για τη συστολική πίεση καταχωρήσαμε 1653 ασθενείς και 1418 μάρτυρες.

Η ένωση των γονοτύπων έγινε με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και στην υπέρταση. Δηλαδή υπήρξαν οι ενώσεις 4G/5G+5G/5G και 4G/5G+4G/4G. Μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε μεταξύ των γονοτύπων: 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G, 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Μεταξύ των αλληλομόρφων 4G και 5G δεν μπορούσε να γίνει μετα-ανάλυση γιατί είναι δύσκολο να υπολογιστεί η μέση τιμή και από βιολογικής άποψης δεν έχει νόημα να γίνει. Και σε αυτή την περίπτωση το αλληλόμορφο γονίδιο που προκαλεί την ασθένεια είναι το 4G και το φυσιολογικό το 5G. Αφού η συστολική πίεση αίματος είναι συνεχές δεδομένο σαν μέγεθος επίδρασης έχουμε τη διαφορά των μέσων τιμών και όχι το OR όπως συνέβαινε με την υπέρταση.



**Εικόνα 3.11** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Σαν effect size είναι η διαφορά των μέσων τιμών.

| AUTHOR                    | YEAR | FYLH    | TYPE                                 | 4G/4G |        |       | 4G/5G |       |      | 5G/5G |       |      | 4G/5G+5G/5G |        |       | 4G/5G+4G/4G |        |       |
|---------------------------|------|---------|--------------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|-------------|--------|-------|-------------|--------|-------|
|                           |      |         |                                      | n     | x      | sd    | n     | x     | sd   | n     | x     | sd   | n           | x      | sd    | n           | x      | sd    |
| Martínez-Calatrava MJ [6] | 2007 | whites  | Cases+controls                       | 226   | 127.22 | 18.21 |       |       |      |       |       |      | 589         | 125.13 | 3.53  |             |        |       |
| Nowakowska A [27]         | 2005 | whites  | Hypertensives                        | 37    | 152.9  | 10    | 50    | 152.9 | 10.7 | 17    | 155.8 | 12.6 | 67          | 153.6  | 11.19 | 87          | 152.9  | 10.4  |
| Nowakowska A [27]         | 2005 | whites  | Normotensives                        | 18    | 115.1  | 14    | 21    | 124.6 | 15.4 | 4     | 114.3 | 4.3  | 25          | 122.9  | 14.44 | 39          | 120.2  | 14.77 |
| Funk M [36]               | 2005 | whites  | Diabetic                             | 42    | 150    | 15    |       |       |      |       |       |      | 105         | 140    | 3.8   |             |        |       |
| Jastrzebska M [28]        | 2005 | whites  | Hypertensives                        | 49    | 152.4  | 10    | 56    | 154.1 | 12.7 | 20    | 155   | 12.2 | 76          | 154.33 | 12.5  | 105         | 153.3  | 11.52 |
| Jastrzebska M [28]        | 2005 | whites  | Normotensives                        | 18    | 115.1  | 14    | 21    | 126.4 | 15.4 | 4     | 114.3 | 4.3  | 25          | 122.9  | 14.44 | 39          | 120.2  | 14.77 |
| Jastrzebska M [37]        | 2004 | whites  | Hypertensives                        | 15    | 156.5  | 9.9   | 20    | 156.1 | 9.1  | 8     | 158.9 | 13.2 | 28          | 156.9  | 108   | 35          | 156.2  | 9.44  |
| Zietz B [38]              | 2004 | whites  | Diabetic                             | 176   | 154.9  | 21.1  | 260   | 154   | 21   | 111   | 155   | 22.4 | 371         | 154.2  | 21.42 | 436         | 153.1  | 21.03 |
| Suzuki H [39]             | 2004 | asians  | IgAN                                 | 45    | 125    | 13.4  | 55    | 123   | 16   | 17    | 124   | 10.5 | 72          | 123.2  | 14.9  | 100         | 123.9  | 14.8  |
| Kitamura Y [40]           | 2004 | asians  | Healthy                              | 77    | 126    | 13.9  | 61    | 122.6 | 12.8 | 18    | 122.5 | 14.4 | 79          | 122.5  | 13.16 | 138         | 124.5  | 3.67  |
| Roncal C [30]             | 2004 | whites  | Hypertensives                        | 12    | 138.8  | 2.9   | 24    | 150   | 3.3  | 10    | 148   | 3.5  | 34          | 149.4  | 3.34  | 36          | 146.2  | 3.17  |
| Roncal C [30]             | 2004 | whites  | Normotensives                        | 24    | 117.5  | 2.5   | 27    | 115.6 | 1.8  | 25    | 113   | 2.2  | 52          | 114.35 | 2     | 51          | 116.4  | 2.15  |
| Jeng JR [41]              | 2003 | asians  | Men (hypertensives& normotensives)   | 77    | 130.1  | 16.1  | 173   | 131.5 | 21.5 | 55    | 129.0 | 21.5 | 228         | 130.9  | 23.6  | 250         | 131.06 | 20    |
| Jeng JR [41]              | 2003 | asians  | women (hypertensives& normotensives) | 69    | 126.4  | 25.6  | 147   | 126.7 | 24.6 | 44    | 133.0 | 29.3 | 191         | 128.15 | 30.02 | 216         | 126.6  | 24.92 |
| Broch M [42]              | 1998 | whites  | Diabetic                             | 36    | 149    | 22.4  | 94    | 144.6 | 19.9 | 47    | 149.9 | 21.4 | 141         | 146.36 | 20.4  | 130         | 145.8  | 20.61 |
| Nagi DK [43]              | 1997 | indians | Diabetic                             | 32    | 129    | 21    | 89    | 129   | 19   | 51    | 127   | 21   | 140         | 128.27 | 19.75 | 121         | 129    | 19.54 |

**Πίνακας 3.9 Τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε στη συστολική πίεση (mm Hg).**

Όπως παρατηρούμε από forest plot (Εικόνα 3.11) δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου και της συστολικής πίεσης αφού στο διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνεται η τιμή 0. Μετα-ανάλυση έγινε για την ένωση των γονοτύπων 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G και το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο, δηλαδή δεν υπάρχει συσχέτιση της συστολικής πίεσης με τον γονότυπο (Παράρτημα σελ.95).

Για τον έλεγχο της ετερογένειας παρατηρήσαμε τα αποτελέσματα των test και τις τιμές των παραμέτρων για να δούμε κατά πόσον τα δείγματα μας είναι ομογενή ή όχι (Πίνακας 3.10). Σε αυτή τη περίπτωση σαν μέγεθος επίδρασης χρησιμοποιήσαμε τη διαφορά των μέσων τιμών και αυτό γιατί τα δεδομένα είναι συνεχή. Παρατηρούμε ότι το  $I^2$  είναι μεγαλύτερο από 50% και το p-value είναι μικρότερο από 0,1 και στους δύο συνδυασμούς γονοτύπων άρα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

| Contrast             | Sub-Groups       | number of studies | Mean Differences | 95% CI         | $\tau^2$ | p-value | Q-Cochran | $I^2$ |
|----------------------|------------------|-------------------|------------------|----------------|----------|---------|-----------|-------|
| 4G/5G+4G/4G vs 5G/5G | All              | 14                | 0,363            | (-1,691 2,418) | 7,10     | 0.001   | 33,48     | 61,2% |
|                      | White            | 9                 | 0,287            | (-2,393 2,968) | 9,641    | 0       | 29,66     | 73%   |
|                      | Asians           | 4                 | 0,233            | (-3,099 3,565) | 0        | 0,461   | 2,58      | 0%    |
|                      | Hwe              | 11                | -0,268           | (-2,122 1,585) | 1,875    | 0,254   | 12,48     | 19,9% |
|                      | Hwd              | 3                 | 1,455            | (-2,924 5,833) | 8,49     | 0,112   | 4,38      | 54,3% |
|                      | Hypertension <30 | 3                 | 3,532            | (2,515 4,549)  | 0        | 0,560   | 1,16      | 0%    |
|                      | Hypertension >30 | 11                | -1,363           | (-2,911 0,185) | 0        | 0,857   | 5,48      | 0%    |
|                      | Diabetes >30     | 13                | -0,319           | (-2,068 1,430) | 1,80     | 0,259   | 14,69     | 18,3% |
| 4G/5G+5G5G vs 4G/4G  | All              | 16                | 0,268            | (-2,943 3,480) | 33,18    | 0       | 170,46    | 91,2% |
|                      | White            | 11                | 0,794            | (-3,455 5,042) | 40,84    | 0       | 167,4     | 94%   |
|                      | Asians           | 4                 | -1,237           | (-3,775 1,300) | 0        | 0,480   | 2,48      | 0%    |
|                      | Hwe              | 11                | 1,885            | (-2,240 6,010) | 36,02    | 0       | 73,18     | 86,3% |
|                      | Hwd              | 3                 | -1,345           | (-4,623 1,932) | 4,49     | 0,132   | 4,05      | 50,6% |
|                      | Hypertension <30 | 3                 | 3,332            | (-5,512 12,17) | 49,56    | 0,002   | 12,05     | 83,4% |
|                      | Hypertension >30 | 13                | -0,360           | (-4,208 3,487) | 40,05    | 0       | 122,09    | 90,2% |
|                      | Diabetes >30     | 15                | 0,577            | (-2,998 4,151) | 38,87    | 0       | 125,47    | 88,8% |

Πίνακας 3.10 Τα αποτελέσματα της ετερογένειας για τις δύο συγκρίσεις των γονοτύπων.

Αμέσως μετά τον έλεγχο της ετερογένειας εξετάσαμε αν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Το αποτέλεσμα του test του Begg έδειξε ότι δεν υπάρχει

συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αφού το p-value είναι μεγαλύτερο από 0,05 για το συνδυασμό γονοτύπων 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G. Όμως το test του Egger έδειξε ότι υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης με p-value=0.048 (Πίνακας 3.11). Αυτό επιβεβαιώνεται και γραφικά με τα funnel plots του Begg και του Egger (Εικόνα 3.12, Εικόνα 3.13). Για το συνδυασμό 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G και τα δύο tests έδειξαν ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Πίνακας 3.12) και φαίνεται και από τα γραφήματα (Εικόνα 3.14, Εικόνα 3.15).

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = -10
 Std. Dev. of Score = 18.27 (corrected for ties)
 Number of Studies = 14
 z = -0.55
 Pr > |z| = 0.584
 z = 0.49 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.622 (continuity corrected)

```

Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |           |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|-----------|
| slope   | 3.505521  | .8973834  | 3.91  | 0.002 | 1.55029              | 5.460751  |
| bias    | -1.219849 | .5530537  | -2.21 | 0.048 | -2.42485             | -.0148489 |

**Πίνακας 3.11** Αποτελέσματα των test του Begg και του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = 25
 Std. Dev. of Score = 22.21 (corrected for ties)
 Number of Studies = 16
 z = 1.13
 Pr > |z| = 0.260
 z = 1.08 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.280 (continuity corrected)

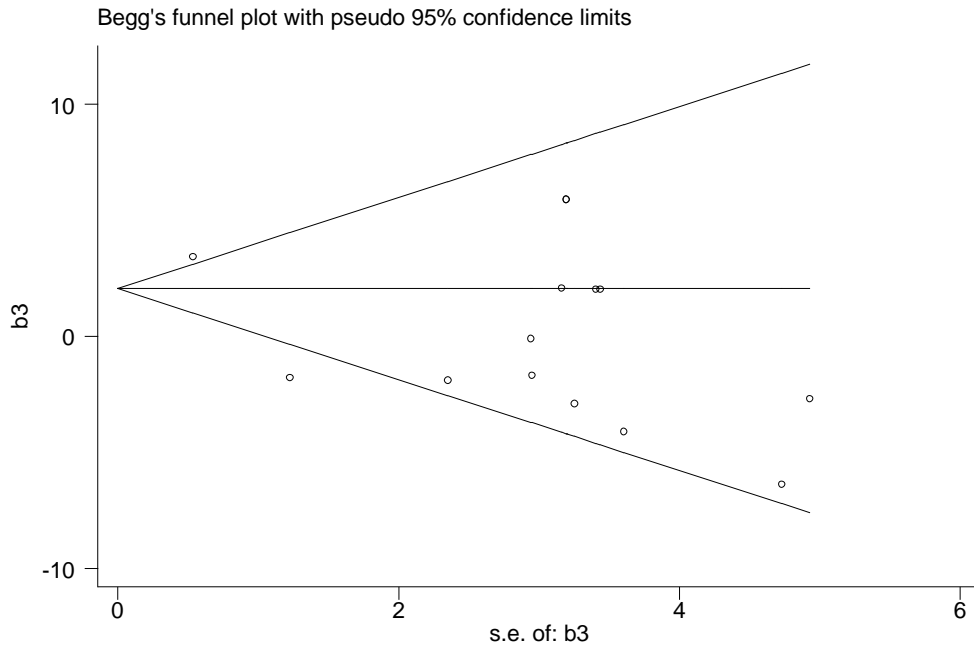
```

Egger's test

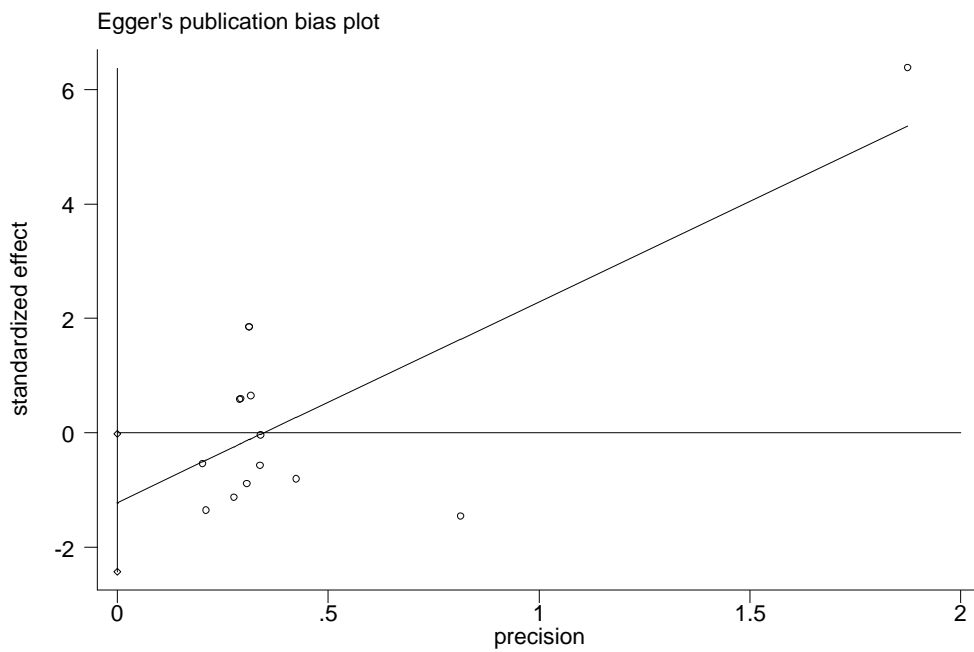
| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | -1.066079 | 2.238188  | -0.48 | 0.641 | -5.866515            | 3.734358 |
| bias    | .6059008  | 1.409007  | 0.43  | 0.674 | -2.416119            | 3.627921 |

**Πίνακας 3.12** Αποτελέσματα των test του Begg και του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.

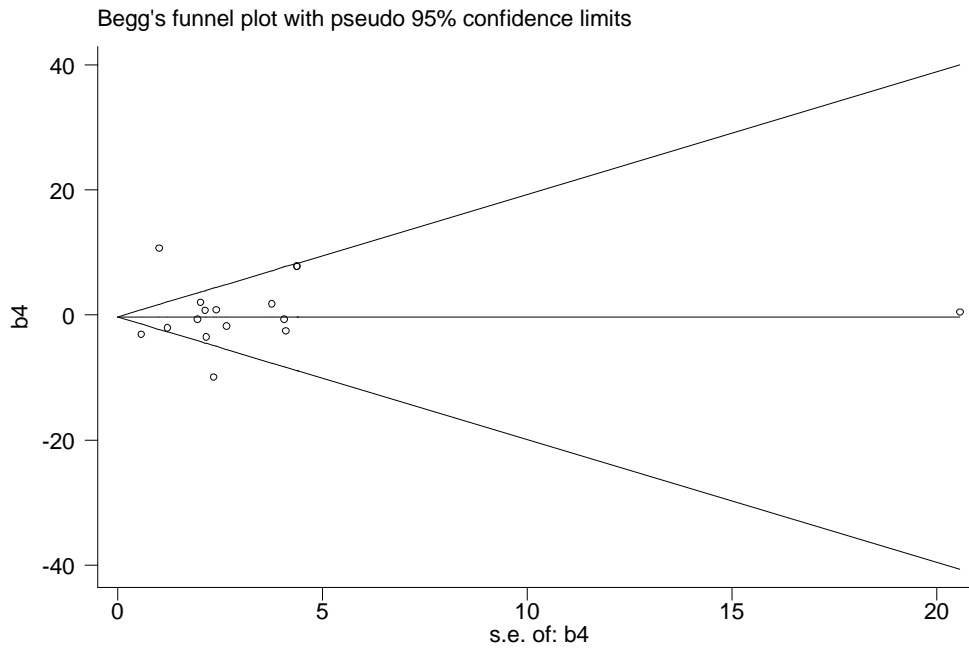




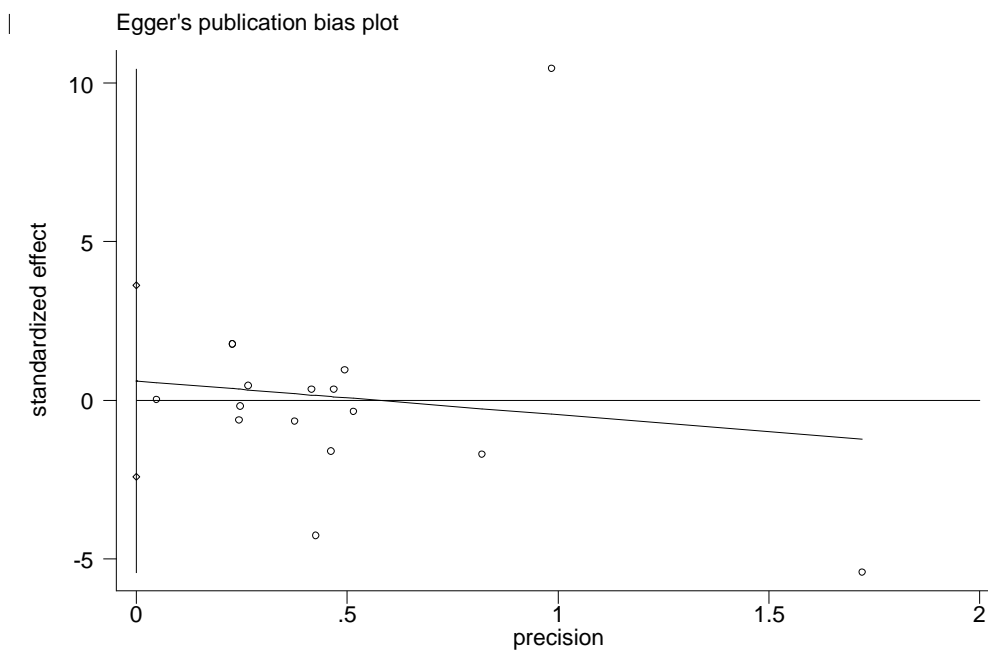
Εικόνα 3.12 Το funnel plot του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.



Εικόνα 3.13 Το funnel plot του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.



Εικόνα 3.14 Το funnel plot του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.

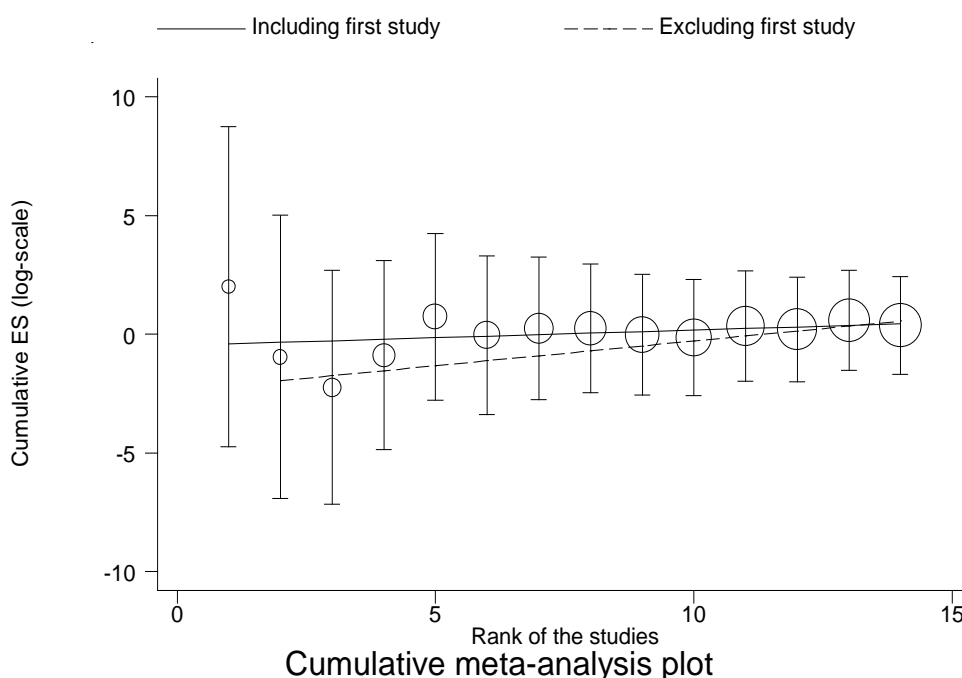


Εικόνα 3.15 Το funnel plot του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.

Στον έλεγχο για την ισορροπία Hardy-Weinberg μόνο 3 μελέτες δεν ήταν σε ισορροπία με p-value μικρότερο του 0,05 [30, 41].

### 3.2.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Με τη διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε αν υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές. Αυτό γίνεται πολύ εύκολα με την εντολή `metatrend` στο `stata10`. Παρατηρώντας την τιμή του `p-value` μπορούμε να κατανοήσουμε αν υπάρχει ή όχι διαχρονική τάση στους εκτιμητές. Στη συγκεκριμένη περίπτωση για το συνδυασμό 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G φαίνεται να υπάρχει μια ένδειξη ύπαρξης διαχρονικής τάσης στις πρώτες μελέτες (Εικόνα 3.16).



Εικόνα 3.16 Αποτέλεσμα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

Όπως παρατηρούμε η τιμή του `p-value` όταν συμπεριλαμβάνονται όλες οι μελέτες έχει την τιμή 0.121 που είναι μεγαλύτερη από 0.05, ενώ όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η πρώτη μελέτη είναι μικρότερο από 0.05 και έχει τιμή 0.019 (Πίνακας 3.13). Αυτό δείχνει να υπάρχει μια ένδειξη διαχρονικής τάσης στους εκτιμητές. Παρακάτω φαίνονται τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης:

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 14

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|
| First study        | 7.3891           | 0.560   | 0.0088 6.2e+03       |
| Subsequent studies | 1.2771           | 0.825   | 0.1455 11.2105       |
| All Studies        | 1.4383           | 0.729   | 0.1843 11.2276       |

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

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

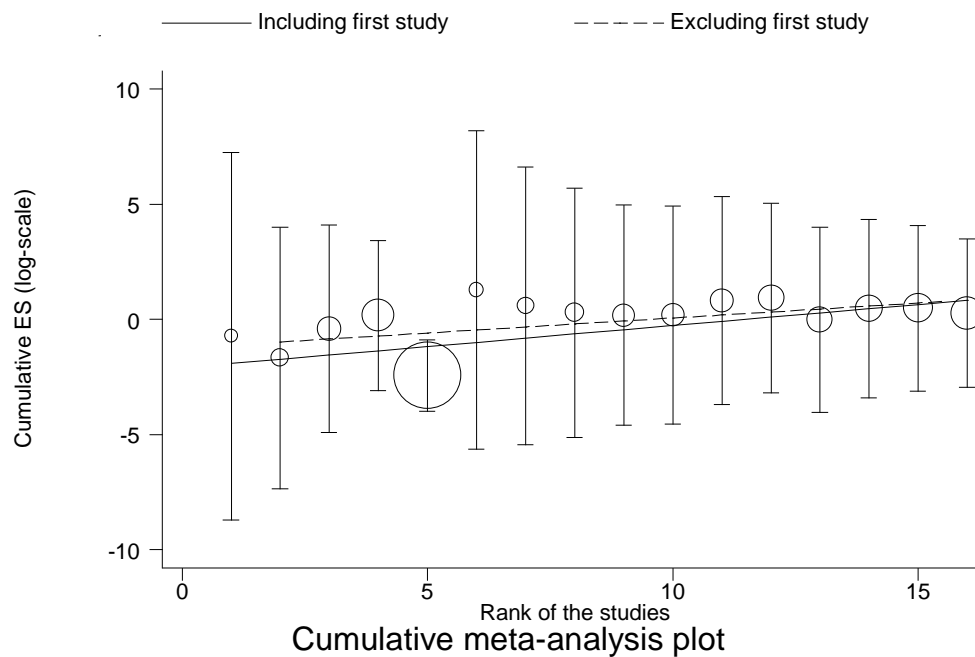
z-value = 0.486  
P-value = 0.627

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

|                       | Coef.   | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] | rho   |
|-----------------------|---------|-----------|---------|----------------------|-------|
| Including all studies | 0.06451 | 0.04155   | 0.121   | -0.01693 0.14595     | 0.057 |
| Excluding first study | 0.20905 | 0.08876   | 0.019   | 0.03508 0.38301      | 0.511 |

**Πίνακας 3.13** Αποτελέσματα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

Για το συνδυασμό 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G η αθροιστική μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει διαχρονική τάση αφού η τιμή του p-value είναι μικρότερη από 0,05 (Εικόνα 3.17).



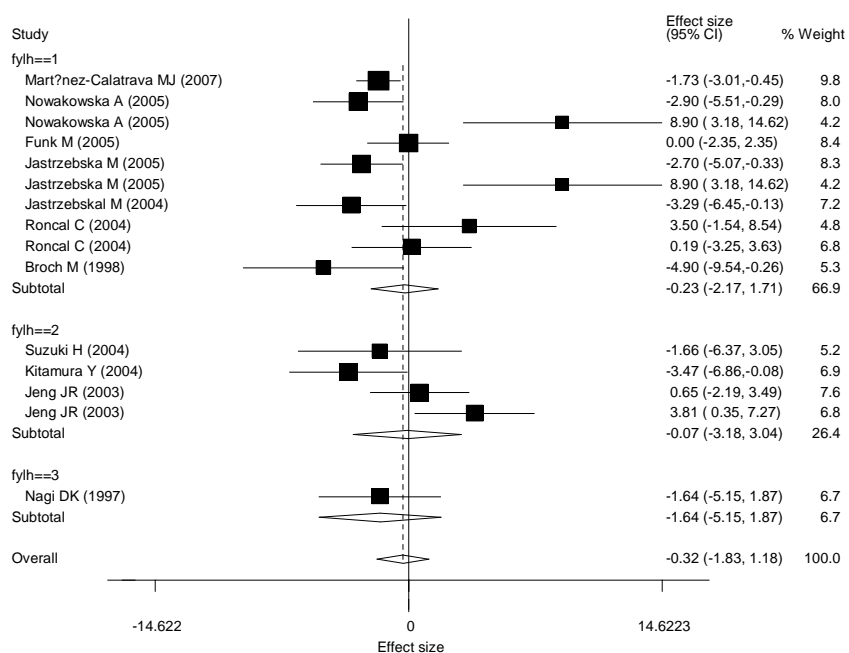
**Εικόνα 3.17** Αποτέλεσμα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.

### 3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η διαστολική πίεση του αίματος είναι η δύναμη που ασκείται από το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών τη στιγμή που η καρδιά διαστέλλεται και ετοιμάζεται για την επόμενη συστολή. Για την κάθε μελέτη καταχωρήσαμε τον αριθμό των ατόμων για τον κάθε γονότυπο καθώς επίσης τη μέση τιμή και τη τυπική απόκλιση. Σαν μέγεθος επίδρασης χρησιμοποιήσαμε τη διαφορά των μέσων τιμών. Στη διαστολική πίεση του αίματος καταχωρήσαμε 1322 ασθενείς και 1134 μάρτυρες (Πίνακας 3.14).

Το αλληλόμορφο που ευθύνεται για την ασθένεια είναι το 4G και το φυσιολογικό το 5G. Έτσι πριν ξεκινήσει η διαδικασία της μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν οι εξής συνδυασμοί γονοτύπων: 4G/4G+4G/5G και 4G/5G+5G/5G. Μετα-ανάλυση έγινε μεταξύ: 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G (Εικόνα 3.17), 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G, ενώ μεταξύ των αλληλομόρφων 5G και 4G δεν πραγματοποιήθηκε γιατί είναι δύσκολο να υπολογιστεί η μέση τιμή.

Όπως φαίνεται από το παραπάνω forest plot δεν υπάρχει συσχέτιση της διαστολικής πίεσης με το γονότυπο 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G και αυτό το συμπεραίνουμε από το γεγονός ότι στο διάστημα εμπιστοσύνης συμπεριλαμβάνεται η τιμή 0 (Εικόνα 3.18). Στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G υπήρξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Παράρτημα σελ.97).



Εικόνα 3.18 Αποτέλεσμα μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.

| AUTHOR                    | YEAR | FYLH    | TYPE                                     | 4G/4G |       |      | 4G/5G |       |      | 5G/5G |       |       | 4G/5G+5G/5G |        |       | 4G/5G+4G/4G |       |       |
|---------------------------|------|---------|------------------------------------------|-------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------------|--------|-------|-------------|-------|-------|
|                           |      |         |                                          | n     | x     | sd   | n     | x     | sd   | n     | x     | sd    | n           | x      | sd    | n           | x     | sd    |
| Martínez-Calatrava MJ [6] | 2007 | whites  |                                          | 226   | 79.62 | 9.62 |       |       |      |       |       |       | 589         | 79.62  | 2.92  |             |       |       |
| Nowakowska A [27]         | 2005 | whites  | Hypertensives                            | 37    | 101.3 | 6.2  | 50    | 99.3  | 6.7  | 17    | 95.9  | 7.9   | 67          | 98.4   | 7.01  | 87          | 100.1 | 6.49  |
| Nowakowska A [27]         | 2005 | whites  | Normotensives                            | 18    | 69.9  | 9    | 21    | 79.7  | 10.5 | 4     | 74.5  | 6.2   | 25          | 78.8   | 10.03 | 39          | 75.17 | 9.8   |
| Funk M [36]               | 2005 | whites  | Diabetic                                 | 42    | 80    | 7.5  |       |       |      |       |       |       | 105         | 80     | 3.16  |             |       |       |
| Jastrzebska M [28]        | 2005 | whites  | Hypertensives                            | 49    | 101.4 | 5.9  | 56    | 99.7  | 7.5  | 20    | 96    | 7.8   | 76          | 98.7   | 7.57  | 105         | 100.4 | 6.79  |
| Jastrzebska M [28]        | 2005 | whites  | Normotensives                            | 18    | 69.9  | 9    | 21    | 79.7  | 10.5 | 4     | 74.5  | 6.2   | 25          | 78.8   | 10.03 | 39          | 75.17 | 9.83  |
| Jastrzebska M [37]        | 2004 | whites  | Hypertensives                            | 15    | 105.3 | 5.3  | 20    | 102.5 | 4.7  | 8     | 100.8 | 4     | 28          | 102.01 | 4.52  | 35          | 103.7 | 4.96  |
| Suzuki H [39]             | 2004 | asians  | IgAN                                     | 45    | 74.7  | 12.7 | 55    | 73.5  | 13.3 | 17    | 71.6  | 9.85  | 72          | 73.04  | 12.59 | 100         | 74.04 | 13.03 |
| Kitamura Y [40]           | 2004 | asians  | healthy                                  | 77    | 78.1  | 11.4 | 61    | 74    | 10.7 | 18    | 76.8  | 8     | 79          | 74.63  | 10.16 | 138         | 76.3  | 3.34  |
| Roncal C [30]             | 2004 | whites  | Hypertensives                            | 12    | 88.7  | 7.27 | 24    | 92.5  | 7.34 | 10    | 91.5  | 11.38 | 34          | 92.2   | 8.66  | 36          | 91.2  | 7.1   |
| Roncal C [30]             | 2004 | whites  | Normotensives                            | 24    | 76.1  | 7.34 | 27    | 76.1  | 6.75 | 25    | 76.5  | 6.5   | 52          | 76.29  | 6.62  | 51          | 76.1  | 6.96  |
| Jeng JR [41]              | 2003 | asians  | Men<br>(hypertensives & normotensives)   | 77    | 83.5  | 10.6 | 173   | 84.3  | 12.2 | 55    | 83.7  | 11.9  | 228         | 84.15  | 12.13 | 250         | 84.05 | 11.73 |
| Jeng JR [41]              | 2003 | asians  | women<br>(hypertensives & normotensives) | 69    | 78.6  | 12.3 | 147   | 82.3  | 13.1 | 44    | 82.8  | 13.8  | 191         | 82.41  | 13.26 | 216         | 81.12 | 12.85 |
| Broch M [42]              | 1998 | Whites  | Diabetic                                 | 36    | 88.4  | 13.3 | 94    | 83.1  | 9.6  | 47    | 84.2  | 10.4  | 141         | 83.5   | 9.87  | 130         | 84.57 | 10.74 |
| Nagi DK [43]              | 1997 | indians | Diabetic                                 | 32    | 78    | 9    | 89    | 76    | 9    | 51    | 77    | 11    | 140         | 76.36  | 9.77  | 121         | 76.53 | 9     |

Πίνακας 3.14 Τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε στη διαστολική πίεση (mm Hg).

Παρατηρούμε ότι υπάρχει συσχέτιση του γονότυπου 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G με τη διαστολική πίεση στα λευκά άτομα και αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι στο 95% διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνεται η τιμή 0 (Πίνακας 3.15).

Ο έλεγχος της ετερογένειας έδειξε ότι στο γονότυπο 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G τα δείγματα είναι ομογενή. Αυτό φαίνεται από τις τιμές του  $\tau^2$  και του  $I^2$  που είναι μηδενικές καθώς και από την τιμή του p-value που είναι πολύ μεγαλύτερη από 0,1. Σε αντίθεση στο συνδυασμό 4G/5G+5G5G έναντι του 4G/4G υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των δειγμάτων. Η τιμή του  $I^2$  είναι πολύ μεγαλύτερη από 50% και το p-value μικρότερο από 0,1 (Πίνακας 3.15).

| Contrast             | Sub-Groups          | number of studies | Mean Difference | 95% CI         | $\tau^2$       | p-value | Q-cochran | $I^2$ |
|----------------------|---------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|---------|-----------|-------|
| 4G/5G+4G/4G vs 5G/5G | All                 | 13                | 1,046           | (-0,071 2,162) | 0              | 0,506   | 11,27     | 0%    |
|                      | White               | 8                 | 1,864           | (0,413 3,314)  | 0              | 0,454   | 6,76      | 0%    |
|                      | Asians              | 4                 | -0,028          | (-2,064 2,008) | 0              | 0,690   | 1,47      | 0%    |
|                      | Hwe                 | 10                | 1,643           | (0,317 2,969)  | 0              | 0,526   | 8,09      | 0%    |
|                      | Hwd                 | 3                 | -0,413          | (-2,484 1,659) | 0              | 0,778   | 0,50      | 0%    |
|                      | Hypertension <30    | 3                 | 3,532           | (2,515 4,549)  | 0              | 0,560   | 1,16      | 0%    |
|                      | Hypertension >30    | 11                | -1,363          | (-2,911 0,185) | 0              | 0,857   | 5,48      | 0%    |
|                      | Diabetes >30        | 13                | -0,319          | (-2,068 1,430) | 1,808          | 0,259   | 14,69     | 18,3% |
|                      | 4G/5G+5G5G vs 4G/4G | All               | 15              | -0,322         | (-1,826 1,181) | 5,588   | 0         | 48,17 |
| White                |                     | 10                | -0,230          | (-2,166 1,707) | 6,489          | 0       | 36,84     | 75,6% |
| Asians               |                     | 4                 | -0,073          | (-3,184 3,038) | 6,744          | 0,025   | 9,36      | 67,9% |
| Hwe                  |                     | 10                | -0,534          | (-2,903 1,835) | 10,31          | 0       | 35,79     | 74,9% |
| Hwd                  |                     | 4                 | 0,418           | (-1,990 2,827) | 4,07           | 0,017   | 10,16     | 70,5% |
| Hypertension <30     |                     | 3                 | 3,332           | (-5,512 12,17) | 49,56          | 0,002   | 12,05     | 83,4% |
| Hypertension >30     |                     | 13                | -0,360          | (-4,208 3,487) | 40,05          | 0       | 122,09    | 90,2% |
| Diabetes >30         |                     | 15                | 0,577           | (-2,998 4,151) | 38,87          | 0       | 125,47    | 88,8% |

Πίνακας 3.15 Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον έλεγχο της ετερογένειας.

Τα test του Begg και του Egger έδειξαν για το 4G/5G+5G5G έναντι του 4G/4G ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αφού τα p-value είναι μεγαλύτερα από 0.05. Στο test του Begg το p-value είναι 0.06 και στου Egger είναι 0.084 (Πίνακας 3.16). Αυτό μπορεί να επαληθευτεί και από τα αντίστοιχα

γραφήματα των Begg και Egger (Εικόνα 3.19, Εικόνα 3.20). Όμοιο είναι το αποτέλεσμα και για το 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G (Πίνακας 3.17) και επαληθεύεται μέσα από τα γραφήματα (Εικόνα 3.21, Εικόνα 3.22).

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = 38
 Std. Dev. of Score = 20.21 (corrected for ties)
 Number of Studies = 15
 z = 1.88
 Pr > |z| = 0.060
 z = 1.83 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.067 (continuity corrected)

```

Egger's test

| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |           |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|-----------|
| slope   | -3.639811 | 1.529414  | -2.38 | 0.033 | -6.94391             | -.3357124 |
| bias    | 1.98346   | 1.05886   | 1.87  | 0.084 | -.3040679            | 4.270988  |

**Πίνακας 3.16** Αποτελέσματα των test του Begg και του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G5G έναντι του 4G/4G.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = 12
 Std. Dev. of Score = 16.39
 Number of Studies = 13
 z = 0.73
 Pr > |z| = 0.464
 z = 0.67 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.502 (continuity corrected)

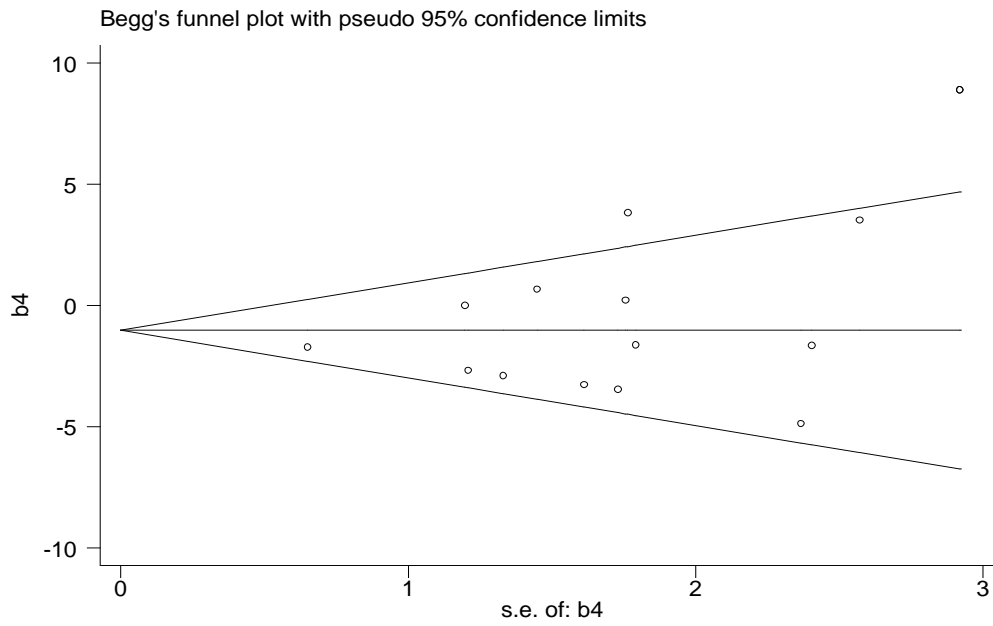
```

Egger's test

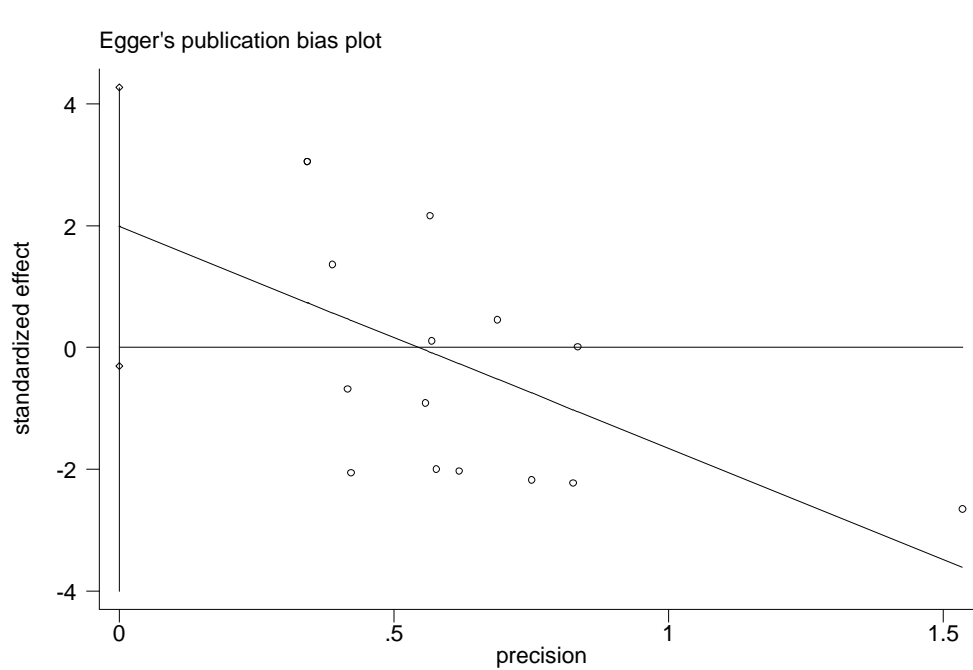
| Std_Eff | Coef.    | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |          |
|---------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| slope   | 1.371898 | 2.283824  | 0.60  | 0.560 | -3.654765            | 6.398561 |
| bias    | -.164052 | 1.111772  | -0.15 | 0.885 | -2.611045            | 2.282941 |

**Πίνακας 3.17** Αποτελέσματα των test του Begg και του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

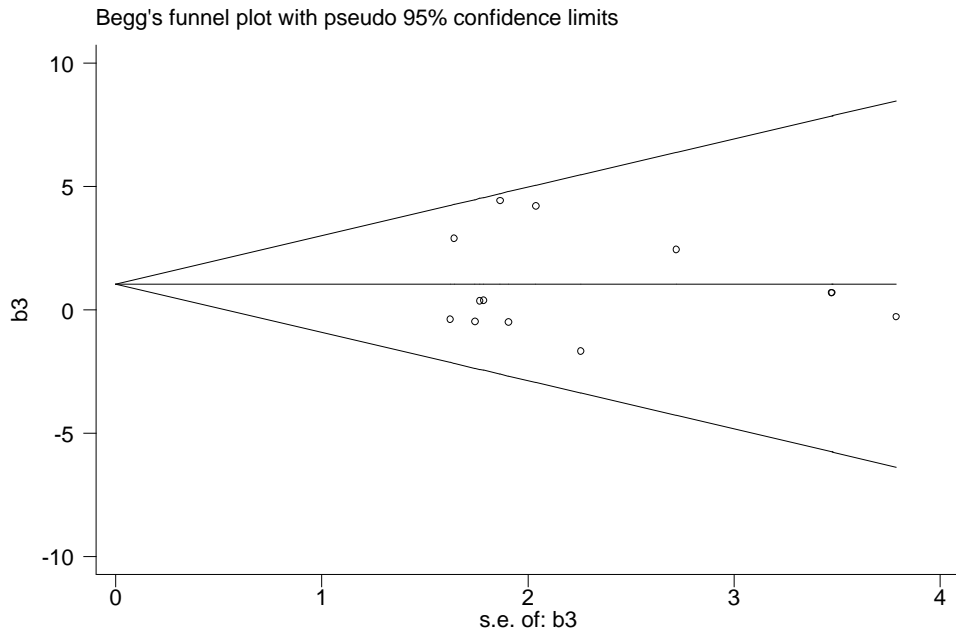




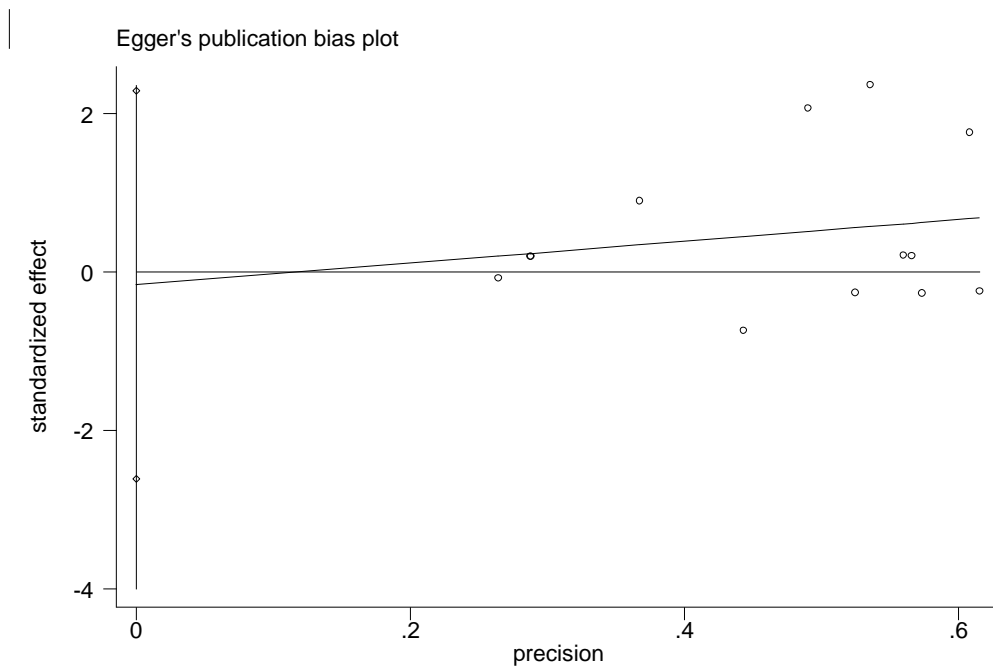
Εικόνα 3.19 Το funnel plot του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.



Εικόνα 3.20 Το funnel plot του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.



Εικόνα 3.21 Το funnel plot του Begg για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.



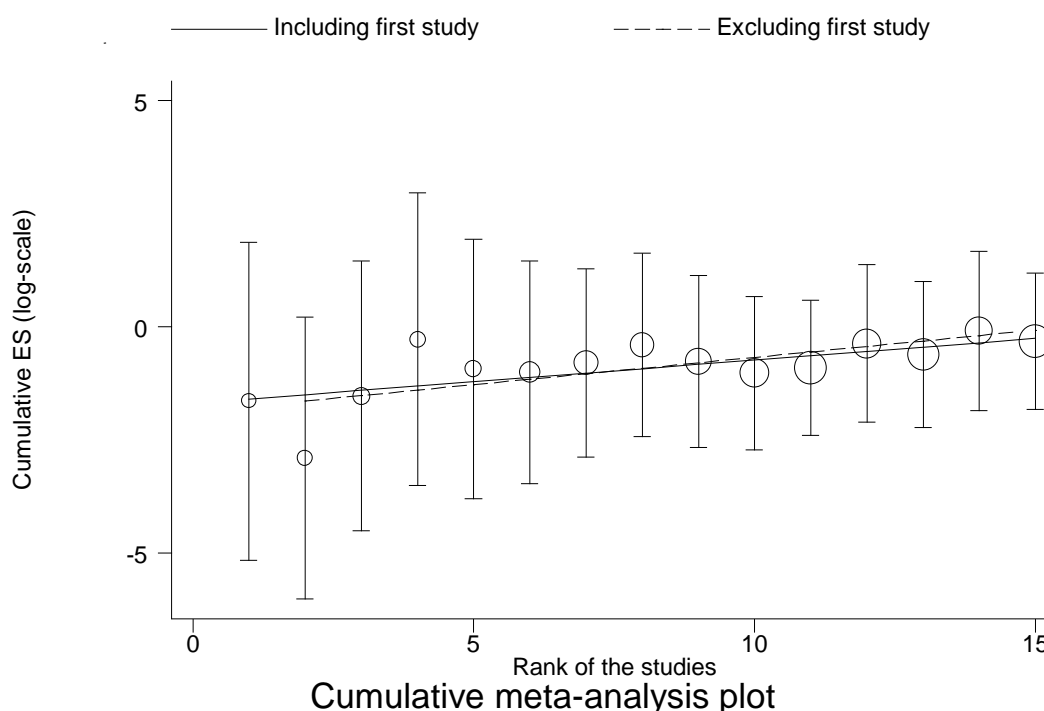
Εικόνα 3.22 Το funnel plot του Egger για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

Κατά τον έλεγχο της ισορροπίας Hardy-Weinberg μόνο 3 μελέτες παρουσίασαν απόκλιση από αυτήν [30, 41].

### 3.3.1 ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Με τη διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μπορούμε να παρατηρήσουμε αν υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές. Στο στατιστικό πακέτο stata10 πραγματοποιούμε αθροιστική μετα-ανάλυση με την εντολή metatrend. Η διεξαγωγή αυτής μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές για το 4G/5G+5G5G έναντι του 4G/4G (Εικόνα 3.23). Επίσης διαχρονική τάση υπάρχει και στο 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G (Εικόνα 3.24).

Όπως μπορούμε να διαπιστώσουμε υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές και αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι η τιμή του p-value είναι μικρότερη από 0,05 (Πίνακας 3.18). Δηλαδή εμφανίζεται το φαινόμενο του Πρωτέα. Κάποιος τυχαία βρήκε ισχυρή συσχέτιση του γονιδίου με την ασθένεια και αφού δημοσιεύτηκε η μελέτη του, ώθησε μέρος της επιστημονικής κοινότητας να ασχοληθεί με αυτό. Μερικοί όμως από αυτούς δεν κατάφεραν να βρουν ισχυρή συσχέτιση με αποτέλεσμα την αμφισβήτηση της συσχέτισης του γονιδίου με την ασθένεια.



Εικόνα 3.23 Γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+5G5G έναντι του 4G/4G.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 15

'First vs. Subsequent' method

|                    | Effect Size (ES) | P-value | [95% Conf. Interval] |        |
|--------------------|------------------|---------|----------------------|--------|
| First study        | 0.1940           | 0.360   | 0.0058               | 6.5097 |
| Subsequent studies | 0.8159           | 0.803   | 0.1645               | 4.0460 |
| All Studies        | 0.7244           | 0.674   | 0.1611               | 3.2575 |

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

Ho: ES(first) = ES(subsequent)

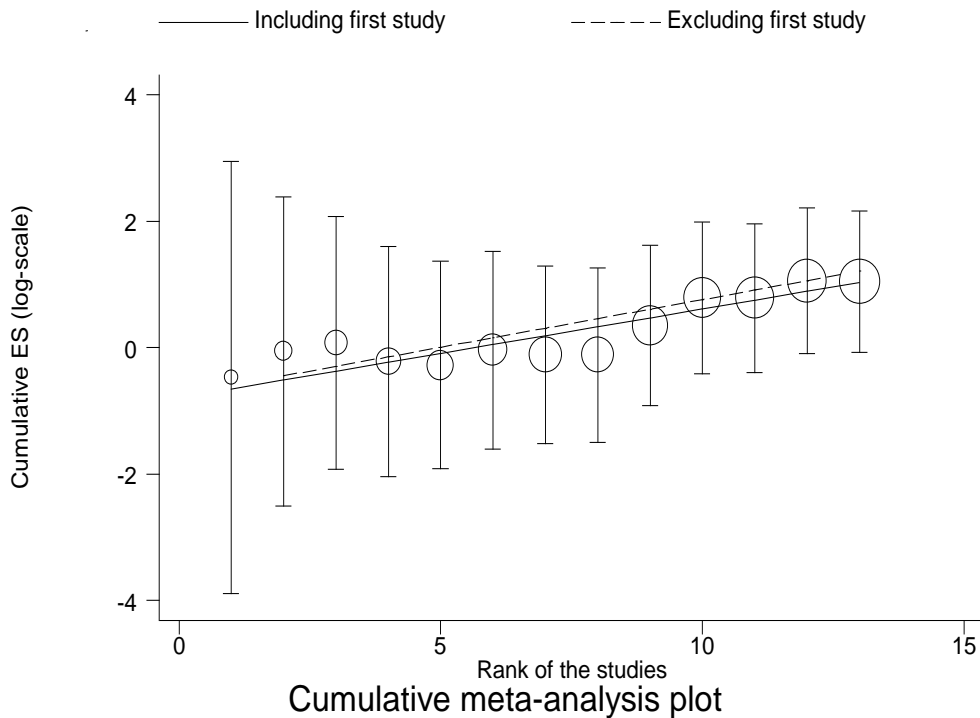
z-value = -0.729

P-value = 0.466

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

|                       | Coef.   | Std. Err. | P-value | [95% Conf. Interval] |         | rho   |
|-----------------------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|-------|
| Including all studies | 0.09560 | 0.02793   | 0.001   | 0.04085              | 0.15034 | 0.125 |
| Excluding first study | 0.12057 | 0.04933   | 0.015   | 0.02388              | 0.21726 | 0.117 |

**Πίνακας 3.18** Αποτελέσματα αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G.



**Εικόνα 3.24** Γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σήμερα την πιο συχνή αιτία θανάτου στις σύγχρονες κοινωνίες. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση. Σήμερα το 30% των ενηλίκων πάσχει από αρτηριακή υπέρταση η παρουσία της οποίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας και αυτό σε συνδυασμό με την αύξηση του μέσου όρου ζωής οδηγεί ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων τρίτης ηλικίας στην αρτηριακή υπέρταση [44]. Τα αίτια ωστόσο που την προκαλούν δεν έχουν ακόμα μελετηθεί πλήρως, αν και οι έρευνες έχουν ήδη αρχίσει να στρέφονται στη λειτουργία των κέντρων του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την κυκλοφορία του αίματος. Η φύση της πάθησης είναι τέτοια που δεν επιτρέπει την πλήρη θεραπεία της, αλλά τη βελτίωση μόνο των συμπτωμάτων που προκαλεί. Η παρούσα πτυχιακή εργασία εξέτασε τη συσχέτιση του γονιδίου PAI-1 με την υπέρταση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης. Το PAI-1 είναι ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και επομένως της ινωδόλυσης.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που αναφέρονταν στην υπέρταση και τη συστολική πίεση δεν κατάφεραν να δώσουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το γονίδιο. Όμως στη διαστολική πίεση βρήκαμε συσχέτιση του γονότυπου με τη διαστολική πίεση στα λευκά άτομα.

Στην υπέρταση δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με το γονίδιο. Αλλά ακόμα και να υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του γονιδίου με την ασθένεια θα ήταν δύσκολο να την αποδεχτούμε λόγω της ετερογένειας που συναντήσαμε. Τα αίτια της ετερογένειας δεν είναι γνωστά αλλά ίσως να οφείλεται στα δείγματα που εξετάζουν οι πρωταρχικές μελέτες. Επίσης εντοπίσαμε και το φαινόμενο του Πρωτέα, δηλαδή κάποιος κατά τύχη βρήκε μια ισχυρή συσχέτιση και ώθησε και τους υπόλοιπους ερευνητές να εξετάσουν το γονίδιο, με συνέπεια την αμφισβήτηση της συσχέτισης του γονιδίου με την ασθένεια.

Στη συστολική πίεση επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση με το γονότυπο. Τα ποσοστά της ετερογένειας ήταν πολύ ψηλά και αυτό ίσως να οφείλεται στα δείγματα που εξετάζαν οι μελέτες. Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης δεν φάνηκε να υπάρχει με τη μέθοδο του Begg αντίθετα όμως η μέθοδος του Egger έδειξε ότι υπάρχει, ενώ ο έλεγχος για την ύπαρξη φαινομένου του Πρωτέα έδειξε μια μικρή ένδειξη του φαινομένου αφού το p-value για όλες τις μελέτες ήταν μεγαλύτερο από 0,05 και χωρίς την πρώτη μελέτη ήταν μικρότερο από 0,05.

Στη διαστολική πίεση δεν υπάρχει και πάλι συσχέτιση με το γονότυπο. Βρήκαμε όμως ότι υπάρχει συσχέτιση του γονότυπου 4G/5G+4G/4G vs 5G/5G με τη διαστολική πίεση στα λευκά άτομα. Το ποσοστό της ετερογένειας στην περίπτωση ελέγχου του συνδυασμού γονοτύπων 4G/5G+4G/4G vs 5G/5G είναι μηδενικό και έτσι μπορούμε να αποδεχτούμε τη συσχέτιση που βρήκαμε. Σε αντίθετη περίπτωση για τον συνδυασμό 4G/5G+5G/5G vs 4G/4G το ποσοστό της ετερογένειας είναι πολύ ψηλό. Δηλαδή αν υπήρχε συσχέτιση του γονότυπου με τη διαστολική πίεση στο συνδυασμό 4G/5G+5G/5G vs 4G/4G δεν θα μπορούσαμε να την αποδεχτούμε λόγω του πολύ ψηλού ποσοστού ετερογένειας. Με τη χρήση της εντολής metatrend πραγματοποιήσαμε αθροιστική μετα-ανάλυση για να παρατηρήσουμε αν υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές. Το αποτέλεσμα έδειξε να υπάρχει διαχρονική τάση στους εκτιμητές.

Η ερμηνεία μιας μετα-ανάλυσης πρέπει να είναι μέσα στο πλαίσιο των περιορισμών των μεμονωμένων μελετών. Το μικρό μέγεθος των δειγμάτων, η χρήση των πολλαπλών συγκρίσεων και η ετερογένεια δεν είναι ασυνήθιστα στη γενετική επιδημιολογία. Εντούτοις, η απουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης και σε ορισμένες περιπτώσεις τα χαμηλά ποσοστά ετερογένειας σε αυτή τη μετα-ανάλυση δίνουν το ερέθισμα για την περαιτέρω έρευνα της συσχέτισης του PAI-1 με την αρτηριακή υπέρταση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**



1. Malaysian, M.o.H., *management of hypertension*. clinical practice guideline on hypertension, 2008.
2. guidelines, c.p., *hypertension*. 2005.
3. Στεργίου, Γ., *Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση*. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης, 2005.
4. WHO, I., *Statement on Management of hypertension*. Hypertension, 2003.
5. Kwok, P.-Y., *Single Nucleotide Polymorphism: Methods and Protocols*. Methods in Molecular Biology, 2003. **212**.
6. Martinez-Calatrava, M.J., et al., *Is the plasminogen activator inhibitor-1 gene a candidate gene predisposing to hypertension? Results from a population-based study in Spain*. J Hypertens, 2007. **25**(4): p. 773-7.
7. Mehta, R. and A.D. Shapiro, *Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency*. Haemophilia, 2008. **14**(6): p. 1255-60.
8. Kinik, S.T., et al., *PAI-1 gene 4G/5G polymorphism, cytokine levels and their relations with metabolic parameters in obese children*. Thromb Haemost, 2008. **99**(2): p. 352-6.
9. Saely, C.H., et al., *Type 2 diabetes significantly modulates the cardiovascular risk conferred by the PAI-1 -675 4G/5G polymorphism in angiographed coronary patients*. Clin Chim Acta, 2008. **396**(1-2): p. 18-22.
10. Tsantes, A.E., et al., *Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis*. Thromb Haemost, 2007. **97**(6): p. 907-13.
11. Robert M. Hamer, P.M.S., *Tools for Meta-analysis*. Statistics and Data analysis (paper 250-27).
12. Bagos, P.G., *Generalized least square for assesing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology*. journal of clinical epidemiology, 2008.
13. Bagos, P.G. and G.K. Nikolopoulos, *Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology*. J Clin Epidemiol, 2009.
14. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistics notes. The odds ratio*. Bmj, 2000. **320**(7247): p. 1468.
15. Monroe, J., *Meta-Analysis for Observational Studies: Statistical Methods for Heterogeneity, Publication Bias and Combining Studies*. University of California, Los Angeles, 2007.

16. Thakkinstian, A., et al., *A method for meta-analysis of molecular association studies*. Stat Med, 2005. **24**(9): p. 1291-306.
17. Normand, S.L., *Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting*. Stat Med, 1999. **18**(3): p. 321-59.
18. Simon, *Statistical Evidence in medical Trials*. Oxford Statistics, 2006.
19. Kavvoura, F.K. and J.P. Ioannidis, *Methods for meta-analysis in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls*. Hum Genet, 2008. **123**(1): p. 1-14.
20. Ioannidis, J., *Local Literature Bias in Genetic Epidemiology: An Empirical Evaluation of the Chinese Literature* 2005.
21. Hopewell, S., et al., *Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. MR000010.
22. Ioannidis, J.P. and T.A. Trikalinos, *Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials*. J Clin Epidemiol, 2005. **58**(6): p. 543-9.
23. Begg, C.B. and M. Mazumdar, *Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias*. Biometrics, 1994. **50**(4): p. 1088-101.
24. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. Bmj, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
25. Schoenhard, J.A., et al., *Male-female differences in the genetic regulation of t-PA and PAI-1 levels in a Ghanaian population*. Hum Genet, 2008. **124**(5): p. 479-88.
26. Sola, E., et al., *Plasminogen activator inhibitor-1 levels in severe and morbid obesity. Effect of weight loss and influence of 4G/5G polymorphism*. Thromb Res, 2008. **122**(3): p. 320-7.
27. Nowakowska, A., *[The influence of I/D polymorphism of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene and 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene promoter on the haemostatic system in patients with essential hypertension and dyslipidemia]*. Ann Acad Med Stetin, 2005. **51**(1): p. 95-105.
28. Jastrzebska, M., et al., *[Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia]*. Pol Arch Med Wewn, 2005. **113**(1): p. 7-20.
29. Liu, S.Q., et al., *[Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism and type 2 diabetic nephropathy in Chinese Han*

- patients in Guangdong Province]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2004. **24**(8): p. 904-7.
30. Roncal, C., et al., *Influence of the 4G/5G PAI-1 genotype on angiotensin II-stimulated human endothelial cells and in patients with hypertension*. *Cardiovasc Res*, 2004. **63**(1): p. 176-85.
  31. Guan, L.X., et al., *[Relationship between the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension syndrome]*. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2004. **21**(2): p. 173-5.
  32. Juhan-Vague, I., et al., *The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study*. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(11): p. 2322-9.
  33. Jastrzebska, M., I. Goracy, and M. Naruszewicz, *Relationships between fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in current smokers with essential hypertension*. *Thromb Res*, 2003. **110**(5-6): p. 339-44.
  34. Bang, C.O., et al., *4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke*. *Cerebrovasc Dis*, 2001. **11**(4): p. 294-9.
  35. Wong, T.Y., et al., *Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients*. *Kidney Int*, 2000. **57**(2): p. 632-8.
  36. Funk, M., et al., *PAI-1 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus*. *Wien Klin Wochenschr*, 2005. **117**(19-20): p. 707-10.
  37. Jastrzebska, M., et al., *Effects of perindopril treatment on hemostatic function in patients with essential hypertension in relation to angiotensin converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004. **14**(5): p. 259-69.
  38. Zietz, B., et al., *Allelic frequency of the PAI-1 4G/5G promoter polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and lack of association with PAI-1 plasma levels*. *Endocr Res*, 2004. **30**(3): p. 443-53.
  39. Suzuki, H., et al., *Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of IgA nephropathy*. *Clin Nephrol*, 2004. **62**(3): p. 173-9.

40. Kitamura, Y., et al., *Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism with variations in the LDL particle size in healthy Japanese men*. Clin Chim Acta, 2004. **347**(1-2): p. 209-16.
41. Jeng, J.R., *Association of PAI-1 gene promoter 4g/5g polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension*. Am J Hypertens, 2003. **16**(4): p. 290-6.
42. Broch, M., et al., *Genetic variation in promoter (4G/5G) of plasminogen activator inhibitor 1 gene in type 2 diabetes. Absence of relationship with microangiopathy*. Diabetes Care, 1998. **21**(3): p. 463.
43. Nagi, D.K., et al., *Diabetic retinopathy, promoter (4G/5G) polymorphism of PAI-1 gene, and PAI-1 activity in Pima Indians with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1997. **20**(8): p. 1304-9.
44. Εταιρεία, Ε.Α., *Σημασία Αντιμετώπισης Αρτηριακής Υπέρτασης*. 2007.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω μετά από μελέτη όλων των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση φτάσαμε σε σημείο να χρησιμοποιήσουμε μόνο 20 από αυτά. Οι λόγοι που απορρίφθηκαν έχουν αναφερθεί στο Κεφάλαιο Αποτελέσματα (σελ. 45) και στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα PMID των άρθρων αυτών (Πίνακας 6.1).

**Πίνακας 6.1 Τα PMID των άρθρων που απορρίφθηκαν**

|          |          |         |          |          |
|----------|----------|---------|----------|----------|
| 19066200 | 15213845 | 9844142 | 16363254 | 11085286 |
| 19061349 | 15191349 | 9812921 | 16331557 | 11084022 |
| 19033264 | 15181035 | 9721533 | 16330024 | 11077219 |
| 18800612 | 15151261 | 9686529 | 16274483 | 11068075 |
| 18728123 | 15121769 | 9609232 | 16179568 | 11057874 |
| 18685811 | 15116245 | 9591757 | 16157679 | 11037896 |
| 18619429 | 15013661 | 9562351 | 16115939 | 11034589 |
| 18473800 | 14996484 | 9555861 | 16105028 | 11019973 |
| 18427128 | 14974371 | 9544737 | 16039281 | 11018040 |
| 18312663 | 14765999 | 9534297 | 16030249 | 11013347 |
| 18278185 | 14699709 | 9524054 | 15995637 | 11010963 |
| 18258607 | 14681304 | 9519344 | 15907980 | 11010817 |
| 18216319 | 14679787 | 9498646 | 15857671 | 11001948 |
| 18173921 | 14671398 | 9493590 | 15829300 | 11000733 |
| 18160587 | 14669168 | 9474617 | 15808835 | 10961693 |
| 18091579 | 14631138 | 9389733 | 15795535 | 10942788 |
| 18086672 | 14530509 | 9445260 | 15721275 | 10928474 |
| 18064331 | 14512309 | 9445251 | 15718495 | 10889239 |
| 18057060 | 14508198 | 9439545 | 15688032 | 10870849 |
| 18024289 | 12951282 | 9430399 | 15650551 | 10842191 |
| 17938812 | 12942549 | 9409318 | 15650546 | 10803689 |
| 17896948 | 12878984 | 9409314 | 15630497 | 10777210 |
| 17875821 | 12856128 | 9365001 | 15609280 | 10767123 |

|          |          |         |          |          |
|----------|----------|---------|----------|----------|
| 17723126 | 12801613 | 9233830 | 15529352 | 10744143 |
| 17689411 | 12783120 | 9198196 | 15269831 | 10732304 |
| 17688607 | 12761670 | 9218152 | 15229905 | 10722567 |
| 17670902 | 12756475 | 9186303 | 15182577 | 10708958 |
| 17656673 | 12735065 | 9157947 | 15087600 | 10650857 |
| 17559626 | 12719278 | 9157596 | 15051713 | 10634408 |
| 17555513 | 12660488 | 8994417 | 15022316 | 10590062 |
| 17473572 | 12655783 | 8960834 | 14977830 | 10554707 |
| 17467713 | 12529745 | 8950669 | 14963743 | 10485495 |
| 17433639 | 12524233 | 8908392 | 14963283 | 10477732 |
| 17384280 | 12514663 | 8970763 | 14742985 | 10451556 |
| 17325032 | 12508953 | 8927337 | 14653439 | 10365747 |
| 17284699 | 12508941 | 8831916 | 14647462 | 10326760 |
| 17263760 | 12498158 | 8743897 | 14606113 | 10235438 |
| 17200772 | 12477941 | 8521557 | 14597716 | 10235437 |
| 17199731 | 12444310 | 8560407 | 14593385 | 10235431 |
| 17187688 | 12438962 | 8571308 | 14592829 | 10233896 |
| 17172275 | 12431476 | 8523346 | 14585904 | 10204507 |
| 17144095 | 12430899 | 8817679 | 14556193 | 10102471 |
| 17126309 | 12430242 | 7813812 | 14515194 | 10090937 |
| 16981142 | 12430213 | 7828779 | 12956767 | 9886263  |
| 16926677 | 12393531 | 7841605 | 12944478 | 9873066  |
| 16900220 | 12187010 | 7974340 | 12941041 | 9869167  |
| 16896567 | 12057695 | 8111705 | 12897205 | 9865665  |
| 16883539 | 12038776 | 7692018 | 12891381 | 9851810  |
| 16879220 | 12032637 | 1756494 | 12873656 | 9843175  |
| 16865100 | 12006921 | 3889926 | 12869309 | 9733214  |

|          |          |          |          |         |
|----------|----------|----------|----------|---------|
| 16855181 | 11981424 | 19351570 | 12826050 | 9721281 |
| 16843437 | 11920334 | 19270747 | 12719791 | 9679767 |
| 16789641 | 11919188 | 19243853 | 12704650 | 9662256 |
| 16776623 | 11887975 | 19238514 | 12700971 | 9603932 |
| 16760910 | 11849662 | 19179614 | 12669126 | 9618146 |
| 16741355 | 11848437 | 19179414 | 12643326 | 9566718 |
| 16735791 | 11821270 | 19136383 | 12634951 | 9526590 |
| 16569213 | 11816701 | 19085655 | 12601885 | 9502413 |
| 16525596 | 11804984 | 18991164 | 12595493 | 9488791 |
| 16510100 | 11751851 | 18938748 | 12536348 | 9484978 |
| 16507937 | 11709802 | 18803625 | 12525700 | 9454902 |
| 16505491 | 11583306 | 18774162 | 12514788 | 9351375 |
| 16498597 | 11567664 | 18519558 | 12446693 | 9308763 |
| 16483878 | 11522017 | 18463321 | 12428096 | 9294432 |
| 16449022 | 11427204 | 18434418 | 12421149 | 9269770 |
| 16436671 | 11422656 | 18423526 | 12406875 | 9279972 |
| 16379339 | 11397722 | 18284606 | 12379307 | 9207454 |
| 16305054 | 11385207 | 18263635 | 12361206 | 9209499 |
| 16251994 | 11357934 | 18179754 | 12360174 | 9151885 |
| 16244770 | 11307805 | 18094179 | 12208516 | 9151696 |
| 16202290 | 11240843 | 17984099 | 12160726 | 9129718 |
| 16172282 | 11209987 | 17903294 | 12141403 | 9108791 |
| 16052406 | 11176199 | 17899094 | 12123491 | 9094310 |
| 16046298 | 11054622 | 17895116 | 12123488 | 9083758 |
| 16020771 | 10997795 | 17884148 | 12111005 | 9037208 |
| 16002416 | 10980830 | 17869046 | 11960650 | 9255906 |
| 15968405 | 10937809 | 17763167 | 11776328 | 9012634 |



|          |          |          |          |         |
|----------|----------|----------|----------|---------|
| 15956119 | 10927066 | 17636407 | 11745435 | 8984946 |
| 15950223 | 10905498 | 17579282 | 11738073 | 8704250 |
| 15920035 | 10870808 | 17555268 | 11586573 | 8674071 |
| 15899961 | 10853003 | 17541549 | 11559366 | 8668338 |
| 15886801 | 10829013 | 17513622 | 11546774 | 8803721 |
| 15869586 | 10809802 | 17372611 | 11525425 | 8627066 |
| 15853833 | 10759003 | 17316567 | 11522016 | 8635500 |
| 15831362 | 10739390 | 17310123 | 11503135 | 8635485 |
| 15772559 | 10641442 | 17197388 | 11487026 | 8620347 |
| 15772555 | 10634818 | 17129361 | 11485022 | 8548412 |
| 15768007 | 10631643 | 17119035 | 11484981 | 8675633 |
| 15718364 | 10599993 | 17103409 | 11457467 | 7624320 |
| 15639949 | 10595645 | 17062678 | 11455129 | 8578529 |
| 15606380 | 10581347 | 16970803 | 11394899 | 7731684 |
| 15580650 | 10577569 | 16902162 | 11330536 | 7731140 |
| 15575342 | 10495473 | 16879223 | 11278713 | 7949170 |
| 15543316 | 10494775 | 16874588 | 11237830 | 7918451 |
| 15526518 | 10494771 | 16856978 | 11229822 | 8090721 |
| 15467059 | 10456464 | 16706983 | 11209988 | 8203711 |
| 15309293 | 10401028 | 16601674 | 11158406 | 8130024 |
| 15297806 | 10235439 | 16585856 | 11157728 | 8107282 |
| 15270786 | 10206447 | 16488411 | 11157725 | 8254028 |
| 15218974 | 9974413  | 16409470 | 10752934 | 8247019 |
| 8388372  | 8427859  | 1456879  | 1529901  | 1342288 |
| 1591729  | 1377417  | 1730087  | 1727378  | 1922028 |
| 1898737  | 2129190  | 2119522  | 2105933  |         |

## 6.1 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Πιο κάτω φαίνονται οι εντολές που χρησιμοποιήσαμε καθώς και τα αποτελέσματα τους για την υπέρταση.

Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

```
gen logor_dom=log(((nab1+nbb1)/naa1)/((nab0+nbb0)/naa0))
replace
logor_dom=log(((nab1+nbb1+0.5)/(naa1+0.5))/((nab0+nbb0+0.5)/(naa0+0.5))) if
naa0==0 |nbb0+nab0==0|naa1==0 |nbb1+nab1==0
gen var_dom=(1/naa0+1/(nab0+nbb0))+1/naa1+1/(nab1+nbb1))
replace var_dom= 1/(naa0+0.5) +1/(nab0+nbb0+0.5) +1/(naa1+0.5)
+1/(nab1+nbb1+0.5) if naa0==0 |nab0+nbb0==0|naa1==0 |nab1+nbb1==0
gen a4=logor_dom
gen v44=var_dom
gen se_dom=sqrt(var_dom)
metan logor_dom se_dom, randomi eform effect(or)
label(namevar=author, yearvar=year) by(fylh)
```

| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] |       | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|-------|----------|
| -----                |       |                      |       |          |
| fylh==1              |       |                      |       |          |
| Sol? E (2008)        | 1.731 | 0.741                | 4.045 | 6.18     |
| Mart?nez-Calatrava M | 1.120 | 0.743                | 1.689 | 13.42    |
| Nowakowska A (2005)  | 0.525 | 0.166                | 1.662 | 3.87     |
| Jastrzebska M (2005) | 0.538 | 0.173                | 1.675 | 3.97     |
| Juhan-Vague I (2003) | 0.759 | 0.511                | 1.128 | 13.78    |
| Jastrzebska M (2003) | 0.477 | 0.150                | 1.522 | 3.83     |
| Roncal C (2004)      | 1.765 | 0.755                | 4.122 | 6.18     |
| Sub-total            |       |                      |       |          |
| D+L pooled ES        | 0.942 | 0.673                | 1.318 | 51.22    |
| -----                |       |                      |       |          |
| fylh==2              |       |                      |       |          |
| Guan LX (2004)       | 2.293 | 1.277                | 4.117 | 9.80     |
| Bang CO (2001)       | 0.712 | 0.367                | 1.381 | 8.51     |
| Wong TY (2000)       | 0.829 | 0.394                | 1.743 | 7.39     |
| Liu SQ (2004)        | 0.638 | 0.269                | 1.514 | 6.02     |
| Sub-total            |       |                      |       |          |
| D+L pooled ES        | 0.999 | 0.528                | 1.888 | 31.73    |
| -----                |       |                      |       |          |
| fylh==5              |       |                      |       |          |
| Schoenhard JA (2008) | 1.205 | 0.927                | 1.566 | 17.04    |
| Sub-total            |       |                      |       |          |
| D+L pooled ES        | 1.205 | 0.927                | 1.566 | 17.04    |
| -----                |       |                      |       |          |
| Overall              |       |                      |       |          |
| D+L pooled ES        | 1.012 | 0.787                | 1.301 | 100.00   |
| -----                |       |                      |       |          |

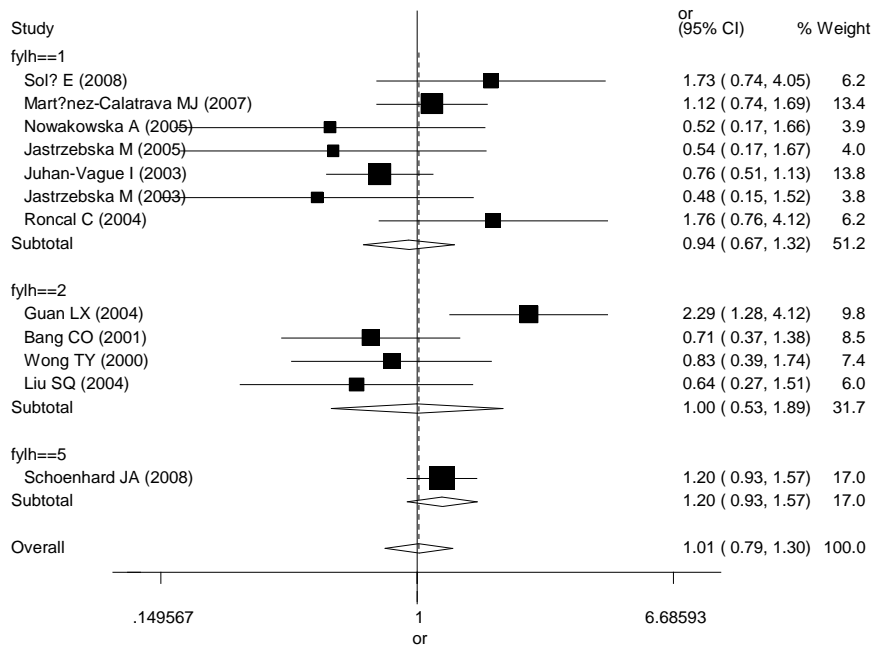
Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 9.14                       | 6                     | 0.166 | 34.4%       | 0.0646      |
| fylh==2 | 9.79                       | 3                     | 0.020 | 69.4%       | 0.2900      |
| fylh==5 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 20.82                      | 11                    | 0.035 | 47.2%       | 0.0786      |

**Πίνακας 6.2** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Από τον παραπάνω πίνακα και παρατηρώντας το συνολικό OR το οποίο είναι 1.012 καθώς επίσης και το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης που είναι (0.787 1.301)

συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι στο συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης περιέχεται η τιμή 1. Επίσης δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική ετερογένεια αφού η τιμή του p-value είναι μεγαλύτερη από 0.01. Αυτό φαίνεται και από το  $I^2$  το οποίο είναι μικρότερο από 50%.



Εικόνα 6.1 Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

### Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

```

gen logor_res=log(((nbb1)/ (nab1+naa1))/((nbb0)/(nab0+naa0)))
replace
logor_res=log(((nbb1+0.5)/(naa1+nab1+0.5))/((nbb0+0.5)/(naa0+nab1+0.5))) if
nab0+naa0==0 |nbb0==0|nab1+naa1==0 |nbb1==0
gen var_res=(1/nbb0 +1/(nab0+naa0) +1/nbb1 +1/(nab1+naa1))
replace var_res= 1/(nab0+naa0+0.5) +1/(nbb0+0.5) +1/(nab1+naa1+0.5)
+1/(nbb1+0.5) if nab0+naa0==0 |nbb0==0|nab1+naa1==0 |nbb1==0
gen a2=logor_res
gen v22=var_res
gen se_res=sqrt(var_res)
metan logor_res se_res,randomi eform effect(or)
label(namevar=author,yearvar=year) by(fyhl)

```

| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|----------|
| <b>fyhl==1</b>       |       |                      |          |
| Sol? E (2008)        | 0.916 | 0.402 2.085          | 6.50     |
| Mart?nez-Calatrava M | 1.575 | 1.100 2.254          | 11.23    |
| Nowakowska A (2005)  | 0.767 | 0.371 1.586          | 7.34     |
| Jastrzebska M (2005) | 0.895 | 0.443 1.811          | 7.55     |
| Juhan-Vague I (2003) | 0.922 | 0.627 1.355          | 10.95    |
| Jastrzebska M (2003) | 0.750 | 0.347 1.619          | 6.95     |
| Roncal C (2004)      | 0.765 | 0.338 1.731          | 6.55     |
| Sub-total            |       |                      |          |
| D+L pooled ES        | 1.013 | 0.789 1.301          | 57.08    |

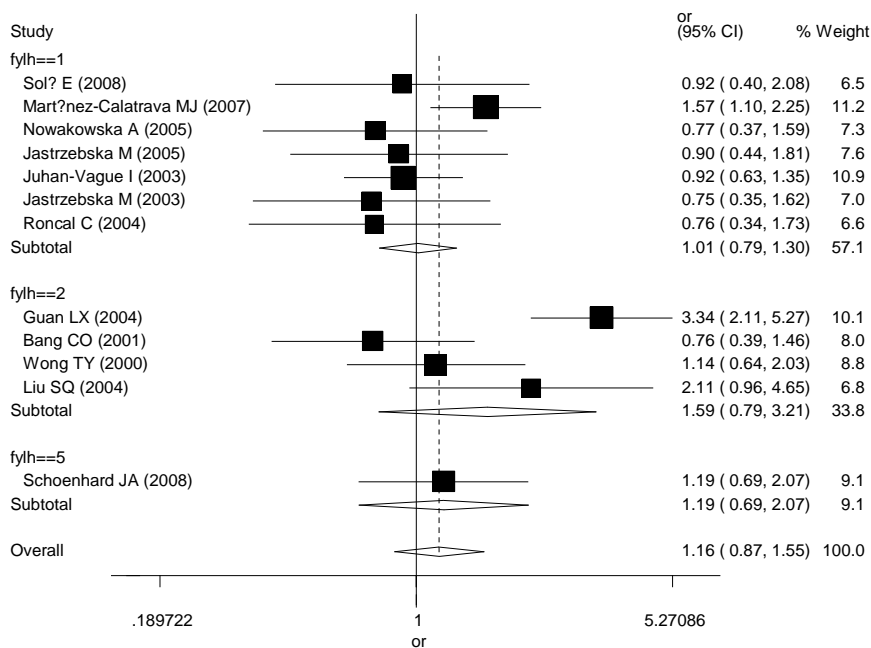
|                      |  |       |       |       |        |
|----------------------|--|-------|-------|-------|--------|
| -----+-----          |  |       |       |       |        |
| fylh==2              |  |       |       |       |        |
| Guan LX (2004)       |  | 3.337 | 2.112 | 5.271 | 10.15  |
| Bang CO (2001)       |  | 0.757 | 0.392 | 1.459 | 8.01   |
| Wong TY (2000)       |  | 1.139 | 0.640 | 2.028 | 8.84   |
| Liu SQ (2004)        |  | 2.114 | 0.960 | 4.653 | 6.78   |
| Sub-total            |  |       |       |       |        |
| D+L pooled ES        |  | 1.590 | 0.786 | 3.215 | 33.78  |
| -----+-----          |  |       |       |       |        |
| fylh==5              |  |       |       |       |        |
| Schoenhard JA (2008) |  | 1.195 | 0.690 | 2.068 | 9.14   |
| Sub-total            |  |       |       |       |        |
| D+L pooled ES        |  | 1.195 | 0.690 | 2.068 | 9.14   |
| -----+-----          |  |       |       |       |        |
| Overall              |  |       |       |       |        |
| D+L pooled ES        |  | 1.161 | 0.868 | 1.553 | 100.00 |
| -----+-----          |  |       |       |       |        |

Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 7.67                       | 6                     | 0.263 | 21.8%       | 0.0244      |
| fylh==2 | 16.26                      | 3                     | 0.001 | 81.5%       | 0.4153      |
| fylh==5 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 32.01                      | 11                    | 0.001 | 65.6%       | 0.1627      |

**Πίνακας 6.3** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Παρατηρώντας το συνολικό OR που είναι 1.161 και το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης (0.868 - 1.553) συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση αφού στο διάστημα εμπιστοσύνης περιέχεται η τιμή 1. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται να υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Το p-value είναι μικρότερο από 0.01 και το  $I^2$  μεγαλύτερο από 50% γεγονός που αποδεικνύει την ύπαρξη ετερογένειας.



**Εικόνα 6.2** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

## Για τη σύγκριση του 4G αλληλόμορφου με το 5G αλληλόμορφο:

```

gen
logor_allele=log(((2*nbb1+nab1)/(2*naa1+nab1))/((2*nbb0+nab0)/(2*naa0+nab0))
)
replace logor_allele=log(((2*nbb1+nab1+0.5)/(nab1+2*naa1+0.5))/((
2*nbb0+nab0+0.5)/(nab0+2*naa0+0.5))) if nab0+2*naa0==0 |2*nbb0+nab0
> ==0|nab1+2*naa1==0 |2*nbb1+nab1==0
gen
var_allele=(1/(2*nbb1+nab1)+1/(2*naa1+nab1)+1/(2*nbb0+nab0)+1/(2*naa0+nab0))
gen v33=var_allele
gen a3=logor_allele
replace var_allele=(1/(2*nbb1+nab1+0.5) +1/(nab1+2*naa1+0.5)
+1/(2*nbb0+nab0+0.5) +1/(nab0+2*naa0+0.5)) if nab0+2*naa0==0 |2*nbb0+nab0
> ==0|nab1+2*naa1==0 |2*nbb1+nab1==0
gen se_allele=sqrt(var_allele)
metan logor_allele se_allele,randomi eform effect(or)
label(namevar=author,yearvar=year) by(fylh)

```

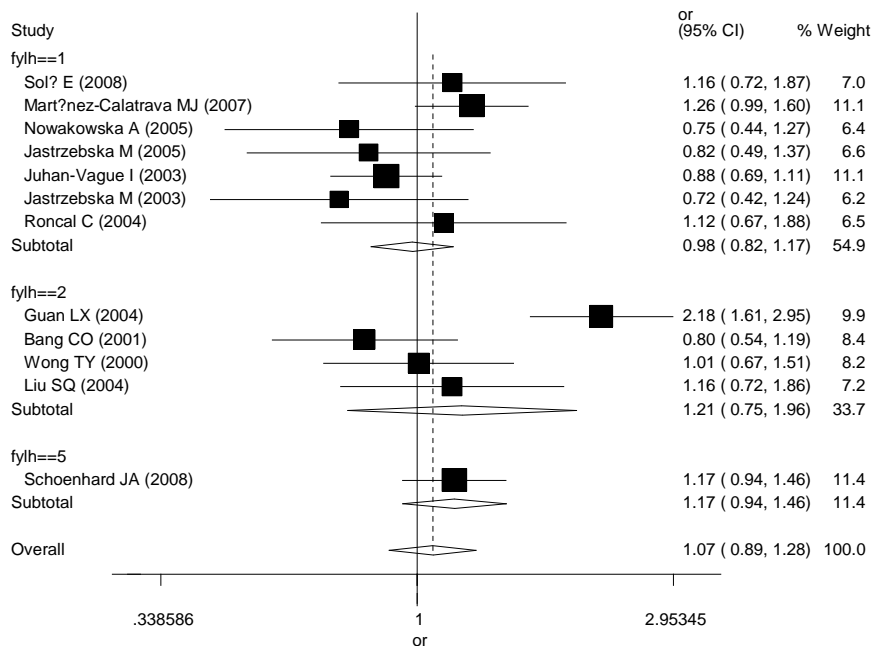
| Study                | ES    | [95% Conf. Interval] | % Weight |
|----------------------|-------|----------------------|----------|
| -----                |       |                      |          |
| fylh==1              |       |                      |          |
| Sol? E (2008)        | 1.161 | 0.719 1.875          | 7.05     |
| Mart?nez-Calatrava M | 1.261 | 0.992 1.602          | 11.06    |
| Nowakowska A (2005)  | 0.751 | 0.444 1.271          | 6.42     |
| Jastrzebska M (2005) | 0.816 | 0.488 1.365          | 6.56     |
| Juhan-Vague I (2003) | 0.879 | 0.694 1.113          | 11.12    |
| Jastrzebska M (2003) | 0.720 | 0.417 1.244          | 6.16     |
| Roncal C (2004)      | 1.120 | 0.667 1.880          | 6.52     |
| Sub-total            |       |                      |          |
| D+L pooled ES        | 0.980 | 0.823 1.167          | 54.89    |
| -----                |       |                      |          |
| fylh==2              |       |                      |          |
| Guan LX (2004)       | 2.182 | 1.613 2.953          | 9.94     |
| Bang CO (2001)       | 0.802 | 0.542 1.188          | 8.38     |
| Wong TY (2000)       | 1.008 | 0.674 1.508          | 8.22     |
| Liu SQ (2004)        | 1.161 | 0.724 1.861          | 7.15     |
| Sub-total            |       |                      |          |
| D+L pooled ES        | 1.211 | 0.746 1.963          | 33.69    |
| -----                |       |                      |          |
| fylh==5              |       |                      |          |
| Schoenhard JA (2008) | 1.171 | 0.941 1.458          | 11.42    |
| Sub-total            |       |                      |          |
| D+L pooled ES        | 1.171 | 0.941 1.458          | 11.42    |
| -----                |       |                      |          |
| Overall              |       |                      |          |
| D+L pooled ES        | 1.068 | 0.889 1.282          | 100.00   |
| -----                |       |                      |          |

Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 8.43                       | 6                     | 0.208 | 28.8%       | 0.0153      |
| fylh==2 | 18.79                      | 3                     | 0.000 | 84.0%       | 0.2031      |
| fylh==5 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 33.07                      | 11                    | 0.001 | 66.7%       | 0.0638      |

**Πίνακας 6.4** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση αφού το OR είναι 1.068 και το διάστημα εμπιστοσύνης (0.889 1.282) περιέχει την τιμή 1. Ακόμη παρατηρούμε ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών με p-value μικρότερο από 0.01 και  $I^2$  μεγαλύτερο από 50%.



**Εικόνα 6.3** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

Ακολουθούν οι εντολές και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης της συστολικής πίεσης του αίματος.

Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

```
gen b3=xnoa-xaa
gen V33 = (sdnoa)^2/nnoa+ (sdaa)^2/naa
gen se_b3=sqrt(V33)
metan b3 se_b3,randomi label(namevar=author,yearvar=year) by(fylh)
```

Στην περίπτωση αυτή δεν υπολογίσαμε το OR αλλά τη διαφορά των μέσων τιμών και τη διακύμανση αφού το δεδομένο είναι συνεχές.

| Study                | ES     | [95% Conf. Interval] | % Weight |
|----------------------|--------|----------------------|----------|
| <b>fylh==1</b>       |        |                      |          |
| Nowakowska A (2005)  | -2.900 | -9.276 3.476         | 6.22     |
| Nowakowska A (2005)  | 5.900  | -0.365 12.165        | 6.35     |
| Jastrzebska M (2005) | -1.700 | -7.483 4.083         | 6.95     |
| Jastrzebska M (2005) | 5.900  | -0.365 12.165        | 6.35     |
| Jastrzebska M (2004) | -2.700 | -12.367 6.967        | 3.50     |
| Zietz B (2004)       | -1.900 | -6.511 2.711         | 8.70     |
| Roncal C (2004)      | -1.800 | -4.204 0.604         | 12.78    |
| Roncal C (2004)      | 3.400  | 2.355 4.445          | 14.89    |
| Broch M (1998)       | -4.100 | -11.170 2.970        | 5.47     |
| Sub-total            |        |                      |          |
| D+L pooled ES        | 0.287  | -2.393 2.968         | 71.19    |
| <b>fylh==2</b>       |        |                      |          |
| Suzuki H (2004)      | -0.100 | -5.873 5.673         | 6.97     |
| Kitamura Y (2004)    | 2.000  | -4.680 8.680         | 5.87     |
| Jeng JR (2003)       | 2.060  | -4.139 8.259         | 6.43     |

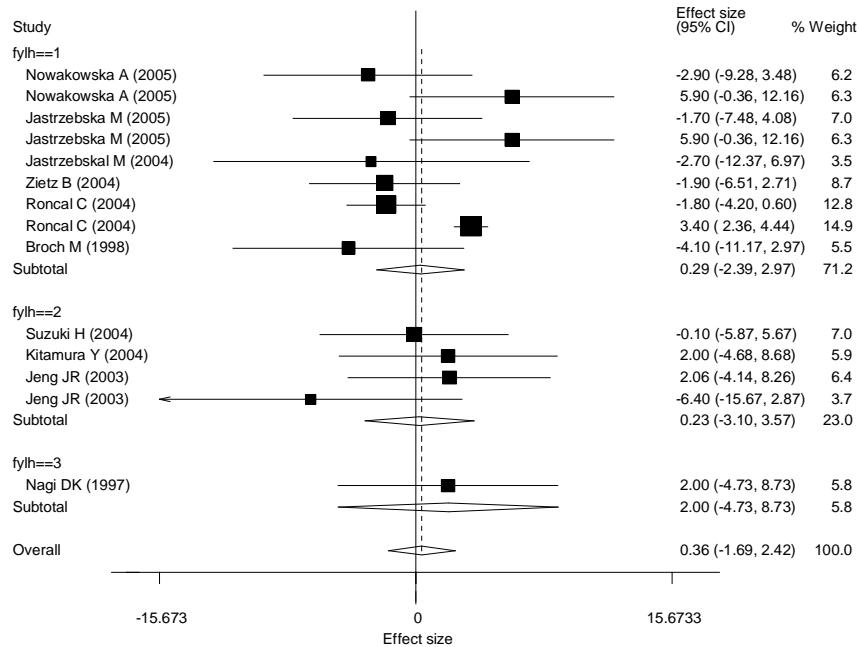
|                |  |        |         |       |        |
|----------------|--|--------|---------|-------|--------|
| Jeng JR (2003) |  | -6.400 | -15.673 | 2.873 | 3.73   |
| Sub-total      |  |        |         |       |        |
| D+L pooled ES  |  | 0.233  | -3.099  | 3.565 | 22.99  |
| -----          |  |        |         |       |        |
| fylh==3        |  |        |         |       |        |
| Nagi DK (1997) |  | 2.000  | -4.733  | 8.733 | 5.82   |
| Sub-total      |  |        |         |       |        |
| D+L pooled ES  |  | 2.000  | -4.733  | 8.733 | 5.82   |
| -----          |  |        |         |       |        |
| Overall        |  |        |         |       |        |
| D+L pooled ES  |  | 0.363  | -1.691  | 2.418 | 100.00 |
| -----          |  |        |         |       |        |

Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 29.66                      | 8                     | 0.000 | 73.0%       | 9.6414      |
| fylh==2 | 2.58                       | 3                     | 0.461 | 0.0%        | 0.0000      |
| fylh==3 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 33.48                      | 13                    | 0.001 | 61.2%       | 7.1000      |

**Πίνακας 6.5** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Είναι φανερό πως δεν υπάρχει συσχέτιση αφού το OR είναι 0.363 και στο συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης (-1.691 2.418) περιέχεται η τιμή 0. Μεταξύ των μελετών υπάρχει ετερογένεια και αυτό αποδεικνύεται από την τιμή του p-value που είναι μικρότερη από 0.01 αλλά και από το ποσοστό του  $I^2$  που είναι μεγαλύτερο από 50%.



**Εικόνα 6.4** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

## Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

```
gen b4=xnob-xbb
gen V44 = (sdnob)^2/nnob+ (sdbb)^2/nbb
gen se_b4=sqrt(V44)
metan b4 se_b4, randomi label(namevar=author, yearvar=year) by(fylh)
```

| Study                | ES      | [95% Conf. Interval] |        | % Weight |
|----------------------|---------|----------------------|--------|----------|
| -----                |         |                      |        |          |
| fylh==1              |         |                      |        |          |
| Mart?nez-Calatrava M | -2.090  | -4.481               | 0.301  | 7.74     |
| Nowakowska A (2005)  | 0.700   | -3.491               | 4.891  | 7.11     |
| Nowakowska A (2005)  | 7.800   | -0.795               | 16.395 | 5.12     |
| Funk M (2005)        | -10.000 | -14.594              | -5.406 | 6.94     |
| Jastrzebska M (2005) | 1.930   | -2.037               | 5.897  | 7.20     |
| Jastrzebska M (2005) | 7.800   | -0.795               | 16.395 | 5.12     |
| Jastrzebska M (2004) | 0.400   | -39.916              | 40.716 | 0.59     |
| Zietz B (2004)       | -0.700  | -4.504               | 3.104  | 7.26     |
| Roncal C (2004)      | 10.600  | 8.612                | 12.588 | 7.85     |
| Roncal C (2004)      | -3.150  | -4.288               | -2.012 | 8.01     |
| Broch M (1998)       | -2.640  | -10.695              | 5.415  | 5.36     |
| Sub-total            |         |                      |        |          |
| D+L pooled ES        | 0.794   | -3.455               | 5.042  | 68.30    |
| -----                |         |                      |        |          |
| fylh==2              |         |                      |        |          |
| Suzuki H (2004)      | -1.800  | -7.013               | 3.413  | 6.67     |
| Kitamura Y (2004)    | -3.500  | -7.750               | 0.750  | 7.09     |
| Jeng JR (2003)       | 0.800   | -3.924               | 5.524  | 6.88     |
| Jeng JR (2003)       | 1.750   | -5.640               | 9.140  | 5.66     |
| Sub-total            |         |                      |        |          |
| D+L pooled ES        | -1.237  | -3.775               | 1.300  | 26.30    |
| -----                |         |                      |        |          |
| fylh==3              |         |                      |        |          |
| Nagi DK (1997)       | -0.730  | -8.708               | 7.248  | 5.40     |
| Sub-total            |         |                      |        |          |
| D+L pooled ES        | -0.730  | -8.708               | 7.248  | 5.40     |
| -----                |         |                      |        |          |
| Overall              |         |                      |        |          |
| D+L pooled ES        | 0.268   | -2.943               | 3.480  | 100.00   |
| -----                |         |                      |        |          |

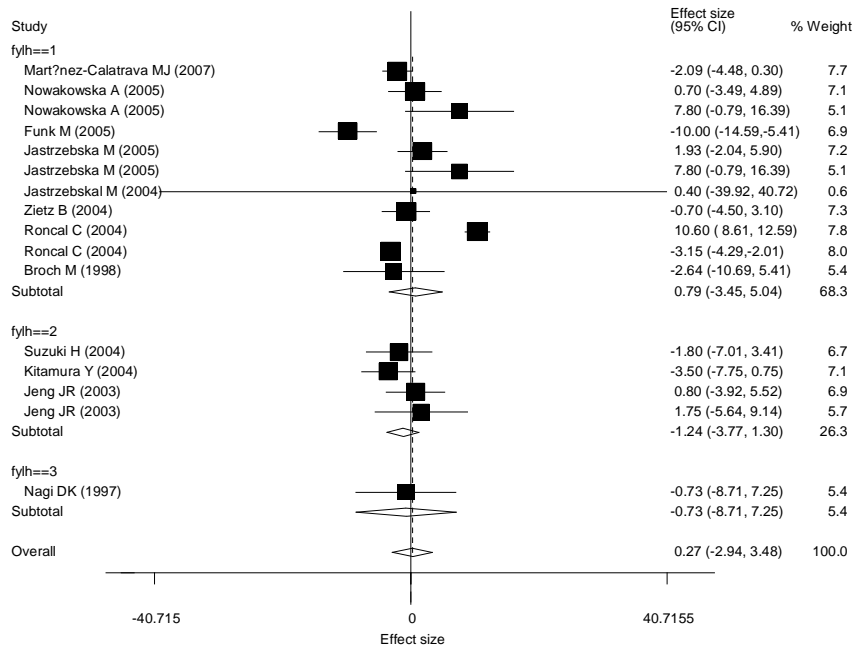
Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 167.40                     | 10                    | 0.000 | 94.0%       | 40.8425     |
| fylh==2 | 2.48                       | 3                     | 0.480 | 0.0%        | 0.0000      |
| fylh==3 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 170.46                     | 15                    | 0.000 | 91.2%       | 33.1896     |

**Πίνακας 6.6** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Παραπάνω βλέπουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της συστολικής πίεσης με το γονίδιο επειδή το διάστημα εμπιστοσύνης (-2.943 3.480) περιέχει την τιμή 0. Η εξέταση της ετερογένειας δείχνει ότι υπάρχει πάρα πολύ μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών με μηδενικό p-value και πολύ ψηλό ποσοστό για το δείκτη  $I^2$  (91.2%).





Εικόνα 6.5 Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

Τέλος θα παρουσιάσουμε τις εντολές και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τη διαστολική πίεση του αίματος.

### Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

```
gen b3=xnoa-xaa
gen V33 = (sdnoa)^2/nnoa+ (sdaa)^2/naa
gen se_b3=sqrt(V33)
metan b3 se_b3, randomi label(namevar=author, yearvar=year) by(fylh)
```

| Study                | ES     | [95% Conf. Interval] | % Weight |
|----------------------|--------|----------------------|----------|
| <b>fylh==1</b>       |        |                      |          |
| Nowakowska A (2005)  | 4.200  | 0.205 8.195          | 7.81     |
| Nowakowska A (2005)  | 0.670  | -6.140 7.480         | 2.69     |
| Jastrzebska M (2005) | 4.400  | 0.743 8.057          | 9.32     |
| Jastrzebska M (2005) | 0.670  | -6.144 7.484         | 2.69     |
| Jastrzebska M (2004) | 2.900  | -0.322 6.122         | 12.01    |
| Roncal C (2004)      | -0.300 | -7.725 7.125         | 2.26     |
| Roncal C (2004)      | -0.400 | -3.584 2.784         | 12.30    |
| Broch M (1998)       | 0.370  | -3.130 3.870         | 10.18    |
| Sub-total            |        |                      |          |
| D+L pooled ES        | 1.864  | 0.413 3.314          | 59.26    |
| <b>fylh==2</b>       |        |                      |          |
| Suzuki H (2004)      | 2.440  | -2.893 7.773         | 4.38     |
| Kitamura Y (2004)    | -0.500 | -4.238 3.238         | 8.93     |
| Jeng JR (2003)       | 0.350  | -3.115 3.815         | 10.39    |
| Jeng JR (2003)       | -1.680 | -6.103 2.743         | 6.37     |
| Sub-total            |        |                      |          |
| D+L pooled ES        | -0.028 | -2.064 2.008         | 30.07    |
| <b>fylh==3</b>       |        |                      |          |
| Nagi DK (1997)       | -0.470 | -3.888 2.948         | 10.67    |
| Sub-total            |        |                      |          |

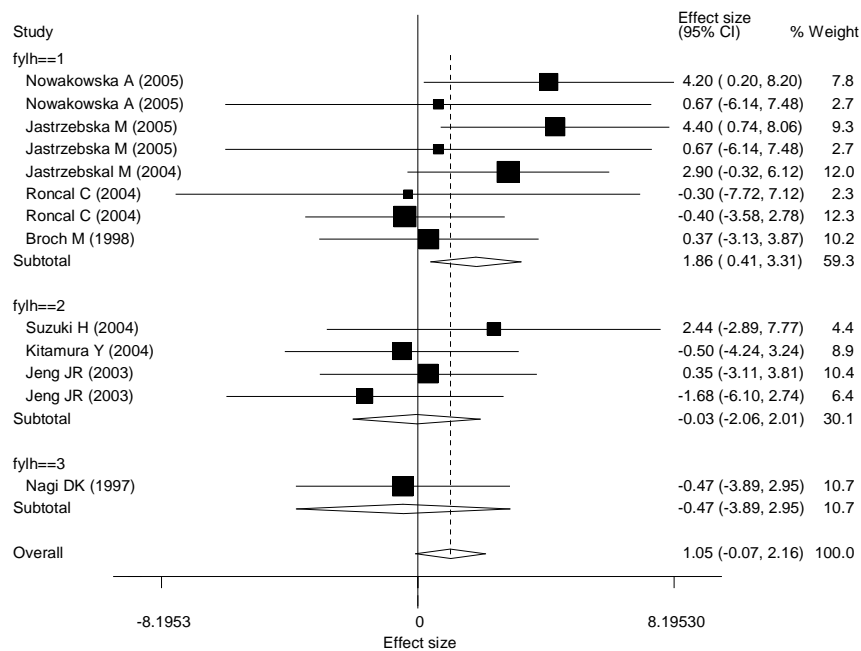
|               |  |        |        |       |        |
|---------------|--|--------|--------|-------|--------|
| D+L pooled ES |  | -0.470 | -3.888 | 2.948 | 10.67  |
| -----         |  |        |        |       |        |
| Overall       |  | 1.046  | -0.071 | 2.162 | 100.00 |
| -----         |  |        |        |       |        |

Test(s) of heterogeneity:

|         | Heterogeneity<br>statistic | degrees of<br>freedom | P     | I-squared** | Tau-squared |
|---------|----------------------------|-----------------------|-------|-------------|-------------|
| fylh==1 | 6.76                       | 7                     | 0.454 | 0.0%        | 0.0000      |
| fylh==2 | 1.47                       | 3                     | 0.690 | 0.0%        | 0.0000      |
| fylh==3 | 0.00                       | 0                     | .     | .%          | 0.0000      |
| Overall | 11.27                      | 12                    | 0.506 | 0.0%        | 0.0000      |

**Πίνακας 6.7** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Επίσης φαίνεται να μην υπάρχει συσχέτιση της διαστολικής πίεσης με το γονίδιο αφού στο συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης (-0.071 2.162) περιέχεται η τιμή 0. Αν παρατηρήσουμε το διάστημα εμπιστοσύνης για τη φυλή 1 (λευκά άτομα) θα δούμε ότι υπάρχει συσχέτιση της διαστολικής πίεσης με το γονότυπο αφού δεν περιλαμβάνεται η τιμή 0. Δεν φαίνεται να υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών επειδή η τιμή του p-value είναι μεγαλύτερο από 0.01 και το  $I^2$  είναι μηδενικό.



**Εικόνα 6.6** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

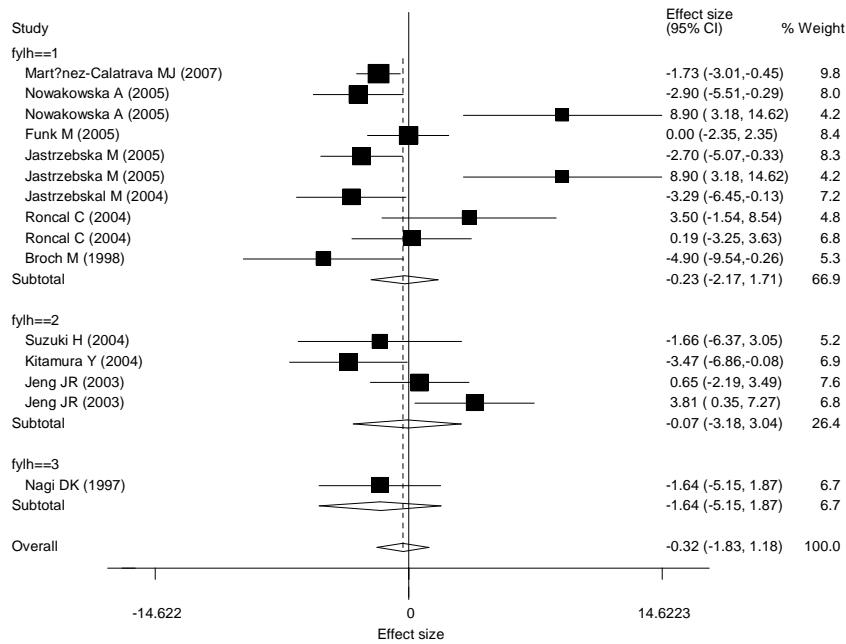
## Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

```
gen b4=xnob-xbb
gen V44 = (sdnob)^2/nnob+ (sdbb)^2/nbb
gen se_b4=sqrt(V44)
metan b4 se_b4, randomi label (namevar=author, yearvar=year) by (fylh)
```

| Study                     | ES                      | [95% Conf. Interval] | % Weight |             |             |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------|-------------|-------------|
| -----+-----               |                         |                      |          |             |             |
| fylh==1                   |                         |                      |          |             |             |
| Mart?nez-Calatrava M      | -1.730                  | -3.006 -0.454        | 9.79     |             |             |
| Nowakowska A (2005)       | -2.900                  | -5.509 -0.291        | 7.99     |             |             |
| Nowakowska A (2005)       | 8.900                   | 3.178 14.622         | 4.17     |             |             |
| Funk M (2005)             | 0.000                   | -2.347 2.347         | 8.38     |             |             |
| Jastrzebska M (2005)      | -2.700                  | -5.072 -0.328        | 8.34     |             |             |
| Jastrzebska M (2005)      | 8.900                   | 3.178 14.622         | 4.17     |             |             |
| Jastrzebska M (2004)      | -3.290                  | -6.452 -0.128        | 7.18     |             |             |
| Roncal C (2004)           | 3.500                   | -1.539 8.539         | 4.82     |             |             |
| Roncal C (2004)           | 0.190                   | -3.254 3.634         | 6.78     |             |             |
| Broch M (1998)            | -4.900                  | -9.540 -0.260        | 5.26     |             |             |
| Sub-total                 |                         |                      |          |             |             |
| D+L pooled ES             | -0.230                  | -2.166 1.707         | 66.88    |             |             |
| -----+-----               |                         |                      |          |             |             |
| fylh==2                   |                         |                      |          |             |             |
| Suzuki H (2004)           | -1.660                  | -6.374 3.054         | 5.17     |             |             |
| Kitamura Y (2004)         | -3.470                  | -6.862 -0.078        | 6.85     |             |             |
| Jeng JR (2003)            | 0.650                   | -2.193 3.493         | 7.65     |             |             |
| Jeng JR (2003)            | 3.810                   | 0.352 7.268          | 6.76     |             |             |
| Sub-total                 |                         |                      |          |             |             |
| D+L pooled ES             | -0.073                  | -3.184 3.038         | 26.44    |             |             |
| -----+-----               |                         |                      |          |             |             |
| fylh==3                   |                         |                      |          |             |             |
| Nagi DK (1997)            | -1.640                  | -5.153 1.873         | 6.68     |             |             |
| Sub-total                 |                         |                      |          |             |             |
| D+L pooled ES             | -1.640                  | -5.153 1.873         | 6.68     |             |             |
| -----+-----               |                         |                      |          |             |             |
| Overall                   |                         |                      |          |             |             |
| D+L pooled ES             | -0.322                  | -1.826 1.181         | 100.00   |             |             |
| -----+-----               |                         |                      |          |             |             |
| Test(s) of heterogeneity: |                         |                      |          |             |             |
|                           | Heterogeneity statistic | degrees of freedom   | P        | I-squared** | Tau-squared |
| fylh==1                   | 36.84                   | 9                    | 0.000    | 75.6%       | 6.4895      |
| fylh==2                   | 9.36                    | 3                    | 0.025    | 67.9%       | 6.7447      |
| fylh==3                   | 0.00                    | 0                    | .        | .%          | 0.0000      |
| Overall                   | 48.17                   | 14                   | 0.000    | 70.9%       | 5.5887      |

**Πίνακας 6.8** Στον πίνακα φαίνονται οι παράμετροι της ετερογένειας  $\tau^2$ ,  $I^2$  και  $Q^2$ .

Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει συσχέτιση γιατί στο συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνεται η τιμή 1. Από την εξέταση της ετερογένειας προέκυψε ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια με μηδενικό p-value και ψηλό ποσοστό  $I^2$  (70.9%).



Εικόνα 6.7 Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

## 6.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Πιο κάτω φαίνονται τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για το σφάλμα δημοσίευσης για την υπέρταση:

Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

```
metabias a4 se_dom, graph(begg)
```

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

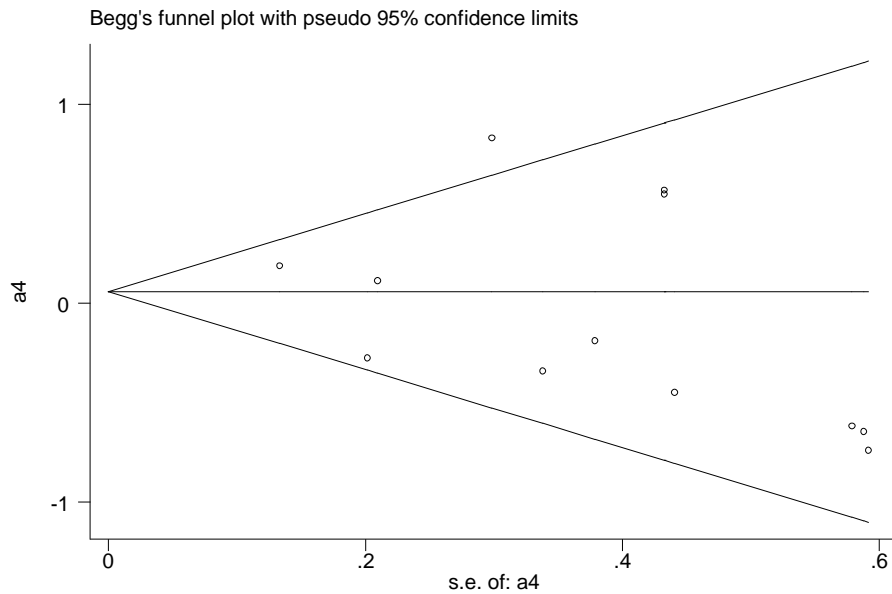
```
adj. Kendall's Score (P-Q) = -20
Std. Dev. of Score = 14.58
Number of Studies = 12
z = -1.37
Pr > |z| = 0.170
z = 1.30 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.193 (continuity corrected)
```

Egger's test

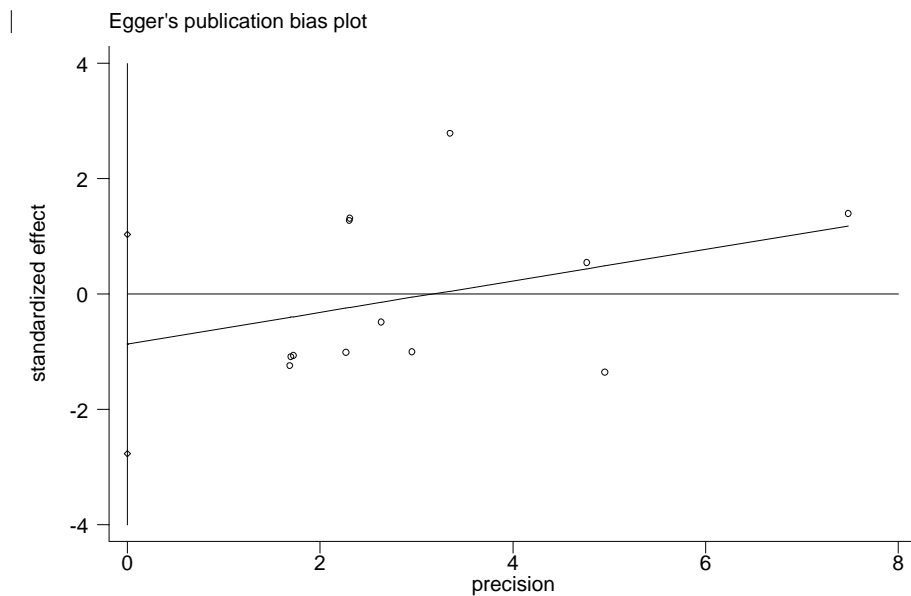
|       | Std_Eff | Coef.    | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|-------|---------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope |         | .2730309 | .2375194  | 1.15  | 0.277 | -.2561953 .802257    |
| bias  |         | -.868449 | .8529713  | -1.02 | 0.333 | -2.768987 1.032089   |

Πίνακας 6.9 Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αφού τα p-value είναι μεγαλύτερα από 0.05. Πιο κάτω είναι τα αντίστοιχα γραφήματα του Begg και του Egger.



Εικόνα 6.8 Το γράφημα του Begg.



Εικόνα 6.9 Το γράφημα του Egger.

### Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

metabias a2 se\_res, graph(begg)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

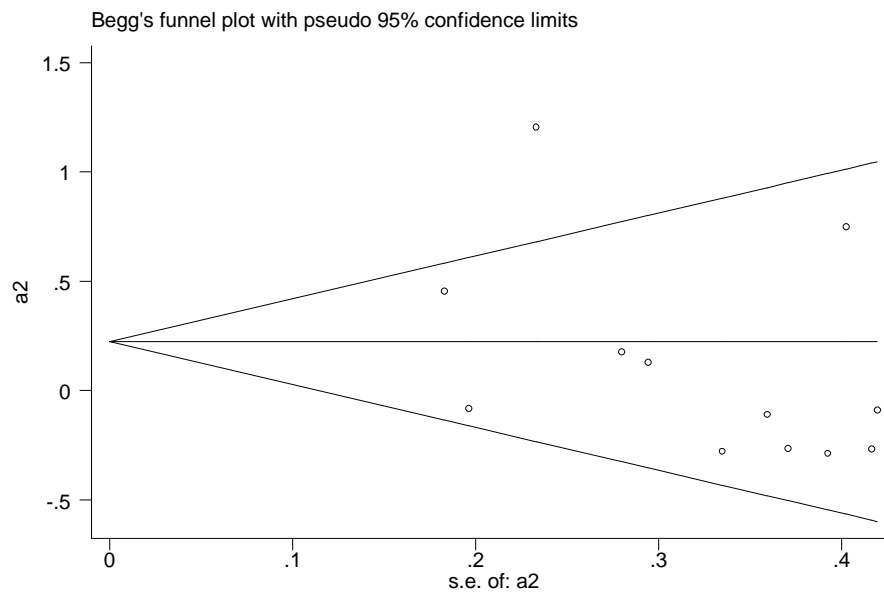
adj. Kendall's Score (P-Q) = -8  
Std. Dev. of Score = 14.58  
Number of Studies = 12  
z = -0.55  
Pr > |z| = 0.583  
z = 0.48 (continuity corrected)  
Pr > |z| = 0.631 (continuity corrected)

Egger's test

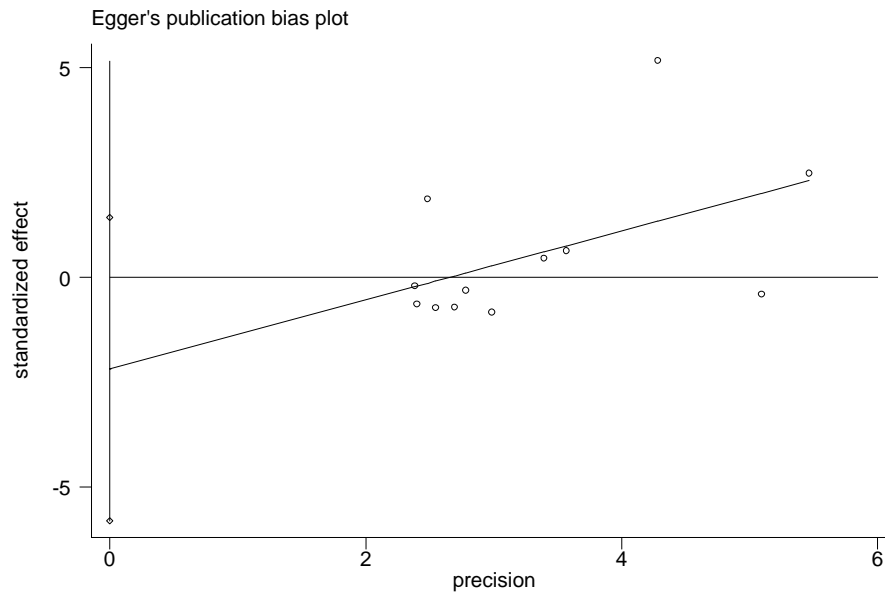
| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | .8224147  | .4645472  | 1.77  | 0.107 | -.2126611 1.85749    |
| bias    | -2.186973 | 1.623077  | -1.35 | 0.208 | -5.803413 1.429467   |

**Πίνακας 6.10** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Ομοίως βλέπουμε ότι τα p-value είναι μεγαλύτερα από 0.05 συνεπώς δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.



**Εικόνα 6.10** Το γράφημα του Begg.



Εικόνα 6.11 Το γράφημα του Egger.

Για τη σύγκριση του 4G αλληλόμορφου με το 5G αλληλόμορφο:

```
metabias a3 se_allele, graph(begg)
```

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

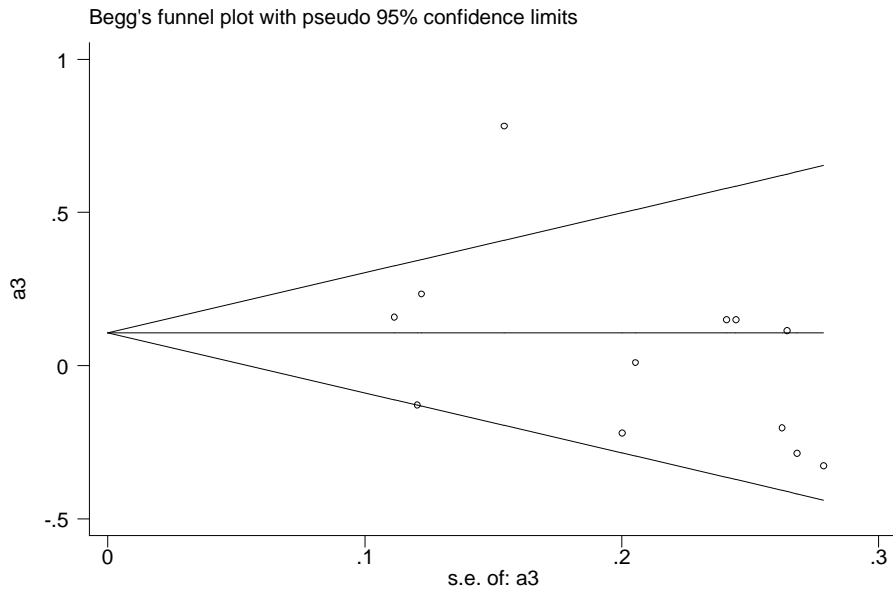
```
adj. Kendall's Score (P-Q) = -18
Std. Dev. of Score = 14.58
Number of Studies = 12
z = -1.23
Pr > |z| = 0.217
z = 1.17 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.244 (continuity corrected)
```

Egger's test

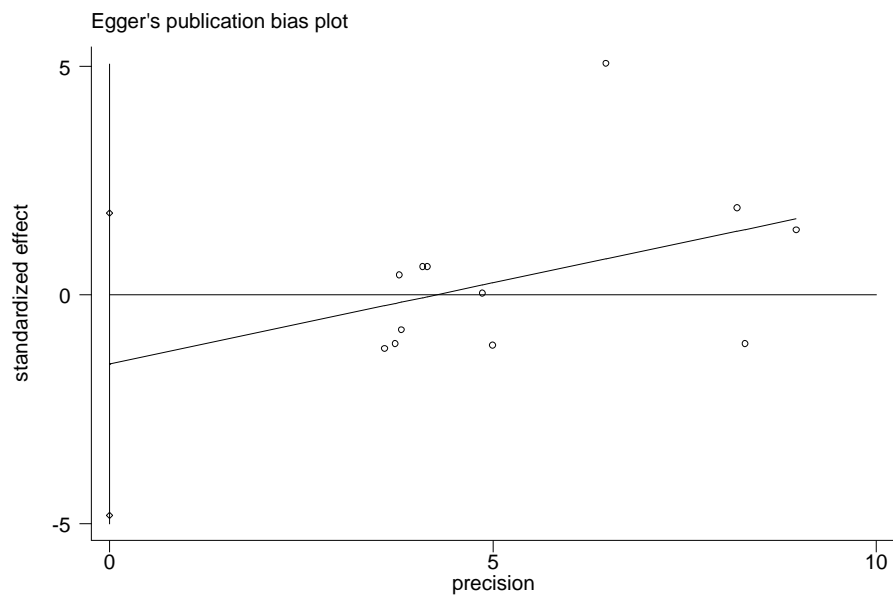
| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | .354999   | .2583496  | 1.37  | 0.199 | -.2206399 .9306378   |
| bias    | -1.514091 | 1.484306  | -1.02 | 0.332 | -4.821332 1.79315    |

**Πίνακας 6.11** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Οι τιμές του p-value είναι μεγαλύτερες από 0.05 και έτσι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Πιο κάτω φαίνονται και τα αντίστοιχα γραφήματα.



**Εικόνα 6.12 Το γράφημα του Begg.**



**Εικόνα 6.13 Το γράφημα του Egger.**

Στη συνέχεια φαίνονται τα αποτελέσματα για το σφάλμα δημοσίευσης για τη συστολική πίεση.



Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

metabias b3 se\_b3, graph(begg)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) = -10
 Std. Dev. of Score = 18.27 (corrected for ties)
 Number of Studies = 14
 z = -0.55
 Pr > |z| = 0.584
 z = 0.49 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.622 (continuity corrected)

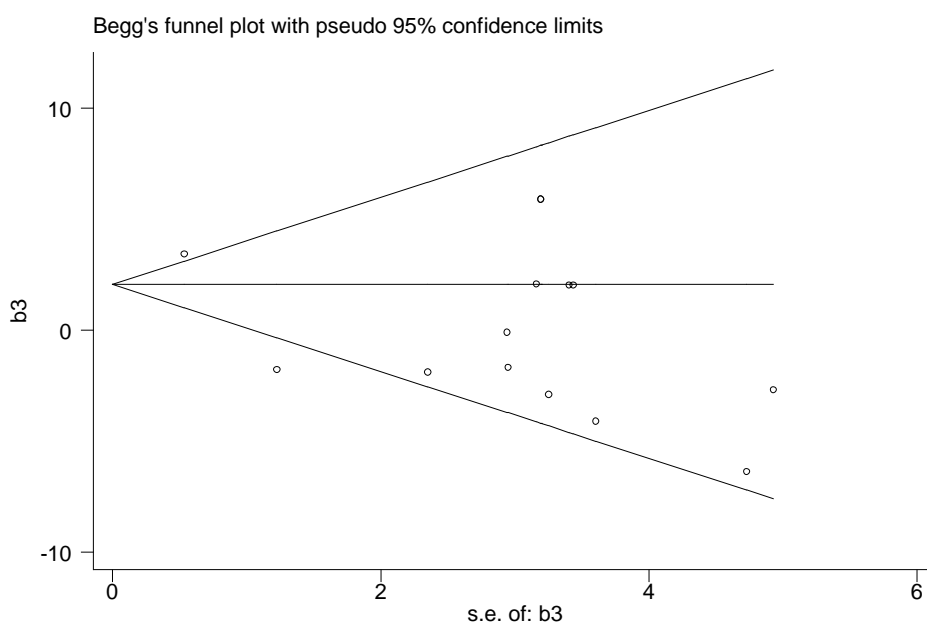
```

Egger's test

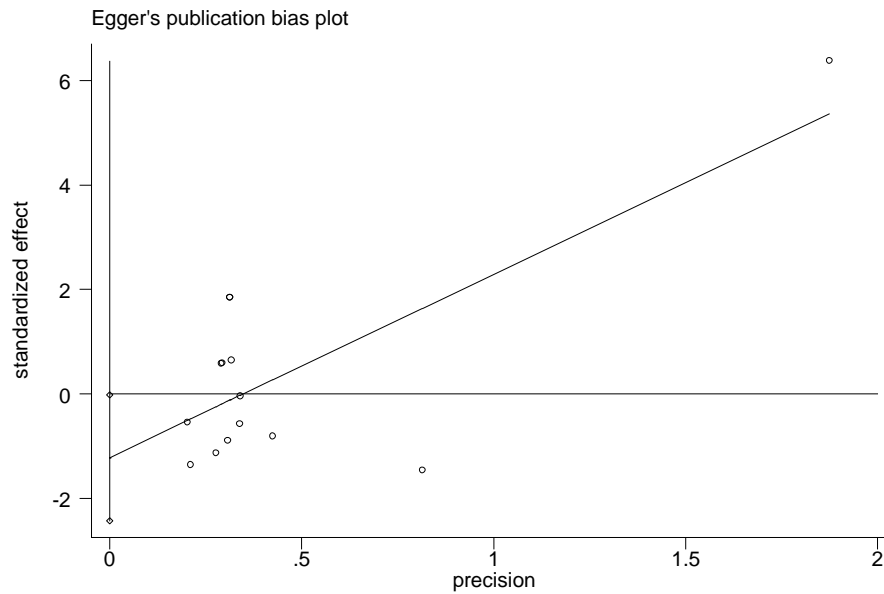
| Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | 3.505521  | .8973834  | 3.91  | 0.002 | 1.55029 5.460751     |
| bias    | -1.219849 | .5530537  | -2.21 | 0.048 | -2.42485 -.0148489   |

**Πίνακας 6.12** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Στην περίπτωση αυτή η μέθοδος του Begg δεν δείχνει ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης με p-value 0.584. Αντίθετα όμως η μέθοδος του Egger δείχνει ότι υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης με p-value 0.048. Πιο κάτω φαίνονται και τα αντίστοιχα γραφήματα του Begg και του Egger.



**Εικόνα 6.14** Το γράφημα του Begg.



Εικόνα 6.15 Το γράφημα του Egger.

Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

```
metabias b4 se_b4, graph(begg)
```

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

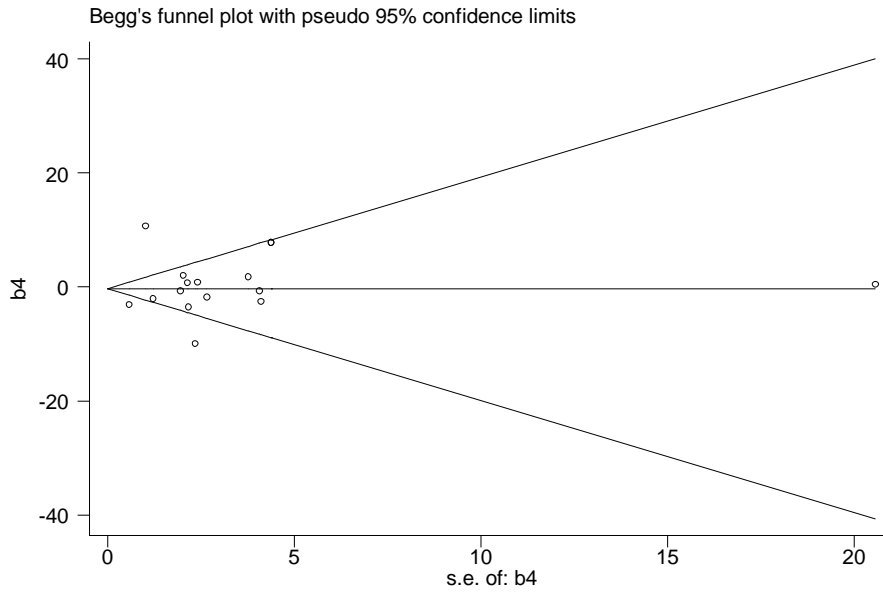
```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 25
Std. Dev. of Score = 22.21 (corrected for ties)
Number of Studies = 16
z = 1.13
Pr > |z| = 0.260
z = 1.08 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.280 (continuity corrected)
```

Egger's test

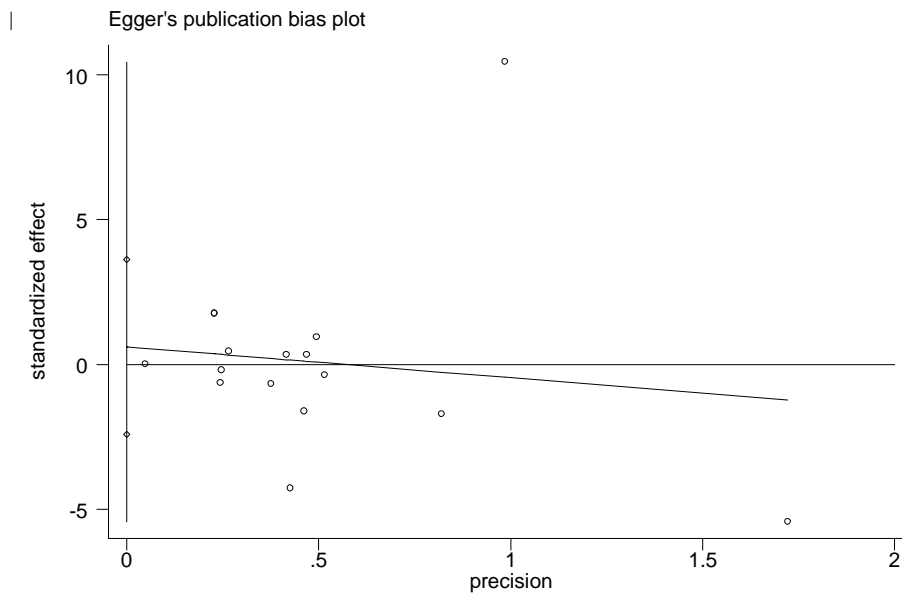
|       | Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|-------|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope |         | -1.066079 | 2.238188  | -0.48 | 0.641 | -5.866515 3.734358   |
| bias  |         | .6059008  | 1.409007  | 0.43  | 0.674 | -2.416119 3.627921   |

**Πίνακας 6.13** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Φαίνεται ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και στις δύο μεθόδους άρα δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Αυτό το αποδεικνύουν και τα αντίστοιχα γραφήματα.



**Εικόνα 6.16 Το γράφημα του Begg.**



**Εικόνα 6.17 Το γράφημα του Egger.**

Τέλος παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης που αφορά τη διαστολική πίεση του αίματος.

### Για την σύγκριση του 4G/5G+4G/4G έναντι του 5G/5G:

```
metabias b3 se_b3, graph(begg)
```

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

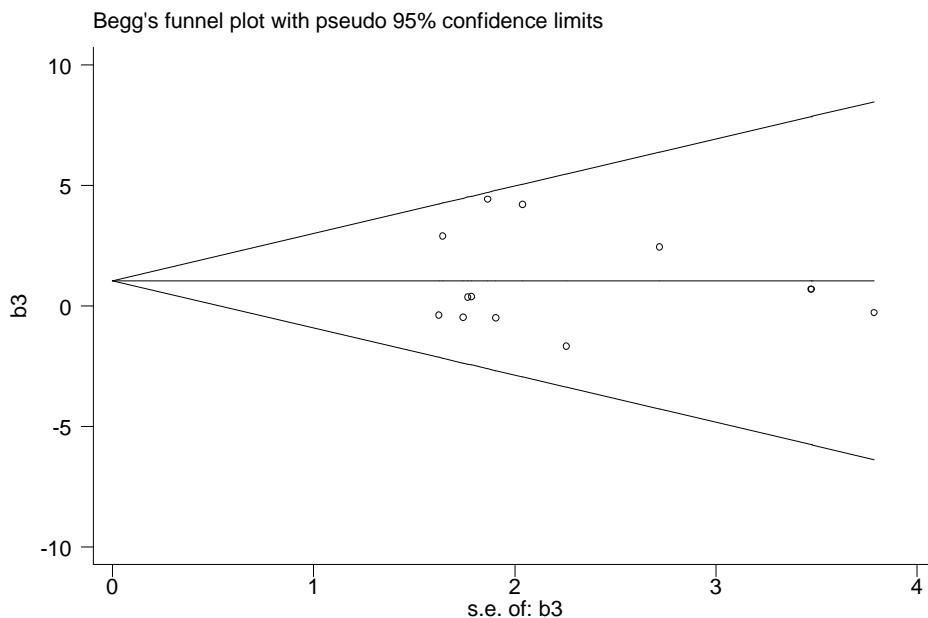
```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 12
 Std. Dev. of Score = 16.39
 Number of Studies = 13
 z = 0.73
 Pr > |z| = 0.464
 z = 0.67 (continuity corrected)
 Pr > |z| = 0.502 (continuity corrected)
```

Egger's test

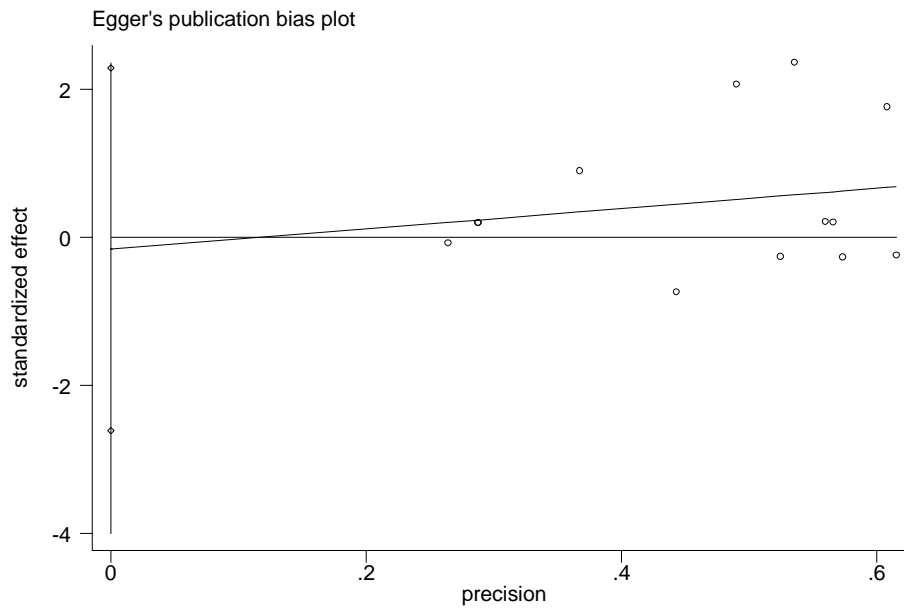
| Std_Eff | Coef.    | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|---------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope   | 1.371898 | 2.283824  | 0.60  | 0.560 | -3.654765 6.398561   |
| bias    | -.164052 | 1.111772  | -0.15 | 0.885 | -2.611045 2.282941   |

**Πίνακας 6.14** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Όπως φαίνεται δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αφού και οι δύο τιμές του p-value είναι μεγαλύτερες από 0.05.



**Εικόνα 6.18** Το γράφημα του Begg.



Εικόνα 6.19 Το γράφημα του Egger.

Για την σύγκριση του 4G/5G+5G/5G έναντι του 4G/4G:

```
metabias b4 se_b4, graph(begg)
```

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

Tests for Publication Bias

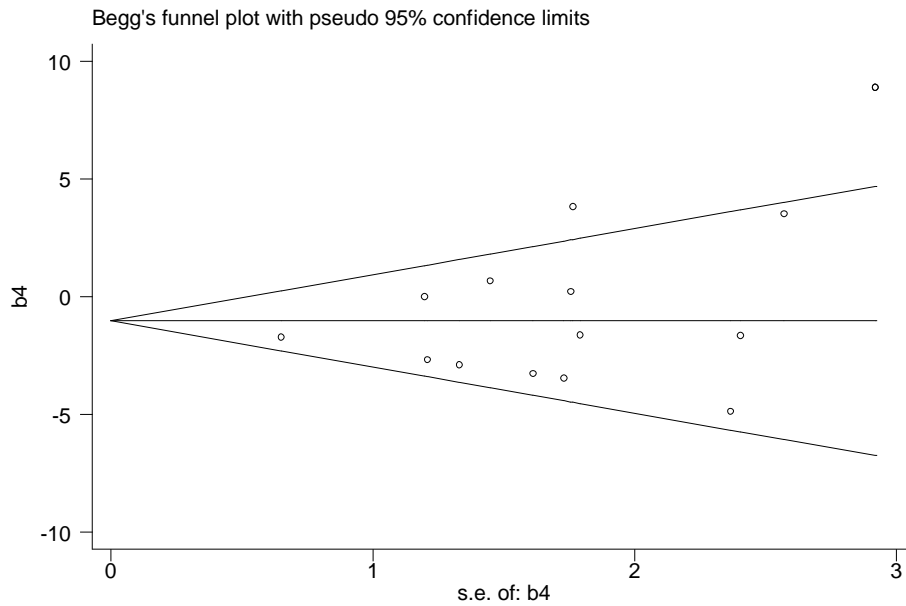
Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-Q) = 38
Std. Dev. of Score = 20.21 (corrected for ties)
Number of Studies = 15
z = 1.88
Pr > |z| = 0.060
z = 1.83 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.067 (continuity corrected)
```

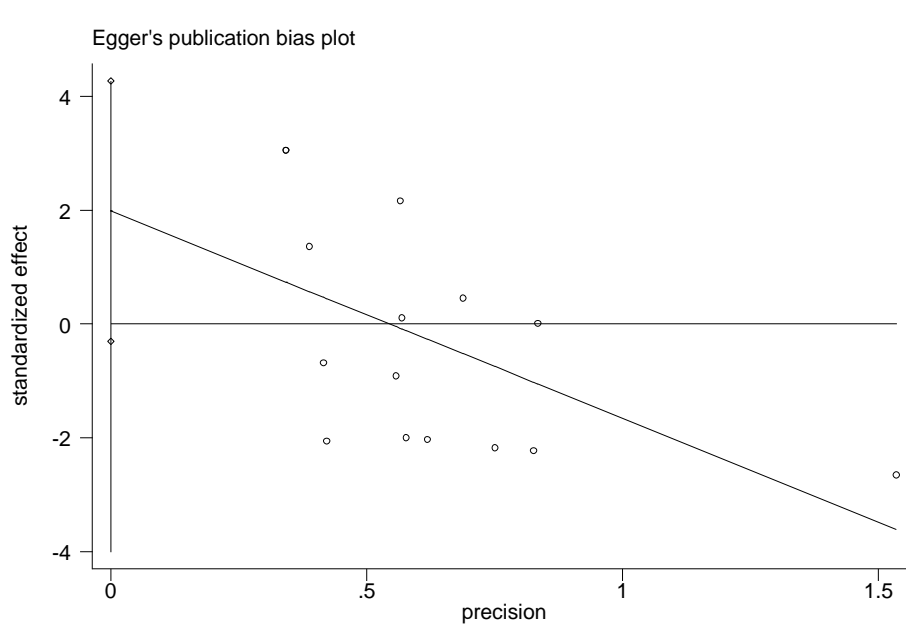
Egger's test

|       | Std_Eff | Coef.     | Std. Err. | t     | P> t  | [95% Conf. Interval] |
|-------|---------|-----------|-----------|-------|-------|----------------------|
| slope |         | -3.639811 | 1.529414  | -2.38 | 0.033 | -6.94391 - .3357124  |
| bias  |         | 1.98346   | 1.05886   | 1.87  | 0.084 | -.3040679 4.270988   |

**Πίνακας 6.15 Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value αν υπάρχει ή όχι συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.**



**Εικόνα 6.20** Το γράφημα του Begg.



**Εικόνα 6.21** Το γράφημα του Egger.

### 6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HWE

Για να υπάρχει ισορροπία HWE πρέπει η τιμή του p-value να είναι μεγαλύτερη από 0.05. Πιο κάτω φαίνονται οι πίνακες των αποτελεσμάτων για την ύπαρξη ή όχι ισορροπίας HWE.

Κατά την εξέταση της ισορροπίας HWE για την υπέρταση μόνο μια μελέτη παρουσιάζει απόκλιση [30].

```
genhwi 277 124 22
 Genotype | Observed Expected
-----+-----
 AA | 277 271.68
 Aa | 124 134.64
 aa | 22 16.68
-----+-----
 total | 423 423.00

 Allele | Observed Frequency Std. Err.
-----+-----
 A | 678 0.8014 0.0142
 a | 168 0.1986 0.0142
-----+-----
 total | 846 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0126

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = 2.641 Pr= 0.1041
likelihood-ratio chi2 (1) = 2.507 Pr= 0.1133
Exact significance prob = 0.1248
```

**Πίνακας 6.16** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value η μελέτη βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη. Πιο κάτω φαίνεται το αποτέλεσμα για την μελέτη που εμφανίζει απόκλιση.

```
genhwi 25 27 24
 Genotype | Observed Expected
-----+-----
 AA | 25 19.50
 Aa | 27 37.99
 aa | 24 18.50
-----+-----
 total | 76 76.00

 Allele | Observed Frequency Std. Err.
-----+-----
 A | 77 0.5066 0.0460
 a | 75 0.4934 0.0460
-----+-----
 total | 152 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0723

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = 6.363 Pr= 0.0117
likelihood-ratio chi2 (1) = 6.455 Pr= 0.0111
Exact significance prob = 0.0121
```

**Πίνακας 6.17** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value η μελέτη βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05, συνεπώς υπάρχει ανισορροπία σε αυτή τη μελέτη.

Για την συστολική πίεση του αίματος σε ισορροπία δεν ήταν 3 μελέτες [30, 41]. Ένα παράδειγμα φαίνεται παρακάτω:

```
genhwi 25 27 24
 Genotype | Observed Expected
-----+-----
 AA | 25 19.50
 Aa | 27 37.99
 aa | 24 18.50
-----+-----
 total | 76 76.00

 Allele | Observed Frequency Std. Err.
-----+-----
 A | 77 0.5066 0.0460
 a | 75 0.4934 0.0460
-----+-----
 total | 152 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0723

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = 6.363 Pr= 0.0117
likelihood-ratio chi2 (1) = 6.455 Pr= 0.0111
Exact significance prob = 0.0121
```

**Πίνακας 6.18** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value η μελέτη βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05 άρα η παρούσα μελέτη δεν είναι σε ισορροπία.

```
genhwi 55 173 77
 Genotype | Observed Expected
-----+-----
 AA | 55 65.65
 Aa | 173 151.71
 aa | 77 87.65
-----+-----
 total | 305 305.00

 Allele | Observed Frequency Std. Err.
-----+-----
 A | 283 0.4639 0.0187
 a | 327 0.5361 0.0187
-----+-----
 total | 610 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0349

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = 6.009 Pr= 0.0142
likelihood-ratio chi2 (1) = 6.036 Pr= 0.0140
Exact significance prob = 0.0160
```

**Πίνακας 6.19** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value η μελέτη βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Το ίδιο ισχύει και για αυτή τη μελέτη.



Στη διαστολική πίεση αίματος απέκλιναν από την ισορροπία 3 μελέτες οι ίδεις με την συστολική πίεση. Πιο κάτω φαίνεται το αποτέλεσμα μιας από τις 3 μελέτες που δεν βρίσκεται σε ισορροπία.

```

genhwi 44 147 69
 Genotype | Observed Expected
-----+-----
 AA | 44 53.10
 Aa | 147 128.80
 aa | 69 78.10
-----+-----
 total | 260 260.00

 Allele | Observed Frequency Std. Err.
-----+-----
 A | 235 0.4519 0.0202
 a | 285 0.5481 0.0202
-----+-----
 total | 520 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0350

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = 5.193 Pr= 0.0227
likelihood-ratio chi2 (1) = 5.221 Pr= 0.0223
Exact significance prob = 0.0329

```

**Πίνακας 6.20** Στον πίνακα φαίνεται από την τιμή του p-value η μελέτη βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

Η τιμή του p-value είναι  $0.03 < 0.05$  άρα η μελέτη δεν βρίσκεται σε ισορροπία.

