

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Πληροφορικής με εφαρμογές στην Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος από τον Οκτώβριο του 2009 έως τον Ιούνιο του 2010.

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Επιβλέποντα Καθηγητή κ. Παντελή Μπάγκο, Επίκουρο καθηγητή του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος τόσο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση αυτής της μελέτης, όσο για την εξαιρετική βοήθεια και υποστήριξη που συνεχώς μου προσέφερε από τη στιγμή της ανάθεσης του θέματος έως την ολοκλήρωση της πτυχιακής εργασίας. Οι παρεμβάσεις του ήταν αποφασιστικές σε κρίσιμα σημεία και οι συμβουλές του αποτέλεσαν οδηγό στην πορεία της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Νίκη Δήμου για την πολύτιμη βοήθεια της στην κατανόηση του στατιστικού προγράμματος stata 10.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τα μέλη της τριμελούς Επιτροπής(θα προστεθούν τα ονόματα της επιτροπής).

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Στέλιο και Ζινέτ για την αγάπη και αμέριστη υλική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	7
1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	7
1.1.1 Είδη Σακχαρώδους Διαβήτη.....	7
1.1.2 Αιτιολογία Διαβήτη.....	9
1.1.3 Κλινική εικόνα-Συμπτώματα.....	9
1.1.4 Διάγνωση και Αντιμετώπιση.....	10
1.1.5 Στατιστικά στοιχεία για τον σακχαρώδη διαβήτη.....	11
1.2 Κυτταροκίνες.....	13
1.2.1 Ιδιότητες κυτταροκινών.....	14
1.2.2 Βιολογικός ρόλος των κυτταροκινών.....	17
1.2.3 Ιντερλευκίνες.....	18
1.3 Μετά-ανάλυση.....	23
1.3.1 Γενικά για την συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση.....	24
1.3.2 Γενετική επιδημιολογία.....	25
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	26
2.1 Στατιστικό Πακέτο Stata 10.....	26
2.2 Μοντέλα στατιστικής ανάλυσης.....	27
2.2.1 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (<i>fixed-effect model</i>).....	27
2.2.2 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (<i>random-effects model</i>).....	28
2.3 Μέγεθος Επίδρασης (Effect Size ES).....	29
2.3.1 Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (<i>Odds Ratio OR</i>).....	29
2.4 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (<i>Publication Bias</i>).....	31
2.5 Πραγματοποίηση μετά-ανάλυσης στο Stata.....	35
2.6 Ετερογένεια των μελετών (<i>Heterogeneity</i>).....	36
2.7 Αθροιστική Μετά-Ανάλυση(<i>cumulative meta-analysis</i>).....	38
2.8 Ισοροπία Hardy-Weinberg (HWE).....	40
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	42
3.1 Πολυμορφισμός IL18(C607A).....	44
3.2 Πολυμορφισμός IL18 (G137C).....	49
3.3 Πολυμορφισμός IL6 (G174C).....	54
3.4 Πολυμορφισμός IL12B (3'UTR 1188 A-C).....	59
3.5 Age at onset του διαβήτη τύπου 1.....	64
3.5.1 Πολυμορφισμός IL6 (G174C).....	64
3.5.2 Πολυμορφισμός IL12B (3'UTR 1188 A-C).....	68
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	72
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	77
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	77
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	83
6.1 Άρθρα που απορρίφθηκαν.....	83
6.2 Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης.....	84
6.2.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A).....	84
6.2.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C).....	89
6.2.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C).....	93
6.2.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C).....	97

6.2.5 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.	101
6.2.6 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.	105
6.3 Αποτελέσματα για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. (publication bias)	109
6.3.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)	109
6.3.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C).....	115
6.3.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C).....	122
6.3.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C).....	128
6.3.5 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.	134
6.3.6 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.	140
6.4 Αποτελέσματα για την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE)	146
6.4.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)	146
6.4.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C).....	150
6.4.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C).....	155
6.4.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C).....	157
6.5 Αποτελέσματα για την αθροιστική μετά-ανάλυση.....	160
6.5.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)	160
6.5.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C).....	164
6.5.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C).....	169
6.5.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C).....	173

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διαβήτης τύπου 1 λέγεται και ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης. Ο χαρακτηρισμός του ως Νεανικός διαβήτης, οφείλεται στο γεγονός ότι κατά κανόνα εμφανίζεται σε άτομα νεότερης ηλικίας, χωρίς βέβαια να αποκλείεται και η εμφάνιση αυτής της μορφής σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Η μορφή αυτή διαβήτη θεωρείται ανοσολογικό νόσημα. Με απλά λόγια ο οργανισμός αναγνωρίζει τα ίδια του τα β-κύτταρα στο πάγκρεας σαν "ξένα" και κινητοποιεί μία διαδικασία καταστροφής.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, εκκρίνοντας διάφορους διαβιβαστές πρωτεϊνικής ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης, που ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται σε ένα αρκετά ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένης της έμφυτης ανοσίας, της προσαρμοστικής ανοσίας, της φλεγμονής και της αιμοποίησης. Πολλές κυτταροκίνες αναφέρονται ως ιντερλευκίνες, με βάση την ιδιότητά τους ότι παράγονται από διάφορα λευκοκύτταρα και δρουν σε άλλα λευκοκύτταρα.

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ιντερλευκίνες διεγείρουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξειίας φάσης από το ήπαρ, απελευθερώνουν αδρενοκορτικοτρόπες ορμόνες (κορτιζόλη) από το ΚΝΣ παίζοντας κεντρικό ρόλο στην πρόκληση του διαβήτη τύπου 1.

Η μετά-ανάλυση αποτελεί μια μαθηματική διαδικασία που συνδυάζει στατιστικά τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν έπειτα από συστηματική ανασκόπηση έτσι ώστε να καταλήξουμε σε ένα τελικό αποτέλεσμα.

Στόχος της πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει αν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των ιντερλευκινών συσχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1. Για αυτό το λόγο επιλέχτηκε η μέθοδος της μετά-ανάλυσης. Πραγματοποιήσαμε λοιπόν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-ανάλυση. Ανακτήσαμε αρχικά ένα σύνολο 113 μελετών από τις οποίες τελικά χρησιμοποιήσαμε τις 16 για τη μετά-ανάλυση και οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για 12095 ασθενείς και 13281 μάρτυρες. Τέσσερις πολυμορφισμοί συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση μας οι: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) και IL12B (3'UTR A-C). Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή του σχετικού κινδύνου. Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρήκαμε μια στατιστικά ασθενή συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 όσον αφορά τον πολυμορφισμό IL18 (C607A), με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0.742 (0.566-0.973) μόνο όμως

σε πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός IL12B (3' UTR A-C) εμφανίζει συσχέτιση 1.335 (1.073-1.661) τόσο σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής όσο και Ασιατικής προέλευσης. Επίσης συσχέτιση βρέθηκε και όσον αφορά τον πολυμορφισμό IL18 (G137C) με κίνδυνο της τάξης του 1.178 (1.000-1.387). Σε καμία από τις περιπτώσεις δεν υπήρχε ένδειξη για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ή στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς, πιθανώς λόγω μικρού δείγματος. Τέλος πραγματοποιήθηκαν επιπλέον αναλύσεις που εξετάζουν την ηλικία στην οποία εμφανίζεται ο διαβήτης τύπου 1.

ABSTRACT

Diabetes type 1 is also called insulin-dependent diabetes or juvenile diabetes. It can occur at any age, but it is most often diagnosed in children and that's why it is called juvenile diabetes. This disease results from autoimmune destruction of insulin-producing beta cells of the pancreas.

Cytokines are a number of small proteins that are secreted by specific cells of the immune system and that carry signals locally between cells. They are a category of signalling molecules that are used extensively in cellular communication. They are proteins or glycoproteins. They are involved in reproduction, growth and development, normal homeostatic regulation, response to injury and repair, blood clotting, and host resistance (immunity and tolerance). Interleukins are cytokines that are produced by leukocytes and act on leukocytes. Many studies have shown that interleukins play an important role in the pathogenesis of diabetes type 1.

Meta-analysis is the mathematical process of combining the separate studies that have been chosen in the systematic review to produce one overall study and to calculate a summary effect.

We conducted a systematic review and a meta-analysis, in order to investigate the potential association of interleukin gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus. With a comprehensive literature search we retrieved a total of 113 studies, 16 of which were used in our meta-analysis and contained data for 12095 cases and 13281 controls. Four polymorphisms were analyzed: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) and IL12B (3'UTR A-C). We used the Odds Ratio (OR) as a measure for association. Using random effect methods we found a positive association with type 1 diabetes for IL18 (C607A) polymorphism, for populations of Asian origin with an OR 0.742(0.566-0.973) and for IL12B (3'UTR A-C) polymorphism for populations of European and Asian origin with an OR of 1.335, 95% CI: (1.073-1.661), without any evidence of publication bias or significant statistical heterogeneity. We also found a positive association for IL18 (G137C) polymorphism with an OR 1.178 (1.000-1.387). No association was found for all the other interleukin polymorphisms, probably due to small sample size. Additional analyses were made for handling time to event data regarding the age of onset of type 1 diabetes mellitus

1.ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ως Σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται διεθνώς: «μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, λόγω διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και η οποία είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας στην έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί μακροπρόθεσμα σε βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, κυρίως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, των αγγείων και της καρδιάς»(Who 2008)

Είναι μια περίπλοκη πάθηση, γιατί μπορεί να επηρεάσει όλα τα μέρη του ανθρώπινου σώματος, είναι μια πάθηση που εμποδίζει το σώμα να χρησιμοποιήσει τις πηγές ενέργειας ενός συγκεκριμένου τύπου τροφίμων, των υδατανθράκων με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται στο αίμα και να απεκκρίνονται με τα ούρα ενώ κανονικά θα καταναλώνονταν σαν ενέργεια ή θα αποθηκεύονταν σαν λίπος. Διαβήτης σημαίνει πέρασμα διαμέσου, από το ρήμα διαβαίνω.(Collazo 2001)

1.1.1 Είδη Σακχαρώδους Διαβήτη

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 :

(παλαιότερα αποκαλούμενος ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης)
Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, με αποτέλεσμα ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Η ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη είναι συνήθως φυσιολογική, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια. Ο τύπος αυτός αποτελεί την κυριότερη αιτία διαβήτη σε παιδιά, μπορεί όμως να προσβάλλει και τους ενήλικες. Η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτοάνοσης αιτιολογίας. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 ανιχνεύονται στην κυκλοφορία ένα ή περισσότερα είδη αυτοαντισωμάτων, οι ασθενείς δε αυτοί εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση και για άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Παρ' όλ' αυτά, σ' ένα μικρό ποσοστό ασθενών με διαβήτη τύπου 1 δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα, ο τύπος δε αυτός ονομάζεται ιδιοπαθής σακχαρώδης διαβήτης. Ο διαβήτης τύπου 1 εισβάλλει συνήθως απότομα

και οδηγεί συχνά στην ανάπτυξη κέτωσης και διαβητικής κετοξέωσης εάν το έλλειμμα ινσουλίνης δεν καλυφθεί. Ο ασθενής είναι απόλυτα εξαρτημένος από τη εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου τα επίπεδα σακχάρου του αίματος να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 :

(παλαιότερα αποκαλούμενος μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) Χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στη δράση της (φαινόμενο που ονομάζεται ινσουλινοαντοχή). Στα πρώτα στάδια της νόσου, η ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι η κύρια διαταραχή, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα είναι αυξημένα. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι η συχνότερη αιτία διαβήτη στους ενήλικους. Σπουδαίος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 είναι η παχυσαρκία. Η παχυσαρκία προδιαθέτει στην ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής πιθανόν λόγω της παραγωγής από το λιπώδη ιστό ουσιών που ελαττώνουν την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό. Στον διαβήτη τύπου 2, τα συμπτώματα είναι πιο ήπια και η πιθανότητα εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης είναι μικρή. Παρ' όλ' αυτά, ο κίνδυνος απότερων και σοβαρών επιπλοκών παραμένει υψηλός. Το πρώτο βήμα στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς με στόχο την απώλεια βάρους, την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υγιεινή διατροφή. Εάν κριθεί απαραίτητο, χρησιμοποιούνται αντιδιαβητικά φάρμακα. Στην περίπτωση που η θεραπεία αποτύχει, κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση ινσουλίνης για τον έλεγχο και αυτών των ασθενών.

Διαβήτης της κύησης :

Πρόκειται για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (δεν συμπεριλαμβάνονται στον ορισμό γυναίκες με γνωστό διαβήτη πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης). Ο τύπος αυτός μοιάζει με το διαβήτη τύπου 2 ως προς το ότι χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν διαβήτη της κύησης. Ο τύπος αυτός διαβήτη αφορά στο 3-5% των κυήσεων. 30-40% των γυναικών με διαβήτη κύησης θα αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή τους. Ο διαβήτης της κύησης είναι αναστρέψιμος και υποχωρεί μετά τον τοκετό, μπορεί όμως να προκαλέσει

περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία μητέρας και νεογνού.(ENDO 2010)

1.1.2 Αιτιολογία Διαβήτη

Οι αιτίες του διαβήτη τύπου 1 δεν είναι πλήρως γνωστές. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται και καταστρέφει το μέρος του παγκρέατος που παράγει την ινσουλίνη. Το οικογενειακό ιστορικό παίζει ρόλο, αλλά μόνο σε 10% έως 15% των περιπτώσεων με διαβήτη τύπου 1. Άτομα που πάσχουν από άλλες αυτοάνοσες νόσους που επηρεάζουν ορμόνες όπως ο υποθυρεοειδισμός, η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto ή η ασθένεια Addison, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν και από διαβήτη τύπου 1. Οι ερευνητές δεν έχουν κατανοήσει πλήρως την αιτία εμφάνισης του διαβήτη. Ωστόσο, σίγουρα ο τρόπος ζωής και ορισμένες συνθήκες υγείας παίζουν κάποιο ρόλο στην αύξηση του κινδύνου.(Collazo 2001)

1.1.3 Κλινική εικόνα-Συμπτώματα

Η κλασική συμπτωματολογία του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνει την πολυουρία, την πολυδιψία, την πολυφαγία και την απώλεια σωματικού βάρους. Στον διαβήτη τύπου 1, η εισβολή της νόσου είναι συνήθως απότομη και συχνά η πρώτη εκδήλωσή της μπορεί να είναι η ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης, με ναυτία, εμετούς, διάχυτο κοιλιακό άλγος και απώλεια συνείδησης. Στον διαβήτη τύπου 2, η νόσος εισβάλλει βαθμιαία, πολυφαγία παρατηρείται σπανιότερα, ενώ συχνά συνυπάρχουν αδυναμία, κόπωση, ζάλη και ευπάθεια σε λοιμώξεις. Συχνά, η συμπτωματολογία στον διαβήτη τύπου 2 λείπει τελείως και ο ασθενής αισθάνεται υγιής. Η αύξηση του σακχάρου στο αίμα προκαλεί απώλεια υγρών μέσω οσμωτικής διούρησης. Σημεία αφυδάτωσης (θερμό και ξηρό δέρμα με ελαττωμένη σπαργά, αποξηραμένοι βλεννογόνοι και ανώμαλη και ξηρή γλώσσα) παρατηρούνται όταν η απώλεια υγρών δεν αντισταθμίζεται επαρκώς. Όταν εγκατασταθεί η διαβητική κετοξέωση, χαρακτηριστική είναι η αναπνοή Kussmaul, που συνίσταται σε βαθιές, παρατεταμένες και συνοδευόμενες από αναστεναγμό, αναπνοές, καθώς και η απόπνοια ακετόνης (χαρακτηριστική οσμή στην αναπνοή του ασθενούς). Θόλωση της

διανοίας, μειωμένη αντίδραση στα ερεθίσματα, υπνηλία και κώμα ακολουθούν εάν η κετοξέωση δεν αντιμετωπιστεί.(Wikipedia 2010)

1.1.4 Διάγνωση και Αντιμετώπιση

Η διάγνωση του διαβήτη είναι εύκολη όταν υπάρχουν τα κλασικά συμπτώματα και αρκεί η επιβεβαίωση με τη μέτρηση του σακχάρου του αίματος. Η διάγνωση μπαίνει επίσης εύκολα όταν ο ασθενής παρουσιάζεται με συμπτώματα και σημεία διαβητικής κετοξέωσης. Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι τα ακόλουθα (Diabetes-Med 2010):

- Όταν το σάκχαρο του αίματος (το πρωί, με το άτομο νηστικό) είναι ≥ 126 mg/dl και αυτό επιβεβαιωθεί και σε δεύτερη μέτρηση κάποια άλλη μέρα, τότε υπάρχει επίσημα διαβήτης.
- Όταν το σάκχαρο αίματος (σε τυχαία μέτρηση, άσχετα από την ώρα ή από το αν το άτομο έχει φάει) είναι ≥ 200 mg/dl και υπάρχουν και κλασικά συμπτώματα διαβήτη, τότε πάλι μπαίνει επίσημη διάγνωση.
- Όταν στην κλασική δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης(2 ώρες μετά τη χορήγηση 75g γλυκόζης) το σάκχαρο είναι ≥ 200 mg/dl (ακόμα και χωρίς συμπτώματα), η διάγνωση είναι επίσης σίγουρη.

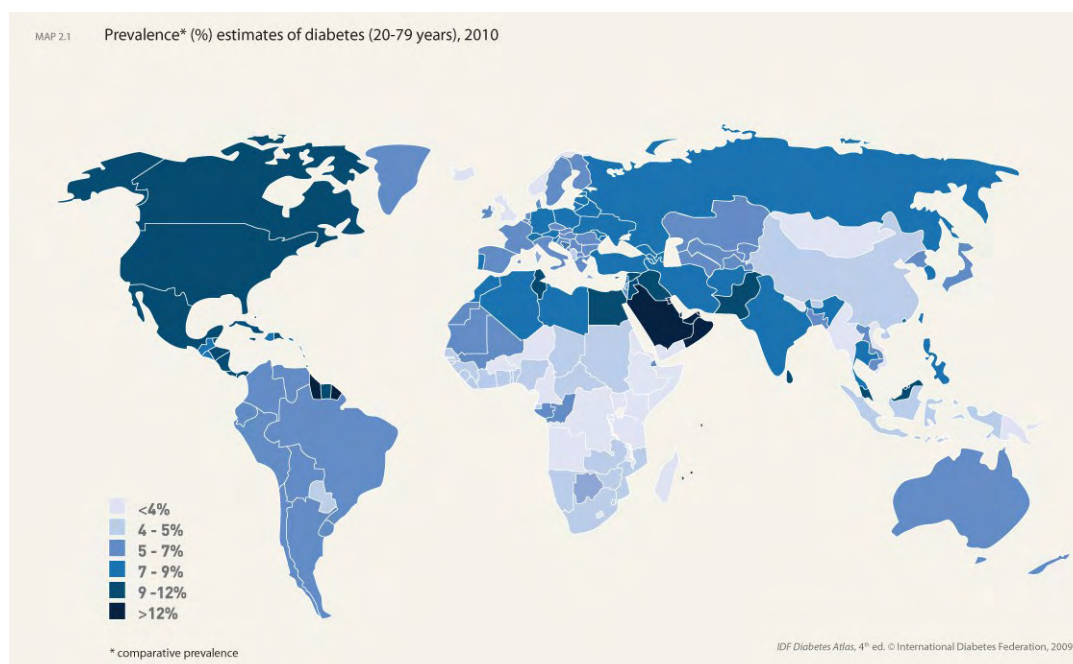
Πρόσφατα, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία συμπεριέλαβε ένα ακόμα κριτήριο, βασισμένο στην τιμή της «γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης». Κατά τους Αμερικανούς, με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $\geq 6,5\%$ μπορεί να τεθεί η διάγνωση του διαβήτη.(ADA 2010)

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του διαβήτη παίζει πολύ σημαντικό ρόλο η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς όσον αφορά στη διατροφή που πρέπει να ακολουθεί, στον έλεγχο του σακχάρου από τον ίδιο και στη χορήγηση ινσουλίνης. Η στρατηγική αντιμετώπισης έχει ως στόχο αφενός τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς κι αφετέρου την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, δηλαδή τη διακοπή του καπνίσματος, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης, την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή του υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης. Αντίθετα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι δυνατόν να επιτευχθεί

αρχικά με έλεγχο του σωματικού βάρους και διαίτα ή με χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων από του στόματος. Ινσουλίνη θα χρειαστούν οι ασθενείς αυτοί σε περίπτωση αποτυχίας του γλυκαιμικού ελέγχου με τα παραπάνω μέτρα. Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης είναι η υποδόρια χορήγηση. Ο τύπος ινσουλίνης, η δόση και η συχνότητα χορήγησης εξαρτώνται αποκλειστικά από τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Για το λόγο αυτό, το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας είναι απόλυτα εξατομικευμένο.

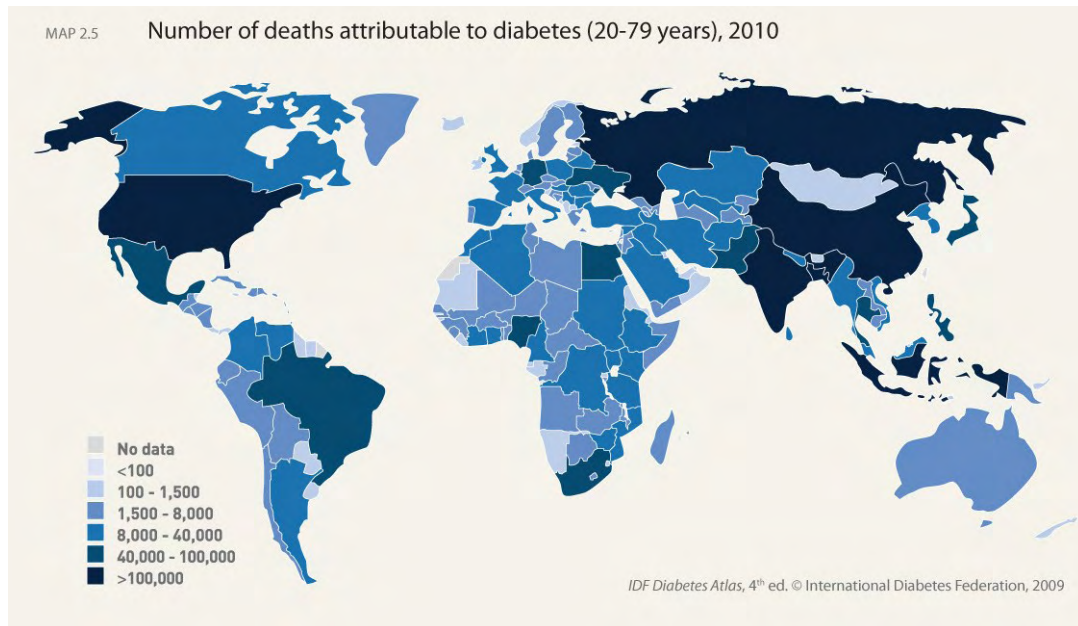
1.1.5 Στατιστικά στοιχεία για τον σακχαρώδη διαβήτη

Ο διαβήτης είναι μια παγκόσμια ασθένεια , η οποία αφορά εξίσου τον ανδρικό με το γυναικείο πληθυσμό. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η παγκόσμια κατανομή του πληθυσμού που πάσχει από διαβήτη(IDF 2010). Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη αυξάνεται συνεχώς, εξαιτίας της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού, της αστικοποίησης, και της αυξανόμενης επικράτησης της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής.



Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή πληθυσμού που πάσχει από διαβήτη

Όπως είναι φανερό και από την Εικόνα 2 (IDF 2010) ο διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας θνησιμότητας σε παγκόσμια κλίμακα.



Εικόνα 2.Χάρτης της συχνότητας των θανάτων παγκοσμίως από διαβήτη

Σύμφωνα με το International Diabetes Federation

Περίπου 4 εκατομμύρια θάνατοι ανθρώπων ηλικίας από 20-79 θα συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 1 το 2010 που συνιστά το 6.8% των θανάτων παγκοσμίως.

Ο μεγαλύτερος αριθμός θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη αναμένεται σε χώρες όπως η Ινδία, Κίνα, ΗΠΑ και την Ρωσία.

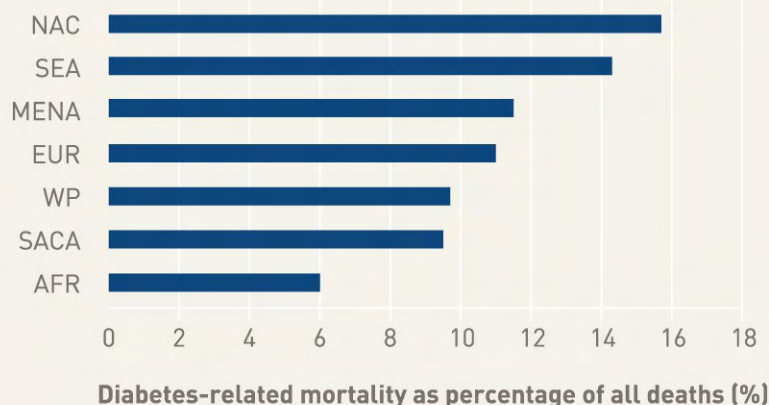
Η αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1 είναι της τάξης του 5.5% σε σχέση με τις εκτιμήσεις που είχαν γίνει για το έτος 2007.

Τέλος ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη θα είναι πολύ μεγαλύτερος όσον αφορά τις γυναίκες.

Στην Εικόνα 3 (IDF 2010) δίνονται τα ποσοστά των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με τον συνολικό αριθμό θανάτων.

FIGURE 2.7

Deaths attributable to diabetes as percentage of all deaths (20-79 years) by region, 2010



IDF Diabetes Atlas, 4th ed. © International Diabetes Federation, 2009

Εικόνα 3. Ποσοστά θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη ανά περιοχή

1.2 Κυτταροκίνες

Ο όρος «κυτταροκίνη» ή «κυτοκίνη» έχει ελληνικές ρίζες : κύτταρο- που αναφέρεται στο κύτταρο και -κίνη που αναφέρεται στην κίνηση. Η πηγή αυτής της λέξης απεικονίζει την αρχική πρόθεση του όρου αυτού να διαχωρίσει αυτή την ομάδα των μορίων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα από τους αυξητικούς παράγοντες. Παρολ' αυτά, η πολυπλοκότητα των λειτουργιών αυτών των ενδιάμεσων έχει καταστήσει αυτόν τον διαχωρισμό περιττό. Ένας πιο περιορισμένος ορισμός της «κυτοκίνης» περιλαμβάνει μέλη των παρακάτω κατηγοριών:

- Ιντερευκίνες (interleukins, ILs)
- Ιντερφερόνες (Interferons, IFNs)
- Μέλη της οικογένειας του Παράγοντα Νέκρωσης των Όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF)
- Παράγοντες διεγερτικοί αποικιών (Colony Stimulating Factors, CSFs)
- Χημειοκίνες (chemokines)

Οι κυτοκίνες είναι μικρού μοριακού βάρους διαλύτες πρωτεΐνες που παράγονται από ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη του ξενιστή και λειτουργούν τόσο στους ειδικούς όσο και στους μη ειδικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Πολλές κυτταροκίνες μπορεί να παράγονται από διάφορα κύτταρα, παρά το γεγονός ότι ένας συγκεκριμένος τύπος κυττάρου μπορεί να

αποτελεί την κυριότερη πηγή μιας συγκεκριμένης κυτταροκίνης. Τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα βοηθητικά T- λεμφοκύτταρα αποτελούν τις κύριες κατηγορίες κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν κυτταροκίνες, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες είναι κύτταρα που εκκρίνουν κυτταροκίνες εκτός του ανοσοποιητικού συστήματος.(Vander 2001)

1.2.1 Ιδιότητες κυτταροκινών

Οι κυτταροκίνες δεσμεύονται σε ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων στόχων, πυροδοτώντας μηχανισμούς μεταγωγής μηνύματος, με τελικό αποτέλεσμα τη μεταβολή του προτύπου της γονιδιακής έκφρασης. Η ευαισθησία ενός κυττάρου-στόχου στην επίδραση μίας συγκεκριμένης κυτταροκίνης εξαρτάται από την παρουσία κατάλληλου ειδικού υποδοχέα στη μεμβράνη του. Γενικά οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους επιδεικνύουν υψηλή συγγένεια στη μεταξύ τους σύνδεση, με σταθερές αποσυνδέσεις που κυμαίνονται από 10^{-10} έως 10^{-12} . Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας, οι κυτταροκίνες ασκούν τη βιολογική τους δράση σε συγκεντρώσεις της τάξης του picomol.

Μία συγκεκριμένη κυτταροκίνη είναι δυνατό να συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια του ίδιου του κυττάρου που την παράγει, εκδηλώνοντας με αυτόν τον τρόπο αυτοκρινή δράση. Είναι δυνατόν, επίσης, να προσδένεται σε υποδοχείς της επιφάνειας κυττάρων-στόχων που βρίσκονται σε μικρή απόσταση από το κύτταρο που την παράγει, εκδηλώνοντας παρακρινή δράση. Σε λίγες περιπτώσεις, μπορεί να προσδένεται σε κύτταρα στόχους που βρίσκονται σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος, παρουσιάζοντας ενδοκρινή δράση. Οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν την ένταση και τη διάρκεια μιας ανοσολογικής απόκρισης, μέσω διέγερσης ή αναστολής της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και/ή της διαφοροποίησης διαφόρων κυττάρων, καθώς και μέσω του ελέγχου έκκρισης αντισωμάτων ή άλλων κυτταροκινών. Η σύνδεση μίας συγκεκριμένης κυτταροκίνης στα κατάλληλα κύτταρα, γενικά, προκαλεί αύξηση της έκφρασης υποδοχέων κυτταροκινών, καθώς και έκκριση άλλων κυτταροκινών που επηρεάζουν, με τη σειρά τους, άλλα κύτταρα στόχους. Με αυτόν τον τρόπο οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται ακόμα και από ένα μικρό αριθμό λευκοκυττάρων, τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από ένα αντιγόνο, μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα αρκετών κυττάρων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της ανοσολογικής απόκρισης. Για παράδειγμα οι κυτταροκίνες

από τα ενεργοποιημένα T_H κύτταρα μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των B , των T_C και των φυσικών φονικών κυττάρων, καθώς και των μακροφάγων, των κοκκιοκυττάρων και των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, δραστηριοποιώντας ένα ολόκληρο δίκτυο αλληλεπιδράσεων κυττάρων.

Οι κυτταροκίνες χαρακτηρίζονται από τις ιδιότητες του πλειοτροπισμού, του πλεονασμού, της συνέργειας, του ανταγωνισμού και της επαγωγής φαινομένων ενίσχυσης, οι οποίες παρέχουν τη δυνατότητα ρύθμισης της κυτταρικής δραστηριότητας με ένα συντεταγμένο και διαδραστικό τρόπο. Μια δεδομένη κυτταροκίνη, που παρουσιάζει διαφορετική βιολογική δράση σε διαφορετικά κύτταρα-στόχους, διαθέτει πλειοτροπική δράση. Δύο ή περισσότερες κυτταροκίνες που ρυθμίζουν όμοιες λειτουργίες εμφανίζουν το φαινόμενο του πλεονασμού. Η ύπαρξη αυτού του πλεονασμού καθιστά δύσκολο τον καταλογισμό μίας συγκεκριμένης λειτουργίας σε μία και μοναδική κυτταροκίνη. Η συνεργιστική δράση των κυτταροκινών λαμβάνει χώρα όταν η συνδυασμένη δράση δύο κυτταροκινών έχει ισχυρότερο αποτέλεσμα από το αντίστοιχο που προκαλείται όταν δρουν χωριστά. Σε μερικές περιπτώσεις, οι κυτταροκίνες παρουσιάζουν ανταγωνιστική συμπεριφορά και έτσι η δράση της μιας, παρεμποδίζει ή αντισταθμίζει τα αποτελέσματα της δράσης της άλλης. Τα φαινόμενα ενίσχυσης εκδηλώνονται όταν η δράση μιας κυτταροκίνης σε ένα κύτταρο-στόχο, έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή της παραγωγής μίας ή περισσότερων άλλων κυτταροκινών, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν άλλα κύτταρα-στόχους να παράγουν άλλες κυτταροκίνες.

Ο όρος κυτταροκίνη περιλαμβάνει τις κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα, γνωστές ως λεμφοκίνες και αυτές που παράγονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, γνωστές ως μονοκίνες. Παρόλο που οι παραπάνω όροι χρησιμοποιούνται ακόμη, είναι παραπλανητικοί γιατί η έκκριση πολλών λεμφοκινών και μονοκινών δεν περιορίζεται στα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, όπως αναφέρει το όνομά τους, αλλά παρατηρείται και σε ένα ευρύ φάσμα άλλων κυττάρων. Για αυτό το λόγο προτιμάται ο όρος κυτταροκίνη.

Πολλές κυτταροκίνες αναφέρονται ως ιντερλευκίνες, με βάση την ιδιότητά τους ότι παράγονται από διάφορα λευκοκύτταρα και δρουν σε άλλα λευκοκύτταρα. Έχουν προσδιοριστεί ιντερλευκίνες που χαρακτηρίζονται με τους αριθμούς 1-25, ενώ θεωρείται ότι στο μέλλον θα ανακαλυφθούν και άλλες και έτσι τα μέλη της οικογένειας θα αυξηθούν. Μερικές κυτταροκίνες είναι γνωστές με διάφορα κοινά ονόματα όπως οι ιντερφερόνες και οι παράγοντες νέκρωσης όγκων. Πρόσφατα, μια

άλλη υποομάδα κυτταροκινών χαμηλού μοριακού βάρους, οι χημειοκίνες που επηρεάζουν τη χημειοταξία και άλλες συμπεριφορές των λευκοκυττάρων, χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Τα μόρια αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι κυτταροκίνες μοιράζονται πολλές ιδιότητες με τις ορμόνες και τους αυξητικούς παράγοντες, ο σαφής διαχωρισμός μεταξύ αυτών των τριών κατηγοριών ρυθμιστών είναι δύσκολος. Και στις τρεις περιπτώσεις πρόκειται για εκκρινικούς, διαλυτούς παράγοντες, που ασκούν τη βιολογική τους δράση σε συγκεντρώσεις επιπέδου picomol, μέσω πρόσδεσης σε υποδοχείς που βρίσκονται πάνω στα κύτταρα-στόχους. Οι αυξητικοί παράγοντες παράγονται σε σταθερή βάση, ενώ οι κυτταροκίνες και οι ορμόνες παράγονται ως απόκριση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα και η έκκρισή τους διαρκεί λίγο, κυμαινόμενη από μερικές ώρες έως λίγες μέρες. Αντίθετα με τις ορμόνες οι οποίες δρουν σε μεγάλη απόσταση εκδηλώνοντας ενδροκρινή δράση, οι περισσότερες κυτταροκίνες δρουν σε μικρή απόσταση παρουσιάζοντας αυτοκρινή ή παρακρινή δράση. Επίσης, οι περισσότερες ορμόνες παράγονται από εξειδικευμένους αδένες και ασκούν μία συγκεκριμένη δράση σε έναν ή περισσότερους τύπους κυττάρων-στόχων. Αντίθετα, οι κυτταροκίνες, συχνά, παράγονται από, και δεσμεύονται σε ποικιλία κυττάρων.

Η δραστηριότητα των κυτταροκινών αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του '60, όταν παρατηρήθηκε ότι υπερκείμενα από καλλιέργειες λεμφοκυττάρων *in vitro* περιείχαν παράγοντες που ρύθμιζαν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση κυττάρων, που προέρχονταν από αλλογονικά ανοσοποιητικά συστήματα. Σε μικρό χρονικό διάστημα μετά από τις παραπάνω διαπιστώσεις, ανακαλύφθηκε ότι η παραγωγή αυτών των παραγόντων επάγεται όταν καλλιεργούμενα λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από κάποιο αντιγόνο ή από μη ειδικά μιτογόνα. Η βιοχημική απομόνωση και ο καθαρισμός των κυτταροκινών εμποδίστηκαν από το γεγονός ότι η συγκέντρωσή τους στα υπερκείμενα καλλιιεργειών ήταν χαμηλή, καθώς επίσης και από την έλλειψη κατάλληλων συστημάτων προσδιορισμού για την κάθε κυτταροκίνη. Η ανάπτυξη των τεχνικών της γονιδιακής κλωνοποίησης, κατά τη διάρκεια των δεκαετιών του '70 και '80, οι οποίες κατέστησαν δυνατή την παραγωγή καθαρών κυτταροκινών μέσω της έκφρασης κλωνοποιημένων γονιδίων, αποτέλεσε ένα μεγάλο βήμα προόδου. Επίσης η ανακάλυψη κυτταρικών σειρών, οι οποίες για να αναπτυχθούν απαιτούν την παρουσία μίας συγκεκριμένης κυτταροκίνης, αποτέλεσε για τους ερευνητές την

πρώτη απλή μέθοδο προσδιορισμού, ενώ η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων ειδικών για τις σημαντικότερες από αυτές, κατέστησε δυνατή την ανάπτυξη γρήγορων μεθόδων ποσοτικού προσδιορισμού.

1.2.2 Βιολογικός ρόλος των κυτταροκινών

Παρόλο που μια ποικιλία κυττάρων μπορεί να παράγει κυτταροκίνες, οι δύο κύριοι παραγωγοί είναι τα Τ_H κύτταρα και τα μακροφάγα. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τους δύο αυτούς τύπους κυττάρων, ενεργοποιούν ένα ολόκληρο δίκτυο αλληλεπιδρώντων κυττάρων. Μεταξύ των πολυάριθμων φυσιολογικών αποκρίσεων που προϋποθέτουν την εμπλοκή κυτταροκινών, περιλαμβάνονται η ανάπτυξη κυτταρομεσολαβητικής και χημικής ανοσίας, η απαγωγή ανάπτυξης φλεγμονής, η ρύθμιση της αιμοποίησης, ο έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης και η διαδικασία επούλωσης τραυμάτων. Παρόλο που η ανοσολογική απόκριση σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, μπορεί να περιλαμβάνει την παραγωγή κυτταροκινών, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι κυτταροκίνες δρουν κατά μη αντιγονοειδικό τρόπο. Έτσι, μπορούν να επηρεάσουν οποιαδήποτε κύτταρα προσεγγίσουν, με την προϋπόθεση ότι τα τελευταία διαθέτουν κατάλληλους υποδοχείς και βρίσκονται σε φυσιολογική κατάσταση που τους επιτρέπει να αποκριθούν.

Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται σε ένα αρκετά ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένης της έμφυτης ανοσίας, της προσαρμοστικής ανοσίας, της φλεγμονής και της αιμοποίησης. Ο συνολικός αριθμός πρωτεϊνών που επιδεικνύουν δράση κυτταροκίνης υπερβαίνει τις 100, ενώ η έρευνα για την ανακάλυψη νέων συνεχίζεται. Σε *in vivo* συστήματα οι κυτταροκίνες σπανίως δρουν μόνες τους. Αντίθετα, ένα κύτταρο-στόχος εκτίθεται στη δράση μείγματος κυτταροκινών, των οποίων η συνεργιστική ή ανταγωνιστική μπορεί να επιφέρει πολύ διαφορετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, διάφορες κυτταροκίνες, συνήθως επάγουν τη σύνθεση άλλων κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της δραστηριότητας.

Η έλλειψη της ειδικότητας των κυτταροκινών, φαινομενικά έρχεται σε αντίθεση με την ανάπτυξη ειδικότητας που χαρακτηρίζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Ποιος μηχανισμός αποτρέπει την ενεργοποίηση με μη ειδικό τρόπο διαφόρων κυττάρων από της μη ειδικές κυτταροκίνες κατά τη διάρκεια μίας ανοσολογικής απόκρισης; Ένας τρόπος εξασφάλισης ειδικής δράσης, επιτυγχάνεται με τον αυστηρό έλεγχο της

έκφρασης των υποδοχέων των κυτταροκινών στα κύτταρα. Συχνά οι υποδοχείς για μία κυτταροκίνη εκφράζονται στην επιφάνεια ενός κυττάρου, μόνο με την αλληλεπίδρασή του με ένα αντιγόνο. Με αυτόν τον τρόπο η ενεργοποίηση που επάγεται από την κυτταροκίνη, περιορίζεται μόνο στα λεμφοκύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από αντιγόνο. Έναν άλλο τρόπο εξασφάλισης της ειδικότητας, ίσως αποτελεί το γεγονός ότι για την επαγωγή της έκκρισης μίας κυτταροκίνης απαιτείται η άμεση αλληλεπίδραση του κυττάρου-στόχου και του κυττάρου που την παράγει, καθιστώντας έτσι σίγουρη την απελευθέρωση δραστικών συγκεντρώσεων κυτταροκίνης μόνο στη γειτονική περιοχή του δυνητικού κυττάρου στόχου. Στην περίπτωση των T_H κυττάρων, που αποτελούν μια από τις κυριότερες πηγές κυτταροκινών, η στενή κυτταρική αλληλεπίδραση συμβαίνει όταν ο TCR αναγνωρίζει ένα σύμπλεγμα αντιγόνου μορίου MHC, στην επιφάνεια ενός κατάλληλου αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου, όπως είναι ένα μακροφάγο, δενδριτικό κύτταρο ή B λεμφοκύτταρο. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται στο σημείο επαφής των αλληλεπιδρώντων κυττάρων, φτάνουν τοπικά σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις ώστε να επηρεάζουν τους στόχους τους, που είναι τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και όχι άλλα πιο απομακρυσμένα κύτταρα. Επίσης ο χρόνος ημιζωής των κυτταροκινών στην κυκλοφορία του αίματος ή σε άλλα εξωκυτταρικά υγρά όπου εκκρίνονται, συνήθως είναι πολύ μικρός, εξασφαλίζοντας έτσι την περιορισμένη τοπικά και χρονικά, δράση τους.

1.2.3 Ιντερλευκίνες

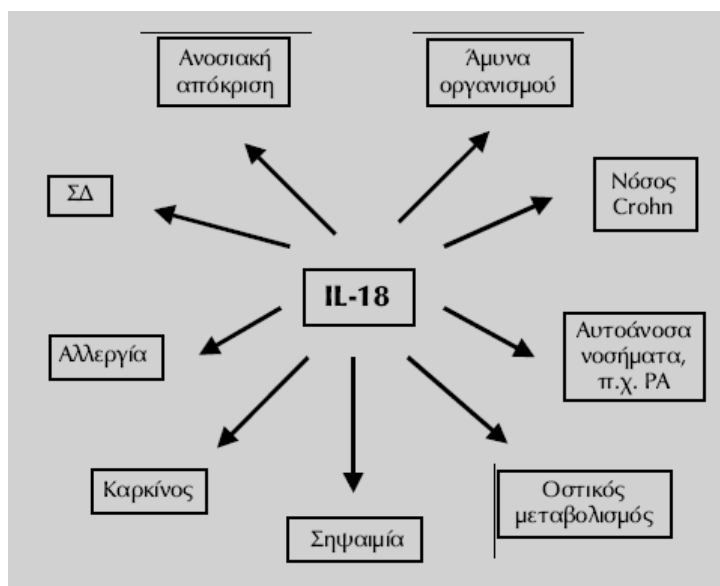
Ο όρος «ιντερλευκίνη» είχε σκοπό να ομαδοποιήσει μια κατηγορία κυτοκινών που είναι υπεύθυνες για την επικοινωνία μέσω σημάτων μεταξύ των λευκοκυττάρων. Όμως, οι περιορισμοί αυτού του ορισμού έγιναν εμφανείς με την ανακάλυψη ότι ορισμένοι κυτταρικοί τύποι, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και τα λεία μυϊκά κύτταρα, επίσης παράγουν και ανταποκρίνονται σε τέτοια ερεθίσματα. Για την ακρίβεια, τα έως τώρα γνωστά μέλη της ομάδας των ιντερλευκινών (IL1 ως IL26) περιλαμβάνουν ένα φάσμα ενεργειών, όπως είναι η ενεργοποίηση κυττάρων, διαφοροποίηση, χημειοτακτισμός και εξάπλωση σε ένα μεγάλο αριθμό κυτταρικών τύπων. Οι ιντερλευκίνες είναι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και άλλα κύτταρα στην απόκριση οξείας φάσης και προκαλούν συστηματικές αποκρίσεις στη φλεγμονή.(Vander 2001)

Κάποιες βασικές ομάδες ιντερλευκινών που θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα πτυχιακή εργασία είναι :

- ***Ιντερλευκίνη -18 (IL-18)***

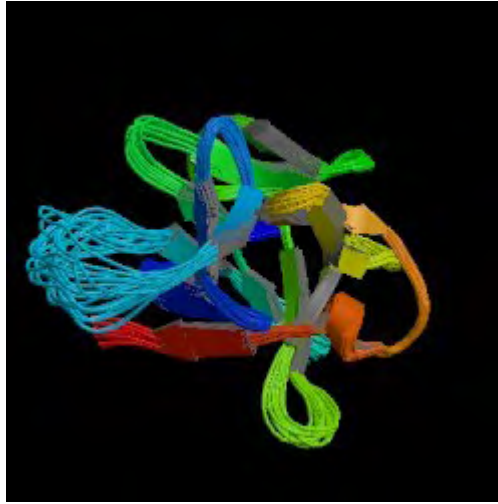
Η ιντερλευκίνη (IL)18 είναι μια νέα κυτταροκίνη που ανήκει στην οικογένεια της IL-1 και ενέχεται σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα και άλλες παθολογικές καταστάσεις (McInnes, Gracie et al. 2001). Οι Nakamura και Okamura (Okamura, Tsutsui et al. 1998) θεωρούνται οι πρωτοπόροι ερευνητές που την περιέγραψαν για πρώτη φορά το 1989 με την ονομασία παράγοντας που προάγει την παραγωγή ιντερφερόνης γ (IFN- γ). Το 1995 η ίδια ομάδα επιστημόνων έδειξε ότι η κυτταροκίνη αυτή βρίσκεται σε εκχύλισμα ήπατος και λίγο αργότερα κατάφερε να κλωνοποιήσει το DNA της. Τελικά το όνομα που είναι αποδεκτό σήμερα για τον παράγοντα που διεγείρει την παραγωγή ιντερφερόνης γ (IFN- γ) είναι IL18. Η ιντερλευκίνη IL-18 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αρχικά ως πρόδρομη κυτταροκίνη, την προ-IL-18 η οποία αποτελείται από 193 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 23 kDa. Η προ-IL-18 διασπάται σε IL-18 (μοριακό βάρος 18,3 kDa) από μια ενδοκυττάρια κυστεΐνοπρωτεΐνωση η οποία λέγεται κασπάση 1 ή ένζυμο μετατροπέας της IL-1 β (ICE) (Gu, Kuida et al. 1997). Η IL-18 παράγεται από μονοκύτταρα/μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, κύτταρα του Kupffer, κερατινοκύτταρα, χονδροκύτταρα, ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και οστεοβλάστες (McInnes, Gracie et al. 2001). Η IL-18 ανήκει στην οικογένεια της IL-1 γιατί παρουσιάζει ομοιότητες με την IL-1 β στην δομή, τον υποδοχέα και την λειτουργία. Η IL-18 και η IL-1 β μοιράζονται κοινές αλληλουχίες αμινοξέων και παρουσιάζουν παρόμοια αναδίπλωση στον χώρο. Η δράση της IL-18 ασκείται μέσω της σύνδεσης της κυτταροκίνης με το σύμπλεγμα του υποδοχέα της. Η IL-18 είναι μια πλειοτρόπος κυτταροκίνη και ρυθμιστής της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Προάγει τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτταροκινών από Th1 κύτταρα κυρίως σε συνεργασία με την IL-12 (Ushio, Namba et al. 1996). Η παραπάνω συνεργασία είναι σημαντική για την παραγωγή της IFN- γ από τα T-κύτταρα. Η IL-18 επιδρώντας στα ουδετερόφιλα προάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και χυμοκινών, την απελευθέρωση κοκκίων και ουδετερόφιλων, την παραγωγή ριζών οξυγόνου και την έκφραση προσκολλητικών μορίων. Η δράση της IL-18 στα NK κύτταρα καταλήγει στην απελευθέρωση κυτταροκινών και σε αύξηση της κυτταροτοξικότητας αυτών (McInnes, Gracie et al. 2001). Επιπρόσθετα η IL-18 προάγει την έκφραση του συνδέτη Fas στα NK κύτταρα, οδηγώντας σε απόπτωση κύτταρα στόχους που εκφράζουν Fas. Τα υψηλά επίπεδα IL-18 που έχουν βρεθεί

στον ορό ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα συσχετίζονται με τον μειωμένο αριθμό NK κυττάρων που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς πιθανολογώντας κάποιο ρόλο των ανωτέρω κυτταροκινών στην προαγωγή της απόπτωσης NK-κυττάρων(Shibatomi, Ida et al. 2001). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της IL-18 σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Στην εικόνα 4 (VOULGARIS 2003)παρουσιάζονται οι κυριότερες δράσεις της IL-18. Η σχέση της IL-18 με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 δεν έχει καθοριστεί πλήρως καθώς τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα . Σε άλλες μελέτες η IL-18 φαίνεται να προάγει την ανάπτυξη φλεγμονής του παγκρέατος σε μη παχύσαρκα ποντίκια(Dayer 1999) και σε άλλες να την μειώνει.



Εικόνα 4. Δράση της IL-18 σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Όπου ΣΔ= σακχαρώδης διαβήτης.

Στην Εικόνα 5 φαίνεται η δομή της ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL-18. (Cytok 2010)

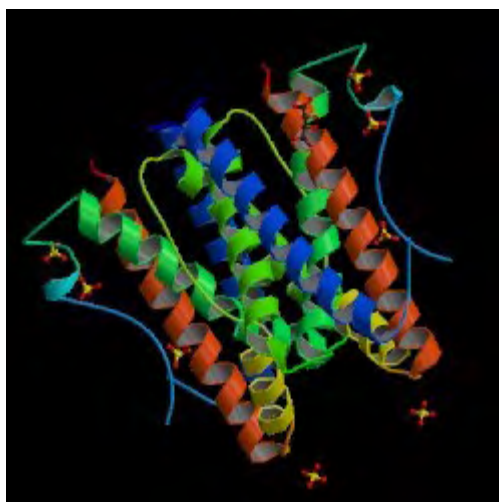


Εικόνα 5. Δομή ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL6

- **Ιντερλευκίνη -6 (IL-6)**

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη (εμφανίζει διαφορετικές βιολογικές δράσεις σε διάφορα κύτταρα και ιστούς). Εμφανίζει μια ποικιλία βιολογικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένων της ικανότητας να διεγείρει την διαφοροποίηση των B κυττάρων, ενεργοποιεί τα λεμφοκύτταρα του θύμου αδένος και τα T-κύτταρα για διαφοροποίηση, ενεργοποιεί τα μακροφάγα, διεγείρει το ήπαρ να παράγει πρωτεΐνες οξείας φάσης και ενεργοποιεί τα κύτταρα NK (Luger, Krutmann et al. 1989). Εκκρίνεται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων μακροφάγων και λεμφοκυττάρων ενώ έχει υπολογιστεί ότι το ένα τρίτο της συνολικής συγκέντρωσης προέρχεται από τον λιπώδη ιστό. Αυτό που την ξεχωρίζει από τις άλλες κυτταροκίνες είναι ότι η IL-6 δρα σε κύτταρα μακριά από την έκκρισή της και για αυτό τον λόγο καλείται ενδοκρινής κυτταροκίνη (Papanicolaou and Vgontzas 2000). Η βιολογική δράση της IL-6 ξεκινά όταν συνδεθεί με έναν πολύπλοκο υποδοχέα με μεγάλη συγγένεια ο οποίος αποτελείται από δυο μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες. Η IL-6 παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην υπατική σύνθεση της CRP στην απόκριση οξείας φάσης κατά την διάρκεια μιας φλεγμονής ή ενός τραύματος. Παρόλο που τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκκρίνουν και άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1 και ο TNF- α που επίσης μπορούν να ρυθμίσουν την ηπατική έκκριση της CRP ο ρόλος της IL-6 σε αυτήν την διαδικασία είναι πρωτεύον. Η έκκριση και έκφραση της IL-6 επηρεάζεται από την IL-1 και τον TNF- α (Pang, Couch et al. 1994). Η IL-6 είναι ένα πολυπεπτίδιο 185 αμινοξέων ενώ τα 107 από αυτά έχουν καθοριστεί πλήρως στην τελικά δομή της. (Somers, Stahl et al. 1997)

Στην Εικόνα 6 (Cytok 2010) φαίνεται η δομή της ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL-6.



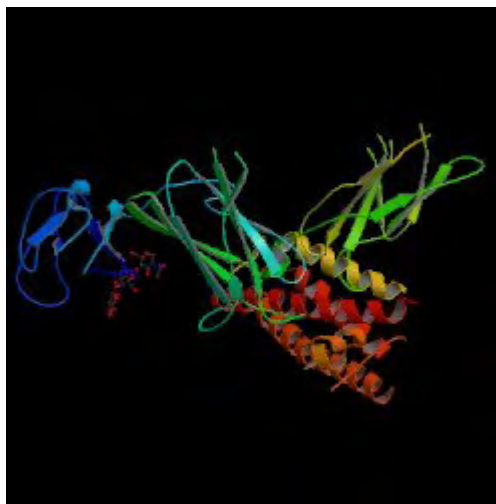
Εικόνα 6. Δομή ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL6

- **Ιντερλευκίνη -12 (IL-12)**

Η ιντερλευκίνη IL-12 είναι μια ετεροδιμερής κυτταροκίνη με μοριακό βάρος 70 kDa η οποία επιδρά τόσο στην φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία. Παράγεται από τα δενδρικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ανθρώπινα Β-λεμφοβλαστοειδή κύτταρα. Αποτελείται από μια δέσμη τεσσάρων α -ελικών ενώ αποτελείται από δύο υπομονάδες την p40 και την p35 με μοριακά βάρη 40 kDa και 35 kDa αντίστοιχα οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια IL-12B και IL-12A αντίστοιχα. Η IL-12 διεγείρει την παραγωγή της ιντερφερόνης γ (IFN- γ) από τα NK και τα T-κύτταρα, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων NK και T-κυττάρων, αυξάνει την κυτταροτοξική δράση του CTL και των NK κυττάρων ενώ τέλος εμπλέκεται στην διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε Th0 κύτταρα τα οποία στην συνέχεια διαφοροποιούνται είτε σε Th1 κύτταρα είτε σε Th2. Η IL-12 συνδέεται με τον IL-12 υποδοχέα ο οποίος είναι ένας ετεροδιμερής υποδοχέας που σχηματίζεται από IL-12R- β 1 και IL-12R- β 2. Μετά από την πρόσδεση η IL-12R- β 2 παρέχει θέσεις πρόσδεσης για τις κινάσες Tyk2 και JAK2. Αυτές είναι σημαντικές για την ενεργοποίηση πρωτεϊνών όπως η STAT 4. Η IL-12 διεγείρει την *in vitro* αντιογκολογική δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι CD4 T-κύτταρα, CD8 T-κύτταρα, NK κύτταρα και η ιντερφερόνη γ (IFN- γ) μπορεί να συνεισφέρουν στην αντιογκολογική επίδραση της θεραπείας με IL-12. Ωστόσο περαιτέρω έρευνες πρέπει να πραγματοποιηθούν έτσι

ώστε να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς οι οποίοι εμπλέκονται στην αντιογκολογική δραστηριότητα της IL-12.(Robertson and Ritz 1996)

Στην Εικόνα 7 φαίνεται η δομή της ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL-12.(Cytok 2010)



Εικόνα 7.Δομή ανθρώπινης ιντερλευκίνης IL12

1.3 Μετά-ανάλυση

Σε ορισμένες επιστήμες όμως όπως π.χ. στην ιατρική και τη ψυχολογία τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών είναι αλληλοσυγκρουόμενα δυσχεραίνοντας έτσι τη διατύπωση ενός τελικού αποτελέσματος. Είναι χρήσιμο λοιπόν να διεξάγονται μελέτες που να αναλύουν τα αποτελέσματα των ξεχωριστών μελετών και να αποσαφηνίζουν τα θέματα που προκύπτουν. Στόχος της πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει αν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των ιντερλευκινών συσχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1. Για αυτό το λόγο επιλέχτηκε η μέθοδος της μετά-ανάλυσης.

Η μετά-ανάλυση είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για να ανασκοπεί και να αξιολογεί τις έρευνες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Διαφέρει με τις άλλες κριτικές μελέτες γιατί επικεντρώνεται στη στατιστική ενοποίηση και ανάλυση των ευρημάτων διάφορων ερευνών. (Cook 1992)

Η πρώτη μετά-ανάλυση έγινε από τον Karl Pearson το 1904, σε μια προσπάθεια να προσπεράσει το πρόβλημα της στατιστικά μικρής απόδοσης σε μελέτες με μικρό μέγεθος δείγματος. Η πρώτη μετά-ανάλυση που να αφορά ιατρική θεραπεία δημοσιεύτηκε το 1955 αν και ο όρος μετά-ανάλυση εμφανίστηκε για πρώτη

φορά στο χώρο της ψυχολογίας στα τέλη της δεκαετίας του '70 από τον ψυχολόγο Glass. Αργότερα και παρά την κριτική η μετά-ανάλυση χρησιμοποιείται ως μέθοδος για την επίλυση προβλημάτων σε μελέτες γενετικού περιεχομένου.(O'Rourke 2007)

1.3.1 Γενικά για την συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση.

Η ανάγκη για έγκυρες και έγκαιρες αποφάσεις τόσο σε θέματα δημόσιας υγείας όσο και στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και η ολοένα αυξανόμενη πληροφορία σχετικά με τις διάφορες επιστημονικές υποθέσεις, καθιστούν απαραίτητη τη σύνθεση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από την πληθώρα των μελετών που διεξάγονται. Για το σκοπό αυτόν, η πλέον αποδεκτή επιστημονική μέθοδος είναι η συστηματική ανασκόπηση (systematic review) σε συνδυασμό με την εφαρμογή της μετα-ανάλυσης (meta-analysis). Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση π.χ. σχέση μεταξύ πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με τον διαβήτη τύπου 1 και αποβλέπει στην αναγνώριση, την εκτίμηση και την επιλογή των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών. Η μετα-ανάλυση αποτελεί μια μαθηματική διαδικασία που συνδυάζει στατιστικά τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν έπειτα από τη συστηματική ανασκόπηση. Στο πρωτόκολλο μιας συστηματικής ανασκόπησης καθορίζονται με σαφήνεια και στη συνέχεια εφαρμόζονται επακριβώς τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των διαφόρων μελετών, έτσι ώστε να προκύψουν, τελικά, οι πλέον κατάλληλες μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων θα χρησιμοποιηθούν στη μετα-ανάλυση. Πρίν από την πραγματοποίηση της μετά-ανάλυσης απαιτείται η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης το οποίο μπορεί να οφείλεται στην **γκρίζα βιβλιογραφία** ή την **ξενόγλωσση βιβλιογραφία** και το **φαινόμενο του Πρωτέα**. Η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης αποτελεί συστηματικό σφάλμα που μειώνει σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης και για το λόγο αυτόν απαιτείται ο εντοπισμός του. Πέρα από τα προβλήματα της βιβλιογραφίας υπάρχουν δύο βασικά σημεία στη μετά-ανάλυση που πρέπει να ληφθούν υπόψη και είναι ο **έλεγχος ετερογένειας** και ο **έλεγχος της ισορροπίας Hardy-Weinberg**. Αν ο έλεγχος ετερογένειας δείξει ότι υπάρχει ομοιογένεια στα αποτελέσματα τότε χρησιμοποιείται το **μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect model)** το οποίο υποθέτει ότι όλα τα δείγματα της μελέτης προέρχονται από έναν ενιαίο πληθυσμό με ένα κοινό μέγεθος επίδρασης. Στην

αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιείται το *μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effect model)* το οποίο υποθέτει ότι τα δείγματα της μελέτης που περιλαμβάνονται σε μία μετά-ανάλυση μπορούν να προέλθουν από μία διανομή πληθυσμών, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετικές μέσες τιμές και διασπορές των υπό μελέτη παραμέτρων. Τέλος ο νόμος 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 βρίσκεται σε ισοροπία Hardy-Weinberg.

1.3.2 Γενετική επιδημιολογία

Η Γενετική Επιδημιολογία ορίζεται ως η περιοχή επαφής της κλασικής Γενετικής με την Επιδημιολογία. Ασχολείται με την καταγραφή και την μελέτη των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση ασθενειών, όσο και με την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων σε μεγάλους πληθυσμούς (Burton, Tobin et al. 2005). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι μελέτες γενετικής συσχέτισης (genetic association studies) έχουν χρησιμοποιηθεί για να βρεθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ λειτουργικών πολυμορφισμών σε συγκεκριμένα γονίδια και τον κίνδυνο νόσησης από διάφορες πολυπαραγοντικές ασθένειες (π.χ. διαβήτη). Οι συγκεκριμένες μελέτες είναι τυπικές case-control (ασθενείς-μάρτυρες) μελέτες, όπου εξετάζεται η συχνότητα της εν λόγω μετάλλαξης στους ασθενείς και στους μάρτυρες. Αν προκύψει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συχνότητας της μετάλλαξης στους ασθενείς και στους μάρτυρες, τότε ενδεχομένως ο πολυμορφισμός (η μετάλλαξη δηλαδή) να σχετίζεται με την ασθένεια.

2.ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

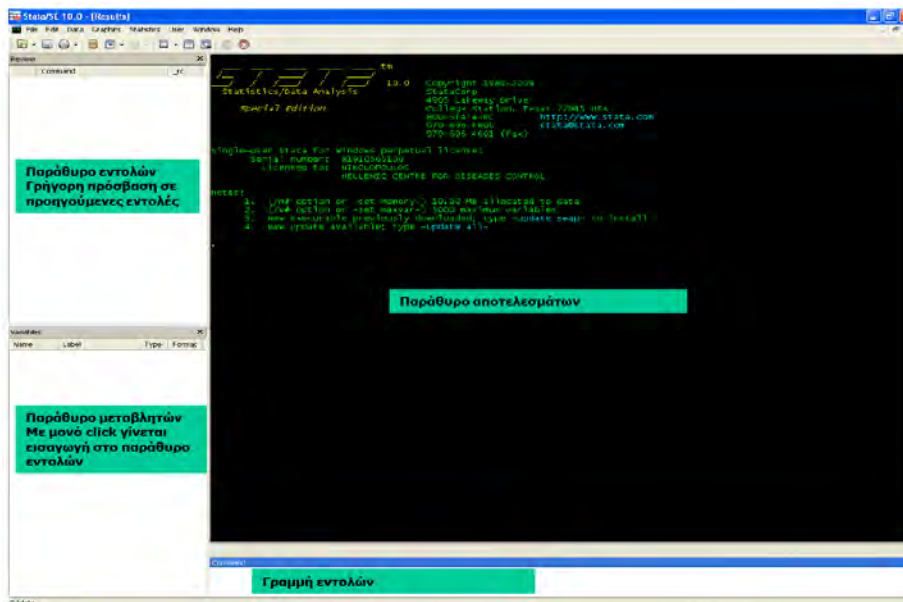
Αρχικά πραγματοποιήσαμε μια αναζήτηση σε διάφορες βάσεις δεδομένων όπως π.χ Pubmed και Scopus για άρθρα σχετικά με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων των ιντερλευκινών και τον διαβήτη τύπου 1. Από τις μελέτες που συγκεντρώσαμε εντοπίσαμε αυτές που χρειαζόμασταν και καταχωρήσαμε τα δεδομένα τους σε αρχεία excel. Τα αρχεία αυτά στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν από το στατιστικό πακέτο Stata 10 για την πραγματοποίηση της μετά-ανάλυσης.

2.1 Στατιστικό Πακέτο Stata 10

Το Stata 10 είναι ένα πανίσχυρο και ευέλικτο στατιστικό πακέτο που δίνει την δυνατότητα στατιστικών υπολογισμών για την επίλυση υπολογιστικών προβλημάτων ένα από τα οποία είναι και η μετά –ανάλυση. Εμφανίστηκε τον Ιούνιο του 2007 δυο χρόνια μετά από το Stata 9. Κάποιοι από τους λόγους που επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε το Stata 10 στην μελέτη μας έναντι άλλων στατιστικών πακέτων είναι οι παρακάτω :

- Φιλικό προς τον χρήστη
- Πολλές δυνατότητες ανάλυσης
- Έχει γραμμή εντολών
- Συχνή online αναβάθμιση
- Δημιουργία εντολών από χρήστες
- Καλή ποιότητα γραφημάτων

Το γραφικό περιβάλλον του προγράμματος έχει την παρακάτω μορφή (Nikolopoulos 2010)

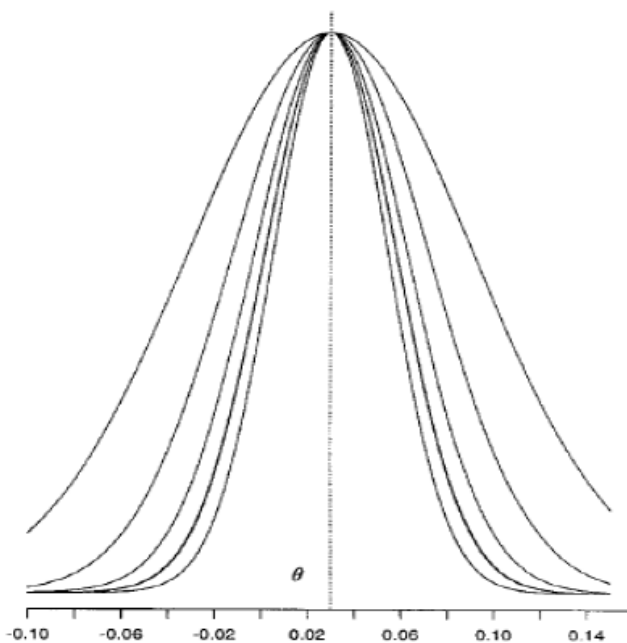


2.2 Μοντέλα στατιστικής ανάλυσης

Πριν την εισαγωγή των δεδομένων στο Stata 10 πρέπει να αποφασίσουμε πιο από τα δυο μοντέλα στατιστικής ανάλυσης θα χρησιμοποιήσουμε, το μοντέλο σταθερών επιδράσεων ή το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

2.2.1 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (*fixed -effect model*)

Ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων (*fixed effects model*) προϋποθέτει ότι όλα τα δείγματα Y_i προέρχονται από έναν ενιαίο πληθυσμό και έχουν ένα κοινό μέγεθος επίδρασης θ . (Εικόνα 8). Ας υποθέσουμε ότι το θ είναι η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος και ας υποθέσουμε ότι υπάρχουν $i=1,2,\dots,k$ ανεξάρτητες μελέτες. Υποθέτουμε ότι το Y_i είναι τέτοιο ώστε $E(Y_i)=\theta$ και $s_i^2 = \text{var}(Y_i)$ είναι η διακύμανση κάθε i στις μελέτες. Ο τύπος που εκφράζει αυτό το μοντέλο είναι $Y_i \sim \mathcal{N}(\theta, s_i^2)$ για $i=1,2,3,\dots,k$ όπου s_i^2 θεωρείται γνωστό. (Stijnen 2000)

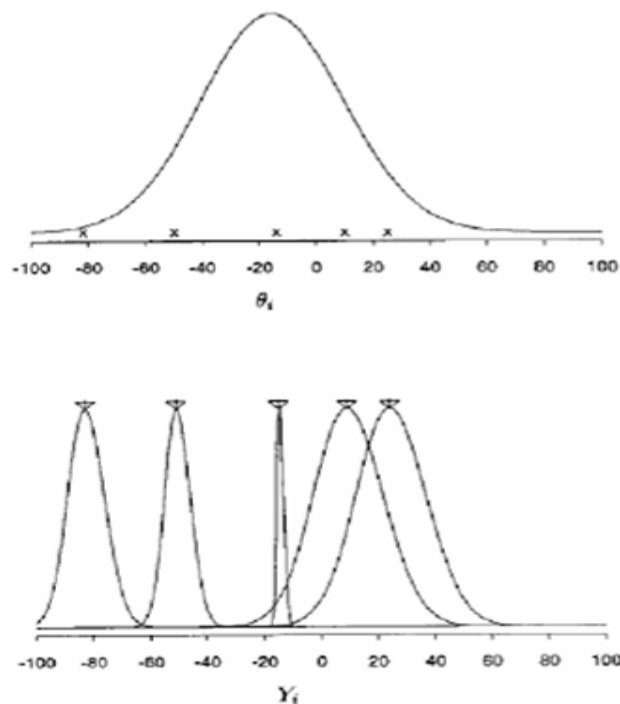


Εικόνα 8. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η κατανομή πέντε υποθετικών δειγμάτων χρησιμοποιώντας μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Κάθε δείγμα Y_i έχει ένα κοινό

μέγεθος επίδρασης θ Η διαφορά ανάμεσα στις πέντε μελέτες είναι η διαφορετική διακύμανση της κάθε μελέτης s_i^2 , δηλαδή ποσό καλά υπολογίζει η κάθε μελέτη το θ .

2.2.2 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model)

Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων υποθέτει ότι τα δείγματα της μελέτης που περιλαμβάνονται σε μία μετά-ανάλυση μπορούν να προέλθουν από μία διανομή πληθυσμών. Κάθε μελέτη έχει ένα διαφορετικό μέγεθος επίδρασης θ_i και διακύμανση s_i^2 (Εικόνα 9). Ο τύπος που δίνεται για το μοντέλο είναι $Y_i \sim N(\theta_i, s_i^2)$. Κάθε δείγμα του υπερπληθυσμού, έχει μέγεθος επίδρασης που κατανέμεται με μέση τιμή θ και διακύμανση τ^2 , με τύπο $\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$ όπου θ και τ^2 αναφέρονται ως υπερπαραμέτροι και αντιπροσωπεύουν το κοινό μέγεθος επίδρασης και την διακύμανση των μελετών αντίστοιχα. Όπως και στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων η παράμετρος θ παίζει κεντρικό ρόλο. Η ανάλυση του υπερπληθυσμού δίνεται από τον τύπο $\theta = \frac{\sum_{i=1}^k w_i y_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$ όπου $y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_k)$ και το w_i ορίζεται ως $\frac{s_i^2}{s_i^2 + \tau^2}$. Όταν το $\tau^2 = 0$, τότε τα δύο μοντέλα είναι ισοδύναμα. (Stijnen 2000)



Εικόνα 9. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η κατανομή πέντε υποθετικών δειγμάτων χρησιμοποιώντας μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Κάθε μέγεθος επίδρασης θ_i προέρχεται από τον υπερπληθυσμό με μέγεθος επίδρασης θ και διακύμανση τ^2 . Στο παράδειγμα κάθε ένα από τα μεγέθη επίδρασης δημιούργησαν τα πέντε αποτελέσματα των μελετών.

Τελικά επιλέγουμε να χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων διότι τα αποτελέσματα προέρχονται από διαφορετικούς και όχι έναν ενιαίο πληθυσμό.

2.3 Μέγεθος Επίδρασης (Effect Size ES)

Αφού περάσουμε τα αρχεία excel στον Editor του Stata πρέπει να υπολογίσουμε τους εκτιμητές που εκφράζουν το μέγεθος επίδρασης (effect size). Το ES είναι ένα μέτρο έντασης της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Χρησιμοποιείται διότι σε επιστημονικά πειράματα είναι συχνά χρήσιμο να γνωρίζουμε όχι μόνο αν το πείραμα έχει ένα αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό αλλά και το μέγεθος του παρατηρούμενου αποτελέσματος.

2.3.1 Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio OR)

Το odds ratio είναι ένα χρήσιμο ES και είναι κατάλληλο όταν και οι δύο μεταβλητές είναι δίτιμες. Χρησιμοποιείται κυρίως στην Μπαεζιανή στατιστική ή στην λογαριθμική παλινδρόμηση. Η αυξημένη χρήση της λογιστικής παλινδρόμησης στην ιατρική δείχνει ότι το odds ratio χρησιμοποιείται ευρέως σαν ένας τρόπος να εκφράσουμε τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε μια έρευνα αξιολόγησης. Τις περισσότερες φορές στην βιβλιογραφία το συναντάμε εν συντομία με τον όρο “OR”. Όταν συνδυάζονται δεδομένα από πολλές έρευνες μαζί πολλές φορές αναφέρεται με τον όρο “Pooled OR” (συνοπτικό OR).

Ως odd ορίζεται ο λόγος της πιθανότητας να συμβεί ένα γεγονός ως προς την πιθανότητα να μη συμβεί, δηλαδή :

$$\frac{p}{1-p}$$

οπού p η πιθανότητα επιτυχίας.

Ως odds ratio ορίζεται ως η αναλογία των odds για ένα γεγονός που συμβαίνει σε μία ομάδα προς τα odds αυτού του γεγονότος σε μία άλλη ομάδα. Αυτές οι ομάδες στην περίπτωση μας είναι ασθενείς και μάρτυρες. Αν οι πιθανότητες για το γεγονός σε κάθε μία από τις ομάδες είναι p (1η ομάδα) και q (2η ομάδα) τότε το odds ratio είναι:

$$OR = \frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p(1-q)}{q(1-p)}$$

Για να υπολογίσουμε λοιπόν το OR στην περίπτωση μας πρέπει πρώτα να φτιάξουμε έναν πίνακα 2x3 (Πίνακας 1). Επειδή ωστόσο σε έναν πίνακα 2x3 είναι δύσκολο να υπολογίσουμε το OR φτιάχνουμε έναν πίνακα 2x2 συμπύσσοντας τα δεδομένα (Πίνακας 2).

Πίνακας 1 Αριθμός μαρτύρων και ασθενών που είναι ομόζυγοι και ετερόζυγοι.

	Γονότυποι		
	aa	ab	bb
Ασθενείς	α	β	γ
Μάρτυρες	δ	ε	ζ

Πίνακας 2 Πίνακας 2x2 που προέκυψε από την σύμπτυξη των δεδομένων

	Γονότυποι	
	bb	aa+ab
Ασθενείς	γ	α+β
Μάρτυρες	ζ	δ+ε

Το odds ratio δίνεται τώρα από τον τύπο $\frac{\gamma * (\delta + \epsilon)}{\zeta * (\alpha + \beta)}$

Ένα odds ratio ίσο με 1 δηλώνει ότι το γεγονός ή η κατάσταση που εξετάζεται είναι εξίσου πιθανή και στις δύο ομάδες. Ένα odds ratio μεγαλύτερο από 1 δηλώνει ότι το γεγονός είναι πιο πιθανό στην 1η ομάδα ενώ ένα odds ratio μικρότερο της μονάδας δείχνει ότι το γεγονός είναι λιγότερο πιθανό στην 1η ομάδα. Οι τιμές που παίρνει το odds ratio πρέπει να είναι μη αρνητικές. Καθώς τα odds της 1ης ομάδας πλησιάζουν το μηδέν, τότε και το odds ratio τείνει στο μηδέν. Επίσης αν τα odds της 2ης ομάδας τείνουν στο μηδέν, τότε το Odds ratio τείνει στο άπειρο. Μπορεί η τιμή του OR να είναι μεν θετική, ωστόσο να μην κρίνεται απαραίτητα ως στατιστικά σημαντική. OR γύρω στο 1,5 κρίνονται μικρού μεγέθους, ενώ τιμές κοντά στο 2,5 θεωρούνται μέτριες και κοντά στο 4,3 αρκετά μεγάλες. (Bland and Altman 2000)

Παίρνοντας το λογάριθμο του odds ratio βελτιώνουμε το αποτέλεσμα τη συμμετρία. για παράδειγμα χρησιμοποιώντας τους φυσικούς λογαρίθμους ένα odds ratio ίσο με 36 γίνεται 3.584, ένα odds ratio ίσο με ένα γίνεται μηδέν ενώ ένα ίσο με 1/36 θα γίνει -3.584. (King and Zeng 2002)

Αφού καταχωρήσουμε τα δεδομένα στο Stata 10 είμαστε έτοιμοι να υπολογίσουμε το log(OR) πληκτρολογώντας στο παράθυρο εντολών

```
gen odsbb=log((bb1*nobb0)/(bb0*nobb1))
```

όπου:

- bb1 είναι το ποσοστό των ασθενών ομόζυγων για το b
- bb0 είναι το ποσοστό των μαρτύρων ομόζυγων για το b
- nobb1 είναι το ποσοστό των ασθενών με γονότυπο aa ή ab
- nobb0 είναι το ποσοστό των μαρτύρων με γονότυπο aa ή ab

Η εντολή gen δημιουργεί την μεταβλητή odsbb στην οποία καταχωρείται η τιμή του log(OR).

Στην συνέχεια πληκτρολογούμε την εντολή

```
replace oddsbb = log(((bb1+0.5)*(nobb0+0.5)) / ((bb0+0.5)*  
(nobb1+0.5))) if bb1==0/nobb1==0/bb0==0/nobb0==0
```

Με την παραπάνω εντολή σε περίπτωση όπου κάποιο από τα ποσοστά εμφάνισης γονότυπων είναι 0 η τιμή του αντικαθίσταται από την τιμή 0.5.

Στην συνέχεια υπολογίζουμε το standart error του OR πληκτρολογώντας την εντολή

```
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
```

Μετά αντίστοιχα όπως παραπάνω χρησιμοποιούμε την εντολή

```
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if  
bb0==0/nobb1==0/bb1==0/nobb0==0
```

η οποία αντικαθιστά τις μηδενικές τιμές με την τιμή 0.5.

Στην μετά-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε χρησιμοποιήσαμε 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI,Coefficient Interval).

2.4 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Publication Bias)

Πριν από την πραγματοποίηση της μετά-ανάλυσης απαιτείται η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης (publication bias), το οποίο μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι (Dickersin and Min 1993):

- Τα περισσότερα περιοδικά δημοσιεύουν συχνότερα μελέτες οι οποίες καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έναντι μελετών που καταλήγουν σε αρνητικά ευρήματα.
- Οι ερευνητές αποστέλλουν συχνότερα προς κρίση στα περιοδικά μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έναντι μελετών που καταλήγουν σε αρνητικά ευρήματα
- Οι μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εντοπιστούν κατά τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης

Υπάρχουν και άλλα προβλήματα της βιβλιογραφίας, όπως το φαινόμενο «γκρίζας» βιβλιογραφίας (grey literature bias), το φαινόμενο «ξενόγλωσσης» βιβλιογραφίας (local literature bias) και το φαινόμενο του «Πρωτέα» (Proteus phenomenon) ή molecular bias.

- «Γκρίζα» Βιβλιογραφία (grey literature bias)

Πολλές μελέτες που έχουν αρνητικά αποτελέσματα δεν δημοσιεύονται και υπάρχουν μόνο σε έντυπη μορφή. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό να ψάχνουμε και να βρίσκουμε αυτές τις μελέτες έτσι ώστε να καταλήγουμε σε σωστά αποτελέσματα. (Hopewell, McDonald et al. 2007)

- Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία (local literature bias)

Έρευνες που πραγματοποιούνται σε μη Αγγλόφωνες χώρες μπορεί να δημοσιευτούν είτε σε Αγγλόφωνα περιοδικά τα οποία είναι καταχωρημένα σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις είτε σε εγχώρια περιοδικά τα οποία δεν είναι καταχωρημένα σε τέτοιου είδους βάσεις. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η δημοσίευση ενός άρθρου σε διεθνή περιοδικά εξαρτάται πολλές φορές από την φύση των αποτελεσμάτων. Σημαντικά αποτελέσματα δημοσιεύονται σε διεθνή περιοδικά σε αντίθεση με αρνητικά ή μετριοπαθή αποτελέσματα τα οποία εμφανίζονται μόνο στην εγχώρια βιβλιογραφία έχοντας σαν αποτέλεσμα το φαινόμενο του συστηματικού σφάλματος ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας (πύργος της βαβέλ). Το αντίθετο φαινόμενο (ανεστραμμένος πύργος της βαβέλ) έχει επίσης παρατηρηθεί. Σε αυτήν την περίπτωση οι περισσότερες εγχώριες έρευνες καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά

αποτελέσματα. Προτείνεται λοιπόν σε μετά-αναλύσεις να χρησιμοποιούνται και ξενόγλωσσες μελέτες. (Pan, Trikalinos et al. 2005)

- Το φαινόμενο του «Πρωτέα» (Proteus phenomenon) ή (molecular bias)

Η γρήγορη, πρόωγη διαδοχή των ακραίων συμπερασμάτων καλείται φαινόμενο του «Πρωτέα». Το φαινόμενο αυτό πήρε το όνομα του από τον μυθικό θεό Πρωτέα ο οποίος μπορούσε να πάρει οποιαδήποτε μορφή. (Ioannidis and Trikalinos 2005)

Το φαινόμενο της γκρίζας βιβλιογραφίας αλλά και το φαινόμενο της ξενόγλωσσας βιβλιογραφίας αποτελούν μέλη του λεγόμενου συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Τα φαινόμενα αυτά εντοπίζονται εκτελώντας τις παρακάτω εντολές.

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)

όπου χρησιμοποιείται η μέθοδος του Begg and Mazumdar

και *metabias odsbb stdodsbb, gr(e)*

όπου χρησιμοποιείται η μέθοδος του Egger.

Τα στατιστικά αποτελέσματα των εντολών αυτών έχουν την παρακάτω μορφή

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-Q) =      -7
Std. Dev. of Score =          6.66
Number of Studies =             7
z =                             -1.05
Pr > |z| =                       0.293
z =                             0.90 (continuity corrected)
Pr > |z| =                       0.368 (continuity corrected)

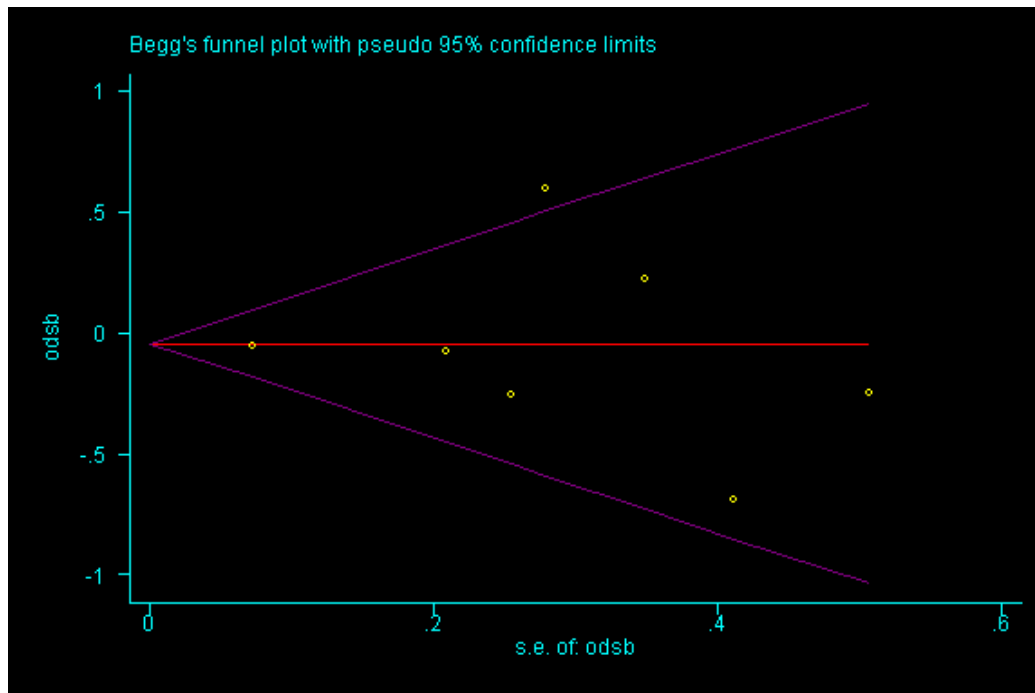
```

Egger's test

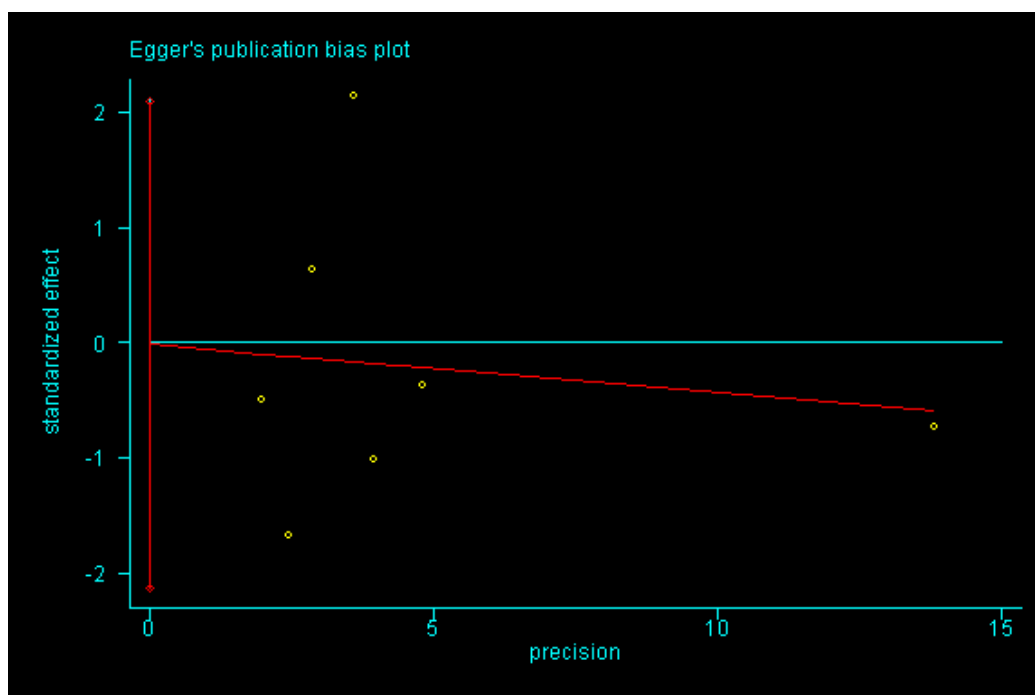
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.2345753	.2539213	0.92	0.398	-.4181502	.8873007
bias	-1.407805	1.154977	-1.22	0.277	-4.376769	1.561159

Εικόνα 10. Τα στατιστικά αποτελέσματα της εντολής metabias

Επίσης από τις παραπάνω εντολές παράγονται και τα funnel plots που αποτελούν συνηθισμένο τρόπο για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης.



Εικόνα 11. Το funnel plot που δημιουργείται από την εντολή *metabias odsbb stdodsbb, gr(b)*



Εικόνα 12. Το funnel plot που δημιουργείται από την εντολή

metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Στην εικόνα 11 απεικονίζεται το διάγραμμα του Begg και παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες είναι συμμετρικές ως προς τον εκτιμητή. Όταν δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, τότε τα σημεία σε ένα διάγραμμα «χωνί» που αντιστοιχούν στις διάφορες μελέτες δημιουργούν την οπτική απεικόνιση ενός συμμετρικού χωνιού.

Στην εικόνα 12 απεικονίζεται το διάγραμμα του Egger στο οποίο παρατηρούμε πάλι ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης διότι το διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει την τιμή 0.

2.5 Πραγματοποίηση μετά-ανάλυσης στο Stata.

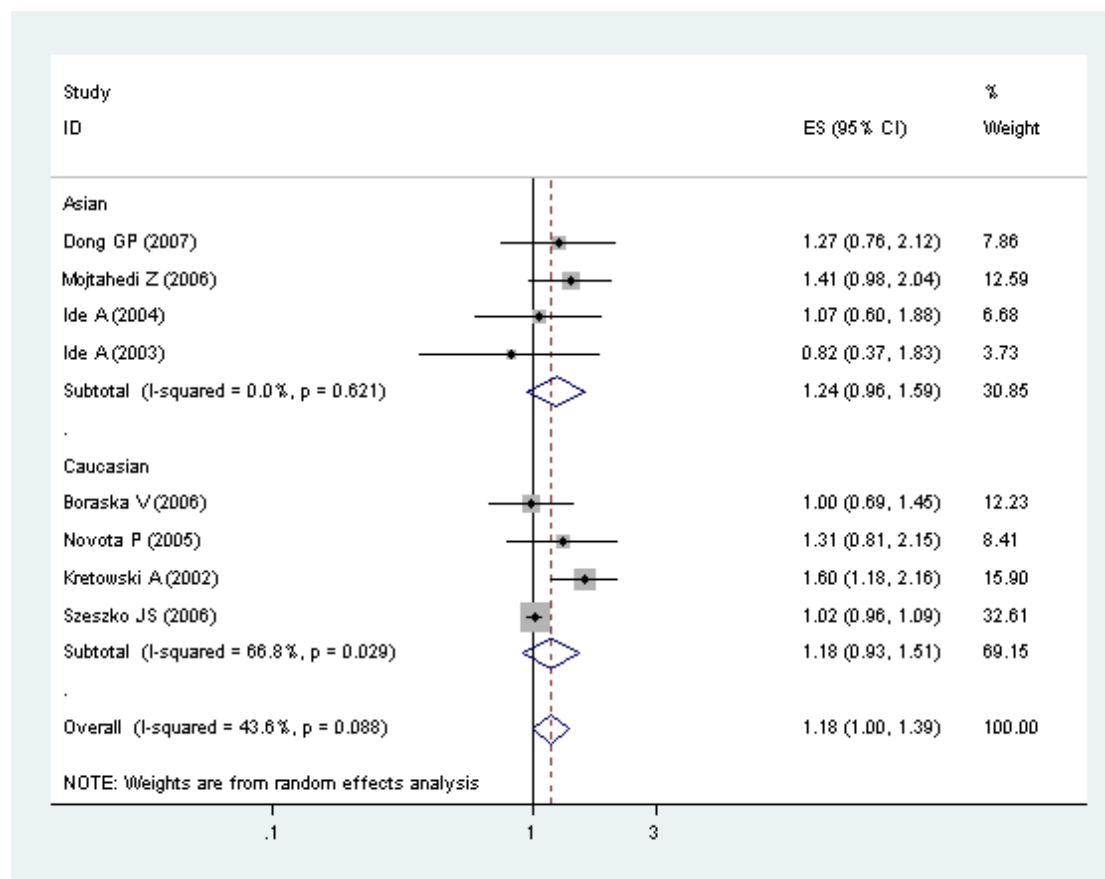
Η εντολή *metan* είναι αυτή η οποία πραγματοποιεί την μετά-ανάλυση στο στατιστικό πακέτο Stata 10. Συντάσσεται ως εξής

```
metan odsb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=authr, yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

- *random*: δηλώνει πως η μετά-ανάλυση γίνεται με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.
- *by (race)*: διαχωρίζει τις μελέτες και πραγματοποιεί ξεχωριστές επιμέρους μετά-αναλύσεις ανάλογα με την καταγωγή των ατόμων.
- *label (namevar=authr, yearvar=date)*: στα αποτελέσματα και στο forest plot, κάθε μελέτη αντιπροσωπεύεται από το όνομα του ερευνητή, καθώς και τη χρονιά κατά την οποία πραγματοποιήθηκε.
- *xlab (0.1,1,3)*: ορίζει τις τιμές που εμφανίζονται στον χ'χ άξονα του forest plot.

Τα αποτελέσματα αυτής της εντολής είναι τα odds ratio ανάλογα με την φυλή, τα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι δείκτες ετερογένειας. Η εντολή αυτή παράγει αυτόματα και ένα forest plot. Στο forest plot αναπαρίσταται η συμβολή της κάθε μελέτης στην μετά-ανάλυση (το βάρος της) από ένα τετράγωνο. Η σταθερή κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί σε OR=1, δηλαδή σε μη συσχέτιση του πολυμορφισμού με την ασθένεια. Η διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή διέρχεται από το συνολικό OR της μετά-ανάλυσης. Επίσης φαίνονται τα διαστήματα

εμπιστοσύνης κάθε μελέτης αλλά και του συνόλου(Γενικά, αν το CI περιλαμβάνει τη μονάδα, τότε δε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση). Ένα παράδειγμα forest plot είναι αυτό που φαίνεται στην εικόνα 13.



Εικόνα 13 Παράδειγμα forest plot της εντολής metan. Στα αριστερά εμφανίζονται τα ονόματα των συγγραφέων καθώς και η χρονιά που δημοσιεύτηκαν οι έρευνες, χωρισμένες ανάλογα με την φυλή με την οποία ασχολείται η κάθε μια από αυτές. Στα δεξιά εμφανίζονται τα odds ratio, τα διαστήματα εμπιστοσύνης και το βάρος της κάθε μελέτης.

2.6 Ετερογένεια των μελετών (Heterogeneity)

Η ακρίβεια και η εγκυρότητα μιας μετά-ανάλυσης εξαρτώνται σημαντικά από το βαθμό στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Έτσι, πρέπει να υπάρχει ομοιογένεια στο μεθοδολογικό σχεδιασμό, στους μελετώμενους πληθυσμούς κ.λπ. Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών είναι λογικό να παρουσιάζουν μια ορισμένη μεταβλητότητα που οφείλεται στην τύχη. Όταν όμως τα αποτελέσματα των

επιμέρους μελετών που πρόκειται να συμπεριληφθούν στη μετά-ανάλυση παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια από εκείνη που αναμένεται εκ τύχης, τότε ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Για αυτό είναι σημαντικό να υπολογίζονται οι δείκτες ετερογένειας. Η εντολή metan όπως αναφέρθηκε προηγουμένως πραγματοποιεί μια σειρά από ελέγχους με τους οποίους υπολογίζονται :

- **το Q της στατιστικής συνάρτησης του Cochran.** Το τεστ αυτό αποτελεί τον πιο συνήθη τρόπο για να υπολογίζεται η ετερογένεια και πήρε το όνομα του από τον William Gemmill Cochran(1954). Το Q της στατιστικής συνάρτησης του Cochran στηρίζεται στον χ^2 με $k-1$ βαθμούς ελευθερίας και δίνεται από τον τύπο

$$Q = \sum_i^k W_i (T_i - T)^2$$

Όπου k ο αριθμός των μελετών και T

$$T = \frac{\sum W_i T_i}{\sum W_i}$$

Ένα χαμηλό p-value για το Q test δείχνει ότι οι διαφορές μεταξύ των μελετών δεν οφείλονται στην τύχη και ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια.(ETDC 2010)

- **το I².** Το I² της στατιστικής συνάρτησης του Higgins and Thompson δίνεται από τον τύπο

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

Εκφράζει το ποσοστό της διακύμανσης που οφείλεται σε ετερογένεια παρά στην τύχη. Αν το $I^2 > 50\%$ τότε υπάρχει μεγάλη ετερογένεια. (Huedo-Medina, Sanchez-Meca et al. 2006)

- **το τ^2 .** Υπολογίζει την τιμή της ετερογένειας μεταξύ των μελετών όταν χρησιμοποιείται το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.(Huedo-Medina, Sanchez-Meca et al. 2006)

Στην Εικόνα 14 φαίνονται τα αποτελέσματα της εντολής metan όσον αφορά τους δείκτες ετερογένειας.

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	3.05	2	0.218	34.4%	0.0651
Caucasian	9.09	3	0.028	67.0%	0.1892
Overall	22.48	6	0.001	73.3%	0.2341

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Εικόνα 14. Δίδονται οι τιμές για την ετερογένεια, το p-value, τον δείκτη ανακρίβειας I^2 και το τ^2 .

2.7 Αθροιστική Μετά-Ανάλυση(cumulative meta-analysis)

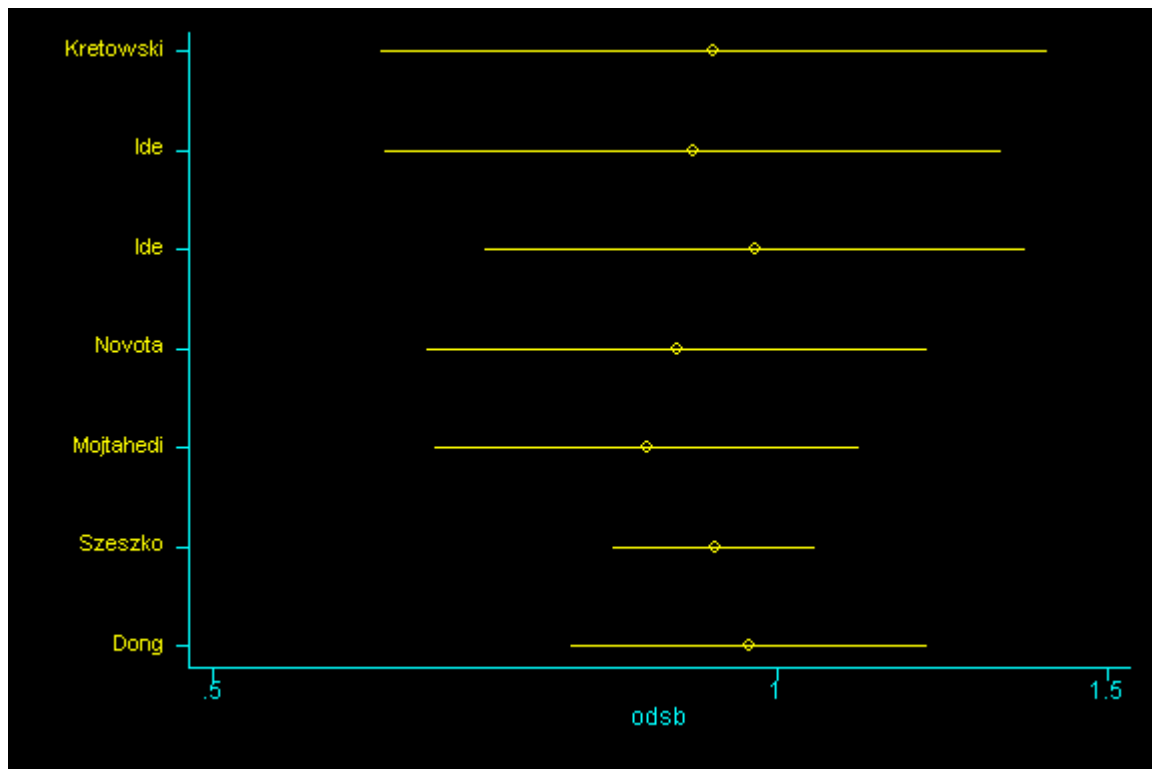
Μια αθροιστική μετά-ανάλυση είναι στην πραγματικότητα μια σειρά από μετά-αναλύσεις, όπου κάθε ανάλυση της ακολουθίας ενσωματώνει μία συμπληρωματική μελέτη. Για παράδειγμα, η πρώτη σειρά για την ανάλυση μπορεί να περιλαμβάνει μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2000, η επόμενη σειρά θα περιλαμβάνει μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο 2000 και 2001, και ούτω καθεξής. Η αθροιστική μετά-ανάλυση μπορεί να γίνει εκ των υστέρων, για να δείξει πώς το σώμα των στοιχείων μετατοπίστηκε την πάροδο του χρόνου, ή προοπτικά, με νέες μελέτες που προστίθενται στο σώμα των στοιχείων που έχουν ολοκληρωθεί. Ενώ η αθροιστική μετα-ανάλυση είναι χρησιμοποιείται πιο συχνά για να εντοπίζει στοιχεία στην πάροδο του χρόνου, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να δείξει πώς αλλάζουν τα στοιχεία σε συνάρτηση με άλλους παράγοντες. Για παράδειγμα, θα μπορούσαμε να ταξινομήσουμε τα δεδομένα με βάση το μέγεθος της μελέτης και να εκτελέσουμε μια αθροιστική μετά-ανάλυση. Σε αυτή την περίπτωση το πρόγραμμα θα επιδείξει το συνδυασμένο αποτέλεσμα μόνο με τις μεγαλύτερες μελέτες που περιλαμβάνονται (στην κορυφή) και θα δείξει πως αλλάζουν τα στοιχεία καθώς προσθέτονται μελέτες μικρότερου μεγέθους.(Egger and Smith 1997)

Στο στατιστικό πακέτο του Stata 10 η αθροιστική μετά-ανάλυση πραγματοποιείται με την εντολή `metacum` η οποία συντάσσεται ως εξής

```
metacum odsb stdodsb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform
```

- `eff(r)`: καθορίζει πως χρησιμοποιείται το μοντέλο τυχαίων επιδόσεων
- `gr`: δημιουργεί το γράφημα
- `xlab(0.5,1,1.5)`: καθορίζει τις τιμές στον χ'χ άξονα του γραφήματος
- `id(author)`: τοποθετεί το όνομα του συγγραφέα δίπλα από κάθε μελέτη.

Το αποτέλεσμα αυτής της εντολής είναι ένα διάγραμμα που στα αριστερά έχει τα ονόματα των συγγραφέων με χρονολογική σειρά και στον οριζόντιο άξονα το μέγεθος επίδρασης (OR). Στην Εικόνα 15 δίνεται ένα παράδειγμα τέτοιου γραφήματος



Εικόνα 15. Διάγραμμα για την εντολή metacum.

Τα στατιστικά στοιχεία που παράγονται από την εντολή metacum έχουν την μορφή της Εικόνας 16.

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Kretowski	0.925	0.614	1.393	-0.373	0.709
Ide	0.903	0.618	1.318	-0.531	0.596
Ide	0.974	0.699	1.356	-0.158	0.875
Novota	0.885	0.652	1.203	-0.780	0.435
Moj tahedi	0.853	0.657	1.107	-1.197	0.231
Szeszko	0.926	0.818	1.049	-1.209	0.227
Dong	0.967	0.776	1.204	-0.301	0.763

Εικόνα 16. Το output της εντολής metacum.

2.8 Ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE)

Ο όρος «ισορροπία Hardy-Weinberg» προέκυψε από την κοινή διαπίστωση των G.H. Hardy και W. Weinberg σύμφωνα με την οποία οι σχετικές συχνότητες των αλληλομόρφων παραμένουν σταθερές από γενιά σε γενιά αν δεν διαταραχθεί κανένας παράγοντας από όσους μπορούν να επηρεάσουν την όλη διαδικασία. Η διαπίστωση αυτή διατυπώθηκε ανεξάρτητα από τον καθένα το 1908 και σήμερα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της γενετικής Πληθυσμών.

Οι προϋποθέσεις εξασφάλισης της ισορροπίας αυτής είναι οι εξής:

1. το πλήθος των ατόμων στον πληθυσμό είναι πρακτικά άπειρο. Η προϋπόθεση αυτή ελαχιστοποιεί παρεκκλίσεις σε θεωρητικά αναμενόμενες συχνότητες.
2. οι δυνατές συζεύξεις έχουν την ίδια πιθανότητα αν είναι ελεύθερες και τυχαίες.
3. όλα τα αλληλόμορφα έχουν την ίδια πιθανότητα να περάσουν στους γαμέτες και έτσι συνεισφέρουν στον ίδιο βαθμό στη συγκρότηση της γονιδιακής δεξαμενής
4. στη γονιδιακή δεξαμενή δεν προστίθεται και δεν απομακρύνεται κανένα αλληλόμορφο (π.χ. μετανάστευση ατόμων) και δεν δημιουργείται κάποιο νέο.

Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα που πρέπει να αποσαφηνιστεί σε αυτές τις μελέτες είναι αν η κατανομή των γονοτύπων στους μάρτυρες αντιστοιχεί σε αυτά που προβλέπει η αρχή των Hardy-Weinberg ή αλλιώς αν βρίσκονται σε Hardy-Weinberg (H-W) ισορροπία. Αν υποθέσουμε ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου A στον πληθυσμό είναι p και του B είναι q, τότε πολύ απλά καταλαβαίνουμε ότι $p + q = 1$ και $(p + q)^2 = 1$. Αν τηρούνται ορισμένες βασικές προϋποθέσεις στον πληθυσμό που μελετάμε (όπως πχ. να μην υπάρχει σημαντική μετανάστευση πληθυσμών) τότε η συχνότητα των γονοτύπων που αναμένουμε είναι για τους AA p^2 , τους AB $2pq$ και τους BB q^2 . Απόλυτη ταύτιση των παρατηρούμενων συχνοτήτων με τις αναμενόμενες βάση H-W δεν είναι συχνή, αλλά οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική απόκλιση από τη συγκεκριμένη αρχή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη στατιστική ανάλυση και να οδηγήσει σε ψευδή συμπεράσματα. (Trikalinos, Salanti et al. 2006)

Για τον έλεγχο της ισορροπίας Hardy-Weinberg χρησιμοποιούμε την εντολή

genhwi naa0 nab0 nbb0

Ο έλεγχος για την ισορροπία γίνεται σε κάθε μελέτη ξεχωριστά. Ο πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία αν το $p\text{-value} > 0.05$. Ένα παράδειγμα εκτέλεσης της παραπάνω εντολής είναι

genhwi 32 77 41

και το αποτέλεσμα της είναι αυτό που φαίνεται στην Εικόνα 17.

Genotype	Observed	Expected
AA	32	33.13
Aa	77	74.73
aa	41	42.14
total	150	150.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	141	0.4700	0.0284
a	159	0.5300	0.0284
total	300	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0076**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) =	0.138	Pr=	0.7099
Likelihood-ratio chi2 (1) =	0.138	Pr=	0.7098
Exact significance prob =			0.7460

Εικόνα 17. Αποτέλεσμα της εντολής genhw για την ισοροπία Hardy-Weinberg.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά πραγματοποιήσαμε μια εκτενής αναζήτηση στην βάση δεδομένων της Pubmed του NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) για την εύρεση άρθρων τα οποία μελετούν την συσχέτιση των πολυμορφισμών των ιντερλευκινών με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Τα «queries» που χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των άρθρων ήταν τα εξής :

- (interleukin) AND ("type 1 diabetes" OR T1DM) AND (polymorphism OR mutation OR variant)
- (interleukin) AND ("type I diabetes" OR T1DM) AND (polymorphism OR mutation OR variant)
- (interleukin) AND ("type 1 diabetes" OR "type 1 diabetes mellitus") AND (polymorphism OR mutation OR variant)

Από την αναζήτηση αρχικά συγκεντρώσαμε ένα σύνολο 113 μελετών, τα στοιχεία των οποίων καταχωρήθηκαν σε ένα αρχείο excel. Τα στοιχεία που καταχωρήθηκαν ήταν τα εξής : κωδικός του άρθρου στην βάση δεδομένων της Pubmed (PMID), ο συγγραφέας του άρθρου (AUTHOR), η ημερομηνία έκδοσης του άρθρου (DATE), η χώρα (COUNTRY), ο αριθμός των ασθενών (CASES), ο αριθμός των μαρτύρων (CONTROLS), η καταγωγή του πληθυσμού που μελετάται (RACE), ο τύπος της ιντερλευκίνης (INTERLEUKIN) και τέλος οι πολυμορφισμοί των ιντερλευκινών (INTERLEUKIN POLYMORHISMS).

Από αυτό το σύνολο των 113 μελετών απορρίψαμε μελέτες οι οποίες

- Αναφέρονταν σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια
- Δεν αναφέρονταν στην ασθένεια του διαβήτη τύπου 1 αλλά και κάποιο άλλο τύπο διαβήτη
- Δεν περιείχαν τους γονότυπους των πολυμορφισμών των ιντερλευκινών
- Δεν ήταν μελέτες ασθενών μαρτύρων
- Δεν αναφέρονταν σε πολυμορφισμούς των ιντερλευκινών
- Αναφέρονταν σε πολυμορφισμούς που δεν συμπλήρωναν πάνω από 4 μελέτες

Τελικά καταλήξαμε σε ένα σύνολο από 16 μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση. Φτιάξαμε ένα νέο αρχείο excel (Πίνακας 3) στο οποίο καταχωρήσαμε τα βασικά στοιχεία αυτών των μελετών τα οποία ήταν τα εξής : ο συγγραφέας του άρθρου (AUTHOR), η ημερομηνία έκδοσης του άρθρου

(DATE), η χώρα (COUNTRY), ο αριθμός των ασθενών (CASES), ο αριθμός των μαρτύρων (CONTROLS) και τέλος οι πολυμορφισμοί των ιντερλευκινών (GENE-POLYMORPHISM). Τέσσερις πολυμορφισμοί συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση μας οι: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) και IL12B (3'UTR A-C).

Πίνακας 3. Στοιχεία των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση.

AUTHOR	YEAR	COUNTRY	CASES	CONTROLS	GENE-POLYMORPHISM
(Dong, Yu et al. 2007)	2007	China.	118	150	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Mojtahedi, Naeimi et al. 2006)	2006	Iran.	112	194	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Novota, Kolostova et al. 2005)	2005	Czech Republic	49	139	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Ide, Kawasaki et al. 2004)	2004	Japan	116	114	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Kretowski, Mironczuk et al. 2002)	2002	Poland	201	194	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Ide, Kawasaki et al. 2003)	2003	Japan	47	114	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Szeszko, Howson et al. 2006)	2006	UK	1560	1715	IL18(C607A),IL18(G137C)
(Mysliwiec, Mysliwska et al. 2008)	2008	Poland.	200	172	IL6(174 G-C)
(Cooper, Smyth et al. 2007)	2007	UK	7,888	8,858	IL6(174 G-C)
(Raunio, Knuuttila et al. 2009)	2008	Finland	80	178	IL6(174 G-C)
(Jahromi, Millward et al. 2000)	2000	England.	257	120	IL6(174 G-C)
(Settin, Ismail et al. 2009)	2009	Egypt	50	98	IL6(174 G-C)
(Windsor, Morahan et al. 2004)	2004	Australia.	648	246	IL12B (3'UTR A-C)
(Yang, Nagasaka et al. 2006)	2006	Japan.	179	115	IL12B (3'UTR A-C)
(Nistico, Giorgi et al. 2002)	2002	Italy	470	544	IL12B (3'UTR A-C)
(McCormack, Maxwell et al. 2002)	2002	Northern Ireland.	120	330	IL12B (3'UTR A-C)

3.1 Πολυμορφισμός IL18(C607A)

Η IL-18 παράγεται από τα μακροφάγα και διεγείρει την παραγωγή IFN- γ από τα NK και τα T- λεμφοκύτταρα συνεργαζόμενη με την IL-12, της οποίας συμπληρώνει τη δράση. (Kretowski, Mironczuk et al. 2002)

Συνολικά χρησιμοποιήσαμε 7 μελέτες στην μετά-ανάλυση που εξετάζουν τον πολυμορφισμό IL18(C607A), οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για 2203 ασθενείς και 2620 μάρτυρες.(Πίνακας 4). Οι 3 μελέτες αφορούσαν πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης (Dong, Yu et al. 2007), (Ide, Kawasaki et al. 2004), (Ide, Kawasaki et al. 2003) ενώ οι υπόλοιπες μελέτες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Szeszko, Howson et al. 2006), (Mojtahedi, Naeimi et al. 2006), (Novota, Kolostova et al. 2005), (Kretowski, Mironczuk et al. 2002). Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή του σχετικού κινδύνου. Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρήκαμε μια στατιστικά ασθενή συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 μόνο σε πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης. Το OR για το μεταλλαγμένο γονότυπο έναντι των άλλων ήταν 0.556 (0.340-0.909). Ένας υψηλότερος κίνδυνος για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1 παρατηρήθηκε κατά τη σύγκριση του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου έναντι του φυσιολογικού όπου το OR ήταν 0.742 (0.566-0.973). Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης φαίνονται αναλυτικά στον (Πίνακα 5.). Υπήρχε ετερογένεια κατά τη σύγκριση του A αλληλομόρφου έναντι του C ($I^2 = 66.1\%$) και του AA γονοτύπου έναντι των CC+AC γονοτύπων ($I^2 = 73.3\%$). Επίσης παρατηρήθηκε μια μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών κατά την σύγκριση των γονοτύπων AA+AC και του γονοτύπου CC ($I^2 = 35.1\%$). Στην συνέχεια πραγματοποιήσαμε τα tests του Begg και του Egger και βρήκαμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value ήταν μεγαλύτερα από 0.05. Οι 6 από τις 7 μελέτες βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg όπως έδειξε ο έλεγχος του χ^2 . Τέλος πραγματοποιήσαμε αθροιστική μετά-ανάλυση για να διαπιστώσουμε πόσο άλλαξαν τα αποτελέσματα των ερευνών σε σχέση με την πρώτη δημοσίευση

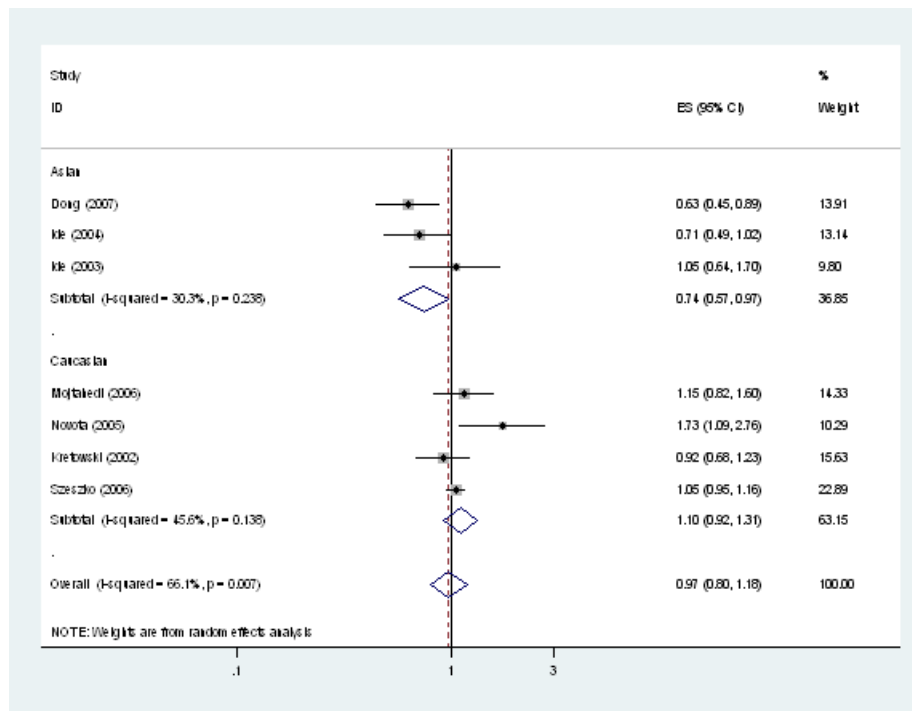
Πίνακας 4. Γονότυποι και χαρακτηριστικά που περιέχονται στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση για τον πολυμορφισμό IL18(C607A).

AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	number of cases	bb0	aa0	ab0	number of controls
(Dong, Yu et al. 2007)	2007	China.	Asian	19	39	60	118	41	32	77	150
(Mojtahedi, Naeimi et al. 2006)	2006	Iran.	Caucasian	22	34	56	112	36	70	88	194
(Novota, Kolostova et al. 2005)	2005	Czech Republic	Caucasian	15	9	25	49	22	43	74	139
(Ide, Kawasaki et al. 2004)	2004	Japan	Asian	14	22	80	116	30	18	66	114
(Kretowski, Mironczuk et al. 2002)	2002	Poland	Caucasian	0	72	129	201	11	73	110	194
(Ide, Kawasaki et al. 2003)	2003	Japan	Asian	12	6	29	47	30	18	66	114
(Szeszko, Howson et al. 2006)	2006	UK	Caucasian	236	573	751	1560	242	651	822	1715
TOTAL							2203				2620

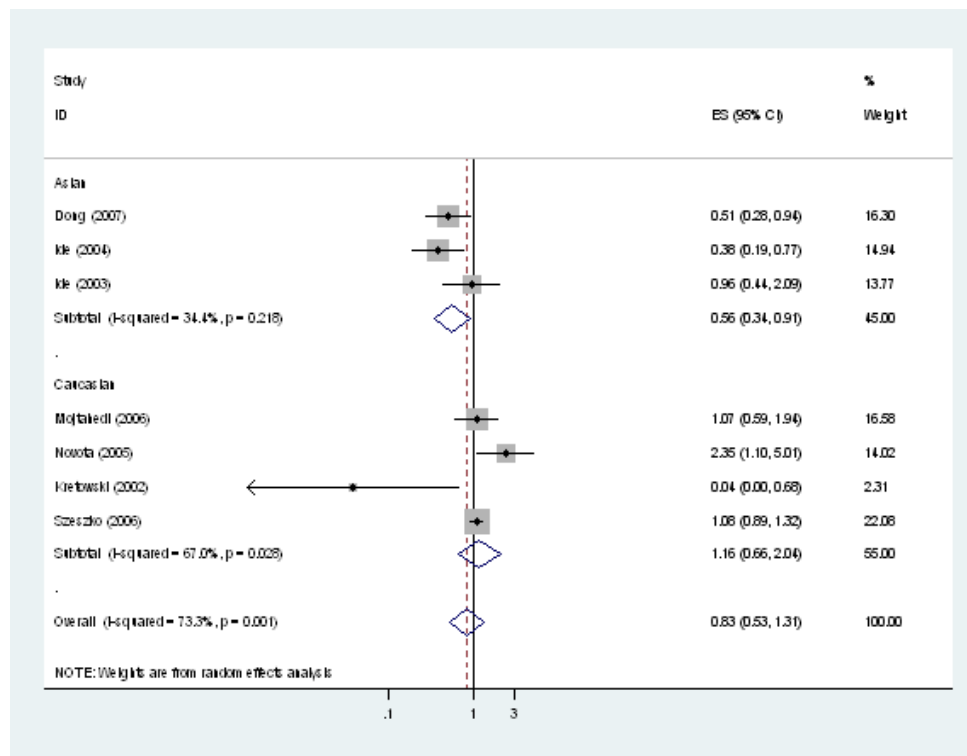
Πίνακας 5. Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL18(C607A).

IL18(C607A)			Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval		Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
Contrast	Race	Number of studies							
A allele versus C allele	Asian	3	0.742	0.566	0.973	2.87	0.238	30.3%	0.0174
	Caucasian	4	1.099	0.919	1.314	5.51	0.138	45.6%	0.0151
	Overall	7	0.969	0.796	1.178	17.68	0.007	66.1%	0.0412
AA genotype versus other (CC+AC) genotypes	Asian	3	0.556	0.340	0.909	3.05	0.218	34.4%	0.0651
	Caucasian	4	1.158	0.658	2.041	9.09	0.028	67.0%	0.1892
	Overall	7	0.832	0.528	1.312	22.48	0.001	73.3%	0.2341
AC genotype versus other (CC+AA) genotypes	Asian	3	1.212	0.880	1.669	1.83	0.400	0.0%	0.0000
	Caucasian	4	1.047	0.925	1.183	2.48	0.479	0.0%	0.0000
	Overall	7	1.067	0.951	1.196	5.02	0.541	0.0%	0.0000
Other (AA+AC) genotypes versus CC genotype	Asian	3	0.723	0.470	1.113	2.32	0.314	13.8%	0.0213
	Caucasian	4	1.088	0.958	1.236	2.81	0.421	0.0%	0.0000
	Overall	7	1.034	0.830	1.288	9.24	0.161	35.1%	0.0279

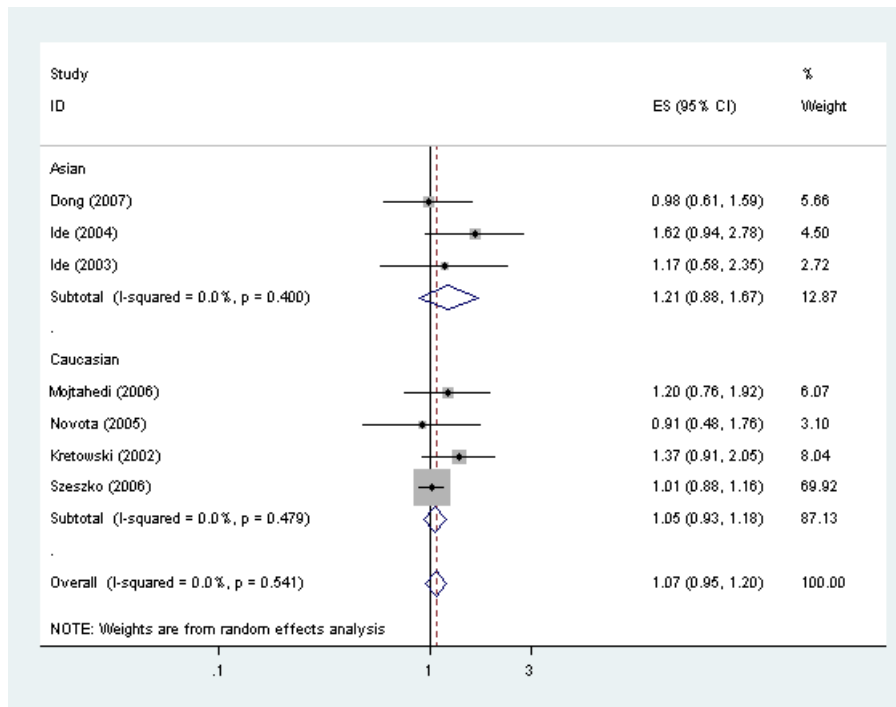
Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης φαίνονται και στα παρακάτω forest plots.



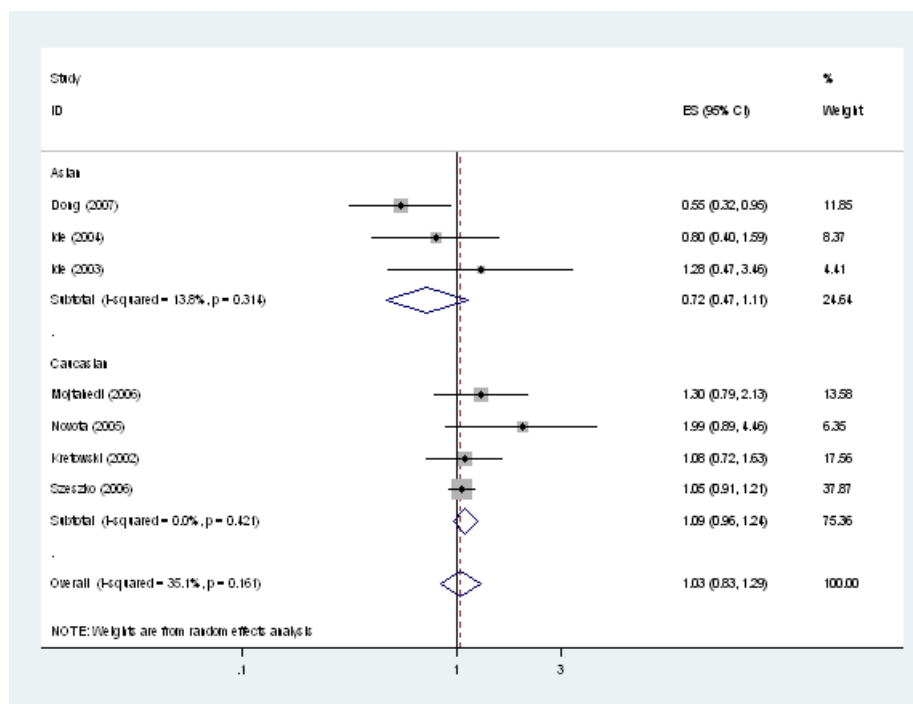
Εικόνα 18. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου A έναντι του αλληλομόρφου C.



Εικόνα 19. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου AA έναντι των γονότυπων CC+AC.



Εικόνα 20. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA



Εικόνα 21. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων AA+AC έναντι του γονότυπου CC.

3.2 Πολυμορφισμός IL18 (G137C)

Ένα σύνολο 8 μελετών περιείχαν δεδομένα για την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL18 (G137C) με τον διαβήτη τύπου 1 συνοψίζοντας πληροφορίες για 5647 μάρτυρες και 5000 ασθενείς (Πίνακας 6). Ανάμεσα σε αυτές 4 μελέτες διεξήχθησαν σε πληθυσμούς Καυκάσιων (Boraska, Terzic et al. 2006), (Novota, Kolostova et al. 2005), (Kretowski, Mironczuk et al. 2002), (Szeszko, Howson et al. 2006) και 4 που αφορούσαν Ασιάτες (Dong, Yu et al. 2007), (Mojtahedi, Naeimi et al. 2006), (Ide, Kawasaki et al. 2004), (Ide, Kawasaki et al. 2003). Κατά την σύγκριση του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου C έναντι του φυσιολογικού G το OR ήταν 1.178 με 95% CI 1.000-1.387. Οι φορείς του αλληλομόρφου C είχαν έναν σχετικό κίνδυνο της τάξης του 21% με OR 1.217 και 95% CI 0.990-1.487. Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 7. Όλα τα στατιστικά tests που πραγματοποιήθηκαν απέτυχαν να δείξουν την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Υπήρχε ετερογένεια κατά την σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του G ($I^2 = 66.8\%$) και του γονότυπου GC και των γονότυπων GG+CC με ($I^2 = 57.3\%$) μόνο για τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Επίσης ετερογένεια παρατηρήθηκε και κατά την σύγκριση των γονότυπων CC+GC έναντι του GG στους Καυκάσιους με $I^2 = 72.1\%$. Στην συνέχεια κάναμε τον έλεγχο για την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE) στις ομάδες μαρτύρων των μελετών. Σε μία μόνο από τις μελέτες βρέθηκε ότι οι μάρτυρες δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg. Τέλος πραγματοποιήσαμε και αθροιστική μετά-ανάλυση για να διαπιστώσουμε αν το σώμα των στοιχείων μετατοπίστηκε κατά την διάρκεια του χρόνου.

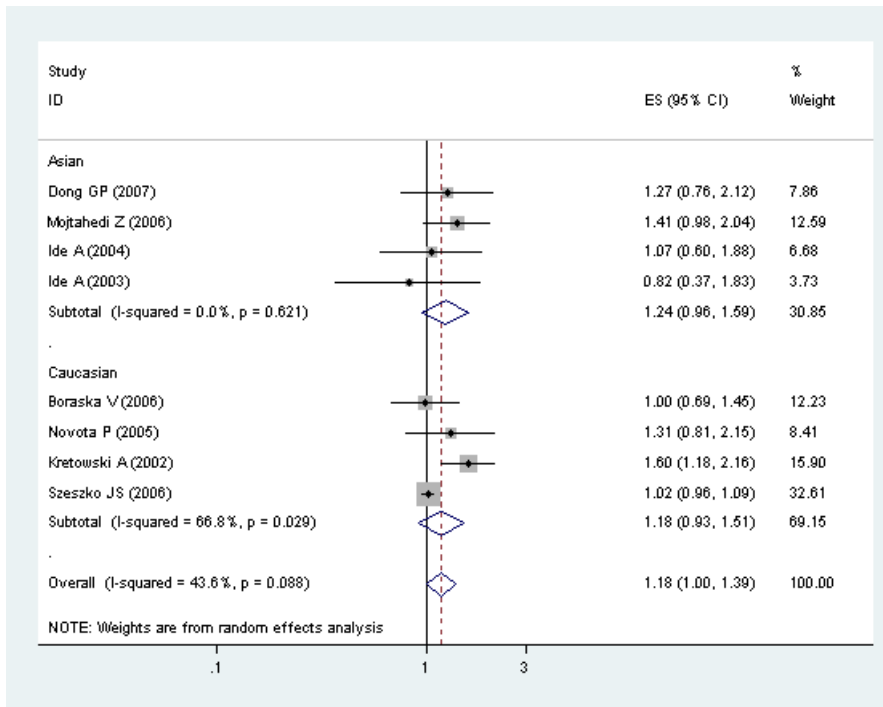
Πίνακας 6. Γονότυποι και χαρακτηριστικά που περιέχονται στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση για τον πολυμορφισμό IL18(G137C).

AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	Number of cases	bb0	Aa0	ab0	Number of controls
(Dong, Yu et al. 2007)	2007	China.	Asian	3	88	27	118	2	118	30	150
(Boraska, Terzic et al. 2006)	2006	Croatia	Caucasian	10	67	57	134	11	67	54	132
(Mojtahedi, Naeimi et al. 2006)	2006	Iran.	Asian	12	55	45	112	11	112	71	194
(Novota, Kolostova et al. 2005)	2005	Czech Republic	Caucasian	7	22	20	49	9	68	62	139
(Ide, Kawasaki et al. 2004)	2004	Japan	Asian	1	89	26	116	2	90	22	114
(Kretowski, Mironczuk et al. 2002)	2002	Poland	Caucasian	13	63	125	201	6	94	94	194
(Ide, Kawasaki et al. 2003)	2003	Japan	Asian	0	38	9	47	2	90	22	114
(Szeszko, Howson et al. 2006)	2006	UK	Caucasian	292	2234	1697	4223	310	2469	1831	4610
TOTAL							5000				5647

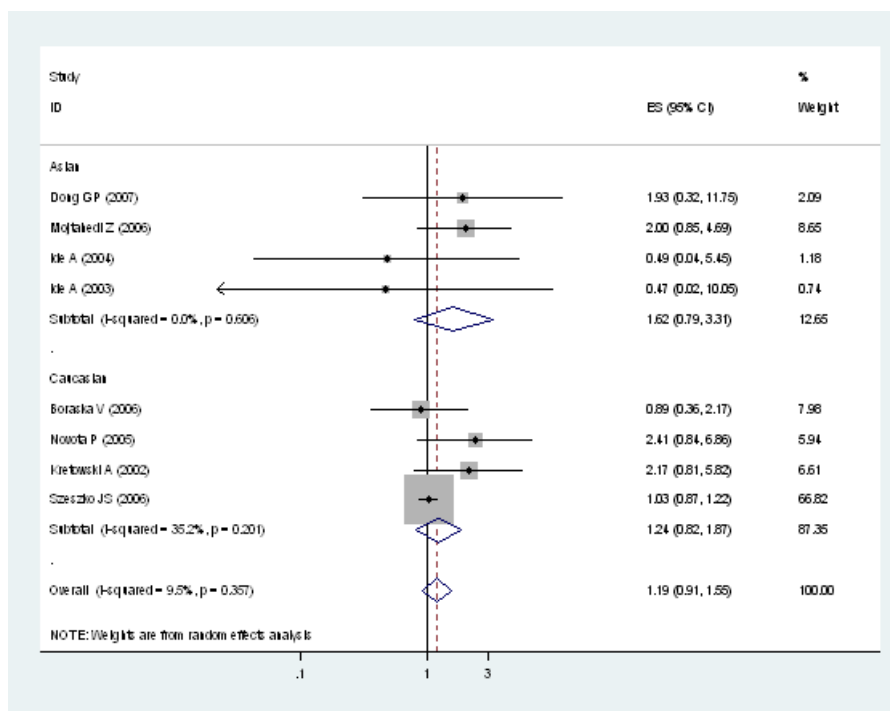
Πίνακας 7. Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL18(G137C).

IL18(G137C)									
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval		Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
C allele versus G allele	Asian	4	1.236	0.962	1.589	1.77	0.621	0.0%	0.0000
	Caucasian	4	1.181	0.927	1.505	9.04	0.029	66.8%	0.0376
	Overall	8	1.178	1.000	1.387	12.41	0.088	43.6%	0.0202
CC genotype versus other (GG+GC) genotypes	Asian	4	1.622	0.794	3.315	1.84	0.606	0.0%	0.0000
	Caucasian	4	1.239	0.819	1.874	4.63	0.201	35.2%	0.0702
	Overall	8	1.189	0.913	1.548	7.73	0.357	9.5%	0.0200
GC genotype versus other (GG+CC) genotypes	Asian	4	1.157	0.857	1.562	0.15	0.985	0.0%	0.0000
	Caucasian	4	1.143	0.865	1.511	7.03	0.071	57.3%	0.0437
	Overall	8	1.084	0.961	1.222	7.61	0.368	8.0%	0.0037
Other (CC+GC) genotypes versus GG genotype	Asian	4	1.237	0.922	1.659	0.97	0.809	0.0%	0.0000
	Caucasian	4	1.249	0.880	1.772	10.74	0.013	72.1%	0.0845
	Overall	8	1.217	0.990	1.497	12.73	0.079	45.0%	0.0337

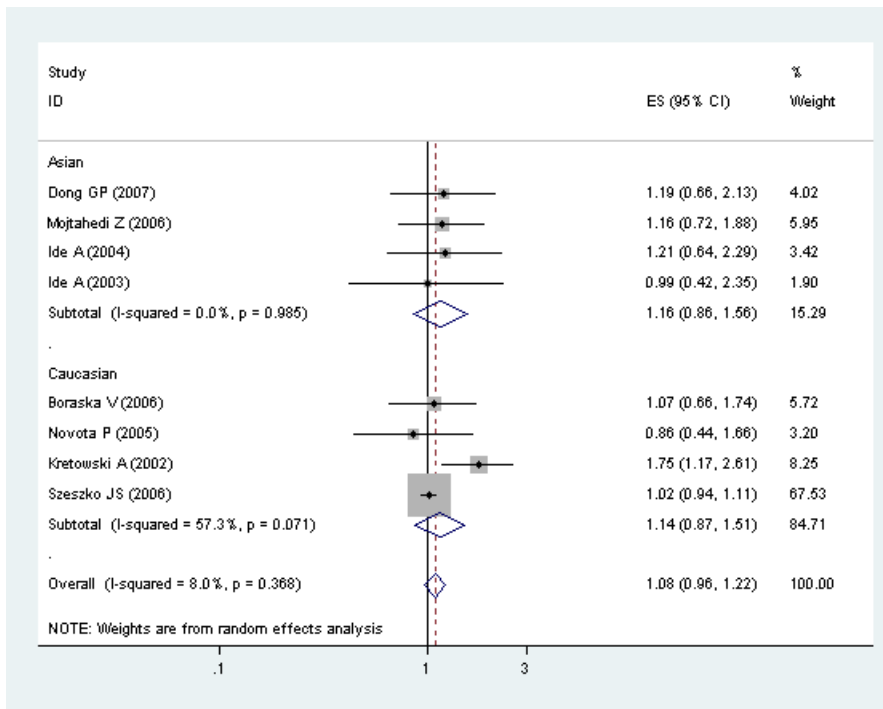
Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης φαίνονται και στα παρακάτω forest plots.



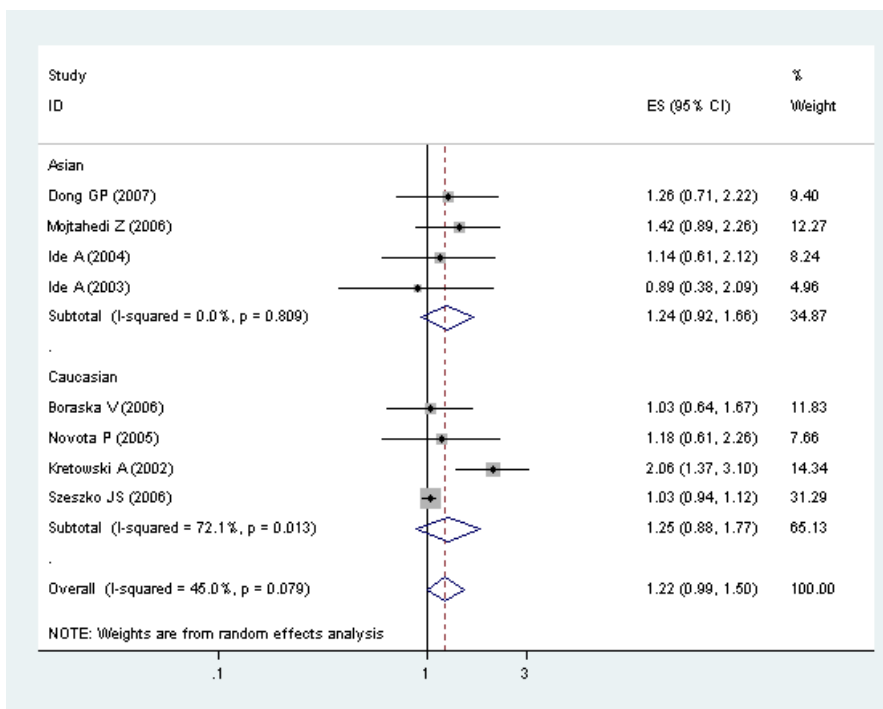
Εικόνα 22. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου C έναντι του αλληλομόρφου G.



Εικόνα 23. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GC+GG.



Εικόνα 24. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου GC έναντι των γονότυπων CC+GG



Εικόνα 25. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων CC+GC έναντι του γονότυπου GG.

3.3 Πολυμορφισμός IL6 (G174C)

Η IL-6 παράγεται από τα μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ινοβλάστες αλλά και από ορισμένα ενεργοποιημένα T κύτταρα και οι βιολογικές δράσεις της αφορούν τόσο τη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία (Kristiansen and Mandrup-Poulsen 2005).

5 μελέτες αξιολόγησαν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL6(G174C) με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1. Όλες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Mysliwiec, Mysliwska et al. 2008), (Cooper, Smyth et al. 2007), (Raunio, Knuutila et al. 2009), (Jahromi, Millward et al. 2000), (Settin, Ismail et al. 2009), ενώ μια από τις μελέτες δεν περιείχε στοιχεία για όλους τους γονότυπους. Οι μελέτες συνοψίζουν πληροφορίες για 9439 ασθενείς και 8353 μάρτυρες. Τα στοιχεία των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 8. Η σύνθεση των 5 μελετών που αξιολογούν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL6(G174C) με τον διαβήτη τύπου 1 δείχνουν μη σημαντικά ευρήματα (Πίνακας 9). Τα τεστ του Begg και του Egger έδειξαν ότι απουσιάζει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα $p\text{-value} > 0.05$. Επίσης βρέθηκε ετερογένεια καθώς το $p\text{-value} < 0.10$ ενώ οι δείκτες Inconsistency Index I² και το τ^2 ήταν διαφορετικοί του μηδενός. Χαρακτηριστικά κατά την σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του G το $I^2 = 86.0\%$. Επίσης ετερογένεια παρατηρήθηκε και κατά την σύγκριση των γονοτύπων CC vs CG+GG με $I^2 = 77.9\%$, CG vs CC+GG με $I^2 = 62.1\%$ και του GG vs CC+CG με $I^2 = 78.4\%$. Στην συνέχεια πραγματοποιήσαμε και αθροιστική μετά-ανάλυση για να διαπιστώσουμε να υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών. Τέλος κάναμε τον έλεγχο για την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE) στις ομάδες μαρτύρων των μελετών. Μία από τις μελέτες δεν βρισκόταν σε ισορροπία ενώ μία άλλη μελέτη είχε ελλιπή στοιχεία και δεν μπορούσαμε να βγάλουμε αποτελέσματα για το αν ο πληθυσμός των μαρτύρων είναι σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

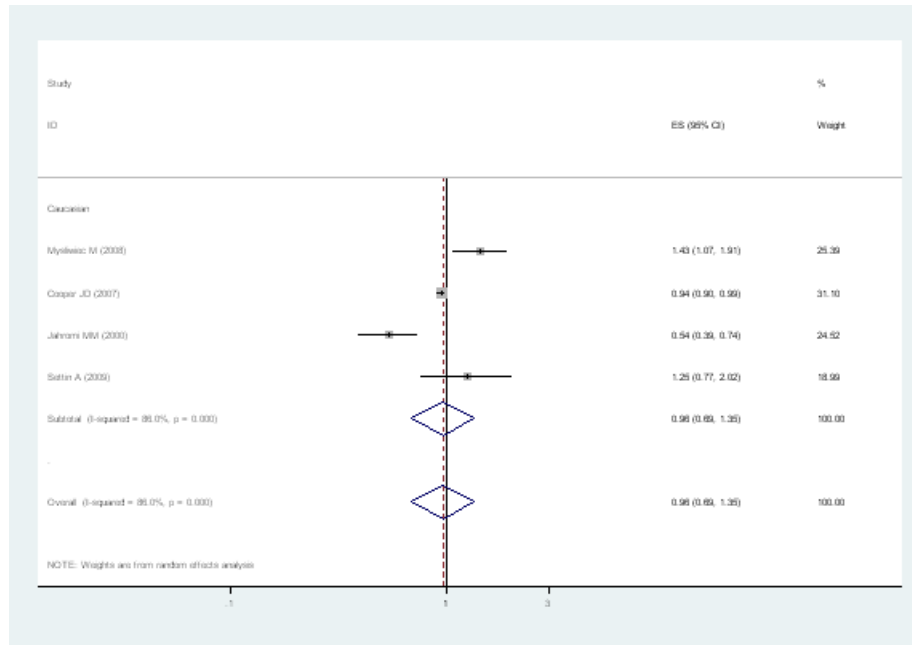
Πίνακας 8. Γονότυποι και χαρακτηριστικά που περιέχονται στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση για τον πολυμορφισμό IL6(G174C).

AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	Number of cases	bb0	aa0	ab0	Number of controls
(Mysliwiec, Mysliwska et al. 2008)	2008	Poland.	Caucasian	59	36	105	200	43	54	75	172
(Cooper, Smyth et al. 2007)	2007	UK	Caucasian	1612	2928	4312	8852	1515	2456	3814	7785
(Raunio, Knuuttila et al. 2009)	2008	Finland	Caucasian		17		80		37		178
(Jahromi, Millward et al. 2000)	2000	England.	Caucasian	32	130	95	257	29	40	51	120
(Settin, Ismail et al. 2009)	2009	Egypt	Caucasian	9	3	38	50	6	5	87	98
TOTAL							9439				8353

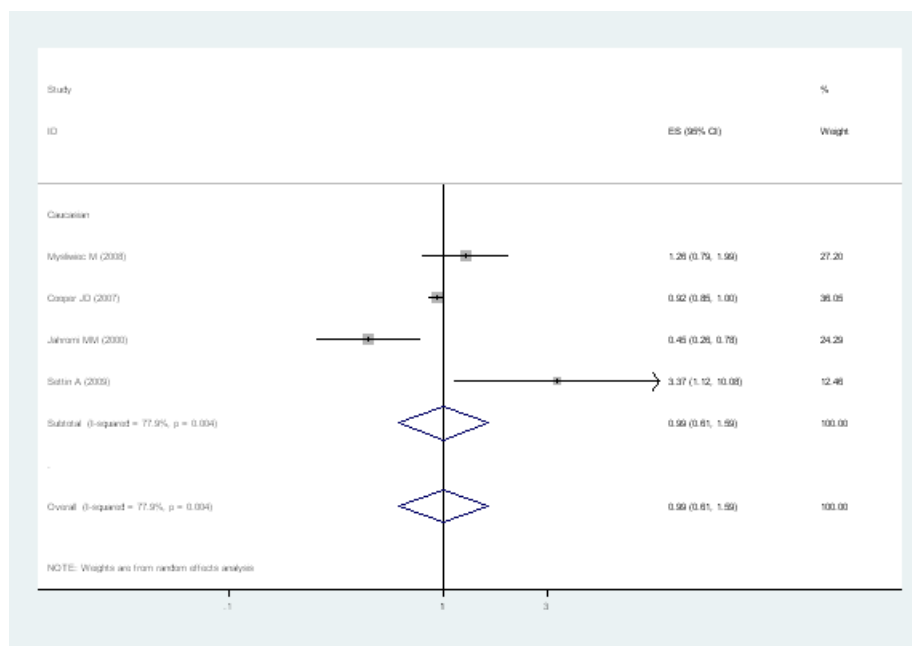
Πίνακας 9. Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL6(G174C).

IL6(G174C)		Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval		Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
Contrast	Race								
C allele versus G allele	Asian	0							
	Caucasian	5	0.964	0.689	1.350	21.40	0.000	86.0%	0.0943
	Overall	5	0.964	0.689	1.350	21.40	0.000	86.0%	0.0943
CC genotype versus other (GG+CG) genotypes	Asian	0							
	Caucasian	5	0.988	0.613	1.592	13.57	0.004	77.9%	0.1628
	Overall	5	0.988	0.613	1.592	13.57	0.004	77.9%	0.1628
CG genotype versus other (CC+GG) genotypes	Asian	0							
	Caucasian	5	0.949	0.701	1.284	7.92	0.048	62.1%	0.0537
	Overall	5	0.949	0.701	1.284	7.92	0.048	62.1%	0.0537
Other (CC+CG) genotypes versus GG genotype	Asian	0							
	Caucasian	5	0.961	0.622	1.485	18.55	0.001	78.4%	0.1626
	Overall	5	0.961	0.622	1.485	18.55	0.001	78.4%	0.1626

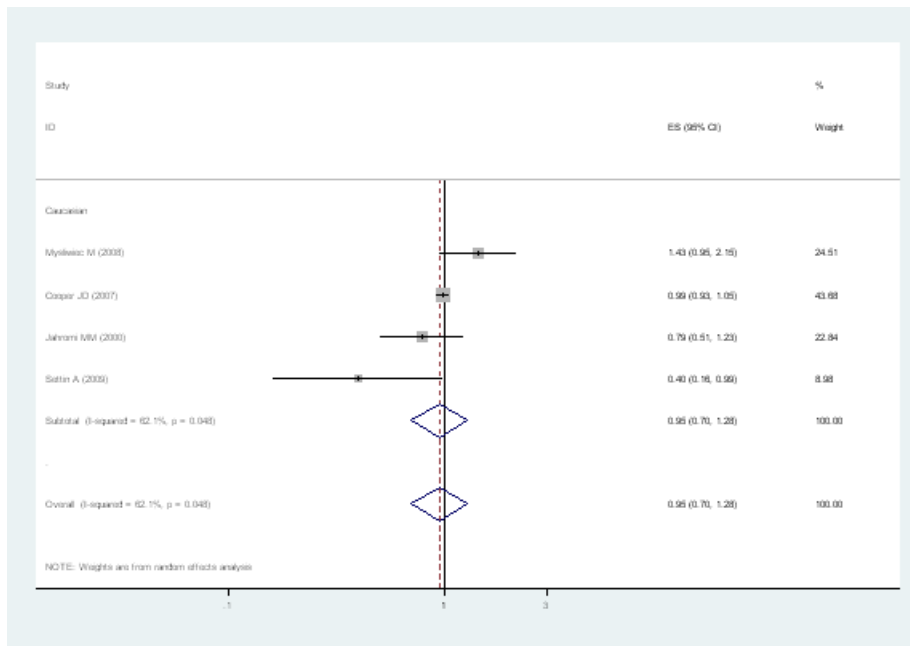
Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL6(G174C) φαίνονται και στα παρακάτω forest plots



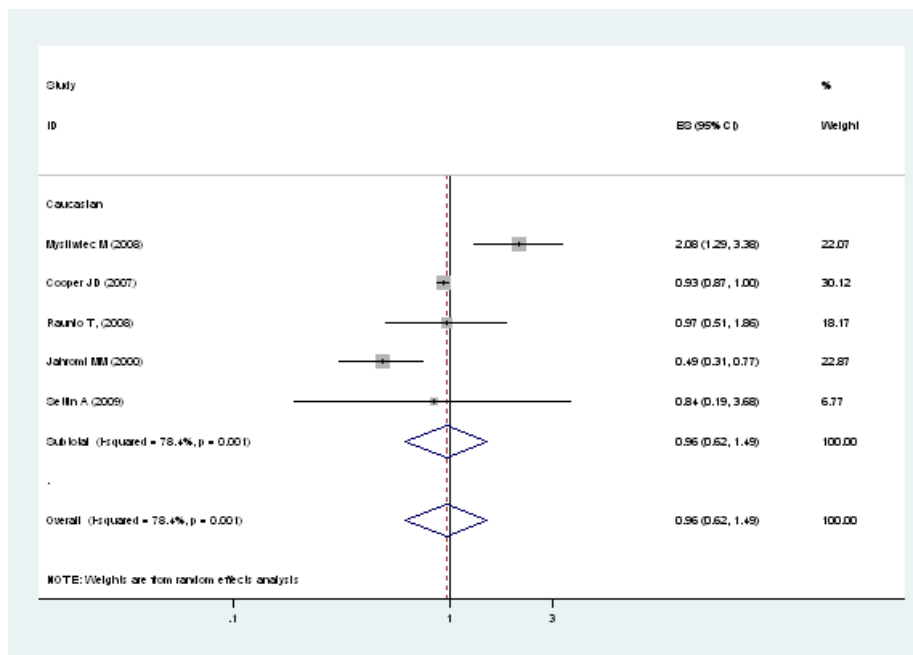
Εικόνα 26. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου C έναντι του αλληλομόρφου G.



Εικόνα 27. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GC+GG.



Εικόνα 28. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου GC έναντι των γονότυπων CC+GG



Εικόνα 29. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων CC+GC έναντι του γονότυπου GG.

3.4 Πολυμορφισμός IL12B (3'UTR 1188 A-C)

Οι κύριες πηγές IL-12 είναι τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Όσον αφορά τη δράση της στη φυσική ανοσοαπάντηση διεγείρει την παραγωγή IFN- γ από τα NK και τα T λεμφοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τα μακροφάγα επάγοντας τη θανάτωση των φαγοκυτταρωθέντων μικροοργανισμών (Bassuny, Ihara et al. 2003)

Ένα σύνολο 4 μελετών παρείχαν δεδομένα για την συσχέτιση του πολυμορφισμού της 3 αμετάφραστης περιοχής του γονιδίου της ιντερλευκίνης IL12B με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Έδιναν στοιχεία για 1417 ασθενείς και 1235 υγιείς. Αναλυτικά δίνονται τα στοιχεία για τον αριθμό των ασθενών και των μαρτύρων ανάλογα με τον γονότυπο στον Πίνακα 10. ανάμεσα σε αυτές 3 διεξήχθησαν σε Καυκάσιους πληθυσμούς (Windsor, Morahan et al. 2004), (Nistico, Giorgi et al. 2002), (McCormack, Maxwell et al. 2002) και μία σε Ασιατικό πληθυσμό (Yang, Nagasaka et al. 2006). Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρέθηκε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με έναν κίνδυνο της τάξης του 1.254 και διάστημα εμπιστοσύνης από 1.021 έως 1.541 κατά την σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του A. Οι φορείς του αλληλομόρφου C είχαν έναν σχετικό κίνδυνο της τάξης του 33% με OR 1.335 και 95% CI 1.073-1.661. Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 11. Πραγματοποιώντας τους κατάλληλους ελέγχους διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ενώ εμφανίζεται μια μέτρια ετερογένεια της τάξης του 53.2% κατά την σύγκριση του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου έναντι του φυσιολογικού. Τα αποτελέσματα των ελέγχων για την ισοροπία Hardy-Weinberg έδειξαν ότι όλες οι μελέτες βρίσκονταν σε ισοροπία. Τέλος κάναμε τον έλεγχο για την αθροιστική μετά-ανάλυση.

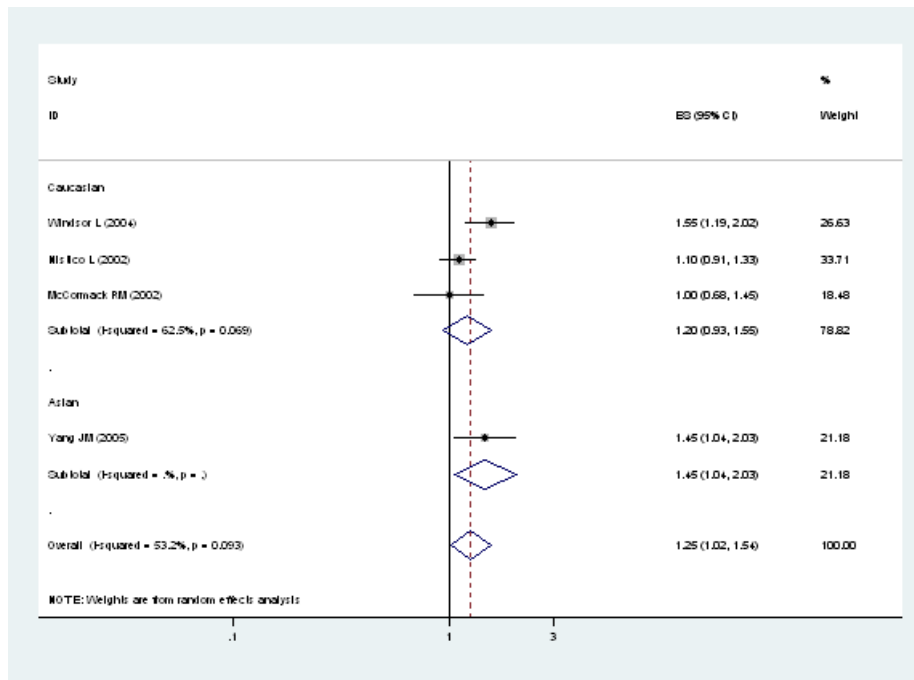
Πίνακας 10. Γονότυποι και χαρακτηριστικά που περιέχονται στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση για τον πολυμορφισμό IL12(3'UTR 1188 A-C).

AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	Number of cases	bb0	aa0	ab0	Number of controls
(Windsor, Morahan et al. 2004)	2004	Australia.	Caucasian	43	374	231	648	9	170	67	246
(Yang, Nagasaka et al. 2006)	2006	Japan.	Asian	62	26	91	179	28	26	61	115
(Nistico, Giorgi et al. 2002)	2002	Italy	Caucasian	34	226	210	470	44	287	213	544
(McCormack, Maxwell et al. 2002)	2002	Northern Ireland.	Caucasian	2	76	42	120	8	211	111	330
TOTAL							1417				1235

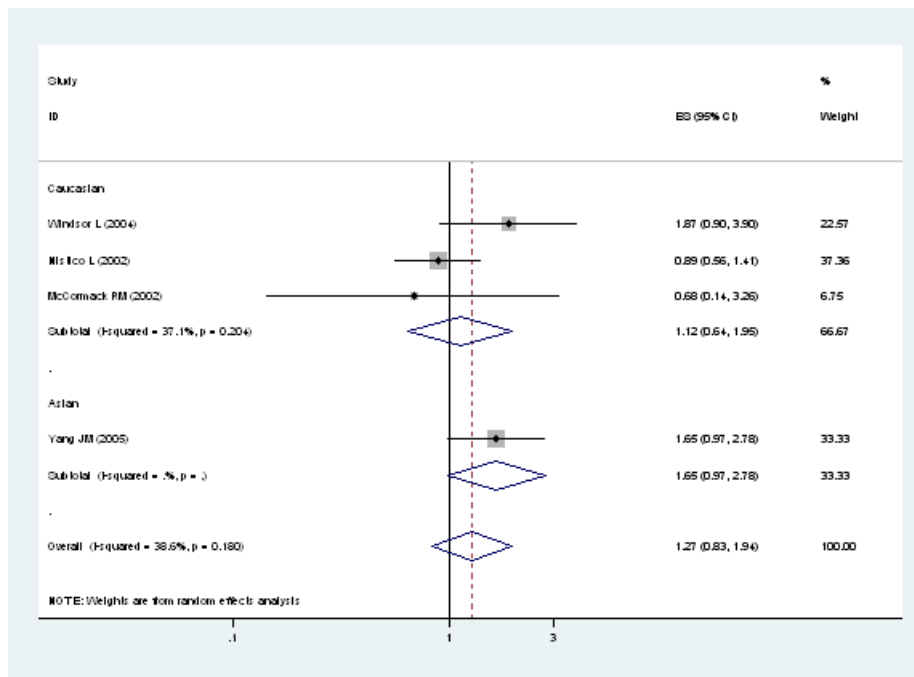
Πίνακας 11. Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL12B(3'UTR 1188 A-C).

IL12B(3' UTR A-C)									
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval		Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
C allele versus A allele	Asian	1	1.452	1.040	2.028	0.00			0.0000
	Caucasian	3	1.205	0.934	1.554	5.34	0.069	62.5%	0.0311
	Overall	4	1.254	1.021	1.541	6.41	0.093	53.2%	0.0230
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	Asian	1	1.647	0.974	2.785	0.00			0.0000
	Caucasian	3	1.116	0.638	1.952	3.18	0.204	37.1%	0.0940
	Overall	4	1.267	0.826	1.945	4.89	0.180	38.6%	0.0714
AC genotype versus other (AA+CC) genotypes	Asian	1	0.915	0.573	1.463	0.00			0.0000
	Caucasian	3	1.285	1.072	1.539	1.49	0.475	0.0%	0.0000
	Overall	4	1.226	1.027	1.463	3.23	0.357	7.2%	0.0025
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	Asian	1	1.719	0.941	3.142	0.00			0.0000
	Caucasian	3	1.291	1.007	1.656	3.61	0.165	44.6%	0.0216
	Overall	4	1.335	1.073	1.661	4.39	0.223	31.6%	0.0157

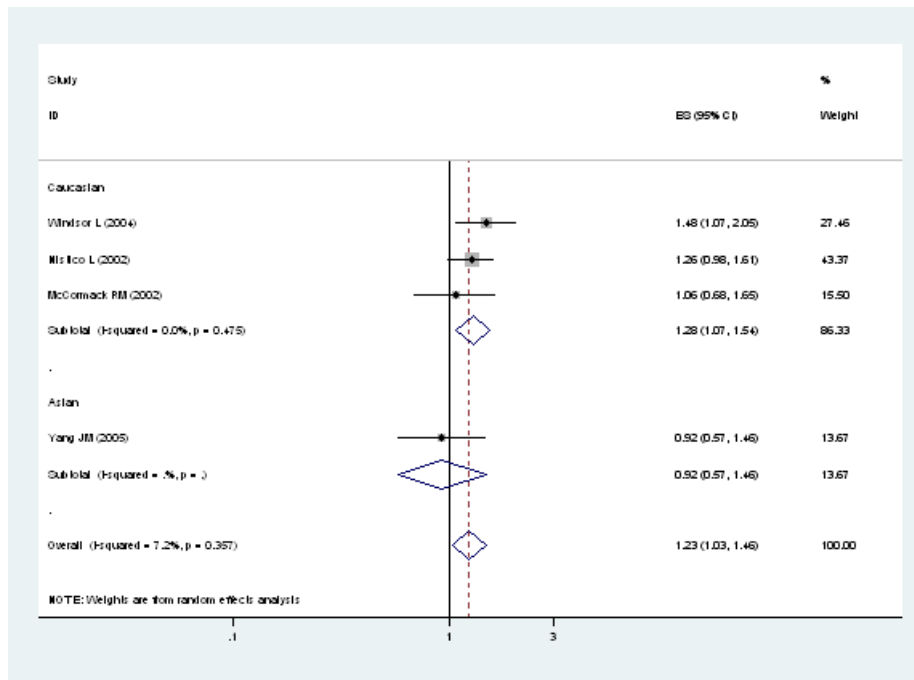
Παρακάτω φαίνονται τα forest plots που προκύπτουν από την εντολή metan η οποία χρησιμοποιείται για την διεξαγωγή της μετά-ανάλυσης.



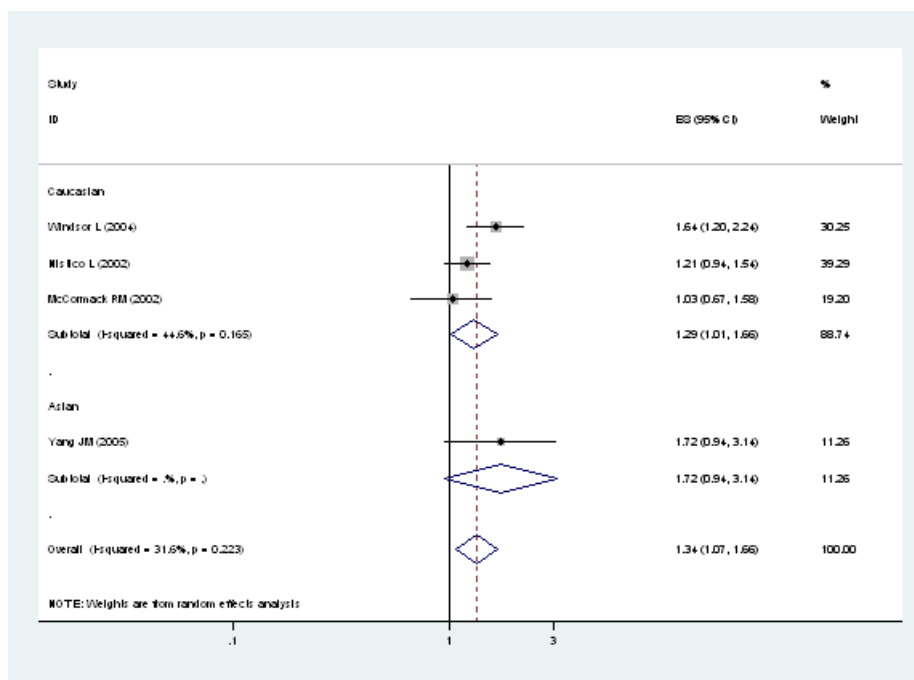
Εικόνα 30. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου C έναντι του αλληλομόρφου A.



Εικόνα 31. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AC+AA.



Εικόνα 32. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA



Εικόνα 33. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA.

3.5 Age at onset του διαβήτη τύπου 1.

Συλλέξαμε ένα σύνολο 4 μελετών οι οποίες εξετάζουν την σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με την ηλικία εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1.

3.5.1 Πολυμορφισμός IL6 (G174C)

2 μελέτες αξιολόγησαν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL6(G174C) με την ηλικία εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1. Όλες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Kristiansen, Nolsoe et al. 2003; Gillespie, Nolsoe et al. 2005). Οι μελέτες συνοψίζουν πληροφορίες για 1463 ασθενείς. Τα στοιχεία των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 12. Η σύνθεση των 2 μελετών που αξιολογούν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL6(G174C) με την ηλικία εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 δείχνουν μη σημαντικά ευρήματα (Πίνακας 13). Τα τεστ του Begg και του Egger έδειξαν ότι απουσιάζει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα $p\text{-value} > 0.05$. Επίσης δεν βρέθηκε ετερογένεια καθώς το $p\text{-value} > 0.10$ ενώ οι δείκτες Inconsistency Index I^2 και το τ^2 ήταν μηδενικοί. Στην συνέχεια πραγματοποιήσαμε και αθροιστική μετά-ανάλυση για να διαπιστώσουμε να υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών.

Πίνακας 12 Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL6(G174C).

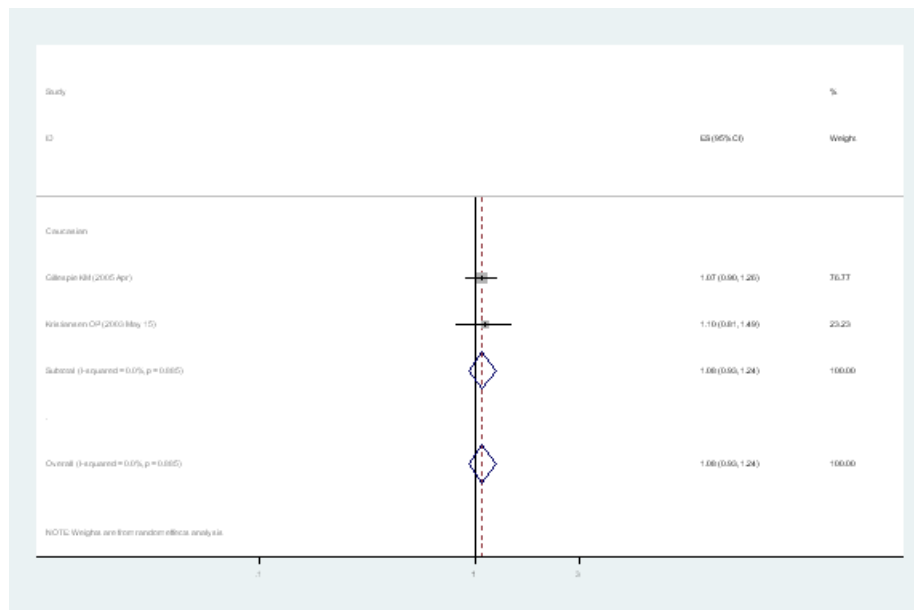
AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	Number of cases under the age of 10	bb0	aa0	ab0	Number of cases above the age of 10
(Gillespie, Nolsoe et al. 2005)	2005 Apr	UK	Caucasian	98	173	257	528	103	208	291	602
(Kristiansen, Nolsoe et al. 2003)	2003 May 15	Denmark.	Caucasian	43	43	73	159	43	51	80	174

Πίνακας 13 Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL6(G174C).

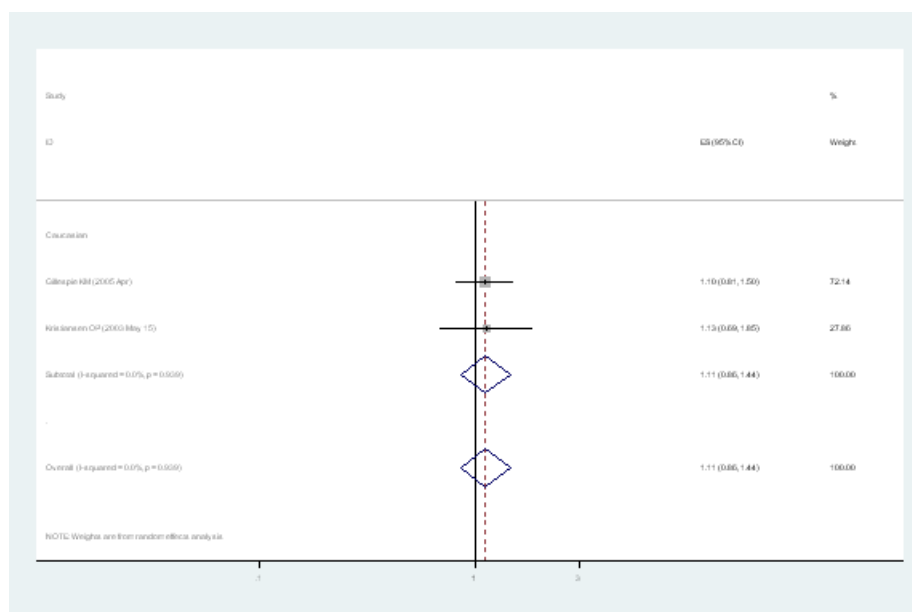
IL6-(174 G-C)

Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval		Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
C allele versus G allele	Asian	0							
	Caucasian	2	1.075	0.928	1.245	0.02	0.885	0.0%	0.0000
	Overall	2	1.075	0.928	1.245	0.02	0.885	0.0%	0.0000
CC genotype versus other (GG+GC) genotypes	Asian	0							
	Caucasian	2	1.111	0.857	1.440	0.01	0.939	0.0%	0.0000
	Overall	2	1.111	0.857	1.440	0.01	0.939	0.0%	0.0000
GC genotype versus other (GG+CC) genotypes	Asian	0							
	Caucasian	2	1.010	0.822	1.240	0.00	0.949	0.0%	0.0000
	Overall	2	1.010	0.822	1.240	0.00	0.949	0.0%	0.0000
Other (CC+GC) genotypes versus GG genotype	Asian	0							
	Caucasian	2	1.091	0.875	1.359	0.01	0.907	0.0%	0.0000
	Overall	2	1.091	0.875	1.359	0.01	0.907	0.0%	0.0000

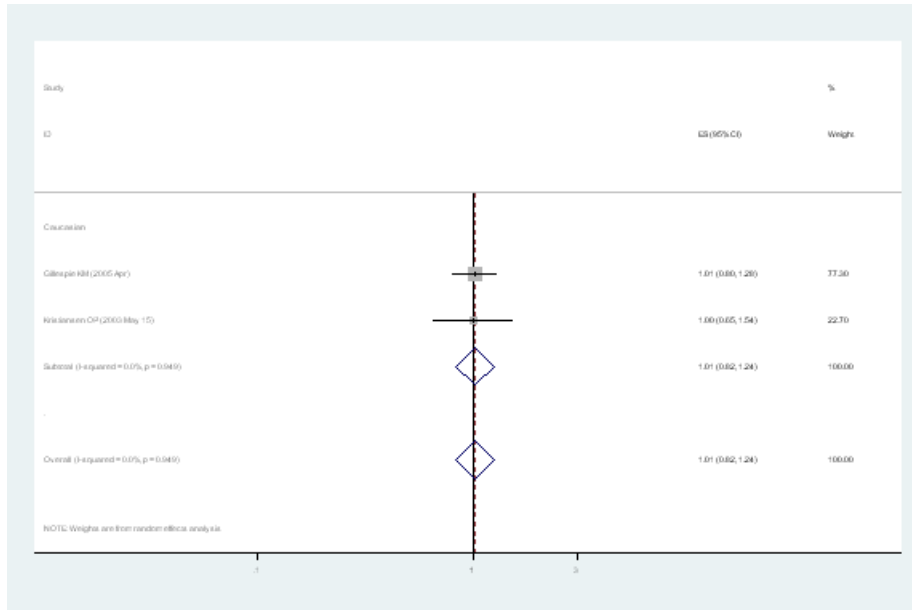
Παρακάτω φαίνονται τα forest plots που προκύπτουν από την εντολή metan η οποία χρησιμοποιείται για την διεξαγωγή της μετά-ανάλυσης.



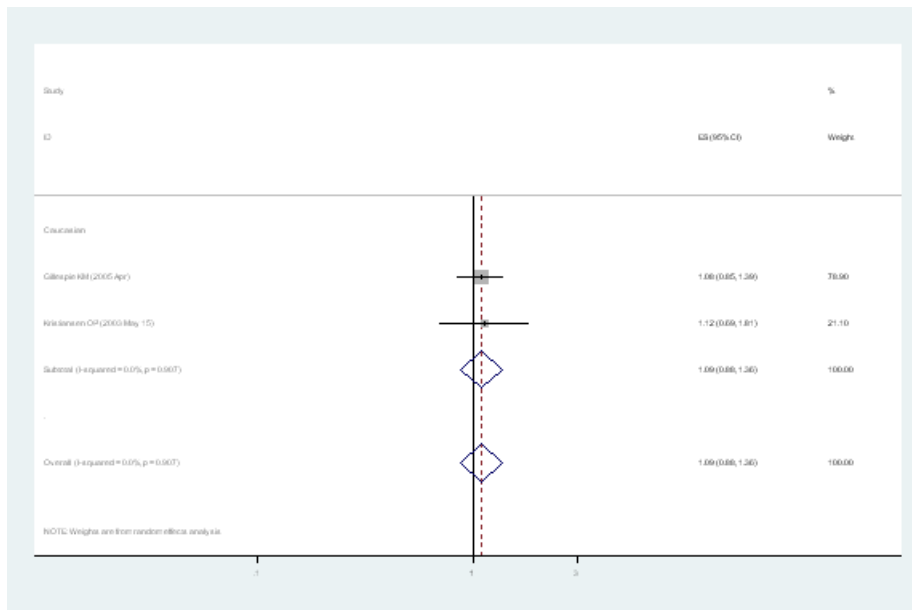
Εικόνα 34 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου C έναντι του αλληλομόρφου G.



Εικόνα 35 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GC+GG.



Εικόνα 36 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου GC έναντι των γονότυπων CC+GG



Εικόνα 37 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων CC+GC έναντι του γονότυπου GG.

3.5.2 Πολυμορφισμός IL12B (3'UTR 1188 A-C)

2 μελέτες αξιολόγησαν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL12B(3'UTR 1188 A-C) με την ηλικία εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1. Η μία μελέτη αφορούσε Καυκάσιους πληθυσμούς και η άλλη Ασιάτες (Yang, Nagasaka et al. 2006), (Windsor, Morahan et al. 2004) .Οι μελέτες συνοψίζουν πληροφορίες για 827 ασθενείς. Τα στοιχεία των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 13. Η σύνθεση των 2 μελετών που αξιολογούν την συσχέτιση του πολυμορφισμού IL12B(3'UTR 1188 A-C) με την ηλικία εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 δείχνουν σημαντικά ευρήματα (Πίνακας 14). Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρέθηκε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με έναν κίνδυνο της τάξης του 0.624 και διάστημα εμπιστοσύνης από 0.443 έως 0.879 κατά την σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του A όσον αφορά τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Κατά την σύγκριση των φορέων του αλληλομόρφου C έναντι των ομόζυγων ως προς το A υπήρχε ένας κίνδυνος της τάξης του 0.544 και 95% CI 0.340-0.870 τόσο σε πληθυσμούς Ευρωπαϊκής όσο και Ασιατικής προέλευσης. Πραγματοποιώντας τους κατάλληλους ελέγχους διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ενώ εμφανίζεται μια μέτρια ετερογένεια της τάξης του 63.1% κατά την σύγκριση του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου έναντι του φυσιολογικού.

Πίνακας 14 Γονότυποι και χαρακτηριστικά που περιέχονται στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση για τον πολυμορφισμό IL12(3'UTR 1188 A-C).

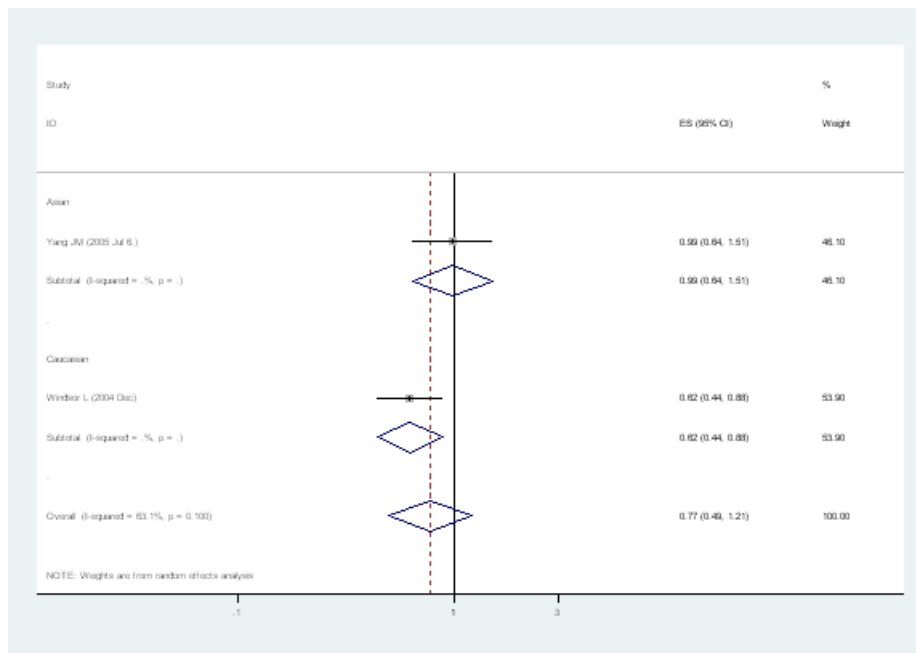
AUTHOR	DATE	COUNTRY	RACE	bb1	aa1	ab1	Number of cases under the age of 30	bb0	aa0	ab0	Number of cases above the age of 30
(Yang, Nagasaka et al. 2006)	2006 Jul	Japan.	Asian	29	13	39	81	33	13	52	98
(Windsor, Morahan et al. 2004)	2004 Dec	Australia.	Caucasian	37	337	185	559	6	37	46	89

Πίνακας 15 Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό IL12B(3'UTR 1188 A-C).

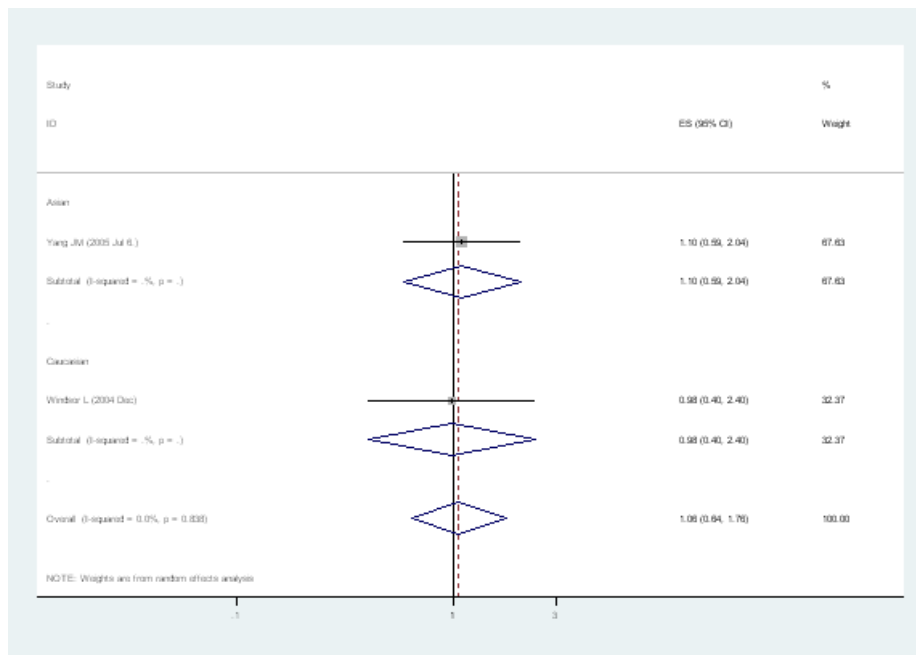
IL12B(3' UTR A-C)

Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	Cochran's Q	P-value for heterogeneity	I squared	Between studies variance
C allele versus A allele	Asian	1	0.986	0.645 1.509	0.00	0.100	63.1%	0.0000
	Caucasian	1	0.624	0.443 0.879	0.00			0.0000
	Overall	2	0.771	0.492 1.206	2.71			0.0662
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	Asian	1	1.098	0.592 2.038	0.00	0.838	0.0%	0.0000
	Caucasian	1	0.981	0.401 2.395	0.00			0.0000
	Overall	2	1.059	0.637 1.760	0.04			0.0000
AC genotype versus other (AA+CC) genotypes	Asian	1	0.821	0.456 1.481	0.00	0.129	56.5%	0.0000
	Caucasian	1	0.462	0.294 0.726	0.00			0.0000
	Overall	2	0.597	0.341 1.044	2.30			0.0934
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	Asian	1	0.800	0.348 1.839	0.00	0.269	18.1%	0.0000
	Caucasian	1	0.469	0.298 0.738	0.00			0.0000
	Overall	2	0.544	0.340 0.870	1.22			0.0259

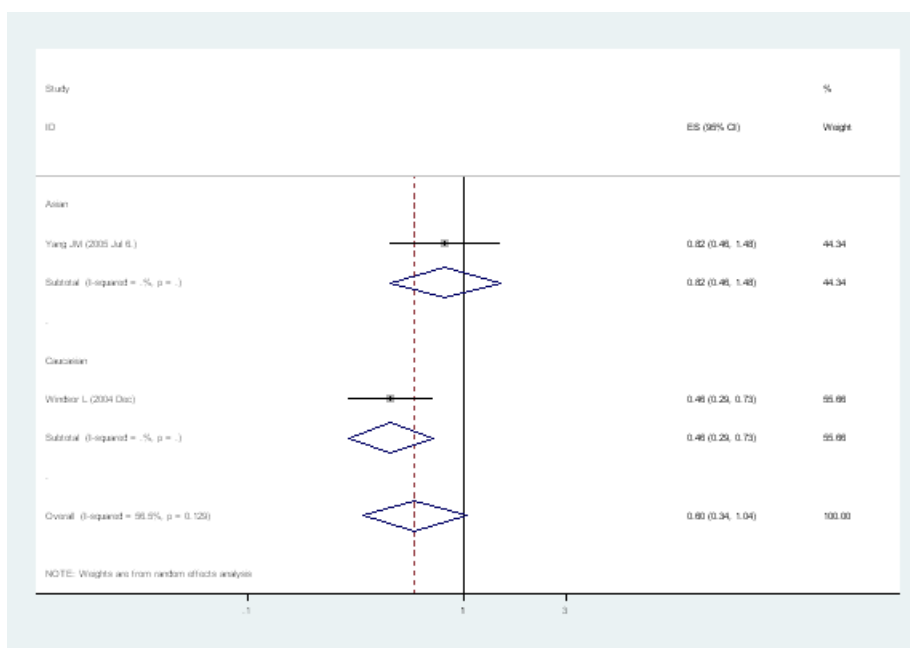
Παρακάτω φαίνονται τα forest plots που προκύπτουν από την εντολή metan η οποία χρησιμοποιείται για την διεξαγωγή της μετά-ανάλυσης.



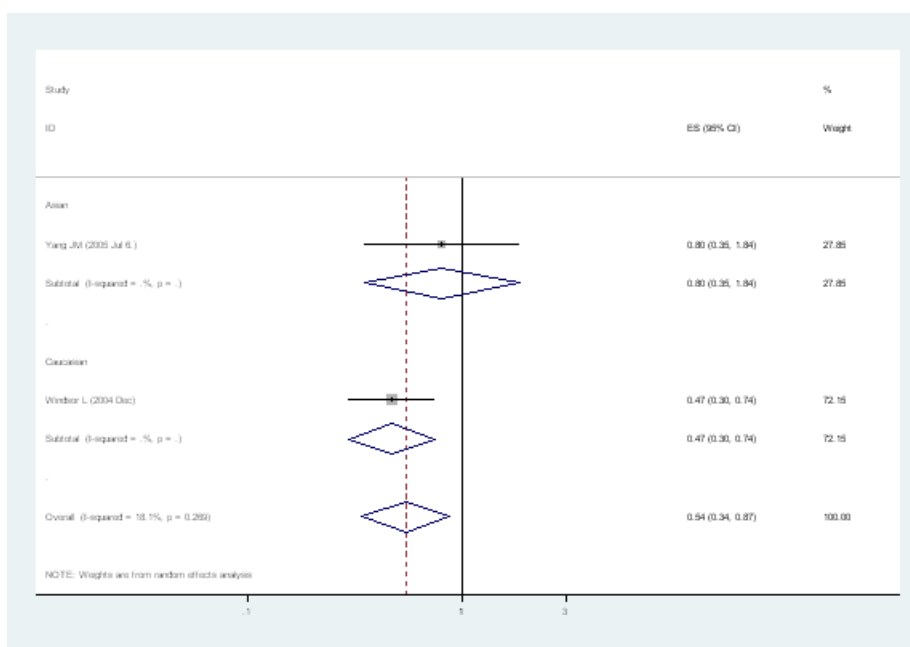
Εικόνα 38 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του αλληλομόρφου C έναντι του αλληλομόρφου A.



Εικόνα 39 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AC+AA.



Εικόνα 40. Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA



Εικόνα 41 Forest plot της εντολής metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες ανάλογα με την φυλή στην οποία έχει πραγματοποιηθεί η κάθε μελέτη. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης που οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μελέτες οι οποίες μελετούν την συσχέτιση του διαβήτη τύπου 1 και των κυτταροκινών αποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση της καταστροφής των β-κυττάρων με αυξημένα επίπεδα παραγωγής των κυττάρων αυτών. Η παρούσα πτυχιακή εργασία εξέτασε τη συσχέτιση κάποιων πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών, οι οποίες αποτελούν μια υποκατηγορία κυτταροκινών, με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Πραγματοποιήσαμε λοιπόν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-ανάλυση. Ανακτήσαμε αρχικά ένα σύνολο 113 μελετών από τις οποίες τελικά χρησιμοποιήσαμε τις 16 για τη μετά-ανάλυση και οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για 12095 ασθενείς και 13281 μάρτυρες. Τέσσερις πολυμορφισμοί συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση μας οι: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) και IL12B (3'UTR A-C). Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε μοντέλα τυχαίων επιδράσεων και το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή του σχετικού κινδύνου.

Όσον αφορά των πολυμορφισμό στον υποκινητή του γονιδίου της ιντερλευκίνης 18 στην θέση 607 IL18(C607A) βρήκαμε μια στατιστικά ασθενή συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1, με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0.742 (0.566-0.973) μόνο όμως σε πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης κατά την σύγκριση του A αλληλομόρφου έναντι του C. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση και κατά την σύγκριση των ομόζυγων ως προς το A αλληλόμορφο έναντι των υπόλοιπων γονότυπων με έναν κίνδυνο της τάξης του 0.556 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.340-0.909) και πάλι για τους Ασιάτες. Αυτό σημαίνει ότι όσοι είναι ομόζυγοι για το A αλληλόμορφο έχουν 45% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 1.

Επιπλέον, ο πολυμορφισμός της 3 αμετάφραστης περιοχής του γονιδίου της ιντερλευκίνης 12 στην θέση 1188 IL12B (3' UTR A-C) εμφανίζει συσχέτιση με κίνδυνο της τάξης 1.335 (1.073-1.661) τόσο σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής όσο και Ασιατικής προέλευσης κατά την σύγκριση των φορέων του C αλληλομόρφου έναντι των ομόζυγων ως προς το A. Δηλαδή οι φορείς του C αλληλομόρφου έχουν 33% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 1

Επίσης συσχέτιση βρέθηκε και όσον αφορά τον πολυμορφισμό του υποκινητή του γονιδίου της ιντερλευκίνης 18 στην θέση 137 IL18 (G137C) με κίνδυνο της τάξης του 1.178 (1.000-1.387) κατά την σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του G.

Όσον αφορά την συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών και την ηλικία εμφάνισης της νόσου συμπεριλάβαμε στην μετά-ανάλυση ένα σύνολο 4 μελετών οι οποίες αναφέρονται στους πολυμορφισμούς IL6(G174C) και IL12B(3'UTR 1188 A-C). Συσχέτιση βρέθηκε για τον πολυμορφισμό IL12B(3'UTR 1188 A-C) με έναν κίνδυνο της τάξης του 0.544 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.340-0.870) κατά την σύγκριση των φορέων του C αλληλομόρφου έναντι του A, δηλαδή οι φορείς του C έχουν 46% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 1 πριν την ηλικία των 30.

Σε καμιά από τις περιπτώσεις δεν υπήρχε ένδειξη για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ή στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Ακόμη, βρήκαμε ότι οι ομάδες των μαρτύρων σε όλες τις μελέτες ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE), που σημαίνει ότι δεν υπάρχουν τυχόν λάθη στην αλληλουχία και είναι ένα ακόμη αποτέλεσμα που δηλώνει ότι το αποτέλεσμα που βρήκαμε είναι σημαντικό και έγκυρο. Επίσης ο έλεγχος για την αθροιστική μετά-ανάλυση δείχνει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των εκτιμητών του μεγέθους επίδρασης.

Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς, πιθανώς λόγω μικρού δείγματος.

Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για να συνεισφέρουν στη διερεύνηση της πιθανής πολυγονιδιακής προδιάθεσης της ασθένειας και να ενισχύσουν τα ευρήματά μας.

5.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ADA (2010). "American Diabetes Association."
2. Bassuny, W. M., K. Ihara, et al. (2003). "Association study between interleukin-12 receptor beta1/beta2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population." *Immunogenetics* **55**(3): 189-92.
3. Bland, J. M. and D. G. Altman (2000). "Statistics notes. The odds ratio." *BMJ* **320**(7247): 1468.
4. Boraska, V., J. Terzic, et al. (2006). "NeuroD1 gene and interleukin-18 gene polymorphisms in type 1 diabetes in Dalmatian population of Southern Croatia." *Croat Med J* **47**(4): 571-8.
5. Burton, P. R., M. D. Tobin, et al. (2005). "Key concepts in genetic epidemiology." *Lancet* **366**(9489): 941-51.
6. Collazo, M. (2001). Διαβήτης-Mayo Clinic. Α. Εκδόσεις Μοντέρνοι καιροί.
7. Cook, T. (1992). *Meta-Analysis for Explanation : a casebook*.
8. Cooper, J. D., D. J. Smyth, et al. (2007). "The candidate genes TAF5L, TCF7, PDCD1, IL6 and ICAM1 cannot be excluded from having effects in type 1 diabetes." *BMC Med Genet* **8**: 71.
9. Cytok. (2010). "Cytocine Research." from <http://www.cytok.com/>.
10. Dayer, J. M. (1999). "Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction." *J Clin Invest* **104**(10): 1337-9.
11. Diabetes-Med. (2010). from <http://www.diabetes-med.gr>.
12. Dickersin, K. and Y. I. Min (1993). "NIH clinical trials and publication bias." *Online J Curr Clin Trials Doc No* **50**: [4967 words; 53 paragraphs].
13. Dong, G. P., Z. S. Yu, et al. (2007). "IL-18 gene promoter -137C/G and -607C/A polymorphisms in Chinese Han children with type 1 diabetes mellitus." *Int J Immunogenet* **34**(2): 75-9.
14. Egger, M. and G. D. Smith (1997). "Meta-Analysis. Potentials and promise." *BMJ* **315**(7119): 1371-4.
15. ENDO. (2010). "Hellenic Endocrine Society." from <http://www.endo.gr/portal/>.
16. ETDC. (2010). "Tehran University of Medical Sciences." from <http://etdctums.ir/Default.aspx?PageID=80>.
17. Gillespie, K. M., R. Nolsoe, et al. (2005). "Is puberty an accelerator of type 1 diabetes in IL6-174CC females?" *Diabetes* **54**(4): 1245-8.
18. Gu, Y., K. Kuida, et al. (1997). "Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme." *Science* **275**(5297): 206-9.
19. Hopewell, S., S. McDonald, et al. (2007). "Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions." *Cochrane Database Syst Rev*(2): MR000010.
20. Huedo-Medina, T. B., J. Sanchez-Meca, et al. (2006). "Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index?" *Psychol Methods* **11**(2): 193-206.
21. Ide, A., E. Kawasaki, et al. (2003). "Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms in type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease." *Ann N Y Acad Sci* **1005**: 436-9.
22. Ide, A., E. Kawasaki, et al. (2004). "Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes." *J Autoimmun* **22**(1): 73-8.

23. IDF. (2010). "International Diabetes Federation." from <http://www.idf.org/>.
24. Ioannidis, J. P. and T. A. Trikalinos (2005). "Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials." *J Clin Epidemiol* **58**(6): 543-9.
25. Jahromi, M. M., B. A. Millward, et al. (2000). "A polymorphism in the promoter region of the gene for interleukin-6 is associated with susceptibility to type 1 diabetes mellitus." *J Interferon Cytokine Res* **20**(10): 885-8.
26. King, G. and L. Zeng (2002). "Estimating risk and rate levels, ratios and differences in case-control studies." *Stat Med* **21**(10): 1409-27.
27. Kretowski, A., K. Mironczuk, et al. (2002). "Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes." *Diabetes* **51**(11): 3347-9.
28. Kristiansen, O. P. and T. Mandrup-Poulsen (2005). "Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent?" *Diabetes* **54 Suppl 2**: S114-24.
29. Kristiansen, O. P., R. L. Nolsoe, et al. (2003). "Association of a functional 17beta-estradiol sensitive IL6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females." *Hum Mol Genet* **12**(10): 1101-10.
30. Luger, T. A., J. Krutmann, et al. (1989). "IFN-beta 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells." *J Immunol* **143**(4): 1206-9.
31. McCormack, R. M., A. P. Maxwell, et al. (2002). "The IL12B 3' untranslated region DNA polymorphism is not associated with early-onset type 1 diabetes." *Genes Immun* **3**(7): 433-5.
32. McInnes, I. B., J. A. Gracie, et al. (2001). "Interleukin-18: a novel cytokine in inflammatory rheumatic disease." *Arthritis Rheum* **44**(7): 1481-3.
33. Mojtahedi, Z., S. Naeimi, et al. (2006). "Association of IL-18 promoter polymorphisms with predisposition to Type 1 diabetes." *Diabet Med* **23**(3): 235-9.
34. Mysliwiec, M., J. Mysliwska, et al. (2008). "Interleukin 6 -174(G>C) gene polymorphism is related to celiac disease and autoimmune thyroiditis coincidence in diabetes type 1 children." *Diabetes Res Clin Pract* **82**(1): 108-12.
35. Nikolopoylos, G. (2010). "Εισαγωγή στο STATA."
36. Nistico, L., G. Giorgi, et al. (2002). "IL12B polymorphism and type 1 diabetes in the Italian population: a case-control study." *Diabetes* **51**(5): 1649-50.
37. Novota, P., K. Kolostova, et al. (2005). "Interleukin IL-18 gene promoter polymorphisms in adult patients with type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults." *Immunol Lett* **96**(2): 247-51.
38. O'Rourke, K. (2007). "An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results." *J R Soc Med* **100**(12): 579-82.
39. Okamura, H., H. Tsutsui, et al. (1998). "Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity." *Adv Immunol* **70**: 281-312.
40. Pan, Z., T. A. Trikalinos, et al. (2005). "Local literature bias in genetic epidemiology: an empirical evaluation of the Chinese literature." *PLoS Med* **2**(12): e334.
41. Pang, G., L. Couch, et al. (1994). "GM-CSF, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1 and VCAM-1 gene expression and cytokine production in human duodenal fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide, IL-1 alpha and TNF-alpha." *Clin Exp Immunol* **96**(3): 437-43.
42. Papanicolaou, D. A. and A. N. Vgontzas (2000). "Interleukin-6: the endocrine cytokine." *J Clin Endocrinol Metab* **85**(3): 1331-3.

43. Raunio, T., M. Knuutila, et al. (2009). "IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects." J Clin Periodontol **36**(1): 11-7.
44. Robertson, M. J. and J. Ritz (1996). "Interleukin 12: Basic Biology and Potential Applications in Cancer Treatment." Oncologist **1**(1 & 2): 88-97.
45. Settin, A., A. Ismail, et al. (2009). "Gene polymorphisms of TNF-alpha-308 (G/A), IL-10(-1082) (G/A), IL-6(-174) (G/C) and IL-1Ra (VNTR) in Egyptian cases with type 1 diabetes mellitus." Autoimmunity **42**(1): 50-5.
46. Shibatomi, K., H. Ida, et al. (2001). "A novel role for interleukin-18 in human natural killer cell death: high serum levels and low natural killer cell numbers in patients with systemic autoimmune diseases." Arthritis Rheum **44**(4): 884-92.
47. Somers, W., M. Stahl, et al. (1997). "1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling." EMBO J **16**(5): 989-97.
48. Stijnen, T. (2000). "Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting by S-L. Normand, Statistics in Medicine, 18, 321-359 (1999)." Stat Med **19**(5): 759-61.
49. Szeszko, J. S., J. M. Howson, et al. (2006). "Analysis of polymorphisms of the interleukin-18 gene in type 1 diabetes and Hardy-Weinberg equilibrium testing." Diabetes **55**(2): 559-62.
50. Trikalinos, T. A., G. Salanti, et al. (2006). "Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations." Am J Epidemiol **163**(4): 300-9.
51. Ushio, S., M. Namba, et al. (1996). "Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in Escherichia coli, and studies on the biologic activities of the protein." J Immunol **156**(11): 4274-9.
52. Vander, S., Luciano, Tsakopoulos (2001). Φυσιολογία του Ανθρώπου.
53. VOULGARI, A. (2003). "Interleukin 18 and its role in autoimmune diseases."
54. Who. (2008). "Definition of diabetes." from <http://www.who.org>.
55. Wikipedia. (2010). from http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page.
56. Windsor, L., G. Morahan, et al. (2004). "Alleles of the IL12B 3'UTR associate with late onset of type 1 diabetes." Hum Immunol **65**(12): 1432-6.
57. Yang, J. M., S. Nagasaka, et al. (2006). "Interleukin-12p40 gene (IL-12B) polymorphism and Type 1 diabetes mellitus in Japanese: possible role in subjects without having high-risk HLA haplotypes." Diabetes Res Clin Pract **71**(2): 164-9.

6.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Εργασίες συνεδρίων

(Πρακτικά συνεδρίου – Περιλήψεις, Παρουσίαση poster, Παρουσίαση διαφανειών)

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.

Κτιστάκη, Σ., Δήμου, Ν.Α. και Μπάγκος, Π.Γ.

*Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας, Παπασιοπούλου
2-4, Λαμία 35100, e-mail: pbagos@ucg.gr*

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση, έτσι ώστε να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1. Ανακτήσαμε αρχικά ένα σύνολο 113 μελετών από τις οποίες τελικά χρησιμοποιήσαμε τις 16 για τη μετά-ανάλυση και οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για 12095 ασθενείς και 13281 μάρτυρες. Τέσσερις πολυμορφισμοί συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση μας οι: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) και IL12B (3' UTR A-C). Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή του σχετικού κινδύνου. Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρήκαμε μια στατιστικά ασθενή συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 όσον αφορά τον πολυμορφισμό IL18 (C607A), με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του 1.799 (1.101-2.940) μόνο όμως σε πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός IL12B (3' UTR A-C) εμφανίζει ασθενή συσχέτιση 0.797 (0.649-0.980) τόσο σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής όσο και Ασιατικής προέλευσης. Επίσης ασθενής συσχέτιση βρέθηκε και όσον αφορά τον πολυμορφισμό IL18 (G137C) με κίνδυνο της τάξης του 0.849 (0.721-1.000). Σε καμιά από τις περιπτώσεις δεν υπήρχε ένδειξη για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ή στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς, πιθανώς λόγω μικρού δείγματος. Επιπλέον αναλύσεις αναμένεται να γίνουν με ειδικές μεθοδολογίες που θα εξετάζουν την ηλικία στην οποία εμφανίζεται ο διαβήτης τύπου 1. Μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για να συνεισφέρουν στη διερεύνηση της πιθανής πολυγονιδιακής προδιάθεσης της ασθένειας και να ενισχύσουν τα ευρήματά μας.

INTERLEUKIN GENE POLYMORPHISMS AND THEIR ASSOCIATION WITH TYPE 1 DIABETES.

Ktistaki, S., Dimou, N.L. and Bagos, P.G.

*Department of Computer Science and Biomedical Informatics, University of Central Greece,
Papasiopoulou 2-4, Lamia 35100, Greece, e-mail: pbagos@ucg.gr*

We conducted a systematic review and a meta-analysis, in order to investigate the potential association of interleukin gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus. With a comprehensive literature search we retrieved a total of 113 studies, 16 of which were used in our meta-analysis and contained data for 12095 cases and 13281 controls. Four polymorphisms were analyzed: IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) and IL12B (3'UTR A-C). We used the Odds Ratio (OR) as a measure for association. Using random effect methods we found a weak positive association with type 1 diabetes for IL18 (C607A) polymorphism, for populations of Asian origin with an OR 1.799 (1.101-2.940) and for IL12B (3'UTR A-C) polymorphism for populations of European and Asian origin with an OR of 0.797, 95% CI: (0.649-0.980), without any evidence of publication bias or significant statistical heterogeneity. We also found a weak positive association for IL18 (G137C) polymorphism with an OR 0.849 (0.721-1.000). No association was found for all the other interleukin polymorphisms, probably due to small sample size. Additional analyses may require specialized methodology for handling time to event data regarding the age of onset of type 1 diabetes mellitus. Future studies may contribute to the investigation of the potential multifactorial etiology of the disease and reinforce our findings.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.

Κτιστάκη Σ., Δήμου Ν. και Μπάγκος Π.

Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας, Παπασιοπούλου 2-4, Λαμία 35100.

• ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 :

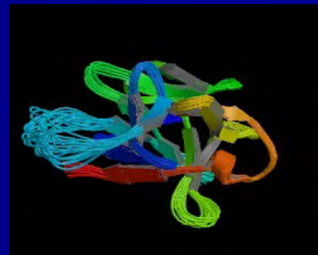
Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, με αποτέλεσμα ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Ο τύπος αυτός αποτελεί την κυριότερη αιτία διαβήτη σε παιδιά, μπορεί όμως να προσβάλλει και τους ενήλικες

• ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ :

Ο όρος «ιντερλευκίνη» είχε σκοπό να ομαδοποιήσει μια κατηγορία κυτοκινών που είναι υπεύθυνες για την επικοινωνία μέσω σημάτων μεταξύ των λευκοκυττάρων.

• ΣΤΟΧΟΣ :

Στόχος μας είναι να διελευκάνουμε τη συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1, διενεργώντας μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.



ΕΙΚΟΝΑ 1 : Δομή ανθρώπινης ιντερλευκίνης 18 (IL-18)

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
- Ανακτήσαμε 113 μελέτες από τις οποίες τελικά χρησιμοποιήσαμε τις 16 για τη μετά-ανάλυση και οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για 12095 ασθενείς και 13281 μάρτυρες.
- Πολυμορφισμοί : IL18 (C607A), IL18 (G137C), IL6 (G174C) και IL12B (3'UTR A-C).
- Υπολογίσαμε :
 - σχετικούς λόγους των συμπληρωματικών πιθανοτήτων
 - διαστήματα εμπιστοσύνης
 - συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης
 - βαθμός ετερογένειας
 - Πραγματοποιήσαμε αθροιστική μετα-ανάλυση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρήκαμε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 όσον αφορά τους πολυμορφισμούς IL18 (C[-607]A) και τον IL12B(3'UTR A1188C)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Τα αποτελέσματα από τη μετά-ανάλυση για τους πολυμορφισμούς στον υποκινητή του γονιδίου της ιντερλευκίνης 18 (C[-607]A, G[-137]C).

IL18C[-607]A					
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	I ²
C allele vs. A allele	Asian	3	1.347	1.028 1.766	30.3%
	Caucasian	4	0.910	0.761 1.089	45.6%
	Overall	7	1.033	0.849 1.256	66.1%
CC genotype vs. other (AA+CA) genotypes	Asian	3	1.383	0.898 2.129	13.8%
	Caucasian	4	0.919	0.809 1.044	0.0%
	Overall	7	0.967	0.776 1.204	35.1%
Other (CC+AC) genotypes vs. AA genotype	Asian	3	1.799	1.101 2.940	34.4%
	Caucasian	4	0.863	0.490 1.521	67.0%
	Overall	7	1.201	0.762 1.893	73.3%
IL18G[-137]C					
G allele vs. C allele	Asian	4	0.809	0.629 1.040	0.0%
	Caucasian	4	0.846	0.664 1.078	66.8%
	Overall	8	0.849	0.721 1.000	43.6%
GG genotype vs. other (CC+GC) genotypes	Asian	4	0.809	0.603 1.084	0.0%
	Caucasian	4	0.801	0.564 1.136	72.1%
	Overall	8	0.821	0.668 1.010	45.0%
Other (GG+GC) genotypes vs. CC genotype	Asian	4	0.616	0.302 1.260	0.0%
	Caucasian	4	0.807	0.534 1.221	35.2%
	Overall	8	0.841	0.646 1.095	9.5%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό στην 3'UTR του γονιδίου της ιντερλευκίνης 12B (A1188C).

IL12B 3'UTR A1188C					
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	I ²
A allele vs. C allele	Asian	1	0.689	0.493 0.962	
	Caucasian	3	0.830	0.644 1.070	62.5%
	Overall	4	0.797	0.649 0.980	53.2%
AA genotype vs. other (CC+CA) genotypes	Asian	1	0.582	0.318 1.063	
	Caucasian	3	0.774	0.604 0.993	44.6%
	Overall	4	0.749	0.602 0.932	31.6%
Other (AA+CA) genotypes vs. CC genotype	Asian	1	0.607	0.359 1.027	
	Caucasian	3	0.896	0.512 1.567	37.1%
	Overall	4	0.789	0.514 1.211	38.6%

• Σε καμία από τις περιπτώσεις δεν υπήρχε ένδειξη για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

• Μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για να συνεισφέρουν στη διερεύνηση της πιθανής πολυγονιδιακής προδιάθεσης της ασθένειας και να ενισχύσουν τα ευρήματά μας.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.

Κτιστάκη Σ., Δήμου Ν. και Μπάγκος Π.

Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, Πανεπιστήμιο Στερεάς Ελλάδας, Παπασιπούλου 2-4, Λαμία 35100, e-mail: pbagos@ucsg.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

➤ Ο **διαβήτης τύπου 1** είναι μια ετερογενής αυτοάνοση νόσος, για την παθογένεια της οποίας έχουν συσχετιστεί τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες.

➤ Δύο πολυμορφισμοί στον υποκινητή του γονιδίου της **ιντερλευκίνης 18** (C[-607]A, G[-137]C) έχει προταθεί ότι προκαλούν διαφοράς στην πρόσδεση μεταγραφικών παραγόντων αλλάζοντας έτσι τη γονιδιακή έκφραση.

➤ Ο πολυμορφισμός **IL6** G[-174]C έχει βρεθεί ότι επηρεάζει την έκφραση του γονιδίου της ιντερλευκίνης 6.

➤ Η αντικατάσταση από αδενίνη σε κυτοσίνη στη θέση +1188 στο γονίδιο **IL12B 3'UTR** έχει συσχετιστεί με μειωμένη έκφραση mRNA της IL12B σε ομόζυγες κутταρικές σειρές.

➤ Στόχος της εργασίας μας είναι να διευκρινίσουμε τη συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1, διεργονώντας μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση για τους πολυμορφισμούς στον υποκινητή του γονιδίου της ιντερλευκίνης 18 (C[-607]A, G[-137]C).

IL18C[-607]A						
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	I ²	
C allele vs. A allele	Asian	3	1.347	1.028	1.766	30.3%
	Caucasian	4	0.910	0.761	1.089	45.6%
	Overall	7	1.033	0.849	1.256	66.1%
CC genotype vs. other (AA+CA) genotypes	Asian	3	1.383	0.898	2.129	13.8%
	Caucasian	4	0.919	0.809	1.044	0.0%
	Overall	7	0.967	0.776	1.204	35.1%
Other (CC+AC) genotypes vs. AA genotype	Asian	3	1.789	1.101	2.940	34.4%
	Caucasian	4	0.863	0.490	1.521	67.0%
	Overall	7	1.201	0.762	1.893	73.3%
IL18G[-137]C						
G allele vs. C allele	Asian	4	0.809	0.629	1.040	0.0%
	Caucasian	4	0.846	0.664	1.078	66.8%
	Overall	8	0.849	0.721	1.000	43.6%
GG genotype vs. other (CC+GC) genotypes	Asian	4	0.809	0.603	1.064	0.0%
	Caucasian	4	0.801	0.564	1.136	72.1%
	Overall	8	0.821	0.668	1.010	45.0%
Other (GG+GC) genotypes vs. CC genotype	Asian	4	0.616	0.302	1.260	0.0%
	Caucasian	4	0.907	0.534	1.221	35.2%
	Overall	8	0.841	0.646	1.095	9.5%

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό στον υποκινητή του γονιδίου της ιντερλευκίνης 6 (G[-174]C).

IL6G[-174]C						
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	I ²	
G allele vs. C allele	Caucasian	5	1.037	0.741	1.452	86.0%
	Overall	5	1.037	0.741	1.452	86.0%
GG genotype vs. other (CC+GC) genotypes	Caucasian	5	1.040	0.673	1.608	78.4%
	Overall	5	1.040	0.673	1.608	78.4%
Other (GG+GC) genotypes vs. CC genotype	Caucasian	5	1.013	0.628	1.632	77.9%
	Overall	5	1.013	0.628	1.632	77.9%

ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

- Mysliwiec, M., et al., *Interleukin 6 -174(G>C) gene polymorphism is related to celiac disease and autoimmune thyroiditis coincidence in diabetes type 1 children*. Diabetes Res Clin Pract, 2008. **82**(1): p. 108-12.
- Dong, G.P., et al., *IL-18 gene promoter -137C/G and -607C/A polymorphisms in Chinese Han children with type 1 diabetes mellitus*. Int J Immunogenet, 2007. **34**(2): p. 75-9.
- Windsor, L., et al., *Alleles of the IL12B 3'UTR associate with late onset of type 1 diabetes*. Hum Immunol, 2004. **65**(12): p. 1432-6.
- Bagos, P.G., *A unification of multivariate methods for meta-analysis of genetic association studies*. Stat Appl Genet Mol Biol, 2008. **7**(1): p. Article31.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

➤ Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-ανάλυση, έτσι ώστε να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων των ιντερλευκινών με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1.

➤ Τέσσερις πολυμορφισμοί συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση μας οι: **IL18** (C[-607]A, G[-137]C), **IL6** (G[-174]C) και **IL12B** (3'UTR A1188C).

➤ Μοντέλα τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση.

➤ Υπολογίσαμε τους σχετικούς λόγους των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio) με τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval) αυτών για να συγκρίνουμε την κατανομή των αλληλομόρφων και γονοτύπων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.

➤ Υπολογίστηκαν ξεχωριστά odds ratio ανάλογα με την φυλετική προέλευση των ατόμων.

➤ Τα συστηματικά σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) αξιολογήθηκε με τις μεθόδους του Egger και του Begg.

➤ Τέλος, υπολογίστηκε ο βαθμός ετερογένειας με τη χρήση της στατιστικής συνάρτησης Q του Cochran και το I².

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό στην 3'UTR του γονιδίου της ιντερλευκίνης 12B (A1188C).

IL12B 3'UTR A1188C						
Contrast	Race	Number of studies	Odds ratio (random effects)	95% Confidence interval	I ²	
A allele vs. C allele	Asian	1	0.689	0.403	0.982	
	Caucasian	3	0.830	0.644	1.070	62.5%
	Overall	4	0.797	0.649	0.980	53.2%
AA genotype vs. other (CC+CA) genotypes	Asian	1	0.582	0.318	1.063	
	Caucasian	3	0.774	0.604	0.993	44.6%
	Overall	4	0.749	0.602	0.932	31.6%
Other (AA+CA) genotypes vs. CC genotype	Asian	1	0.607	0.359	1.027	
	Caucasian	3	0.896	0.512	1.567	37.1%
	Overall	4	0.789	0.514	1.211	38.6%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

➤ Ανακτήσαμε αρχικά ένα σύνολο **113** μελετών από τις οποίες τελικά χρησιμοποιήσαμε τις **16** για τη μετα-ανάλυση και οι οποίες συνοψίζουν πληροφορίες για **12095** ασθενείς και **13281** μαρτύρες.

➤ Χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βρήκαμε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 όσον αφορά τον πολυμορφισμό IL18 (C[-607]A), με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του **1.347** (**95%CI: 1.028, 1.766**) μόνο όμως σε πληθυσμούς Ασιατικής προέλευσης κατά τη σύγκριση του C αλληλομόρφου έναντι του A.

➤ Επιπλέον, ο πολυμορφισμός IL12B (3'UTR A1188C) εμφανίζει αρνητική συσχέτιση (**OR: 0.749, 95%CI: 0.602, 0.932**) κατά τη σύγκριση του AA γονοτύπου έναντι των CC+CA.

➤ Σε καμία από τις περιπτώσεις δεν υπήρχε ένδειξη για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

➤ Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επιπλέον αναλύσεις αναμένεται να γίνουν με ειδικές μεθοδολογίες που θα εξετάζουν το βαθμό ανισοροπίας σύνδεσης των πολυμορφισμών αλλά και εξετάζοντας την ηλικία στην οποία εμφανίζεται ο διαβήτης τύπου 1. Μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για να συνεισφέρουν στη διερεύνηση της πιθανής πολυγονιδιακής προδιάθεσης της ασθένειας και να ενισχύσουν τα ευρήματά μας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

6.1 Άρθρα που απορρίφθηκαν

Αρχικά πραγματοποιήσαμε μια εκτενής αναζήτηση στην βάση δεδομένων της Pubmed του NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) για την εύρεση άρθρων τα οποία μελετούν την συσχέτιση των πολυμορφισμών των ιντερλευκινών με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Από την αναζήτηση αρχικά συγκεντρώσαμε ένα σύνολο 113 μελετών από τις οποίες χρησιμοποιήσαμε τελικά τις 16 για μετά-ανάλυση. Τα άρθρα τα οποία απορρίφθηκαν μετά από έλεγχο και μελέτη των δεδομένων τους παρουσιάζονται στον Πίνακα .

PMID	PMID	PMID	PMID	PMID
19073967	20061784	17130531	15776395	11972887
18759272	20033399	16792673	15660293	11685474
18625033	20015094	16750991	15622443	11197691
18563381	19880748	16720211	15563987	11175794
18556337	19794070	16600178	15504959	11118001
18417424	19783679	16567828	15229381	10714554
18369459	19701549	16551748	15196696	10193189
18311140	19701192	16538488	15060115	10102685
18299186	19621172	16464741	15057267	10049523
18064451	19549859	16380491	14679088	8911996
17989522	19542902	16306335	14679086	7605869
17959356	19523143	16306329	14551599	12070779
17911429	19471255	16301745	12748907	12021134
17676041	19455118	16283237	12719941	19125193
17659059	19447046	16273109	12719374	19116909
17498265	19371230	16258158	12540607	19106270
17462506	19265545	16046318	12424623	12121678
17395754	19201773	16002993	12418458	12086971
17371467	19189134	15793269	12401728	19140096
17217101				

6.2 Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης

Παρακάτω παρουσιάζονται οι εντολές και τα αποτελέσματά τους, όπως φαίνονται στο πρόγραμμα του Stata.

6.2.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)

- Σύγκριση του A αλληλόμορφου έναντι του C.

```
gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0/nob1==0/b0==0/nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0/nob1==0/b0==0/nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong (2007)	0.630	0.446	0.888	13.91
Ide (2004)	0.705	0.488	1.018	13.14
Ide (2003)	1.046	0.645	1.698	9.80
Sub-total				
D+L pooled ES	0.742	0.566	0.973	36.85
Caucasian				
Mojtahedi (2006)	1.149	0.824	1.602	14.33
Novota (2005)	1.734	1.090	2.760	10.29
Kretowski (2002)	0.916	0.681	1.233	15.63
Szeszko (2006)	1.049	0.949	1.158	22.89
Sub-total				
D+L pooled ES	1.099	0.919	1.314	63.15
Overall				
D+L pooled ES	0.969	0.796	1.178	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	2.87	2	0.238	30.3%	0.0174
Caucasian	5.51	3	0.138	45.6%	0.0151
Overall	17.68	6	0.007	66.1%	0.0412

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 2.16	p = 0.031
Caucasian	z = 1.03	p = 0.302
Overall	z = 0.32	p = 0.749

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι βαθμοί ετερογένειας I-squared, Tau-squared και το Q-squared. Επίσης φαίνονται τα αντίστοιχα OR και τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους. Παρατηρώντας το συνολικό OR για τους Ασιάτες το οποίο είναι 0.742 καθώς και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης που είναι (0.566-0.973) συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση καθώς στο συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης για τους Ασιάτες δεν περιέχεται η τιμή 1. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.749 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι αρκετά στατιστικά σημαντικό γιατί δεν είναι κοντά στο 0. Ωστόσο όσον αφορά τους Ασιάτες βλέπουμε από τον έλεγχο σημαντικότητας του OR ότι το p-value είναι 0.031 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα είναι ασθενές στατιστικά σημαντικό. Στον έλεγχο ετερογένειας το τελικό p-value είναι $0.007 < 0.10$ το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Ένα ακόμα αποτέλεσμα που δείχνει ότι υπάρχει ετερογένεια είναι οι δείκτες I^2 και το τ^2 που είναι διάφοροι του μηδενός.

- Σύγκριση του γονότυπου AA έναντι των γονότυπων CC+AC

```
gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong (2007)	0.510	0.278	0.937	16.30
Ide (2004)	0.384	0.191	0.772	14.94
Ide (2003)	0.960	0.441	2.088	13.77
Sub-total				
D+L pooled ES	0.556	0.340	0.909	45.00
Caucasian				
Mojtahedi (2006)	1.073	0.595	1.936	16.58
Novota (2005)	2.346	1.098	5.013	14.02
Kretowski (2002)	0.040	0.002	0.677	2.31
Szeszko (2006)	1.085	0.894	1.317	22.08
Sub-total				
D+L pooled ES	1.158	0.658	2.041	55.00
Overall				
D+L pooled ES	0.832	0.528	1.312	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	3.05	2	0.218	34.4%	0.0651
Caucasian	9.09	3	0.028	67.0%	0.1892
Overall	22.48	6	0.001	73.3%	0.2341

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	Z= 2.34	p = 0.019
Caucasian	Z= 0.51	p = 0.611
Overall	Z= 0.79	p = 0.429

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 0.832 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.528-1.312) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Ωστόσο αν παρατηρήσουμε το συνολικό OR για τους Ασιάτες, παρατηρούμε ότι έχει τιμή 0.556 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.340-0.909) το οποίο μας δείχνει ότι υπάρχει συσχέτιση. Από τον έλεγχο σημαντικότητας του OR βλέπουμε ότι το τελικό p-value για τους Ασιάτες είναι 0.019 το οποίο είναι κοντά στο 0 και μας δείχνει ότι η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντική. Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι παρατηρείται ετερογένεια καθώς το τελικό p-value έχει τιμή 0.001<0.10 ενώ οι δείκτες ετερογένειας έχουν τιμές $I^2=73.3\%$ και $\tau^2=0.2341$.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA

```

gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong (2007)	0.981	0.605	1.589	5.66
Ide (2004)	1.616	0.941	2.777	4.50
Ide (2003)	1.172	0.584	2.350	2.72
Sub-total D+L pooled ES	1.212	0.880	1.669	12.87
Caucasian				
Mojtahedi (2006)	1.205	0.756	1.919	6.07
Novota (2005)	0.915	0.477	1.756	3.10
Kretowski (2002)	1.368	0.913	2.051	8.04
Szeszko (2006)	1.008	0.879	1.157	69.92
Sub-total D+L pooled ES	1.047	0.925	1.183	87.13
Overall D+L pooled ES	1.067	0.951	1.196	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	1.83	2	0.400	0.0%	0.0000
Caucasian	2.48	3	0.479	0.0%	0.0000
Overall	5.02	6	0.541	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z= 1.18	p = 0.238
Caucasian	z= 0.73	p = 0.468
Overall	z= 1.10	p = 0.271

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 1.067 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.951-1.196) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.271 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.541 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες I^2 και το τ^2 που είναι δύο ακόμη μέτρα της ετερογένειας είναι ίσοι με 0, ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση των γονότυπων AA+AC έναντι του γονότυπου CC

```
gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong (2007)	0.549	0.318	0.950	11.85
Ide (2004)	0.801	0.404	1.589	8.37
Ide (2003)	1.281	0.474	3.461	4.41
Sub-total				
D+L pooled ES	0.723	0.470	1.113	24.64
Caucasian				
Mojtahedi (2006)	1.295	0.787	2.131	13.58
Novota (2005)	1.991	0.888	4.464	6.35
Kretowski (2002)	1.081	0.718	1.628	17.56
Szeszko (2006)	1.054	0.915	1.214	37.87
Sub-total				
D+L pooled ES	1.088	0.958	1.236	75.36
Overall				
D+L pooled ES	1.034	0.830	1.288	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	2.32	2	0.314	13.8%	0.0213
Caucasian	2.81	3	0.421	0.0%	0.0000
Overall	9.24	6	0.161	35.1%	0.0279

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z= 1.47	p = 0.141
Caucasian	z= 1.30	p = 0.195
Overall	z= 0.30	p = 0.763

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 1.034 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.830-1.288) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.763 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.161 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 35.1\%$ το $\tau^2 = 0.0279$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια επειδή οι τιμές τους είναι κοντά στο 0.

6.2.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

```
gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong GP (2007)	1.272	0.762	2.123	7.86
Mojtahedi Z (2006)	1.412	0.978	2.038	12.59
Ide A (2004)	1.066	0.604	1.882	6.68
Ide A (2003)	0.823	0.370	1.829	3.73
Sub-total				
D+L pooled ES	1.236	0.962	1.589	30.85
Caucasian				
Boraska V (2006)	0.997	0.685	1.452	12.23
Novota P (2005)	1.315	0.805	2.147	8.41
Kretowski A (2002)	1.600	1.184	2.163	15.90
Szeszko JS (2006)	1.022	0.956	1.092	32.61
Sub-total				
D+L pooled ES	1.181	0.927	1.505	69.15
Overall				
D+L pooled ES	1.178	1.000	1.387	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	1.77	3	0.621	0.0%	0.0000
Caucasian	9.04	3	0.029	66.8%	0.0376
Overall	12.41	7	0.088	43.6%	0.0202

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 1.66	p = 0.098
Caucasian	z = 1.35	p = 0.177
Overall	z = 1.96	p = 0.050

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 1.178 και διάστημα εμπιστοσύνης (1.000-1.387) το οποίο δεν εμπεριέχει το 1 και άρα υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.050 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι <0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.088 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 43.6\%$ το $\tau^2 = 0.0202$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

```

gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong GP (2007)	1.930	0.317	11.745	2.09
Mojtahedi Z (2006)	1.996	0.850	4.688	8.65
Ide A (2004)	0.487	0.044	5.446	1.18
Ide A (2003)	0.474	0.022	10.055	0.74
Sub-total				
D+L pooled ES	1.622	0.794	3.315	12.65
Caucasian				
Boraska V (2006)	0.887	0.363	2.165	7.98
Novota P (2005)	2.407	0.845	6.860	5.94
Kretowski A (2002)	2.167	0.807	5.821	6.61
Szeszko JS (2006)	1.030	0.873	1.216	66.82
Sub-total				
D+L pooled ES	1.239	0.819	1.874	87.35
Overall				
D+L pooled ES	1.189	0.913	1.548	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	1.84	3	0.606	0.0%	0.0000
Caucasian	4.63	3	0.201	35.2%	0.0702
Overall	7.73	7	0.357	9.5%	0.0200

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 1.33	p = 0.185
Caucasian	z = 1.02	p = 0.310
Overall	z = 1.29	p = 0.198

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 1.189 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.913-1.548) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0. το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.198 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες I² =9.5% το τ²=0.0200 ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια επειδή οι τιμές τους είναι κοντά στο 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

```

gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asian				
Dong GP (2007)	1.187	0.660	2.135	4.02
Mojtahedi Z (2006)	1.164	0.722	1.876	5.95
Ide A (2004)	1.208	0.638	2.286	3.42
Ide A (2003)	0.990	0.418	2.347	1.90
Sub-total				
D+L pooled ES	1.157	0.857	1.562	15.29
Caucasian				
Boraska V (2006)	1.069	0.657	1.741	5.72
Novota P (2005)	0.857	0.442	1.658	3.20
Kretowski A (2002)	1.750	1.172	2.612	8.25
Szeszko JS (2006)	1.020	0.936	1.110	67.53
Sub-total				
D+L pooled ES	1.143	0.865	1.511	84.71
Overall				
D+L pooled ES	1.084	0.961	1.222	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.15	3	0.985	0.0%	0.0000
Caucasian	7.03	3	0.071	57.3%	0.0437
Overall	7.61	7	0.368	8.0%	0.0037

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 0.95	p = 0.342
Caucasian	z = 0.94	p = 0.347
Overall	z = 1.31	p = 0.189

Παραπάνω φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.084 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.961-1.222), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.189 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.368 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 8.0\%$ το $\tau^2 = 0.0037$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια επειδή οι τιμές τους είναι κοντά στο 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

```

gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Asian			
Dong GP (2007)	1.257	0.711 2.222	9.40
Mojtahedi Z (2006)	1.416	0.887 2.259	12.27
Ide A (2004)	1.138	0.610 2.121	8.24
Ide A (2003)	0.888	0.378 2.088	4.96
Sub-total			
D+L pooled ES	1.237	0.922 1.659	34.87
Caucasian			
Boraska V (2006)	1.031	0.637 1.667	11.83
Novota P (2005)	1.175	0.611 2.260	7.66
Kretowski A (2002)	2.059	1.366 3.103	14.34
Szeszko JS (2006)	1.027	0.944 1.116	31.29
Sub-total			
D+L pooled ES	1.249	0.880 1.772	65.13
Overall			
D+L pooled ES	1.217	0.990 1.497	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.97	3	0.809	0.0%	0.0000
Caucasian	10.74	3	0.013	72.1%	0.0845
Overall	12.73	7	0.079	45.0%	0.0337

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z= 1.42	p = 0.156
Caucasian	z= 1.24	p = 0.214
Overall	z= 1.87	p = 0.062

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.217 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.990-1.497), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.062 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι ασθενές στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.062 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 45.0\%$ το $\tau^2 = 0.0337$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια επειδή οι τιμές τους δεν είναι κοντά στο 0.

6.2.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

```
gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Mysliwiec M (2008)	1.432	1.072	1.913	25.39
Cooper JD (2007)	0.945	0.905	0.987	31.10
Jahromi MM (2000)	0.538	0.393	0.738	24.52
Settin A (2009)	1.247	0.769	2.023	18.99
Sub-total				
D+L pooled ES	0.964	0.689	1.350	100.00
Overall				
D+L pooled ES	0.964	0.689	1.350	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	21.40	3	0.000	86.0%	0.0943
Overall	21.40	3	0.000	86.0%	0.0943

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.21	p = 0.832
Overall	z = 0.21	p = 0.832

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 0.964 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.689-1.350), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.832 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.000 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 86.0\%$ το $\tau^2 = 0.0943$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια επειδή οι τιμές τους δεν είναι κοντά στο 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

```

gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Mysliwiec M (2008)	1.255	0.793	1.988	27.20
Cooper JD (2007)	0.921	0.852	0.996	36.05
Jahromi MM (2000)	0.446	0.255	0.780	24.29
Settin A (2009)	3.366	1.124	10.077	12.46
Sub-total				
D+L pooled ES	0.988	0.613	1.592	100.00
Overall				
D+L pooled ES	0.988	0.613	1.592	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	13.57	3	0.004	77.9%	0.1628
Overall	13.57	3	0.004	77.9%	0.1628

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.05	p = 0.959
Overall	z = 0.05	p = 0.959

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 0.988 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.613-1.592), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.959 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.004 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 77.9\%$ το $\tau^2 = 0.1628$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

```
gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Mysliwiec M (2008)	1.429	0.949	2.153	24.51
Cooper JD (2007)	0.989	0.930	1.051	43.68
Jahromi MM (2000)	0.793	0.510	1.234	22.84
Settin A (2009)	0.400	0.162	0.987	8.98
Sub-total				
D+L pooled ES	0.949	0.701	1.284	100.00
Overall				
D+L pooled ES	0.949	0.701	1.284	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	7.92	3	0.048	62.1%	0.0537
Overall	7.92	3	0.048	62.1%	0.0537

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z =	0.34	p =	0.735
Overall	z =	0.34	p =	0.735

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 0.949 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.701-1.284), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.735 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.048 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 62.1\%$ το $\tau^2 = 0.0537$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

```
gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight	
Caucasian					
Mysliwiec M (2008)	2.085	1.285	3.381	22.07	
Cooper JD (2007)	0.932	0.874	0.995	30.12	
Raunio T. (2008)	0.972	0.509	1.856	18.17	
Jahromi MM (2000)	0.488	0.311	0.767	22.87	
Settin A (2009)	0.842	0.193	3.677	6.77	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.961	0.622	1.485	100.00	
Overall					
D+L pooled ES	0.961	0.622	1.485	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	18.55	4	0.001	78.4%	0.1626
Overall	18.55	4	0.001	78.4%	0.1626
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method					
Significance test(s) of ES=1					
Caucasian	z = 0.18	p = 0.859			
Overall	z = 0.18	p = 0.859			

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 0.961 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.622-1.485), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.859 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.001 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 78.4\%$ το $\tau^2 = 0.1626$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει ετερογένεια.

6.2.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του A.

```

gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Windsor L (2004)	1.550	1.188	2.023	26.63
Nistico L (2002)	1.098	0.905	1.332	33.71
McCormack RM (2002)	0.995	0.684	1.448	18.48
Sub-total				
D+L pooled ES	1.205	0.934	1.554	78.82
Asian				
Yang JM (2005)	1.452	1.040	2.028	21.18
Sub-total				
D+L pooled ES	1.452	1.040	2.028	21.18
Overall				
D+L pooled ES	1.254	1.021	1.541	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	5.34	2	0.069	62.5%	0.0311
Asian	0.00	0	.	0%	0.0000
Overall	6.41	3	0.093	53.2%	0.0230

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 1.44	p = 0.151
Asian	z = 2.19	p = 0.029
Overall	z = 2.16	p = 0.031

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.254 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (1.021-1.541), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.031 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι <0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.093 το οποίο είναι <0.10 και το οποίο δηλώνει ότι υπάρχει μέτρια ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 53.2\%$ το $\tau^2 = 0.0230$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι υπάρχει μέτρια ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AA+AC

```
gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Windsor L (2004)	1.872	0.898	3.899	22.57
Nistico L (2002)	0.886	0.556	1.412	37.36
McCormack RM (2002)	0.682	0.143	3.259	6.75
Sub-total				
D+L pooled ES	1.116	0.638	1.952	66.67
Asian				
Yang JM (2005)	1.647	0.974	2.785	33.33
Sub-total				
D+L pooled ES	1.647	0.974	2.785	33.33
Overall				
D+L pooled ES	1.267	0.826	1.945	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	3.18	2	0.204	37.1%	0.0940
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	4.89	3	0.180	38.6%	0.0714

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.38	p = 0.700
Asian	z = 1.86	p = 0.063
Overall	z = 1.08	p = 0.279

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.267 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.826-1.945), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.279 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.180 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 38.6\%$ το $\tau^2 = 0.0714$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδικνύει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων AA+CC

```

gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Windsor L (2004)	1.480	1.071	2.045	27.46
Nistico L (2002)	1.255	0.977	1.612	43.37
McCormack RM (2002)	1.062	0.685	1.648	15.50
Sub-total				
D+L pooled ES	1.285	1.072	1.539	86.33
Asian				
Yang JM (2005)	0.915	0.573	1.463	13.67
Sub-total				
D+L pooled ES	0.915	0.573	1.463	13.67
Overall				
D+L pooled ES	1.226	1.027	1.463	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	1.49	2	0.475	0.0%	0.0000
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	3.23	3	0.357	7.2%	0.0025

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 2.72	p = 0.007
Asian	z = 0.37	p = 0.712
Overall	z = 2.25	p = 0.024

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.226 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (1.026-1.463), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.024 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι <0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.357 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 7.2\%$ το $\tau^2 = 0.0025$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια καθώς οι τιμές τους τείνουν προς το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA

```

gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Windsor L (2004)	1.639	1.199	2.239	30.25
Nistico L (2002)	1.206	0.942	1.544	39.29
McCormack RM (2002)	1.027	0.665	1.584	19.20
Sub-total				
D+L pooled ES	1.291	1.007	1.656	88.74
Asian				
Yang JM (2005)	1.719	0.941	3.142	11.26
Sub-total				
D+L pooled ES	1.719	0.941	3.142	11.26
Overall				
D+L pooled ES	1.335	1.073	1.661	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	3.61	2	0.165	44.6%	0.0216
Asian	0.00	0	.	%	0.0000
Overall	4.39	3	0.223	31.6%	0.0157

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 2.01	p = 0.044
Asian	z = 1.76	p = 0.078
Overall	z = 2.59	p = 0.010

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.335 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (1.073-1.661), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.010 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι <0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.223 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 31.6\%$ το $\tau^2 = 0.0157$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

6.2.5 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

```
gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Caucasian			
Gillespie KM (2005 A	1.069	0.904 1.263	76.77
Kristiansen OP (2003	1.096	0.809 1.486	23.23
Sub-total			
D+L pooled ES	1.075	0.928 1.245	100.00
Overall			
D+L pooled ES	1.075	0.928 1.245	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	0.02	1	0.885	0.0%	0.0000
Overall	0.02	1	0.885	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.97	p = 0.333
Overall	z = 0.97	p = 0.333

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.075 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.928-1.245), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.333 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.885 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 0.0\%$ το $\tau^2 = 0.0000$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

```

gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Caucasian			
Gillespie KM (2005 A	1.104	0.814 - 1.498	72.14
Kristiansen OP (2003	1.129	0.691 - 1.845	27.86
Sub-total			
D+L pooled ES	1.111	0.857 - 1.440	100.00
Overall			
D+L pooled ES	1.111	0.857 - 1.440	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	0.01	1	0.939	0.0%	0.0000
Overall	0.01	1	0.939	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.80	p = 0.426
Overall	z = 0.80	p = 0.426

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.111 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.857-1.440), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.426 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.426 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 0.0\%$ το $\tau^2 = 0.0000$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

```

gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Caucasian			
Gillespie KM (2005 A	1.014	0.802 - 1.281	77.30
Kristiansen OP (2003	0.997	0.648 - 1.536	22.70
Sub-total			
D+L pooled ES	1.010	0.822 - 1.240	100.00
Overall			
D+L pooled ES	1.010	0.822 - 1.240	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	0.00	1	0.949	0.0%	0.0000
Overall	0.00	1	0.949	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z= 0.09	p = 0.926
Overall	z= 0.09	p = 0.926

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.010 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.822-1.240), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.926 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.949 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 0.0\%$ το $\tau^2 = 0.0000$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

```

gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Caucasian			
Gillespie KM (2005 A	1.083	0.846 1.387	78.90
Kristiansen OP (2003	1.119	0.693 1.805	21.10
Sub-total			
D+L pooled ES	1.091	0.875 1.359	100.00
Overall			
D+L pooled ES	1.091	0.875 1.359	100.00

Test(s) of heterogeneity:	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	0.01	1	0.907	0.0%	0.0000
Overall	0.01	1	0.907	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.77	p = 0.439
Overall	z = 0.77	p = 0.439

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.091 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.875-1.359), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.439 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.907 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 0.0\%$ το $\tau^2 = 0.0000$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

6.2.6 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του A.

```
gen odsb=log((b1*nob0)/(b0*nob1))
replace odsb=log(((0.5+b1)*(0.5+nob0))/((0.5+b0)*(0.5+nob1))) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
gen stdodsb=sqrt(1/b1+1/nob1+1/b0+1/nob0)
replace stdodsb=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(nob1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(nob0+0.5)) if
b1==0|nob1==0|b0==0|nob0==0
metan odsb stdodsb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Asian			
Yang JM (2005 Jul 6)	0.986	0.645 - 1.509	46.10
Sub-total			
D+L pooled ES	0.986	0.645 - 1.509	46.10
Caucasian			
Windsor L (2004 Dec)	0.624	0.443 - 0.879	53.90
Sub-total			
D+L pooled ES	0.624	0.443 - 0.879	53.90
Overall			
D+L pooled ES	0.771	0.492 - 1.206	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Caucasian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	2.71	1	0.100	63.1%	0.0662

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z= 0.06	p = 0.950
Caucasian	z= 2.70	p = 0.007
Overall	z= 1.14	p = 0.254

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 0.771 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.492-1.206) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Ωστόσο αν παρατηρήσουμε το συνολικό OR για τους Καυκάσιους, παρατηρούμε ότι έχει τιμή 0.624 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.443-0.879) το οποίο μας δείχνει ότι υπάρχει συσχέτιση. Από τον έλεγχο σημαντικότητας του OR βλέπουμε ότι το τελικό p-value για τους Καυκάσιους είναι 0.007 το οποίο είναι κοντά στο 0 και μας δείχνει ότι η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντική. Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι παρατηρείται ετερογένεια καθώς το τελικό p-value έχει τιμή 0.100<0.10 ενώ οι δείκτες ετερογένειας έχουν τιμές $I^2=63,1\%$ και το $\tau^2=0.0662$.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AA+AC

```

gen odsbb=-log((bb0*nobb1)/(bb1*nobb0))
replace odsbb=-log(((0.5+bb0)*(0.5+nobb1))/((0.5+bb1)*(0.5+nobb0))) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
gen stdodsbb=sqrt(1/bb0+1/nobb1+1/bb1+1/nobb0)
replace stdodsbb=sqrt(1/(bb0+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb1+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if
bb0==0|nobb1==0|bb1==0|nobb0==0
metan odsbb stdodsbb, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Asian			
Yang JM (2005 Jul 6)	1.098	0.592 2.038	67.63
Sub-total			
D+L pooled ES	1.098	0.592 2.038	67.63
Caucasian			
Windsor L (2004 Dec)	0.981	0.401 2.395	32.37
Sub-total			
D+L pooled ES	0.981	0.401 2.395	32.37
Overall			
D+L pooled ES	1.059	0.637 1.760	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Caucasian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	0.04	1	0.838	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 0.30	p = 0.766
Caucasian	z = 0.04	p = 0.966
Overall	z = 0.22	p = 0.826

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 1.059 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης εμπεριέχεται το 1 (0.637-1.760), οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.826 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι >0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.838 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 0.0\%$ το $\tau^2 = 0.0000$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων AA+CC

```

gen odsab=-log((ab0*noab1)/(ab1*noab0))
replace odsab=-log(((0.5+ab0)*(0.5+noab1))/((0.5+ab1)*(0.5+noab0))) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
gen stdodsab=sqrt(1/ab0+1/noab1+1/ab1+1/noab0)
replace stdodsab=sqrt(1/(ab0+0.5)+1/(noab1+0.5)+1/(ab1+0.5)+1/(noab0+0.5)) if
ab0==0|noab1==0|ab1==0|noab0==0
metan odsab stdodsab, eform random by(race) label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Asian			
Yang JM (2005 Jul 6)	0.821	0.456 - 1.481	44.34
Sub-total			
D+L pooled ES	0.821	0.456 - 1.481	44.34
Caucasian			
Windsor L (2004 Dec)	0.462	0.294 - 0.726	55.66
Sub-total			
D+L pooled ES	0.462	0.294 - 0.726	55.66
Overall			
D+L pooled ES	0.597	0.341 - 1.044	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Caucasian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	2.30	1	0.129	56.5%	0.0934

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 0.65	p = 0.513
Caucasian	z = 3.35	p = 0.001
Overall	z = 1.81	p = 0.070

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι δείκτες ετερογένειας, τα OR και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Το τελικό OR έχει τιμή 0.597 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.341-1.044) το οποίο εμπεριέχει το 1 και άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Ωστόσο αν παρατηρήσουμε το συνολικό OR για τους Καυκάσιους, παρατηρούμε ότι έχει τιμή 0.462 και διάστημα εμπιστοσύνης (0.294-0.726) το οποίο μας δείχνει ότι υπάρχει συσχέτιση. Από τον έλεγχο σημαντικότητας του OR βλέπουμε ότι το τελικό p-value για τους Καυκάσιους είναι 0.001 το οποίο είναι κοντά στο 0 και μας δείχνει ότι η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντική. Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι παρατηρείται ετερογένεια καθώς το τελικό p-value έχει τιμή 0.129 ενώ οι δείκτες ετερογένειας έχουν τιμές $I^2=56.5\%$ και το $\tau^2=0.0934$.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA

```
gen odsbbab=-log((aa1*noaa0)/(aa0*noaa1))
replace odsbbab=-log(((0.5+aa1)*(0.5+noaa0))/((0.5+aa0)*(0.5+noaa1))) if
aa1==0|noaa0==0|aa0==0|noaa1==0
gen stdodsbbab=sqrt(1/aa0+1/noaa1+1/aa1+1/noaa0)
replace stdodsbbab=sqrt(1/(aa0+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa1+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if
aa0==0|noaa1==0|aa1==0|noaa0==0
metan odsbbab stdodsbbab, eform random by(race)label(namevar=auth,yearvar=date)
xlab(0.1,1,3)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Asian			
Yang JM (2005 Jul 6)	0.800	0.348 1.839	27.85
Sub-total			
D+L pooled ES	0.800	0.348 1.839	27.85
Caucasian			
Windsor L (2004 Dec)	0.469	0.298 0.738	72.15
Sub-total			
D+L pooled ES	0.469	0.298 0.738	72.15
Overall			
D+L pooled ES	0.544	0.340 0.870	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	.%	0.0000
Caucasian	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	1.22	1	0.269	18.1%	0.0259

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Asian	z = 0.53	p = 0.599
Caucasian	z = 3.27	p = 0.001
Overall	z = 2.54	p = 0.011

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα OR, τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους και το τεστ της ετερογένειας. Το τελικό OR έχει τιμή 0.544 και στο τελικό διάστημα εμπιστοσύνης δεν εμπεριέχεται το 1 (0.340-0.870), οπότε συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση. Επίσης βλέπουμε από το έλεγχο σημαντικότητας του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης δηλαδή του OR, ότι το τελικό P-value έχει τιμή 0.011 το οποίο μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα που προέκυψε είναι στατιστικά σημαντικό γιατί είναι <0.05. Επιπλέον στον έλεγχο ετερογένειας, το τελικό P-value έχει τιμή 0.269 το οποίο είναι >0.10 και το οποίο δηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια. Επιπλέον οι δείκτες $I^2 = 18.1\%$ το $\tau^2 = 0.0259$ ένα ακόμη αποτέλεσμα που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ετερογένεια.

6.3 Αποτελέσματα για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. (publication bias)

Χρησιμοποιήσαμε τον έλεγχο του Begg και του Egger.

6.3.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)

- Σύγκριση του A αλληλόμορφου έναντι του C.

metabias odsb stdodsb, gr(b)

metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

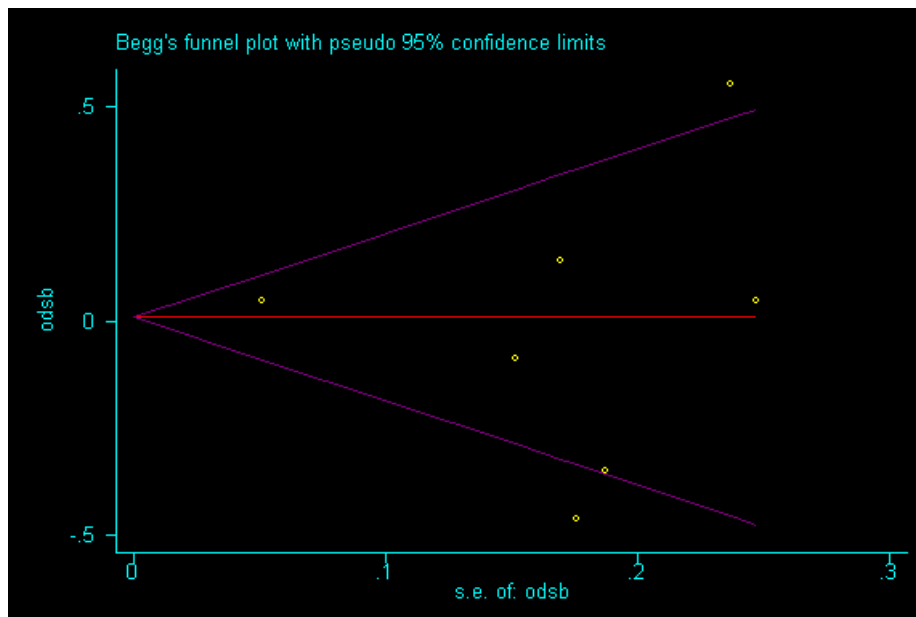
Begg's Test

```
adj. Kendall's Score (P-0) = -1
Std. Dev. of Score = 6.66
Number of Studies = 7
z = -0.15
Pr > |z| = 0.881
z = 0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| = 1.000 (continuity corrected)
```

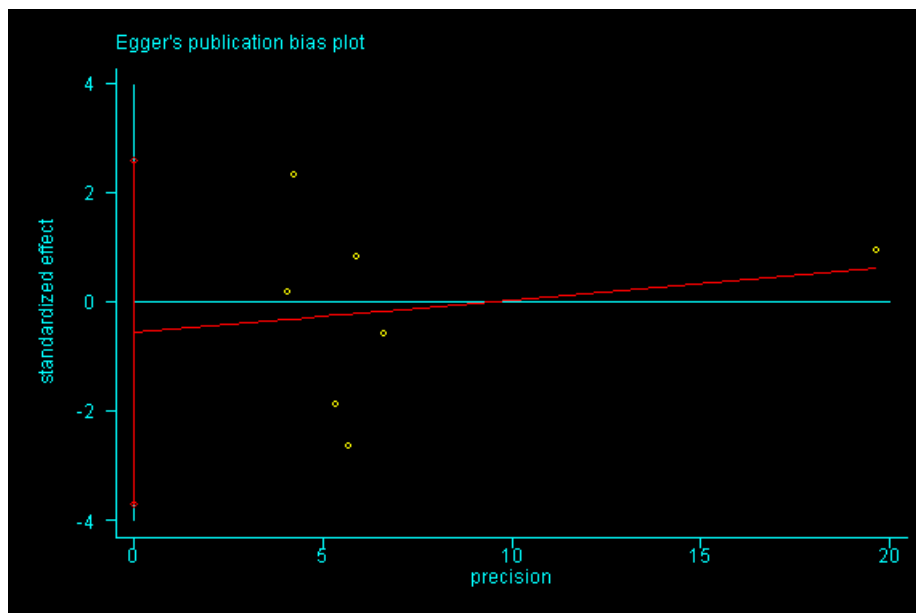
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0602126	.1364836	0.44	0.678	-.2906298 .411055
bias	-.5595772	1.221911	-0.46	0.666	-3.700598 2.581444

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.881 ενώ για το test του Eggers είναι 0.666. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου AA έναντι των γονότυπων CC+AC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)
metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

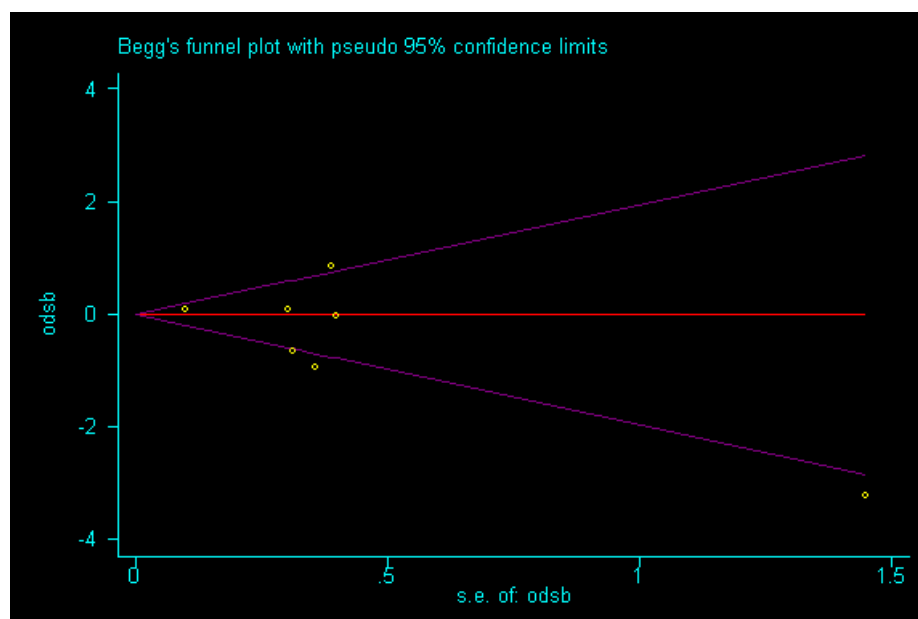
```

adj. Kendall's Score (P=0) =      -7
  Std. Dev. of Score =      6.66
  Number of Studies =         7
      Z =      -1.05
  Pr > |Z| =      0.293
      Z =      0.90 (continuity corrected)
  Pr > |Z| =      0.368 (continuity corrected)
  
```

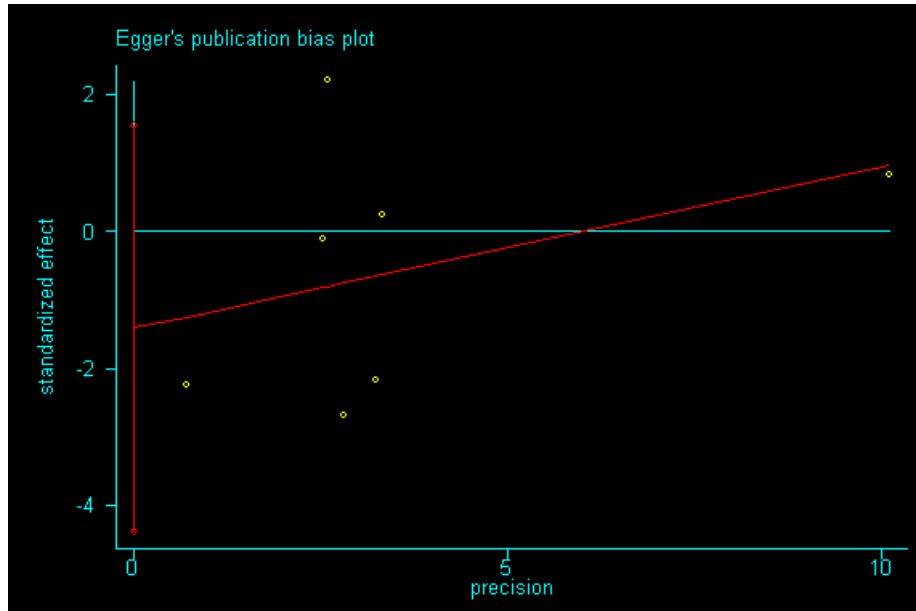
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.2345753	.2539213	0.92	0.398	-.4181502 .8873007
bias	-1.407805	1.154977	-1.22	0.277	-4.376769 1.561159

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.293 ενώ για το test του Eggers είναι 0.277. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες βρίσκονται κάτω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA

metabias odsab stdodsab, gr(b)
metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P=0) =      1
Std. Dev. of Score =      6.66
Number of Studies =      7
z =      0.15
Pr > |z| =      0.881
z =      0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

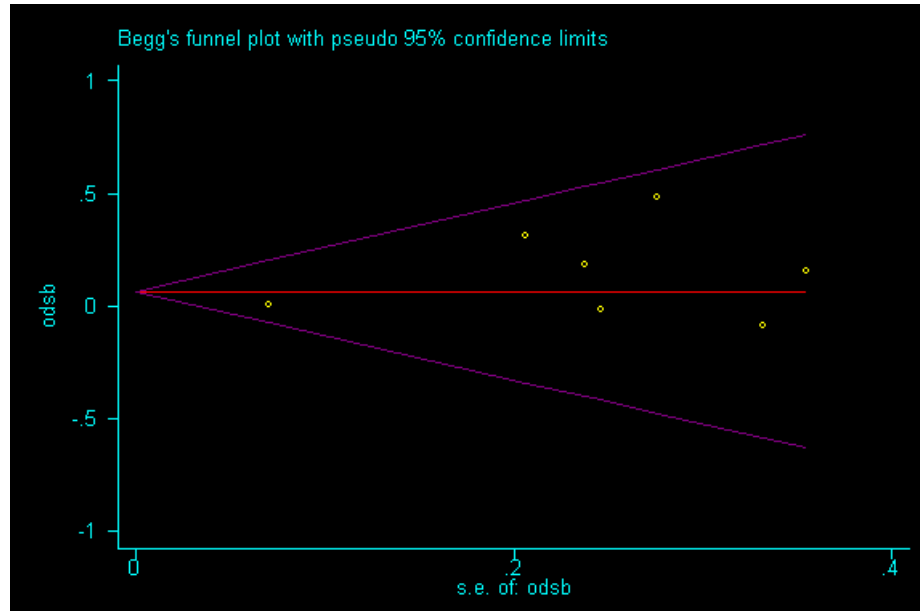
```

Egger's test

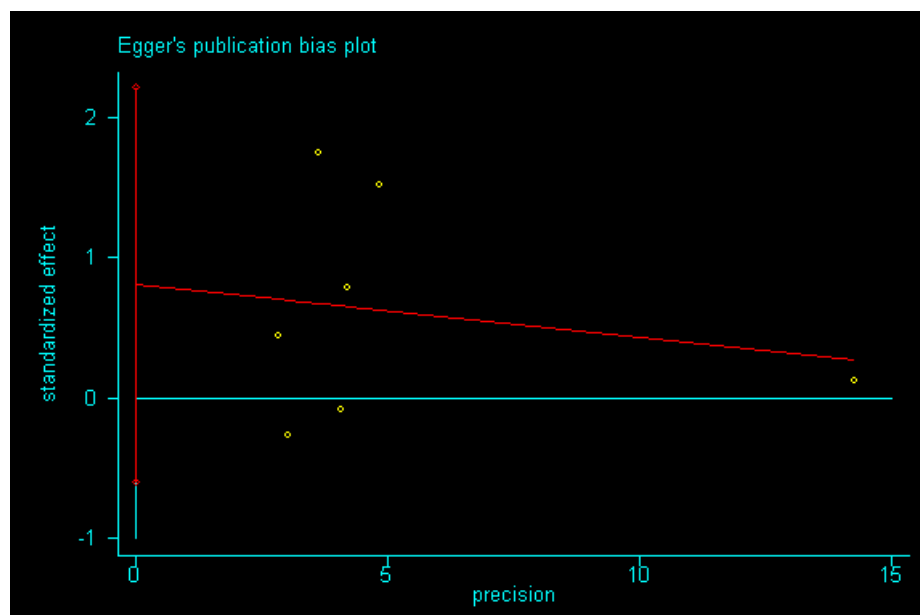
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.0370387	.0846486	-0.44	0.680	-.254635 .1805576
bias	.8035236	.5463978	1.47	0.201	-.6010367 2.208084

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.881 ενώ για το test του Eggers είναι

0.201. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων AA+AC έναντι του γονότυπου CC

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

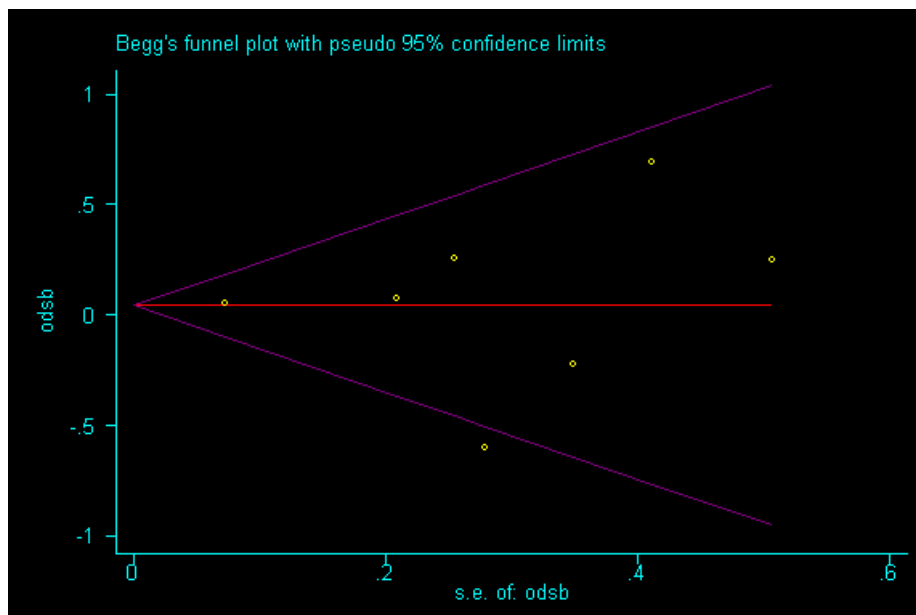
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      3
  Std. Dev. of Score =      6.66
  Number of Studies =      7
          z =      0.45
  Pr > |z| =      0.652
          z =      0.30 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      0.764 (continuity corrected)
  
```

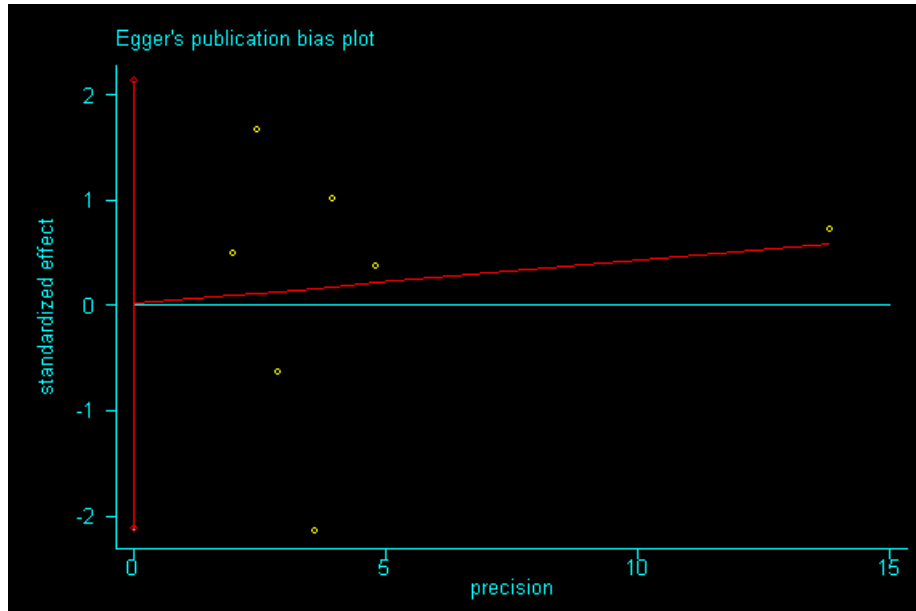
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.041651	.1352536	0.31	0.771	-.3060294 .3893315
bias	.0150947	.8247048	0.02	0.986	-2.104876 2.135066

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.652 ενώ για το test του Eggers είναι 0.986. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

6.3.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

metabias odsb stdodsb, gr(b)

metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

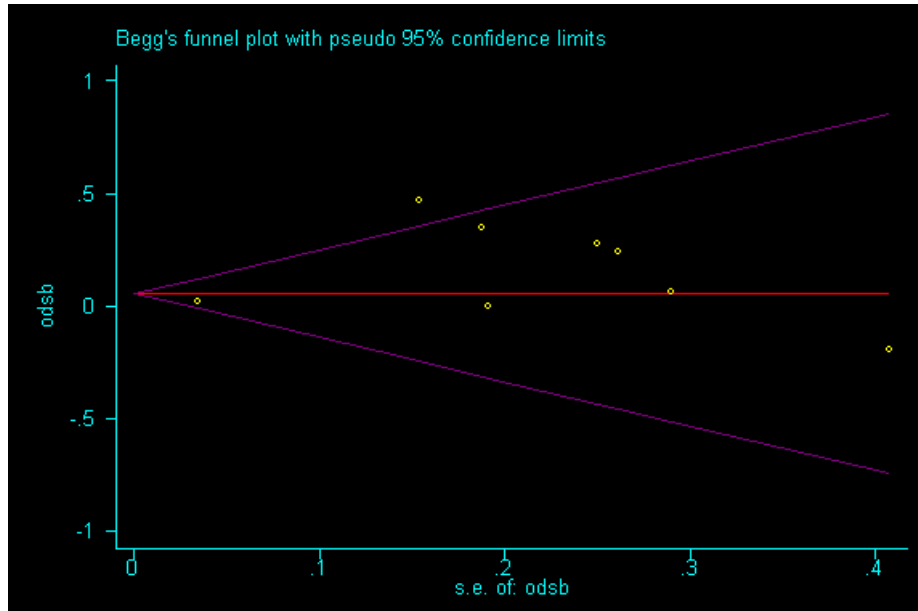
adj. Kendall's Score (P=0) =      -8
Std. Dev. of Score =          8.08
Number of Studies =           8
      z =          -0.99
Pr > |z| =          0.322
      z =           0.87 (continuity corrected)
Pr > |z| =          0.386 (continuity corrected)
  
```

Egger's test

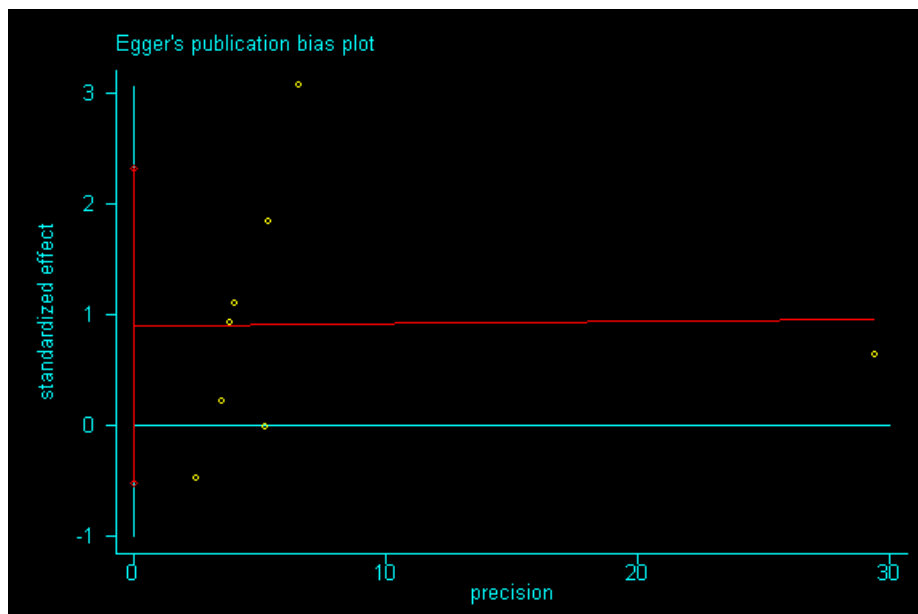
	Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope		.0018857	.0514391	0.04	0.972	-.1239812 .1277526
bias		.8959269	.5783913	1.55	0.172	-.5193458 2.311199

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.322 ενώ για το test του Eggers είναι

0.172. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)
metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

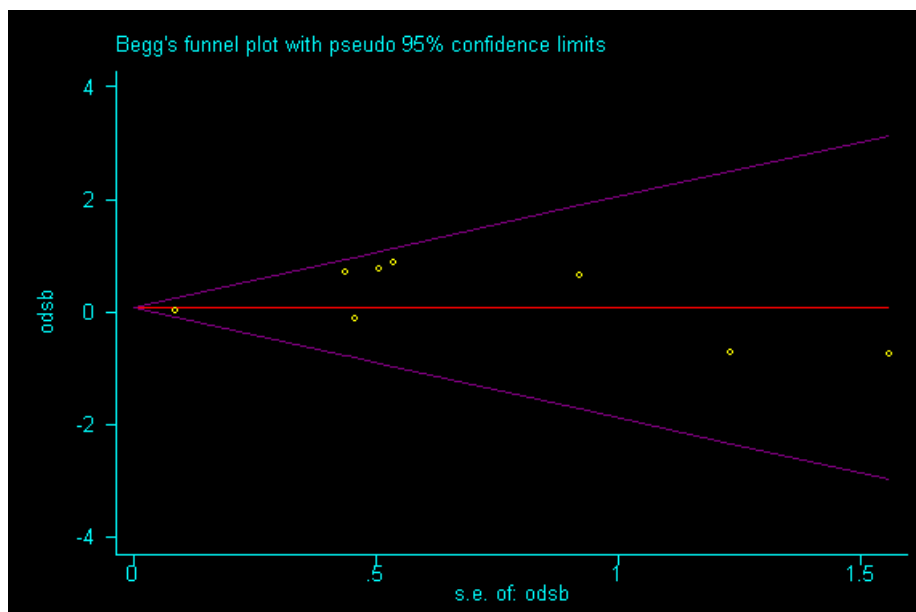
```

adj. Kendall's Score (P=0) =      -2
  Std. Dev. of Score =      8.08
  Number of Studies =         8
          z =      -0.25
  Pr > |z| =      0.805
          z =      0.12 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      0.902 (continuity corrected)
  
```

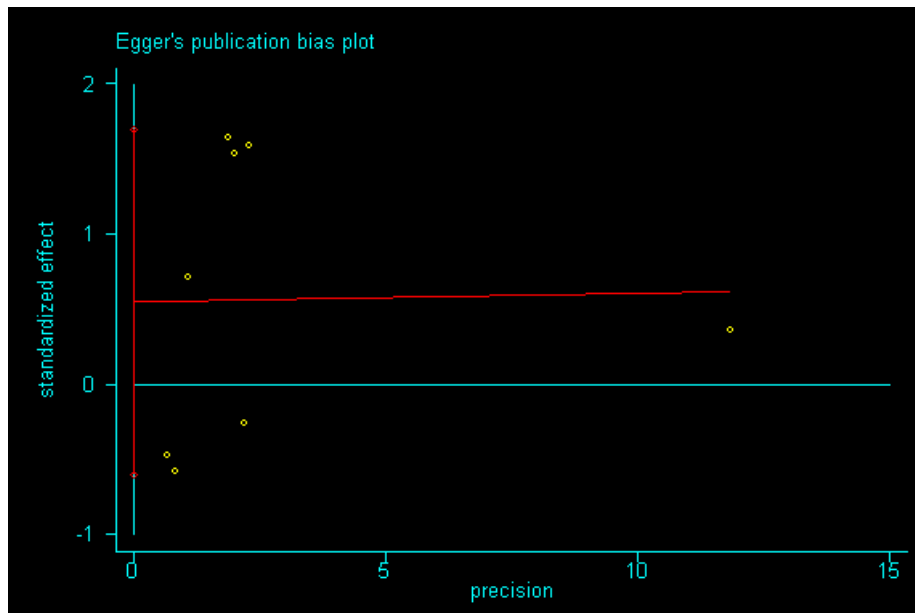
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0059608	.1050074	0.06	0.957	-.250983 .2629046
bias	.5463551	.4694437	1.16	0.289	-.6023322 1.695042

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.805 ενώ για το test του Eggers είναι 0.289. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG
 metabias odsab stdodsab, gr(b)
 metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

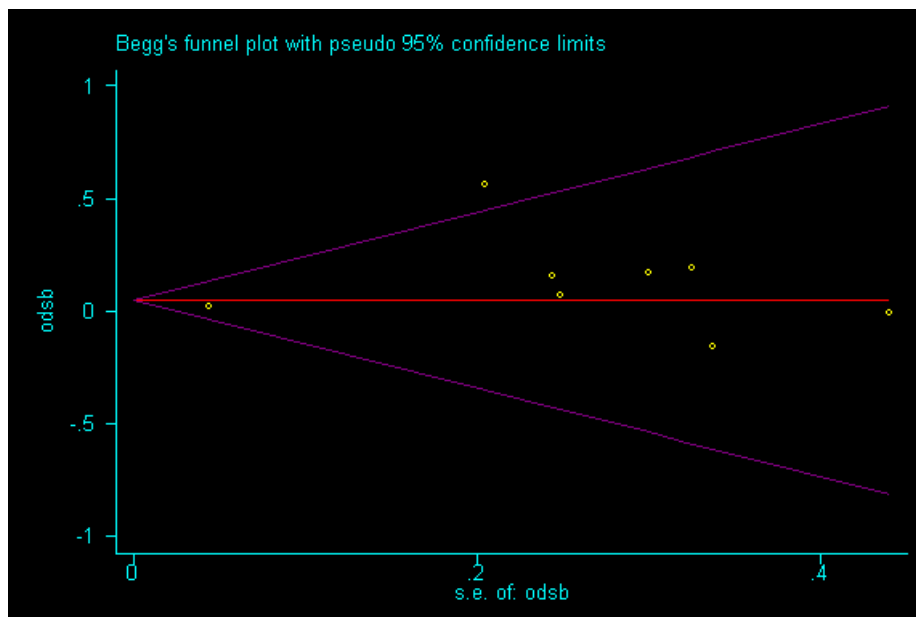
```

adj. Kendall's Score (P-Q) =      -4
Std. Dev. of Score =           8.08
Number of Studies =             8
z =                             -0.49
Pr > |z| =                       0.621
z =                             0.37 (continuity corrected)
Pr > |z| =                       0.711 (continuity corrected)
    
```

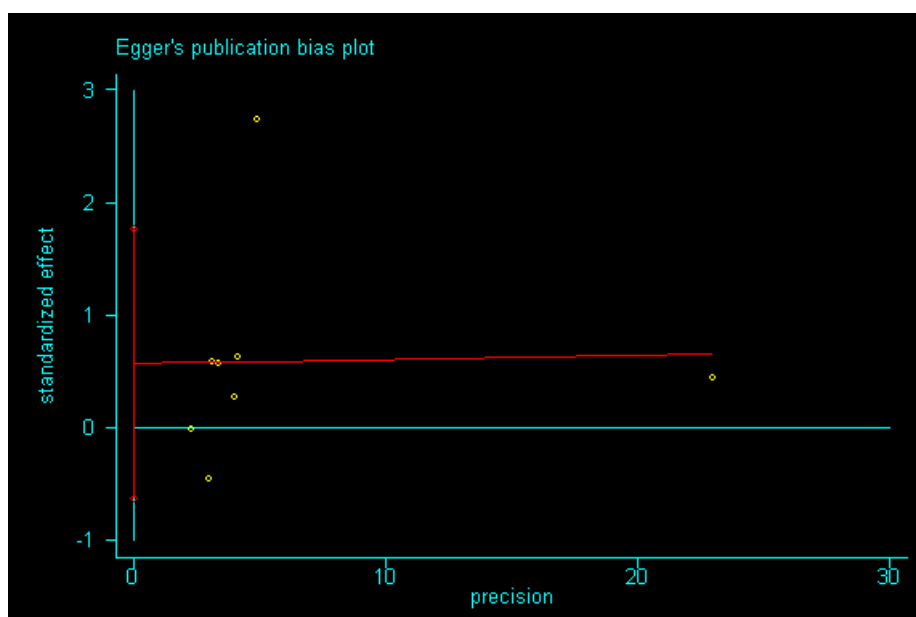
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0038987	.0554436	0.07	0.946	-.131767 .1395643
bias	.5700446	.488199	1.17	0.287	-.6245354 1.764625

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.621 ενώ για το test του Eggers είναι 0.287. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

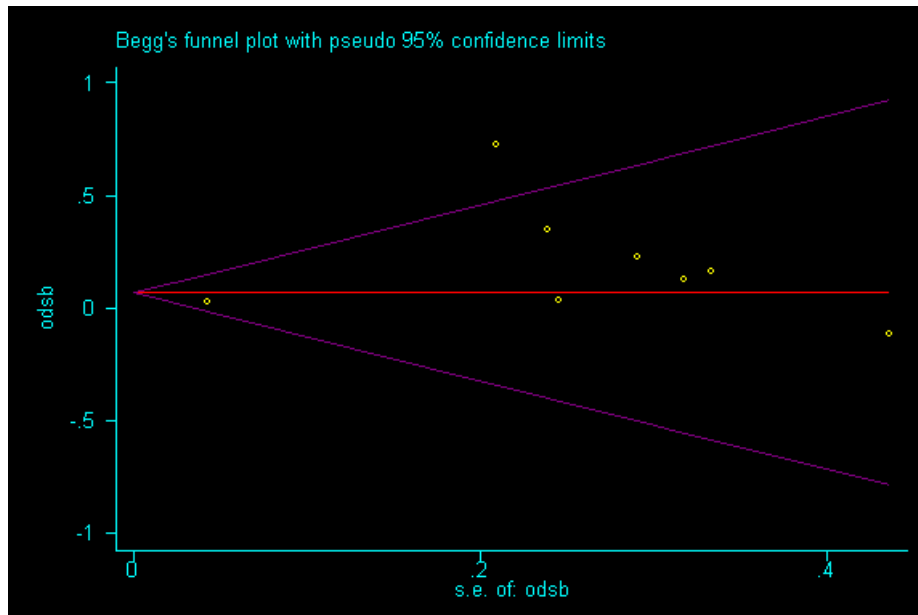
adj. Kendall's Score (P=0) =      -6
  Std. Dev. of Score =          8.08
  Number of Studies =           8
      Z =          -0.74
Pr > |Z| =          0.458
      Z =          0.62 (continuity corrected)
Pr > |Z| =          0.536 (continuity corrected)

```

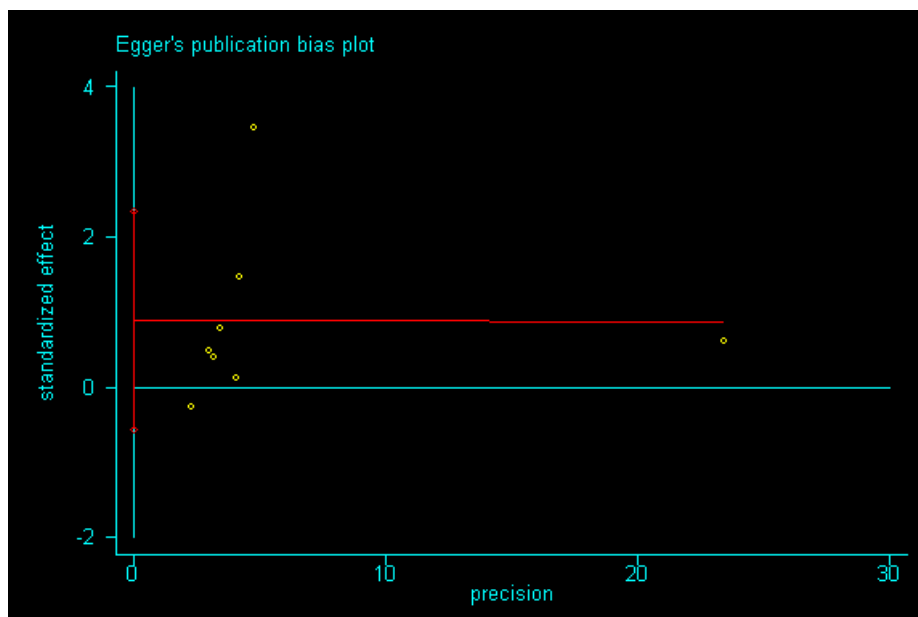
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.0007009	.0666314	-0.01	0.992	-.163742	.1623402
bias	.886396	.596784	1.49	0.188	-.5738819	2.346674

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.458 ενώ για το test του Eggers είναι 0.188. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

6.3.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

metabias odsb stdodsb, gr(b)
metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

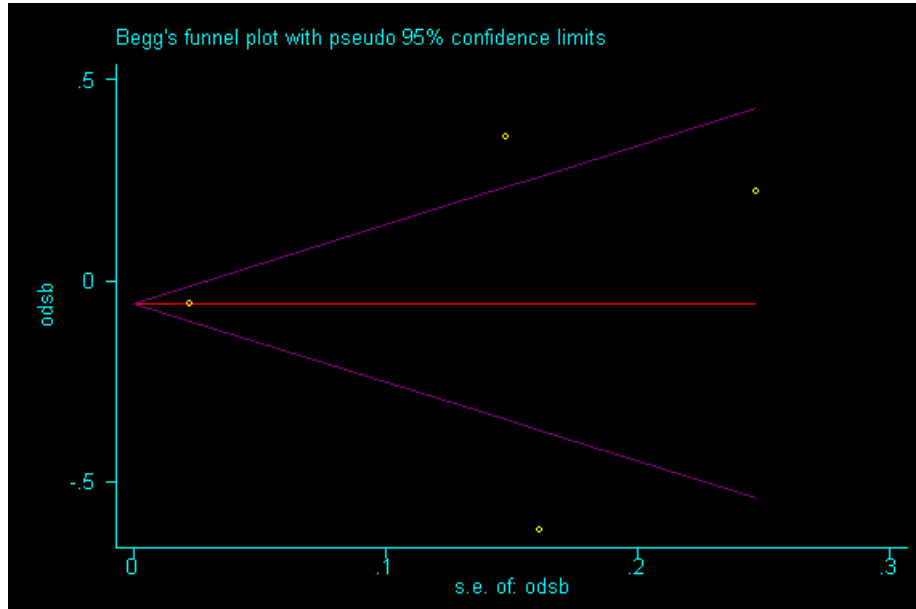
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      0
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =         4
      z =      0.00
  Pr > |z| =      1.000
      z =     -0.34 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)
  
```

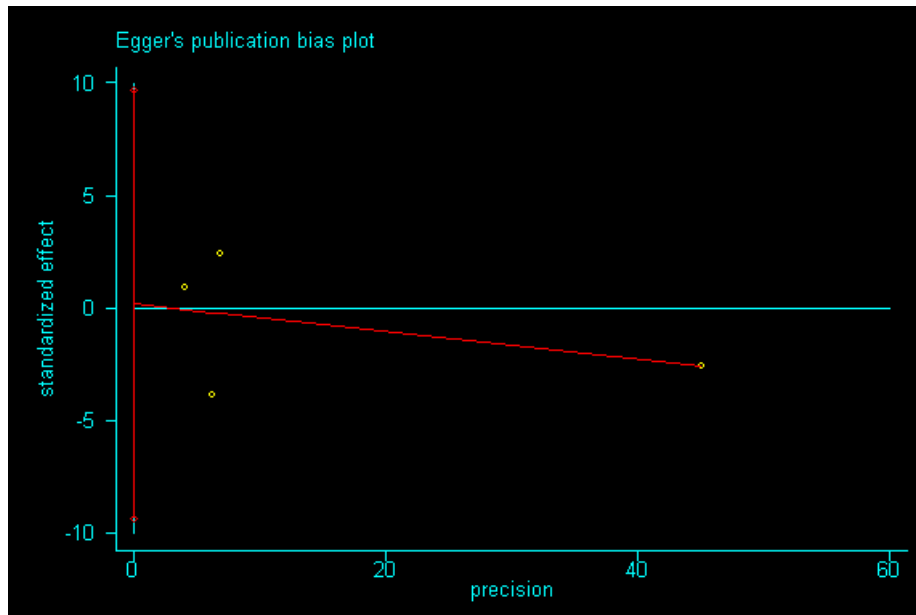
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.0608753	.0955117	-0.64	0.589	-.4718289 .3500783
bias	.1766857	2.206277	0.08	0.943	-9.316159 9.66953

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 1.000 ενώ για το test του Eggers είναι 0.943. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες βρίσκονται κάτω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)
metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

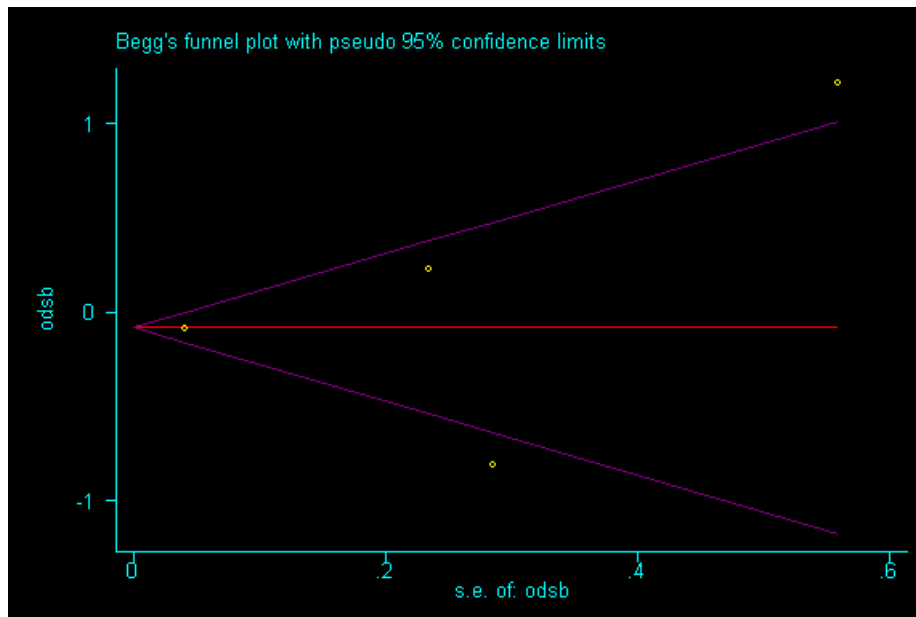
adj. Kendall's Score (P-0) =      2
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =      4
      Z =      0.68
  Pr > |Z| =      0.497
      Z =      0.34 (continuity corrected)
  Pr > |Z| =      0.734 (continuity corrected)

```

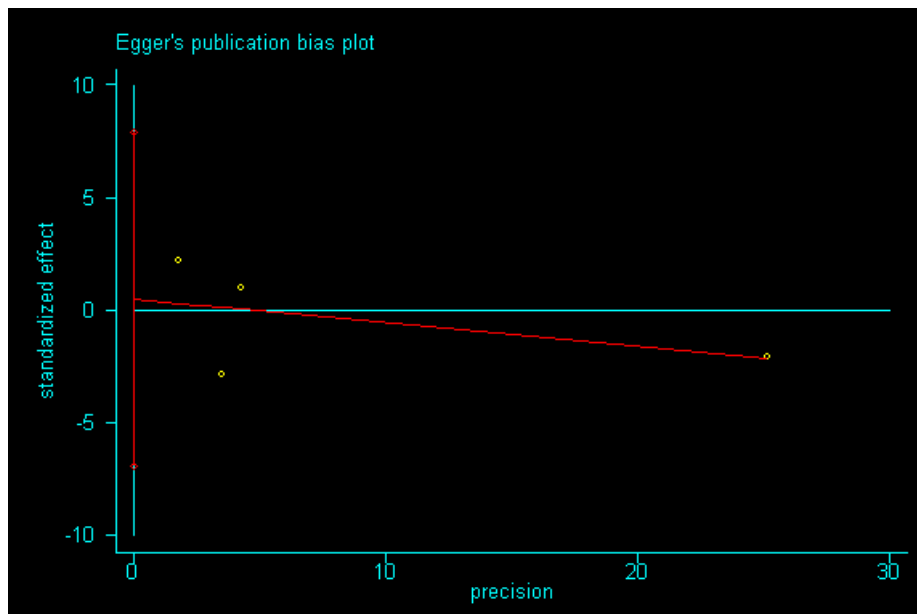
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.1053715	.1336829	-0.79	0.513	-.6805625 .4698196
bias	.476887	1.726767	0.28	0.808	-6.952792 7.906566

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.497 ενώ για το test του Eggers είναι 0.808. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες βρίσκονται κάτω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

metabias odsab stdodsab, gr(b)
 metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

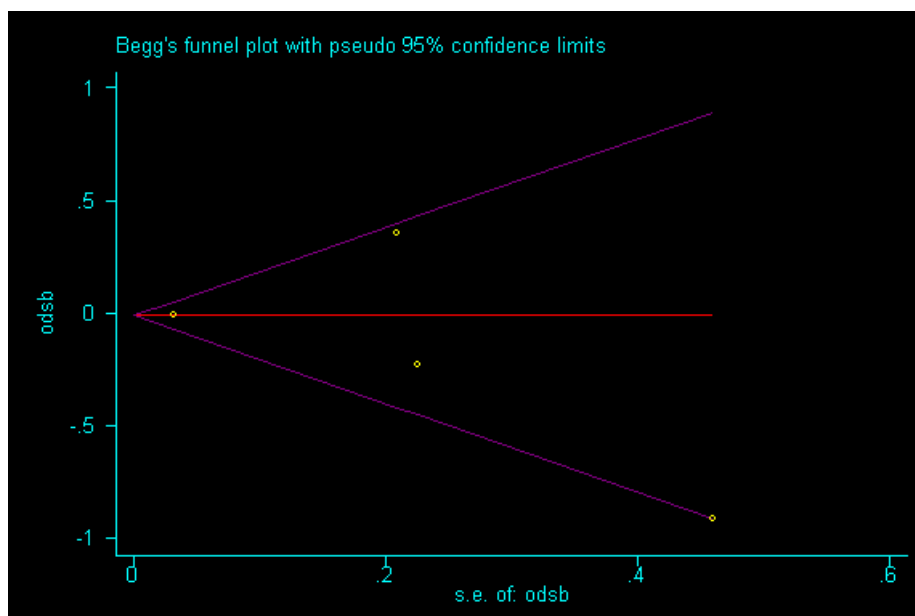
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      -4
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =         4
      Z =      -1.36
  Pr > |Z| =      0.174
      Z =      1.02 (continuity corrected)
  Pr > |Z| =      0.308 (continuity corrected)
  
```

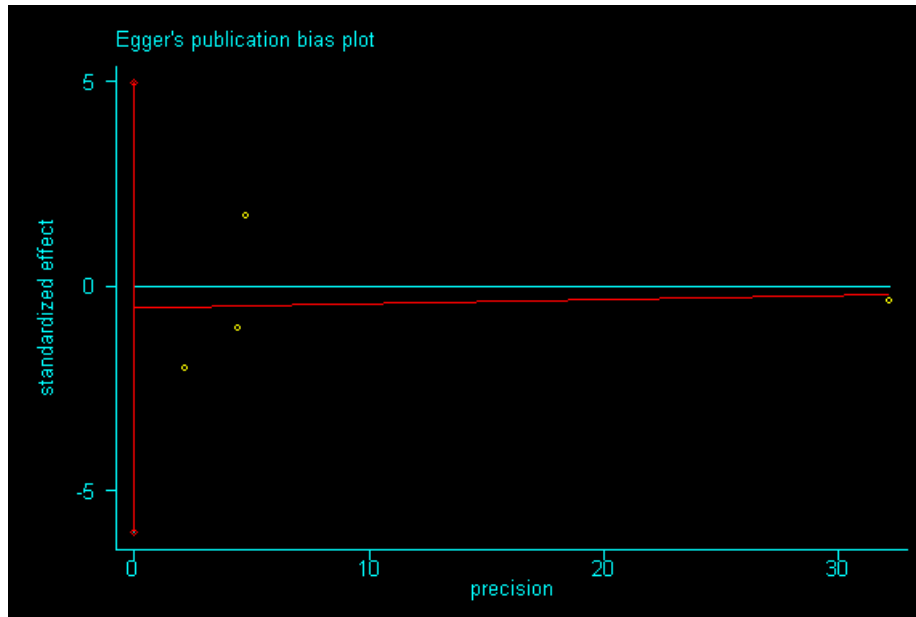
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0096446	.0775304	0.12	0.912	-.3239419 .343231
bias	-.5213044	1.275298	-0.41	0.722	-6.008467 4.965858

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.174 ενώ για το test του Eggers είναι 0.722. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες βρίσκονται κάτω από το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P=0) =      2
Std. Dev. of Score =      4.08
Number of Studies =      5
      z =      0.49
Pr > |z| =      0.624
      z =      0.24 (continuity corrected)
Pr > |z| =      0.806 (continuity corrected)

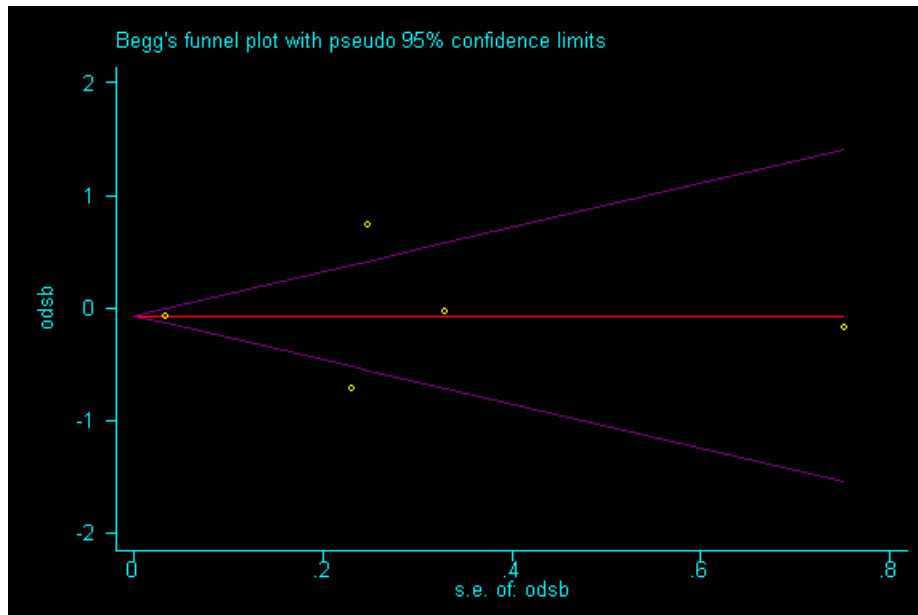
```

Egger's test

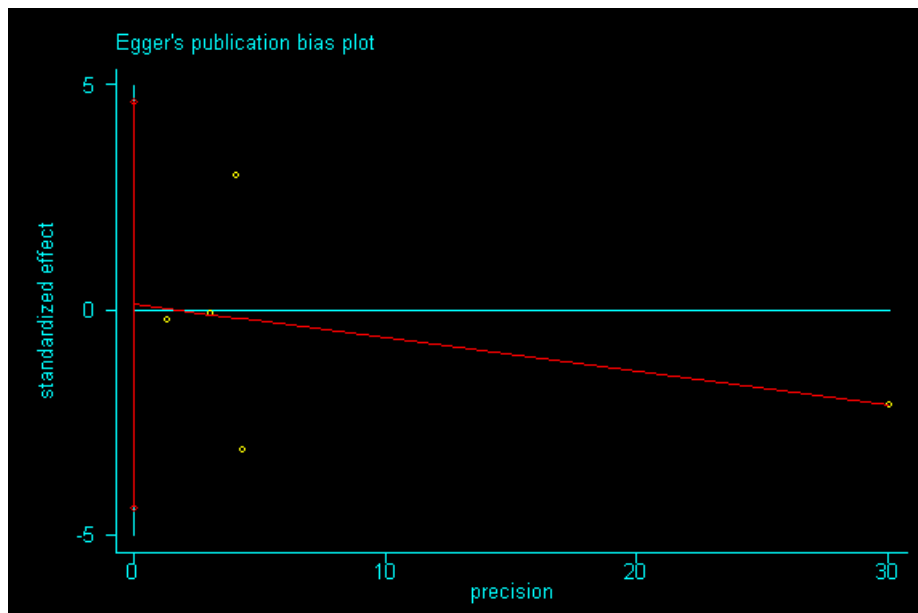
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.0743638	.10274	-0.72	0.522	-.4013282	.2526006
bias	.1272442	1.41698	0.09	0.934	-4.382218	4.636707

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.624 ενώ για το test του Eggers είναι 0.934. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει

συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες βρίσκονται κάτω από το 0.

6.3.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του A.

metabias odsb stdodsb, gr(b)

metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

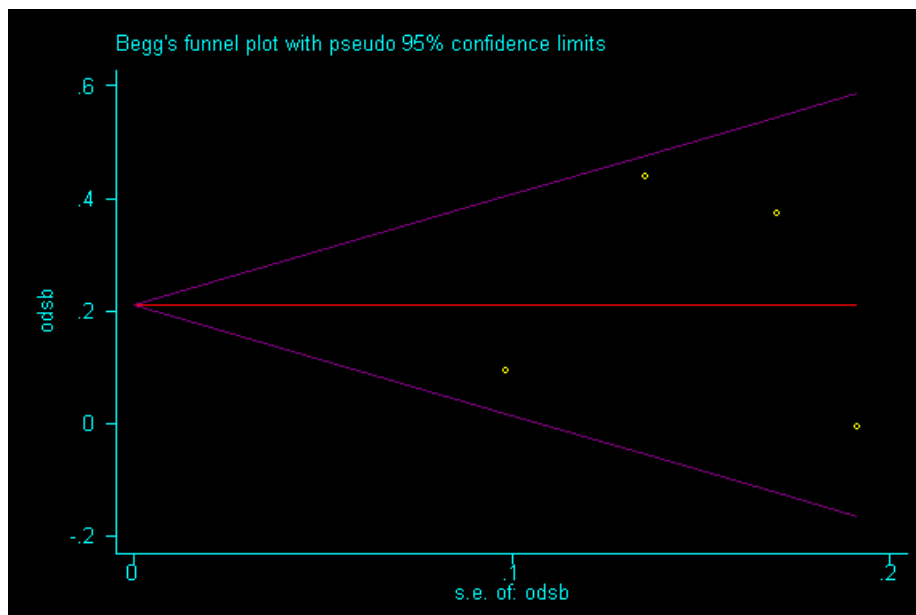
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      0
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =      4
      Z =      0.00
  Pr > |Z| =      1.000
      Z =     -0.34 (continuity corrected)
  Pr > |Z| =      1.000 (continuity corrected)
  
```

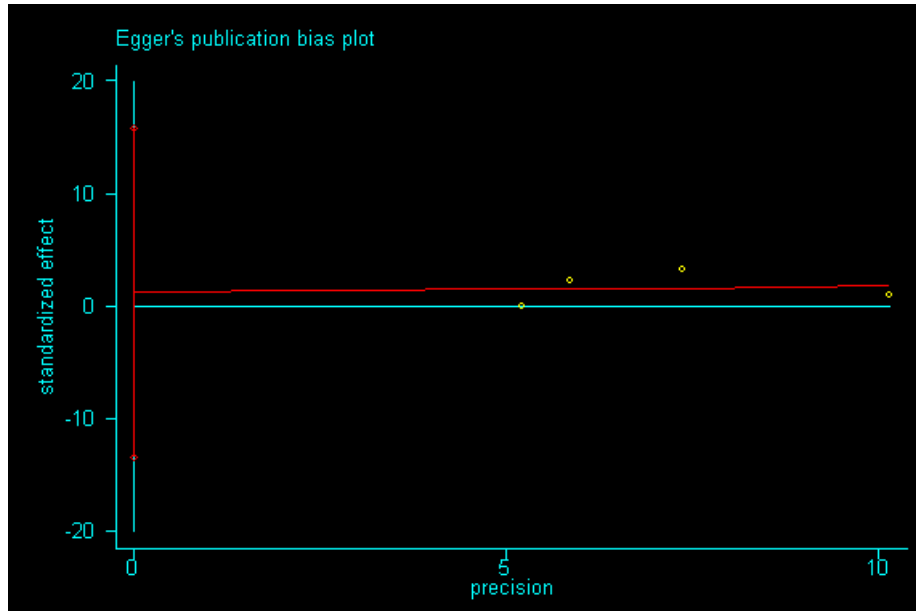
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0544169	.4574756	0.12	0.916	-1.913942 2.022775
bias	1.197049	3.386284	0.35	0.757	-13.37296 15.76705

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 1.000 ενώ για το test του Eggers είναι 0.757. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AA+AC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)
metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

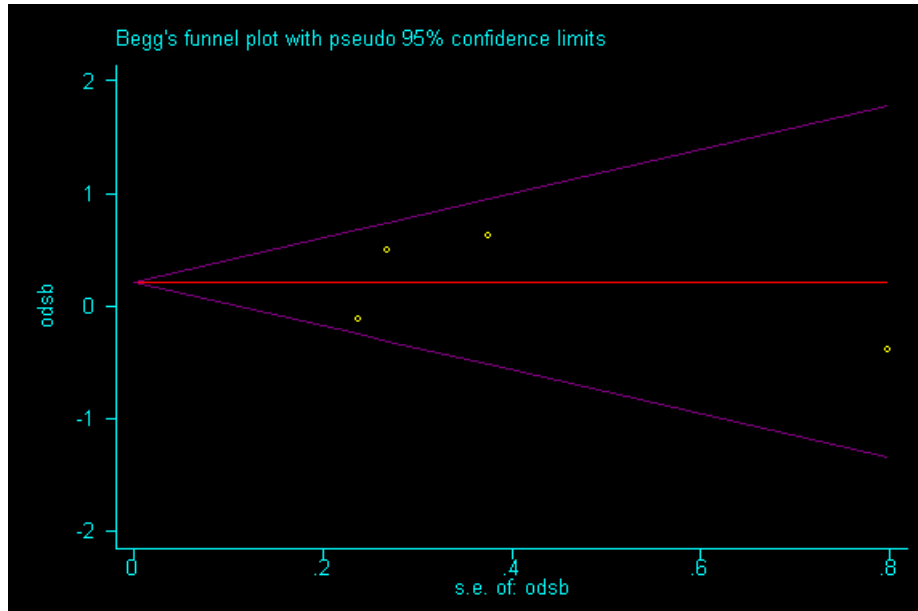
adj. Kendall's Score (P=0) =      0
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =         4
      z =      0.00
  Pr > |z| =     1.000
      z =     -0.34 (continuity corrected)
  Pr > |z| =     1.000 (continuity corrected)
  
```

Egger's test

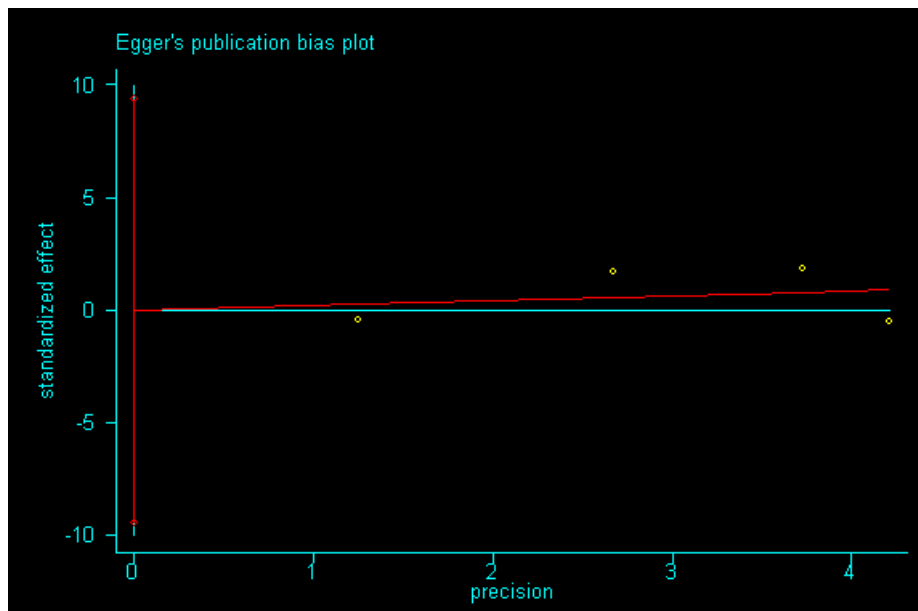
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.216395	.6888785	0.31	0.783	-2.74761	3.1804
bias	-.0053758	2.187474	-0.00	0.998	-9.417317	9.406565

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 1.000 ενώ για το test του Eggers είναι

0.988. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων AA+CC

metabias odsab stdodsab, gr(b)

metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

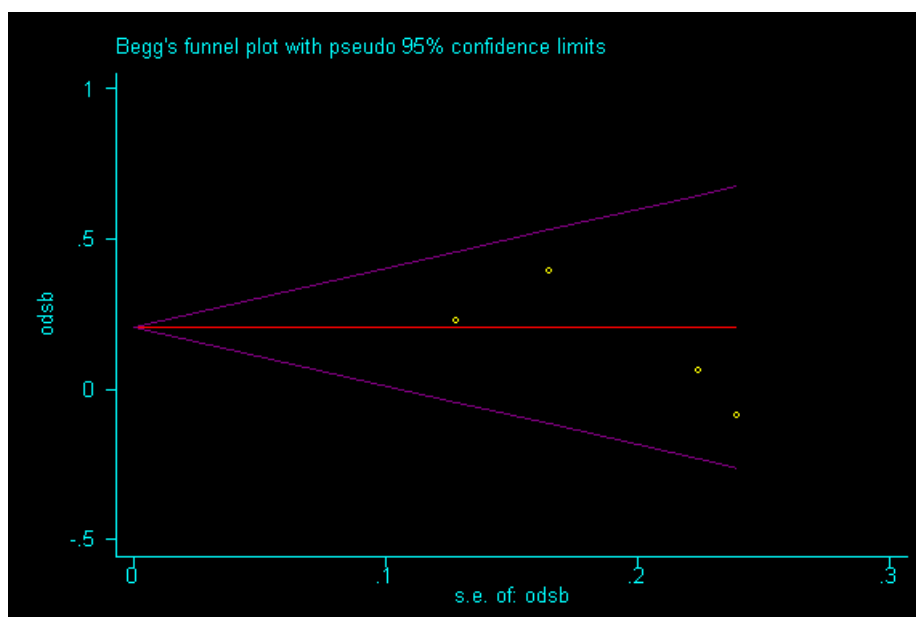
```

adj. Kendall's Score (P=0) =      -4
  Std. Dev. of Score =      2.94
  Number of Studies =         4
      Z =      -1.36
  Pr > |Z| =      0.174
      Z =      1.02 (continuity corrected)
  Pr > |Z| =      0.308 (continuity corrected)
  
```

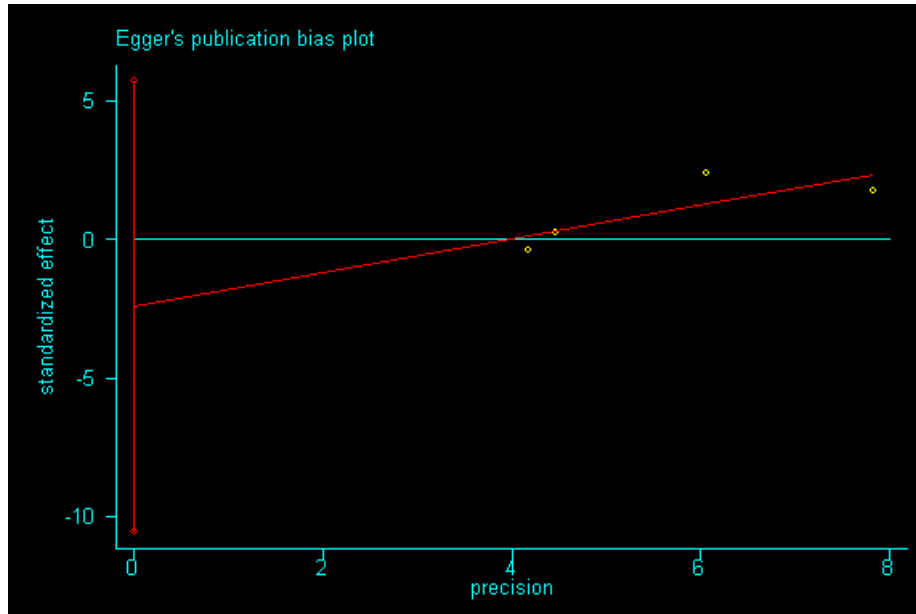
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.6062193	.324835	1.87	0.203	-.7914328	2.003871
bias	-2.400507	1.889582	-1.27	0.332	-10.53072	5.729708

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 0.174 ενώ για το test του Eggers είναι 0.332. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

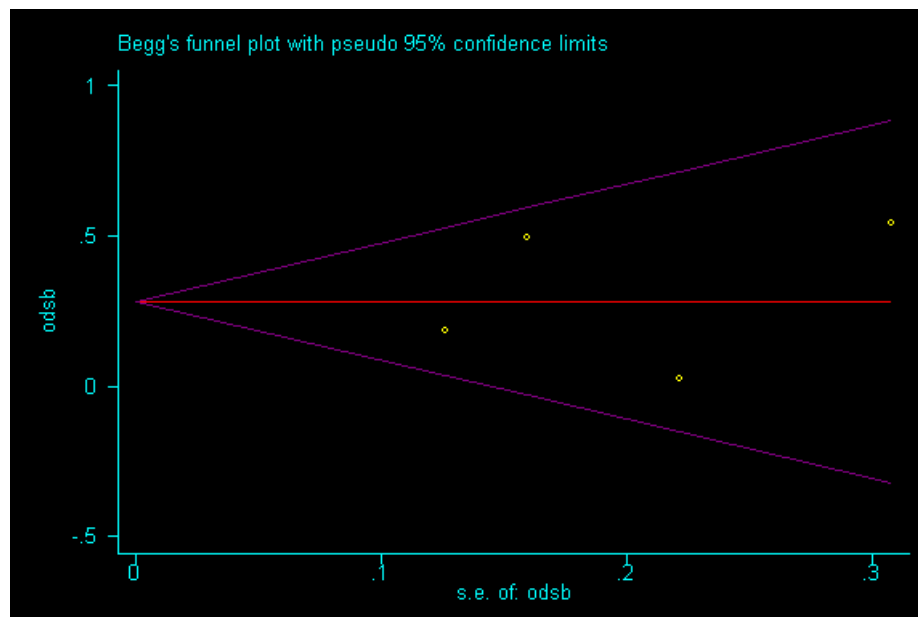
adj. Kendall's Score (P-Q) =      0
Std. Dev. of Score =      2.94
Number of Studies =      4
z =      0.00
Pr > |z| =      1.000
z =      -0.34 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

```

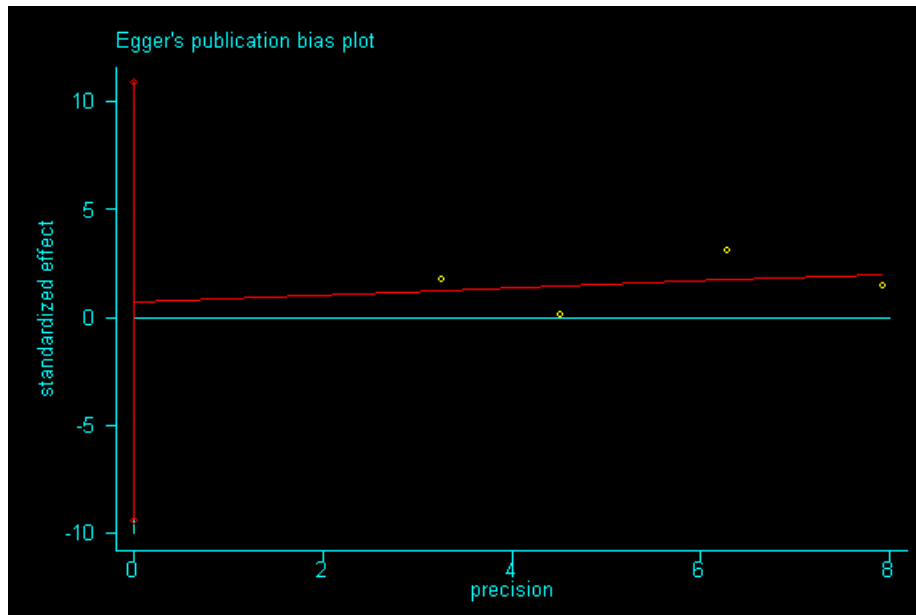
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.1580116	.4078749	0.39	0.736	-1.596932 1.912956
bias	.7478396	2.354415	0.32	0.781	-9.382392 10.87807

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι 1.000 ενώ για το test του Eggers είναι 0.781. Και τα δύο p-values έχουν τιμές >0.05 οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

6.3.5 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

metabias odsb stdodsb, gr(b)

metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

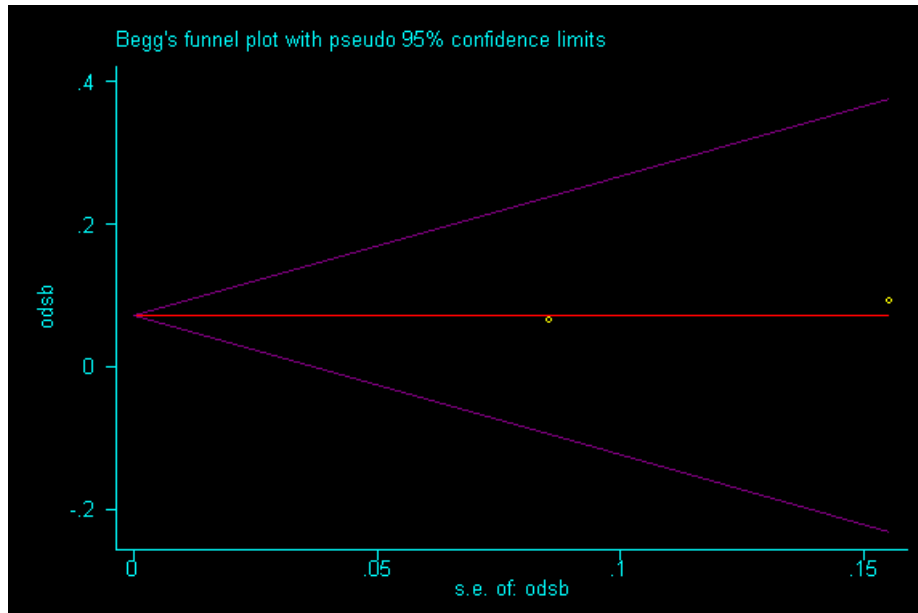
adj. Kendall's Score (P-0) =      1
Std. Dev. of Score =      1.00
Number of Studies =      2
z =      1.00
Pr > |z| =      0.317
z =      0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

```

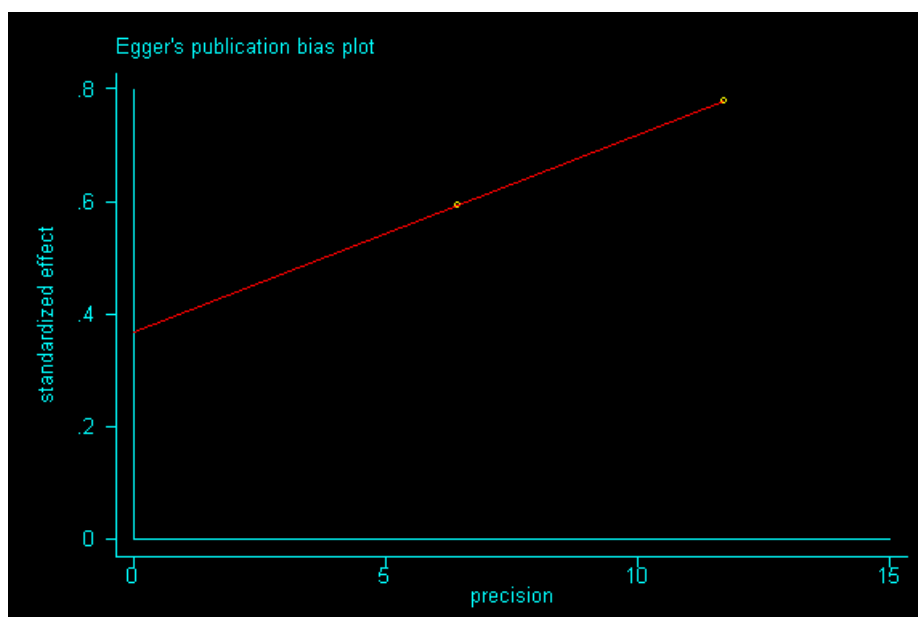
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0351084
bias	.3666137

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο.



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)

metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

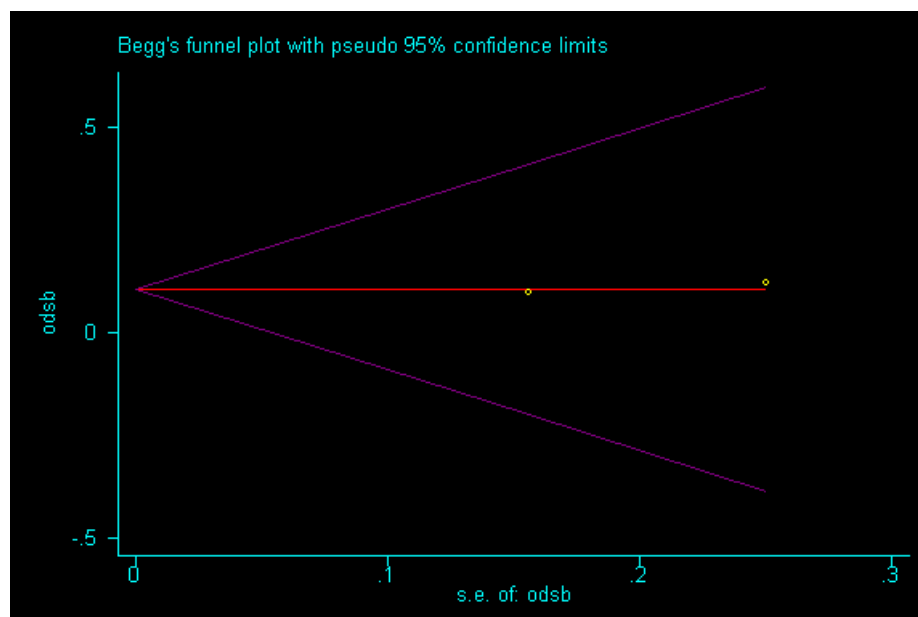
adj. Kendall's Score (P-0) =      1
Std. Dev. of Score =      1.00
Number of Studies =      2
z =      1.00
Pr > |z| =      0.317
z =      0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

```

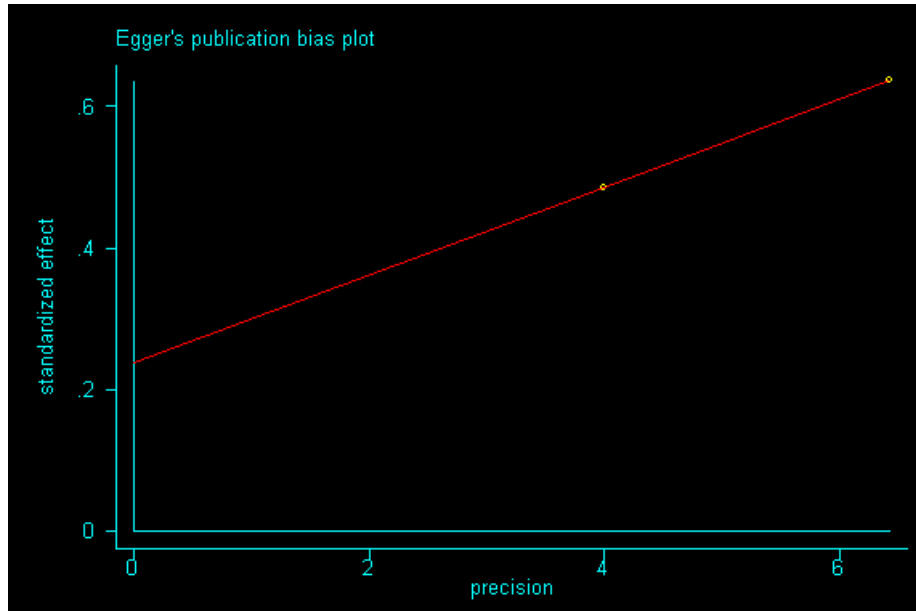
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0620392
bias	.2377664

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

metabias odsab stdodsab, gr(b)

metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

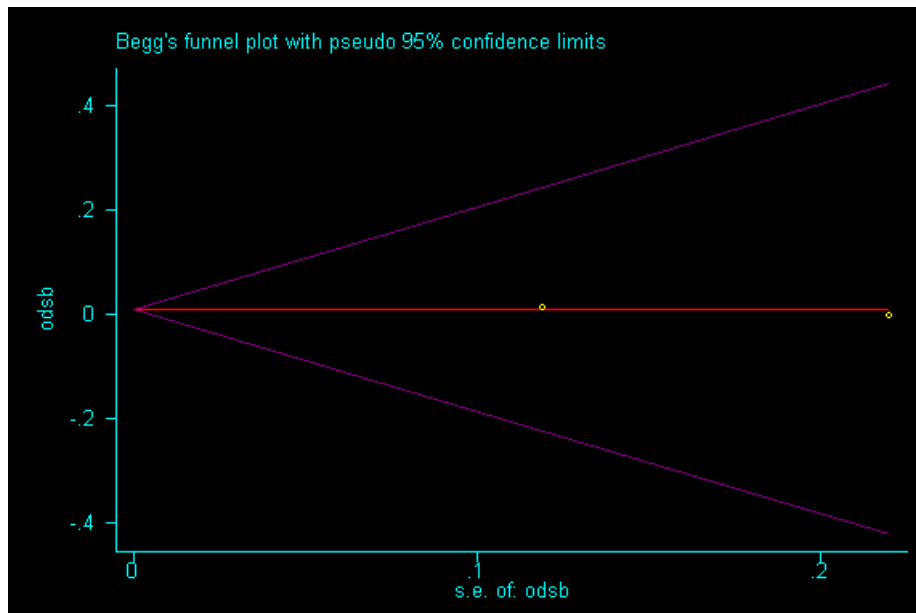
adj. Kendall's Score (P=0) =      -1
Std. Dev. of Score =           1.00
Number of Studies =             2
z =                             -1.00
Pr > |z| =                       0.317
z =                             0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =                       1.000 (continuity corrected)

```

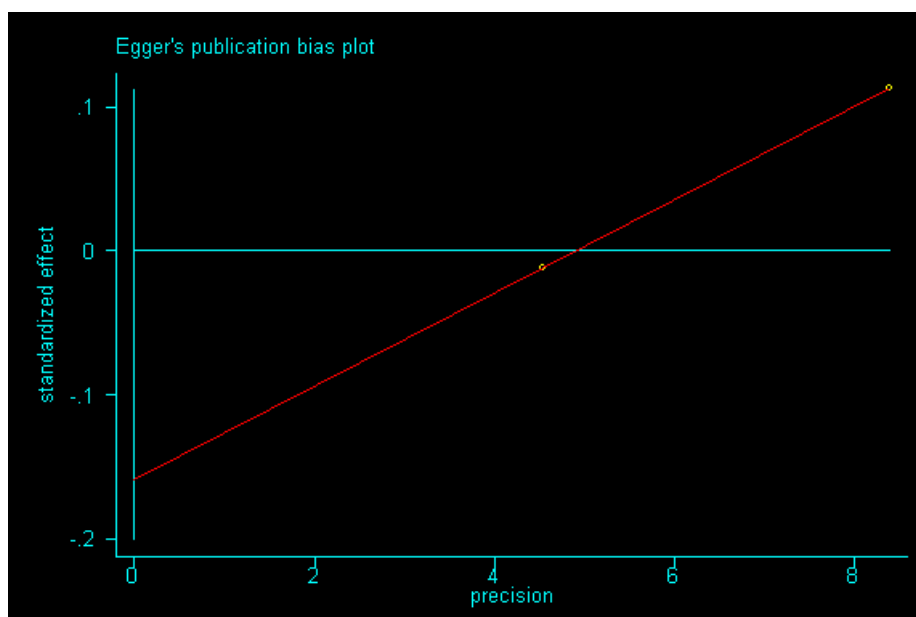
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0324103
bias	-.159121

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

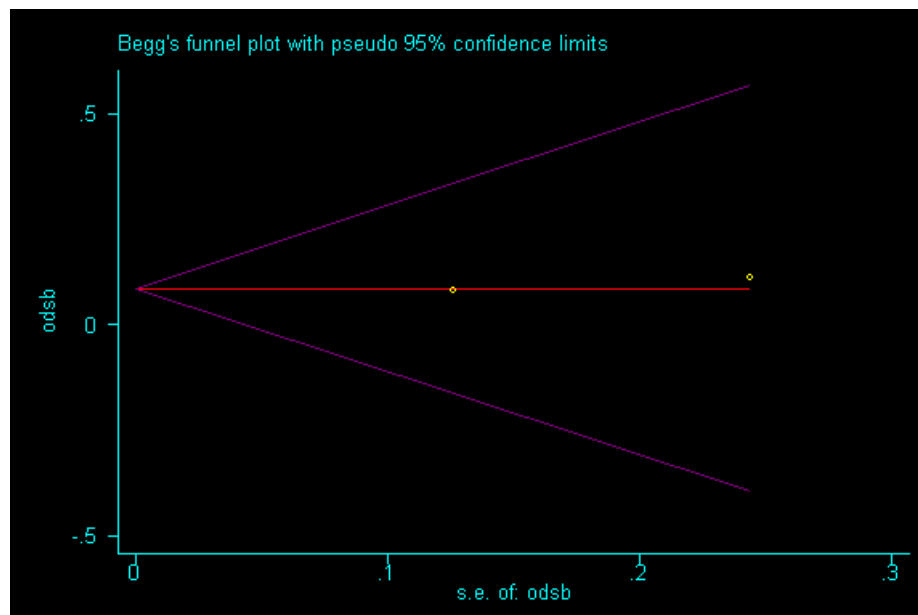
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      1
  Std. Dev. of Score =      1.00
  Number of Studies =      2
      z =      1.00
  Pr > |z| =      0.317
      z =      0.00 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)
  
```

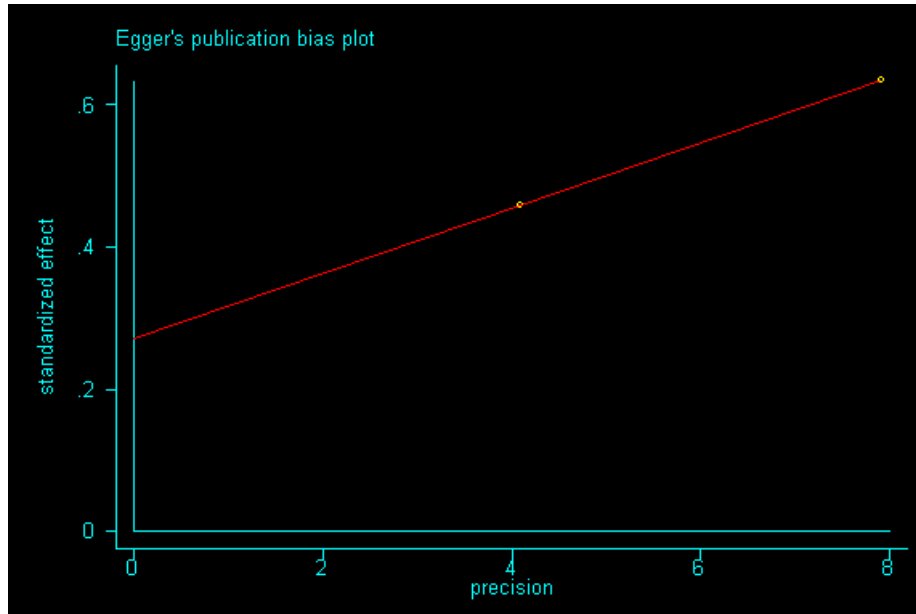
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.0457221
bias	.2715805

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

6.3.6 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C) και age at onset για τον διαβήτη τύπου 1.

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του A.

metabias odsb stdodsb, gr(b)

metabias odsb stdodsb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

adj. Kendall's Score (P-0) =      1
Std. Dev. of Score =      1.00
Number of Studies =      2
z =      1.00
Pr > |z| =      0.317
z =      0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

```

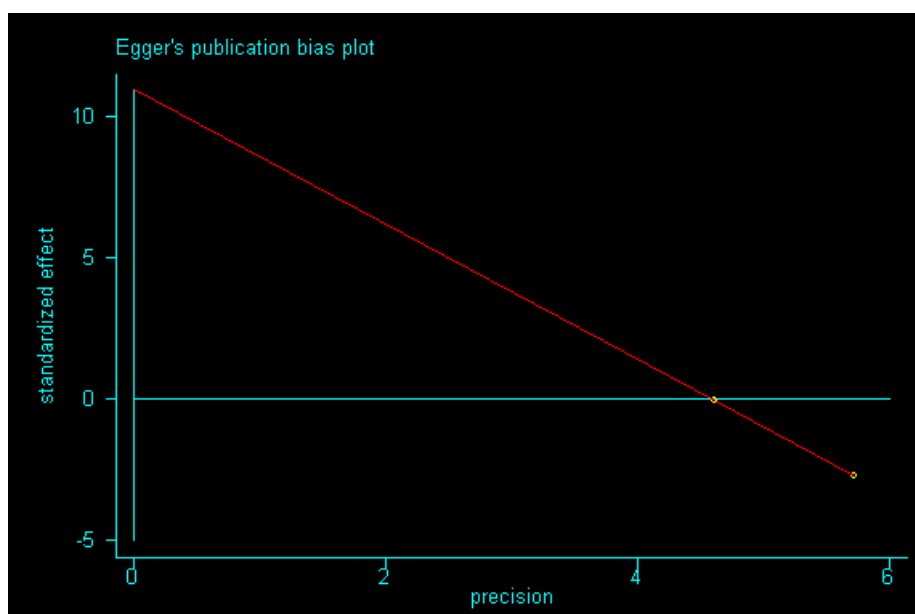
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-2.387683
bias	10.95187

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AA+AC

metabias odsbb stdodsbb, gr(b)

metabias odsbb stdodsbb, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

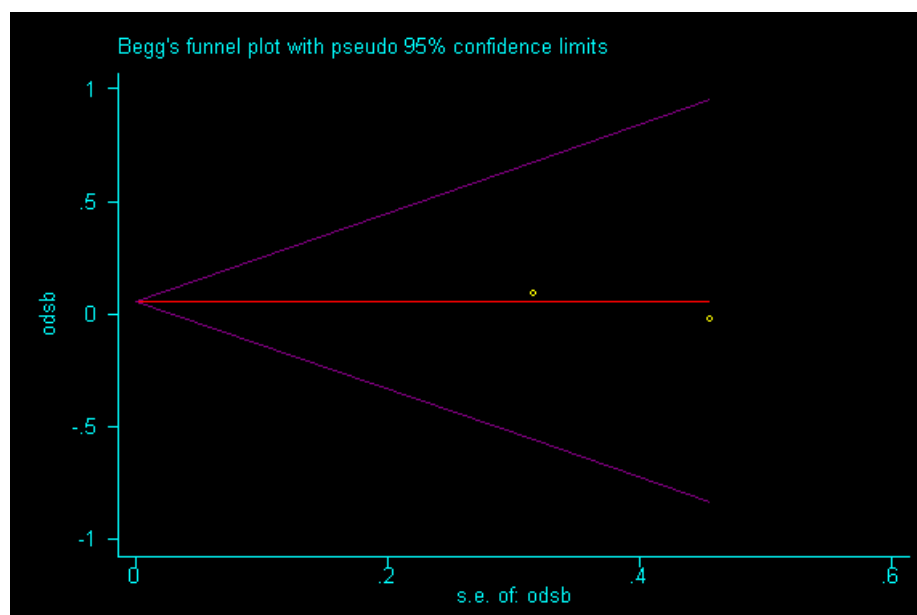
```

adj. Kendall's Score (P=0) =      -1
  Std. Dev. of Score =          1.00
  Number of Studies =           2
      z =                       -1.00
  Pr > |z| =                     0.317
      z =                        0.00 (continuity corrected)
  Pr > |z| =                     1.000 (continuity corrected)
  
```

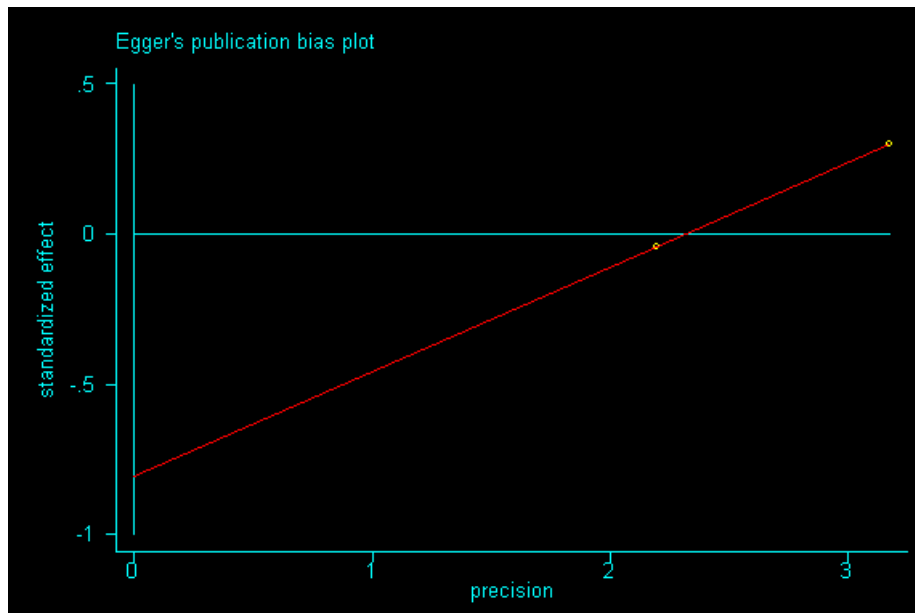
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.3490031
bias	-.8090323

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται πάνω από το 0.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων AA+CC

metabias odsab stdodsab, gr(b)

metabias odsab stdodsab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

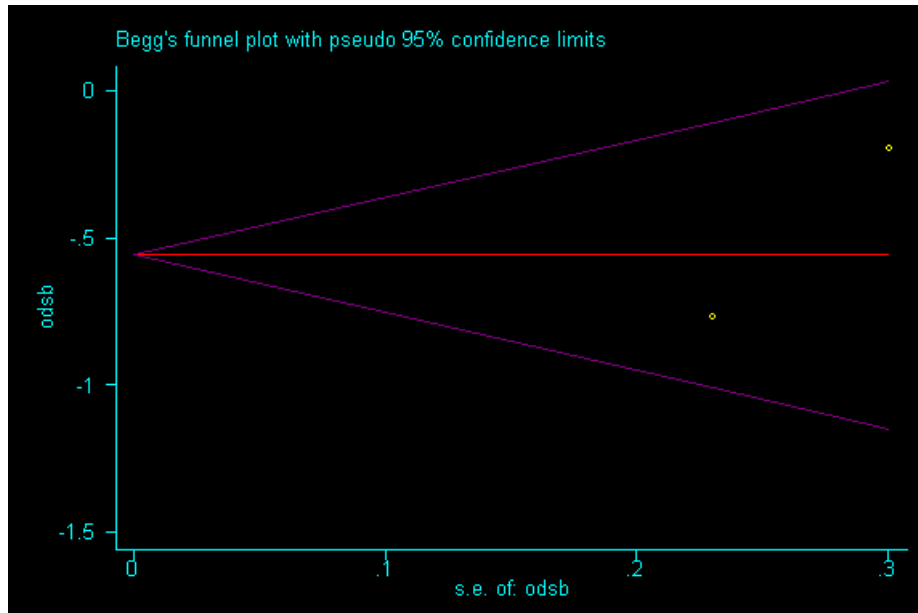
adj. Kendall's Score (P-Q) =      1
Std. Dev. of Score =      1.00
Number of Studies =          2
z =      1.00
Pr > |z| =      0.317
z =      0.00 (continuity corrected)
Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)

```

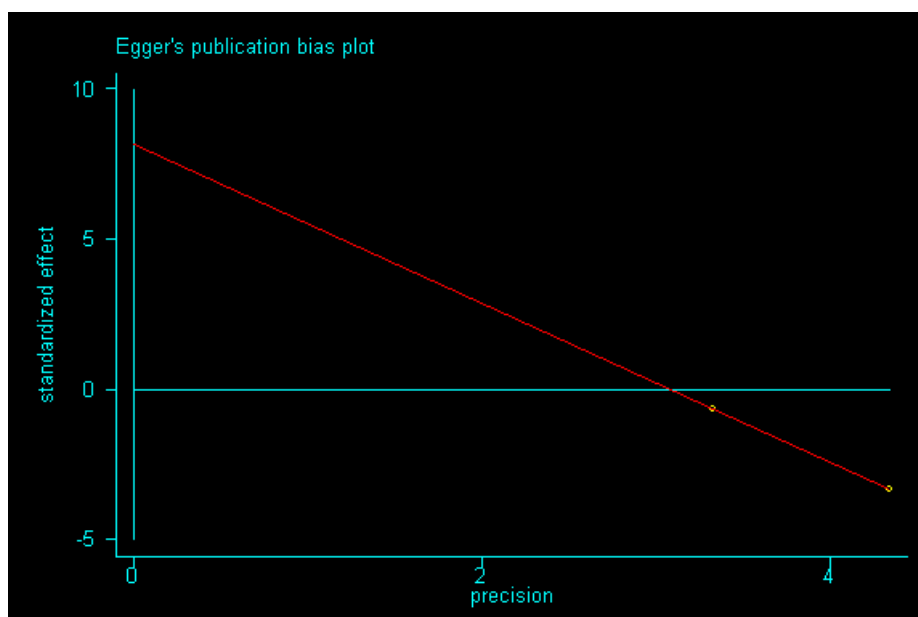
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-2.653869
bias	8.171466

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA

metabias odsbbab stdodsbbab, gr(b)
metabias odsbbab stdodsbbab, gr(e)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

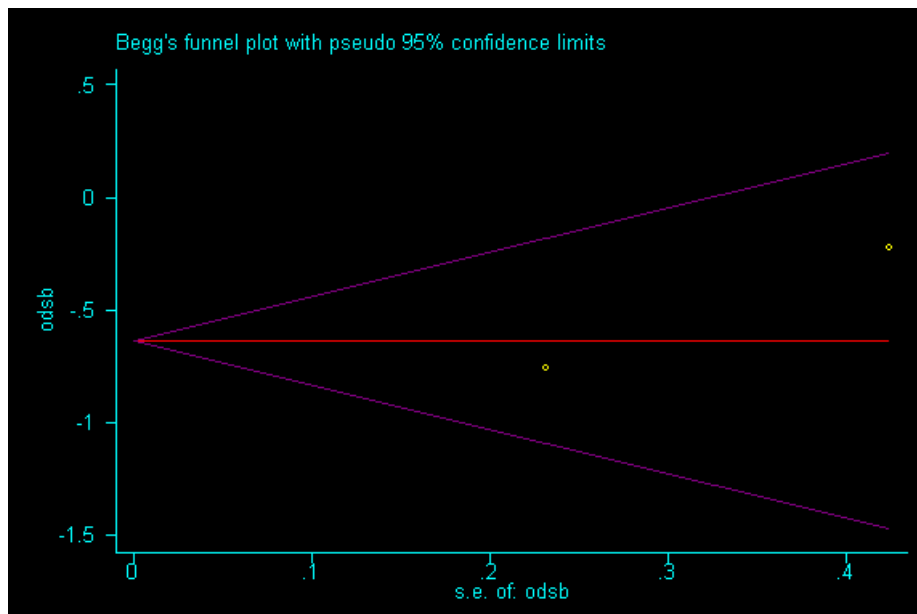
```

adj. Kendall's Score (P-0) =      1
  Std. Dev. of Score =      1.00
  Number of Studies =      2
      z =      1.00
  Pr > |z| =      0.317
      z =      0.00 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      1.000 (continuity corrected)
  
```

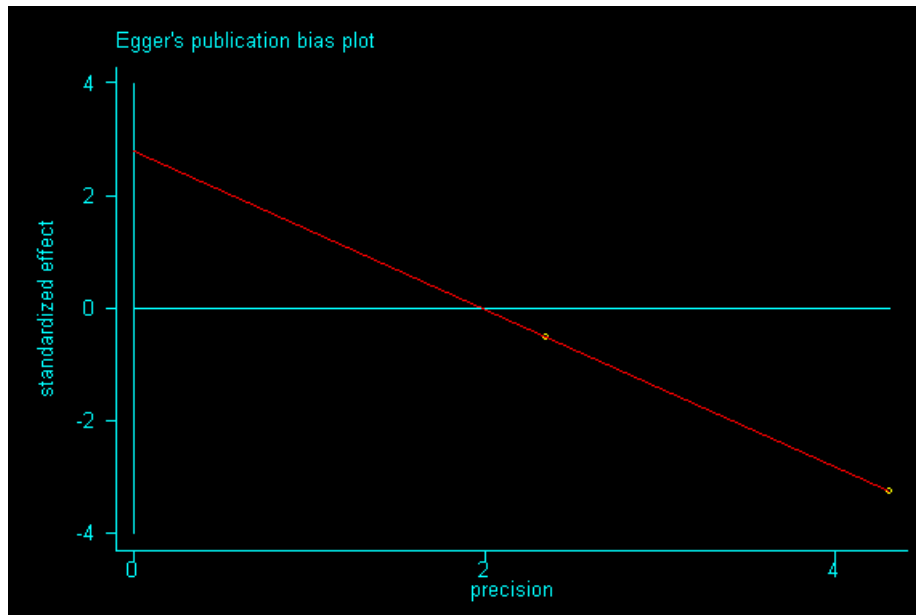
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-1.400312
bias	2.772174

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα p-values των test του Begg και του Egger. Το p-value για το test του Begg είναι $0.317 > 0.05$ οπότε συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Παρακάτω φαίνονται και τα forest plots που προκύπτουν μετά από τον κάθε έλεγχο



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Begg, όπου φαίνεται ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς οι μελέτες κατανέμονται γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή



Παραπάνω φαίνεται το funnel plot του Egger, όπου φαίνεται ότι υπάρχει ένα μικρό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

6.4 Αποτελέσματα για την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE)

Αρχικά χρησιμοποιήσαμε την εντολή `list aa0 ab0 bb0` για να εμφανιστεί μια λίστα με τους υγιείς πληθυσμούς με βάση τον γονότυπο για κάθε μελέτη ξεχωριστά.

6.4.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης *IL18(C607A)*

Το αποτέλεσμα της εντολής `list aa0 ab0 bb0` παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	aa0	ab0	bb0
1.	32	77	41
2.	70	88	36
3.	43	74	22
4.	18	66	30
5.	73	110	11
6.	18	66	30
7.	651	822	242

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας την εντολή `genhw` για κάθε μελέτη ξεχωριστά καταλήξαμε στα παρακάτω αποτελέσματα.

➤ genhwi 32 77 41

```

. genhwi 32 77 41
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           32          33.13
      Aa |           77          74.73
      aa |           41          42.14
-----+-----
    total |          150         150.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          141          0.4700          0.0284
      a |          159          0.5300          0.0284
-----+-----
    total |          300          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =  -0.0076

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) =          0.138   Pr =  0.7099
Likelihood-ratio chi2 (1) =          0.138   Pr =  0.7098
Exact significance prob =                               0.7460

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0076) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 70 88 36

```

. genhwi 70 88 36
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           70          66.99
      Aa |           88          94.02
      aa |           36          32.99
-----+-----
    total |          194         194.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          228          0.5876          0.0258
      a |          160          0.4124          0.0258
-----+-----
    total |          388          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =   0.0155

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) =          0.795   Pr =  0.3724
Likelihood-ratio chi2 (1) =          0.794   Pr =  0.3729
Exact significance prob =                               0.3761

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0155) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 43 74 22

```

genhwi 43 74 22
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           43          46.04
      Aa |           74          67.91
      aa |           22          25.04
-----+-----
    total |          139         139.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          160          0.5755          0.0283
      a |          118          0.4245          0.0283
-----+-----
    total |          278          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0219

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) =          1.116   Pr= 0.2907
Likelihood-ratio chi2 (1) =          1.121   Pr= 0.2896
Exact significance prob =          0.3848

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0219) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 18 66 30

```

genhwi 18 66 30
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           18          22.82
      Aa |           66          56.37
      aa |           30          34.82
-----+-----
    total |          114         114.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          102          0.4474          0.0300
      a |          126          0.5526          0.0300
-----+-----
    total |          228          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0422

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) =          3.328   Pr= 0.0681
Likelihood-ratio chi2 (1) =          3.355   Pr= 0.0670
Exact significance prob =          0.0892

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0422) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 73 110 11

```

genhwi 73 110 11
Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           73          84.45
      Aa |          110          87.09
      aa |           11          22.45
-----+-----
      total |          194          194.00

Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          256          0.6598          0.0206
      a |          132          0.3402          0.0206
-----+-----
      total |          388          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0590

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi 2 (1) = 13.421 Pr= 0.0002
Likelihood-ratio chi 2 (1) = 14.395 Pr= 0.0001
Exact significance prob = 0.0002

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0590) είναι πάρα πολύ μικρό άρα δεν υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 18 66 30

```

genhwi 18 66 30
Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           18          22.82
      Aa |           66          56.37
      aa |           30          34.82
-----+-----
      total |          114          114.00

Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          102          0.4474          0.0300
      a |          126          0.5526          0.0300
-----+-----
      total |          228          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0422

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi 2 (1) = 3.328 Pr= 0.0681
Likelihood-ratio chi 2 (1) = 3.355 Pr= 0.0670
Exact significance prob = 0.0892

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0422) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 651 822 242

```

genhwi 651 822 242
Genotype | Observed | Expected
-----|-----|-----
AA | 651 | 657.63
Aa | 822 | 808.73
aa | 242 | 248.63
-----|-----|-----
total | 1715 | 1715.00

Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----|-----|-----|-----
A | 2124 | 0.6192 | 0.0082
a | 1306 | 0.3808 | 0.0082
-----|-----|-----|-----
total | 3430 | 1.0000 |

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0039

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi2 (1) = 0.462 Pr= 0.4968
likelihood-ratio chi2 (1) = 0.462 Pr= 0.4965
Exact significance prob = 0.5388

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0039) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

6.4.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C)

Το αποτέλεσμα της εντολής list aa0 ab0 bb0 παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	aa0	ab0	bb0
1.	118	30	2
2.	67	54	11
3.	112	71	11
4.	68	62	9
5.	90	22	2
6.	94	94	6
7.	90	22	2
8.	2469	1831	310

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας την εντολή genhwi για κάθε μελέτη ξεχωριστά καταλήξαμε στα παρακάτω αποτελέσματα.

➤ genhwi 2469 1831 310

```

genhwi 2469 1831 310
  Genotype |      Observed      Expected
-----|-----
      AA |      2469      2484.78
      Aa |      1831      1799.44
      aa |       310       325.78
-----|-----
    total |      4610      4610.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----|-----
      A |      6769      0.7342      0.0046
      a |      2451      0.2658      0.0046
-----|-----
    total |      9220      1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0034

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi 2 (1) =      1.418 Pr= 0.2337
  Likelihood-ratio chi 2 (1) =      1.428 Pr= 0.2321
  Exact significance prob =      0.2422

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0034) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 118 30 2

```

genhwi 118 30 2
  Genotype |      Observed      Expected
-----|-----
      AA |       118      117.93
      Aa |        30       30.15
      aa |         2        1.93
-----|-----
    total |       150      150.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----|-----
      A |       266      0.8867      0.0183
      a |        34      0.1133      0.0183
-----|-----
    total |       300      1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0005

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi 2 (1) =      0.004 Pr= 0.9525
  Likelihood-ratio chi 2 (1) =      0.004 Pr= 0.9527
  Exact significance prob =      1.0000

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0005) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 112 71 11

```

genhwi 112 71 11
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
    AA |           112          112.15
    Aa |            71           70.71
    aa |            11           11.15
-----+-----
  total |           194          194.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
    A |           295          0.7603          0.0216
    a |            93          0.2397          0.0216
-----+-----
  total |           388          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0008

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi 2 (1) =      0.003  Pr= 0.9543
  Likelihood-ratio chi 2 (1) = 0.003  Pr= 0.9542
  Exact significance prob =                1.0000

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0008) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 68 62 9

```

genhwi 68 62 9
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
    AA |            68           70.51
    Aa |            62           56.98
    aa |             9           11.51
-----+-----
  total |           139          139.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
    A |           198          0.7122          0.0259
    a |            80          0.2878          0.0259
-----+-----
  total |           278          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0181

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi 2 (1) =      1.080  Pr= 0.2988
  Likelihood-ratio chi 2 (1) = 1.113  Pr= 0.2914
  Exact significance prob =                0.4074

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0181) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 90 22 2

```

genhwi 90 22 2
Genotype | Observed | Expected
-----|-----|-----
AA | 90 | 89.48
Aa | 22 | 23.04
aa | 2 | 1.48
-----|-----|-----
total | 114 | 114.00

Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----|-----|-----|-----
A | 202 | 0.8860 | 0.0215
a | 26 | 0.1140 | 0.0215
-----|-----|-----|-----
total | 228 | 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0045

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi 2 (1) = 0.230 Pr= 0.6314
Likelihood-ratio chi 2 (1) = 0.213 Pr= 0.6445
Exact significance prob = 0.6347

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0045) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 94 94 6

```

genhwi 94 94 6
Genotype | Observed | Expected
-----|-----|-----
AA | 94 | 102.48
Aa | 94 | 77.04
aa | 6 | 14.48
-----|-----|-----
total | 194 | 194.00

Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----|-----|-----|-----
A | 282 | 0.7268 | 0.0200
a | 106 | 0.2732 | 0.0200
-----|-----|-----|-----
total | 388 | 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0437

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi 2 (1) = 9.400 Pr= 0.0022
Likelihood-ratio chi 2 (1) = 10.595 Pr= 0.0011
Exact significance prob = 0.0020

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05 άρα δεν υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 90 22 2

```

genhwi 90 22 2
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           90          89.48
      Aa |           22          23.04
      aa |            2           1.48
-----+-----
    total |          114          114.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          202          0.8860          0.0215
      a |           26          0.1140          0.0215
-----+-----
    total |          228          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0045

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) = 0.230 Pr= 0.6314
Likelihood-ratio chi2 (1) = 0.213 Pr= 0.6445
Exact significance prob = 0.6347

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0045) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 67 54 11

```

genhwi 67 54 11
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           67          66.94
      Aa |           54          54.12
      aa |           11          10.94
-----+-----
    total |          132          132.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |          188          0.7121          0.0279
      a |           76          0.2879          0.0279
-----+-----
    total |          264          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0005

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) = 0.001 Pr= 0.9795
Likelihood-ratio chi2 (1) = 0.001 Pr= 0.9795
Exact significance prob = 1.0000

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0005) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

6.4.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C)

Το αποτέλεσμα της εντολής list aa0 ab0 bb0 παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	aa0	ab0	bb0
1.	54	75	43
2.	2456	3814	1515
3.	37	.	.
4.	40	51	29
5.	5	87	6

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας την εντολή genhwi για κάθε μελέτη ξεχωριστά καταλήξαμε στα παρακάτω αποτελέσματα. Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα σε μία από τις μελέτες δεν υπήρχαν αρκετά στοιχεία για να γίνει έλεγχος για την ισορροπία Hardy-Weinberg.

➤ genhwi 54 75 43

```
. genhwi 54 75 43
      Genotype |      Observed      Expected
-----+-----+-----
      AA |           54          48.68
      Aa |           75          85.65
      aa |           43          37.68
-----+-----+-----
      total |           172          172.00

      Allele |      Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----+-----+-----
      A |           183          0.5320          0.0285
      a |           161          0.4680          0.0285
-----+-----+-----+-----
      total |           344          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =      0.0310

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
      Pearson chi2 (1) =      2.659      Pr = 0.1030
      Likelihood-ratio chi2 (1) =      2.664      Pr = 0.1027
      Exact significance prob =      0.1249
```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0310) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 2456 3814 1515

```

. genhwi 2456 3814 1515
      Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
          AA |          2456      2445.19
          Aa |          3814      3835.63
          aa |          1515      1504.19
-----+-----
        total |          7785      7785.00

      Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
          A |          8726      0.5604      0.0040
          a |          6844      0.4396      0.0040
-----+-----
        total |          15570      1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =      0.0014

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
      Pearson chi2 (1) =      0.248      Pr = 0.6188
Likelihood-ratio chi2 (1) =      0.248      Pr = 0.6188
Exact significance prob =      0.6290

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0014) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 40 51 29

```

. genhwi 40 51 29
      Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
          AA |           40      35.75
          Aa |           51      59.50
          aa |           29      24.75
-----+-----
        total |          120      120.00

      Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
          A |          131      0.5458      0.0344
          a |          109      0.4542      0.0344
-----+-----
        total |          240      1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) =      0.0354

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
      Pearson chi2 (1) =      2.447      Pr = 0.1178
Likelihood-ratio chi2 (1) =      2.452      Pr = 0.1174
Exact significance prob =      0.1400

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0354) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 5 87 6

```

genhwi 5 87 6
-----
Genotype | Observed | Expected
-----+-----+-----
AA | 5 | 24.00
Aa | 87 | 48.99
aa | 6 | 25.00
-----+-----+-----
total | 98 | 98.00
-----+-----+-----
Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----+-----+-----+-----
A | 97 | 0.4949 | 0.0169
a | 99 | 0.5051 | 0.0169
-----+-----+-----+-----
total | 196 | 1.0000
-----+-----+-----+-----
Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.1939
Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi 2 (1) = 58.967 Pr= 0.0000
Likelihood-ratio chi 2 (1) = 67.096 Pr= 0.0000
Exact significance prob = 0.0000

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μικρότερο από 0.05 άρα δεν υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

6.4.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C)

Το αποτέλεσμα της εντολής list aa0 ab0 bb0 παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	aa0	ab0	bb0
1.	170	67	9
2.	26	61	28
3.	287	213	44
4.	211	111	8

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας την εντολή genhwi για κάθε μελέτη ξεχωριστά καταλήξαμε στα παρακάτω αποτελέσματα.

➤ genhwi 170 67 9

```

genhwi 170 67 9
  Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           170         168.34
      Aa |            67         70.32
      aa |             9          7.34
-----+-----
    total |           246         246.00

  Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |           407         0.8272         0.0174
      a |            85         0.1728         0.0174
-----+-----
    total |           492         1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0067

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
  Pearson chi2 (1) = 0.547 Pr= 0.4596
Likelihood-ratio chi2 (1) = 0.524 Pr= 0.4692
Exact significance prob = 0.5012

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0067) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 26 61 28

```

genhwi 26 61 28
Genotype | Observed | Expected
-----|-----|-----
AA | 26 | 27.76
Aa | 61 | 57.48
aa | 28 | 29.76
total | 115 | 115.00

Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----|-----|-----|-----
A | 113 | 0.4913 | 0.0319
a | 117 | 0.5087 | 0.0319
total | 230 | 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0153

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi2 (1) = 0.431 Pr= 0.5117
likelihood-ratio chi2 (1) = 0.431 Pr= 0.5116
Exact significance prob = 0.5786

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0153) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 287 213 44

```

genhwi 287 213 44
Genotype | Observed | Expected
-----|-----|-----
AA | 287 | 284.64
Aa | 213 | 217.73
aa | 44 | 41.64
total | 544 | 544.00

Allele | Observed | Frequency | Std. Err.
-----|-----|-----|-----
A | 787 | 0.7233 | 0.0137
a | 301 | 0.2767 | 0.0137
total | 1088 | 1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0043

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
Pearson chi2 (1) = 0.256 Pr= 0.6126
likelihood-ratio chi2 (1) = 0.255 Pr= 0.6138
Exact significance prob = 0.5936

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (0.0043) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

➤ genhwi 211 111 8

```

. genhwi 211 111 8
      Genotype |      Observed      Expected
-----+-----
      AA |           211          215.22
      Aa |           111          102.56
      aa |            8           12.22
-----+-----
      total |           330          330.00

      Allele | Observed      Frequency      Std. Err.
-----+-----
      A |           533          0.8076          0.0147
      a |           127          0.1924          0.0147
-----+-----
      total |           660          1.0000

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0128

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
      Pearson chi2 (1) =      2.234 Pr= 0.1350
      Likelihood-ratio chi2 (1) =      2.420 Pr= 0.1198
      Exact significance prob =      0.1587

```

Παρατηρούμε ότι το p-value είναι μεγαλύτερο από 0.05 και επίσης το Estimated disequilibrium coefficient (-0.0128) είναι πάρα πολύ μικρό άρα υπάρχει ισορροπία στη συγκεκριμένη μελέτη.

6.5 Αποτελέσματα για την αθροιστική μετά-ανάλυση

Μια αθροιστική μετά-ανάλυση είναι στην πραγματικότητα μια σειρά από μετά-αναλύσεις, όπου κάθε ανάλυση της ακολουθίας ενσωματώνει μία συμπληρωματική μελέτη. Στο στατιστικό πακέτο του Stata 10 η αθροιστική μετά-ανάλυση πραγματοποιείται με την εντολή metacum.

6.5.1 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(C607A)

- Σύγκριση του A αλληλόμορφου έναντι του C.

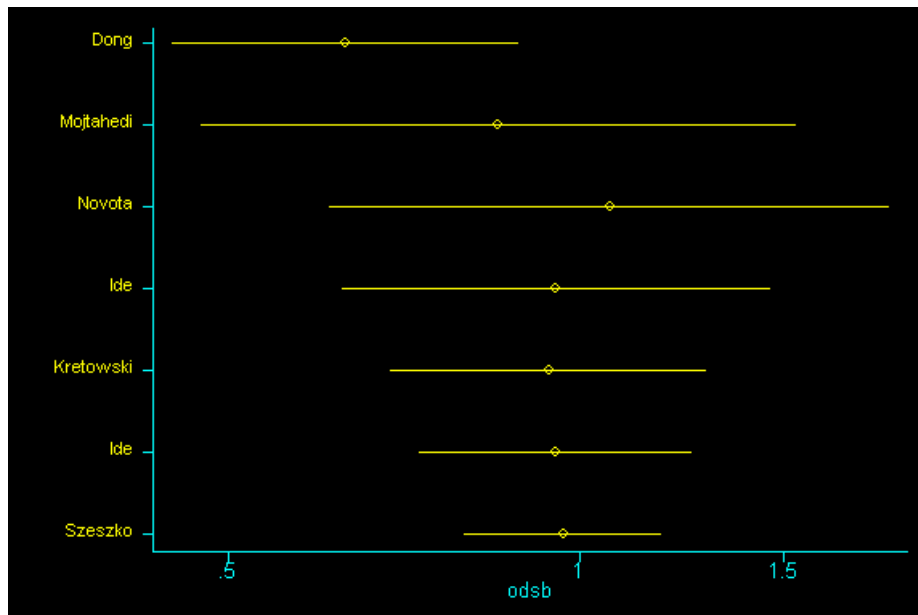
```
metacum odsb stdodsb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform
```

```
Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)
```

```

-----+-----
Trial      Cumulative estimate      95% CI      z      P value
Lower      Upper
Dong       0.630      0.446      0.888      -2.634      0.008
Mojtahedi 0.852      0.473      1.537      -0.532      0.595
Novota     1.062      0.611      1.846      0.212      0.832
Ide        0.954      0.625      1.458      -0.216      0.829
Kretowski 0.941      0.689      1.287      -0.378      0.705
Ide        0.953      0.728      1.249      -0.347      0.729
Szeszko    0.969      0.796      1.178      -0.320      0.749

```

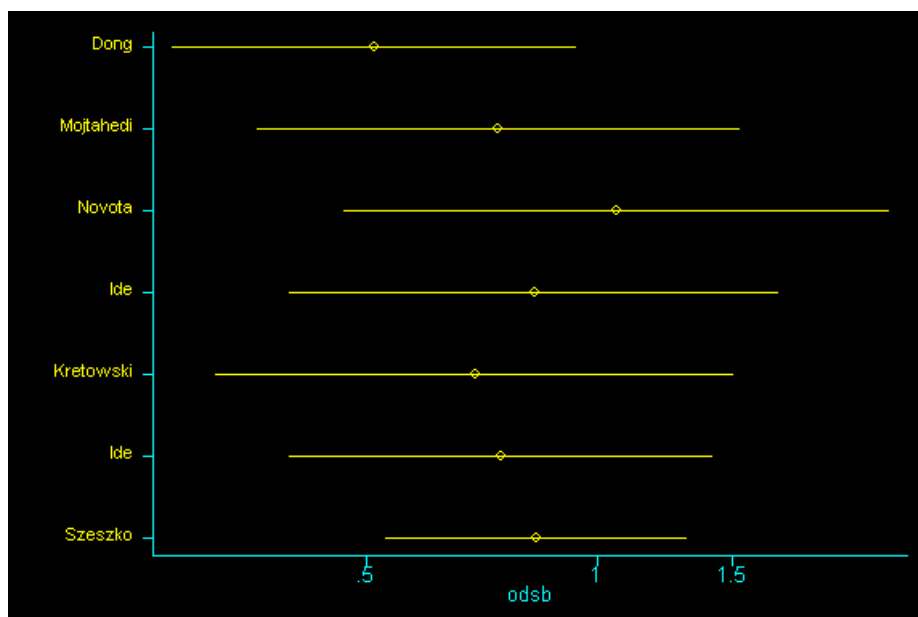
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου AA έναντι των γονότυπων CC+AC

```
metacum odsbb stdodsbb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform
```

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong	0.510	0.278	0.937	-2.168	0.030
Mojtabehi	0.743	0.359	1.538	-0.801	0.423
Novota	1.060	0.467	2.407	0.139	0.889
Ide	0.828	0.396	1.730	-0.503	0.615
Kretowski	0.691	0.317	1.510	-0.926	0.355
Ide	0.748	0.396	1.414	-0.892	0.372
Szeszko	0.832	0.528	1.312	-0.791	0.429



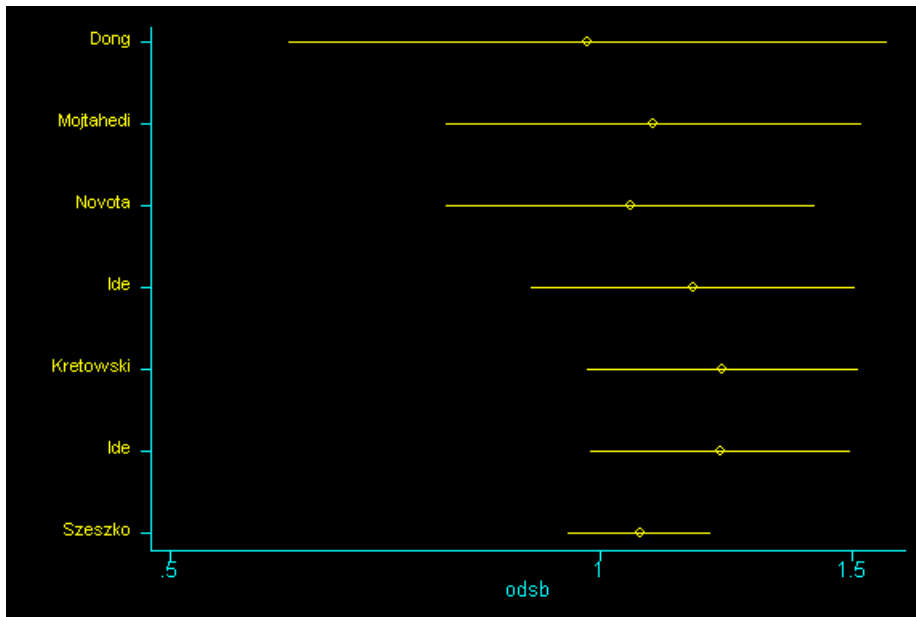
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων CC+AA

```
metacum odsab stdodsab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform
```

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong	0.981	0.605	1.589	-0.079	0.937
Moj tahedi	1.091	0.780	1.525	0.508	0.611
Novota	1.051	0.780	1.417	0.330	0.742
Ide	1.162	0.895	1.509	1.127	0.260
Kretowski	1.219	0.979	1.518	1.770	0.077
Ide	1.215	0.985	1.498	1.823	0.068
Szeszko	1.067	0.951	1.196	1.101	0.271



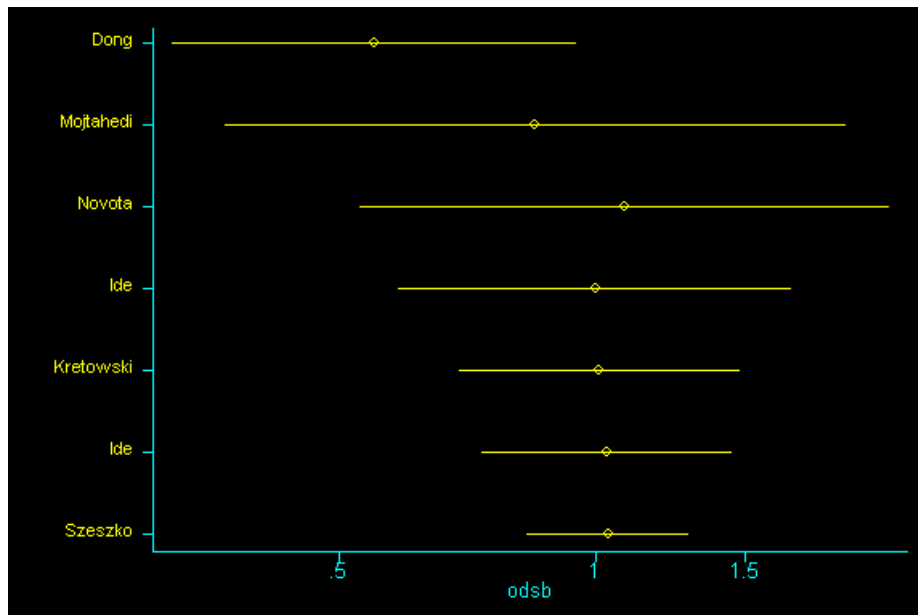
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση των γονότυπων AA+AC έναντι του γονότυπου CC

metacum odsbbab stdodsbbab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong	0.549	0.318	0.950	-2.145	0.032
Mojtabehi	0.850	0.367	1.970	-0.379	0.705
Novota	1.082	0.529	2.212	0.215	0.830
Ide	0.999	0.588	1.698	-0.004	0.996
Kretowski	1.011	0.693	1.477	0.058	0.954
Ide	1.031	0.736	1.444	0.176	0.860
Szeszko	1.034	0.830	1.288	0.301	0.763



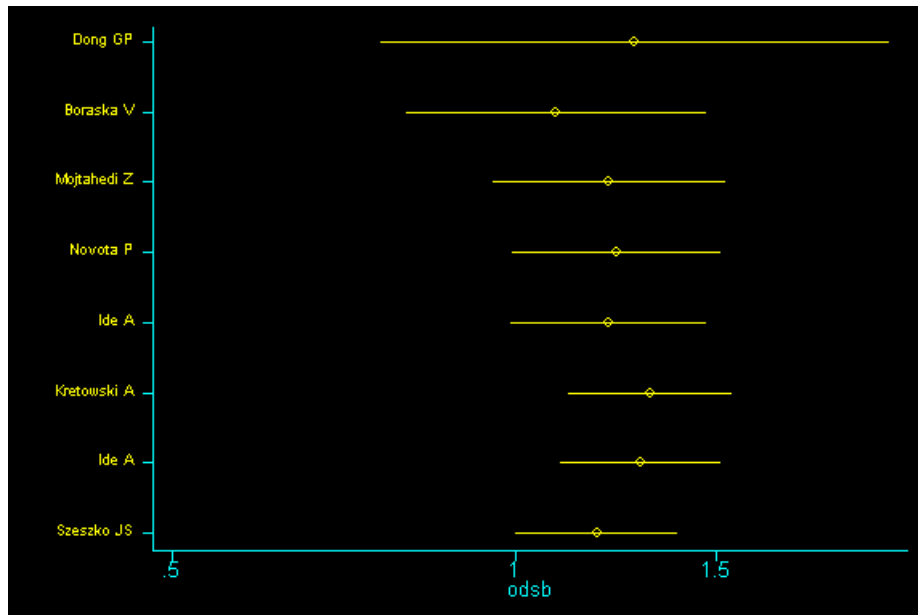
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

6.5.2 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL18(G137C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

```
metacum odsb stdodsb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform
```

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong GP	1.272	0.762	2.123	0.919	0.358
Boraska V	1.086	0.802	1.470	0.532	0.595
Mojtahedi Z	1.208	0.956	1.525	1.582	0.114
Novota P	1.227	0.993	1.515	1.899	0.058
Ide A	1.206	0.990	1.470	1.858	0.063
Kretowski A	1.313	1.113	1.550	3.234	0.001
Ide A	1.289	1.096	1.515	3.070	0.002
Szeszko JS	1.178	1.000	1.387	1.964	0.050

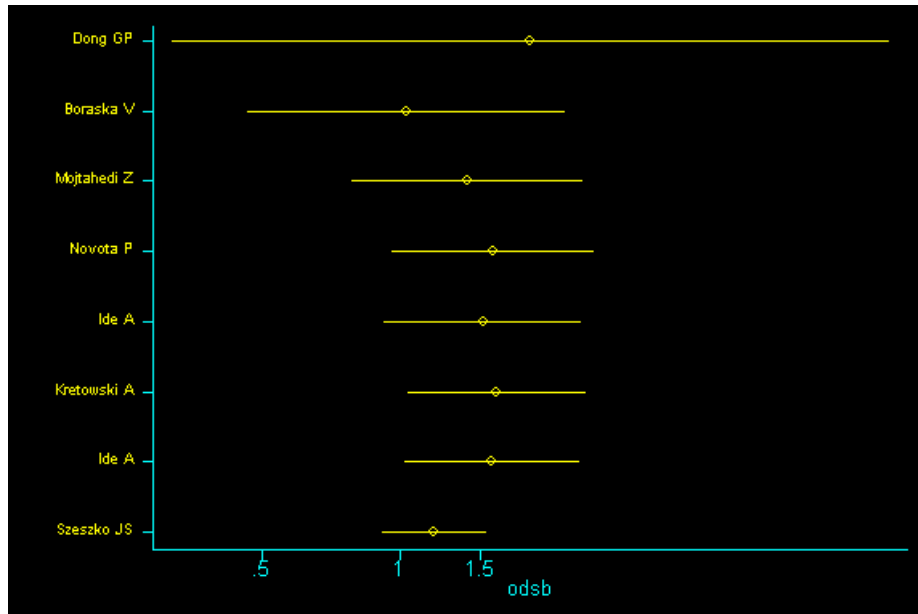


Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

metacum odsbb stdodsbb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong GP	1.930	0.317	11.745	0.714	0.475
Boraska V	1.033	0.464	2.300	0.080	0.936
Mojtahedi Z	1.406	0.784	2.520	1.144	0.253
Novota P	1.597	0.959	2.659	1.800	0.072
Ide A	1.518	0.922	2.500	1.640	0.101
Kretowski A	1.632	1.045	2.547	2.155	0.031
Ide A	1.590	1.024	2.471	2.064	0.039
Szeszko JS	1.189	0.913	1.548	1.286	0.198

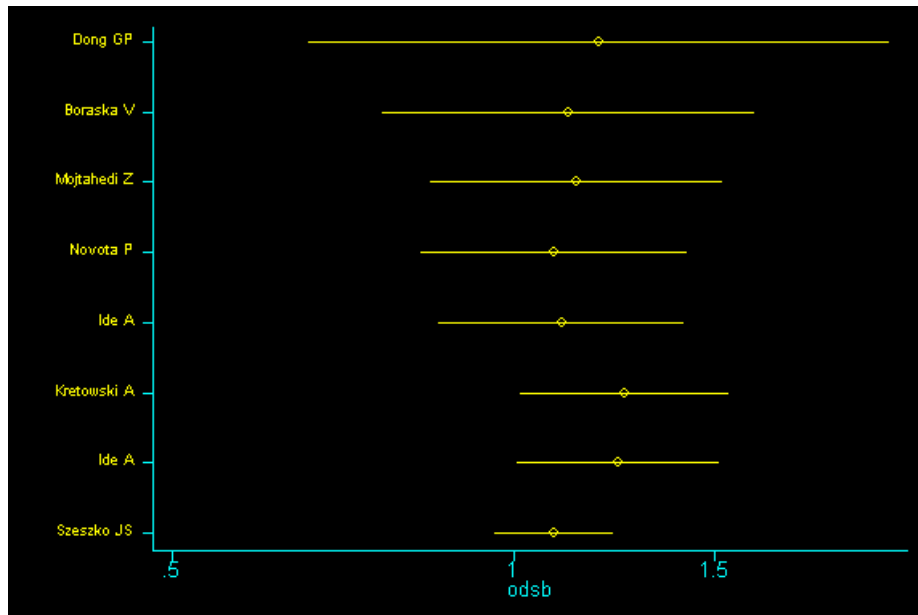


Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

metacum odsab stdodsab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong GP	1.187	0.660	2.135	0.572	0.567
Boraska V	1.116	0.767	1.623	0.573	0.567
Mojtahedi Z	1.134	0.844	1.523	0.834	0.404
Novota P	1.082	0.827	1.417	0.574	0.566
Ide A	1.100	0.859	1.410	0.755	0.450
Kretowski A	1.251	1.013	1.545	2.083	0.037
Ide A	1.235	1.006	1.516	2.018	0.044
Szeszko JS	1.084	0.961	1.222	1.312	0.189

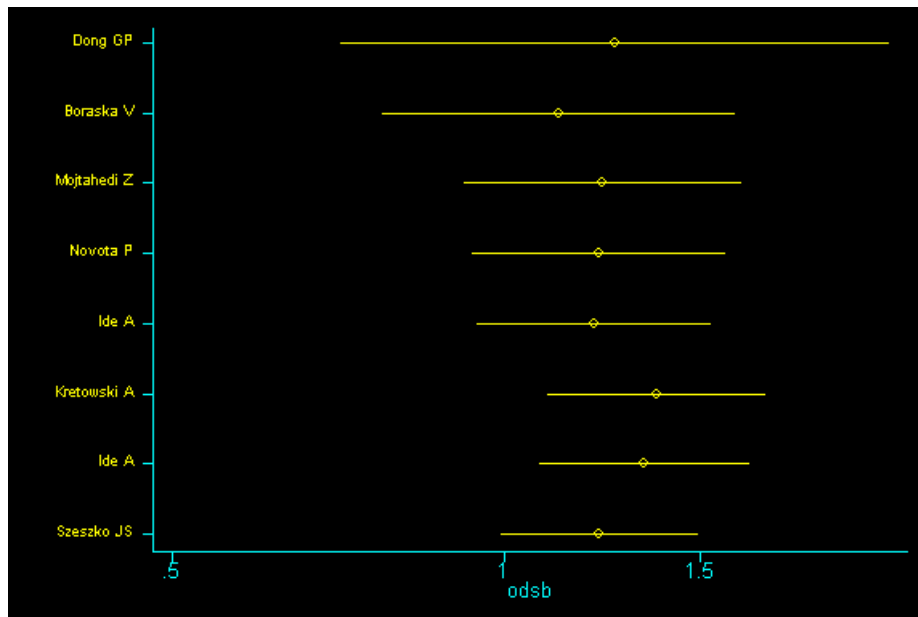


Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG
`metacum odsbbab stdodsbbab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 8 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Dong GP	1.257	0.711	2.222	0.787	0.431
Boraska V	1.120	0.775	1.616	0.602	0.547
Mojtahedi Z	1.224	0.917	1.634	1.374	0.169
Novota P	1.216	0.934	1.584	1.453	0.146
Ide A	1.204	0.944	1.535	1.496	0.135
Kretowski A	1.372	1.094	1.721	2.732	0.006
Ide A	1.337	1.075	1.662	2.607	0.009
Szeszko JS	1.217	0.990	1.497	1.867	0.062



Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

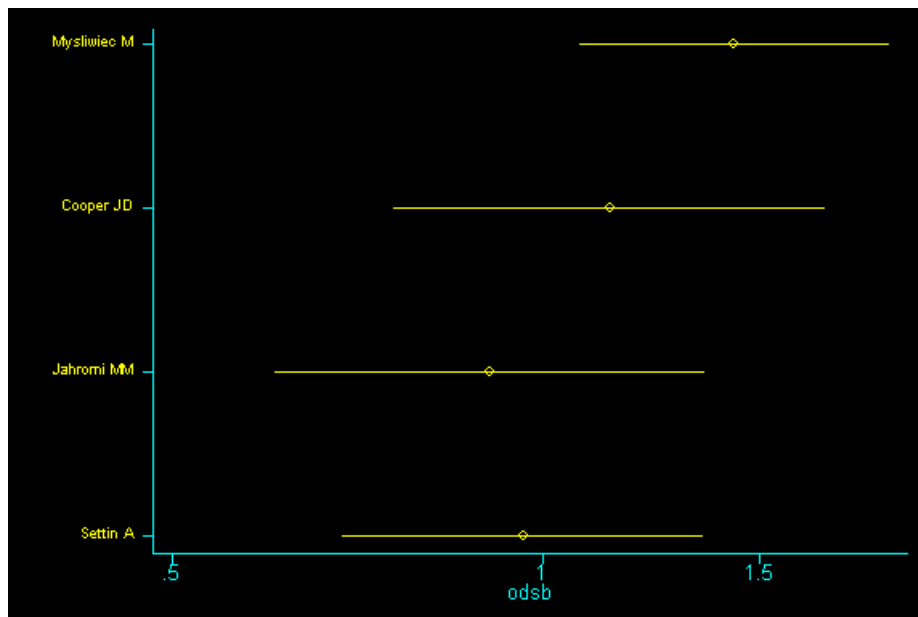
6.5.3 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL6(G174C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του G.

metacum odsb stdodsb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Mysliwiec M	1.432	1.072	1.913	2.432	0.015
Cooper JD	1.134	0.757	1.699	0.609	0.543
Jahromi MM	0.907	0.607	1.355	-0.478	0.633
Settin A	0.964	0.689	1.350	-0.212	0.832



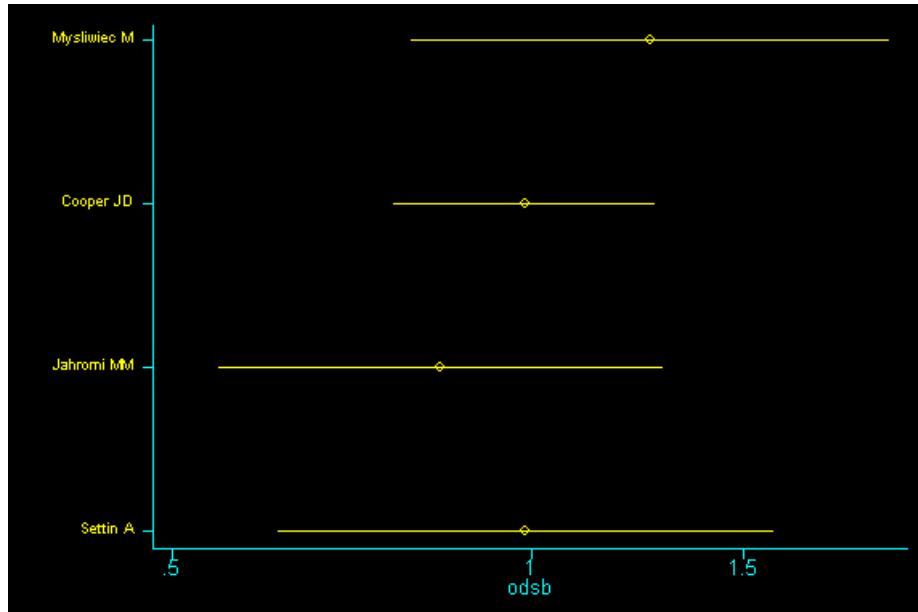
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων GG+GC

metacum odsbb stdodsbb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Mysliwiec M	1.255	0.793	1.988	0.969	0.332
Cooper JD	0.986	0.767	1.268	-0.107	0.915
Jahromi MM	0.839	0.547	1.288	-0.803	0.422
Settin A	0.988	0.613	1.592	-0.051	0.959



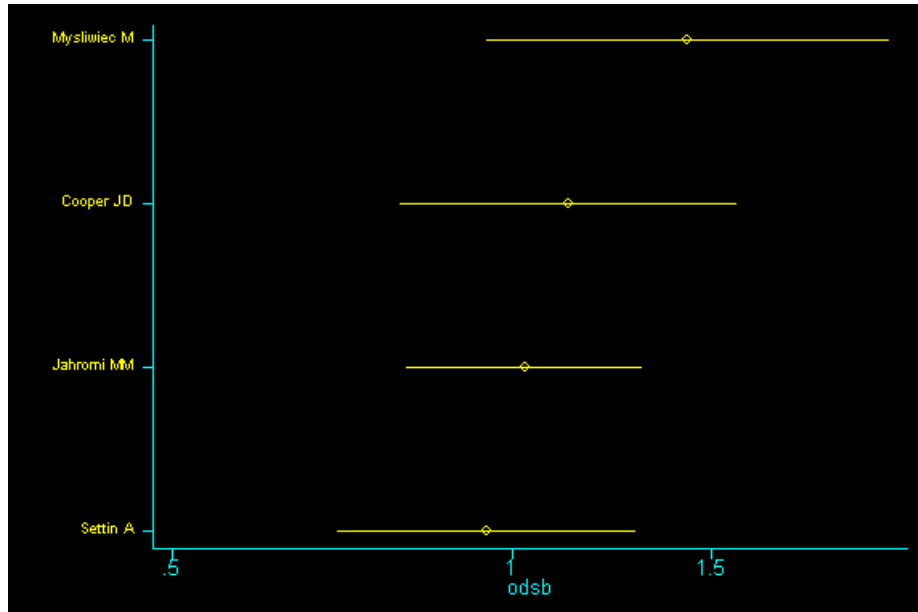
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου CG έναντι των γονότυπων CC+GG

metacum odsab stdodsab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Mysliwiec M	1.429	0.949	2.153	1.709	0.087
Cooper JD	1.122	0.796	1.581	0.658	0.511
Jahromi MM	1.026	0.807	1.305	0.211	0.833
Settin A	0.949	0.701	1.284	-0.339	0.735



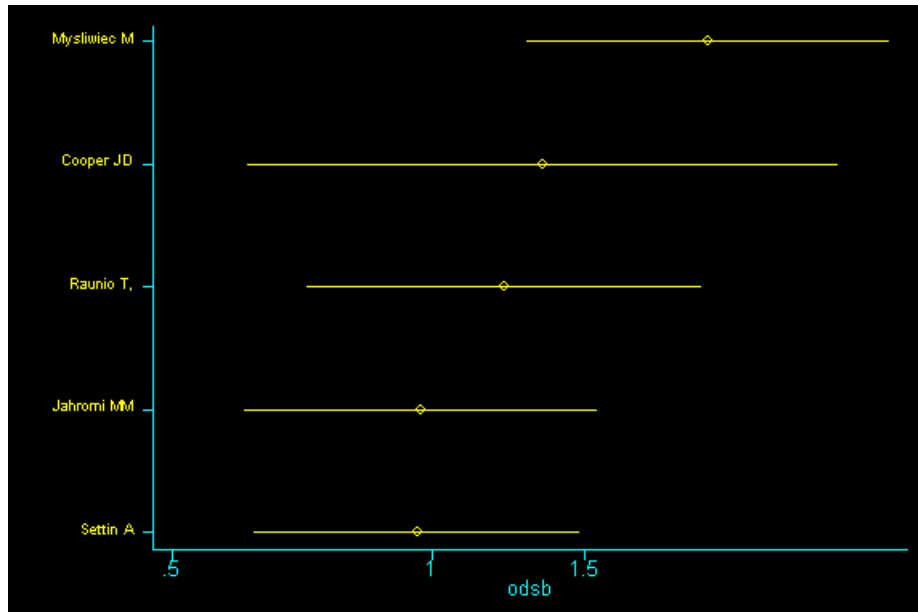
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+CG έναντι του γονότυπου GG

metacum odsbbab stdodsbbab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 5 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Mysliwiec M	2.085	1.285	3.381	2.978	0.003
Cooper JD	1.343	0.613	2.946	0.737	0.461
Raunio T,	1.214	0.717	2.056	0.722	0.470
Jahromi MM	0.971	0.607	1.554	-0.121	0.903
Settin A	0.961	0.622	1.485	-0.178	0.859



Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Ωστόσο η πρώτη μελέτη έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

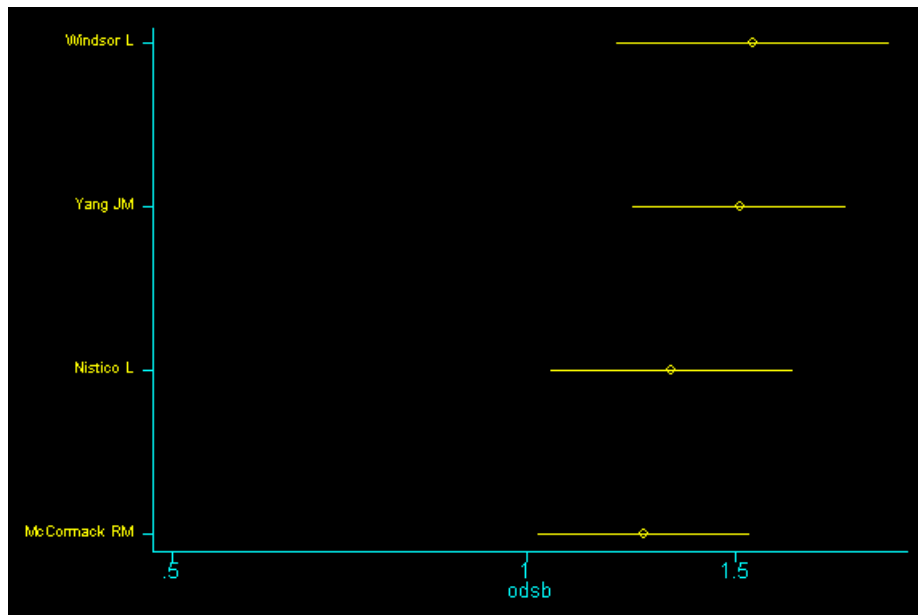
6.5.4 Πολυμορφισμός ιντερλευκίνης IL12B(3'UTR 1188 A-C)

- Σύγκριση του C αλληλόμορφου έναντι του A.

metacum odsb stdodsb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Windsor L	1.550	1.188	2.023	3.233	0.001
Yang JM	1.512	1.228	1.861	3.893	0.000
Nistico L	1.324	1.046	1.676	2.330	0.020
McCormack RM	1.254	1.021	1.541	2.156	0.031



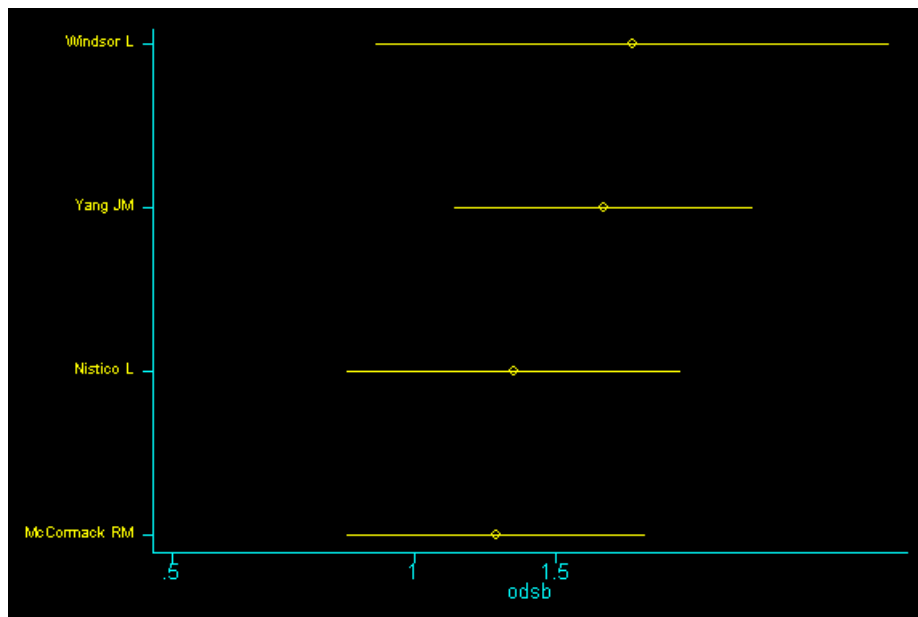
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου CC έναντι των γονότυπων AA+AC

metacum odsbb stdodsbb, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Windsor L	1.872	0.898	3.899	1.674	0.094
Yang JM	1.720	1.122	2.636	2.487	0.013
Nistico L	1.334	0.828	2.149	1.184	0.237
McCormack RM	1.267	0.826	1.945	1.083	0.279



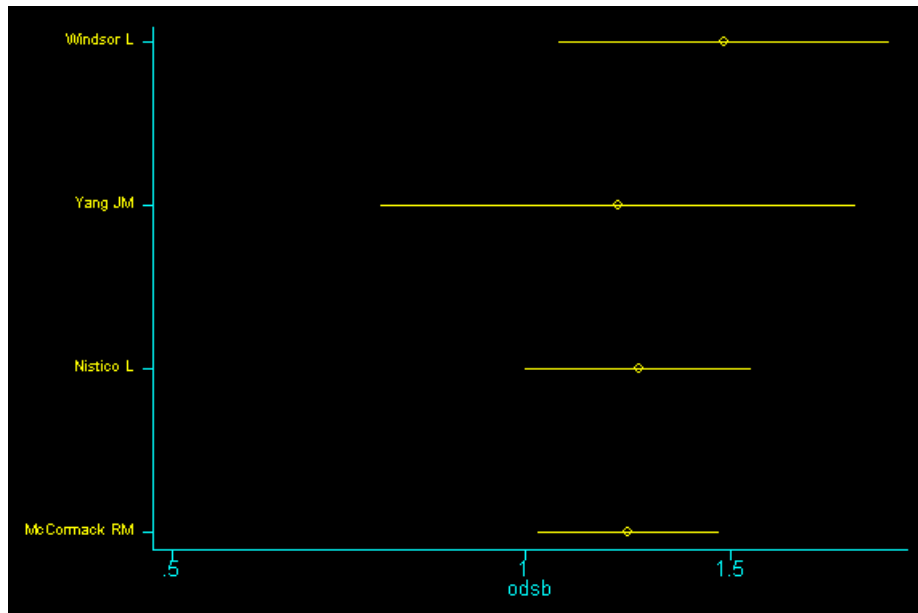
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση του γονότυπου AC έναντι των γονότυπων AA+CC

metacum odsab stdodsab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Windsor L	1.480	1.071	2.045	2.375	0.018
Yang JM	1.201	0.753	1.915	0.769	0.442
Nistico L	1.250	1.002	1.561	1.974	0.048
McCormack RM	1.226	1.027	1.463	2.251	0.024



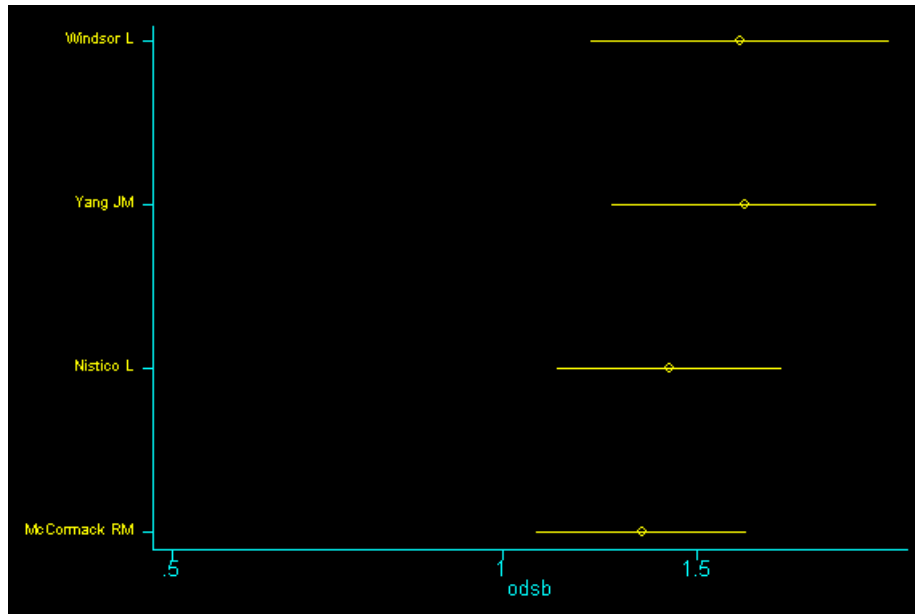
Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.

- Σύγκριση των γονότυπων CC+AC έναντι του γονότυπου AA

metacum odsbbab stdodsbbab, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Windsor L	1.639	1.199	2.239	3.101	0.002
Yang JM	1.655	1.255	2.184	3.564	0.000
Nistico L	1.417	1.121	1.791	2.916	0.004
McCormack RM	1.335	1.073	1.661	2.591	0.010



Παρατηρώντας τόσο το forest plot όσο και τον πίνακα των στατιστικών στοιχείων, παρατηρούμε ότι τα cumulative estimates των διαφόρων μελετών δεν έχουν σημαντική διαφορά. Επίσης η πρώτη μελέτη δεν έχει σημαντική διαφορά σε σχέση με τις υπόλοιπες.