



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

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ  
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ  
ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ  
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

**Νικολακάκης Νικόλαος**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Υπεύθυνοι**

**Μπράλιου Γεωργία  
Διδάσκουσα Π.Δ. 407  
Μπάγκος Παντελής  
Επίκουρος Καθηγητής**

**Λαμία, 2012**

## ABSTRACT

**Introduction:** End Stage Renal Disease (ESRD) is the condition in which the kidneys are irreparably damaged or have little ability to function for a period of more than three months. Over a million of patients worldwide are in need of either renal dialysis or renal transplantation rendering ESRD an epidemic phenomenon. Diabetes is the most common cause of ESRD. This study focus on non-diabetic causes which leading to chronic renal failure, in order to elucidate the primary genes that are involved in the development of the disease.

**Methods:** A comprehensive literature search was per-formed and 14 independent studies were retrieved comprising of 3630 cases and 3955 controls. The five polymorphisms included in our meta-analysis were: IL-6 G[-174]C, IL-10 G[-1082]A, TNF $\alpha$  G[-308]A, TNF $\alpha$  G[-238]A and INF $\gamma$  T[874]A. Random effect method was employed for the meta-analysis using Stata. In order to evaluate the distribution of alleles and genotypes between cases and controls, the specific odds ratios along with their 95% confidence intervals were calculated for each polymorphism.

**Results:** TNF $\alpha$  G[-308]A was found to have a marginal statistical association with the risk of ESRD yielding a per-allele OR of 1.55, (95% CI: 1.00, 2.42), based on data from 8 studies (2044 cases and 2147 controls). Also using multivariate analysis method it was found statistic association in GA vs. GG contrast (OR: 1.42, 95% CI: 1.01, 1.99) and it was confirmed that ESRD follows a co-dominant mode of inheritance via the TNF $\alpha$  G[-308]A gene polymorphism. For the remaining four cytokine polymorphisms examined, no association was found with ESRD, notwithstanding the exclusion of studies with populations in Hardy-Weinberg Disequilibrium, probably due to small number of studies. IL-6, IL-10, and INF $\gamma$  polymorphisms do not appear to be associated with risk of ESRD; however, this could also be related to the small sample size and thus, more studies are needed to contribute to the investigation of the potential multigenic predisposition to ESRD.

**Keywords:** ESRD (End Stage Renal Disease), IL6, IL10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , meta-analysis

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (End Stage Renal Disease - ESRD) είναι η αναποτελεσματική δυνατότητα των νεφρών να εκπληρώσουν τη φυσιολογική τους λειτουργία πάνω από 3 μήνες και μετά. Οι αριθμοί των ασθενών που αναγκάζονται να υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού είναι εντυπωσιακή σε παγκόσμια κλίμακα. Κύρια αίτια της νόσου θεωρείται ο διαβήτης, ωστόσο η εργασία αυτή θα επικεντρωθεί στο σημαντικό ρόλο πολυμορφισμών γονιδίων κυτταροκινών των υπόλοιπων αίτιων της δυσλειτουργίας του νεφρικού συστήματος, προκειμένου να διερευνήσουμε τα πρωταρχικά γονίδια που πιθανόν εμπλέκονται στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου.

**Υλικά και Μέθοδοι:** Στην παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να ερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μονονεκλουτιδικών πολυμορφισμών (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) για γονίδια κυτταροκινών, μη-διαβητικών ή όσο τον δυνατόν λιγότερο διαβητικών χρόνια νεφροπαθών ασθενών. Πραγματοποιήθηκε ολοκληρωμένη αναζήτηση σχετικών ερευνητικών κλινικών μελετών και συλλεχθήκαν 14 ανεξάρτητες μελέτες και συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για 3630 ασθενών και 3955 υγιών. Οι πολυμορφισμοί, οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση ήταν οι ακόλουθοι 5: IL6 G[-174]C, IL10 G[-1082]A, TNFα G[-308], TNFα G[-238]A και INFγ T[874]A. Η ανάλυση έγινε με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και για τις συγκρίσεις των αλληλόμορφων και των γονότυπων ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες χρησιμοποιήθηκε το μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio (OR).

**Αποτελέσματα:** Παρουσιάστηκε οριακά στατιστικά συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού TNFα G[-308]C με OR 1.55 και διάστημα εμπιστοσύνης (1.00, 2.42), βάση των δεδομένων από 8 μελετών (2044 ασθενών και 2147 υγιών). Επίσης χρησιμοποιώντας την πολυμεταβλητή μέθοδο ανάλυσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην σύγκριση GA έναντι GG (OR: 1.42, 95% CI: 1.01, 1.99) και ότι η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) η οφειλόμενη στον πολυμορφισμό G[-308]A του γονιδίου TNFα πιθανόν ακολουθεί συνεπικρατή τρόπο κληρονομικότητας. Καμία άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους πολυμορφισμούς των υπολοίπων κυτταροκινών, πιθανόν λόγω μικρού πλήθους μελετών. Η συμβολή επιπρόσθετων μελλοντικών ερευνών για τη διερεύνηση γενετικών παραγόντων στην τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) θεωρείται επιβεβλημένη.

**Λέξεις κλειδιά:** ESRD (End Stage Renal Disease), IL6, IL10, TNFα, INFγ, μετα-ανάλυση

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των προπτυχιακών σπουδών του τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος κατά την διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2011-2012. Το τέλος μιας μακρόπνοης φοιτητικής περιόδου τελείωσε και επισφραγίζεται με αυτή την πτυχιακή εργασία. «Ο δρόμος για να ανακαλύψεις, τι ακριβώς θέλεις δεν είναι πάντα ομαλός και ευθύς», μου είχε πει ένας καθηγητής μου στο παρελθόν. Ωστόσο, ένα πράγμα που νιώθω ότι κατάφερα μέσα από αυτή την εργασία είναι να βρω επιτέλους αυτό που μου ταιριάζει περισσότερο.

Γι' αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές μου, Επίκουρο Καθηγητή κο. Μπάγκο Παντελή και την διδάσκουσα σύμφωνα με το ΠΔ 407/80 κα. Μπράλιου Γεωργία για την σωστή καθοδήγηση που μου έδωσαν αλλά κυρίως για τις κατευθυντήριες οδούς που μου υπέδειξαν όσον αφορά τον τρόπο σκέψης. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Νίκη Δήμου και την Παναγιώτα Κοντού για την απλοχέρη βοήθεια τους και φυσικά την οικογένεια μου, που χωρίς αυτή φαντάζονταν αδύνατη η πραγματοποίηση των σπουδών μου.

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Οι δυο νεφροί</b> .....	<b>10</b>
1.1.1 Τοπολογία.....	10
1.1.2 Δομή.....	10
1.1.3 Φυσιολογία.....	10
<b>1.2 Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</b> .....	<b>12</b>
1.3.1 Ορισμός.....	12
1.3.2 Στάδια νεφρικής ανεπαρκείας.....	12
<b>1.4 Αίτια χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5 Παράγοντες κινδύνου χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας</b> .....	<b>14</b>
<b>1.6 Επιπλοκές</b> .....	<b>15</b>
<b>1.7 Αντιμετώπιση χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας</b> .....	<b>17</b>
1.7.1 Αιμοκάθαρση.....	17
1.7.2 Περιτοναϊκή κάθαρση.....	18
1.7.3 Μεταμόσχευση νεφρών.....	18
<b>1.8 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, γονίδια και κυτταροκίνες</b> .....	<b>19</b>
1.8.1 Κυτταροκίνες.....	20
1.8.2 Ιντερλευκίνη-6 (IL6).....	21
1.8.3 Ιντερλευκίνη-10 (IL10).....	22
1.8.4 Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNFα).....	22
1.8.5 Ιντερφερονή γαμμα (INFγ).....	22
<b>1.9 Μετα-Ανάλυση</b> .....	<b>23</b>
<b>1.10 Βασικές αρχές συστηματικής ανασκόπησης</b> .....	<b>24</b>
<b>1.11 Σκοπός της πτυχιακής εργασίας</b> .....	<b>25</b>
<b>2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	<b>27</b>

2.1	Συλλογή δεδομένων .....	28
2.2	Στατιστικό πακέτο Stata .....	30
2.3	Στατιστική Ανάλυση .....	31
2.3.1	Μοντέλο σταθερών επιδράσεων.....	31
2.3.2	Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.....	32
2.4	Μέγεθος Επίδρασης (effect size) .....	33
2.5	Πραγματοποίηση μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (univariate meta-analysis) .....	36
2.6	Πραγματοποίηση πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (bivariate meta-analysis) .	39
2.7	Δείκτες Ετερογένειας.....	40
2.8	Προβλήματα βιβλιογραφίας.....	41
2.9	Ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE).....	44
2.10	Αθροιστική μετα-ανάλυση.....	46
2.11	Αφαιρετική μετα-ανάλυση .....	48
<b>3</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>50</b>
3.1	Πολυμορφισμοί Κυτταροκινών .....	51
3.1.1	IL6 -G174C (db SNP ID rs1800795) Πολυμορφισμός.....	52
3.1.2	IL10 -G1082A (db SNP ID rs1800896) Πολυμορφισμός.....	59
3.1.3	TNFα -G308A (db SNP ID rs1800692) Πολυμορφισμός .....	66
3.1.4	TNFα -G238A (db SNP ID rs361525) Πολυμορφισμός.....	73
3.1.5	INFγ +T874A (db SNP ID rs2430561) Πολυμορφισμός.....	80
<b>4</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ –ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>88</b>
<b>5</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>99</b>
<b>A.</b>	<b>ΜΕΡΟΣ –ΑΠΟΡΡΙΦΘΕΙΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ .....</b>	<b>100</b>

<b>B.</b>	<b>ΜΕΡΟΣ - ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ.....</b>	<b>105</b>
<b>C.</b>	<b>ΜΕΡΟΣ- ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY WEINBERG (HWE) .....</b>	<b>121</b>
<b>D.</b>	<b>ΜΕΡΟΣ - ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ .....</b>	<b>122</b>
<b>E.</b>	<b>ΜΕΡΟΣ - ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ .....</b>	<b>138</b>





# **1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1.1 Οι δυο νεφροί**

### **1.1.1 Τοπολογία**

Οι δύο νεφροί βρίσκονται στο οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στα πλάγια εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης και περιβάλλονται από λιπώδη χαλαρό ιστό. Τα όρια των νεφρών αρχίζουν από το ύψος του δωδέκατου θωρακικού σπονδύλου και τελειώνουν περίπου στο ύψος του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται ελαφρώς χαμηλότερα από τον αριστερό, λόγω του υπερκείμενου ήπατος. Ο επιμήκης άξονας του κάθε νεφρού φέρεται από άνω και έσω προς τα κάτω και έξω ενώ ο εγκάρσιος άξονας φέρεται από έξω και πίσω προς τα έσω και μπροστά.

### **1.1.2 Δομή**

Κάθε νεφρός έχει περίπου 12 εκατοστά μήκος, 5 με 7 εκατοστά πλάτος και γύρω στα 3 εκατοστά πάχος. Το αριστερό νεφρό είναι λίγο πιο λεπτό και πιο επιμήκης από τον δεξιό νεφρό. Το βάρος του νεφρού σε ένα ενήλικα άνδρα και μια ενήλικη γυναίκα μπορεί να είναι από 125 έως 170 γραμμάρια και από 115 έως 155 γραμμάρια αντίστοιχα.

Ο νεφρός έχει σχήμα κυαμοειδές και αποτελείται από την μυελώδη και την φλοιώδη μοίρα. Η μυελώδη μοίρα είναι η εσωτερική ζώνη του νεφρού και συνίσταται από κωνοειδής περιοχές, τις νεφρικές πυραμίδες, με τη βάση τους προς την περιφέρεια και την κορυφή τους προς το κέντρο του νεφρού. Αντίθετα η εξωτερική ζώνη του οργάνου είναι μια φλοιώδης μοίρα με κοκκιώδη όψη και καστανέρυθρο χρώμα, η οποία περιβάλλει μυελό στον όποιο διεισδύει δημιουργώντας τους νεφρικούς στύλους του Bertini [1].

### **1.1.3 Φυσιολογία**

Οι νεφροί επιτελούν σημαντικότερες λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, μερικές από αυτές είναι οι έξης:

- i. Απεκκρίνουν τα άχρηστα και επιβλαβή προϊόντα του μεταβολισμού του οργανισμού μέσω των ούρων που δημιουργούν, κυρίως αζωτούχες και θειούχες ουσίες.
- ii. Ρυθμίζουν τη συγκέντρωση των υγρών του σώματος, σταθεροποιούν και προστατεύουν ιστούς και όργανα.
- iii. Ρυθμίζουν την ισορροπία οξέων και βάσεων. Αποβάλλουν ιόντα υδρογόνου από απεκκριτικό σύστημα, κυρίως μέσω παραγωγής αμμωνίας ή σύνθεσης αμμωνίου στα ούρα.
- iv. Διατηρούν την ισορροπία του ύδατος και ρυθμίζουν την ωσμωτική πίεση και τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών.
- v. Παράγουν διάφορες ουσίες όπως ερυθροπροϊητίνη, ρητίνη και κινίνη.

Οι παραπάνω διαδικασίες αποτελούν ένα μόνο μέρος των λειτουργιών του ουροποιητικού συστήματος, που συμμετέχουν οι νεφροί σε συνεργασία με τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα [2].

## 1.2 Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας

Η αξιολόγηση των νεφρών μπορεί να γίνει με πλήθος εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων που προσεγγίζουν το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας. Οι ενέργειες που συνήθως συστήνονται από τους επαγγελματίες υγείας κυρίως, για προληπτικό έλεγχο, είναι ο κλινικός έλεγχος της κρεατινίνης και της ουρίας στο αίμα. Η κρεατινίνη προέρχεται από την διάσπαση της φωσφορικής κρεατίνης των μυών και η ουρία από την απαμίνωση των αμινοξέων. Οι ουσίες αυτές είναι ζημιογόνες για τον οργανισμό, αν δεν αποβληθούν έγκαιρα από τα νεφρά. Επίσης, μια γενική ανάλυση ούρων εντοπίζει σημαντικούς εργαστηριακούς δείκτες νεφρικής λειτουργικότητας όπως είναι η πρωτεϊνουρία ή αιματουρία που σε αυξημένα επίπεδα αποτελούν δυσοίωνα ευρήματα για τα νεφρά. Το υπερηχογράφημα νεφρών είναι μια ακόμα μέθοδος που αποκαλύπτει απλά και ανώδυνα τυχόν ανατομικές δυσμορφίες σχετικά με το μέγεθος, την συμμετρία τους και την ύπαρξη ή μη, όγκων ή πέτρας [3, 4].

Η νεφρική λειτουργία όταν δεν είναι φυσιολογική θεωρείται ανεπαρκής. Η νεφρική ανεπάρκεια διαχωρίζεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια διαχωρίζεται από την χρόνια ως προς το χρονικό διάστημα και την σοβαρότητα της κατάστασης των νεφρών. Όταν η νεφρική ανεπάρκεια υφίσταται σε μικρή χρονική

περίοδο και οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να ανακτήσουν την λειτουργία τους, τότε ονομάζεται οξεία, σε αντίθετη περίπτωση χρόνια.

## 1.3 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

### 1.3.1 Ορισμός

Σύμφωνα με το εθνικό ίδρυμα υγείας των ΗΠΑ είναι η νόσος όπου οι δύο νεφροί έχουν υποστεί ανεπανόρθωτη βλάβη ή έχουν μικρή δυνατότητα λειτουργίας για πάνω από κάποιο χρονικό διάστημα 3 μηνών και άνω [5].

### 1.3.2 Στάδια νεφρικής ανεπάρκειας

Πολλές έρευνες και δεδομένα έκαναν ευρέως αποδεκτό ότι το καλύτερο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό και την ταξινόμηση της σοβαρότητας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και είναι η μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) όπως παρουσιάζονται και παραπάνω (Πίνακας 1) [5, 6].

Πίνακας 1. Τα πέντε στάδια νεφρικής ανεπάρκειας

Στάδια	Περιγραφή	Τιμές GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥90
2	Ήπια μείωση του GFR	60-89
3	Μετρία μείωση του GFR	30-59
4	Σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική Ανεπάρκεια	<15 ή εξωνεφρική κάθαρση

## 1.4 Αίτια χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας

Σύμφωνα με μελέτες η αιτία για την δυσλειτουργία των νεφρών οφείλεται σε ποικίλες καταστάσεις. Σήμερα, αίτια του «κακού» για την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια θεωρούνται:

- Ο διαβήτης καθώς η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας.
- Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι από τις συχνότερες αιτίες της χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας μετά τον διαβήτη.
- Η σπειραματονεφρίτιδα ή σπειραματική νεφρίτιδα, μια νεφρική νόσος η οποία τα μικρά αιμοφόρα αγγεία ή σπειράματα υπόκεινται σε φλεγμονή. Η νόσος αυτή μπορεί να εξελιχτεί ταχέως και να προκαλέσει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η οποία παρουσιάζει στα νεφρά πολυάριθμες κύστες, παρουσιάζει επικρατή αυτοσωμικό χαρακτήρα στους ενήλικες και υπολειπόμενο αυτοσωμικό, κυρίως στα βρέφη και τις νεαρές ηλικίες.
- Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος μια χρόνια αυτοάνοση πάθηση.
- Η αποφρακτική νεφροπάθεια, η οποία είναι μια μη φλεγμονώδης σωληνάριο-διάμεση νόσος.
- Το σύνδρομο Alport μια γενετική διαταραχή που προκαλεί κώφωση, επιπλοκές στην όραση και μεγάλη νεφρική βλάβη.
- Το νεφρωσικό σύνδρομο το οποίο είναι ένα σύνολο από συμπτώματα υπάρχει απώλεια πρωτεΐνης από το αίμα στο ούρα και αυτό οδηγεί σε πρηξίματα στο σώμα και στο πρόσωπο. Ειδικά εμφανίζεται σε παιδιά μικρής ηλικίας.
- Η κυστίνωση και ειδικότερα ο νευροπαθητικός τύπος της είναι γενετική κληρονομική νόσος που βλάπτει περισσότερο νεφρά και μάτια.
- Η διάμεση νεφρίτιδα η οποία πρόκειται για φλεγμονή του διάμεσου ιστού των νεφρών που προκαλείται και από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.

Η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έχει φτάσει σε αναλογίες επιδημίας με δεκάδες χιλιάδες ασθενείς παγκοσμίως [7] με τον διαβήτη να αποτελεί την πιο κοινή αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας και γι' αυτό το λόγο έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών με αποτέλεσμα την δημοσίευση πολλών μελετών για τη

σχέση ανάμεσα διαβήτη και νεφρών. Επίσης ένα ποσοστό του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας δεν οφείλονται στον διαβήτη, ωστόσο δεν υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που να μελετούν όλες τις υπόλοιπες αίτιες της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ενδεικτικά αναφέρθησαν μερικές από την αναζήτηση της βιβλιογραφία παραπάνω. Στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη τα δεδομένα που αξιοποιήθηκαν, στόχο είχαν να ελέγξουν μελέτες με ασθενείς, στους οποίους η πρωτεύον αίτια δεν είναι ο διαβήτης ή τουλάχιστον να είναι σε πολύ μικρό ποσοστό [3, 8, 9].

## **1.5 Παράγοντες κινδύνου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας**

Οτιδήποτε εμπλακεί και φέρει κάποια αλλαγή στη ομαλή λειτουργία του ανθρώπου οργανισμού μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την ευαισθησία της είναι:

- Η ηλικία, κυρίως άνω του 65<sup>ου</sup> έτους
- Το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ή γενικά η κληρονομικότητα σε νοσήματα που έχουν να κάνουν με το νεφρό
- Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
- Η εθνικότητα, κυρίως για τους αфроαμερικανούς (έγχρωμους) και τους ασιάτες που κατάγονται από την Ινδία
- Η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης

Παράγοντες κινδύνου που εκκινούν άμεσα ή επιδεινώνουν ταχέως την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι:

- Ο διαβήτης (τύπου I και II)
- Υπέρταση
- Η τοξικότητα φαρμάκων
- Τα αυξημένα επίπεδα ουρίας στο αίμα
- Το ιστορικό ασθενή με νεφρικές επιπλοκές όπως πέτρα και απόφραξης των νεφρών
- Το κάπνισμα

- Οι καρδιαγγειακοί νόσοι όπως η αθηροσκλήρωση

Υποδειγματικά αναφέρθηκαν παραπάνω οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας [3, 5, 10].

## 1.6 Επιπλοκές

Αρκετές επιπλοκές παρουσιάζονται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μερικές από τις πιο γνωστές είναι:

- Η κατακράτηση υγρών που μπορεί να προκαλέσουν οίδημα και χαμηλή καρδιακή λειτουργία.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η απορρύθμιση ισορροπιών καλίου, νατρίου, φωσφόρου και ασβεστίου, η οποίες μπορούν να δημιουργήσουν υπερκαλιαιμία, υπερνατραίμια, υπερφωσφαταιμία και υπερπαραθυρεοειδισμό αντίστοιχα.
- Αναιμία, λόγω της χαμηλής παράγωγης ερυθροποιητίνης, άρα και επακόλουθα της αιμοσφαιρίνης που μεταφέρει οξυγόνο στο σώμα.
- Προβλήματα διατροφής που μπορούν να οδηγήσουν σε ανορεξία, απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας.
- Νευρολογικές διαταραχές, όπως η περιφερική νευροπάθεια η οποία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση. Επίσης συχνή νευρολογική επιπλοκή, που εμφανίζεται κυρίως σε άντρες, είναι το σύνδρομο των «ανήσυχων ποδιών».
- Η ουραιμία και το ουραιμικό σύνδρομο μπορεί να προκαλέσει ποικίλα συμπτώματα υπερθερμίας, διαταραχές ύπνου, δερματολογικές εκδηλώσεις όπως σοβαρό κνησμό, πνευμονικό οίδημα αλλά και καρδιαγγειακά προβλήματα, όπως υπέρταση και περικαρδίτιδα.

Γενικά οι επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν δύο κατευθύνσεις. Η μια κατεύθυνση είναι ανάλογα την θεραπεία του ασθενή, για παράδειγμα της αιμοκάθαρσης και της περιτοναϊκής κάθαρσης (Πίνακας 2), ενώ η άλλη ανάλογα με

τις διαταραχές που σχετίζονται με το μεταβολισμό του οργανισμού (Πίνακας 3) που αναλύθηκαν οι παραπάνω [11].

Πίνακας 2. Επιπλοκές σχετικά με θεραπεία ασθενή

<p><u>Αιμοκάθαρση</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Δυσλειτουργία αγγειακής προσπέλασης</li><li>• Απόφραξη κεντρικών φλεβών</li><li>• Σχηματισμό κύστεων και όγκων</li><li>• Αμυλοείδωση</li></ul> <p><u>Περιτοναϊκή κάθαρση</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Αποτυχία υπερδιήθησης</li><li>• Περιτονίτιδα</li><li>• Περιτοναϊκή σκλήρυνση</li></ul> <p><u>Μεταμόσχευση</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Απόρριψη μοσχεύματος</li><li>• Λοιμώξεις</li><li>• Εμφάνιση κακοήθους νόσου</li><li>• Παρενέργεια φαρμάκων</li><li>• Οστεοπόρωση</li><li>• Καρδιαγγειακά προβλήματα</li></ul>
--

Πίνακας 3. Μεταβολικές επιπλοκές

<ul style="list-style-type: none"><li>• Ηλεκτρολυτικές διαταραχές</li><li>• Κατακράτηση υγρών</li><li>• Υπέρταση</li><li>• Καρδιαγγειακά προβλήματα</li><li>• Ουραιμία</li><li>• Νευροπάθειες</li><li>• Διατροφικές διαταραχές</li></ul>
--

Όταν οι νεφροί σταματήσουν να αποβάλουν τα άχρηστα προϊόντα και περιττά υγρά από το αίμα επειδή δεν λειτουργούν φυσιολογικά, τότε αναπτύσσονται μερικά ή όλα από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Πρήξιμο αστραγάλων, ποδιών και στην περιοχή κάτω από τα μάτια
- Κόπωση
- Πονοκέφαλοι
- Ελλιπής μνήμη και συγκέντρωση
- Ευερεθιστότητα
- Διαταραχές ύπνου
- Ανήσυχα πόδια
- Φαγούρα
- Ανορεξία και ναυτία



- Απώλεια βάρους
- Μειωμένη λίμπιντο
- Ξηρότητα δέρματος και κνησμός
- Μυϊκές κράμπες
- Αναιμία
- Δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια

Τα συμπτώματα αυτά αρχίζουν συνήθως όταν η ικανότητα των νεφρών φτάσει κάτω από το 30% της κανονικής [12, 13].

## **1.7 Αντιμετώπιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας**

Όταν η νεφρική λειτουργία δεν επαρκεί τότε επιβάλλεται να υπάρξει αντιμετώπιση για την ορθή ρύθμιση λειτουργιών που δεν δύναται να περατώσουν τα νεφρά. Οι επιλογές που έχει ένας τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ασθενής, είναι η εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Σκοπός της εξωνεφρικής κάθαρσης είναι να φέρει σε φυσιολογικά επίπεδα την σύνθεση των υγρών του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με την απομάκρυνση άχρηστων αζωτούχων προϊόντων του μεταβολισμού και την εξασφάλιση οξεοβασικής ισορροπίας νατρίου, ύδατος. Η εξωνεφρική κάθαρση γίνεται με δυο τρόπους: την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση [14, 15].

### **1.7.1 Αιμοκάθαρση**

Η αιμοκάθαρση είναι μια από τις επιλογές ασθενούς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης το αίμα φιλτράρεται και αποβάλλει όλα τα περιττά και άχρηστα προϊόντα που βρίσκονται σε αυτό. Η διαδικασία αυτή γίνεται με την βοήθεια του μηχανήματος του τεχνητού νεφρού. Συνήθως ο ασθενής χρησιμοποιεί το τεχνητό νεφρό τρεις φορές εβδομαδιαία από 3 έως 5 ώρες κάθε φορά ανάλογα τις ανάγκες του. Η διαδικασία αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε στο σπίτι του ασθενή αν διαθέτει τον κατάλληλο εξοπλισμό είτε σε μονάδες τεχνητού νεφρού. Η επικοινωνία ανάμεσα στον ασθενή και το τεχνητό νεφρό γίνεται μέσω μόνιμης πρόσβασης του μηχανήματος στο κυκλοφορικό

σύστημα. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται μικροεγχείρηση, αρκετές φορές μήνες πριν την έναρξή της αιμοκάθαρσης. Η επέμβαση πράττεται σε δύο σημεία του σώματος του ασθενή, τα λεγόμενα και ως συρίγγιο ή φίστουλα, στα οποία μέσω βελόνας (κάνουλας) το πρώτο σημείο ενώνεται με την φλέβα του ασθενή, η οποία στέλνει το αίμα στο μηχάνημα του τεχνητού νεφρού και το δεύτερο σημείο με την αρτηρία, στην οποία εισέρχεται το φιλτραρισμένο αίμα από το τεχνητό νεφρό [12, 13].

### **1.7.2 Περιτοναϊκή κάθαρση**

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι ένα εναλλακτικό θεραπευτικό μέσο της αιμοκάθαρσης για την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η διαφορά είναι ότι στην περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιείται το περιτόναιο, το οποίο είναι το τοίχωμα που περιλαμβάνει όλα τα σπλαχνικά όργανα. Η περιοχή αυτή ενώνεται με το περιτοναϊκό καθετήρα και λειτουργεί ως φίλτρο, στο οποίο περνάει ειδικό υγρό που φιλτράρει το αίμα μέσα από τα αιμοφόρα αγγεία και αποβάλλει απόβλητα και περιττό υγρό μέσω καθετήρα. Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι μια θεραπεία που μπορεί να γίνει εύκολα κατ' οίκον μακριά από νοσοκομειακές κλίνες και χωρίζεται σε δύο κατηγορίες την «Συνεχής Μη Νοσοκομειακή Περιτοναϊκή Κάθαρση (CAPD)» και την «Αυτοματοποιημένη Περιτοναϊκή Κάθαρση (APD)» [12, 13, 16].

### **1.7.3 Μεταμόσχευση νεφρών**

Η μεταμόσχευση νεφρού ενός υγιούς νεφρού σε ένα ασθενή τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια είναι μια χειρουργική πράξη, η οποία βελτιώνει την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής και δίνει ένα τέλος στις πολλές ώρες θεραπείας που σπαταλούνται για παράδειγμα στην αιμοκάθαρση. Το πιο βασικό από όλα είναι η ομάδα αίματος του παραλήπτη να ταιριάζει με του δότη. Η μεταμόσχευση μπορεί να γίνει από δύο τύπους δότη. Ο πρώτος τύπος είναι ο ζωντανός δότης, ο οποίος δωρίζει τον ένα του νεφρό και αυτό μπορεί να γίνει γιατί με έναν νεφρό ο ανθρώπινος οργανισμός ζει φυσιολογικά. Ο δεύτερος τύπος δότη προέρχεται από δωρεά οργάνων από κάποιο αποθανόντα, ο οποίος συνήθως έχει φύγει από την ζωή από τροχαίο ατύχημα αλλά τα όργανα του είναι σε καλή κατάσταση. Για να συμβεί μεταμόσχευση νεφρού, ο ασθενής χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας πρέπει να είναι εγγεγραμμένος στις

λίστες αναμονής κάποιου φορέα μεταμοσχεύσεων που συντονίζει όλη την διαδικασία [12, 13].

## **1.8 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, γονίδια και κυτταροκίνες**

Η ανακάλυψη της δομής του DNA και η ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος έφεραν μια έκρηξη στις έρευνες, στις οποίες διεξάγονται για την μελέτη του γενετικού κώδικα και την λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού σε σχέση με αυτόν. Αν και το ανθρώπινο γονιδίωμα έχει κάποια κοινά χαρακτηριστικά σε όλο το ανθρώπινο είδος, έχει και κάποιες διαφορές στο γενετικό του κώδικα. Σε ένα πληθυσμό υπάρχουν γονίδια που βρίσκονται στην ίδια γονιδιακή θέση στα ομόλογα χρωμοσώματα και ελέγχουν διαφορετικά μια ιδιότητα, τα λεγόμενα αλληλόμορφα γονίδια. Οι διαφορετικοί γονότυποι είναι αυτοί, οι οποίοι διαφοροποιούν ένα άνθρωπο από τον άλλο και υπάρχει γενετική ποικιλότητα.

Όταν ένα αλληλόμορφο γονίδιο έχει συχνότητα από 1% και άνω στον πληθυσμό θεωρείται πολυμορφικός εκείνος ο γενετικός τόπος που εμφανίζεται. Τα σημαντικότερα είδη πολυμορφισμών είναι:

- i. Μικροδορυφορικές αλληλουχίες.
- ii. Μινιδορυφορικές αλληλουχίες.
- iii. Διαφορές ενός νουκλεοτιδίου, δηλαδή το SNP (single nucleotide polymorphism).

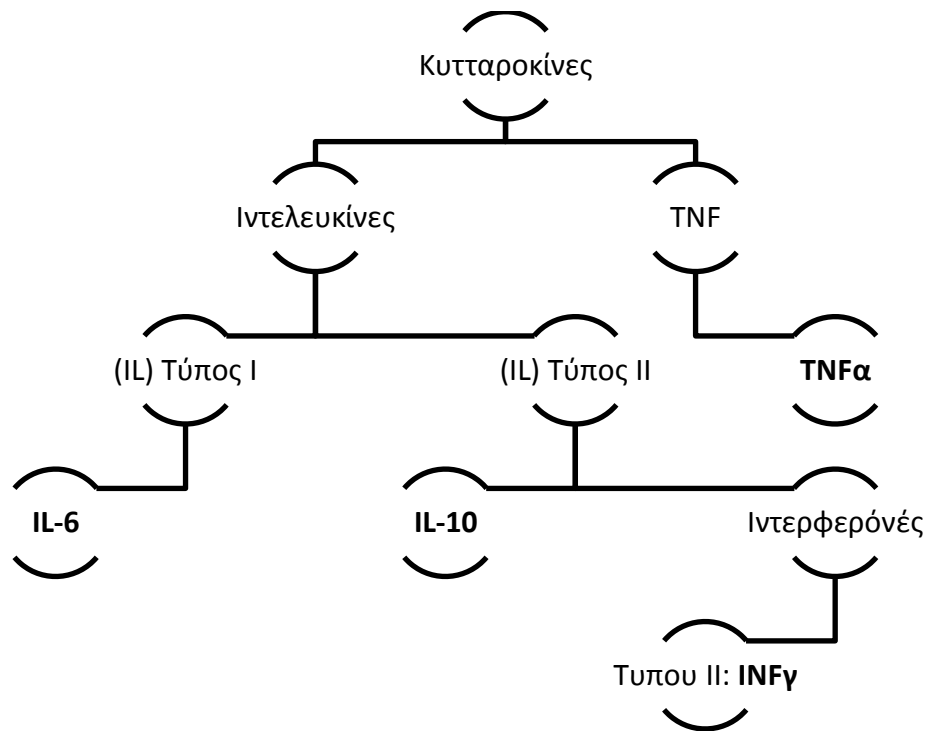
Το τελευταίο είδος πολυμορφισμού είναι το πιο κοινό στο ανθρώπινο γονιδίωμα, περίπου 1 SNP ανά 1.000 βάσεις. Η μελέτη ετερογένειας στο ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελεί σημαντικό εργαλείο και δείκτης εύρεσης παραγόντων αρκετών ασθενών [17, 18]. Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιηθούν τέτοιου είδους μελέτες, δηλαδή έρευνες που γίνονται πάνω σε πολυμορφισμούς. Οι έρευνες αυτές είναι μελέτες ασθενών και μαρτύρων και ερευνούν τη γενετική συσχέτιση τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκειας με πολυμορφισμούς κάποιων κυτταροκινών που θα αναφέρουμε παρακάτω.

### 1.8.1 Κυτταροκίνες

Κυττοκίνες ή κυτταροκίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που έχουν ενεργό ρόλο στο χημικό ανασοκατασταλτικό σύστημα είναι υπεύθυνες για ανοσιακές απαντήσεις και φλεγμονώδεις αντιδράσεις του ανθρώπινου οργανισμού. Υπάρχει ένα μεγάλο εύρος κυτταροκινών, οι οποίες χωρίζονται κύριος σε τρεις κατηγορίες για εκπαιδευτικούς λόγους. Οι κατηγορίες αυτές είναι:

- i. Μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ή μη ειδικής ανοσίας.
- ii. Μεσολαβητές και ρυθμιστές της επίκτητης ή ειδικής ανοσίας.
- iii. Διεγέρτες της αιμοποίησης.

Οι κυτταροκίνες που μελετώνται στην παρούσα εργασία είναι κύρια μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ή μη ειδικής ανοσίας και συγκεκριμένα μελετώνται οι κυτταροκίνες, οι οποίες παράγονται από λευκοκύτταρα, οι λεγόμενες ιντερλευκίνες, στις οποίες ανήκουν ιντερφερόνες και η οικογένεια των ιντελευκινών-10 [19]. Επίσης μελετώνται οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων. Συγκεκριμένα οι πολυμορφισμοί που θα μελετήσουμε είναι από την Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), Ιντερλευκίνη-10 (IL-10), Ιντερφερόνη γαμμα (INF- $\gamma$ ) και ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (Tumor necrosis factor), από αυτές μόνο η ιντερφερόνη γαμμα ανήκει στη κατηγορία των μεσολαβητών και ρυθμιστών της επίκτητης ή ειδικής ανοσίας [20].



Εικόνα 1. Κατηγοριοποίηση κυτταροκινών, οι οποίες μελετώνται στη παρούσα εργασία ανάλογα τη συγγένεια τους.

### 1.8.2 Ιντερλευκίνη-6 (IL6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι μια ανοσορρυθμιστική κυτταροκίνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο της ιντελευκίνης-6, το οποίο βρίσκεται στο 7ο χρωμόσωμα (7p21-24) και αποτελείται από πέντε εξώνια, τέσσερα εσώνια και έχει υποκινητή 303 βάσεων [7, 21]. Η ιντερλευκίνη-6 παράγεται από τα μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ινοβλάστες αλλά και από ορισμένα ενεργοποιημένα T κύτταρα [20] και παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμοποίηση και τη φλεγμονή [22]. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 έχουν συνδεθεί με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, αρτηριοσκλήρυνση, υποσιτισμό αλλά και έχει θεωρηθεί θνησιγενής παράγοντας των ασθενών τελικού σταδίου νεφροπάθειας με καρδιαγγειακά προβλήματα [21]. Ένας γνωστός πολυμορφισμός της ιντερλευκίνης-6 βρίσκεται στη (-174G/C) του υποκινητή και έχει συνδεθεί με τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 στο πλάσμα. Επίσης έχει κατηγορηθεί για επεισόδια οξείας απόρριξης μοσχεύματος.

### **1.8.3 Ιντερλευκίνη-10 (IL10)**

Η ιντερλευκίνη-10 είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, της οποίας το γονίδιο βρίσκεται στο 1<sup>ο</sup> χρωμόσωμα (1q31-1q32) [23] και παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα Th2 και μη λεμφοειδή κύτταρα [20]. Στον υποκινητή της ιντερλευκίνης-10 έχουν βρεθεί τουλάχιστον τρεις πολυμορφισμοί, ένας από αυτούς βρίσκεται στην θέση 1080, στην οποία αλλάζει μια αδενίνη (A) και στην θέση της μπαίνει μια γουανίνη (G) (rs1800896). Ο πολυμορφισμός αυτός μειώνει την παραγωγή της Ιντερλευκίνων 10 στον άνθρωπο, συγκεκριμένα έχει βρεθεί σε *in vitro* πείραμα ότι ο ομοζυγός γονότυπος GG παράγει αυξημένα επίπεδα IL-10 αντίθετα με τους γονότυπους GA και AA [23]

### **1.8.4 Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNFα)**

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων είναι κυρίως προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, δηλαδή ενεργοποιητής του συστήματος ανοσολογικής απόκρισης μέσω των κυτταροκινών. Το γονίδιο TNFα βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του 6<sup>ου</sup> χρωμοσώματος και παράγεται από τα μακροφάγα κύτταρα [20]. Ένας μονονεκλουτιδιακός πολυμορφισμούς (SNP) βρίσκεται στην θέση του (-308) του υποκινητή να πιθανόν σχετίζεται με την ρύθμιση παραγωγής των επιπέδων της πρωτεΐνης όταν υπάρχει αδενίνη (A) αντί γουανίνη (G). Το γεγονός αυτό συνδέεται με την επικράτηση φλεγμονωδών αντιδράσεων που εμπλέκονται με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια του ανθρώπινου οργανισμού. Ειδικότερα η ύπαρξη αδενίνης (A) σε αυτό το πολυμορφισμό έχει συνδεθεί ως ένας παράγοντας νοσηρότητας για τους τελικού σταδίου νεφροπαθείς που κάνουν αιμοκάθαρση [24]. Σημαντικός μονονεκλουτιδιακός πολυμορφισμός του υποκινητή, ο οποίος εμπλέκεται με διάφορες φλεγμονώδης και μολυσματικές παθήσεις εντοπίζεται στην θέση (-238), όπου η γουανίνη (G) αλλάζει με την αδενίνη (A) [25].

### **1.8.5 Ιντερφερόνη γάμμα (INFγ)**

Η ιντερφερόνη γάμμα είναι μια κυτταροκίνη, η οποία ευθύνεται για την φλεγμονώδη απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού σε διάφορες καταστάσεις και παράγεται από τα NK, CD4+ Th1 κύτταρα και CD8+ T κύτταρα [20]. Το μοναδικό γονίδιο, το οποίο την κωδικοποιεί εντοπίζεται στο 12<sup>ο</sup> χρωμόσωμα (12q24.1) και περιέχει τέσσερα εξώνια και τρία εσώνια. Η αλλαγή της αδενίνης (A) σε θυμίνη στη

θέση +874, στο πρώτο εξώνιο έχει συνδεθεί με την αυξανόμενη παράγωγη πρωτεΐνης [26].

## 1.9 Μετα-Ανάλυση

Η μεγάλη εξέλιξη της επιστήμης σε συνάρτηση και την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει ως επακόλουθο την δημοσίευση τεράστιου όγκου ερευνών. Η διαχείριση αυτής της τεράστιας σε έκταση πληροφορίας έχει γίνει δυσπρόσιτη πολλές φορές για τους επιστήμονες, οι οποίοι αναζητούν κάποια σημαντική και αξιόπιστη πληροφορία από την ήδη υπάρχουσα γνώση. Για μεγαλύτερη αξιοπιστία των ερευνητικών δημοσιεύσεων δημιουργήθηκε η ανάγκη, οι συγγραφείς να ακολουθούν συγκεκριμένα μοντέλα και πρωτόκολλα συγγραφής ερευνητικών εργασιών και επιστημονικής αρθογραφίας. Αυτό το γεγονός όμως δεν αρκούσε και σύντομα έγινε επιτακτικό η ανάγκη να υπάρξει ανασκόπηση, σύνοψη και συνολική αξιολόγηση των ευρημάτων των επιμέρους μελετών. Την αξιολόγηση των δημοσιεύσεων έχουν βοηθήσει οι ανασκοπήσεις, στις οποίες οι συγγραφείς συλλέγουν όλες τις μελέτες με ένα συγκεκριμένο αντικείμενο διασταυρώνουν και συνθέτουν . Μέσα από αυτή την διαδικασία είτε ενισχύονται τα πρωταρχικά αποτελέσματα κάποιων ή όλων των μελετών, είτε συγκρούονται μεταξύ τους είτε εξάγονται νέα αποτελέσματα συνδυάζοντας τα πρωταρχικά.

Οι ανασκοπήσεις χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις συστηματικές και τις περιγραφικές ανασκοπήσεις. Η περιγραφική ή αφηγηματική ανασκόπηση ασχολείται κυρίως με θεωρητικές απόψεις σχετικά με την νέα και την ήδη υπάρχουσα γνώση ερευνητικών προτάσεων, πολλές φορές όμως χωρίς το επίπεδο τεκμηρίωσης και ο σκοπός τους να είναι σαφής. Από την άλλη πλευρά, η συστηματική ανασκόπηση συλλέγει κυρίως ποσοτικά και διακριτά χαρακτηριστικά μελετών και με υπόβαθρο την στατιστική θεωρία προσπαθεί να βγάλει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με σαφή τεκμηρίωση [27]. Τα βήματα της επιστημονικής μεθοδολογίας, τα οποία χρησιμοποιούν μαθηματική απόδειξη για τα αποτελέσματα τους στη συστηματική ανασκόπηση ονομάζονται μετα-ανάλυση.

Ουσιαστικά με την μετα-ανάλυση γίνεται η ενοποίηση και η στατιστική ανάλυση δεδομένων, τα οποία προέρχονται από διαφορετικές έρευνες που συνήθως

πραγματοποιούν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μετα-ανάλυση είναι ένα αναγκαίο και χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των μελετητών, κυρίως ερευνητών βιοϊατρικών επιστημών, λόγω χάριν γιατρών και βιολόγων, για την διατύπωση και διασταύρωση κάποιου ολικού συμπεράσματος ανάμεσα από πληθώρα αντιφατικών μελετών και μη.

Ιστορικά η πρώτη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον Karl Pearson το έτος 1904 χωρίς όμως να διατυπωθεί ο όρος «μετα-ανάλυση», το ποίο έγινε το 1976 πλέον και επίσημα. Ακλούθησαν αρκετές στατιστικές θεωρίες από τότε, μέχρι που άρχισε η έκρηξη του ρυθμού αύξησης δημοσιεύσεων.

## **1.10 Βασικές αρχές συστηματικής ανασκόπησης**

Για λόγους που ήδη αναφερθήκαν η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, στα πλαίσια της επιστημονική μεθόδου αυξάνουν την ακρίβεια των μελετών δρώντας συμπληρωματικά, απαντώντας σε ερωτήματα που δεν ήταν δυνατόν να απαντηθούν ξεκάθαρα από τις πρωταρχικές μελέτες. Οι συζητήσεις και οι αναλύσεις ανάμεσα στους επιστήμονες έχουν καταλήξει να προτείνουν μια διαδικασία ευρέως αποδεκτή. Επιγραμματικά θα παρατεθούν τα βασικά βήματα που προτείνονται:

1. Διατύπωση επιστημονικής υπόθεσης.
2. Αναζήτηση βιβλιογραφίας.
3. Καθορισμός κριτηρίων επιλογής και απόρριψης μελετών
4. Αξιολόγηση και καθορισμός των μελετών που εμπίπτουν στα προηγούμενα βήματα.
5. Καταγραφή και σύνθεση όλων των δεδομένων
6. Στατιστική ανάλυση
7. Παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Από το 5<sup>ο</sup> βήμα και έπειτα ακολουθεί το μέρος της μετα-ανάλυσης στην συστηματική ανασκόπηση, στα οποία διευκρινίζεται ότι δεν πρέπει να συγχέεται με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι μετα-ανάλυση είναι ορθό να περατωθεί αν υπάρχουν πάνω από τρεις ανεξάρτητες μελέτες διαφορετικών ερευνητικών ομάδων



με επαρκή δεδομένα για την διαδικασία της μετα-ανάλυσης. Επίσης, πριν την μετα-ανάλυση θα πρέπει να γίνει έλεγχος του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης που μειώνει τη εγκυρότητα της και επί τούτου θα είναι καλό να είναι ενήμερος ο μελετητής. Μια άλλη παράμετρος, η οποία λαμβάνεται εις γνώση, είναι αν ο πληθυσμός όλων των μελετών είναι ομοιογενής ή ετερογενής, επειδή αυτό θα συντελέσει για την επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου διεξαγωγής της μετα-ανάλυσης.

### **1.11 Σκοπός της πτυχιακής εργασίας**

Ο ρυθμός αύξησης της χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας συνεχίζει να μεγαλώνει, παρόλο που τα θεραπευτικά και διαγνωστικά μέσα ολοένα εκσυγχρονίζονται και βελτιώνονται. Πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι αυξάνεται η θνησιμότητα των ασθενών αυτής της νόσου, κυρίως λόγω του παράγοντα κίνδυνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD) [24, 28].

Η εξέλιξη αυτή έχει λάβει παγκόσμιες διαστάσεις με πάνω από ένα εκατομμύριο άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [7]. Η αντιμετώπιση της νόσου, με τη βελτίωση της τεχνολογίας, όπως στην αιμοκάθαρση δεν δίνουν ουσιαστικές άλλα μόνο πρόσκαιρες λύσεις στο πρόβλημα των αιτιών της ασθένειας.

Η ταχεία ανάπτυξη στη γνώση της γενετικής και όλου του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) έχουν στρέψει τους νεφρολόγους και όλους τους υπόλοιπους ερευνητές στην αναζήτηση γενετικών παραγόντων για την κατανόηση της νεφρικής ανεπάρκειας. Αν κατανοηθεί η επίδραση ενός γονοτύπου στην εξέλιξη μιας ασθένειας, τότε θα προσφερθούν νέες δυνατότητες και στρατηγικές για την γενετική διάγνωση και θεραπεία της, όπως για παράδειγμα η φαρμακογενετική [17].

Για τον εντοπισμό γονιδιακών παραγόντων που εμπλέκονται σε ανθρώπινες διαταραχές και νόσους, οι γονοτυπικές αναλύσεις μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) αποτελούν την βάση των μελετών συσχέτισης. Μεγάλο δείγμα γονοτυπικών αναλύσεων έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύσουν μικρές επιδράσεις των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP) [29].

Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει σκοπό τη συλλογή και επεξεργασία στοιχείων από όλες τις έρευνες που μελετούν πληθυσμούς υγιών και ασθενών τελικού σταδίου

νεφρικής ανεπαρκείας (ESRD) σε συνδυασμό με επιλεγμένα γονίδια, και ειδικότερα την Ιντερλευκίνη 6 (IL-6), την Ιντερλευκίνη-10 (IL-10), τον Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων άλφα (TNF $\alpha$ ) και την Ιντερφερόνη γάμμα (INF $\gamma$ ). Με την βοήθεια της μετα-ανάλυσης έγινε αξιολόγηση της επιρροής συγκεκριμένων SNPs στην αιτιολογία της νόσου και διεξήχθησαν συνολικά συμπεράσματα κυρίως για ασθενείς που δεν έχουν ως πρωτογενή αιτία της νόσου τον διαβήτη. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί των γονιδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γενετικοί δείκτες σε άτομα με προβλήματα νεφρικής λειτουργίας, για την πορεία εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας αλλά και να συμβάλουν στην πρόληψη, πρόγνωση και αντιμετώπιση της νόσου.

## **2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

## 2.1 Συλλογή δεδομένων

Κάθε συστηματική ανασκόπηση αρχίζει με την εύρεση της βιβλιογραφίας και των μελετών για το ερώτημα που έχει διατυπωθεί. Γι' αυτό έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων της Pubmed και της Hugenavigator. Η στρατηγική της έρευνας βασίστηκε σε συνδυασμούς για τα γονίδια της Ιντερλευκίνης-6, της Ιντερλευκίνης-10, του Παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF $\alpha$ ), της Ιντερφερόνης γάμμα (INF $\gamma$ ) και της «χρόνια νεφρικής ανεπάρκειας» (End-Stage Renal Disease). Για κάθε κυτταροκίνη έγινε ξεχωριστή αναζήτηση «query» μετά από διάφορες δοκιμές μέσα στην χρονική περίοδο του μήνα Νοέμβριου το 2011.

Μετά την κάθε αναζήτηση και κάθε ερωτήματος (query) στην βάση δεδομένων, έγινε αξιολόγηση όλων των μελετών και μετά από διαλογή, συγκεντρώθηκαν οι μελέτες των οποίων τα δεδομένα χρησιμοποιήσαμε. Έγινε καταγραφή όλων των απαραίτητων δεδομένων όπως το PMID «PubMed ID» (κωδικοποιημένος αριθμός της βάσης δεδομένων), συγγραφέας (Author), χρονολογία δημοσίευσης της μελέτης (Year), χώρα πραγματοποίησης μελέτης (Country), φυλή των πληθυσμών (Race), τον συνολικό αριθμό ασθενών και των συνολικό αριθμό των υγιών (Controls) ατόμων κάθε μελέτης. Επιπρόσθετα, έγινε καταγραφή των γονοτύπων και αλληλόμορφων των ασθενών και των μαρτύρων. Όλα τα δεδομένα από όλες τις μελέτες, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τις μετα-αναλύσεις συμπληρώθηκαν σε λογιστικά φύλλα «excel», ομαδοποιημένα σε γραμμές και στήλες και στην συνέχεια αντιγράφηκαν από εκεί και τοποθετήθηκαν στο στατιστικό πακέτο Stata.

Από όλες τις μελέτες που εξετάστηκαν απορρίφθηκαν πολλές μελέτες διότι δεν ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control), πολλές μελέτες αναφέρονταν σε πειράματα σε ζώα ή δεν εμπεριείχαν επαρκή στοιχεία για μετα-ανάλυση. Επίσης, δεν συμπεριλήφθησαν μελέτες που οι ασθενείς τους ήταν αποκλειστικά χρόνια νεφροπαθείς με διαβήτη (Παράρτημα Α). Αυτό έγινε γιατί χωρίσαμε του χρόνια νεφρικά νοσούντες, σύμφωνα και με την βιβλιογραφία, σε αυτούς που πάσχουν από διαβήτη και σε αυτούς που δεν πάσχουν [5]. Ο λόγος είναι ότι η παρούσα μετα-ανάλυση εστιάζει περισσότερο στις μη διαβητικούς αίτιες νεφροπάθειας.

- Το ερώτημα για την Ιντερλευκίνη-6 είναι το εξής:

**(IL6 OR IL-6 OR BSF2 OR HGF OR HSF OR IFNB2) AND (gene OR variant OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“Chronic kidney disease” OR “chronic renal disease” OR “Chronic kidney failure” OR “end-stage kidney disease” OR “kidney failure” OR “end stage renal disease” OR “ESRD” OR “CKD” OR “end stage renal failure” OR “end stage kidney failure”)**

- Το ερώτημα για την Ιντερλευκίνη-10 είναι το εξής:

**(IL10 OR IL-10 OR CSIF OR IL10A OR MGC126450 OR MGC126451 OR TGIF) AND (gene OR variant OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“Chronic kidney disease” OR “chronic renal disease” OR “Chronic kidney failure” OR “end-stage kidney disease” OR “kidney failure” OR “end stage renal disease” OR “ESRD” OR “CKD” OR “end stage renal failure” OR “end stage kidney failure”)**

- Το ερώτημα για το Παράγοντα νέκρωσης Όγκων είναι τον εξής:

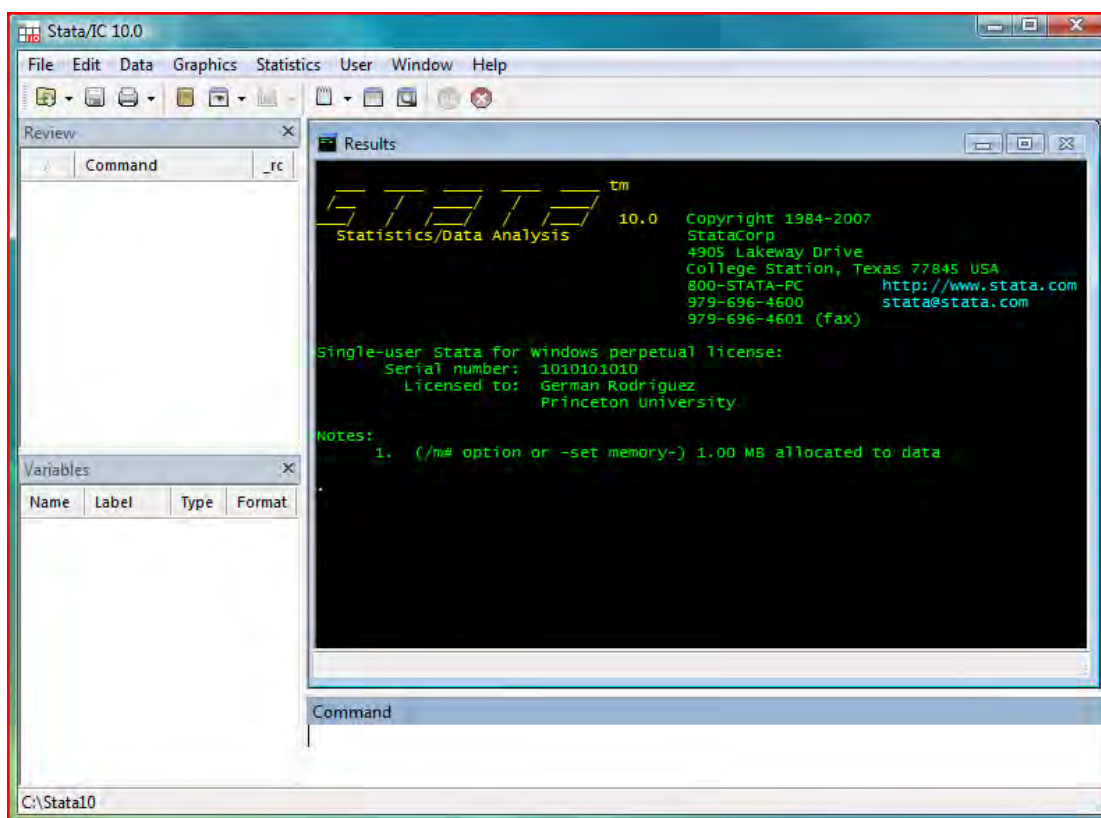
**(TNF OR DIF OR TNF-alpha OR TNFA OR TNFSF2) AND (gene OR variant OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“Chronic kidney disease” OR “chronic renal disease” OR “Chronic kidney failure” OR “end-stage kidney disease” OR “kidney failure” OR “end stage renal disease” OR “ESRD” OR “CKD” OR “end stage renal failure” OR “end stage kidney failure”)**

- Το ερώτημα για την Ιντερφερόνη γάμμα είναι το εξής:

**(IFN OR INF $\gamma$  OR IFNG OR IFG OR IFI) AND (gene OR variant OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“Chronic kidney disease” OR “chronic renal disease” OR “Chronic kidney failure” OR “end-stage kidney disease” OR “kidney failure” OR “end stage renal disease” OR “ESRD” OR “CKD” OR “end stage renal failure” OR “end stage kidney failure”)**

## 2.2 Στατιστικό πακέτο Stata

Το στατιστικό πακέτο Stata 10 είναι ένα πολυδύναμο και ευέλικτο λογισμικό, το οποίο δημιουργήθηκε το 1985 στην πρώτη του έκδοση από την StataCorp στο College Station του Τέχας των Ηνωμένων πολιτειών της Αμερικής. Το Stata 10 μπορεί να εγκατασταθεί στα ακόλουθα λειτουργικά Windows (2000, 2003, XP, Vista, Server 2008, or Windows 7), Mac, και Unix. Στη παρούσα πτυχιακή εργασία όλες οι μετα-αναλύσεις περατώθηκαν με την βοήθεια του στατιστικού πακέτου Stata. Ένας λόγος είναι ότι το Stata διαθέτει έτοιμες εντολές για την διαδικασίες των μετα-αναλύσεων, όπως την «metan», «metatrend» και «metaninf» που απεικονίζουν διαγράμματα και πίνακες αποτελεσμάτων χωρίς να χρειάζεται περαιτέρω υπολογιστικών πράξεων. Επίσης είναι φιλικό προς τον χρήστη, είναι γρήγορο, εύκολο στη χρήση και έχει καλή ποιότητα γραφικών [30].



Εικόνα 2. Γραφικό περιβάλλον στατιστικού πακέτου Stata 10 [30]

## 2.3 Στατιστική Ανάλυση

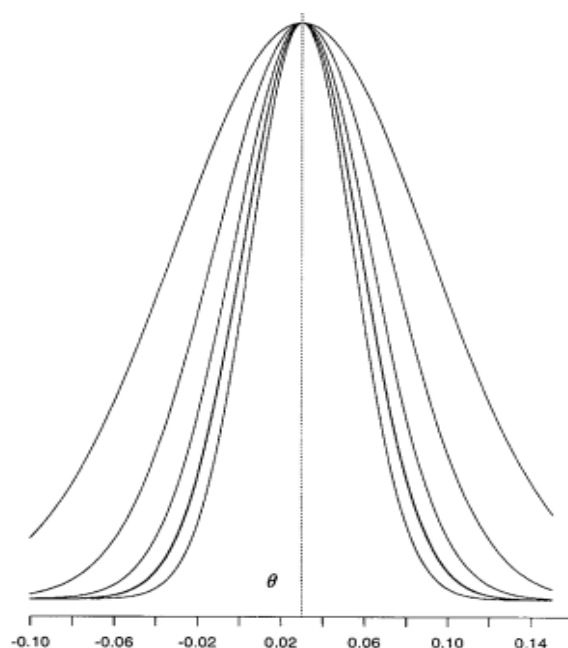
Συλλέχτηκαν και ομαδοποιήθηκαν όλα τα δεδομένα, δηλαδή έγινε η σύνθεση όλων των στοιχείων των μελετών που είναι αξιοποιήσιμες. Οι μετα-αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν ανάλογα με τα δεδομένα των μελετών της εφαρμόζοντας είτε το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (fixed effect model), είτε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effect model) που θα αναφέρουμε στην συνέχεια

### 2.3.1 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων είναι ένα μοντέλο που προϋποθέτει όλα τα δείγματα  $Y_i$  να έχουν μια ομοιογένεια, δηλαδή να προέρχονται από έναν κοινό πληθυσμό, οποίος να έχει ένα κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ . Αν  $\theta$ , η κεντρική παράμετρος και  $s_i^2$  η διακύμανση όπου  $i=1,2,3,\dots,k$ , οι ανεξάρτητες μελέτες τότε ο τύπος στις στατιστικής ανάλυσης του μοντέλου σταθερών επιδράσεων διαμορφώνεται ως ακολούθως:

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

με διακύμανση γνωστή και  $\theta$  να είναι η το κοινό μέγεθος, το οποίο μας ενδιαφέρει.



Εικόνα 3. Μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η κατανομή πέντε υποθετικών δειγμάτων χρησιμοποιώντας μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Κάθε δείγμα  $Y_i$  έχει ένα κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ . Η διαφορά ανάμεσα στις πέντε μελέτες είναι η διαφορετική διακύμανση της κάθε μελέτης, δηλαδή πόσο καλά υπολογίζει η κάθε μελέτη το  $\theta$  [31].

### 2.3.2 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

Αντίθετα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είναι ένα γενικευμένο μοντέλο, στο οποίο δεν το απασχολεί όλα τα δείγματα  $Y_i$ , να προέρχονται από ένα ενιαίο πληθυσμό και να υπάρχει ομοιογένεια. Αν  $\theta_i$  το μέγεθος επίδρασης κάθε ανεξάρτητης μελέτης και  $s_i^2$  η διακύμανση τότε ο τύπος είναι:

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

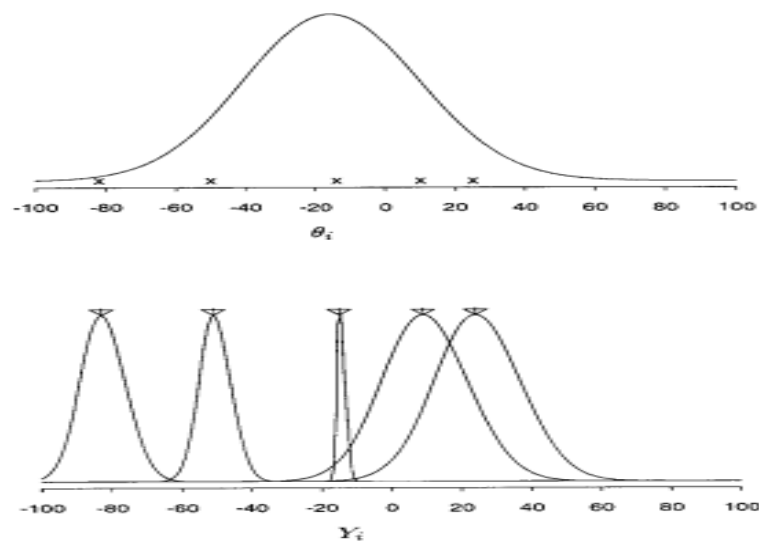
Αν υπάρχουν πολλοί πληθυσμοί στις μελέτες της μετα-ανάλυσης, με  $\theta$  μέση τιμή των μεγεθών επίδρασης όλων των πληθυσμών και  $\tau^2$  διακύμανση τότε:

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

όπου  $\theta$  και  $\tau^2$  έχουν ονομαστεί ως υπερπαραμέτροι, στους οποίους αντιπροσωπεύουν το κοινό μέγεθος επίδρασης και την διακύμανση. Επομένως ο τελικός τύπος της ανάλυσης όλων των πληθυσμών διαμορφώνεται:

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

όπου  $y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_k)$  και  $B_i$  ορίζεται ως  $s_i^2 / (s_i^2 + \tau^2)$  με  $B_i$  να κυμαίνεται από 0 έως 1, αυτό σημαίνει ότι όταν το  $B_i$  πάρει την μεγαλύτερη τιμή του, δηλαδή 1 τότε το  $\tau^2$  είναι 0 και  $\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$ . Άρα όταν το  $\tau^2$  είναι μηδέν τότε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είναι ίσο με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων [31].



**Εικόνα 4. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η κατανομή πέντε υποθετικών δειγμάτων χρησιμοποιώντας μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Κάθε μέγεθος επίδρασης προέρχεται από τον υπερπληθυσμό με μέγεθος επίδρασης  $\theta$  και διακύμανση. Στο παράδειγμα κάθε ένα από τα μεγέθη επίδρασης δημιούργησαν τα πέντε αποτελέσματα των μελετών [31].**



## 2.4 Μέγεθος Επίδρασης (effect size)

Το μέγεθος επίδρασης (ES) είναι ένα μέγεθος που προσδιορίζει την ένταση της σχέσης μεταξύ δυο μεταβλητών ή διαφορετικά μια τυποποιημένη εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης της έκθεσης και του αποτελέσματος [32]. Η συσχέτιση μιας ασθένειας με ένα παράγοντα γίνεται συνήθως με το odd, το οποίο ορίζεται ως η πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί δηλαδή:

$$\frac{p}{1-p}, \text{ όπου } p \text{ πιθανότητα επιτυχίας}$$

Στη παρούσα εργασία γίνεται έλεγχος αν μια γενετική αλλαγή μιας αζωτούχας βάσης του DNA επηρεάζει την νόσο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Για να επιτύχουμε ένα τέτοιου είδους έλεγχο εξετάζουμε μελέτες, με αποτελέσματα από δυο ομάδες ανθρώπων, ασθενών της συγκεκριμένης νόσου αλλά και τυχαίων υγιών ατόμων. Το μέγεθος που έχει επιλεγεί και είναι κατάλληλο για να την εκτίμηση συσχέτισης αυτών των δύο ομάδων είναι το Odds Ratio (OR), το οποίο ορίζεται ως η αναλογία των odds δυο ομάδων ως προς κάποιο χαρακτηριστικό. Στη προκειμένη περίπτωση οι ασθενείς συμβολίζονται με  $p$  και οι υγιείς-μάρτυρες με  $q$ . Επομένως το Odds Ratio είναι:

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

Για παράδειγμα αν έχουμε δύο αλληλόμορφα τα A και το G. Οι συγκρίσεις που θα γίνουν είναι τρεις. Η πρώτη σύγκριση θα γίνεται για τα αλληλόμορφα A και G (Πίνακας 5), η όποια θεωρητικός μπορεί να είναι ο συνεπικρατής τρόπος κληρονομικότητας. Για την δεύτερη και την τρίτη γίνονται οι συγκρίσεις απλοποιώντας τον Πίνακα 4. Η απλοποίηση πραγματοποιείται προσθέτοντας από τους τρεις γονότυπους τον ετερόζυγο γονότυπο σε ένα από τους δυο ομόζυγους γονοτύπους κάθε φορά. Η δεύτερη σύγκριση θα γίνει στους γονοτύπους AA+GA έναντι GG γονοτύπου (Πίνακας 6), ο οποίος θεωρητικός μπορεί να είναι ο επικρατές τρόπος κληρονομικότητας και η τρίτη σύγκριση θα γίνει με το AA γονότυπου έναντι

του GA+GG γονότυπου (Πίνακας 7), ο οποίος θεωρητικός μπορεί να είναι ο υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας.

**Πίνακας 4. Ο αρχικός πίνακας των γονοτύπων**

	Γονότυποι		
	AA	AG	GG
Ασθενείς	x	y	z
Υγιείς	e	f	h

**Πίνακας 5. Η πρώτη σύγκριση αλληλόμορφων**

	Αλληλόμορφα	
	A	G
Ασθενείς	2x+y	2z+y
Υγιείς	2e+f	2h+f

**Πίνακας 6. Η Δεύτερη σύγκριση γονοτύπων**

	Γονότυποι	
	AA+ AG	GG
Ασθενείς	x+y	z
Υγιείς	e+f	h

**Πίνακας 7. Η Τρίτη σύγκριση γονοτύπων**

	Γονότυποι	
	AA	AG+GG
Ασθενείς	x	y+z
Υγιείς	e	f+h

Η διεξαγωγή των συγκρίσεων έγιναν με τον υπολογισμό του OR. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα το OR της δεύτερης σύγκρισης υπολογίζεται ως εξής :

$$OR = \frac{(x + y) * h}{(e + f) * z}$$

Αν το OR βρεθεί ίσο της μονάδας σημαίνει ότι και οι δυο ομάδες είναι ισοπίθανες να αποκτήσουν την ίδια νόσο δηλαδή η πιθανότητα να αποκτήσουν την ασθένεια τα άτομα που έχουν τον πολυμορφισμό είναι ίση με την πιθανότητα να την αποκτήσουν αν δεν τον έχουν. Αν το OR βρεθεί μεγαλύτερο της μονάδας σημαίνει ότι ο πολυμορφισμός πιθανότατα είναι παράγοντας που συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση της νόσου, ενώ αν βρεθεί μικρότερη της μονάδας δεν είναι παράγοντας της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.

Ο υπολογισμός του OR είναι αναγκαίος για να μπορούμε να γίνει συσχέτιση αλλά δεν είναι και ικανός για να γίνει ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Για να μπορεί να γίνει μια σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να υπολογιστεί και το διάστημα εμπιστοσύνης για να γίνει έλεγχος αν η μονάδα εμπεριέχεται στο διάστημα εμπιστοσύνης. Αν εμπεριέχεται τότε τα αποτελέσματα μας δεν είναι στατιστικά σημαντικά.

Για αυτό σημαντικό είναι ο υπολογισμός του διαστήματος εμπιστοσύνης και του τυπικού σφάλματος. Το συστηματικό λάθος και το διάστημα εμπιστοσύνης σύμφωνα με την δεύτερη σύγκριση (Πίνακας 6) δίνονται από τους ακόλουθους τύπους:

$$SE_{logOR} = \sqrt{\frac{1}{x+y} + \frac{1}{z} + \frac{1}{e+f} + \frac{1}{h}}, \text{ όπου SE τυπικό σφάλμα (standard error)}$$

και

$$95\% CI = \log OR \pm 1.96 * SE_{logOR} \text{ όπου CI διάστημα εμπιστοσύνης.}$$

Ο υπολογισμός του odds ratio και του standard error, γίνεται πολύ εύκολα με την βοήθεια των εντολών του στατιστικού πακέτου Stata που έχουν ως εξής:

- **generate odg=log((nogg1\*gg0)/(gg1\*nogg0))**

Η εντολή «generate» δημιουργεί την μεταβλητή odg όπου αντιπροσωπεύει το odds ratio σε λογαριθμική κλίμακα.

- **replace odg=log(((0.5+nogg1)\*(0.5+gg0))/((0.5+gg1)\*(0.5+nogg0))) if nogg1==0|gg0==0|gg1==0|nogg0==0**

Σε περίπτωση μηδενισμού του OR, προστίθενται ο αριθμός 0.5 σε όλες τις συχνότητες

- **generate stdg=sqrt(1/gg1+1/nogg1+1/gg0+1/nogg0)**

Η εντολή «generate» δημιουργεί την μεταβλητή stdg όπου αντιπροσωπεύει το standard

- **replace stdg=log(1/(gg1+0.5)+1/(nogg1+0.5)+1/(gg0+0.5)+1/(nogg0+0.5)) if nogg1==0|gg0==0|gg1==0|nogg0==0**

Επίσης σε περίπτωση μηδενισμού του SE, προστίθενται ο αριθμός 0.5 σε όλες τις συχνότητες αντίστοιχα. Σε όλες τις εντολές η μεταβλητή nogg1 είναι ο αριθμός των ασθενών (x+y) που έχουν γονότυπο AA και GA, η μεταβλητή gg1 είναι ο αριθμός των ασθενών (z) που έχουν γονότυπο GG, η μεταβλητή nogg0 ο αριθμός των υγιών (e+f) που έχουν γονότυπο AA και GA και η μεταβλητή gg0 ο αριθμός των υγιών (h) που έχουν γονότυπο GG (Πίνακας 13).

## **2.5 Πραγματοποίηση μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (univariate meta-analysis)**

Μετά την συλλογή και το διαχωρισμό των δεδομένων ανάλογα με τους πολυμορφισμούς, για κάθε πολυμορφισμό γίνονται οι κατάλληλες ομαδοποιήσεις δεδομένων για μπορούν να γίνουν τρεις συγκρίσεις έλεγχου συσχέτισης του γονιδίου με τη νόσο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας όπως το παραπάνω παράδειγμα (Πίνακες 6-8). Σε κάθε σύγκριση υπολογίζεται το Odds Ratio και το επόμενο βήμα είναι η διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης για κάθε σύγκριση ξεχωριστά. Η πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης γίνεται στο στατιστικό πακέτο Stata με της ακόλουθες εντολές:

- **metan c1 c0 g1 g0 , or random sortby(date) label (namevar=author,yearvar=date) xlab(0.1,1,3)**

ή την εντολή

- **metan odall stdall, eform random by(race)**  
**label(namevar=author,yearvar=date) xlab(0.1,1,3)**

όπου:

**c1**: ο αριθμός ( $2x+y$ ) των ασθενών που έχουν το αλληλόμορφο G (Πίνακας 6)

**c0**: ο αριθμός ( $2e+f$ ) των υγιών που έχουν το αλληλόμορφο G (Πίνακας 6)

**g1**: ο αριθμός ( $2z+y$ ) των ασθενών που έχουν το αλληλόμορφο C (Πίνακας 6)

**g0**: ο αριθμός ( $2h+f$ ) των υγιών που έχουν το αλληλόμορφο C (Πίνακας 6)

**random**: δηλώνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων

**sortby(date)**: ταξινομεί τις μελέτες με βάση το χρόνο που δημοσιεύτηκε κάθε μελέτη

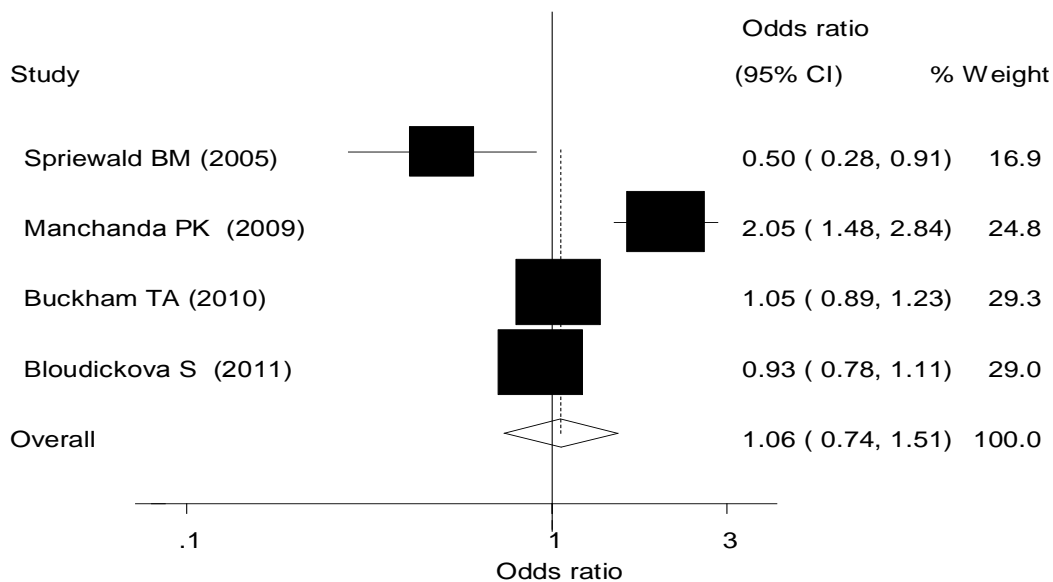
**label (namevar=author, yearvar=date)**: απεικονίζει στο διάγραμμα του forest plot το συγγραφέα και την χρονία δημοσίευσης κάθε μελέτης

**xlab (0.1,1,3)**: ορίζει τις τιμές που εμφανίζονται στον άξονα x'x του forest plot.

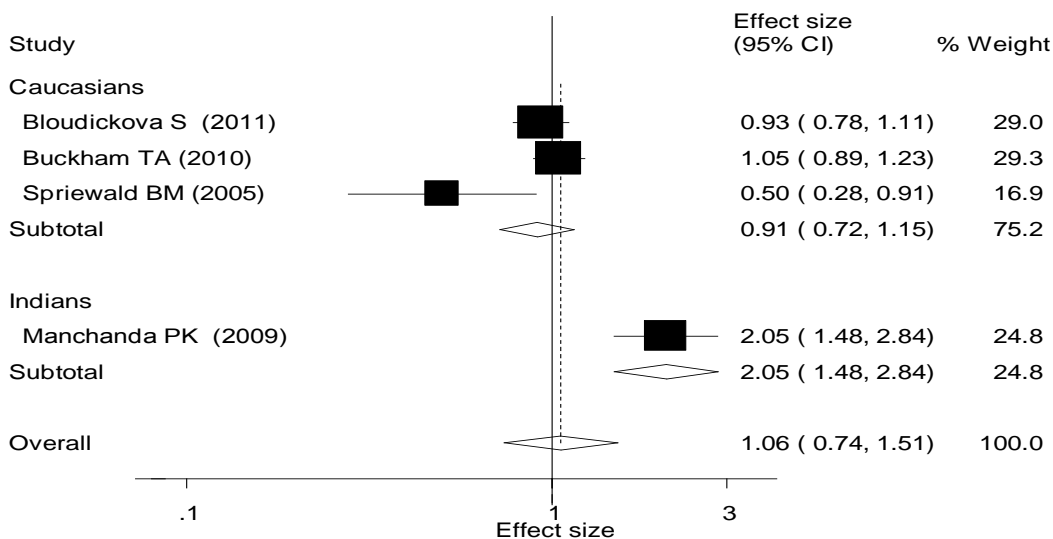
**by (race)**: διαχωρίζει τις μελέτες και πραγματοποιεί ξεχωριστές επιμέρους μετά-αναλύσεις ανάλογα με την καταγωγή των ατόμων.

**eform**: χρησιμοποιείται για να αλλάξει πίσω στην αρχική κλίμακα την μεταβλητή του odds ratio καθώς για τον αρχικό υπολογισμό του χρησιμοποιούμε την λογαριθμική κλίμακα.

Οι δυο προηγούμενες εντολές αφορούν στα αλληλόμορφα του παραδείγματος (Πίνακας 6). Η διαφορά στην δυο εντολές είναι ότι στην δεύτερη εντολή τα αποτελέσματα διαχωρίζονται σύμφωνα με την φυλή των ανθρώπων των μελετών, ενώ στην πρώτη δεν πραγματοποιείται κανένας διαχωρισμός ανάμεσα τις φυλές. Ενδεικτικά παραδείγματα διαγραμμάτων για τις εντολές είναι η Εικόνα 5 και Εικόνα 6 αντίστοιχα.



**Εικόνα 5. Διάγραμμα Forest plot της εντολής metan. Αριστερά είναι η κάθε μελέτη. Η σταθερή κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί σε OR=1, η διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή διέρχεται από το συνολικό OR της μετα-ανάλυσης. Δεξιά είναι το διάστημα εμπιστοσύνης CI και το OR .**



**Εικόνα 6. Διάγραμμα Forest plot της εντολής metan ως προς την φυλή. Αριστερά είναι η κάθε μελέτη με βάση την φυλή. Η σταθερή κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί σε OR=1, η διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή διέρχεται από το συνολικό OR της μετα-ανάλυσης. Οι ρόμβοι αντιπροσωπεύουν τα επιμερους OR για τις διάφορες ομάδες καθώς επίσης σχεδιάζεται ένα για το συνολικό αποτέλεσμα. Δεξιά είναι το διάστημα εμπιστοσύνης CI και το OR**

## 2.6 Πραγματοποίηση πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (bivariate meta-analysis)

Τρεις ανεξάρτητες συγκρίσεις έγιναν με την μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης. Οι συγκρίσεις αυτές, υιοθετήθηκαν για να υπολογιστεί με την βοήθεια του εκτιμητή Odds Ratio η ύπαρξη συσχέτισης ή μη, των μονονεοκλεουτιδικών πολυμορφισμών (SNPs), οι οποίες έχουν βρεθεί για τη νόσο της τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, με αυτές τις διαδικασίες δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο τρόπος κληρονομικότητας του γονίδιου επαρκώς. Κενά στην ερμηνεία ως προς τον τρόπο κληρονομικότητας μπορεί να υπάρξουν αν για παράδειγμα στον υπολογισμό των Odds Ratio των τριών συγκρίσεων τα αποτελέσματά τους έχουν κοντινές τιμές.

Ένας δεύτερος τρόπος μετα-ανάλυσης που βασίζεται στην πολυμεταβλητή ανάλυση θα λύσει το πρόβλημα αυτό, ερμηνεύοντας τον τρόπο κληρονομικότητας που επικρατεί και υπολογίσει ταυτόχρονα τα Odds Ratio. Με την πολυμεταβλητή ανάλυση, αν η γονιδιακή περιοχή που μελετάει τα αλληλόμορφα A και G (όπως στον Πίνακα 6) υιοθετείτε η σύγκριση των γονότυπου GA έναντι στο γονότυπο GG για ένα το επικρατές μοντέλο, το Odds Ratio είναι:

$$b_1 = y_{1i} = \log OR = \left( \frac{GA_1 * GG_0}{GA_0 * GG_1} \right)$$

Ενώ για το υπολειπόμενο μοντέλο υιοθετείτε η σύγκριση των γονότυπου GG έναντι στο γονότυπο AA με Odds Ratio:

$$b_2 = y_{2i} = \log OR = \left( \frac{AA_1 * GG_0}{AA_0 * GG_1} \right)$$

Επίσης μπορεί να υπολογιστεί η συνδιακύμανση των δύο Odds Ratio, η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$Cov(y_{1i}, y_{2i}) = \frac{1}{GG_0} + \frac{1}{GG_1}$$

Τα  $GA_1, GG_1$ , και  $AA_1$  είναι αριθμοί που αντιστοιχούν στο πλήθος των ασθενών που έχουν τον αντίστοιχο γονότυπο και τα  $GA_0, GG_0$ , και  $AA_0$  είναι αριθμοί που αντιστοιχούν στο πλήθος των υγιών που έχουν τον αντίστοιχο γονότυπο.

Αφού βρεθούν ξεχωριστά τα  $b_1$  και  $b_2$ , ο λόγος τους  $b_1$  προς  $b_2$  θα ονομαστεί  $\lambda$  (λάμδα) και θα αποτελέσει τον εκτιμητή του γενετικού μοντέλου κληρονομικότητας. Αν το  $\lambda$  προσεγγίζει την μονάδα τότε είναι πιθανότερο να ισχύει το επικρατές μοντέλο, ενώ αν το  $\lambda$  είναι μικρότερο της μονάδας (δηλαδή  $b_2 > b_1$ ) τότε πιθανότατα ένα μοντέλο συνεπικρατές. Σε περίπτωση που το  $b_1$  βρεθεί μηδενικό και το  $b_2$  μεγαλύτερο της μονάδας τότε πιθανότατα να επικρατεί το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας [33].

Όλοι οι υπολογισμοί της πολυμεταβλητής ανάλυσης γίνονται με την βοήθεια των ακολουθών εντολών του στατιστικού πακέτου Stata όπου οι δυο εντολές για τον υπολογισμό των Odds Ratio είναι:

- **gen b1=log(( GA1/GG0)/( GA1/GG0))**
- **gen b2=log(( AA1/ GG0)/(AA0/AA0))**

Οι εντολές για το υπολογισμό των δυο διακυμάνσεων είναι:

- **gen V11=1/GG0 +1/GA0+1/GA1 +1/GG0**
- **gen V22=1/AA1 +1/GG0+1/AA0 +1/GG1**

Η εντολή για το υπολογισμό των δυο διακυμάνσεων είναι:

- **gen V12=1/GG0 +1/GG1**

Η εντολή για πραγματοποίηση της πολυμεταβλητής ανάλυσης είναι:

- **mvmeta b V,vars(b1 b2)**

Η ανάκτηση του πίνακα συνδιακύμανσης γίνεται με την εντολή:

- **matrix v=e(V)**

Ο υπολογισμός του  $\lambda$  εμφανίζεται με την εντολή:

- **di \_b[b1]/\_b[b2]**

## 2.7 Δείκτες Ετερογένειας

Σε μια μετα-ανάλυση σημαντικό είναι να υπολογίζεται η ετερογένεια των μελετών. Με την εντολή «metan», υπολογίζει δείκτες ετερογένειας που παρουσιάζονται με τους ακόλουθους δείκτες:



- Ο δείκτης  $Q$  της στατιστικής συνάρτησης του Cochran. Ο δείκτης αυτός ακολουθεί την κατανομή  $\chi^2$  με  $k-1$  βαθμούς ελευθερίας όπου  $k$  ο αριθμός των μελετών. Το  $Q$  δίνεται από τον τύπο:

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

με  $y_i$  την εκτίμηση του αποτελέσματος κάθε μελέτης και  $y_w$  την συνολική εκτίμηση του αποτελέσματος με τύπο:

$$y_w = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i},$$

όπου  $w_i$  το αντίστροφο της διακύμανσης ( $s^2$ ) με  $i=1 \dots n$

- Ο δείκτης  $I^2$  της στατιστικής συνάρτησης του Higgins και Thompson [33], ο οποίος εκφράζει το ποσοστό της ετερογένειας, το  $I^2$  που δίνεται από τον τύπο:

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

όπου  $Q$  ο δείκτης του Cochran και  $k$  αριθμός μελετών

- Ο δείκτης  $\tau^2$  που χρησιμοποιείται όταν εφαρμόζεται το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και υπολογίζει την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Ο δείκτης  $\tau^2$  δίνεται από τον τύπο:

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

όπου  $Q$  ο δείκτης του Cochran και  $k$  αριθμός μελετών [34].

## 2.8 Προβλήματα βιβλιογραφίας

Όταν αναφερόμαστε στην συστηματική ανασκόπηση, αυτονόητο είναι η συλλογή και αξιοποίηση δεδομένων από άλλες μελέτες. Μια συστηματική ανασκόπηση για να είναι έγκυρη και αξιόπιστη, πρέπει να διερευνά όλες τις διαθέσιμες πηγές. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές δεν είναι δυνατή από τον ερευνητή, της συστηματικής ανασκόπησης, η εύρεση όλων των μελετών του επιστημονικού πεδίου που ασχολείται. Είναι ένα γενικό πρόβλημα, το οποίο συμπεριλαμβάνεται στο επονομαζόμενο «σφάλμα δημοσίευσης» (publication bias) και συναντάτε συχνά στην διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης. Το σφάλμα δημοσίευσης εμφανίζεται με πολλούς διαφορετικούς τύπους. Μερικοί είναι οι ακόλουθοι:

- Μελέτες που δεν δημοσιεύονται γιατί δεν έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και πιθανόν να μην γίνουν αποδεκτά. Σίγουρα οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν περισσότερες πιθανότητες να δημοσιευτούν από αυτές που δεν έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται ως «γκρίζα» βιβλιογραφία (grey literature bias).
- Η αγγλική βιβλιογραφία είναι διεθνώς πιο εύκολα προσβάσιμη γιατί οι περισσότερες μελέτες, οι οποίες δημοσιεύονται είναι στην αγγλική γλώσσα (English language bias). Όμως, αρκετές μελέτες διεξάγονται σε χώρες μη αγγλόφωνες και οι μελέτες αυτές (ξενόγλωσση βιβλιογραφία) εκδίδεται μόνο σε τοπικά περιοδικά. Οι συγκεκριμένες μελέτες δεν καταχωρούνται σε μια παγκόσμιας εμβέλειας βάση δεδομένων όπως η «Medline» και ως συνεπεία δεν έχουν πρόσβαση οι ερευνητές. Αυτό το είδος συστηματικού λάθους έχει ονομαστεί «πύργος της Βαβέλ».
- Το φαινόμενο του Πρωτέα (Proteus phenomenon), είναι ένα άλλο φαινόμενο, το οποίο συναντιέται συχνά όταν μια μελέτη είναι ικανή να επηρεάσει άλλες έρευνες σε βάθος χρόνου (multiple publication bias). Έχουν υπάρξει έρευνες, οι οποίες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα και έχουν στηριχτεί στην ίδια μελέτη [35].

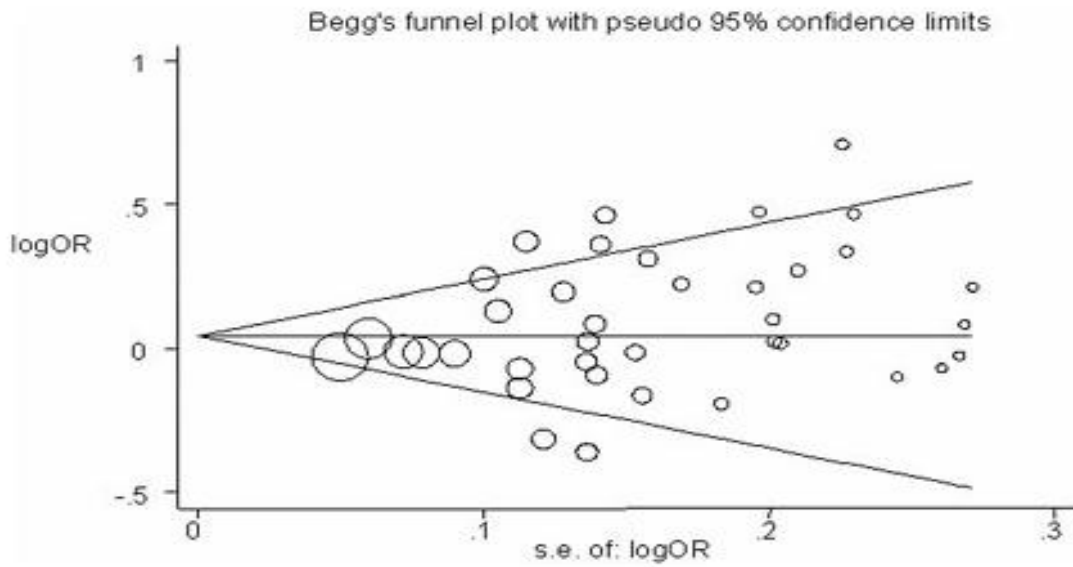
Εργαλείο για τον εντοπισμό ή όχι του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης είναι η γραφική απεικόνιση «funnel plot», η οποία βοηθάει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τονίζει τις ανωμαλίες των ακραίων τιμών. Συνήθως σε δείγμα πολλών μελετών όταν η γραφική αναπαράσταση του «funnel plot» είναι συμμετρική τότε απουσιάζει η μεροληψία (bias), σε αντίθετη περίπτωση η ασυμμετρία δηλώνει την ύπαρξη της. Ωστόσο, ενδέχεται πολλές φορές η ασυμμετρία της γραφικής παράστασης να μην οφείλεται στο συστηματικό σφάλμα αλλά σε άλλους παράγοντες όπως την ετερογένεια των πληθυσμών των μελετών [36].

Στη παρούσα πτυχιακή ο συστηματικός έλεγχος σφάλματος έγινε με την εντολή metabias με παράμετρο «gr(b)» για τον έλεγχο του Begg και παράμετρο «gr(e)» για τον έλεγχο του Egger, όπου παράγονται τα διαγράμματα του Begg και του Egger αντιστοίχα. Οι εντολές συντάσσονται ακόλουθα:

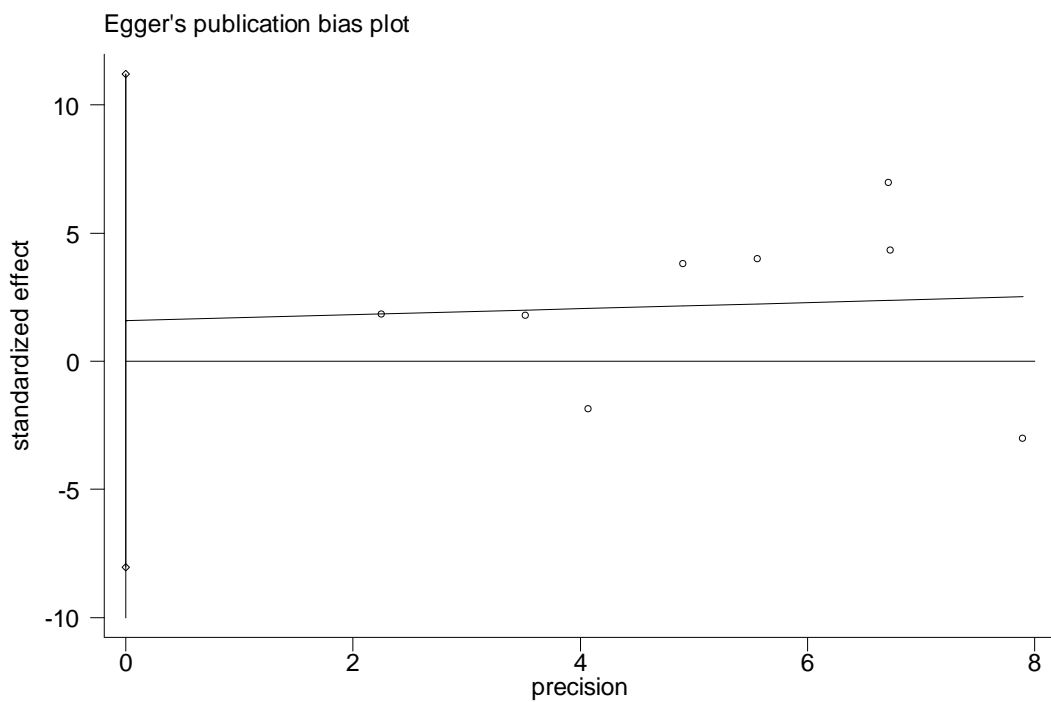
- metabias odT stdT, gr(b)

- metabias odT stdT, gr(e)

Όπου odX το Odds Ratio, stdX το σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 7. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias odT stdT, gr(b). Στον κάθετο άξονα βρίσκεται το log(odds ratio) ενώ στον οριζόντιο το standard error[44].



Εικόνα 8. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias odT stdT, gr(e)

## 2.9 Ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE)

Ο παράγοντας της γενετικής ανάμειξης των γονιδίων στην ύπαρξη πολλών ασθενειών είναι καταλυτικός. Επομένως, η κληρονομικότητα των γονιδίων αλλά και συγκεκριμένα των γονιδιακών αλληλουχιών ή αλληλουχίας, ενδέχεται να επηρεάσουν την υγεία ενός ανθρώπινου πληθυσμού, ενδιαφέρει ιδιαίτερα τους επιστήμονες. Ο στατιστικός έλεγχος της συχνότητας αλληλόμορφων σε πληθυσμό, όταν είναι γνωστοί οι γονότυποι επιτυγχάνεται με τη βοήθεια του θεωρήματος Hardy-Weinberg, όπου δείχνει αν συχνότητες αλληλόμορφων και γονοτύπων διατηρούνται σταθερές από γενιά σε γενιά. Ωστόσο για να ισχύει νόμος πρέπει να πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις:

1. Ο πληθυσμός που μελετάται σε μια ερευνά να είναι μεγάλος και όχι αποτέλεσμα τοπικής σύζευξης ή ενδογαμίας αλλά τυχαίου ζευγαρώματος.
2. Δεν πρέπει να υπάρχει θετική ή αρνητική επιλογή προς κάποιο φαινότυπο.
3. Να υπάρχει σταθερός ρυθμός μετάλλαξης για την συγκεκριμένη μετάλλαξη στο υπό μελέτη πληθυσμό.
4. Να μην υφίσταται αλλαγή δομής ο πληθυσμός λόγω μετανάστευσης γονιδίων.

Σε περίπτωση που κάποιες από τις παραπάνω προϋποθέσεις δεν ισχύουν ενδέχεται οι γονότυποι στον πληθυσμό που μελετάτε να μην βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg [37].

Με το θεώρημα Hardy-Weinberg έχουμε την δυνατότητα να υπολογίσουμε την φαινοτυπική συχνότητα των διασταυρώσεων των γονέων. Μαθηματικά αν το θεωρήσουμε ότι υπάρχουν δυο αλληλόμορφα (A) και (a), όπου  $p$  η συχνότητα του αλληλόμορφου (A) και  $q$  η συχνότητα του (a) τότε οι σχέσεις που συνδέουν τα δυο αλληλόμορφα είναι  $p+q=1$ . Επιπλέον μια ακόμα μαθηματική σχέση που ισχύει είναι η  $p^2+2Aa+a^2$  όπου  $p^2$  η συχνότητα των ομοζυγωτών (AA) ατόμων,  $2pq$  η συχνότητα των ετεροζυγωτών (Aa) ατόμων και  $q^2$  η συχνότητα των ομοζυγωτών (aa) ατόμων.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι μηχανισμοί τριών διαφορετικών περιπτώσεων αυτοσωμικής κληρονομικότητας. Στη 1<sup>η</sup> περίπτωση (Πίνακας 8) έχουμε τους φαινότυπους δύο ετεροζυγωτών ως προς το υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο, στην οποία ο παθολογικός φαινότυπος (25%) παραμένει σε κάθε γενιά. Στη 2<sup>η</sup>

περίπτωση (Πίνακας 9) έχουμε τους φαινότυπους ενός ομοζυγώτη γονέα ως προς τον υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο και ενός ομοζυγώτη γονέα ως προς το επικρατές φυσιολογικό γονίδιο, στην οποία δεν εμφανίζεται ο παθολογικός φαινότυπος σε κάθε γενιά. Τέλος στη 3<sup>η</sup> περίπτωση (Πίνακας 10) βλέπουμε τους φαινότυπους ενός ομοζυγώτη γονέα ως προς το υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο και ενός ετεροζυγώτη γονέα ως προς το ίδιο γονίδιο, στην οποία το 50% ο παθολογικός φαινότυπος παραμένει σε κάθε γενιά. Σε όλες τις περιπτώσεις Α επικρατές φυσιολογικό γονίδιο και α, υπολειπόμενο γονίδιο.

**Πίνακας 8. Μεντελικός τρόπος μεταβίβασης των γονιδίων δύο ετερόζυγων φυσιολογικών γονέων στα παιδιά τους ως προς το υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο (1η Περίπτωση)**

Γονείς (φαινότυπος)	Αα (Φυσιολογικός)		Αα (Φυσιολογικός)	
Παιδιά (φαινότυπος)	ΑΑ (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)	αα (Παθολογικό)

**Πίνακας 9. Μεντελικός τρόπος μεταβίβασης των γονιδίων δύο ομόζυγων γονέων στα παιδιά τους ως προς το υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο (2η Περίπτωση)**

Γονείς (φαινότυπος)	αα (Παθολογικός)		ΑΑ (Φυσιολογικός)	
Παιδιά (φαινότυπος)	Αα (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)

**Πίνακας 10. Μεντελικός τρόπος μεταβίβασης των γονιδίων ενός ομόζυγου παθολογικού και ενός ετερόζυγου φυσιολογικού γονέων στα παιδιά τους ως προς το υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο (3η Περίπτωση)**

Γονείς (φαινότυπος)	αα (Παθολογικός)		Αα (Φυσιολογικός)	
Παιδιά (φαινότυπος)	Αα (Φυσιολογικό)	Αα (Φυσιολογικό)	αα (Παθολογικό)	αα (Παθολογικό)

Σε μια επιδημιολογική μελέτη και ειδικότερα σε μετα-αναλύσεις που πραγματοποιούνται με δεδομένα από άλλες έρευνες ασθενών-μαρτύρων, η εξέταση αν οι μάρτυρες βρίσκονται σε HWE ισορροπία είναι σημαντική. Η ύπαρξη

ανισορροπίας HWE δεν χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό των αποτελεσμάτων μιας μελέτης που συμμετέχει σε συστηματική ανασκόπηση αλλά ως εργαλείο, το οποίο θα δώσει τις δυνατότητες για περαιτέρω και ακριβέστερες αναζητήσεις για τον πληθυσμό και τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν. Η απόκλιση της ισορροπίας HWE ενέχει για παράδειγμα τον κίνδυνο μεροληψίας στα γενετικά αποτελέσματα ορισμένων μελετών [38-40] που ίσως να μην αντιπροσωπεύει πραγματικά υγιή άτομα [29]. Ο έλεγχος για την ισορροπία HWE γίνεται με την βοήθεια της εντολής `genhwi` στο στατιστικό πακέτο Stata και συντάσσεται ως εξής:

- **`genhwi gg0 ga0 aa0`**

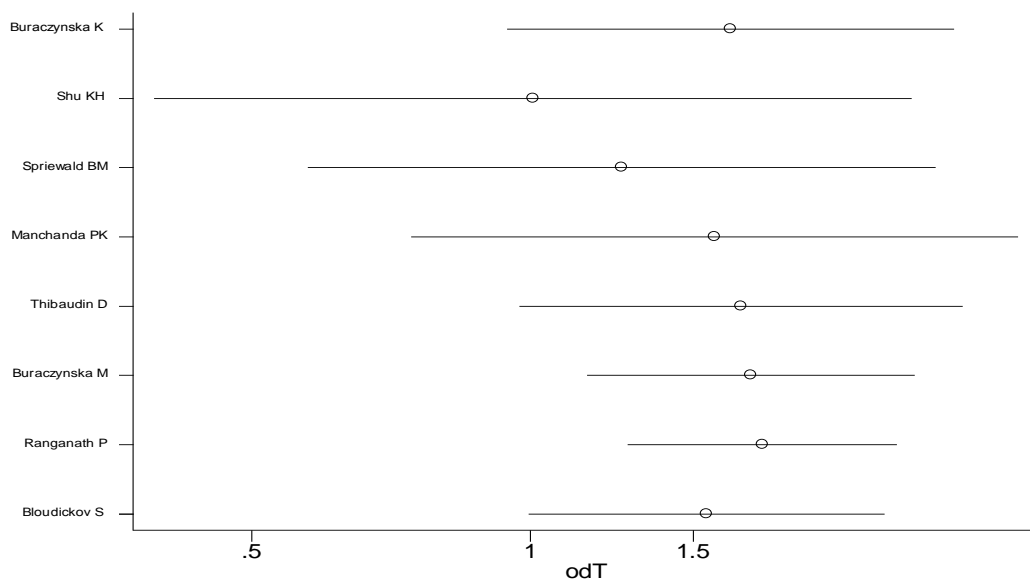
όπου `gg0`, `ga0`, `aa0` αντιπροσωπεύουν τους αριθμούς των αντιστοιχών γονοτύπων των υγιών ατόμων εξετάζονται τις μελέτες.

## 2.10 Αθροιστική μετα-ανάλυση

Η αθροιστική μετα-ανάλυση στην αρχή διεξάγει την μετα-ανάλυση της πρώτης μελέτης, μετά προστίθεται η δεύτερη μελέτη και διεξάγεται ξανά η μετα-ανάλυση αυτή την φορά με τις δυο μελέτες. Μετέπειτα προστίθεται τα δεδομένα της τρίτης μελέτης και επαναλαμβάνεται όλη η διαδικασία, αυτό πραγματοποιείται διαδοχικά με όλες τις μελέτες. Οι μελέτες προστίθενται η μια μετά την άλλη με χρονολογική σειρά και με αυτό τον τρόπο έχουμε την δυνατότητα να εντοπίσουμε πόσο επηρεάζει το συνολικό αποτέλεσμα μια μελέτη μετά την προσθήκη της στην μετα-ανάλυση σε συνάρτηση με το χρόνο. Ο εντοπισμός αποκλίσεων διαπιστώνεται με ευκρίνεια και από τη γραφική παράσταση των αποτελεσμάτων της αθροιστικής μετα-ανάλυσης. Η εντολή, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την αθροιστική μετα-ανάλυση είναι η εξής:

- **`metacum odT stdT, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform`**

Όπου `odT` το Odds Ratio, `stdT` το σφάλμα δημοσίευσης, `eff(r)gr` η παράμετρος, η οποία καθορίζει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και το `id(auth)` η παράμετρος που ταχτοποιεί την κάθε μελέτη συμφωνά με το συγγραφέα της στο διάγραμμα. Παράδειγμα αποτελέσματος της παραπάνω εντολής είναι η Εικόνα 9.

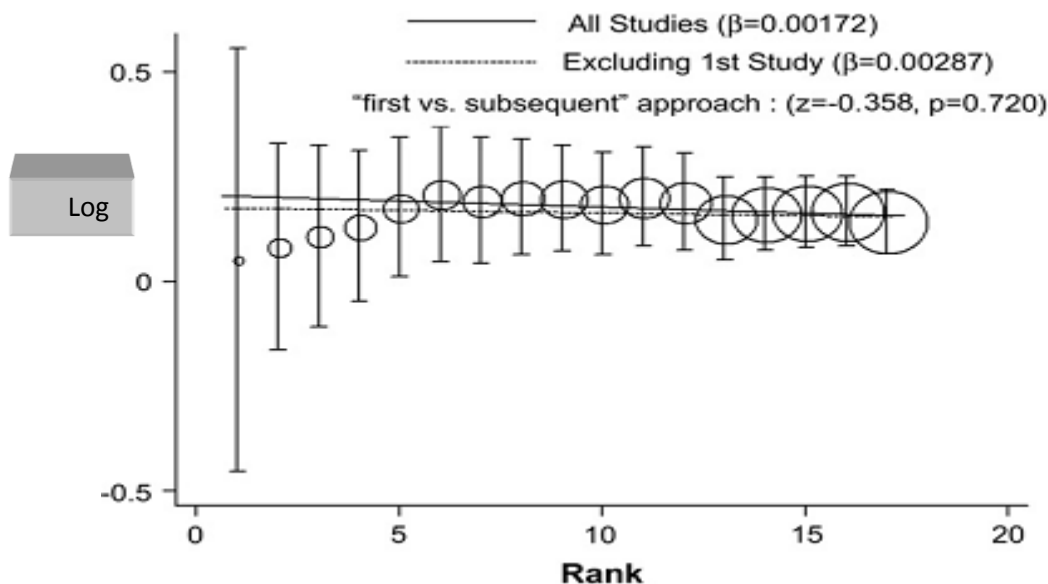


**Εικόνα 9. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum**

Το ζήτημα που προκύπτει από την εντολή «metacum» ότι στο υπολογισμό του συνολικού μεγέθους επίδρασης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης υπολογίζονται τα δεδομένα της πρώτης μελέτης. Πολλές φορές η πρώτη μελέτη, αν έχει πολύ στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, λόγω αυτής έπονται και οι υπόλοιπες μελέτες. Λόγω του προβλήματος αυτού, το οποίο είναι συνώνυμο με το φαινόμενο του Πρωτέα αφαιρείται η πρώτη μελέτη από τις συνολικές μελέτες και με αυτό τον τρόπο μπορούμε να συγκρίνουμε το συνολικό αποτέλεσμα με ή χωρίς την πρώτη μελέτη. Από τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε, κατά πόσο η πρώτη μελέτη δημιουργεί συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης [41]. Η αθροιστική μετα-ανάλυση που αφαιρεί τη πρώτη μελέτη και δρα συμπληρωματικά εντολής «metacum» είναι η ακόλουθη:

- **metatrend odT stdT**

Όπου odT το Odds Ratio, stdT το σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 10. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend

Παράδειγμα του διαγράμματος της εντολής «metatrend» του Stata φαίνεται στην Εικόνα 10. Γενικά η αθροιστική μετα-ανάλυση είναι ένα ευρέως διαδομένο εργαλείο στις κλινικές μελέτες [42].

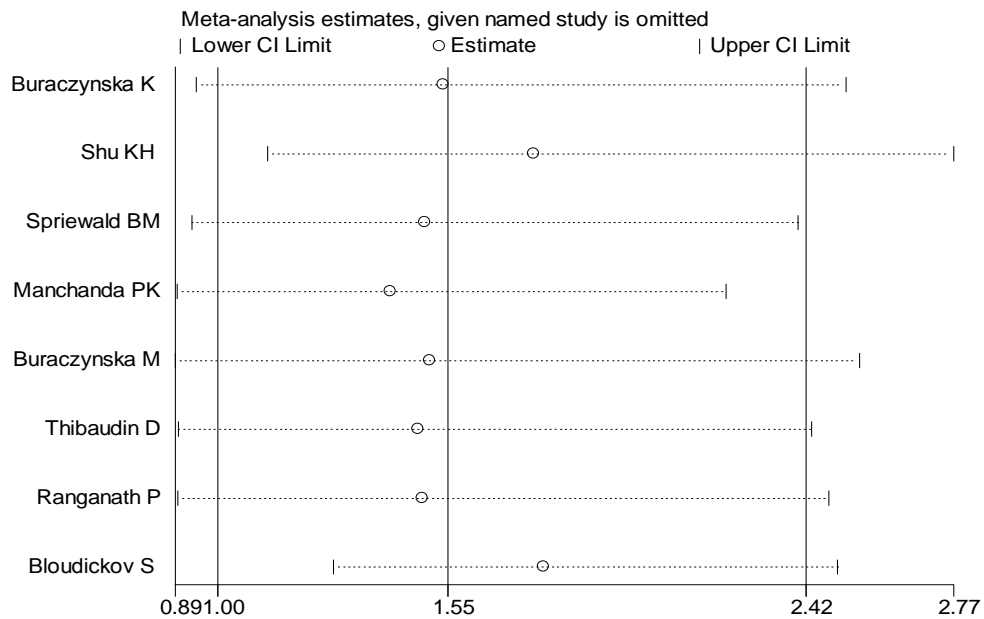
## 2.11 Αφαιρετική μετα-ανάλυση

Αφαιρετική μετα-ανάλυση πραγματοποιείται για να διαπιστωθεί πόσο επηρεάζει η κάθε μελέτη ξεχωριστά το συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Η πραγμάτωση αυτή γίνεται με την απομάκρυνση μιας μελέτης κάθε φορά από το σύνολο των μελετών για να γίνει διεξαγωγή μετα-ανάλυσης με τα υπόλοιπες μελέτες. Ο τρόπος παρουσίασης των αποτελεσμάτων είναι ικανός να εντοπίσει μελέτες, οι οποίες αν συμπεριληφθούν σε μια μετα-ανάλυση αλλάζουν άρδην το αποτέλεσμα. Η εντολή, η οποία δίνεται στο Stata συντάσσεται ως:

- **metaninf odT stdT,random eform label(namevar=author)**

Όπου odT το Odds Ratio, stdT το σφάλμα δημοσίευσης, random η παράμετρος, η οποία καθορίζει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και το label (namevar=author) η παράμετρος που ταχτοποιεί την κάθε μελέτη συμφωνά με το συγγραφέα της στο διάγραμμα.





Εικόνα 11. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf

Ενδεικτικό παράδειγμα διαγράμματος αφαιρετικής μετα-ανάλυσης η Εικόνα 11. Στο διάγραμμα φαίνονται στα αριστερά ο συγγραφέας της κάθε μελέτης που αφαιρείται από το συνολικό odds ratio και προκύπτει η τιμή που δείχνει ο μικρός κύκλος. Η μεσαία κάθετος γραμμή αντιπροσωπεύει το συνολικό odds ratio και οι άλλες δυο καθετές γραμμές (αριστερή και δεξιά) το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης.

### **3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### 3.1 Πολυμορφισμοί Κυτταροκινών

Συνολικά ο αριθμός των μελετών με τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς, οι οποίοι μελετηθήκαν[27] στην παρούσα πτυχιακή αναφέρονται αναλυτικά παρακάτω (Πίνακας 11). Εντοπίστηκαν όμως και πολυμορφισμοί σε μελέτες, οι οποίες ήταν λιγότεροι από τρεις και επομένως δεν χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση. Συνοπτικά όλοι οι πολυμορφισμοί που βρέθηκαν κατά την βιβλιογραφική έρευνα αναπαρίστανται στο παρακάτω (Πίνακας 12)

Πίνακας 11: Συνολικά ο αριθμός των μελετών με τους πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν

A/A	AUTHOR	YEAR	IL6	IL10	TNF $\alpha$		INF $\gamma$
			G[-174]C	G[-1082]A	G[-308]A	G[-238]A	T874A
1	Buckham TA[43]	2010	X	X			
2	Ranganath P [44]	2009	X		X	X	
3	Mittal RD [7]	2007	X				
4	Spriewald BM [45]	2005	X	X	X	X	X
5	Losito A [45]	2003	X				
6	Muller S M [46]	2002	X				
7	Bloudickova S [47]	2011		X	X		X
8	Manchanda PK [48]	2009		X			
9	Buraczynska M [24]	2007			X	X	
10	Thibaudin D [49]	2007			X		
11	Manchanda PK [50]	2006			X		
12	Shu KH [51]	2005			X		
13	Buraczynska K [52]	2003			X		
14	Tripathi G [53]	2010					X

Πίνακας 12. Ο αριθμός των πολυμορφισμών που είχαν συνολικά οι μελέτες, όπου n ο συνολικός αριθμός των μελετών

SNPs							
IL-6	n	IL-10	n	TNF $\alpha$	n	INF $\gamma$	n
rs1800795	6	rs1800896	4	rs1800629	8	rs2430561	3
C[-634]G	1	rs1800872	2	rs361525	3		
rs2069827	1	rs3021094	1	G[-376]A	1		
rs1800797	1	rs3034505	1				
rs2069861	1	rs1554286	1				
rs2069840	1	rs1800872	1				
rs1800795	1	rs1800871	1				
rs1800796	1	rs3024509	1				
rs2069837	1	rs1800894	1				

### 3.1.1 IL6 -G174C (db SNP ID rs1800795) Πολυμορφισμός

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων, βρέθηκαν 77 μελέτες σχετικές με τον άνθρωπο, από τις οποίες 6 μελέτες (control-cases) για τον πολυμορφισμό (-G174C) της ιντελευκινής-6, χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, οι οποίες εμπεριείχαν δεδομένα για 1709 υγιείς και 1425 ασθενείς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι 4 μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς [43, 45, 46, 54]. Οι υπόλοιπες αφορούσαν πληθυσμούς από την περιοχή της Ινδίας [7, 44]. Η μελέτη του Muller-Steinhardt M [46] μελετούσε ασθενείς από ένα πληθυσμό (Germans-Caucasians) και χρησιμοποιούσε ως υγιείς άτομα από άλλη μελέτη, στην οποία ο πληθυσμός ήταν από διαφορετικό έθνος. Η μετα-ανάλυση, που διεξάχθηκε είχε σε όλες τις μελέτες ασθενείς και από το ίδιο έθνος για να είναι πιο αξιόπιστη, γι' αυτό το λόγο για την μελέτη [46] χρησιμοποιήθηκαν υγιείς άτομα από την Γερμανία (Germans-Caucasians), τα οποία βρέθηκαν στη μελέτη [55]. Στο παρακάτω πίνακες 13,14 φαίνονται οι μελέτες και οι συγκρίσεις των αλληλόμορφα, των γονότυπων και όλοι οι απόλυτοι αριθμοί που εισήχθησαν στο Stata.

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση και υπολογίστηκαν εκτιμητές για συγκρίσεις. Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Τα αποτελέσματα έδειχναν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε στην πολυμεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου (GC vs. GG OR: 1.12 , 95% CI: 0,59, 2.13; CC vs. GG OR: 1.38, 95% CI: 0,47 ,4.05) (Πίνακας 15) ούτε στην μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης, όπου στην σύγκριση των αλληλογραφών G έναντι του C το συνολικό OR είναι 1.82 (95% CI: 0.83, 4.00) (Εικόνα 13) και για τους γονοτύπους CC έναντι (GC+GG) (Εικόνα 14) και (CC+GC) έναντι GG (Εικόνα 17) το συνολικό OR είναι 1.17 (95% CI: 0.71, 1.94) και 1.12 (95% CI: 0.56, 2.23) αντίστοιχα (Πίνακας 16).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν και στις τρεις συγκρίσεις τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερα από το 0.05 (Παράρτημα Β). Από τις 6 μελέτες μόνο η μελέτη [7] δεν βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (Παράρτημα C). Επίσης, πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη κάθε μίας μελέτης στο χρόνο και περισσότερο πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζετε το φαινόμενο του Πρωτέα

δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση για τρεις συγκρίσεις (Εικόνες 12,15,16) γονοτύπων (Παράρτημα D). Τέλος πραγματοποιήσαμε την αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί ποσό μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο OR, αν αφαιρέσουμε μια μελέτη από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων και των γονοτύπων δεν υπάρχει κάποια μελέτη, η οποία να οδηγεί σε άκρες τιμές τα συνολικό OR (Παράρτημα E).

**Πίνακας 13. Η λίστα των μελετών του G[-174]C πολυμορφισμού του γονιδίου IL6, οι οποίες περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση**

<b>Author</b>	<b>Year</b>	<b>Country</b>	<b>Race</b>	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>
<b>Buckham TA [43]</b>	2010	UK	Caucasians	542	623
<b>Ranganath P [44]</b>	2009	India	Indians	569	258
<b>Mittal RD [7]</b>	2007	India	Indians	180	193
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	91	32
<b>Losito A [54]</b>	2003	UK	Caucasians	169	161
<b>Muller-Steinhardt M [46]</b>	2002	Germany	Caucasians	158	158
<b>All</b>				1709	1425

Πίνακας 14. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό -G174C του γονιδίου IL6

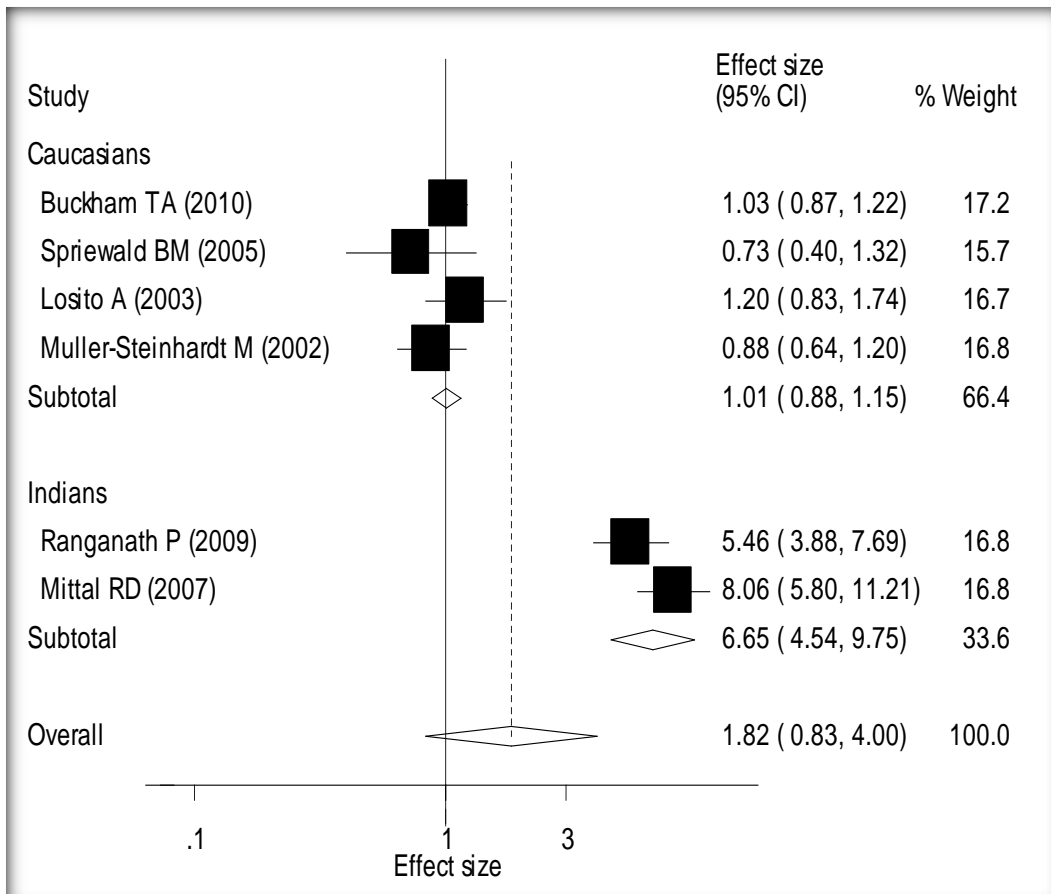
Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				GG	GC	CC	All	C	G	GG	GC	CC	All	C	G
<b>Buckham TA [43]</b>	2010	UK	Caucasians	194	258	90	542	438	646	217	299	107	623	513	733
<b>Ranganath P [44]</b>	2009	India	Indians	515	53	1	569	55	1083	162	80	16	258	112	404
<b>Mittal RD [7]</b>	2007	India	Indians	109	31	40	180	111	249	141	20	32	193	302	84
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	27	52	12	91	76	106	14	14	4	32	22	42
<b>Losito A [54]</b>	2003	UK	Caucasians	105	58	6	169	70	268	94	57	10	161	77	245
<b>Muller-Steinhardt M [46]</b>	2002	Germany	Caucasians	47	76	35	158	146	170	54	72	32	158	136	180
<b>All</b>				997	528	184	1709	896	2522	682	542	201	1425	1162	1688

Πίνακας 15. Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6

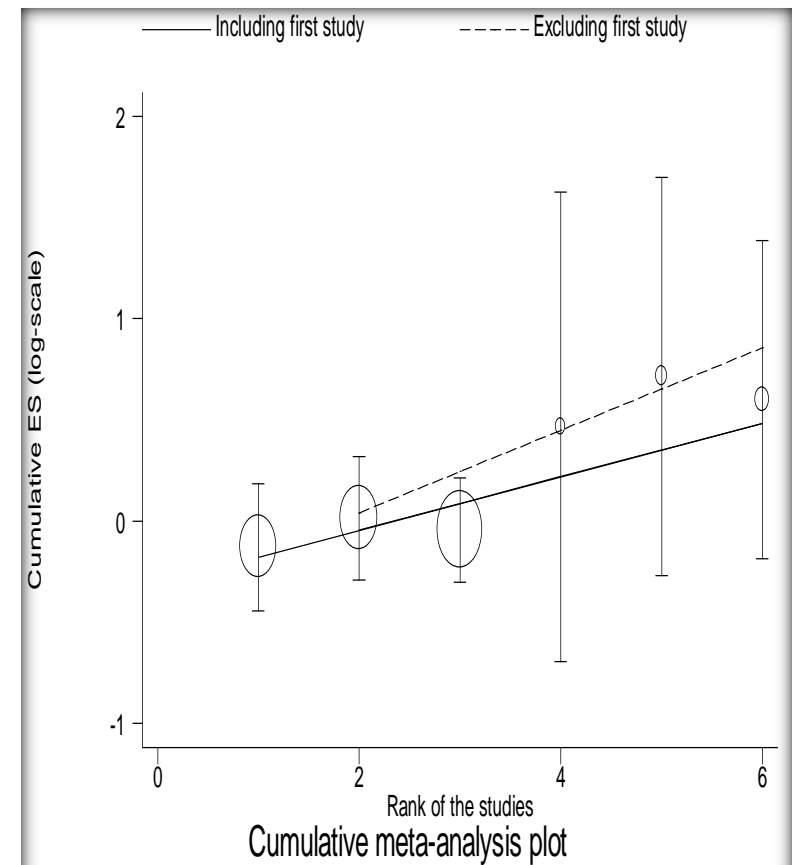
Contrast	No of Studies	Odds ratio	95% confidence interval	
<b>GC vs. GG</b>	6	1.19	0.59	2.13
<b>CC vs. GG</b>	6	1.38	0.47	4.05

Πίνακας 16. Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό -G174C του γονιδίου IL6

Contrast	Race	Number of studies	Odds Ratio (random effects)	95% Confidence Interval		Cochoran's Q	Between Studies variance (t <sup>2</sup> )	P-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
<b>C allele versus G allele</b>	All	6	1.82	0.83	4.00	191.80	0.927	0.00	97.4%
	Caucasians	4	1.01	0.88	1.15	2.82	0.00	0.42	0.00%
	Indians	2	6.65	4.54	9.76	2.59	0.047	0.11	61.4%
	HWE	5	1.36	0.71	2.58	84.34	0.50	0.00	95.3%
<b>CC genotype versus other (GC+GG) genotypes</b>	All	6	1.17	0.71	1.94	15.68	0.22	0.01	68.1%
	Caucasians	4	1.04	0.80	1.17	1.41	0.00	0.70	0.0%
	Indians	2	4.51	0.09	223.04	13.98	7.39	0.00	92.8%
	HWE	5	1.43	0.76	2.68	13.29	0.30	0.01	69.9%
<b>Other (CC+GC) genotypes versus GG genotype</b>	All	6	1.12	0.56	2.23	83.38	0.68	0.00	94.8%
	Caucasians	4	0.98	0.79	1.21	3.39	0.01	0.37	11.4%
	Indians	2	1.79	0.19	17.09	61.10	2.60	0.00	98.4%
	HWE	5	1.29	0.60	2.77	68.94	0.70	0.00	94.2%

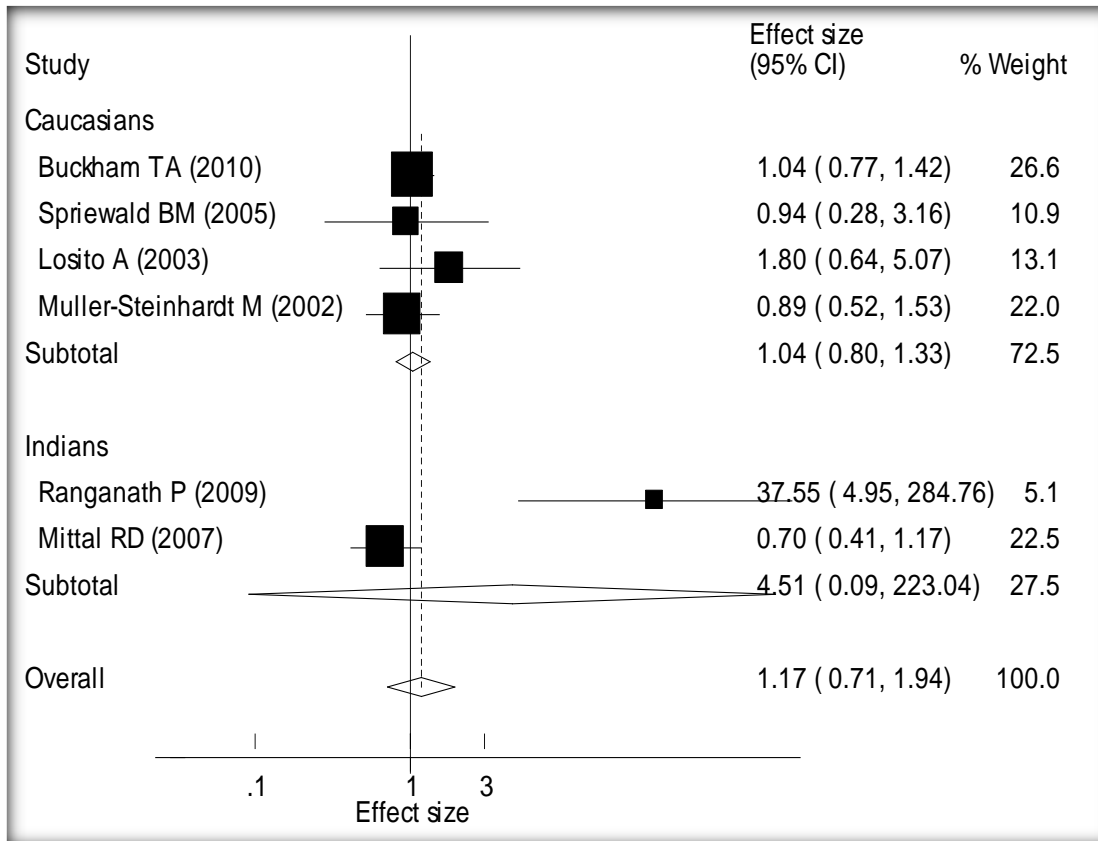


Εικόνα 13. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C vs. G, για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6 εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.

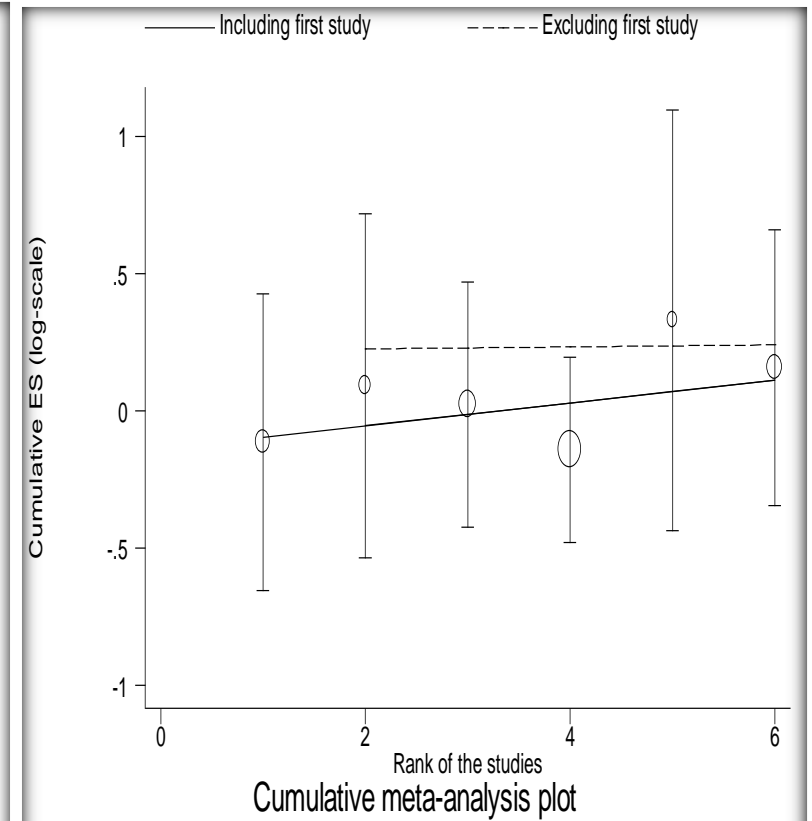


Εικόνα 12. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση, για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6

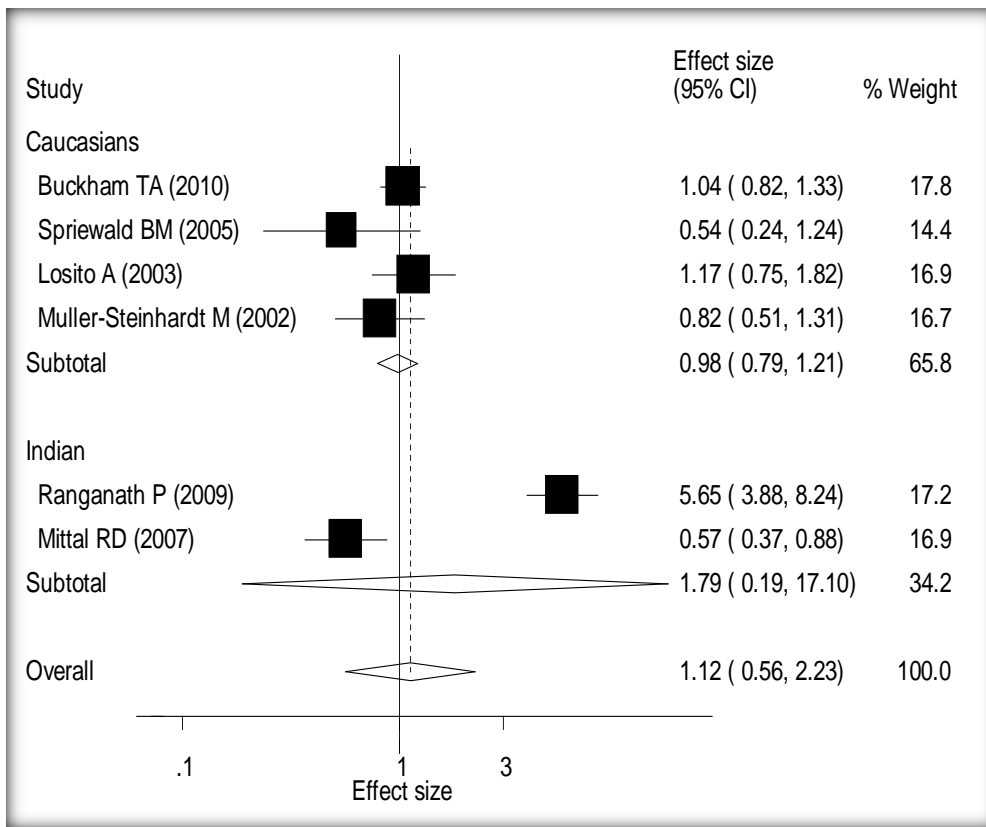




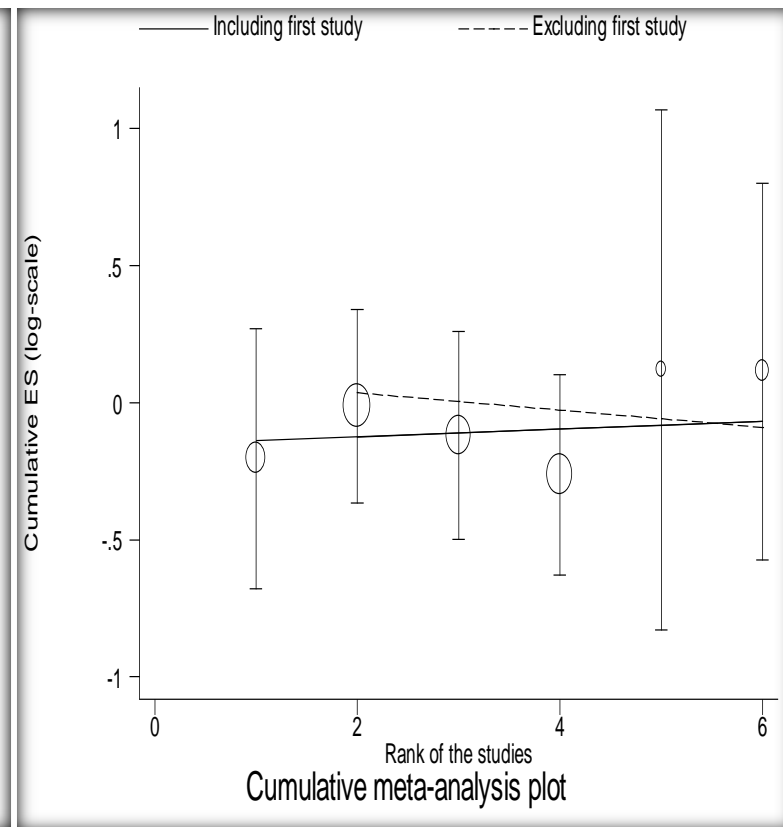
Εικόνα 14. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC vs. GC+GG, για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6 εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 15. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση, για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου



Εικόνα 17. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC+GC vs. GG, , για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6 εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 16. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση , για το -G174C πολυμορφισμό του γονιδίου IL6

### 3.1.2 IL10 –G1082A (db SNP ID rs1800896) Πολυμορφισμός

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων, βρέθηκαν 42 μελέτες σχετικές με τον άνθρωπο, από τις οποίες 4 μελέτες (control-cases) για τον πολυμορφισμό (–G1082C) της Ιντελευκίνης-10, χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, οι οποίες εμπεριείχαν 1342 υγιείς και 1316 ασθενείς χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας. Οι 3 μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς [43, 45, 47]. Μια αφορούσε πληθυσμό από την περιοχή της Ινδίας [48]. Στους πίνακες 17,18 φαίνονται οι μελέτες και τα αλληλόμορφα, οι γονότυποι και όλοι οι απόλυτοι αριθμοί τους που εισήχθησαν στο Stata

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση και υπολογίστηκαν εκτιμητές για συγκρίσεις. Τα αποτελέσματα έδειχναν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε στην πολυμεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου (GA vs. GG OR: 1.01, 95% CI: 0,83, 1.23 ; AA vs. GG OR: 1.18, 95% CI: 0,58, 2.40) (Πίνακας 19) ούτε στην μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης, όπου στην σύγκριση των αλληλογραφών A έναντι του G το συνολικό OR είναι 1.06 (95% CI: 0.738, 1.512) (Εικόνα 19) και για τους γονότυπους AA έναντι (GA+GG) (Εικόνα 21) και (AA+GA) έναντι GG (Εικόνα 23) το συνολικό OR είναι 1.186 (95% CI: 0.695, 2.023) και 1.13 (95% CI: 0.855, 1.493) αντίστοιχα (Πίνακας 20).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκαν ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερο από το 0.05 (Παράρτημα Β). Από τις 4 μελέτες η μια μελέτη [48], δεν βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (Παράρτημα C). Επίσης, πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη μίας μελέτης στο χρόνο και περισσότερο πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι εμφανίζετε το φαινόμενο του Πρωτέα δηλαδή υπάρχει διαχρονική τάση και μόνο στην σύγκριση A vs. G (Εικόνες 18) των Αλληλόμορφων (Παράρτημα D). Τέλος πραγματοποιήσαμε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων και των γονότυπων δεν υπάρχει κάποια μελέτη, η οποία να οδηγεί σε ακραίες τιμές τα συνολικά OR (Παράρτημα E).

Πίνακας 17. Η λίστα των μελετών για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου, οι οποίες περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση

<b>Author</b>	<b>Year</b>	<b>Country</b>	<b>Race</b>	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>
<b>Bloudickova S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	500	492
<b>Buckham TA [43]</b>	2010	UK	Caucasians	544	608
<b>Manchanda PK [48]</b>	2009	India	Indians	180	184
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	91	32
<b>All</b>				1342	1316

Πίνακας 18. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό –G1082A του IL10 γονίδιου

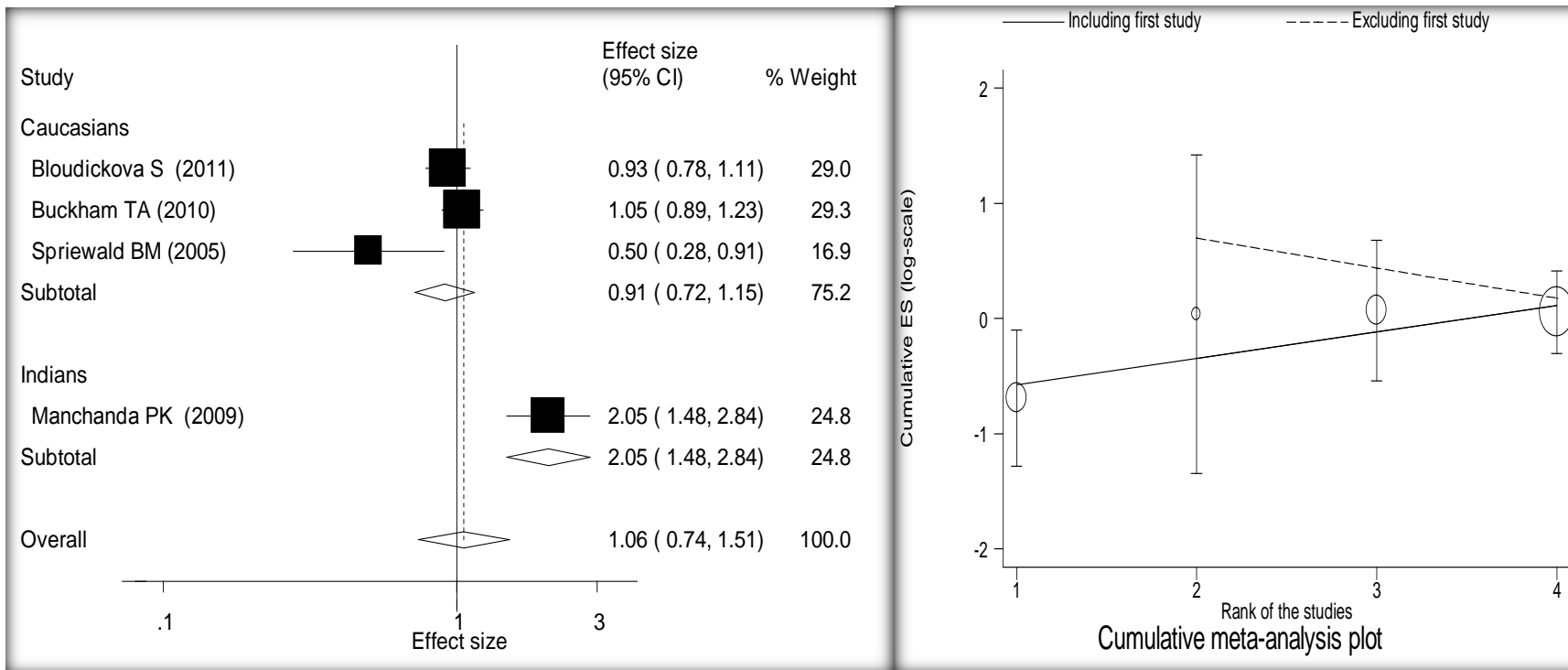
Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	GA	GG	All	A	G	AA	GA	GG	All	A	G
<b>Bloudickova S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	90	269	141	500	449	551	79	267	146	492	425	559
<b>Buckham TA [43]</b>	2010	UK	Caucasians	122	278	144	544	522	566	148	301	159	608	597	619
<b>Manchanda PK [48]</b>	2009	India	Indians	19	42	119	180	80	280	49	38	97	184	136	232
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	21	51	19	91	93	89	4	22	6	32	22	42
<b>All</b>				252	667	423	1342	1144	1486	280	628	408	1316	1180	1452

Πίνακας 19. Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου

Contrast	No of Studies	Odds ratio	95% confidence interval	
<b>GA vs. GG</b>	4	1.01	0.83	1.23
<b>AA vs. GG</b>	4	1.18	0.58	2.39

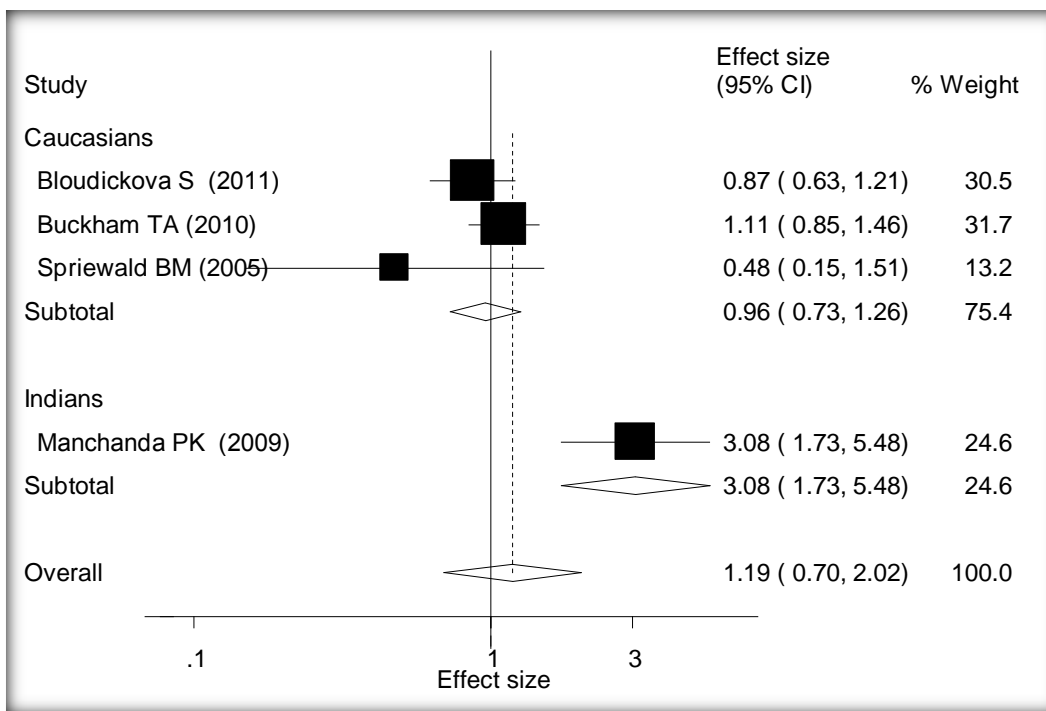
Πίνακας 20. Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονιδίου

Contrast	Race	Number of studies	Odds Ratio (random effects)	95% Confidence Interval		Cochran's Q	Between Studies variance (t <sup>2</sup> )	P-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
<b>A allele versus G allele</b>	All	4	1.06	0.74	1.51	23.88	0.11	0.00	87.4%
	Caucasians	3	0.91	0.72	1.15	5.77	0.03	0.06	65.3%
	Indians	1	2.05	1.48	2.84	0.00	0.00	-	-
	HWE	3	0.91	0.72	1.15	5.77	0.03	0.06	65.3%
<b>AA genotype versus other (GA+GG) genotypes</b>	All	4	1.19	0.70	2.02	16.08	0.21	0.00	81.3%
	Caucasians	3	0.96	0.73	1.27	2.81	0.02	0.25	28.8%
	Indians	1	3.08	1.73	5.48	0.00	0.00	-	-
	HWE	3	0.96	0.73	1.27	2.81	0.02	0.25	28.8%
<b>Other (AA+GA) genotypes versus GG genotypes</b>	All	4	1.13	0.86	1.49	6.34	0.04	0.10	52.7%
	Caucasians	3	0.98	0.81	1.18	0.30	0.00	0.86	0.0%
	Indians	1	1.75	1.15	2.67	0.00	0.00	-	-
	HWE	3	0.98	0.81	1.18	0.30	0.00	0.86	0.0%

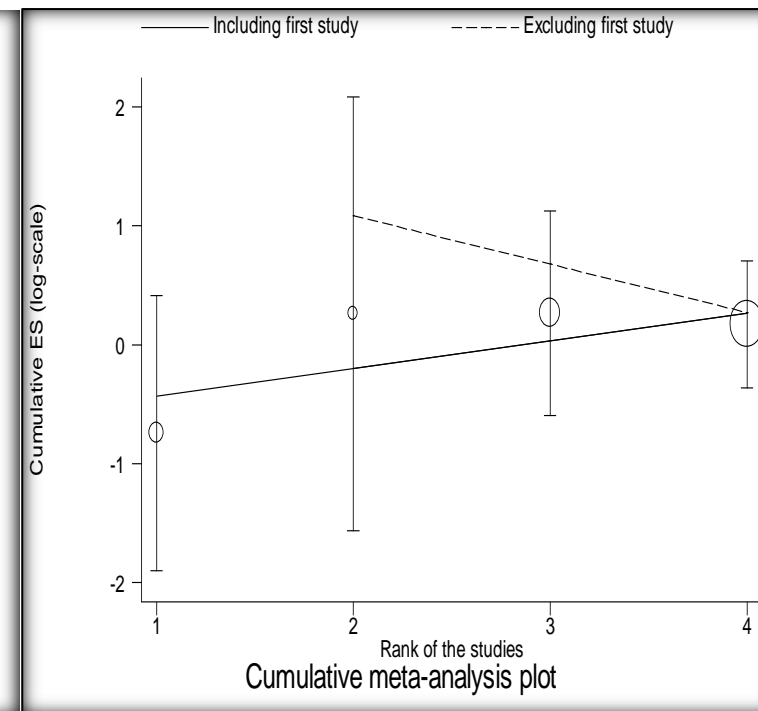


**Εικόνα 19.** Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων A vs. G, για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.

**Εικόνα 18.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου

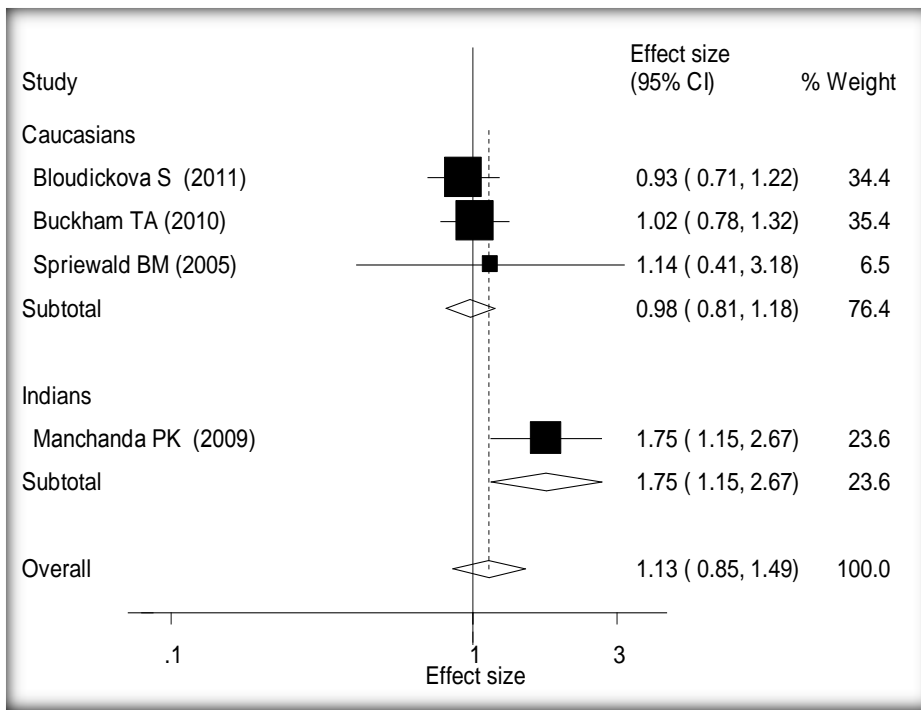


**Εικόνα 21.** Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA vs. AG+GG, για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.

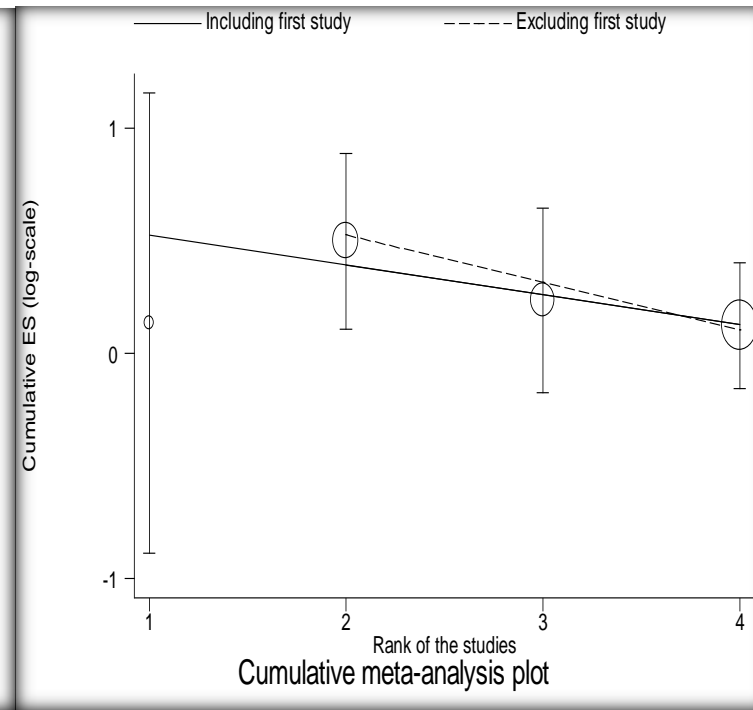


**Εικόνα 20.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου





**Εικόνα 23.** Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA+ GC vs. GG, για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



**Εικόνα22.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-1802]C πολυμορφισμό του IL10 γονίδιου

### 3.1.3 TNF $\alpha$ –G308A (db SNP ID rs1800692) Πολυμορφισμός

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων, βρέθηκαν 94 μελέτες σχετικές με τον άνθρωπο και συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 8 μελέτες (control-cases) για τον πολυμορφισμό (–G308C) του TNF $\alpha$ , οι οποίες εμπεριείχαν 2147 υγιείς και 2044 ασθενείς χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας. Οι 5 μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς [24, 45, 47, 49, 52] . Δύο μελέτες αφορούσαν πληθυσμούς από την περιοχή της Ινδίας [44, 50]. Μια μελέτη αναφέρεται σε πληθυσμό που προέρχεται από την Ασία [51]. Στους πίνακες 21,22 φαίνονται οι μελέτες, τα αλληλόμορφα, οι γονότυποι και όλοι οι απολυτοί αριθμοί που εισήχθησαν στο Stata.

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση και υπολογίστηκαν εκτιμητές για συγκρίσεις. Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό και στην νόσο της χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας κατά την σύγκριση GA έναντι GG με OR ίσο 1.42 (95% CI: 1.01, 1.99) στην πολυμεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης (Πίνακας 23). Με την μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης η σύγκριση των δυο αλληλόμορφων (Εικόνα 25) βρέθηκε με OR ίσο 1.552 (95% CI: 0.997, 2.417). Θεωρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντικό γιατί το κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης είναι 0.997 δηλαδή περίπου ίσο με 1, το οποίο εμπεριέχετε οριακά στο διάστημα εμπιστοσύνης. Ένας λίγο υψηλότερος κίνδυνος για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπαρκείας παρατηρήθηκε επίσης κατά της τρίτης σύγκρισης του γονότυπου (AA+GA) έναντι του GG (Εικόνα 28) στη μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης με OR ίσο με 1.560 (95% CI: 1.015, 2.396) (Πίνακας 24). Επιπρόσθετα έγινε η προσέγγιση του γενετικού μοντέλου κληρονομικότητας, με τη βοήθεια της πολυμεταβλητής μεθόδου υπολογίζοντας το  $\lambda$  το οποίο είναι ίσο με 0.45 και έτσι προτείνουμε ότι τρόπος κληρονόμησης της νόσου μέσω του γονιδίου TNF $\alpha$  είναι συνεπικρατής. Σε όλες τις συγκρίσεις η ετερογένεια είναι μεγάλη, στην σύγκριση των αλληλόμορφων το  $I^2$  είναι 91.1% ενώ για τις άλλες δύο συγκρίσεις γονοτύπων είναι γύρω στο 86% (Πίνακας 24).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερο από το 0.05 (Παράρτημα Β). Από τις 8 μελέτες, η μια μελέτη [50] δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (Παράρτημα C). Επίσης,

πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη χρονικά κάθε μίας μελέτης και ειδικά πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζετε το φαινόμενο του Πρωτέα δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση στις δύο αθροιστικές μετα-αναλύσεις (Εικόνες 24,29), ενώ στην αθροιστική μετα-ανάλυση για τον γονότυπο AA έναντι των γονοτύπων (GA+GG) (Εικόνα 27) υπάρχει οριακή διαχρονική τάση σύμφωνα με την προσέγγιση του έλεγχου παλινδρόμησης (Παράρτημα D). Τέλος πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλομόρφων και των γονοτύπων δεν υπάρχει κάποια μελέτη, η οποία να οδηγεί σε άκρες τιμές τα συνολικά OR (Παράρτημα E).

**Πίνακας 21.** Η λίστα των μελετών για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNF $\alpha$ , οι οποίες περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση

<b>Author</b>	<b>Year</b>	<b>Country</b>	<b>Race</b>	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>
<b>Bloudickov S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	490	483
<b>Ranganath P [44]</b>	2009	India	Indians	569	258
<b>Buraczynska M [24]</b>	2007	Poland	Caucasians	325	603
<b>Thibaudin D [49]</b>	2007	France	Caucasians	232	100
<b>Manchanda PK [50]</b>	2006	India	Indians	180	208
<b>Shu KH [51]</b>	2005	Taiwan	Asians	145	297
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	91	32
<b>Buraczynska K [52]</b>	2003	Poland	Caucasians	115	63
<b>All</b>				2147	2044

Πίνακας 22. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα

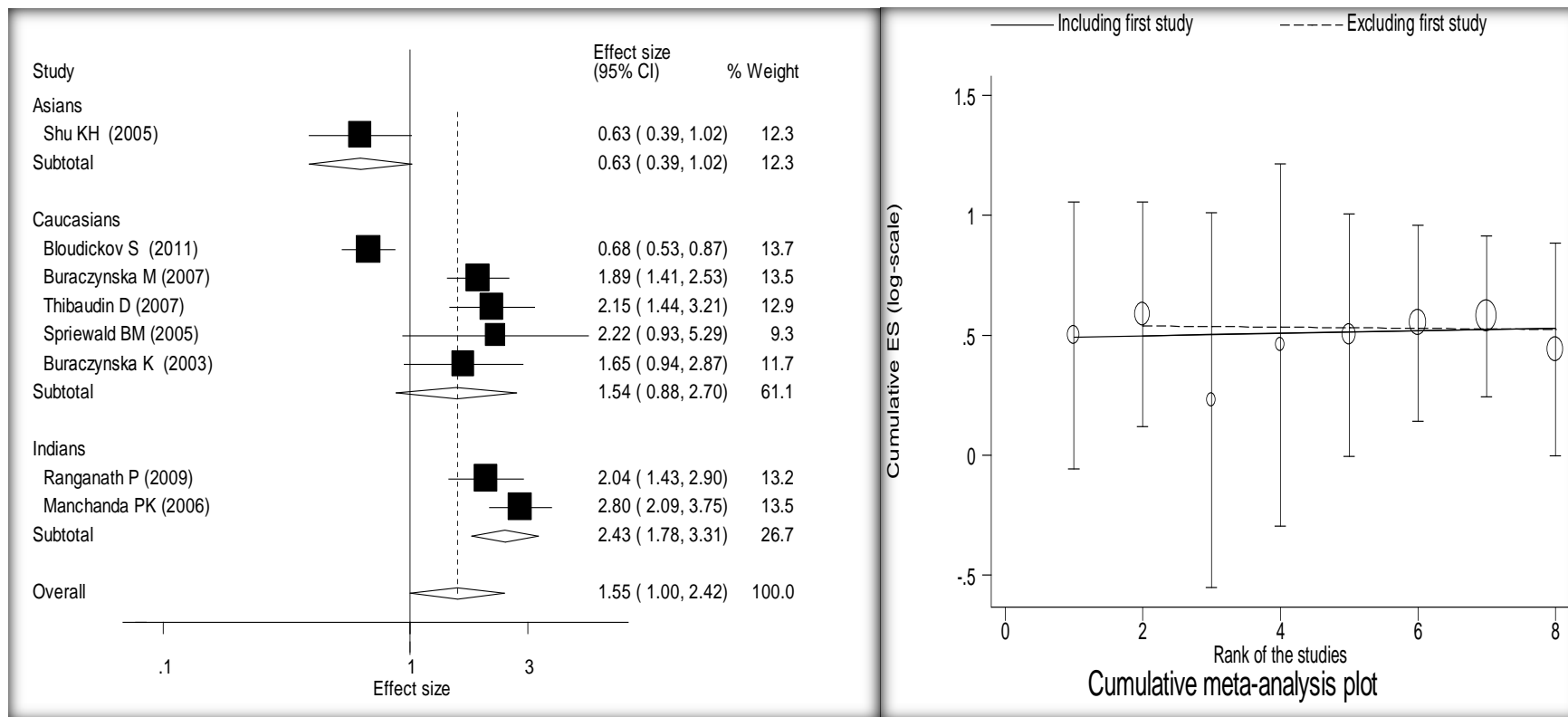
Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	GA	GG	All	A	G	AA	GA	GG	All	A	G
<b>Bloudickov S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	17	143	330	490	177	803	3	120	360	483	126	840
<b>Ranganath P [44]</b>	2009	India	Indians	3	68	498	569	74	1064	10	44	204	258	64	452
<b>Buraczynska M [24]</b>	2007	Poland	Caucasians	6	56	263	325	68	582	21	176	406	603	218	988
<b>Thibaudin D [49]</b>	2007	France	Caucasians	6	59	167	232	71	393	5	46	49	100	56	144
<b>Manchanda PK [50]</b>	2006	India	Indians	5	126	49	180	136	224	83	96	29	208	262	154
<b>Shu KH [51]</b>	2005	Taiwan	Asians	4	24	117	145	32	258	2	39	256	297	43	551
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	2	10	79	91	14	168	2	6	24	32	10	54
<b>Buraczynska K [52]</b>	2003	Poland	Caucasians	5	24	86	115	34	196	5	18	40	63	28	98
<b>All</b>				48	510	1589	2147	606	3688	131	545	1368	2044	807	3281

Πίνακας 23. Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα

Contrast	No of Studies	Odds ratio	95% confidence interval	
GA vs. GG	8	1.42	1.01	1.98
AA vs. GG	8	2.18	0.63	7.54

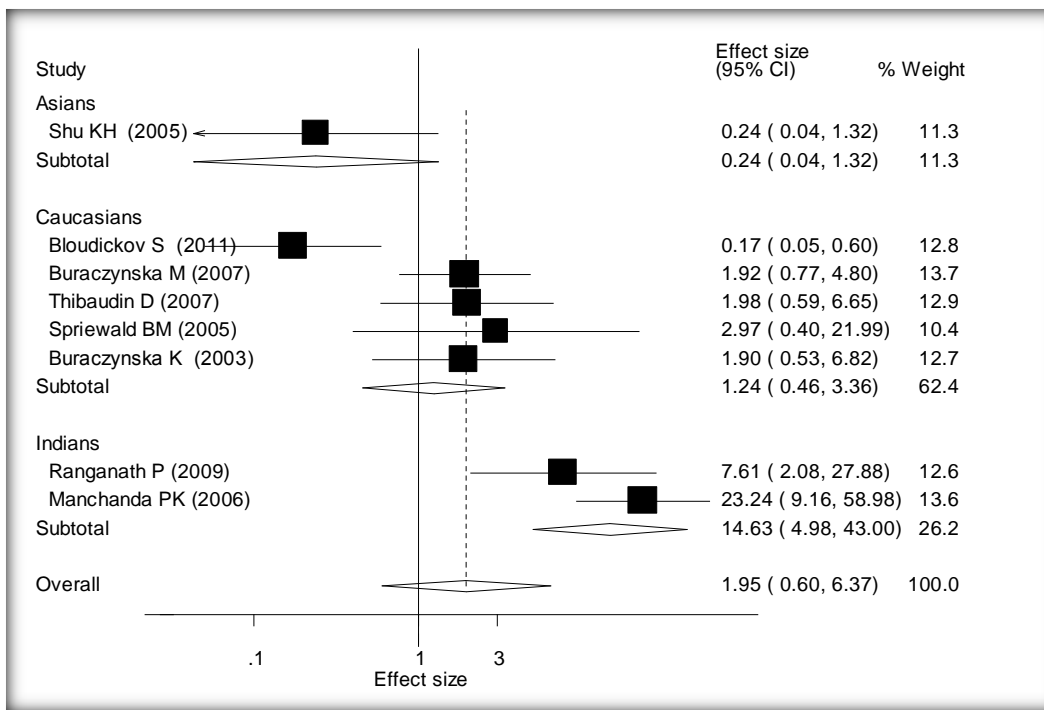
Πίνακας 24. Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα

Contrast	Race	Number of studies	Odds Ratio (random effects)	95% Confidence Interval		Cochran's Q	Between Studies variance ( $t^2$ )	P-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
A allele versus G allele	All	8	1.55	1.00	2.42	78.46	0.356	0.00	91.1%
	Caucasians	5	1.54	0.88	2.70	40.57	0.35	0.00	90.1%
	Indians	2	2.43	1.78	3.31	1.88	0.02	0.17	46.7%
	Asians	1	0.63	0.39	1.02	0.00	0.00	-	-
	HWE	7	1.41	0.90	2.22	55.69	0.32	0.00	89.2%
AA genotype versus other (GA+GG) genotypes	All	8	1.95	0.60	6.37	50.68	2.45	0.00	86.2%
	Caucasians	5	1.24	0.46	3.36	12.33	0.84	0.02	67.6%
	Indians	2	14.63	4.98	43.00	1.88	0.29	0.17	46.7%
	Asians	1	0.24	0.04	1.32	0.00	0.00	-	-
	HWE	7	1.33	0.50	3.53	23.14	1.25	0.00	74.1%
Other (AA+GA) genotypes versus GG genotype	All	8	1.56	1.02	2.40	49.86	0.31	0.00	86.0%
	Caucasians	5	1.66	0.89	3.07	36.37	0.41	0.00	89.0%
	Indians	2	2.01	1.48	2.74	0.44	0.00	0.51	0.0%
	Asians	1	0.67	0.40	1.14	0.00	0.00	-	-
	HWE	7	1.48	0.92	2.36	45.68	0.33	0.000	86.9%



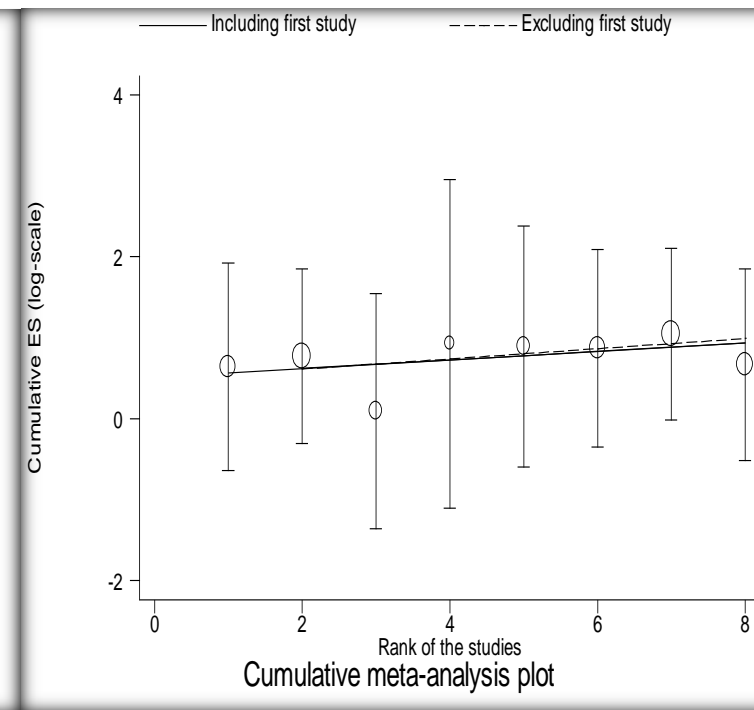
Εικόνα 25. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων A vs. G, για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.

Εικόνα 24. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα

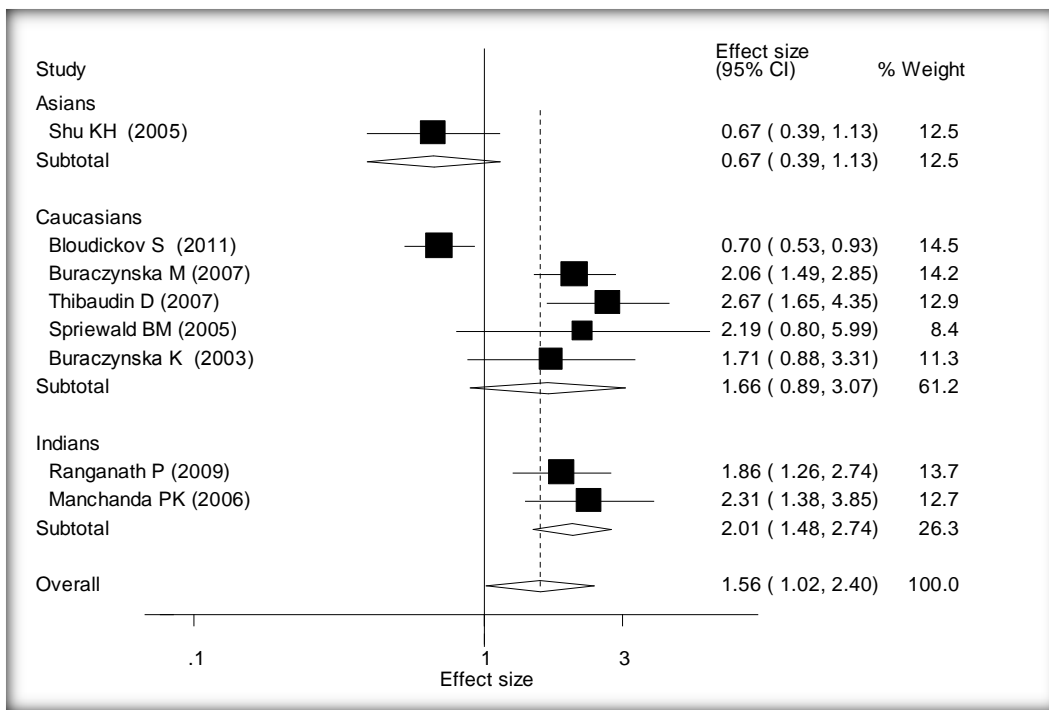


Εικόνα 26. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA vs. GA+GG, για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα εκτελώντας την εντολή metan.

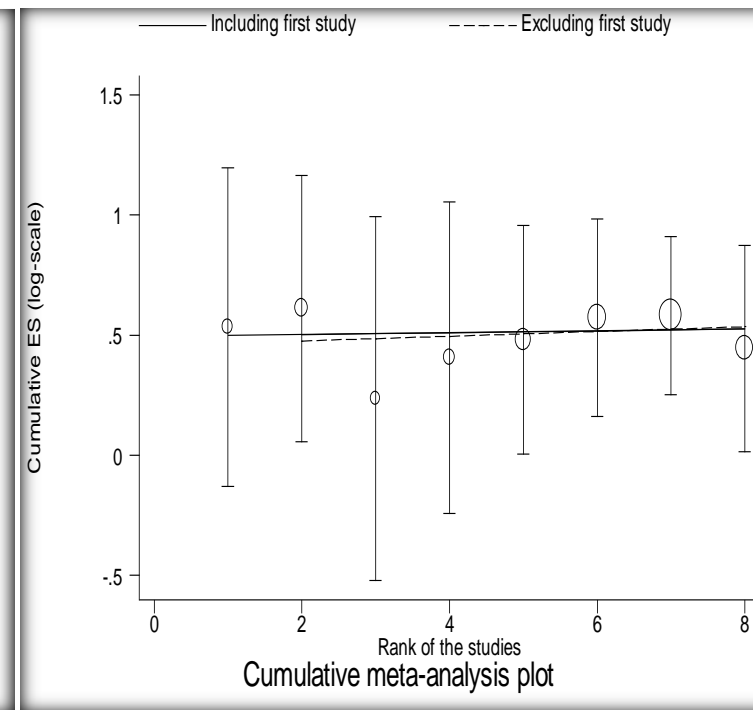
Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 27. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα



**Εικόνα 28.** Το forest plot που προκύπτει απο την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA+GA vs. GG, για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



**Εικόνα 29.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-308]A πολυμορφισμό του γονίδιου TNFα



### 3.1.4 TNF $\alpha$ -G238A (db SNP ID rs361525) Πολυμορφισμός

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων, βρέθηκαν 94 μελέτες σχετικές με τον άνθρωπο συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 3 μελέτες (control-cases) για τον πολυμορφισμό (-G238A του TNF $\alpha$ , οι οποίες εμπεριείχαν 985 υγιείς και 893 ασθενείς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι 2 μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς [24, 45]. Μια μελέτη [44], αφορούσε πληθυσμό από την περιοχή της Ινδίας. Στους πίνακες 25,26 φαίνονται οι μελέτες, τα αλληλόμορφα, οι γονότυποι και όλοι οι απόλυτοι αριθμοί που εισήχθησαν στο Stata.

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση και υπολογίστηκαν εκτιμητές για συγκρίσεις. Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Τα αποτελέσματα έδειχναν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε στην πολυμεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου (GA vs. GG OR: 1.98, 95% CI: 0,81, 4.87 ; AA vs. GG OR: 5.10, 95% CI: 0,88, 29.53) (Πίνακας 27) ούτε στην μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου στην σύγκριση των αλληλογραφών A έναντι του G το συνολικό OR είναι 1.569 (0.869, 2.831) (Εικόνα 29) και για τους γονότυπους AA έναντι (GA+GG) (Εικόνα 31) και (AA+GA) έναντι GG (Εικόνα 33) το συνολικό OR είναι 2.92 (95% CI: 0.93, 9.16) και 1.82 (95% CI: 0.138, 24.069) αντίστοιχα (Πίνακας 28)

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερο από το 0.05 (Παράρτημα Β). Από τις 3 μελέτες, η μια μελέτη [44] δεν βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (Παράρτημα C). Επίσης, πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα με τη προσθήκη χρονικά κάθε μίας μελέτης και ειδικά ποσό επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζεται το φαινόμενο του Πρωτέα δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση μόνο στην αθροιστική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων (Εικόνα 30), αντίθετα με τις αθροιστικές μετα-αναλύσεις των γονοτύπων (Εικόνες 32,34), στις οποίες υπήρξε το φαινόμενο του Πρωτέα σύμφωνα και με την προσέγγιση του έλεγχου της παλινδρόμησης (Παράρτημα D). Τέλος πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Οι αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των συγκρίσεων των δυο αλληλόμορφων υπέδειξαν ότι υπάρχει μελέτη

[24] όπου οδηγεί σε ακραίες τιμές και είναι ασκεί επιρροή στην συνολική μετα-ανάλυση (Παράρτημα Ε).

Πίνακας 25. Η λίστα των μελετών του G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNF $\alpha$ , οι οποίες περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση

<b>AUTHOR</b>	<b>Year</b>	<b>Country</b>	<b>Race</b>	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>
<b>Ranganath P [44]</b>	2009	India	Indians	569	258
<b>Buraczynska M [24]</b>	2007	Poland	Caucasians	325	603
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	91	32
<b>All</b>				985	893

Πίνακας 26. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα

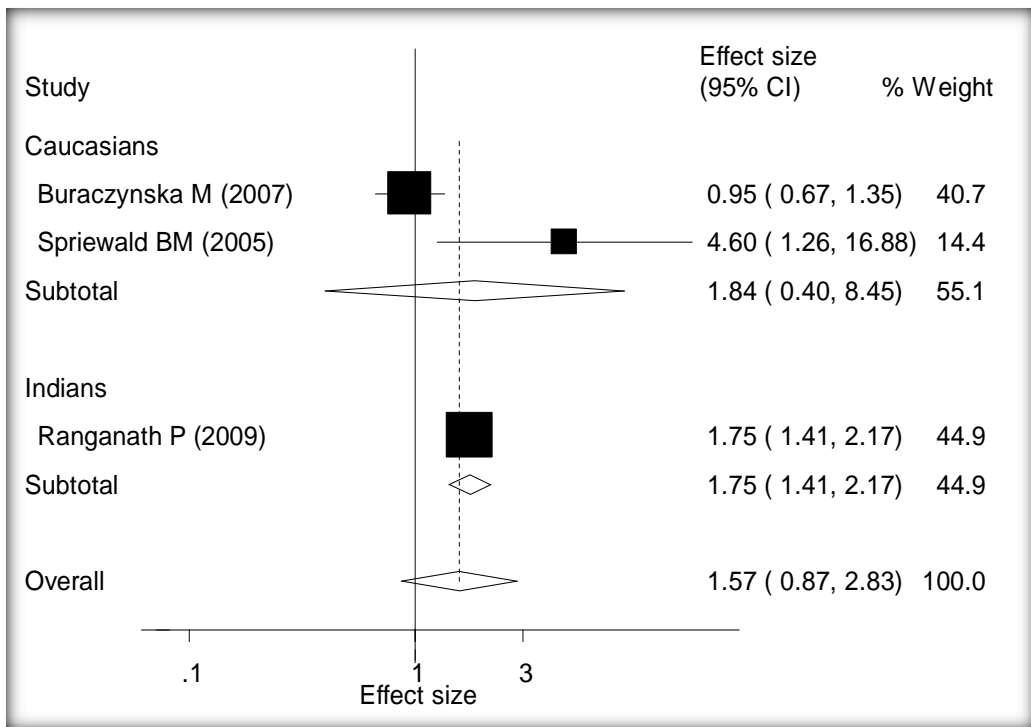
Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	GA	GG	All	A	G	AA	GA	GG	All	A	G
Ranganath P [44]	2009	India	Indians	6	356	207	569	368	770	15	205	38	258	235	281
Buraczynska M [24]	2007	Poland	Caucasians	3	46	276	325	52	598	7	78	518	603	92	1114
Spriewald BM [45]	2005	Germany	Caucasians	0	4	87	91	4	178	0	6	26	32	6	58
All				9	406	570	985	424	1546	22	289	582	893	333	1453

Πίνακας 27. Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα

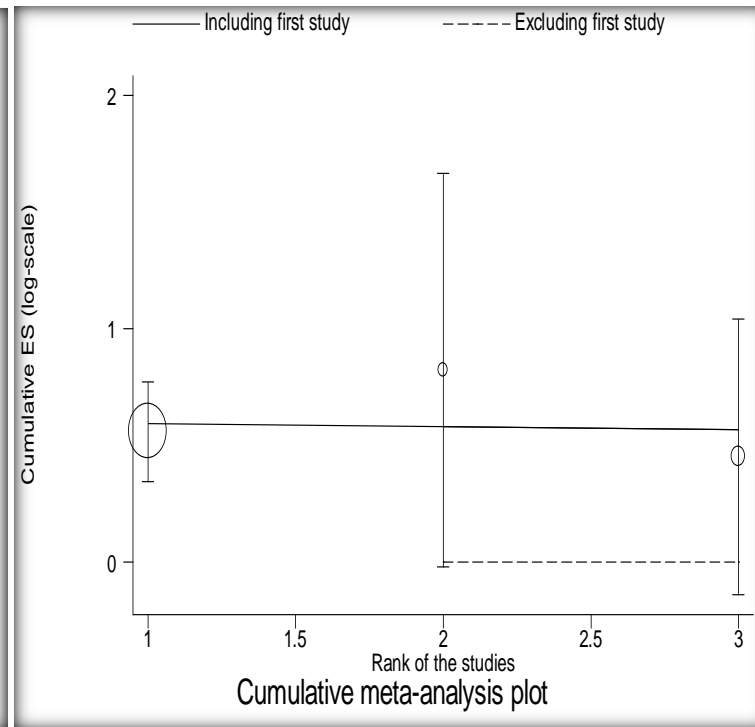
Contrast	No of Studies	Odds ratio	95% confidence interval	
GA vs. GG	3	1.98	0.81	4.87
AA vs. GG	3	5.01	0.88	29.52

Πίνακας 28. Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα

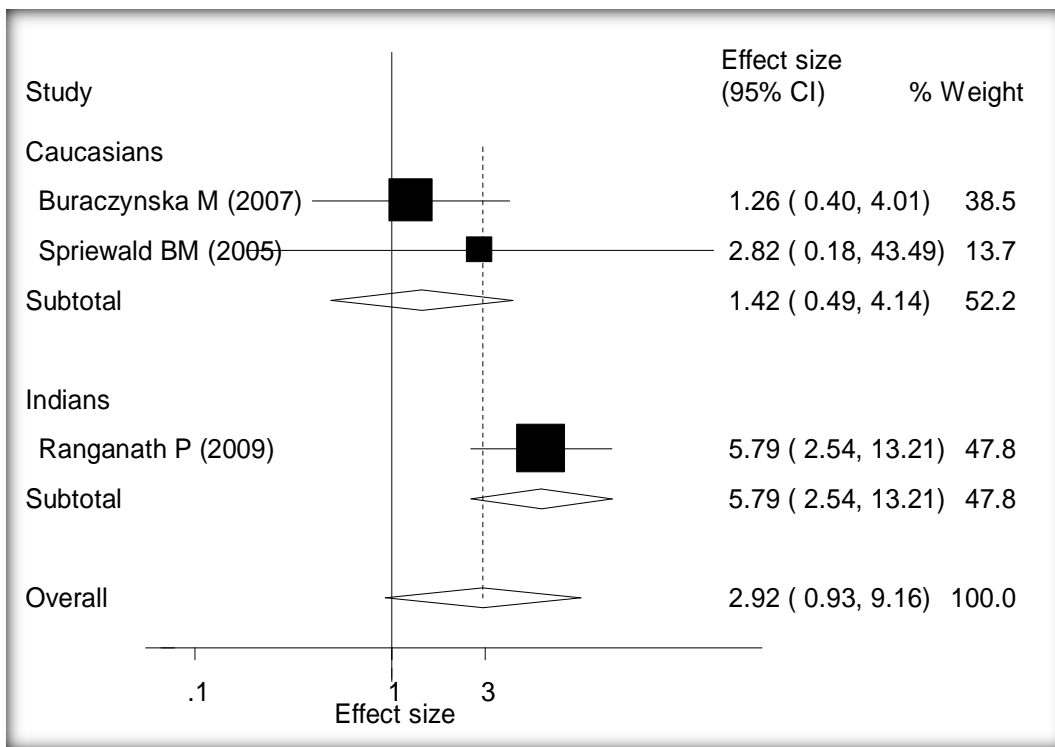
Contrast	Race	Number of studies	Odds Ratio (random effects)	95% Confidence Interval		Cochran's Q	Between Studies variance ( $t^2$ )	P-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
<b>A allele versus G allele</b>	All	3	1.57	0.87	2.83	11.24	0.190	0.00	82.2%
	Caucasians	2	1.84	0.40	8.46	5.28	1.01	0.02	81.0%
	Indians	1	1.75	1.41	2.17	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	1.84	0.40	8.46	5.28	1.01	0.02	81.0%
<b>AA genotype versus other (GA+GG) genotypes</b>	All	3	2.92	0.93	9.16	4.44	0.54	0.11	55.0%
	Caucasians	2	1.43	0.49	4.14	0.28	0.00	0.60	0.0%
	Indians	1	5.79	2.54	13.21	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	1.42	0.49	4.14	0.28	0.00	0.6	0.0%
<b>Other (AA+GA) genotypes versus GG genotype</b>	All	3	1.82	0.14	24.07	149.59	5.03	0.00	98.7%
	Caucasians	2	0.74	0.11	5.13	7.79	1.71	0.00	87.2%
	Indians	1	8.96	6.10	13.16	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	0.74	0.11	5.13	7.79	1.71	0.01	87.2%



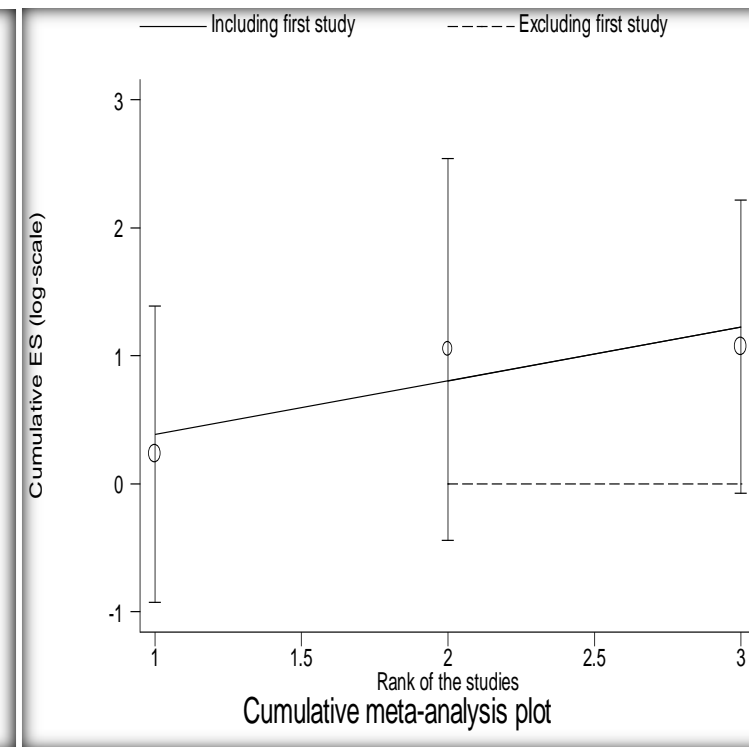
**Εικόνα 29.** Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων A vs. G, του TNFα G[-238]A πολυμορφισμού εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



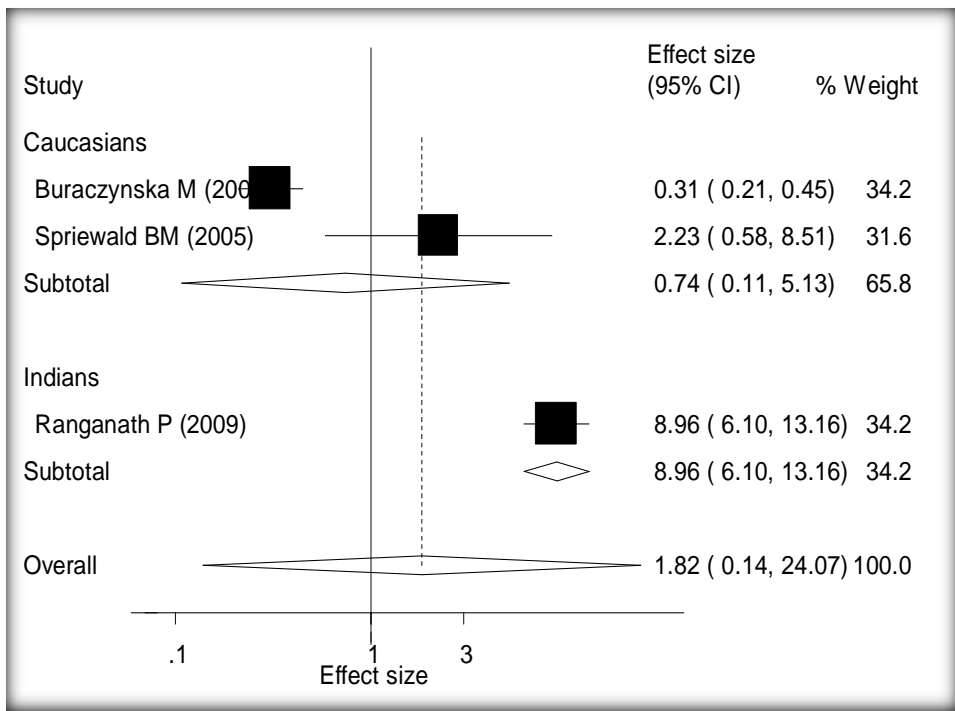
**Εικόνα 30.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση του TNFα G[-238]A πολυμορφισμού



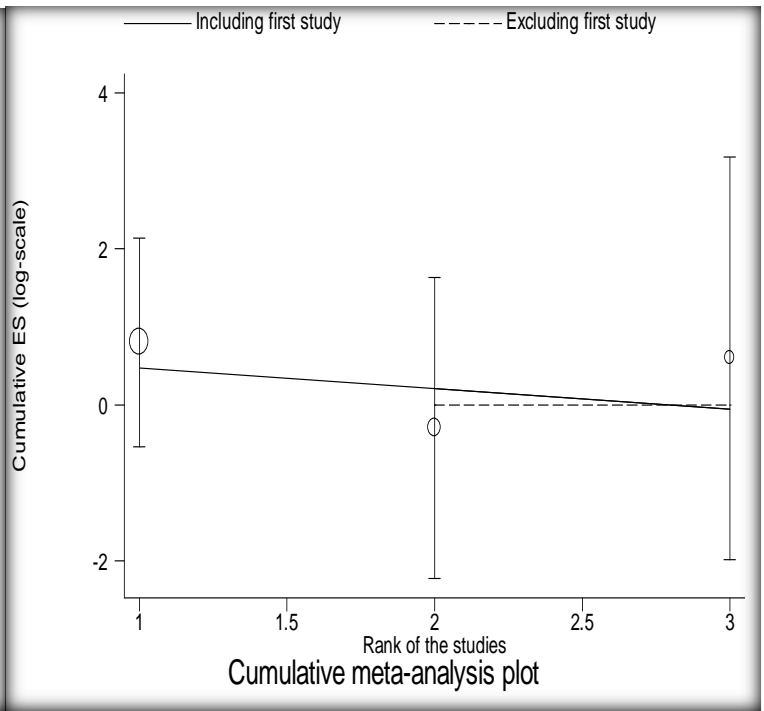
Εικόνα 31. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA vs. GA+GG, για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 30. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα



Εικόνα 33. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA+GA vs. GG, για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία



Εικόνα 32. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον G[-238]A πολυμορφισμό του γονιδίου TNFα

### 3.1.5 INF $\gamma$ +T874A (db SNP ID rs2430561) Πολυμορφισμός

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων, βρέθηκαν 16 μελέτες σχετικές με τον άνθρωπο και συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 3 μελέτες (control-cases) για τον πολυμορφισμό (+T874A) της Ιντερφερόνης γάμμα, οι οποίες εμπεριείχαν 1155 υγιείς και 772 ασθενείς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Δυο μελέτες [45, 47] αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς. Μια μελέτη [53] αφορούσε πληθυσμό από την περιοχή της Ινδίας. Στους πίνακα 29,30 φαίνονται οι μελέτες, τα αλληλομόρφα, οι γονότυποι και οι απολυτοί αριθμοί που εισήχθησαν στο Stata.

Πραγματοποιήθηκε μετά-ανάλυση και υπολογίστηκαν εκτιμητές για συγκρίσεις. Για την ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το Odds Ratio (OR) ως εκτιμητή και το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Τα αποτελέσματα έδειχναν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε στην πολυμεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου (TA vs. TT OR:0.71, 95% CI: 0.36, 1.38 ; AA vs. TT OR:0.57, 95% CI: 0.25, 1.31) (Πίνακας 31) ούτε στην μονομεταβλητή μέθοδο μετα-ανάλυσης όπου σύγκριση των αλληλογραφών A έναντι του T το συνολικό OR είναι 0.776 (95% CI: 0.514, 1.173) (Εικόνα 34) και για τους γονότυπους AA έναντι του (TA+TT) (Εικόνα 36) και (AA+TA) έναντι του TT (Εικόνα 38) είναι 0.797 (95% CI: 0.558, 1.138) και 0.634 (95% CI: 0.304, 1.322) αντίστοιχα (Πίνακας 32) .

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ του Begg και του Egger και βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value είναι μεγαλύτερο από το 0.05 (Παράρτημα Β). Από τις 3 μελέτες, η μια μελέτη [53] δεν βρίσκεται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (Παράρτημα C). Επίσης, πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση για να διαπιστωθεί πόσο αλλάζουν τα αποτελέσματα στο χρόνο με την προσθήκη μίας μελέτης και ειδικά ποσό επηρέασε η πρώτη μελέτη. Βρέθηκε ότι δεν εμφανίζετε το φαινόμενο του Πρωτέα δηλαδή δεν υπάρχει διαχρονική τάση και τις τρεις συγκρίσεις (Εικόνες 35,37 39) σύμφωνα με την προσέγγιση του έλεγχου της παλινδρόμησης (Παράρτημα D). Τέλος πραγματοποιήσαμε αφαιρετική μετα-ανάλυση για να ελεγχθεί πόσο μεγάλη είναι η επιρροή κάθε μελέτης ξεχωριστά στο OR, αν την αφαιρέσουμε από το σύνολο των μελετών. Βρέθηκε ότι και στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων και των δύο γονοτύπων δεν υπάρχει κάποια μελέτη, η οποία να οδηγεί σε ακραίες τιμές τα συνολικό OR (Παράρτημα E).



Πίνακας 29. Η λίστα των μελετών του T[874]A πολυμορφισμού του γονιδίου INFγ , οι οποίες περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση

<b>Author</b>	<b>Year</b>	<b>Country</b>	<b>Race</b>	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>
<b>Bloudickova S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	495	482
<b>Tripathi G [53]</b>	2010	India	Indians	569	258
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	91	32
<b>All</b>				1155	772

Πίνακας 30. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ

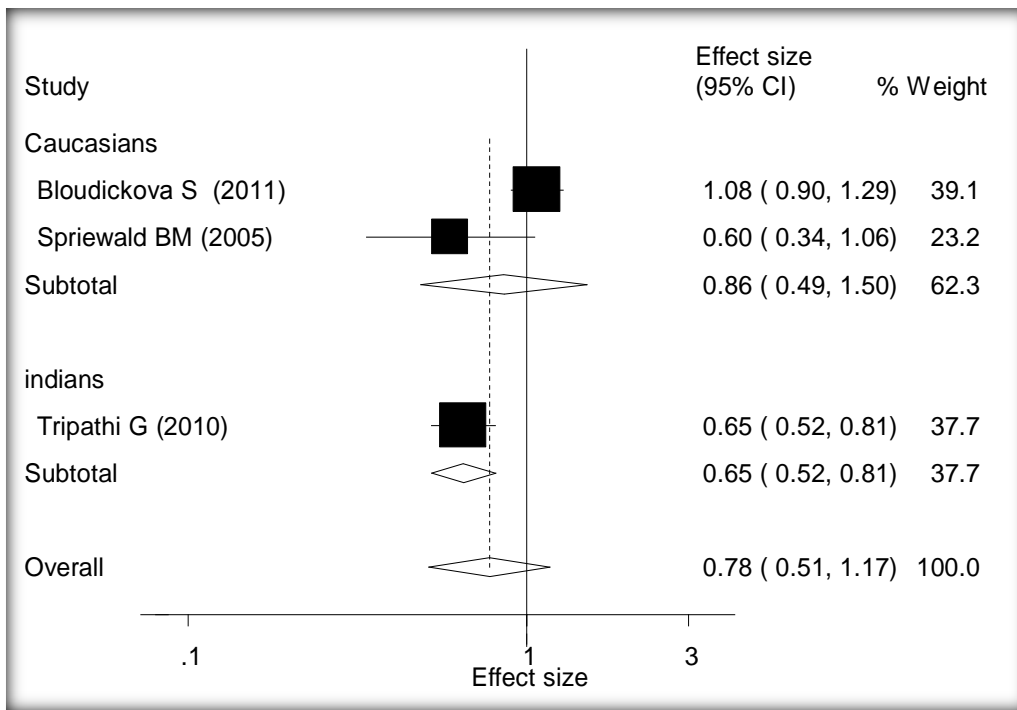
Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	TA	TT	All	A	T	AA	TA	TT	All	A	T
<b>Bloudickova S [47]</b>	2011	Czech	Caucasians	100	246	149	495	446	544	99	254	129	482	452	512
<b>Tripathi G [53]</b>	2010	India	Indians	303	204	62	569	810	328	109	100	49	258	318	198
<b>Spriewald BM [45]</b>	2005	Germany	Caucasians	25	53	13	91	103	79	7	14	11	32	28	36
<b>All</b>				428	503	224	1155	1359	951	215	368	189	772	798	746

Πίνακας 31. Αποτελέσματα πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ

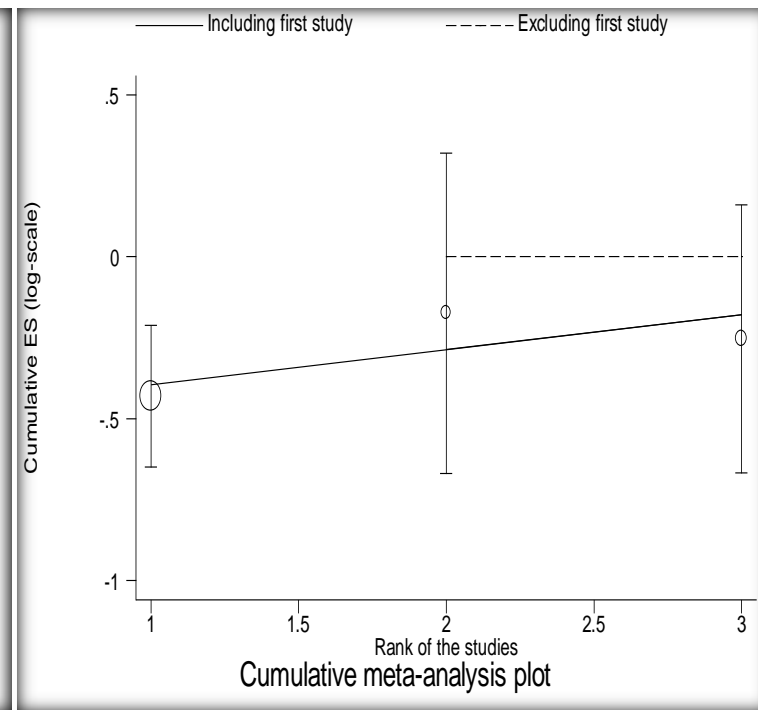
Contrast	No of Studies	Odds ratio	95% confidence interval	
TA vs. TT	3	0.70	0.36	1.38
AA vs. TT	3	0.57	0.25	1.31

Πίνακας 32. Τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ

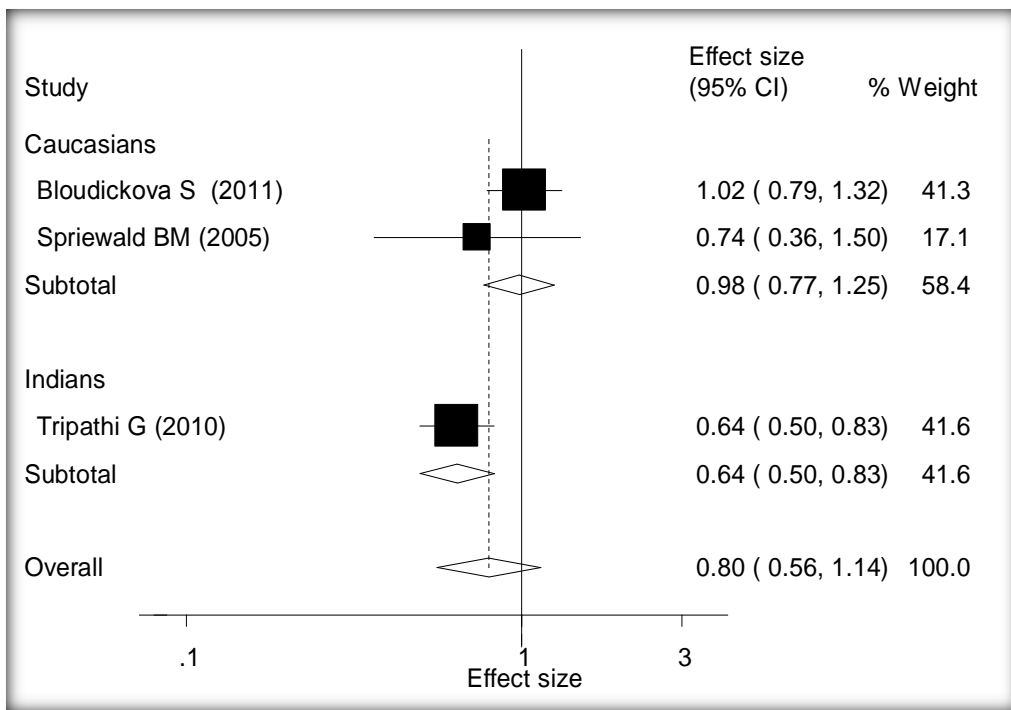
Contrast	Race	Number of studies	Odds Ratio (random effects)	95% Confidence Interval		Cochran's Q	Between Studies variance (t <sup>2</sup> )	P-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
<b>A allele versus T allele</b>	All	3	0.78	0.51	1.17	13.94	0.10	0.001	85.7%
	Caucasians	2	0.86	0.49	1.51	3.71	0.13	0.054	73.0%
	Indians	1	0.65	0.52	0.81	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	0.86	0.49	1.51	3.71	0.13	0.054	73.0%
<b>AA genotype versus (TA+TT) other genotypes</b>	All	3	0.80	0.56	1.14	6.33	0.06	0.042	68.4%
	Caucasians	2	0.98	0.77	1.25	0.70	0.00	0.402	0.0%
	Indians	1	0.64	0.50	0.83	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	0.98	0.77	1.25	0.70	0.00	0.402	0.0%
<b>Other (AA+TA) genotype versus TT genotype</b>	All	3	0.63	0.30	1.32	15.02	0.34	0.001	86.7%
	Caucasians	2	0.66	0.19	2.37	6.90	0.73	0.009	85.5%
	Indians	1	0.52	0.35	0.78	0.00	0.00	-	-
	HWE	2	0.66	0.19	2.37	6.90	0.733	0.009	85.5%



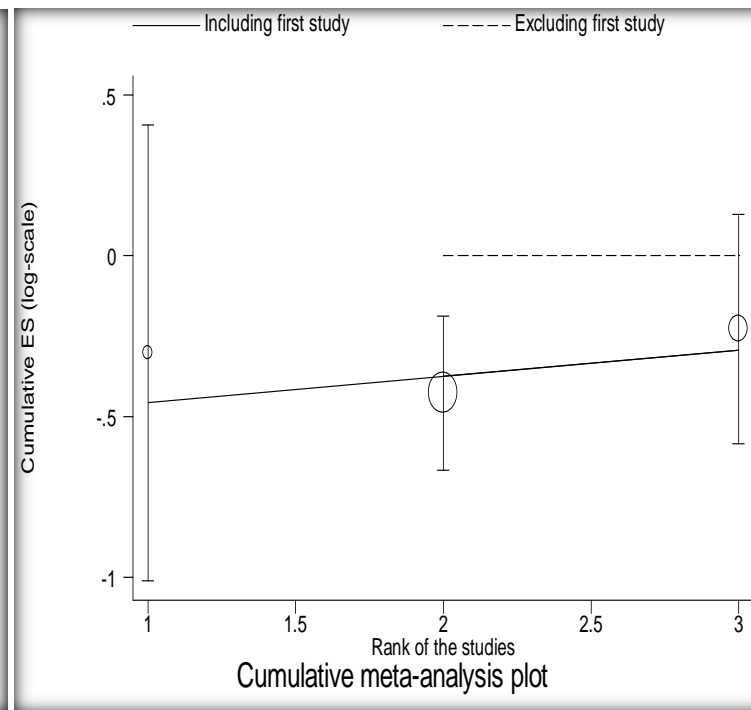
**Εικόνα 34.** Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων A vs. T, για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



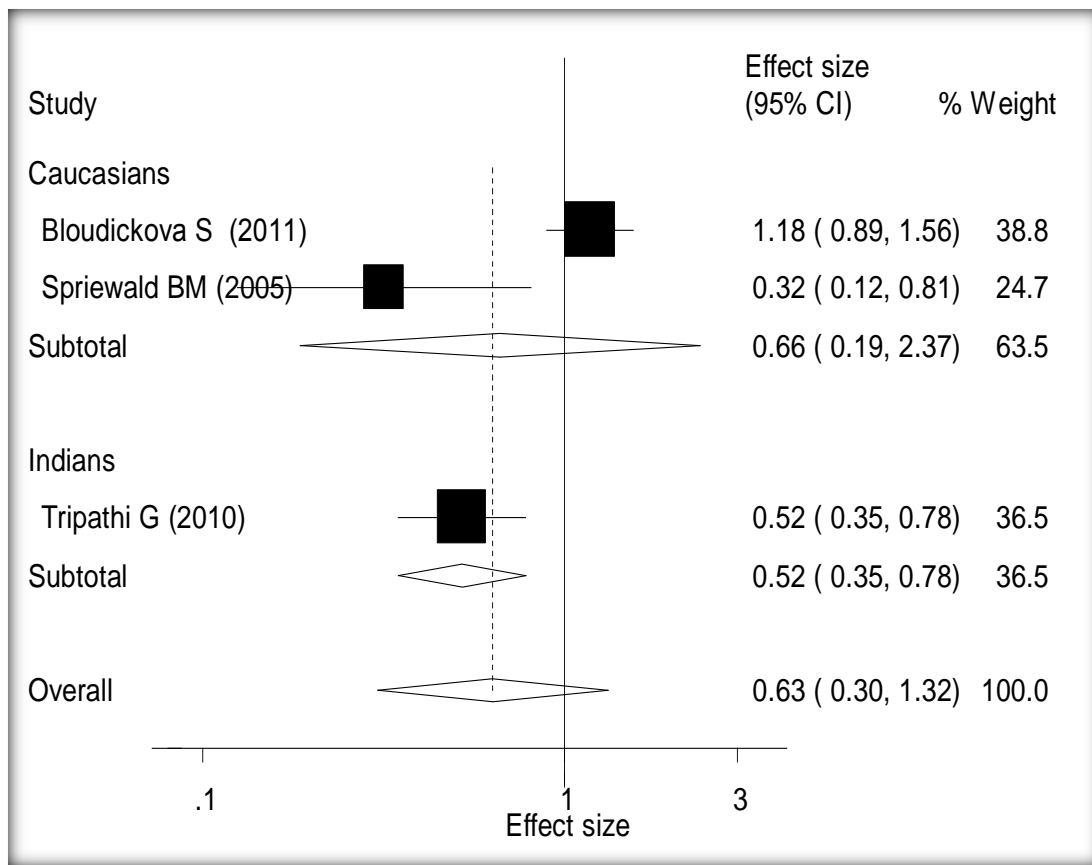
**Εικόνα 33.** Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ



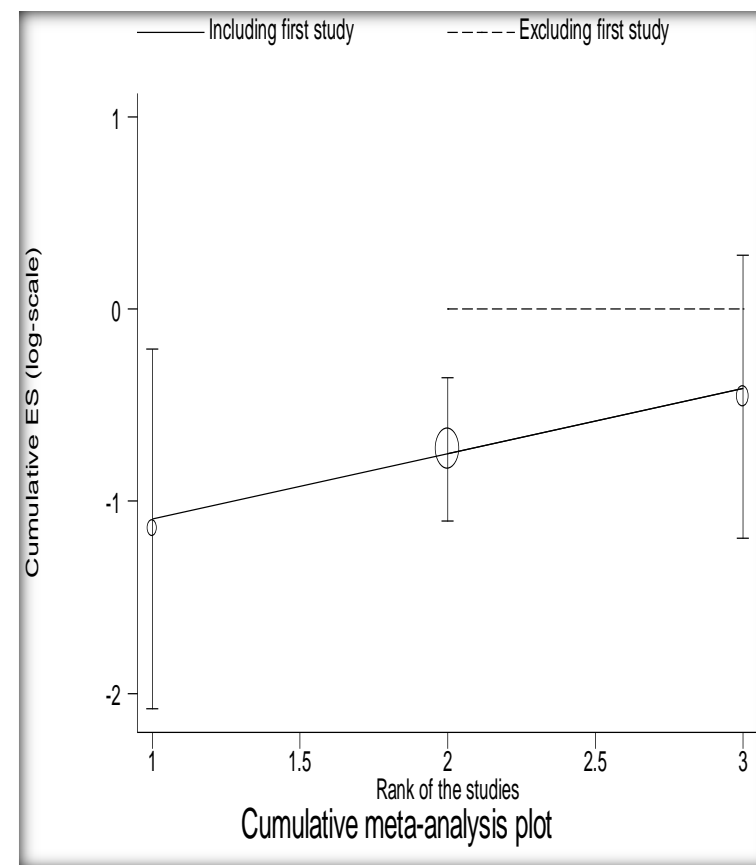
Εικόνα 36. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA vs. TA+TT, για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 37. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INFγ



Εικόνα 35. Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA+TA vs. TT, για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INF $\gamma$  εκτελώντας την εντολή metan. Οι μελέτες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με την φυλή στην οποία ανήκουν.



Εικόνα 34. Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση του για τον T[874]A πολυμορφισμό του γονιδίου INF $\gamma$



**4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ**



Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αναφέρεται ως η νόσος στην όποια οι δυο νεφροί δεν μπορούν να λειτουργήσουν φυσιολογικά πάνω από ένα χρονικό διάστημα τριών μηνών και πάνω [5]. Η κατάσταση αυτή, ανεξαρτήτου αιτίας εξελίσσεται συχνά σταδιακά σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) και οδηγεί συνήθως σε καρδιαγγειακές νόσους (Cardiovascular Disease - CVD) [5] που αποτελούν τον κυριότερο θνησιγενή παράγοντα των νεφροπαθών [56, 57]. Η τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί ένα δημόσιο πρόβλημα υγείας [5] και παρόλο που τα τελευταία χρόνια η βελτίωση της τεχνολογίας και της επιστήμης στο τομέα της υγείας έχουν συμβάλει καθοριστικά στην ποιότητα της ζωής του ανθρώπου, η νόσος της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας έχει λάβει επιδημιολογικές διαστάσεις [29, 58].

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είτε κάνουν εξωνεφρική κάθαρση δηλαδή αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση είτε υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν ανεξάρτητες μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Από όλες τις μελέτες που συλλεχτήκαν, οι 6 μελέτες [7, 44, 45, 47, 50, 54] αναφέρονταν σε ασθενείς τους κάνουν αιμοκάθαρση και μια μελέτη [52] περιτοναϊκή κάθαρση. Επίσης σε 2 μελέτες [43] οι ασθενείς είχαν κάνει μεταμόσχευση νεφρού, 3 μελέτες [24, 51, 53] αναφέρουν ότι οι ασθενείς τους είναι αναγκαίο να μεταμοσχευτούν και 2 μελέτες [48, 49] δεν αναφέρουν πια είναι η θεραπευτική αντιμετώπισης των ασθενών τους.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση που συσχετίζουν πολυμορφισμό κυτταροκινών με την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) και τις κυτταροκίνες της Ιντελευκίνης-6, Ιντερλευκίνης-10, του Παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα και της Ιντερφερόνης γάμμα. Οι μελέτες που αναφέρονταν σε ανθρώπους είναι 222 και από αυτές οι 14 χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση.

Η παρούσα μετα-ανάλυση είναι η πρώτη που μελετά την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών IL6 G[-174]C, IL10 G[-1082]A, TNF $\alpha$  G[-308]A, TNF $\alpha$  G[-238]A και INF $\gamma$  T[874]A σε ασθενείς μη διαβητικούς ή με όσο τον δυνατόν πιο μικρό ποσοστό διαβητικών. Στόχος παρούσας επιδημιολογικής μελέτης είναι να γίνει γενετική συσχέτιση πολυμορφισμών γονιδίων κυτταροκινών με την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπου κυρία αιτία της ESRD δεν ήταν ο διαβήτης. Στις μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν η ανάλυση έγινε με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και μέγεθος επίδρασης το Odds Ratio (OR).

Από τους 5 πολυμορφισμούς των κυτταροκινών που εντοπιστήκαν, μόνο ο πολυμορφισμός TNFα G[-308]A βρέθηκε με στατιστικές σημαντικές συσχετίσεις με την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η σύγκριση των γονοτύπων (AA+GA vs. GG) έδειξε OR ίσο με 1.56 (95%, CI: 1.01, 2.39) και η σύγκριση των δυο αλληλόμορφων (A vs. G) με OR είναι 1.552 (95%, CI: 1- 2.42) στη μονομεταβλητή μετα-ανάλυση. Στη πολυμεταβλητή μετα-ανάλυση το OR βρέθηκε ίσο 1.42 (95% CI: 1.01, 1.99) και το  $\lambda$  είναι ίσο με 0.45, γεγονός που δηλώνει ότι ο τρόπος κληρονομικότητας είναι συνεπικρατής.

Επιπρόσθετα στον πολυμορφισμό (TNFα G[-308]A) η ετερογένεια σε όλες τις συγκρίσεις είναι μεγάλη ( $I^2 > 80\%$ ), επομένως υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία ανάμεσα στις μελέτες. Επίσης είχαμε απουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Οι έλεγχοι του Begg και του Egger, έδειξαν ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα, επειδή τα p-value είναι μεγαλύτερα από 0.05 σε όλες τις συγκρίσεις. Από τις 8 μελέτες μόνο η μια μελέτη [50] δεν ικανοποιούσε την ισότητα του Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). Με την βοήθεια της αθροιστικής μετα-ανάλυσης δεν βρέθηκε ένδειξη του φαινομένου του Πρωτέα. Επίσης η αφαιρετική μετα-ανάλυση έδειξε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που αν την αφαιρέσουμε θα επηρεάσει τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σε μεγάλο βαθμό.

Σχετικά με τους πολυμορφισμούς IL6 G[-174]C, IL10 G[-1082]C, TNFα G[-238]A και INF T[874]A και στις τρεις συγκρίσεις δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Αν και η παρούσα μετα-ανάλυση είναι μια ένδειξη ότι δεν επηρεάζουν την προδιάθεση για την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί είναι γενετικοί δείκτες της νόσου γιατί ο αριθμός των κλινικών μελετών που συμπεριλήφθησαν είναι πολύ μικρό. Επίσης στην βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που παρατήρησαν ότι οι πολυμορφισμοί αυτοί είχαν κάποια επίδραση στην εξέλιξη της νόσου, επομένως η περαιτέρω έρευνα για τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς επιβάλλεται.

Σε κάθε πολυμορφισμό που μελετήθηκε υπήρχε μια μελέτη (για τους πολυμορφισμούς IL10 G[-1082]C, TNFα G[-238]A και INF T[874]A ) ή δυο μελέτες (για τους πολυμορφισμούς IL6 G[-174]C και TNFα G[-308]A) όπου οι πληθυσμοί που μελετούσαν ήταν ινδικής καταγωγής. Η συγκεκριμένη υποομάδα των Ινδών έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε όλους τους πολυμορφισμούς. Επίσης

μια μελέτη από κάθε ένα από τους 5 πολυμορφισμούς δεν ικανοποιούσε την ισορροπία Hardy-Weinberg και όλες προέρχονταν από πληθυσμούς από την Ινδία. Συγκεκριμένα για αυτή την φυλή υπάρχουν πληροφορίες, σύμφωνα με την μελέτη του Ranganth [44] ότι είναι δύσκολο να υπολογιστούν οι αριθμοί των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στην Ινδία γιατί δεν καταγράφονται σε εθνικά μητρώα. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται στην Ινδία, οι περισσότερες δεν δημοσιοποιούνται στην αγγλική γλώσσα σύμφωνα με το Mathias Egger [35] το 1998. Ο πολύ μικρός αριθμός των μελετών (μία ή δύο) που προέρχονταν από την Ινδία σε συνδυασμό με όλα τους παραπάνω λόγους, συντελούν ώστε να μην μπορεί να διατυπωθεί κάποιο συμπέρασμα στην παρούσα πτυχιακή εργασία για την συγκεκριμένη υποομάδα.

Όλες οι κλινικές μελέτες που μελετήσαμε κατέγραφαν τους γονοτύπους ασθενών και υγιών ατόμων. Οι ασθενείς ήταν όλοι τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, ωστόσο οι λόγοι για να φτάσουν στο στάδιο αυτό είναι διαφορετικοί, όπως υπέρταση ή μακροχρόνια χρήση φάρμακων. Σε μερικές μελέτες δεν έχουν τις γονοτυπικές αναλύσεις ανά τύπο νόσου αλλά απλά ανέφεραν για παράδειγμα ότι το 10% των ασθενών είναι διαβητικοί με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επομένως δεν ήταν δυνατόν να τους αφαιρέσουμε από το συνολικό αριθμό των γονοτύπων χωρίς να μας δώσει κανένα άλλο στοιχείο. Αυτό το γεγονός δυσκόλεψε την μελέτη τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια με εστίαση σε μη διαβητικούς ασθενείς. Ο αριθμός των μελετών είναι μικρός και το σύνολο του αριθμού των γονοτύπων ασθενών είναι 3630 από το σύνολο των 14 ανεξαρτήτων μελετών. Το 8% από το σύνολο των γονοτύπων ανήκουν σε διαβητικούς και οι μελέτες αυτές που έχουν λίγους διαβητικούς με ποσοστό της τάξης κάτω από του 30%. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στους πολυμορφισμούς IL6 G[-174]C, IL10 G[-1082]A, TNFα G[-308]A, και TNFα G[-238]A το ποσοστό των διαβητικών που δεν μπορούσαμε να αφαιρέσουμε από το σύνολο είναι 9%, 5%, 8,7%, και 18% αντίστοιχα. Μέσα από αυτή την δυσκολία που συναντήσαμε, έγινε κατανοητό ότι η καταγραφή των γονοτύπων θα ήταν καλύτερο να πραγματοποιείται ανά τύπο της νόσου για να μπορούν τα δεδομένα αυτά να αξιοποιούνται κατάλληλα και από άλλους επιστήμονες μελλοντικά.

Σημαντικό είναι ότι όλοι οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν βρίσκονταν στους υποκινητές των γονιδίων εκτός της INF που βρίσκεται σε εξώνιο. Είναι πιθανόν όλοι οι πολυμορφισμοί να επηρεάζουν τα επίπεδα έκφρασης των κυτταροκινών που και

αυτά με τη σειρά τους επηρεάζουν ποσοτικά άλλα βιοχημικά μονοπάτια που εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Για παράδειγμα ο πολυμορφισμός του TNFα G[-308]A έχει αναφερθεί ότι η αλλαγή της γούνινης (G) σε αδενίνη (A) έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παράγωγή της πρωτεΐνης TNFα [44, 50] και ο πολυμορφισμός της IL6 G[-174]C, έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τα επίπεδα του πλάσματος της IL6 [59] [60]. Οι συσχετισμοί της επιρροής των αλληλόμορφων των συγκεκριμένων πολυμορφισμών προς στα βιοχημικά δεδομένα είναι υπό συζήτηση προς το παρόν. Ο μελλοντικός έλεγχος βιοχημικών χαρακτηριστικών σε συνάρτηση με τα SNPs νέων μελετών θα δώσουν περισσότερα ξεκάθαρα δεδομένα για ένα ενδεχόμενο κεντρικό ρυθμιστή της φλεγμονώδης αντίδρασης για τους ESRD νοσούντες.

Εν κατακλείδι, στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση προτείνεται ότι ο πολυμορφισμός στον υποκινητή του γονιδίου TNFα (G[-308]A) ενέχει τον κίνδυνο, ασθενείς με προδιάθεση νεφρολογικής λειτουργίας να φτάσουν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπαρκείας. Από την άλλη πλευρά οι υπόλοιποι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση με την ESRD. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμπλοκή τους στην ασθένεια λόγω του μικρού αριθμού μελετών και σίγουρα θα χρειαστούν μελλοντικές έρευνες για να διαλευκανθεί η ανάμειξη τους ή όχι, με την ESRD.

## **5 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Henry Gray, W.H.L., *Anatomy of the Human Body* W.H. Lewis, Editor 2000, BARTLEBY.COM: NEW YORK.
2. Khanorkar, S.V., *Insights in Physiology* 2012: Jaypee Brothers, Medical Publishers.
3. com, M., *Medifocus Guidebook On: End-Stage Renal Disease* 2011: CreateSpace.
4. Group, T.M.o.C.W., *VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Primary Care*. 2007.
5. Andrew S. Levey, M.J.C., MD, PhD; Ethan Balk, MD, MPH; Annamaria T. Kausz, MD, MS; Adeera Levin, MD; Michael W. Steffes, MD, PhD; Ronald J. Hogg, MD; Ronald D. Perrone, MD; Joseph Lau, MD; and Garabed Eknoyan, MD, *National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(2 ): p. 137-147.
6. Lesley A. Stevens, M.D., Josef Coresh, M.D., Ph.D., Tom Greene, Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D, *Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(23): p. 10.
7. Mittal, R.D. and P.K. Manchanda, *Association of interleukin (IL)-4 intron-3 and IL-6 -174 G/C gene polymorphism with susceptibility to end-stage renal disease*. *Immunogenetics*, 2007. **59**(2): p. 159-65.
8. Axford, J.S. and C.A. O'Callaghan, *Medicine* 2004: Blackwell Science.
9. Resnick, M.I. and A.C. Novick, *Urology Secrets* 2003: Hanley & Belfus.
10. Physicians, R.C.o., *Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care* 2008: Royal College of Physicians of London.
11. Brown, E.A., F.E.M. Murtagh, and E. Murphy, *Kidney Disease: From Advanced Disease to Bereavement* 2012: Oxford University Press.
12. Taskforce, G.M.C., *Επιλογές Θεραπείας Νεφρικής Ανεπάρκειας: Κάνοντας τη Σωστή Επιλογή*, R.R. Centre, Editor 2007.
13. *Choosing A Treatment For Kidney Failure*, N.K. Foundation, Editor 2009.
14. Palmer, B.F., *Dialysate Composition in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis*, in *Atlas of Diseases of Kidney*, W.L.H.a.W.M. Bennet, Editor 2011.
15. Hamilton, R.W., *Principles of Dialysis: Diffusion, Convection, and Dialysis Machines*, in *Atlas of Diseases of Kidney* W.L.H.a.W.M. Bennet, Editor 2011.

16. Β. Κ Μαργέλλος, Ε.ε.Α., Νεφρολογικό Τμήμα, Π. Γ. Ν. Α. "Ο Ευαγγελισμός", ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ, in *Dialysis Living* 2009.
17. Ε.Καναβάκης, Α.Ξ., *Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος* ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2001. **18**(5): p. 457-484.
18. Rao, V.S.B.a.M., *Genetics and Reverse Epidemiology Among Patients on Chronic Hemodialysis*. Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA., 2007 **20**(6): p. 570-6.
19. Olli Silvennoinen, M.H., Πικκα Julkene, *Interferon-Gamma-Activated Gene Expression in ACADEMIC DISSERTATION*, I.o.M.T. Univerisity of Tampere, Editor 2003: Finland.
20. Ταράση, Α., *Βιολογικές Δράσεις των Κυτταροκινών*. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΙΑΝ.-ΑΠΡ. 2008. **70**(1).
21. Balakrishnan VS , R.M., *Genetics and reverse epidemiology among patients on chronic hemodialysis*. Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA., 2007. **20**(6): p. 570-6.
22. Τουμπανάκης Δημήτριος, Β.Θ., *Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6)*. PNEUMON, April - June 2007. **20**.
23. Liu F, L.B., Wang WT, Wei YG , Yan LN , Wen TF, Xu MQ , Yang JY . *Interleukin-10-1082G/A polymorphism and acute liver graft rejection: a meta-analysis*. World J Gastroenterol., 2012. **18**(8).
24. Buraczynska, M., et al., *Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism correlates with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease*. Mol Diagn Ther, 2007. **11**(4): p. 257-63.
25. Buraczynska M, M.P., Buraczynska K, Dragan M, Ksiazek A *Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism correlates with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease*. Mol Diagn Ther, 2007. **11**(4).
26. Tripathi G, B.M., Akhter A , Sankhwar SN, Sharma RK, Agrawal S . *Association of proinflammatory cytokines with end stage renal disease*. Department of Urology, 2010 **50**(3): p. 273-83.
27. Γερμένης, Α.Ε., *Ανασκοπήσεων ανασκόπηση* ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2000. **17**(3): p. 232-236.
28. Macdougall, I.C., *Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients?* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19** Suppl 5: p. V73-78.

29. Nordfors, L., B. Lindholm, and P. Stenvinkel, *End-stage renal disease--not an equal opportunity disease: the role of genetic polymorphisms*. J Intern Med, 2005. **258**(1): p. 1-12.
30. Rodriguez, G. *Stata Tutorial*.
31. NORMAND, S.-L.T., *TUTORIAL IN BIOSTATISTICS META-ANALYSIS: FORMULATING, EVALUATING, COMBINING, AND REPORTING*. STATISTICS IN MEDICINE, 1999. **18**: p. 321-359.
32. Delgado-Rodríguez, M., *Glossary on meta-analysis*. Journal of Epidemiology and Community Helath 2001. **55**: p. 534-536.
33. 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.
34. Huedo-Medina, T.B., et al., *Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index?* Psychol Methods, 2006. **11**(2): p. 193-206.
35. Egger, M. and G.D. Smith, *Bias in location and selection of studies*. BMJ, 1998. **316**(7124): p. 61-6.
36. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. BMJ, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
37. Willard, M.W.T.R.R.M.H.F., *ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ*. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ/ ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ, ed. Σ. ΤΡΑΧΑΝΑΣ1992: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ.
38. Trikalinos, T.A., et al., *Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations*. Am J Epidemiol, 2006. **163**(4): p. 300-9.
39. Salanti, G., et al., *Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power*. Eur J Hum Genet, 2005. **13**(7): p. 840-8.
40. Λαβράνος, Γ. *ΚΑΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ*. Εργαστηρίου Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, 2008.
41. Bagos, P.G. and G.K. Nikolopoulos, *Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1037-44.
42. P.GALANIS, *Systematic review and meta-analysis*. ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE, 2009. **26**(6): p. 826-841.



43. Buckham, T.A., et al., *Evaluation of five interleukin genes for association with end-stage renal disease in white Europeans*. Am J Nephrol, 2010. **32**(2): p. 103-8.
44. Ranganath, P., et al., *Role of non-HLA genetic variants in end-stage renal disease*. Tissue Antigens, 2009. **74**(2): p. 147-55.
45. Spriewald, B.M., et al., *Distinct tumour necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 10, and cytotoxic T cell antigen 4 gene polymorphisms in disease occurrence and end stage renal disease in Wegener's granulomatosis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(3): p. 457-61.
46. Muller-Steinhardt, M., et al., *The interleukin-6 -174promoter polymorphism is associated with long-term kidney allograft survival*. Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1824-7.
47. Bloudickova, S., L. Kuthanova, and J.A. Hubacek, *Polymorphisms in IFN-gamma, TNF-alpha and IL-10 in patients on maintenance haemodialysis*. Folia Biol (Praha), 2011. **57**(1): p. 30-4.
48. Manchanda, P.K., R. Singh, and R.D. Mittal, *Cytokine (IL-10 -1082 and -819) and chemokine receptor (CCR2 and CCR5) gene polymorphism in North Indian patients with end-stage renal disease*. DNA Cell Biol, 2009. **28**(4): p. 177-83.
49. Thibaudin, D., et al., *TNFA2 and d2 alleles of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism are associated with onset/occurrence of idiopathic membranous nephropathy*. Kidney Int, 2007. **71**(5): p. 431-7.
50. Manchanda, P.K., et al., *Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor-alpha (G/A) and end-stage renal disease: a pilot study from north India*. Clin Chim Acta, 2006. **370**(1-2): p. 152-7.
51. Shu, K.H., et al., *Interleukin 1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in patients with end-stage renal failure*. Ren Fail, 2005. **27**(1): p. 53-7.
52. Buraczynska, K., et al., *Polymorphisms of tumor necrosis factor and myeloperoxidase genes in patients with chronic renal failure on peritoneal dialysis*. Mol Diagn, 2003. **7**(3-4): p. 175-80.
53. Tripathi, G., et al., *Association of proinflammatory cytokines with end stage renal disease*. Cytokine, 2010. **50**(3): p. 278-83.

54. Losito, A., et al., *Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients*. *Kidney Int*, 2003. **64**(2): p. 616-22.
55. Schotte, H., et al., *Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Caucasian German patients with systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(4): p. 393-400.
56. Foley, R.N. and P.S. Parfrey, *Cardiovascular disease and mortality in ESRD*. *J Nephrol*, 1998. **11**(5): p. 239-45.
57. Collins, A.J., *Cardiovascular mortality in end-stage renal disease*. *Am J Med Sci*, 2003. **325**(4): p. 163-7.
58. Collins, A.J., et al., *Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **42**(6 Suppl 5): p. A5-7, S1-230.
59. Humphries, S.E., et al., *The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men*. *Eur Heart J*, 2001. **22**(24): p. 2243-52.
60. Villuendas, G., et al., *The -597 G-->A and -174 G-->C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(3): p. 1134-41.

## **6 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

## Α. ΜΕΡΟΣ –ΑΠΟΡΡΙΦΘΕΙΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Πίνακας 33. Απορριφθείσες μελέτες από αναζήτηση για την IL6

IL6				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	22068875	2011	USA	no genotype
2	21906921	2011	Italy	no genotype
3	21777343	2011	Twain	no controls
4	21388350	2011	Poland	no controls
5	21275339	2010	Japan	review
6	21228768	2011	Italy	no genotypes
7	21144773	2011	Spain	only diabetic patients
8	21054584	2011	Sweden	no genotype
9	20663885	2010	USA	cell culture
10	20380647	2010	Italy	no genotypes, biochemical data
11	20173220	2010	Poland	review
12	20144192	2010	USA	related traits and type 2 diabetes
13	20100731	2010	Korea	no genotype
14	20075439	2010	Austria	no genotype
15	19833906	2010	USA	no genotype
16	19715970	2009	Germany.	no controls
17	19270200	2009	Korea	review
18	19359150	2009	Italy	biochemical data
19	19349293	2009	Germany	no controls
20	19340088	2009	China	cells in vitro
21	19164257	2009	Korea	no controls
22	19118119	2008	Italia	biochemical data
23	19097356	2008	Poland	review
24	19041303	2008	The Netherlands	biochemical data
25	18805993	2008	China	cell culture
26	18656467	2008	The Netherlands	biochemical data
27	18508717	2008	Japan	review
28	18496509	2008	Singapore	function in type 2 diabetic patients
29	18300111	2008	Germany	no genotype
30	18027444	2007	China	no genotype
31	17991207	2007	USA	review
32	17875573	2007	Germany	no controls
33	17261426	2007	Sweden	visfatin gene
34	17132891	2006	Indonesia	different races
35	16838037	2006	USA	review- comment
36	16760905	2006	Italy	no genotypes
37	16564935	2006	China	no genotype biochemical data
38	16538877	2006	UK	no controls
39	16467451	2006	USA	no controls
40	16410273	2006	Italy	INF $\gamma$ gene
41	16395259	2006	Sweden	resistin genotypes
42	16291834	2005	USA	in vitro study
43	16221238	2005	USA	no genotype
44	16115480	2005	Sweden	PPAR- $\gamma$ 161C/T and Pro12Ala SNPs
45	16112048	2005	USA	no genotype, biochemical data
46	16076356	2005	Sweden	review
47	15953127	2005	Sweden	review

48	15882283	2005	Sweden	no genotype for IL6
49	15747293	2004	Italy	biochemical data,
50	15716332	2005	Italy	no genotype
51	15579524	2004	Germany	in vitro study
52	15086488	2004	USA	no controls
53	14681862	2003	Sweden	review
54	14655193	2003	USA	biochemical data
55	14631563	2003	Japan	review
56	12694338	2003	Sweden	(MPO) genotype
57	12612986	2003	Japan	cell culture, DNA array study
58	12399626	2002	USA	metalloproteinases, biochemical data
59	12118901	2002	USA	no data for cases & controls individually
60	11929185	2002	Japan	case report
61	11803162	2002	USA	review
62	11544437	2001	USA	no data for cases & controls individually
63	11158399	2001	Korea	no genotype, biochemical data
64	10843245	2000	Japan	biochemical data
65	9550647	1998	UK	factor VII, no genotype for IL6
66	9507209	1998	USA	no genotype
67	9428470	1998		review
68	9594206	1997	China	biochemical data
69	8840280	1996	USA	biochemical data
70	8278382	1994	Austria	no genotypes
71	2085429	1990	German	review

Πίνακας 34. Απορριφθείσες μελέτες από αναζήτηση για την IL10

IL10				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	21777343	2011	Taiwan	no controls
2	21388350	2011	Poland	no controls
3	21144773	2011	Spain	type 2 diabetic patients
4	20388104	2010	Italy	2 diabetes mellitus patients
5	20173220	2010	Poland	review
6	19833906	2010	USA	no genotypes, cell culture
7	19164257	2009	Korea	no controls
8	18638093	2008	Turkey	no controls
9	18604181	2008	Portugal	review
10	17991207	2007	USA	review
11	17875573	2007	Germany	no controls
12	17353161	2006	Israel	no genotypes
13	17173255	2006	Germany	diabetic patient- no access
14	17132891	2006	Jakarta	many races
15	16830877	2006	Israel	review
16	16760905	2006	Italy	no genotypes
17	16689974	2006	Germany	review
18	16523426	2006	Turkey	no controls, no access
19	16410273	2006	Italy	Biochemical data
20	16313808	2005	China	no access
21	16251240	2005	USA	review
22	16232332	2005	China	brief report

23	16221238	2005	USA	no genotypes
24	16076356	2005	Sweden	review
25	15953127	2005	Sweden	review
26	15730400	2005	Germany	no genotypes
27	15648020	2005	Italy	review
28	15086488	2004	USA	no controls
29	12694315	2003	Germany	review
30	12164877	2002	Germany	no controls
31	12118901	2002	USA	no data for controls & cases
32	11544437	2001	USA	no data for controls & cases
33	11244168	2001	Australia	no controls
34	11158399	2001	Korea	no genotypes
35	10485371	1999	France	biochemical data
36	10378661	1999	UK	review
37	9884094	1998	USA	review
38	9819501	1998	China	no access

Πίνακας 35. Απορριφθείσες μελέτες από αναζήτηση για την TNF $\alpha$

TNF $\alpha$				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	21906921	2011	Italy	no genotypes
2	21777343	2011	Taiwan	no controls
3	21631181	2011	Republic of China	no controls
4	21439852	2011	Italy	biochemical data
5	21388350	2011	Poland	no controls
6	21334436	2011	Korea	no genotypes
7	21242682	2011	Korea	no access
8	21144773	2011	Spain	type 2 diabetic patients
9	21080950	2010	Germany	no genotypes
10	20703212	2010	Spain	review
11	20663885	2010	USA	cell culture
12	20566668	2010	USA	cell culture
13	20359533	2010	USA	review
14	20173220	2010	Poland	review
15	20169391	2010	Germany	case report
16	19800320	2009	China	cell culture
17	19783825	2009	USE	in vitro study
18	19765912	2009	Turkey	no genotypes
19	19488738	2009	Japan	review
20	19424605	2009	Japan	A863C
21	19359150	2009	Italy	biochemical data
22	19340088	2009	China	cells in vitro
23	19300189	2009	Colombia	no genotypes
24	19282863	2009	Japan	diabetes mellitus patients
25	19164257	2009	Korea	no controls
26	19088424	2008	Germany	biochemical data
27	19056482	2008	Japan	diabetes mellitus patients
28	19041303	2008	The Netherlands	biochemical data
29	18805387	2008	USA	review
30	18656467	2008	The Netherlands	biochemical data
31	18525004	2008	USA	biochemical data

32	18433704	2008	USA	review
33	18300111	2008	Germany	no genotypes
34	18054361	2007	Germany	patients with type 2 diabetes mellitus
35	18027444	2007	China	no-genotype, biochemical data
36	17991207	2007	USA	review
37	17361117	2007	Australia	no controls,mRNA
38	17353161	2006	Israel	no genotypes
39	17177647	2006	Bosnia and Herzegovina	no genotypes
40	17173255	2006	Germany	diabetic patient, no access
41	16760905	2006	Italy	no genotypes
42	16538877	2006	UK	no controls
43	16531984	2006	Italy	biochemical data
44	16502129	2006	Japan	review
45	16410273	2006	Italy	biochemical data
46	16395259	2006	Sweden	resistin genotypes
47	16313808	2005	China	chinise- no access
48	16221238	2005	USA	no genotypes
49	16174285	2005	Korea	review
50	16115480	2005	Sweden	PPAR- $\gamma$ 161C/T and Pro12Ala SNPs
51	16112048	2005	USA	no genotypes, biochemical data
52	16076356	2005	Sweden	review
53	15953127	2005	Sweden	review
54	15826820	2005	Germany	biochemical data
55	15670287	2005	Turkey	no controls
56	15600254	2004	Poland	only diabetic patients
57	15579524	2004	Germany	in vitro study
58	15570662	2004	Germany	familial cases
59	15327404	2004	Israel	no genotypes
60	15304246	2004	Germany	no genotypes
61	15086488	2004	USA	no controls
62	14736971	2004	France	TNFRSF6
63	14655193	2003	USA	biochemical data
64	14631563	2003	Japan	review
65	12671841	2003	Italy	review
66	12580317	2003	USA	no controls
67	12444206	2002	USA	cell culture
68	12410850	2002	USA	review
69	12118901	2002	USA	no data for controls & cases
70	11965041	2002	USA	TNF $\beta$ , no genotype
71	11929185	2002	Japan	case report
72	11849398	2002	Germany	cell culture
73	11706058	2001	UK	cultured cells
74	11544437	2001	USA	no data for controls & cases
75	11244168	2001	Australia	no controls
76	11158399	2001	Korea	no genotypes
77	10754736	1999	Poland	no controls
78	10828755	2000	USA	review
79	10681642	1999	USA	review
80	10444278	1999	Germany	no genotypes
81	10378661	1999	UK	review
82	9844140	1998	Austria	no genotypes
83	9507209	1998	USA	no genotypes

84	9428470	1998	USA	review
85	9594206	1997	China	biochemical data
86	9067916	1997	USA	concordant for ESRD from 99 families, no genotypes

Πίνακας 36. Απορριφθείσες μελέτες από αναζήτηση για την INFα

INFγ				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	21388350	2011	Poland	no controls
2	17077018	2006	China	no genotypes
3	16410273	2006	Italy	no controls
4	15458461	2004	France	no controls
5	15579524	2004	Germany	no controls
6	12552499	2003	Japan	no access
7	12118901	2002	USA	no data for cases & controls individually
8	11544437	2011	USA	no data for cases & controls individually
9	11524845	2001	Japan	case reports
10	11158399	2001	Korea	no genotypes, biochemical data
11	10652024	2000	Israel	no genotypes
12	9578979	1998		review, case reports
13	1942774	1991	Israel	no genotypes



## B. ΜΕΡΟΣ - ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

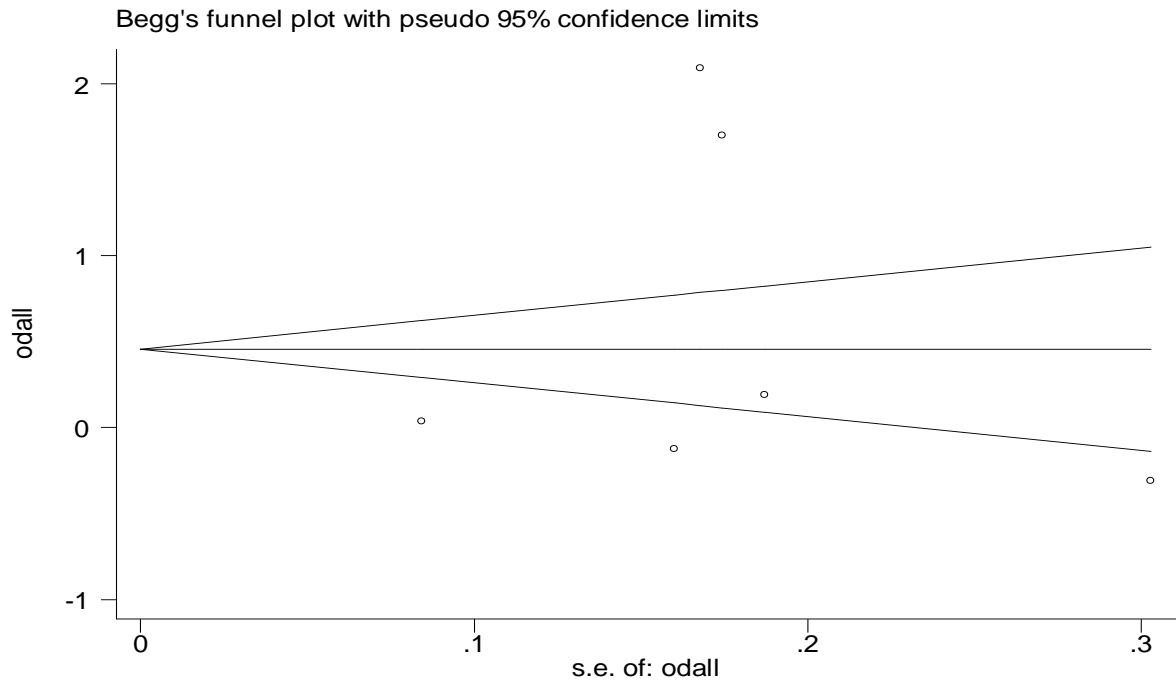
Πίνακας 37. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά από τον έλεγχο του συστηματικού λάθους με τα test του Begg και Egger στο σύνολο των πολυμορφισμών των γονιδίων των κυτταροκινών σε σχέση με το ESRD

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ	BEGG'S TEST P-VALUE	EGGER'S TEST P-VALUE
IL6	-G174C	C vs. G	0.707	0.533
IL6	-G174C	CC vs. GC+GG	0.260	0.218
IL6	-G174C	CC+GC vs. GG	0.707	-0.30
IL10	-G1082A	A vs. G	0.734	0.971
IL10	-G1082A	AA vs. GA+GG	1.000	0.873
IL10	-G1082A	AA+GA vs. GG	0.734	0.544
TNF $\alpha$	-G308A	A vs. G	1.000	0.702
TNF $\alpha$	-G308A	AA vs. GA+GG	1.000	0.312
TNF $\alpha$	-G308A	AA+GA vs. GG	0.902	0.361
TNF $\alpha$	-G238G	A vs. G	1.000	0.921
TNF $\alpha$	-G238G	AA vs. GA+GG	1.000	0.732
TNF $\alpha$	-G238G	AA+GA vs. GG	1.000	0.971
INF $\gamma$	+T874A	A vs. T	1.000	0.633
INF $\gamma$	+T874A	AA vs. TA+TT	1.000	0.949
INF $\gamma$	+T874A	AA+TA vs. TT	1.000	0.381

### IL6 -G174C (db SNP ID rs1800795) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

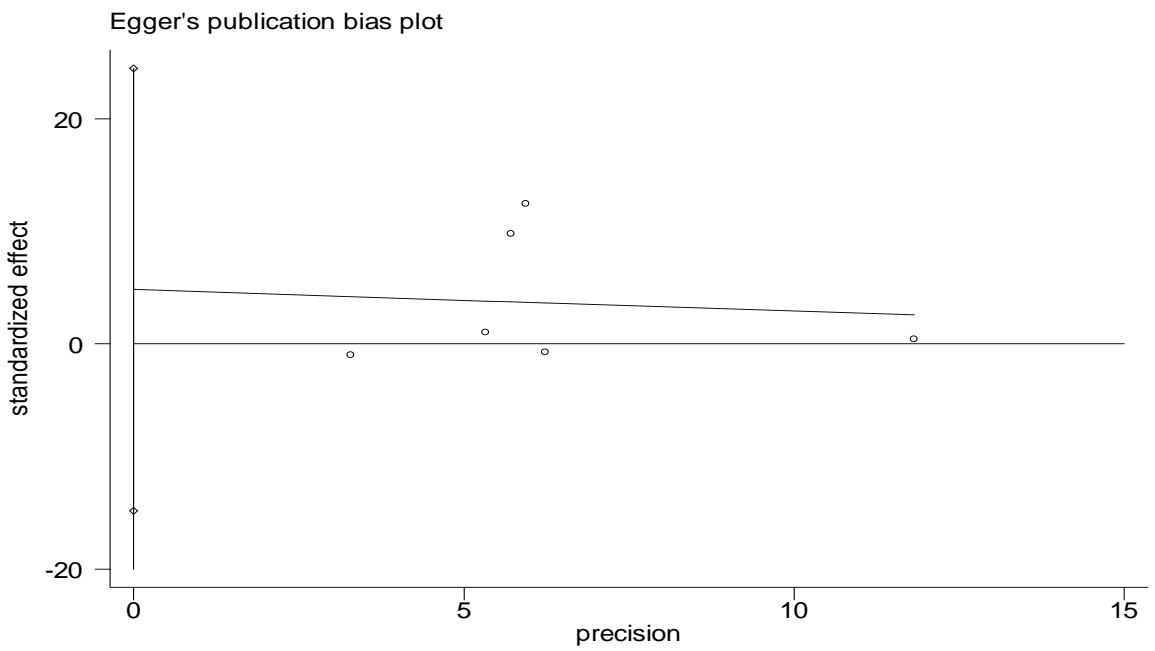
#### ❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ C vs. G

metabias odall stdall, gr(b)



Εικόνα 36. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 -G174C

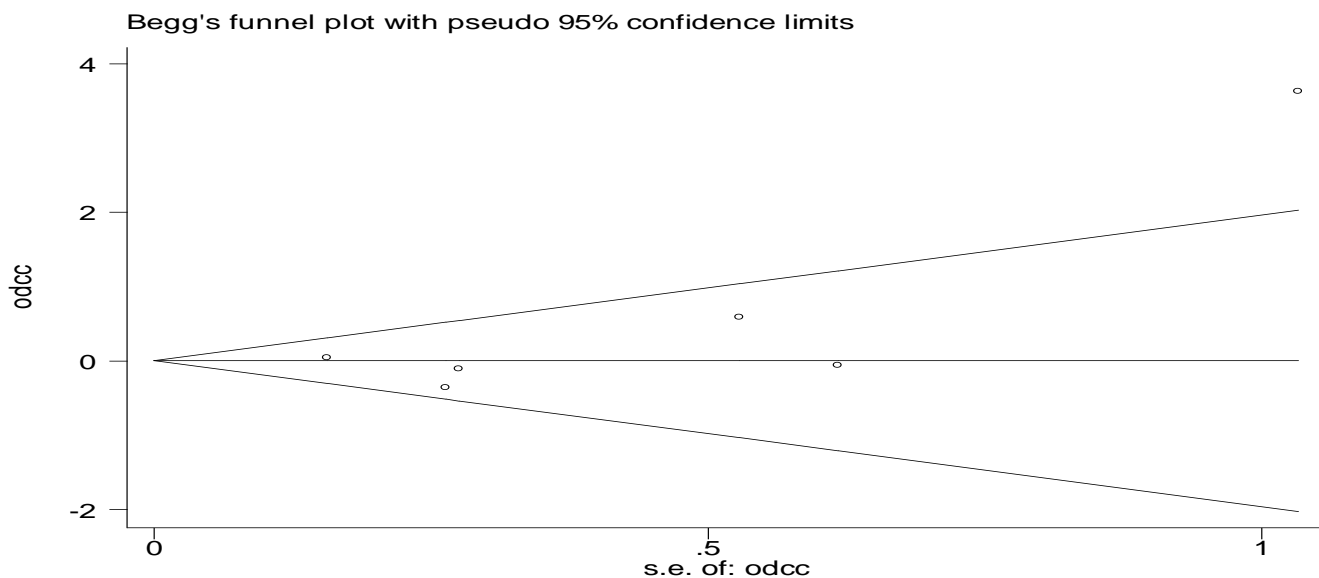
**metabias odall stdall, gr(e)**



Εικόνα 37. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 -G174C

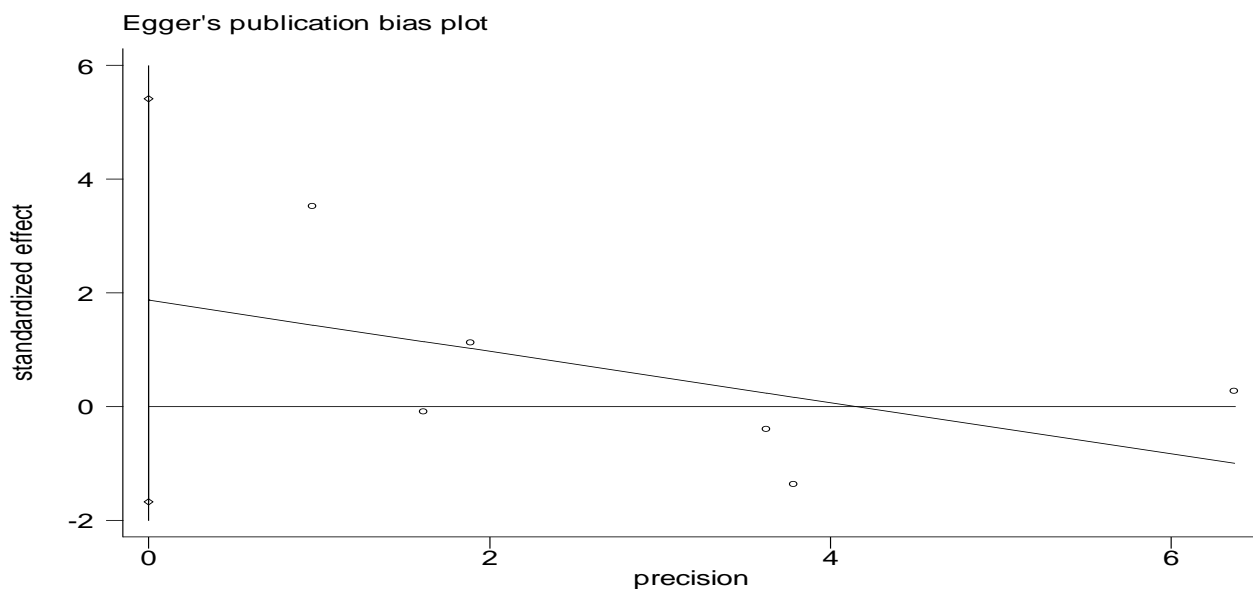
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC vs. GC+GG

metabias odcc stdcc, gr(b)



Εικόνα 38. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

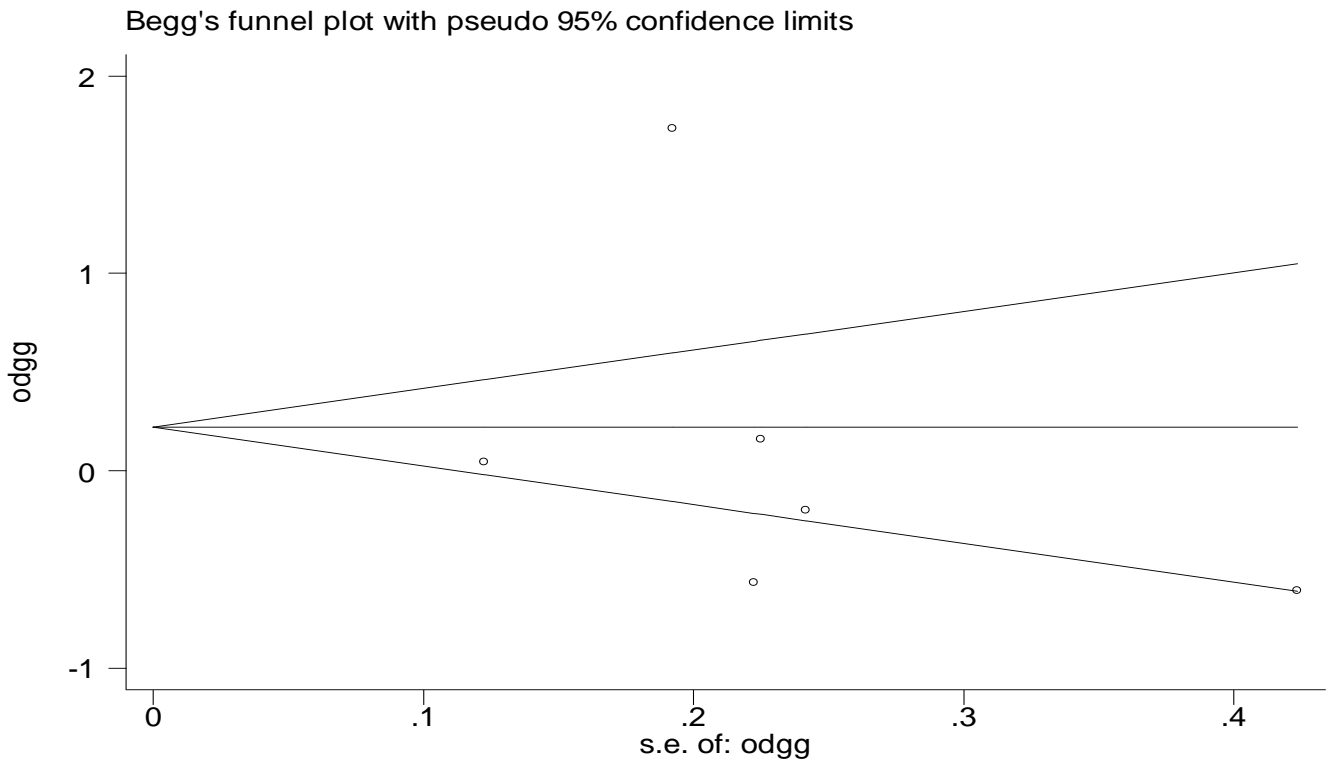
metabias odcc stdcc, gr(e)



Εικόνα 39. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

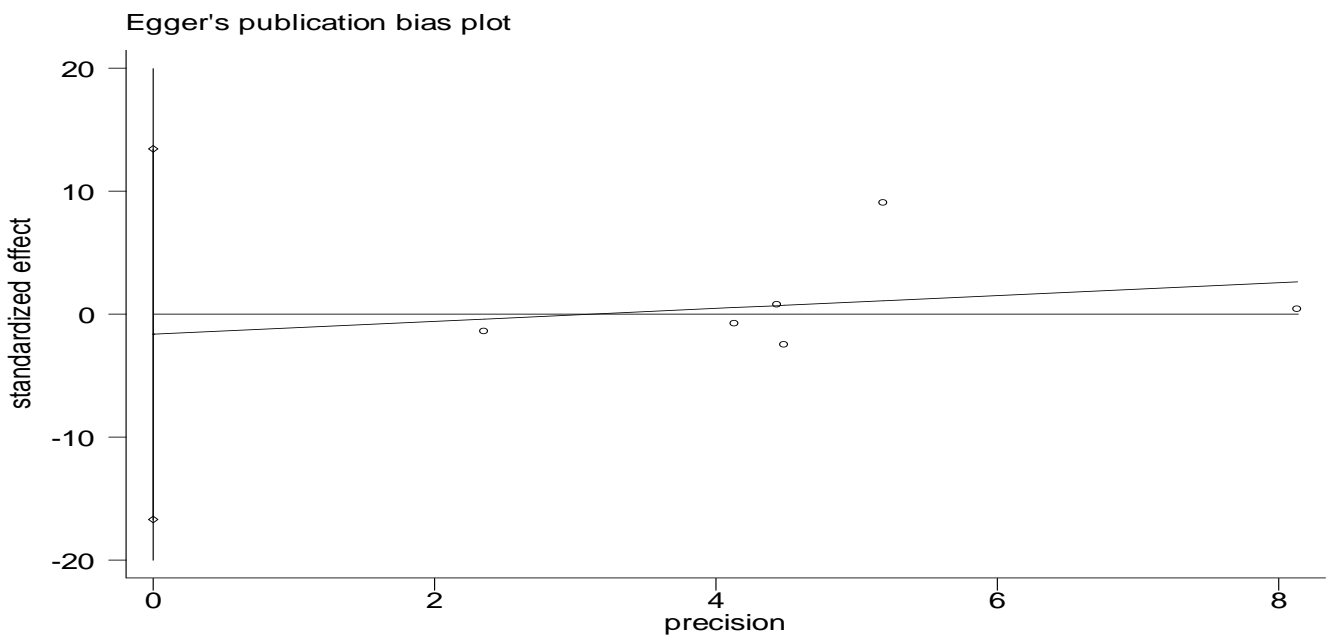
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC+GC vs. GG

metabias odgg stdgg, gr(b)



Εικόνα 40. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

metabias odgg stdgg, gr(e)

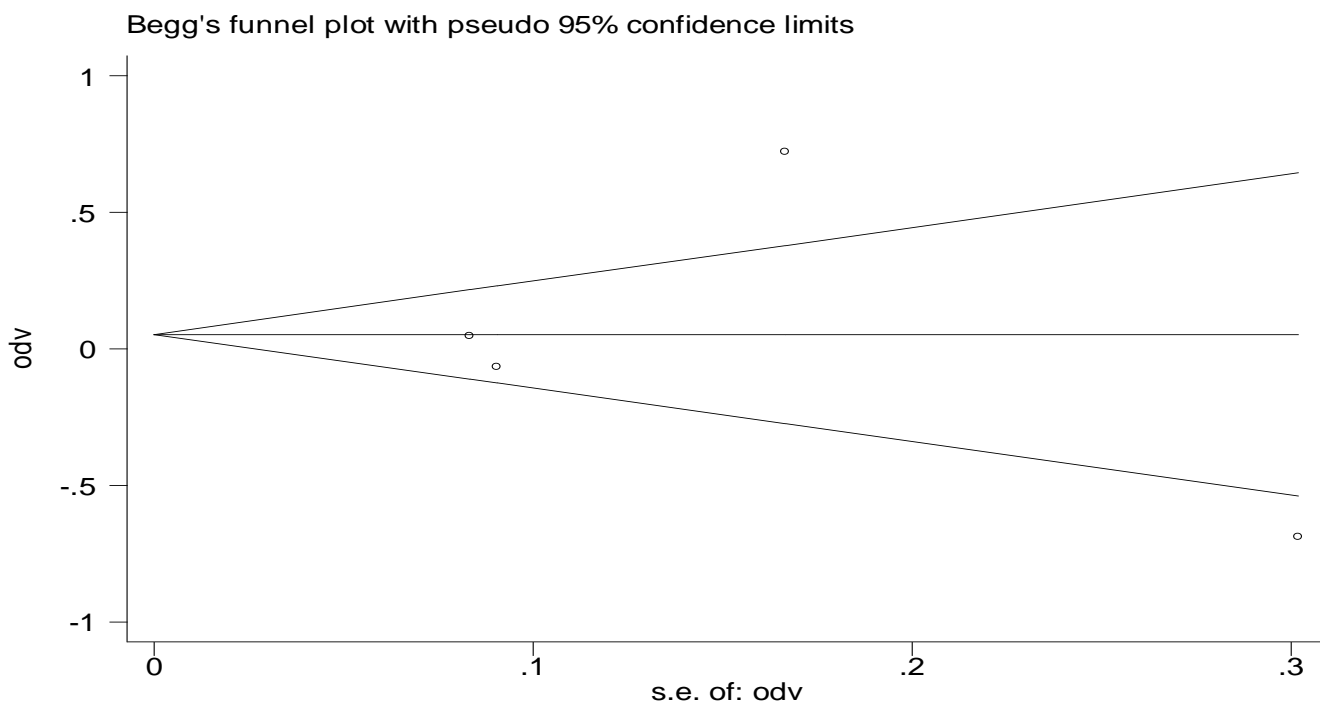


Εικόνα 41. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

# IL10 –G1082A (db SNP ID rs1800896) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

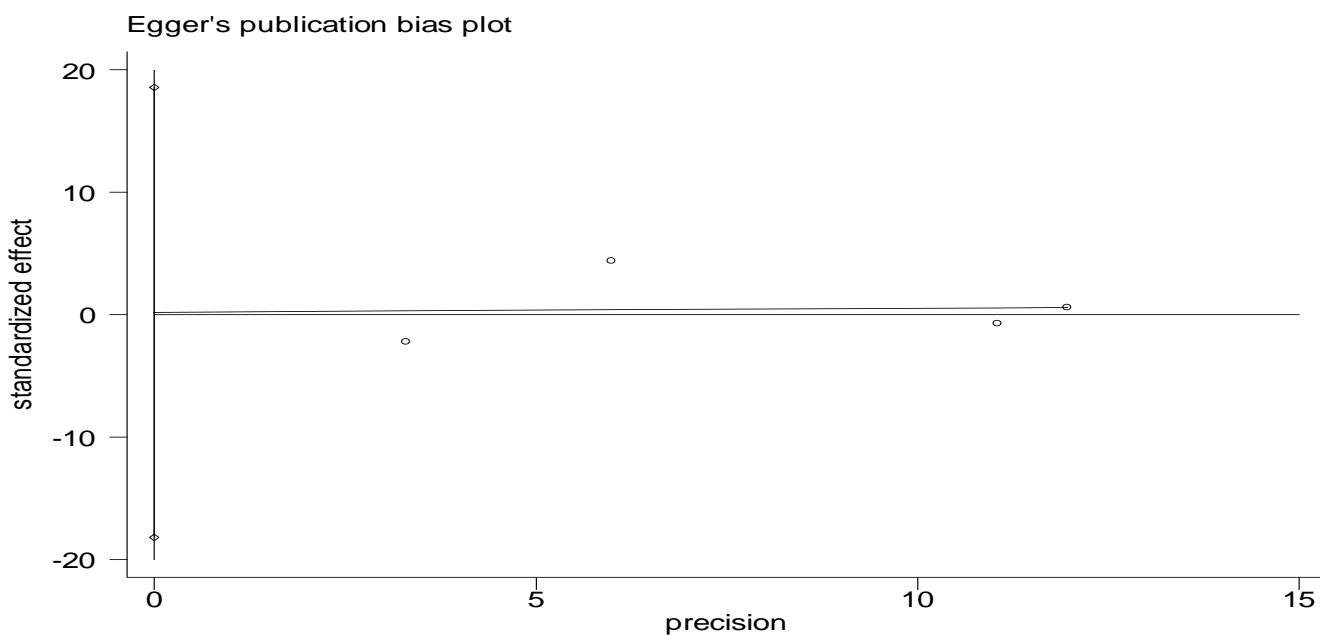
## ❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G

metabias odv stdv, gr(b)



Εικόνα 42. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

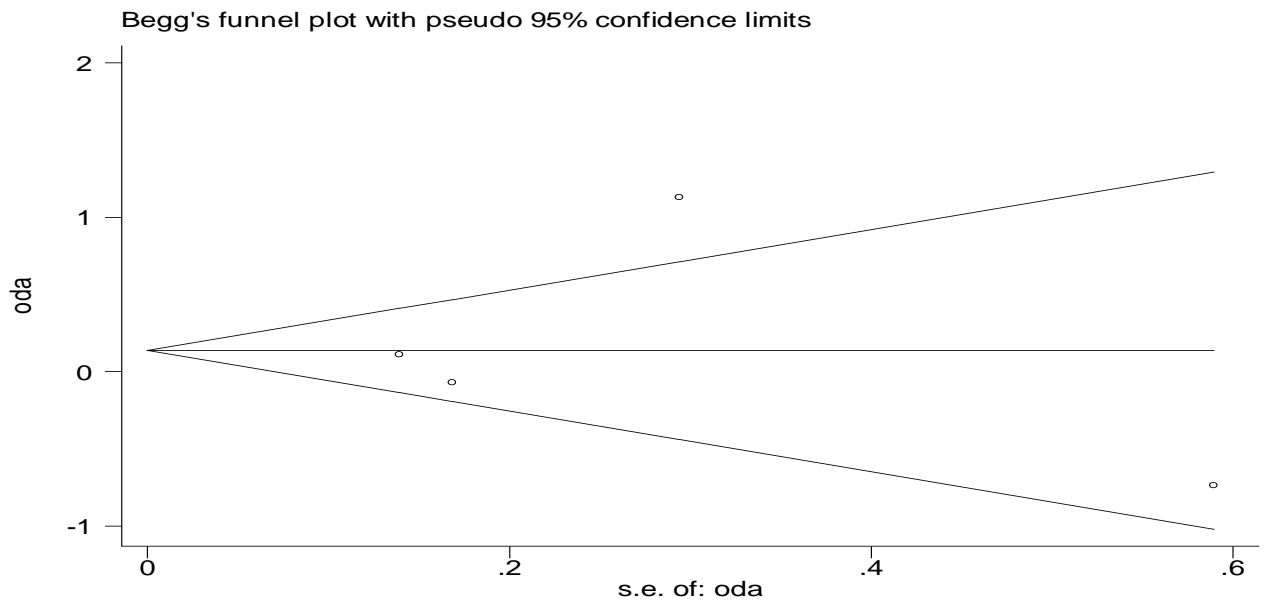
metabias odv stdv, gr(e)



Εικόνα 43. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

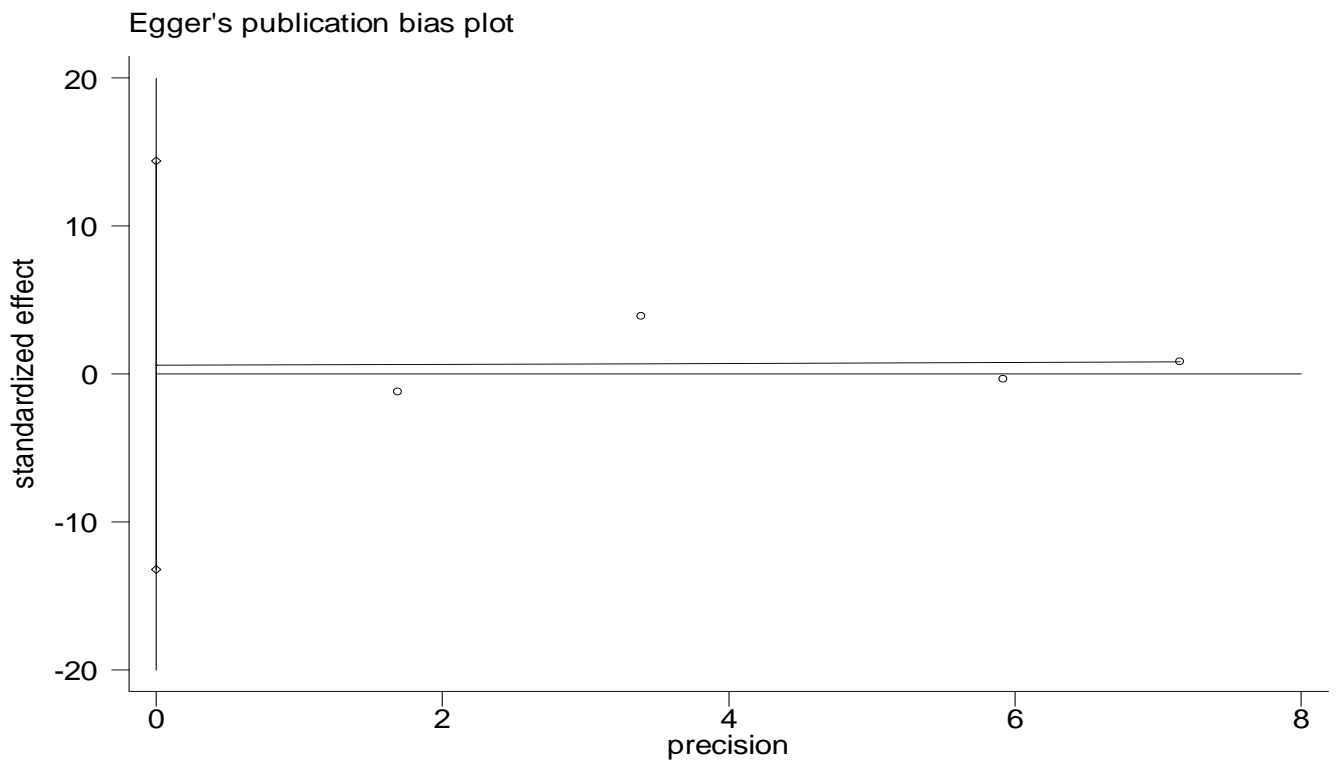
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metabias oda stda, gr(b)



Εικόνα 44. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10 –G1082A

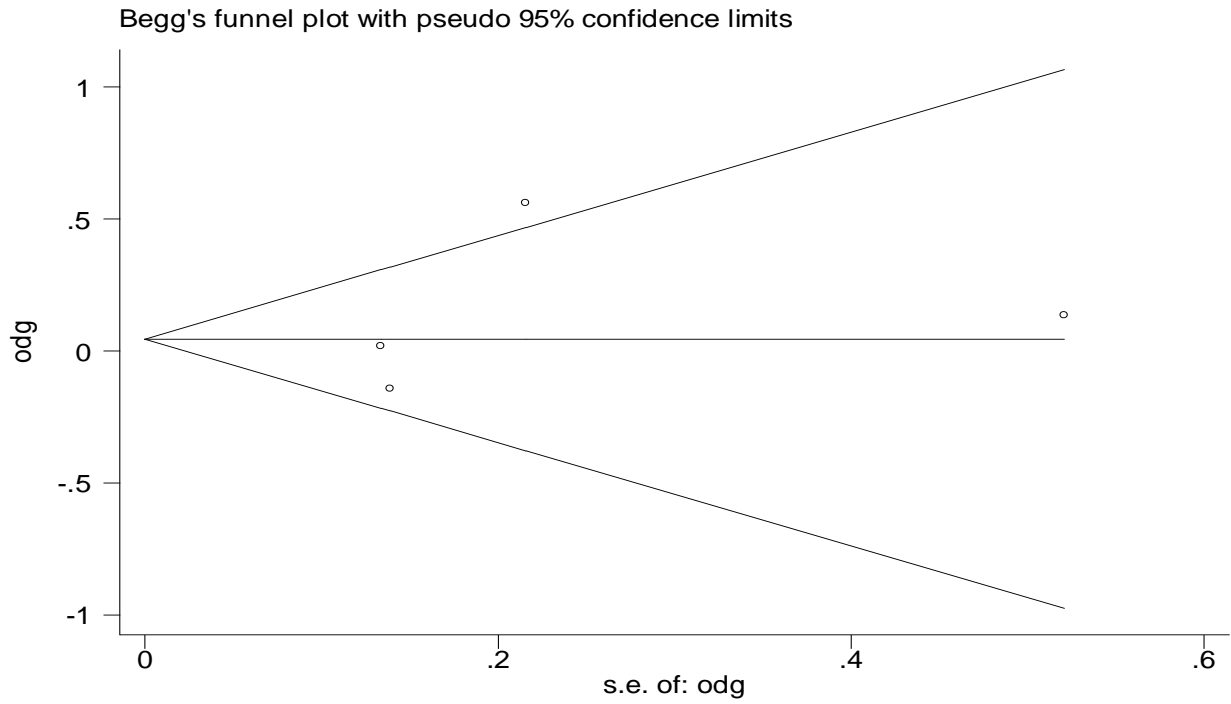
metabias oda stda, gr(e)



Εικόνα 45. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10 –G1082A

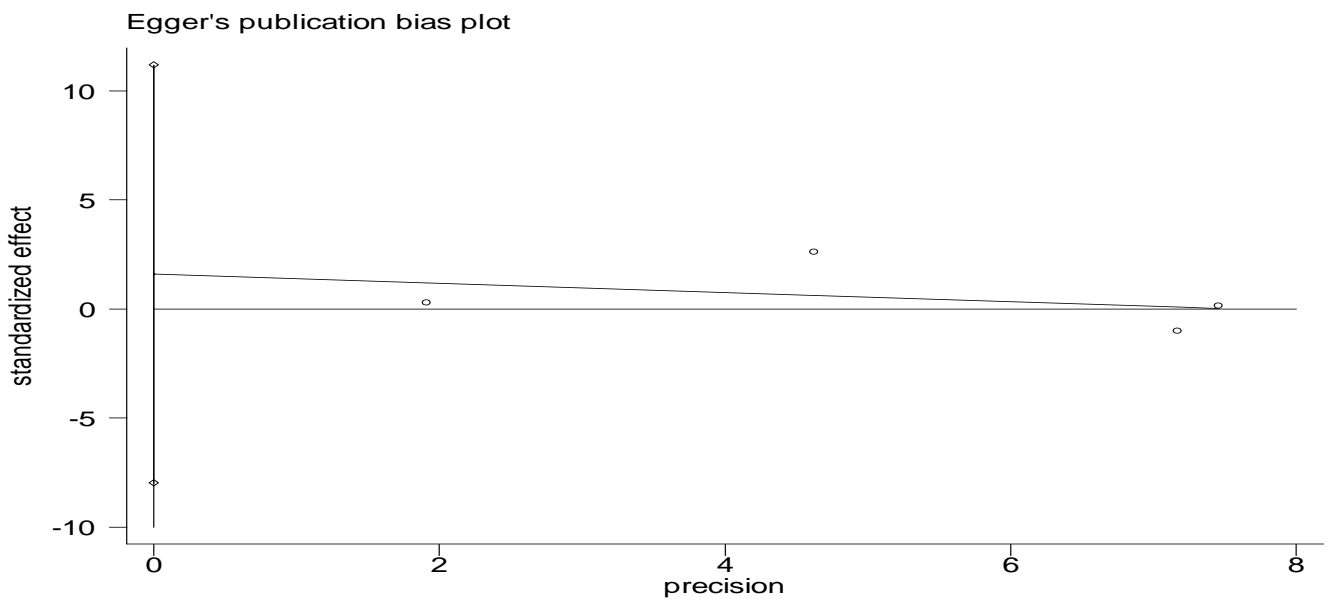
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

▪ metabias odg stdg, gr(b)



Εικόνα 46. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 -G1082A

▪ metabias odg stdg, gr(e)

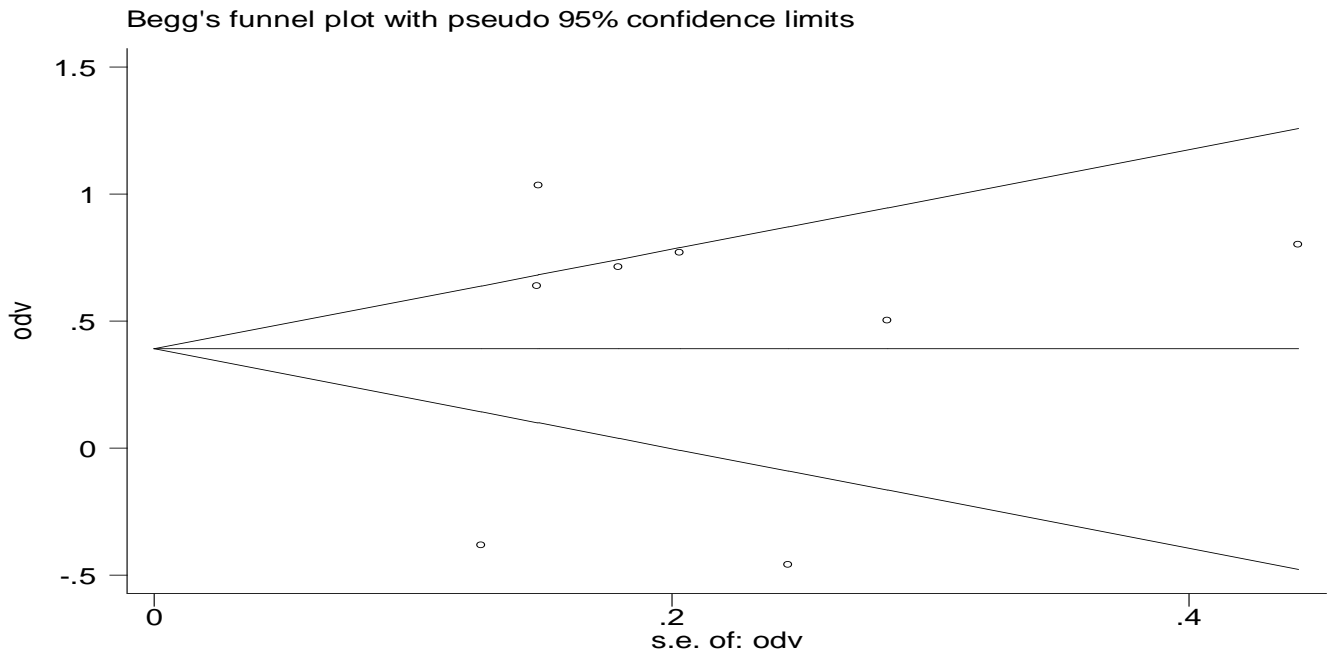


Εικόνα 47. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 -G1082A

TNF $\alpha$  –G308A (db SNP ID rs1800692) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

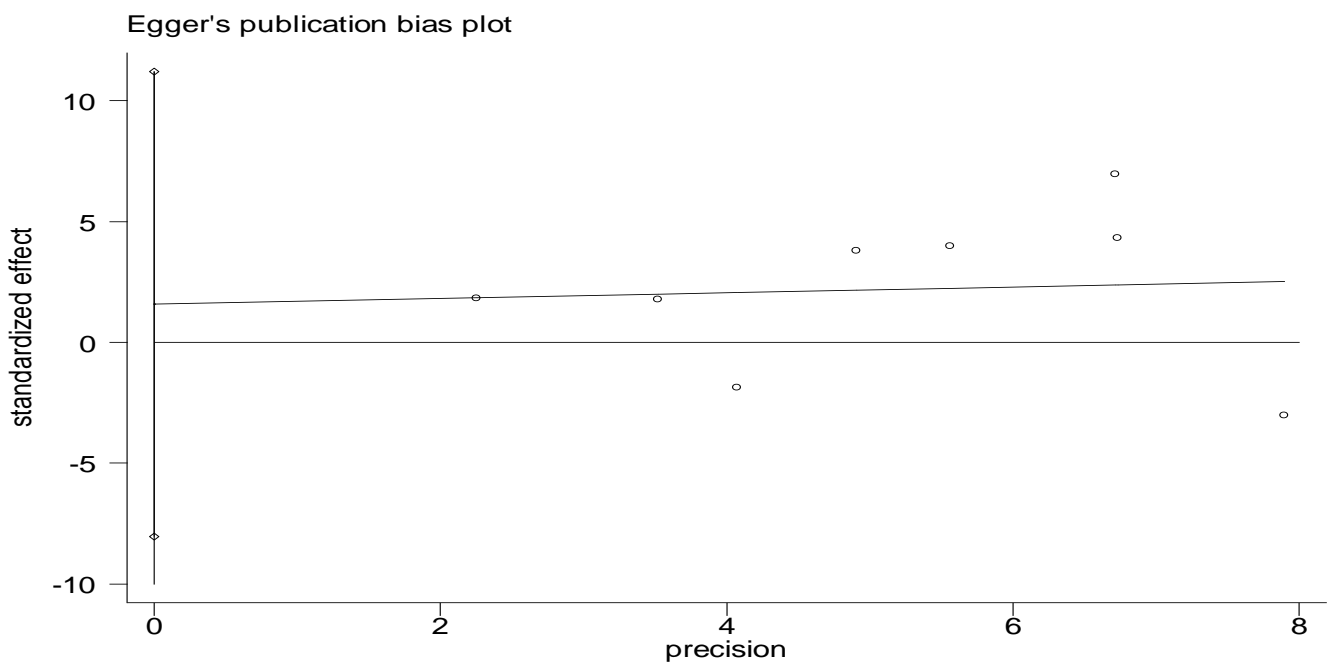
❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G

metabias odT stdT, gr(b)



Εικόνα 48. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNF $\alpha$  –G308A

metabias odT stdT, gr(e)

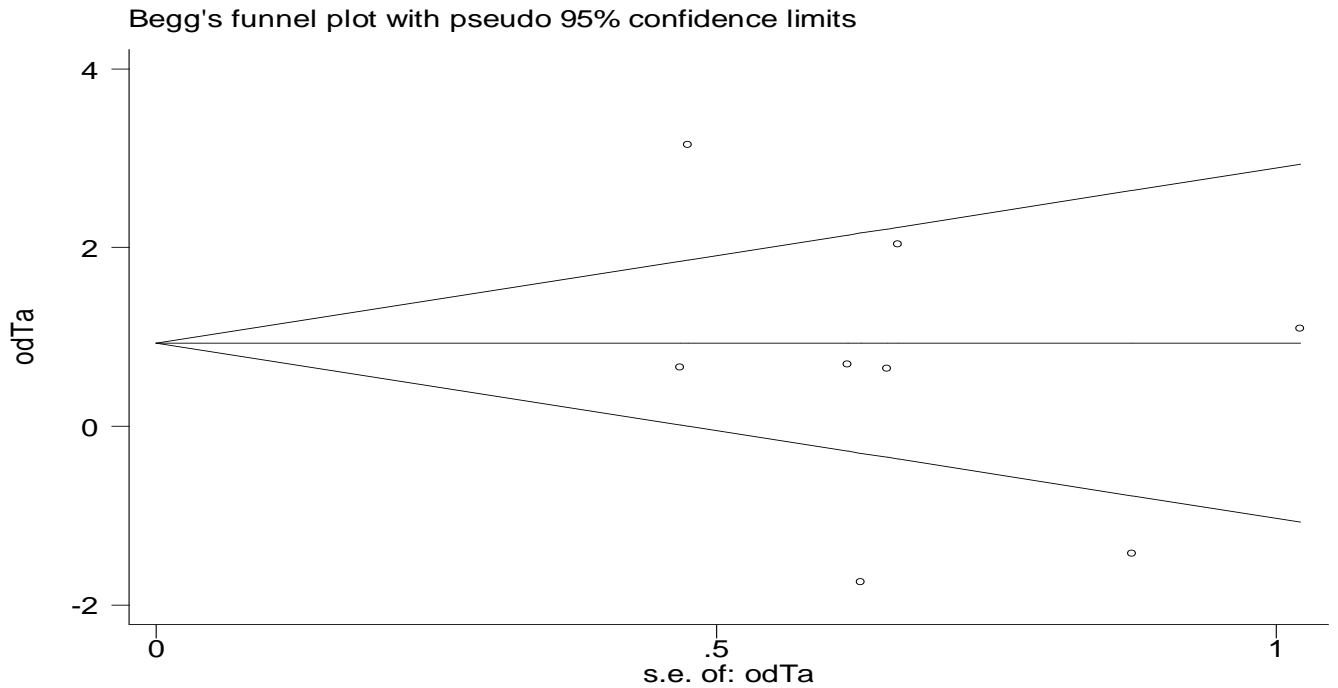


Εικόνα 49. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNF $\alpha$  –G308A



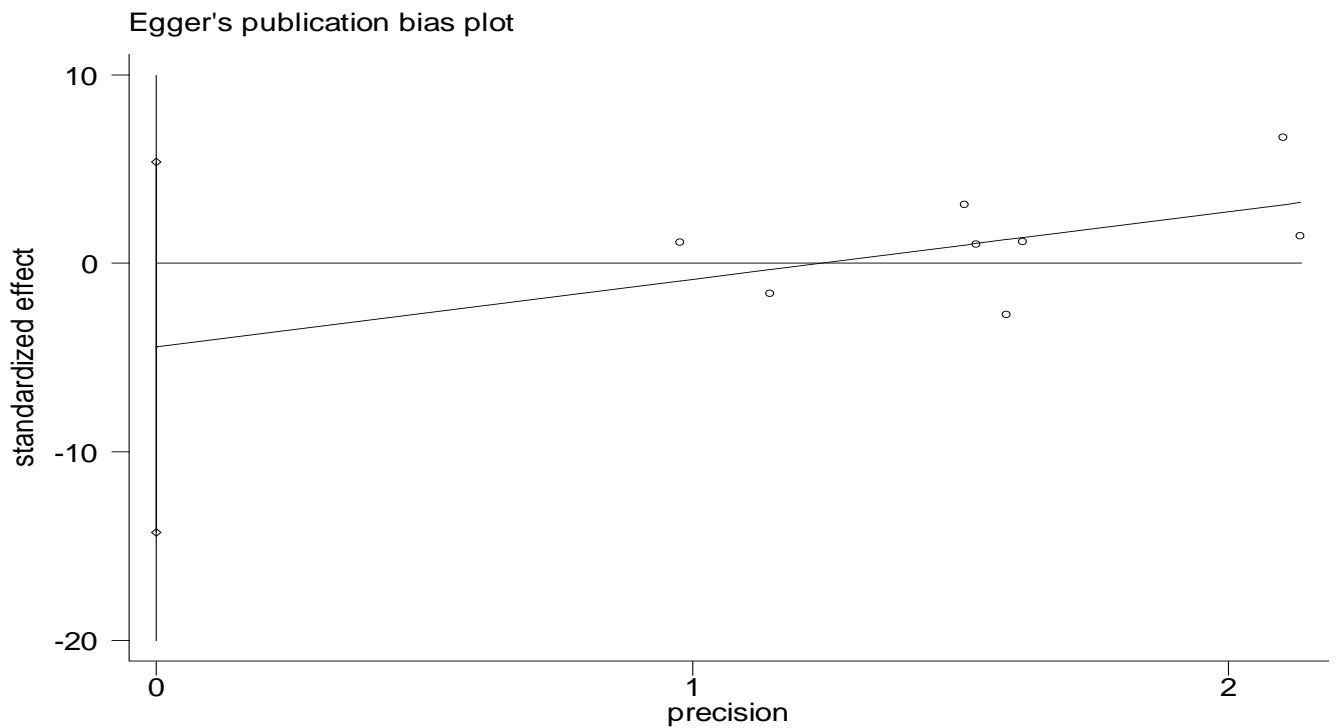
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metabias odTa stdTa, gr(b)



Εικόνα 50. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα -G308A

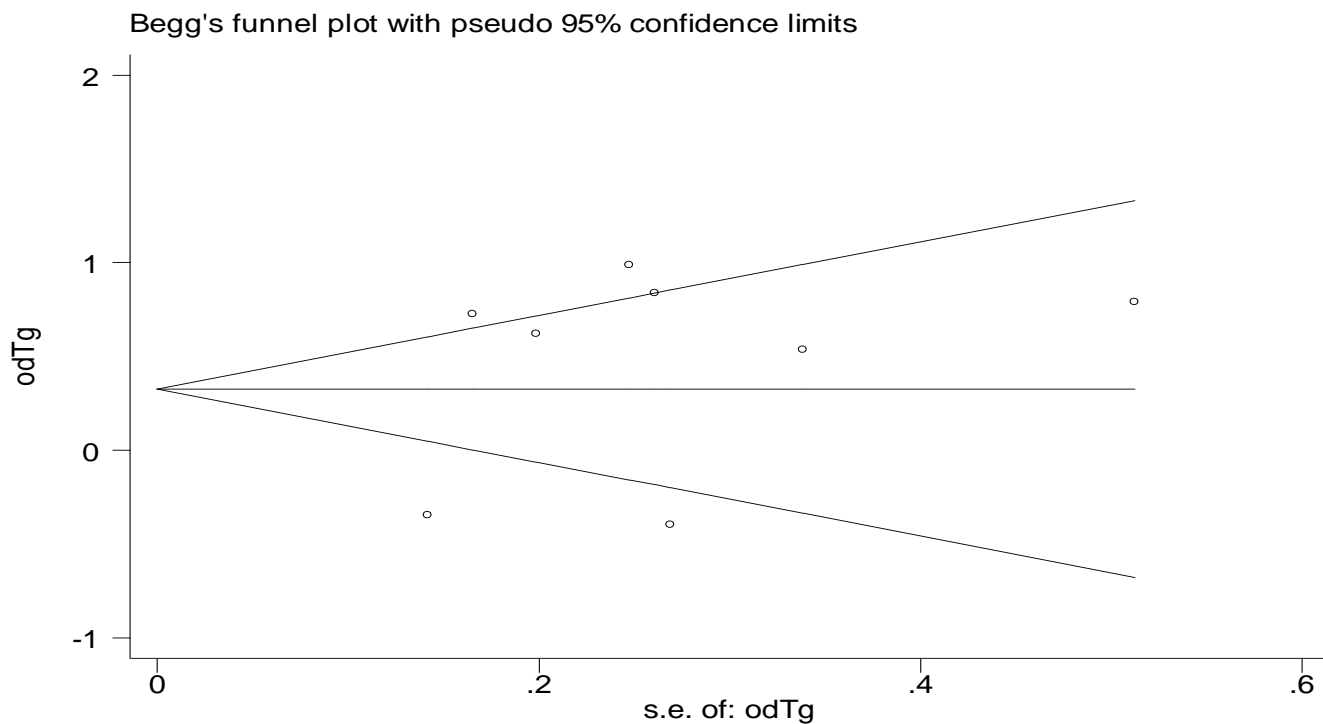
metabias odTa stdTa, gr(e)



Εικόνα 51. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα -G308A

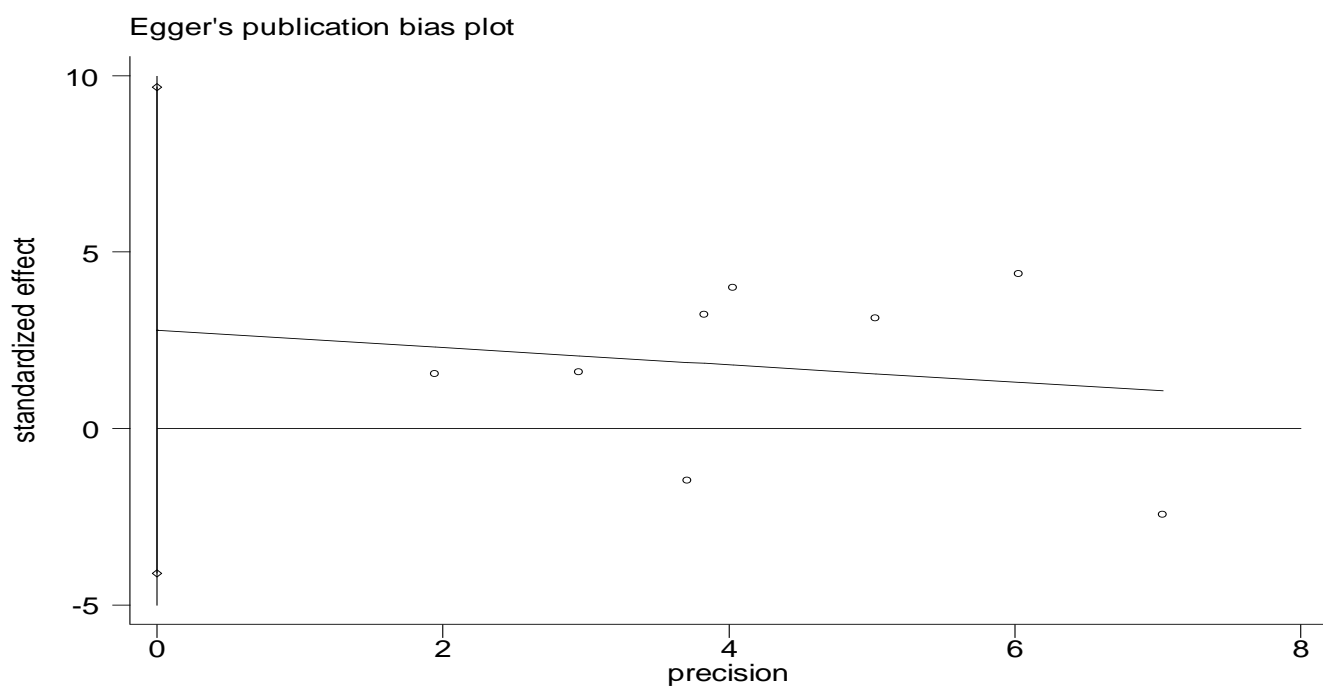
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metabias odTg stdTg, gr(b)



Εικόνα 52. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF $\alpha$  -G308A

metabias odTg stdTg, gr(e)

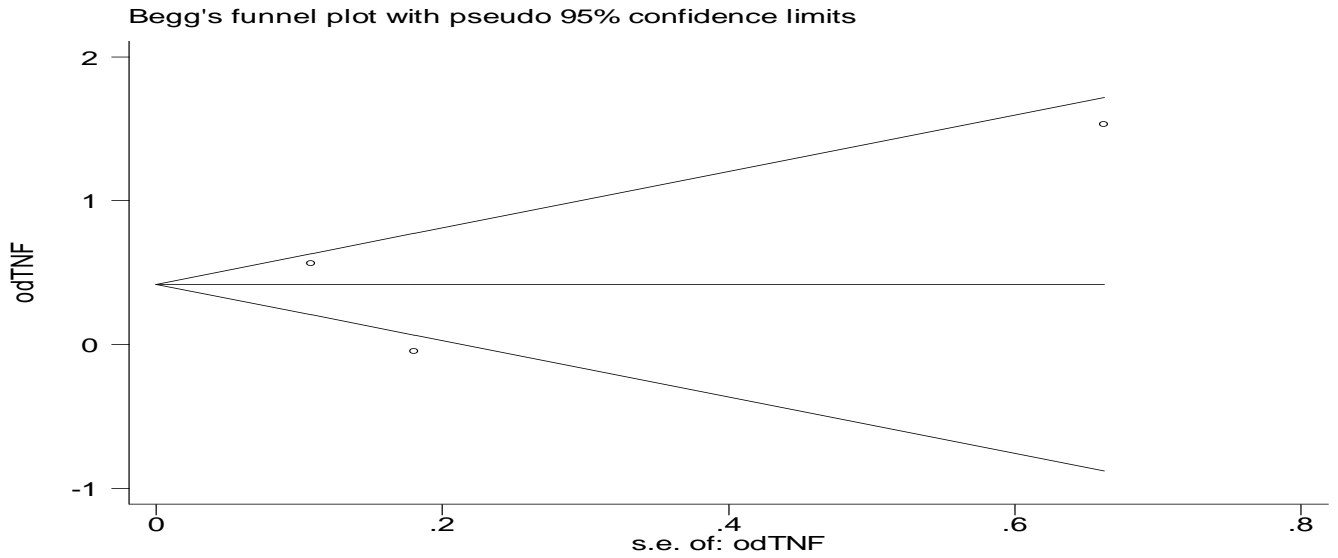


Εικόνα 53. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF $\alpha$  -G308A

# TNF $\alpha$ -238G/A (db SNP ID rs361525) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

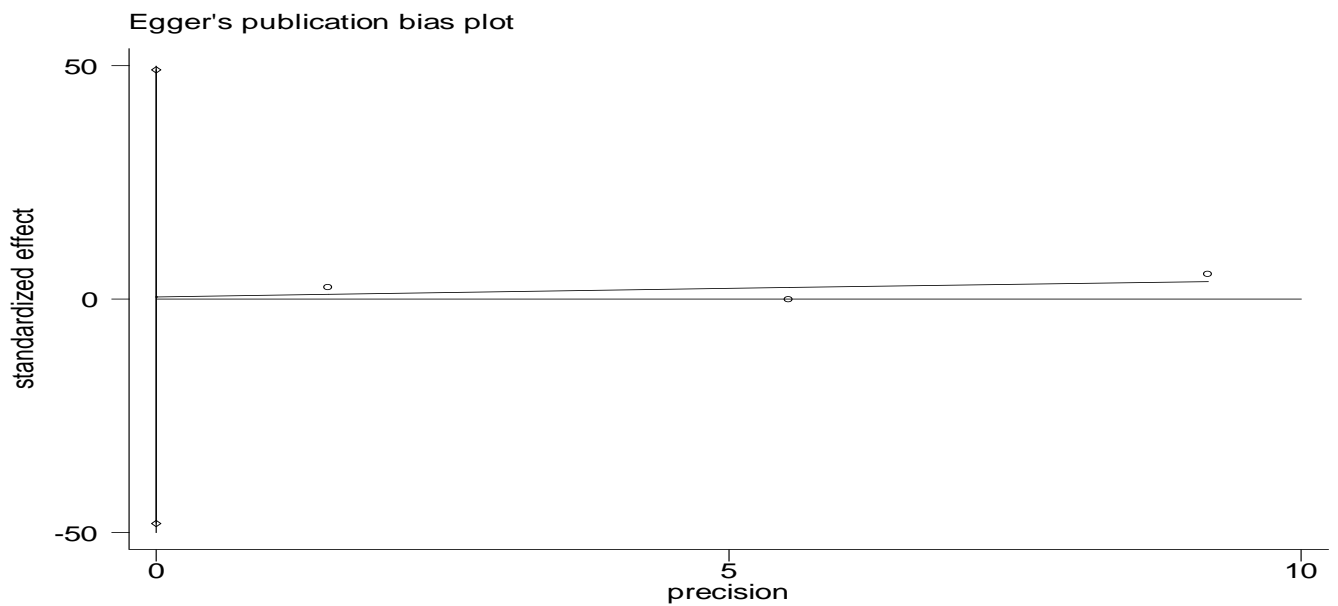
## ❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G

metabias odTNF stdTNF, gr(b)



Εικόνα 54. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G

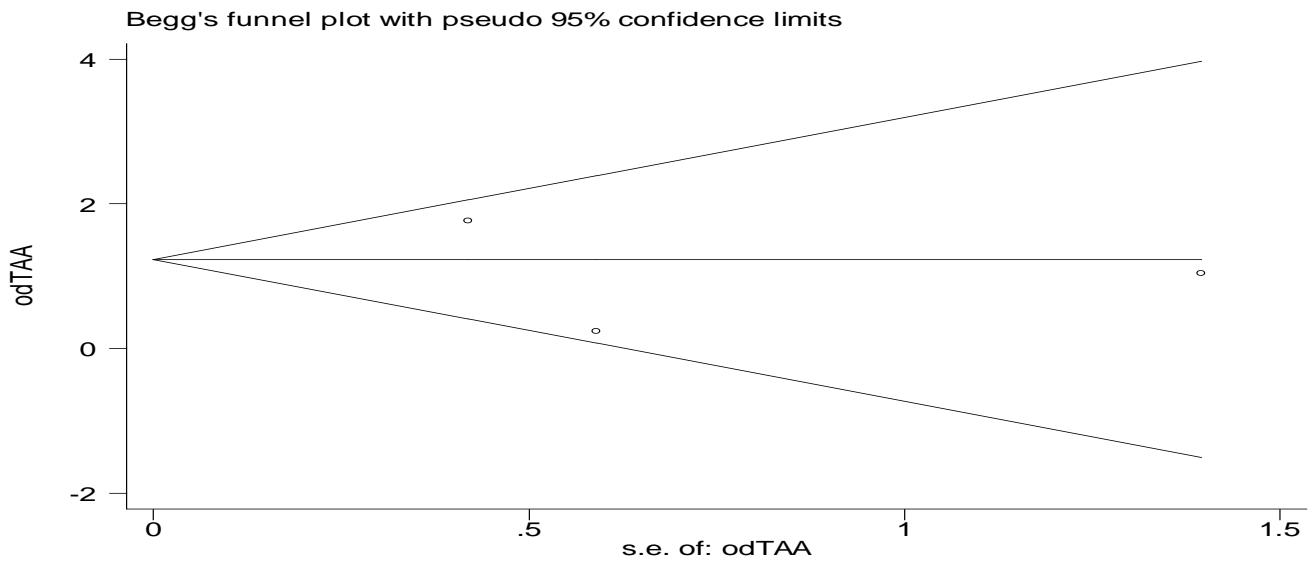
metabias odTNF stdTNF, gr(e)



Εικόνα 55. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G

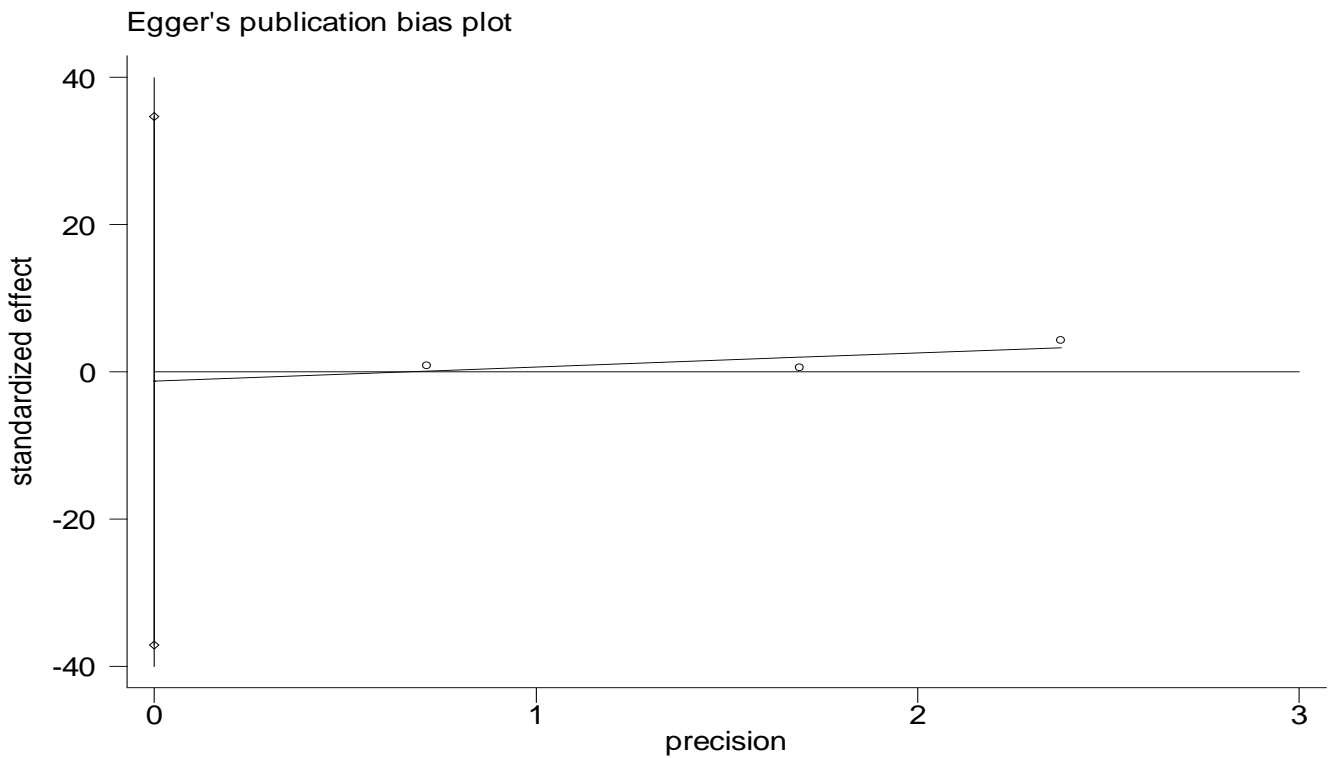
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metabias odTAA stdTAA, gr(b)



Εικόνα 56. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

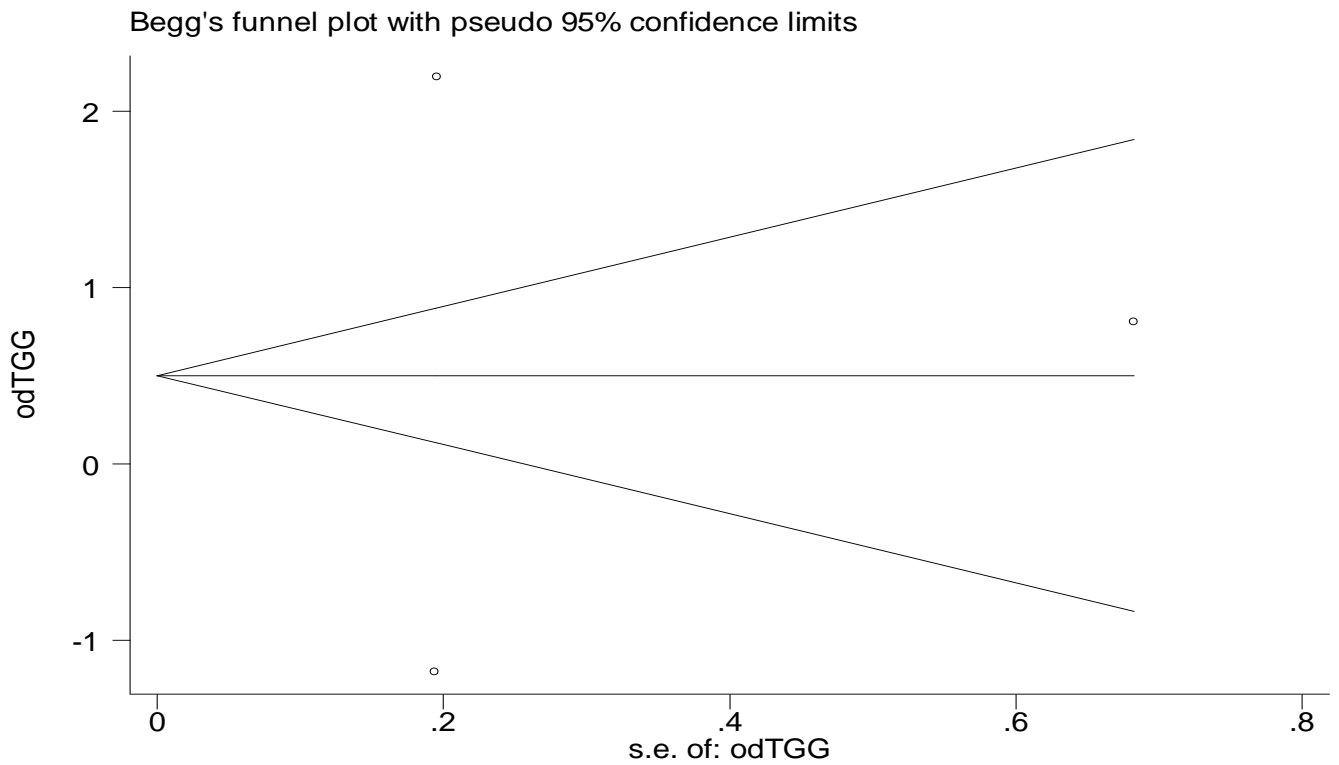
metabias odTAA stdTAA, gr(e)



Εικόνα 57. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

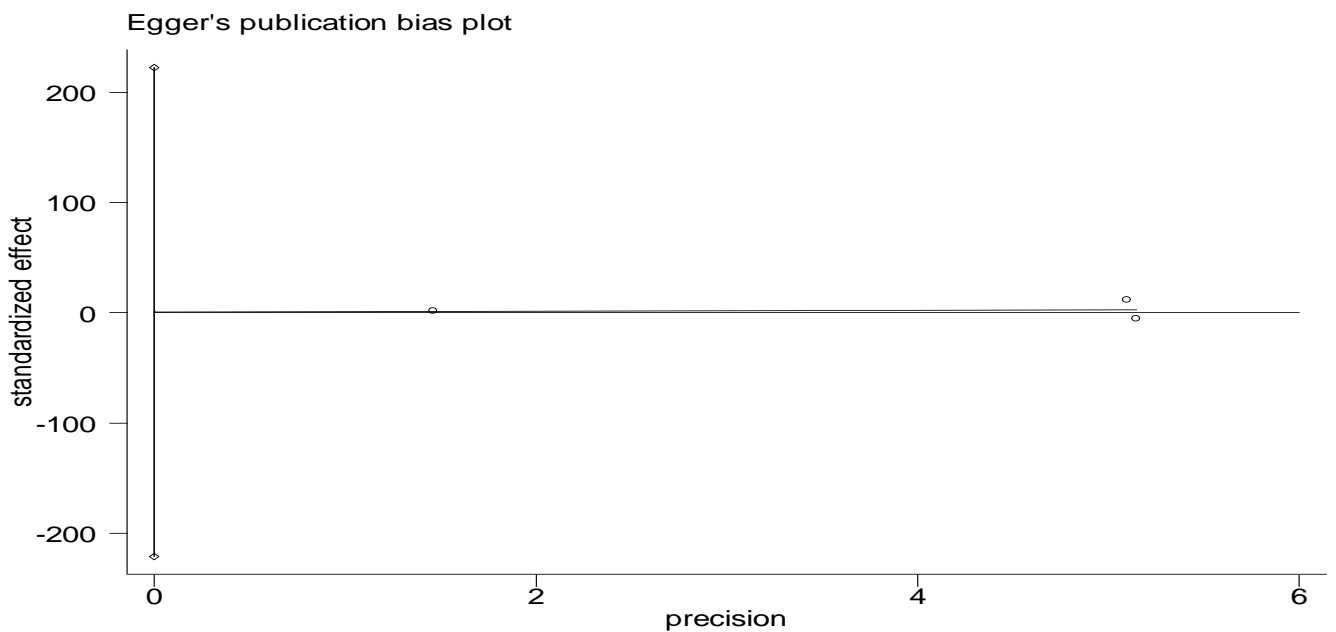
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metabias odTGG stdTGG, gr(b)



Εικόνα 58. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

metabias odTGG stdTGG, gr(e)

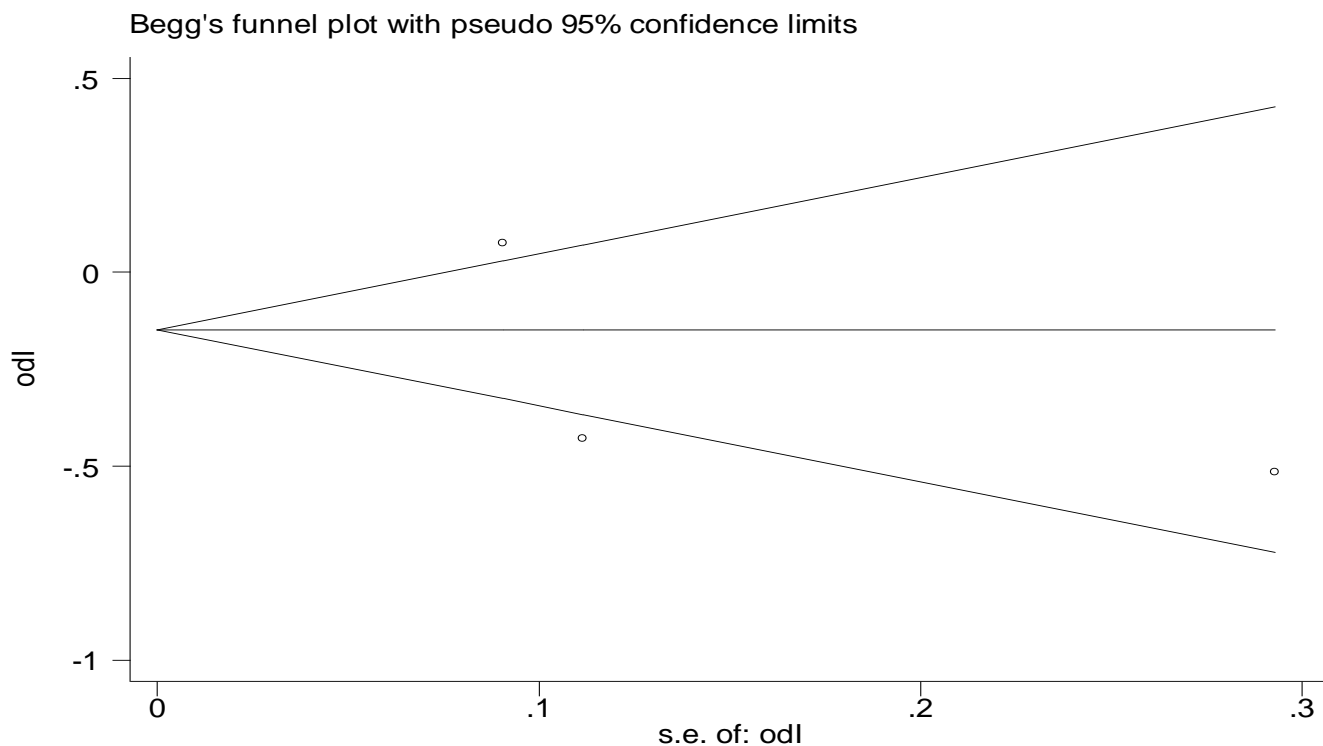


Εικόνα 59. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

# INFγ +T874A (db SNP ID rs2430561) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

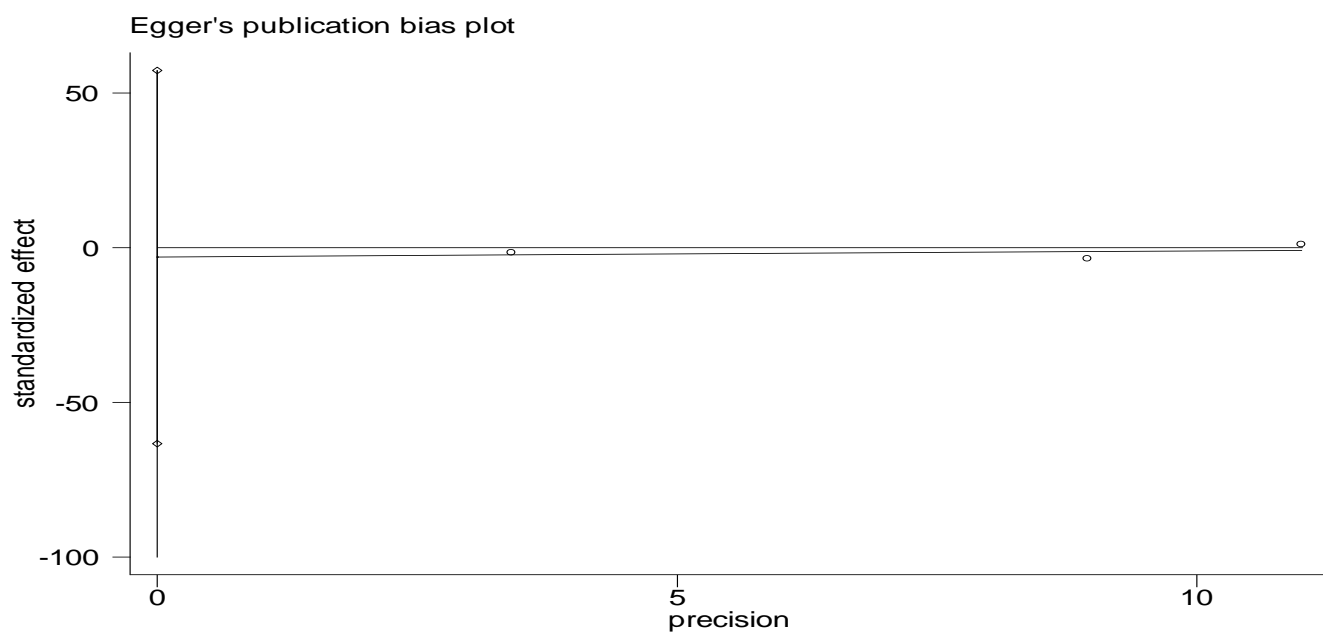
## ❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. T

metabias odI stdI, gr(b)



Εικόνα 60. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INFγ +T874A

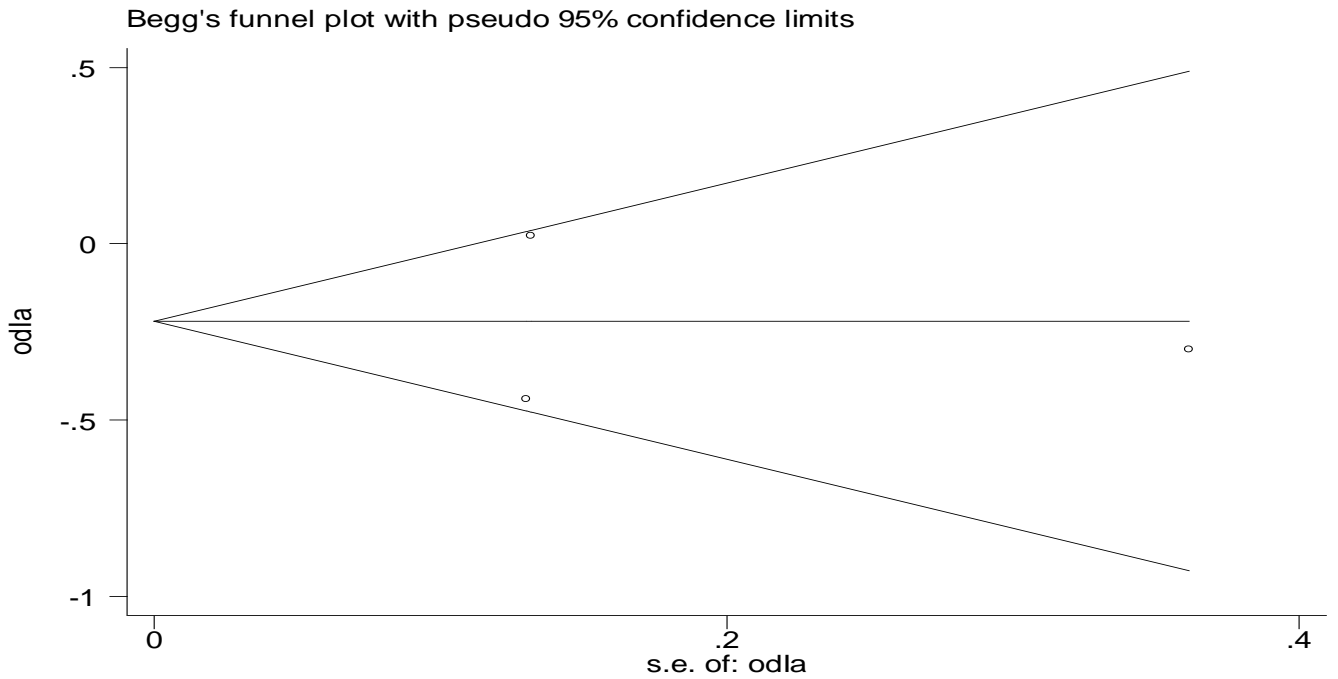
metabias odI stdI, gr(e)



Εικόνα 61. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INFγ +T874A

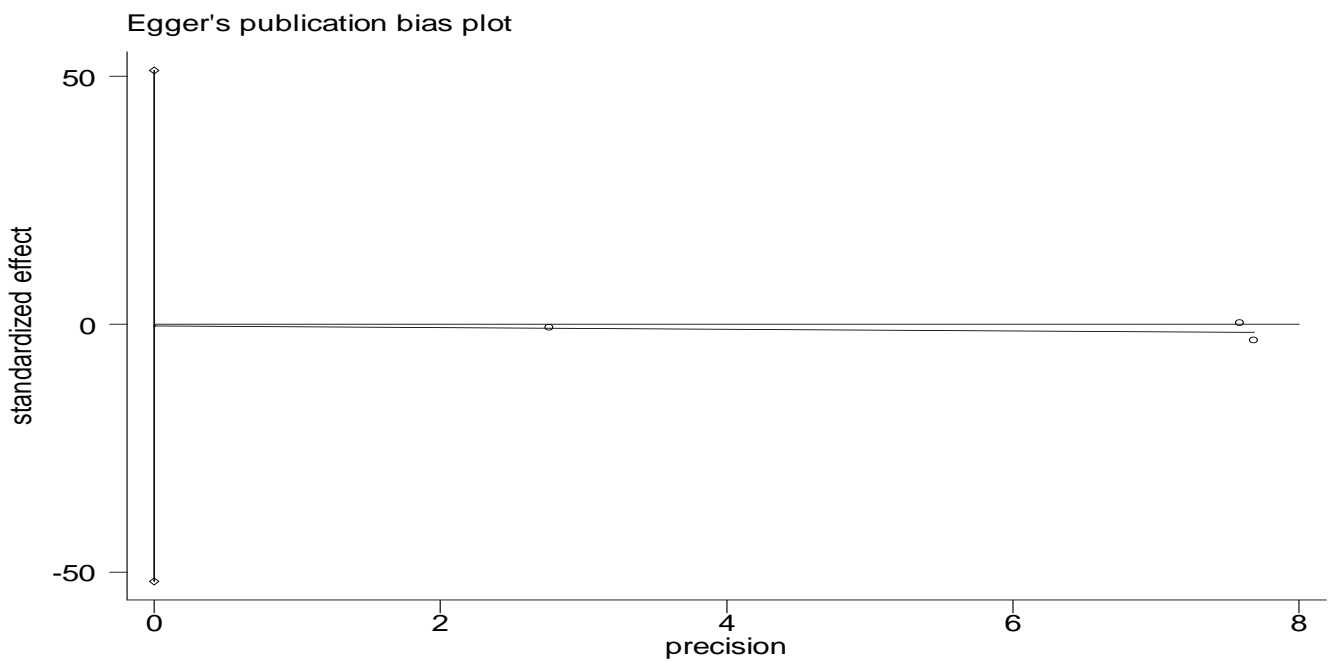
❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. TA+TT

metabias odIa stdIa, gr(b)



Εικόνα 62. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

metabias odIa stdIa, gr(e)

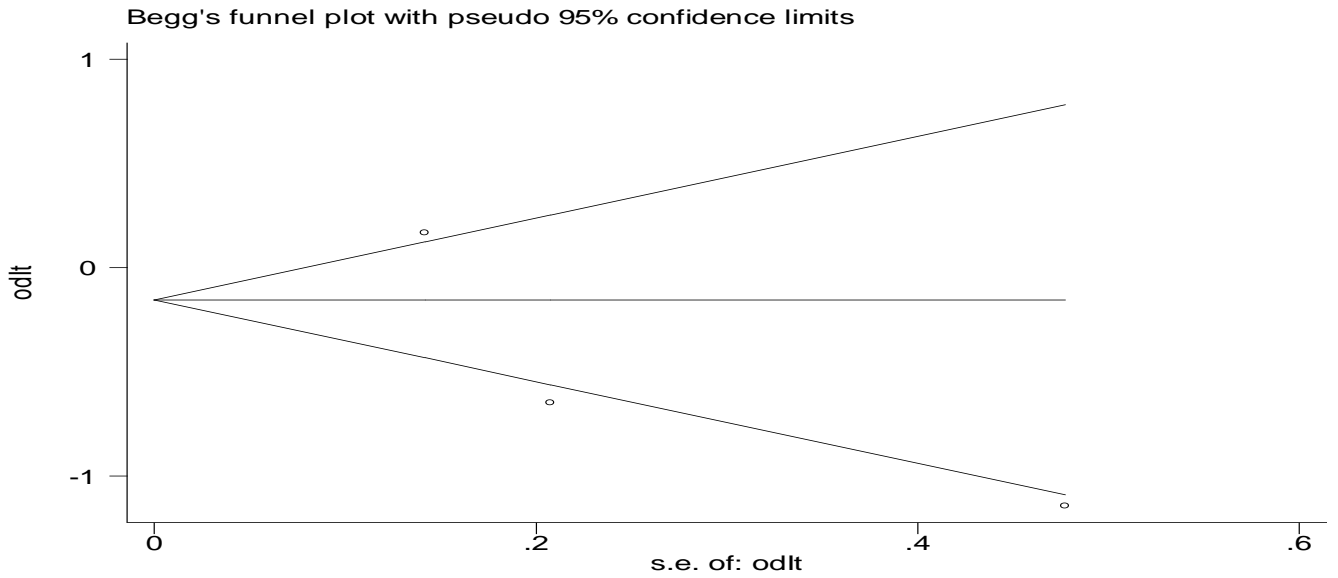


Εικόνα 63. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+TA vs. TT

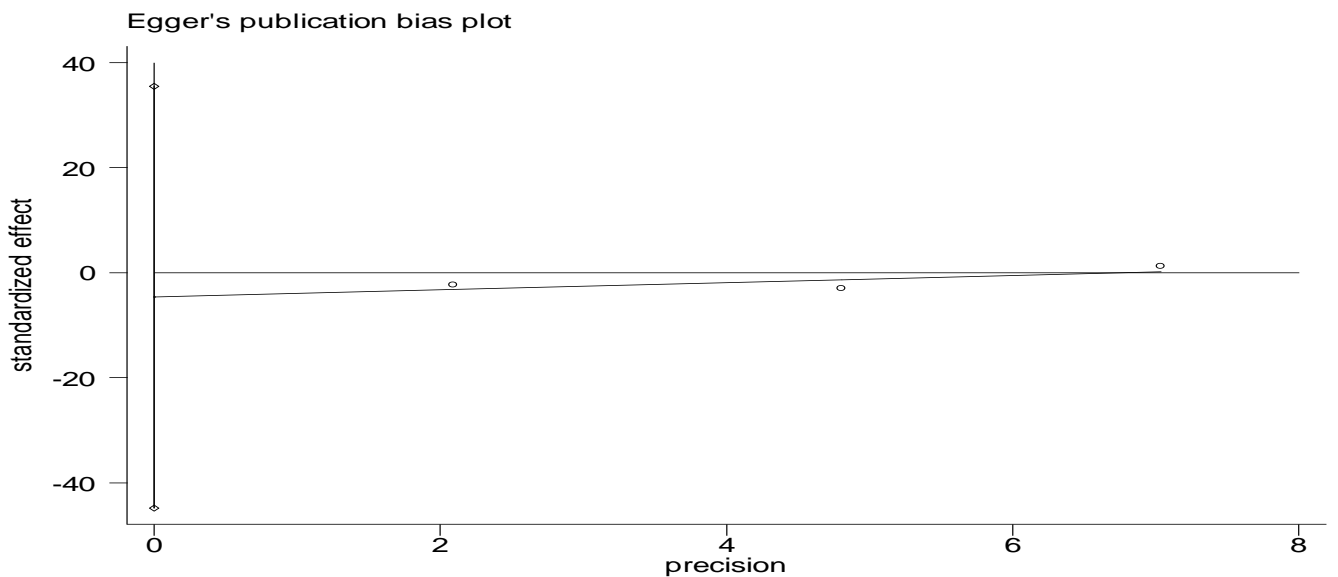
ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

metabias odIt stdIt, gr(b)



Εικόνα 64. Το forest plot με τον έλεγχο του Begg της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A

metabias odIt stdIt, gr(e)



Εικόνα 65. Το forest plot με τον έλεγχο του Egger της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A



### C. ΜΕΡΟΣ- ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY WEINBERG (HWE)

Πίνακας 38. Αποτελέσματα έλεγχου HWE όλων των πολυμορφισμών της μελέτης. Η ύπαρξη ή μη ισορροπίας HW φαίνεται στην στήλη Exact test. Τιμές πάνω του 0.05 δηλώνουν ύπαρξη HWE

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Pearson $\chi^2$	likelihood-ratio $\chi^2$	Exact test
IL6	-G174C	Spriewald BM [45]	0.0955	0.0933	0.1321
IL6	-G174C	Losito A [54]	0.5586	0.5519	0.6468
IL6	-G174C	Muller-Steinhardt M [46]	0.6839	0.6839	0.7488
IL6	-G174C	Ranganath P [44]	0.7642	0.7547	1.0000
IL6	-G174C	Mittal RD [7]	0.0000	0.0000	0.0000
IL6	-G174C	Buckham TA [43]	0.7875	0.7876	0.7894
IL10	-G1082A	Buckham TA [43]	0.5799	0.5799	0.6071
IL10	-G1082A	Spriewald BM [45]	0.2467	0.2461	0.2986
IL10	-G1082A	Manchanda PK [48]	0.0000	0.0000	0.0000
IL10	-G1082A	Bloudickova S [47]	0.0509	0.0506	0.0579
TNF $\alpha$	-G308A	Bloudickova S [48]	0.7565	0.7580	0.7601
TNF $\alpha$	-G308A	Buraczynska M [24]	0.1480	0.1780	0.1406
TNF $\alpha$	-G308A	Thibaudin D [50]	0.7736	0.7760	0.7991
TNF $\alpha$	-G308A	Spriewald BM [43]	0.0309	0.0797	0.0779
TNF $\alpha$	-G308A	Buraczynska K [51]	0.0656	0.0893	0.7237
TNF $\alpha$	-G308A	Ranganath P [46]	0.6821	0.6918	0.7237
TNF $\alpha$	-G308A	Manchanda PK [52]	0.0000	0.0000	0.0000
TNF $\alpha$	-G308A	Shu KH [53]	0.0587	0.0909	0.0723
TNF $\alpha$	-G238A	Spriewald BM [43]	0.8303	.	1.0000
TNF $\alpha$	-G238A	Ranganath P [46]	0.0000	0.0000	0.0000
TNF $\alpha$	-G238A	Buraczynska M [24]	0.4881	0.5109	0.4436
INF $\gamma$	T874A	Spriewald BM [43]	0.0769	0.0752	0.0929
INF $\gamma$	T874A	Tripathi G [53]	0.0026	0.0030	0.0030
INF $\gamma$	T874A	Bloudickova S [48]	0.9331	0.9331	1.0000

## D. ΜΕΡΟΣ - ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

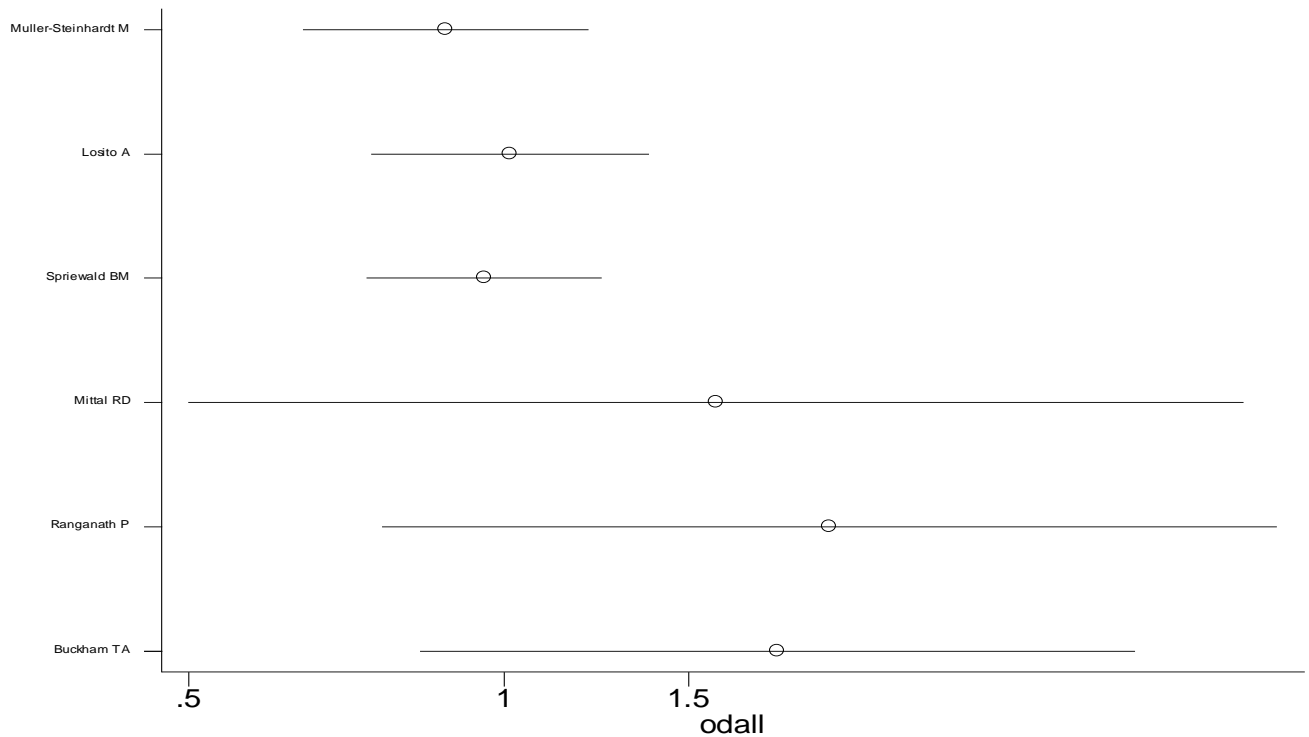
Πίνακας 39. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά από την πραγματοποίηση της εντολής metatrend για το σύνολο των πολυμορφισμών των γονιδίων των κυτταροκινών σε σχέση με το ESRD. Φαινόμενο του Πρωτέα (διαχρονική τάση) παρουσιάζουν οι συγκρίσεις με p-value μικρότερο του 0.05.

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ	P-VALUE	REGRESSION APPROACH'S P-VALUE	
				Including all studies	Excluding first study
IL6	-G174C	C vs. G	0.084	0.001	0.000
IL6	-G174C	CC vs. GC+GG	0.337	0.141	0.962
IL6	-G174C	CC vs. GC+GG	0.429	0.660	0.639
IL10	-G1082A	A vs. G	0.012	0.000	0.000
IL10	-G1082A	AA vs. GA+GG	0.110	0.012	0.000
IL10	-G1082A	AA+GA vs. GG	0.992	0.000	0.000
TNFα	-G308A	A vs. G	0.860	0.602	0.910
TNFα	-G308A	AA vs. GA+GG	0.977	0.028	0.142
TNFα	-G308A	AA+GA vs. GG	0.811	0.791	0.693
TNFα	-G238A	A vs. G	0.950	0,769	-
TNFα	-G238A	AA vs. GA+GG	0.040	0.000	-
TNFα	-G238A	AA+GA vs. GG	0.871	0.002	-
INFγ	+T874A	A vs. T	0.374	0.000	-
INFγ	+T874A	AA vs. TA+TT	0.833	0.019	-
INFγ	+T874A	AA+TA vs. TT	0.145	0.000	-

**IL6 -G174C (db SNP ID rs1800795) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

❖ **ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ C vs. G**

**metacum odall stdall, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform**

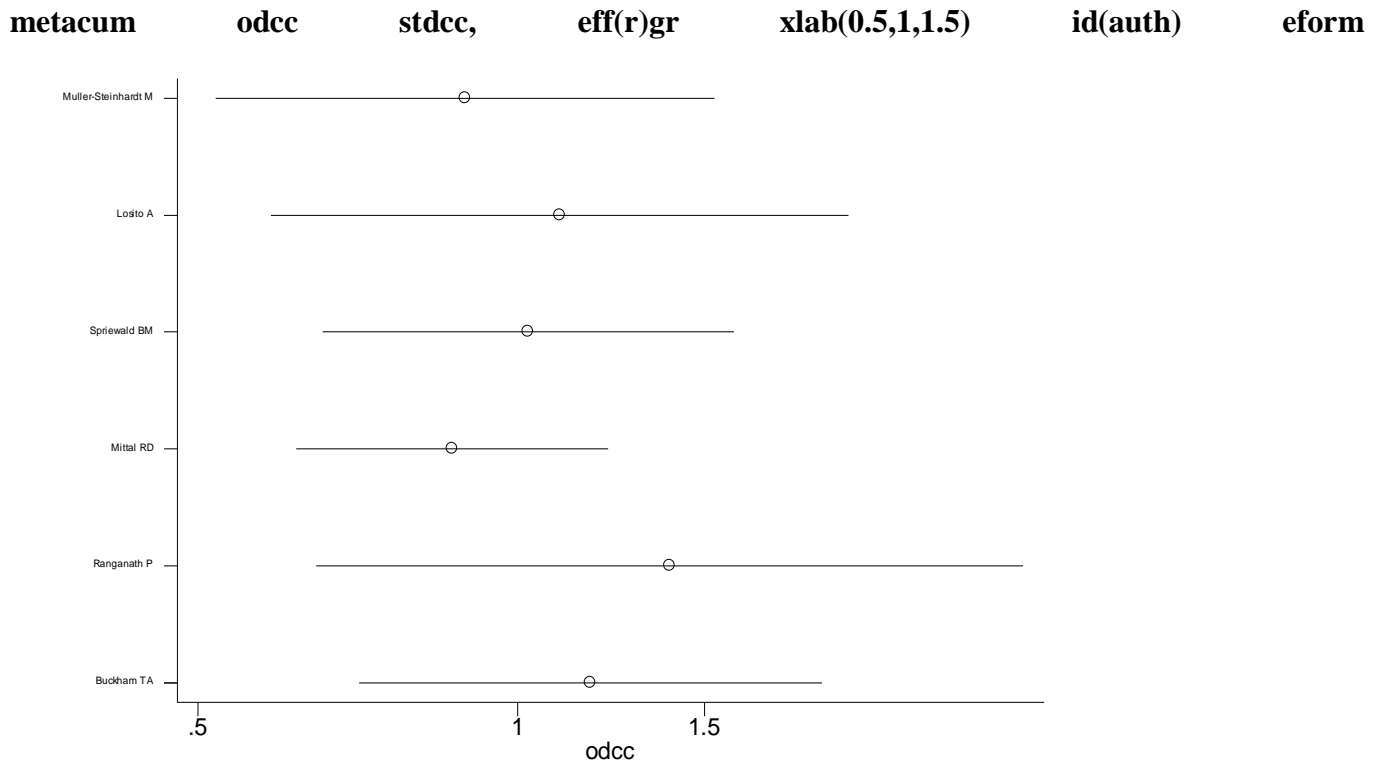


Εικόνα 66. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 - G174C

Πίνακας 40. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 - G174C

Cumulative random-effects meta-analysis of 6 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Muller-Steinhardt M	0.880	0.643	1.204	-0.800	0.424
Losito A	1.013	0.747	1.376	0.086	0.932
Spriewald BM	0.957	0.739	1.240	-0.329	0.742
Mittal RD	1.594	0.500	5.079	0.789	0.430
Ranganath P	2.045	0.766	5.462	1.427	0.153
Buckham TA	1.823	0.831	3.997	1.499	0.134

❖ ΓΕΝΟΤΥΠΟΣ CC vs. GC+GG



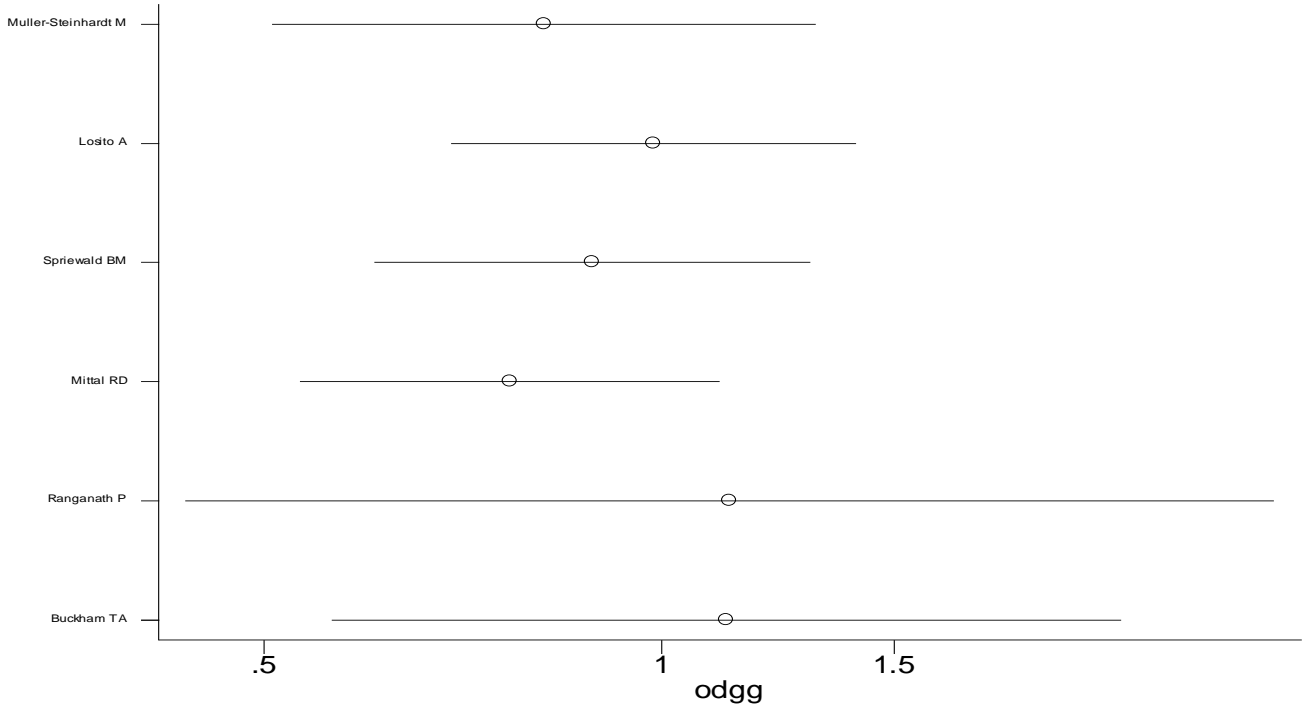
Εικόνα 67. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

Πίνακας 41. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

Cumulative random-effects meta-analysis of 6 studies (exponential form)						
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value	
		Lower	Upper			
Muller-Steinhardt M	0.893	0.520	1.531	-0.413	0.680	
Losito A	1.096	0.586	2.048	0.287	0.774	
Spriewald BM	1.023	0.655	1.597	0.101	0.920	
Mittal RD	0.868	0.620	1.217	-0.821	0.411	
Ranganath P	1.391	0.647	2.992	0.845	0.398	
Buckham TA	1.172	0.709	1.935	0.619	0.536	

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC+GC vs. GG

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



Εικόνα 68. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

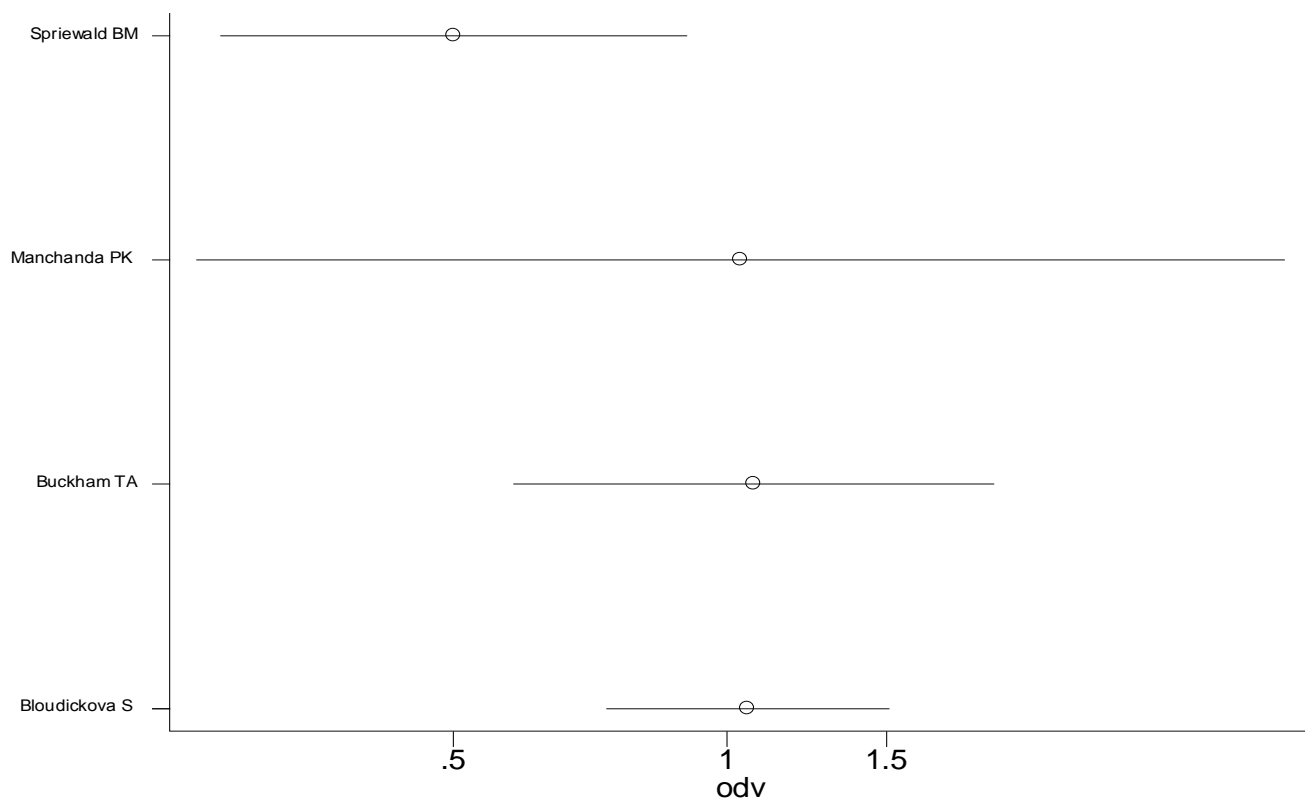
Πίνακας 42. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

Cumulative random-effects meta-analysis of 6 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Muller-Steinhardt M	0.815	0.508	1.310	-0.844	0.399
Losito A	0.987	0.694	1.404	-0.073	0.942
Spriewald BM	0.887	0.607	1.297	-0.617	0.537
Mittal RD	0.768	0.533	1.108	-1.412	0.158
Ranganath P	1.127	0.437	2.911	0.247	0.805
Buckham TA	1.121	0.564	2.229	0.325	0.745

**IL10 –G1082A (db SNP ID rs1800896) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G**

**metacum odv stdv, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform**



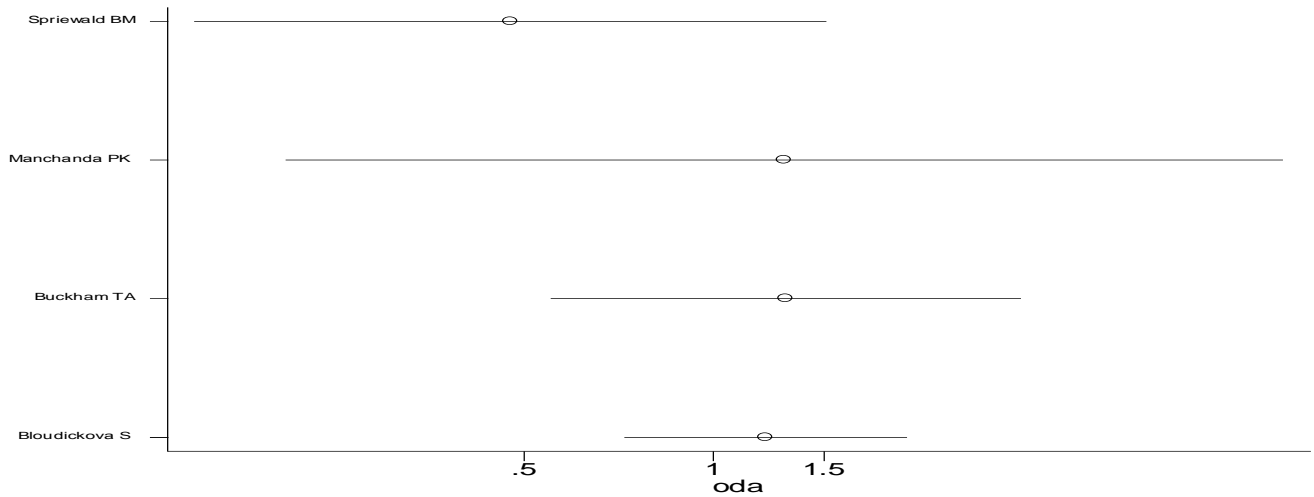
**Εικόνα 69.** Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

**Πίνακας 43.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

Cumulative random-effects meta-analysis of 4studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Spriewald BM	0.501	0.277	0.906	-2.286	0.022
Manchanda PK	1.037	0.261	4.124	0.052	0.959
Buckham TA	1.073	0.583	1.974	0.227	0.821
Bloudickova S	1.056	0.738	1.512	0.299	0.765

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metacum oda stda, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



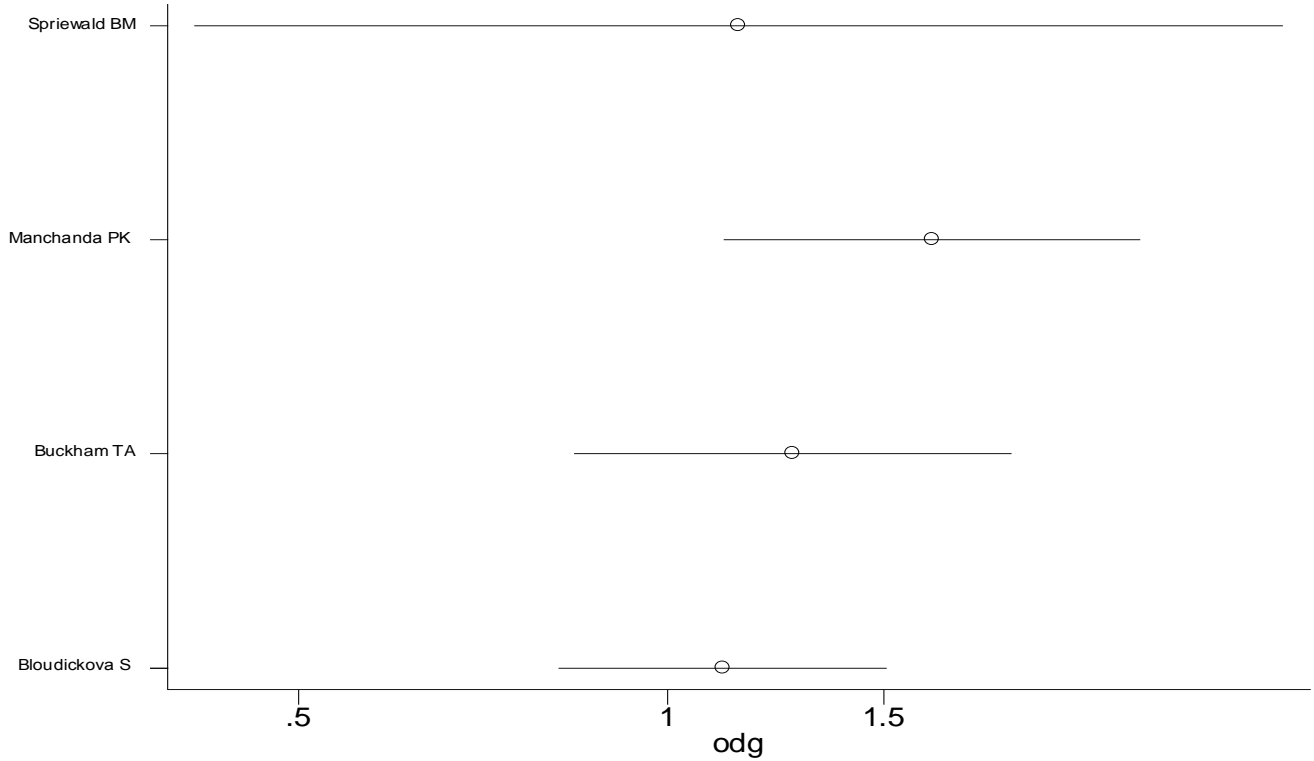
Εικόνα 70. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10-G1082A

Πίνακας 44. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10-G1082A

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)						
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value	
		Lower	Upper			
Spriewald BM	0.476	0.150	1.512	-1.258	0.208	
Manchanda PK	1.298	0.210	8.034	0.280	0.779	
Buckham TA	1.303	0.552	3.076	0.604	0.546	
Bloudickova S	1.186	0.695	2.023	0.627	0.531	

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs GG

metacum odg stdg, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



Εικόνα 71. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 –G1082A

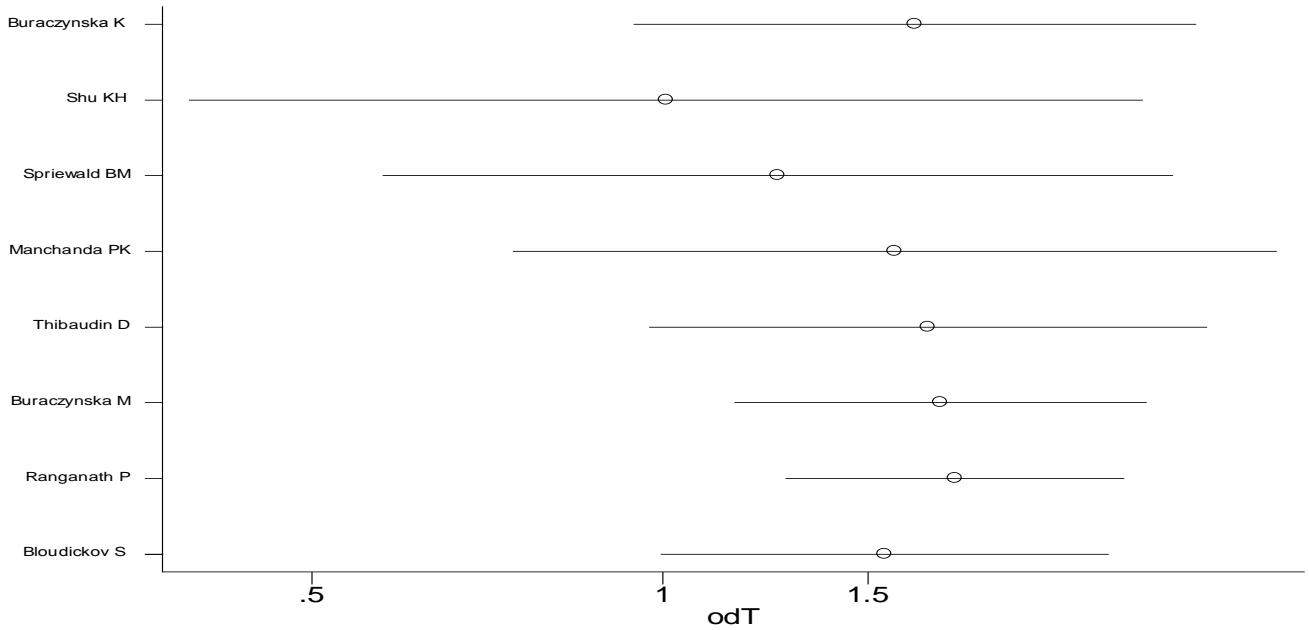
Πίνακας 45. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 –G1082A

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI Lower	95% CI Upper	z	P value
Spriewald BM	1.144	0.412	3.176	0.257	0.797
Manchanda PK	1.644	1.112	2.430	2.493	0.013
Buckham TA	1.265	0.839	1.907	1.123	0.261
Bloudickova S	1.130	0.855	1.493	0.857	0.392



**TNF $\alpha$  –G308A (db SNP ID rs1800692) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**  
**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G**

**metacum odT stdT, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform**



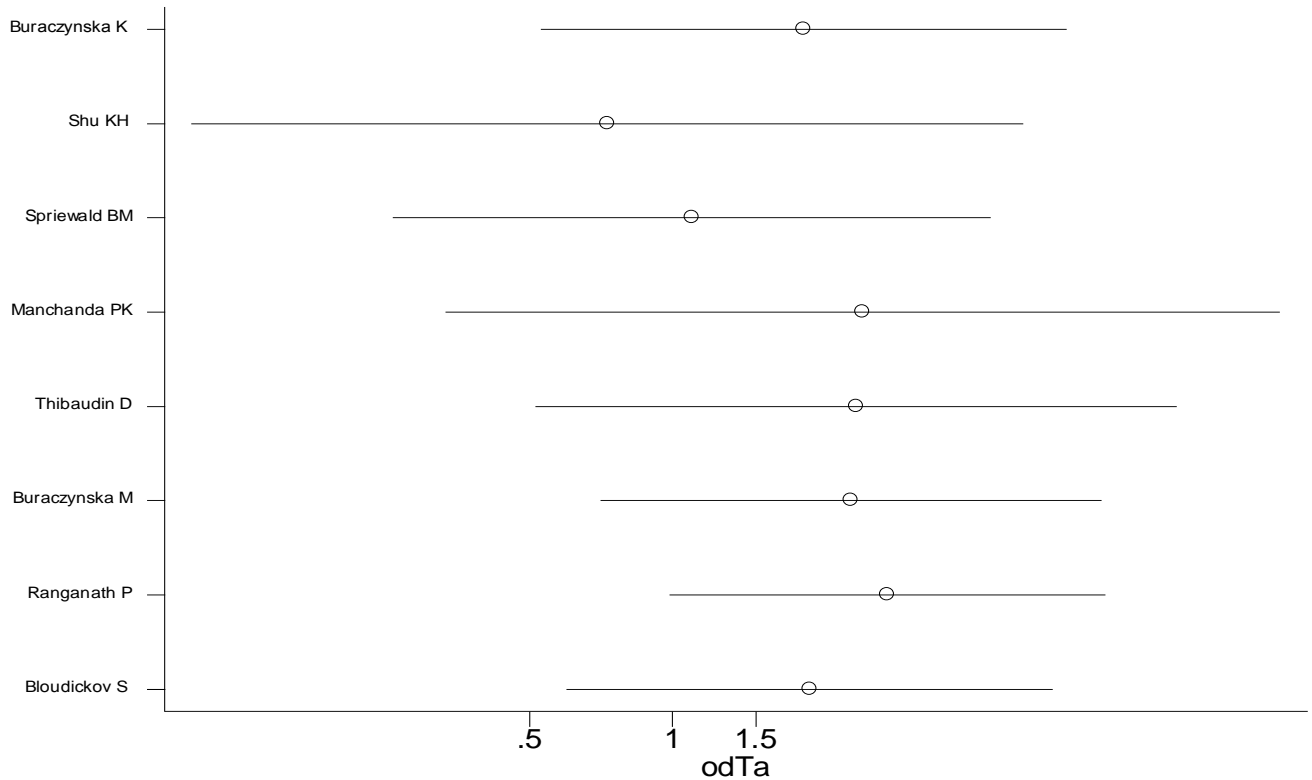
**Εικόνα 72.** Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNF $\alpha$  –G308A

**Πίνακας 46.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNF $\alpha$  –G308A

Cumulative random-effects meta-analysis of 8 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Buraczynska K	1.647	0.945	2.872	1.759	0.079
Shu KH	1.007	0.392	2.586	0.015	0.988
Spriewald BM	1.257	0.575	2.746	0.573	0.566
Manchanda PK	1.584	0.744	3.371	1.193	0.233
Thibaudin D	1.692	0.975	2.937	1.869	0.062
Buraczynska M	1.733	1.153	2.606	2.642	0.008
Ranganath P	1.783	1.276	2.493	3.385	0.001
Bloudickov S	1.552	0.997	2.417	1.947	0.052

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metacum odTa stdTa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



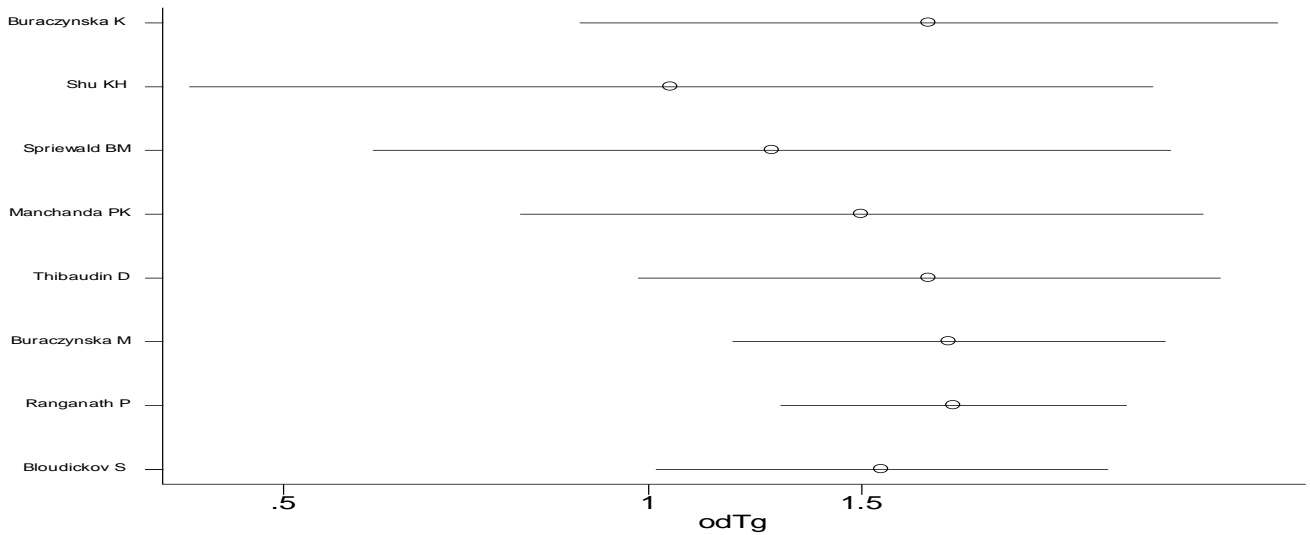
Εικόνα 73. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα-G308A

Πίνακας 47 : Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα-G308A

Cumulative random-effects meta-analysis of 8 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI Lower	95% CI Upper	z	P value
Buraczynska K	1.897	0.527	6.819	0.980	0.327
Shu KH	0.730	0.096	5.522	-0.305	0.760
Spriewald BM	1.100	0.257	4.705	0.129	0.897
Manchanda PK	2.529	0.333	19.231	0.897	0.370
Thibaudin D	2.449	0.515	11.652	1.126	0.260
Buraczynska M	2.387	0.705	8.083	1.398	0.162
Ranganath P	2.847	0.986	8.218	1.935	0.053
Bloudickov S	1.953	0.599	6.373	1.109	0.267

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metacum odTg stdTg, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



Εικόνα 74. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNFα-G308A

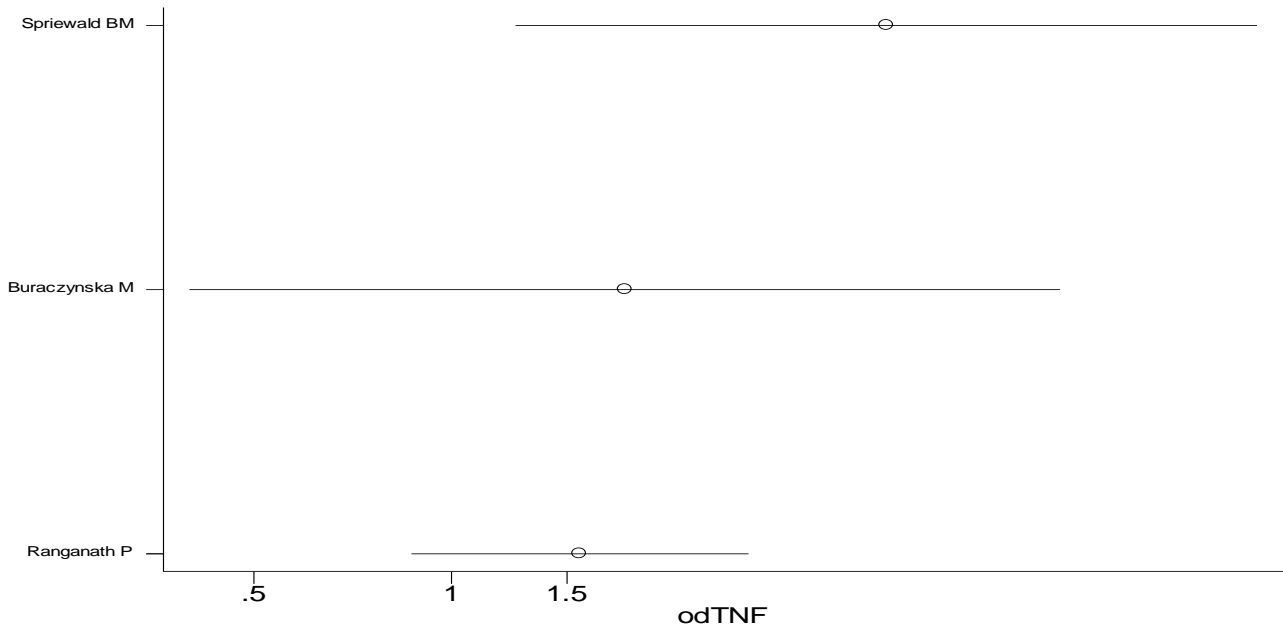
Πίνακας 48. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNFα-G308A

Cumulative random-effects meta-analysis of 8 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI Lower	95% CI Upper	z	P value
Buraczynska K	1.705	0.878	3.311	1.577	0.115
Shu KH	1.045	0.418	2.609	0.093	0.926
Spriewald BM	1.266	0.593	2.702	0.609	0.543
Manchanda PK	1.501	0.784	2.872	1.225	0.220
Thibaudin D	1.706	0.981	2.967	1.891	0.059
Buraczynska M	1.771	1.174	2.672	2.726	0.006
Ranganath P	1.788	1.287	2.484	3.461	0.001
Bloudickov S	1.560	1.015	2.396	2.029	0.042

**TNF $\alpha$  -238G/A (db SNP ID rs361525) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G**

**metacum odTNF stdTNF, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform**



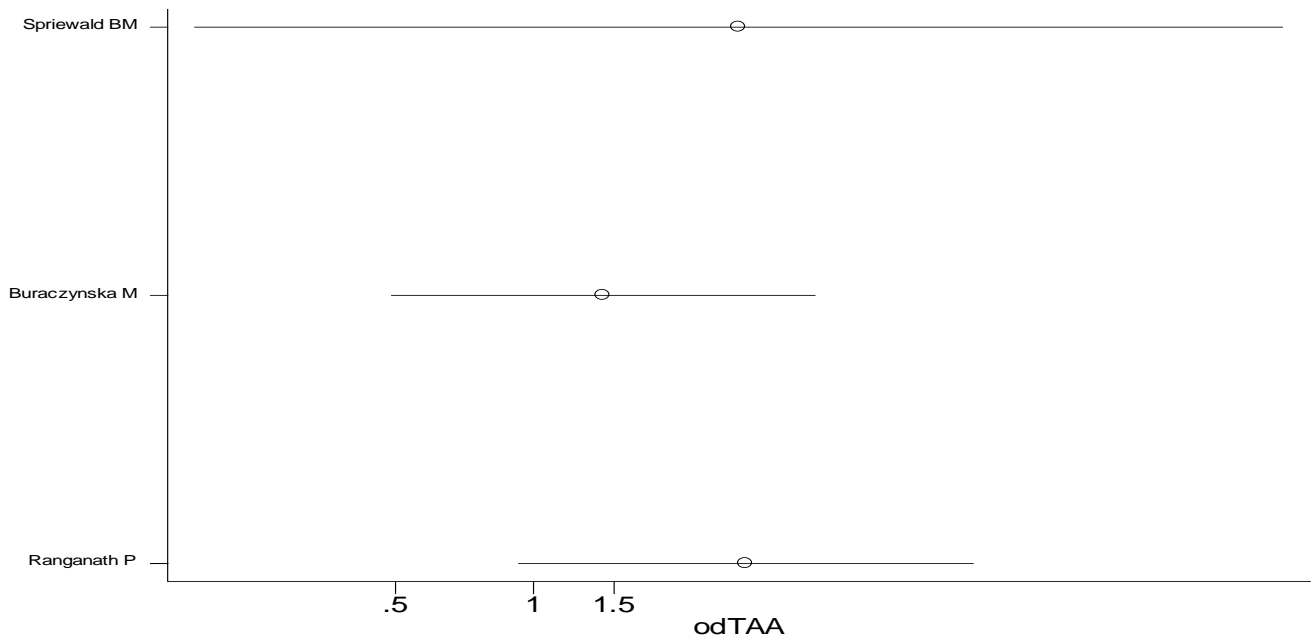
**Εικόνα 75. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G**

**Πίνακας 49. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G**

Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies (exponential form)					
	Cumulative	95% CI			
Trial	estimate	Lower	Upper	z	P value
Spriewald BM	4.603	1.255	16.881	2.303	0.021
Buraczynska M	1.838	0.400	8.455	0.782	0.434
Ranganath P	1.569	0.869	2.831	1.494	0.135

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

➤ `metacum odTAA stdTAA, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform`



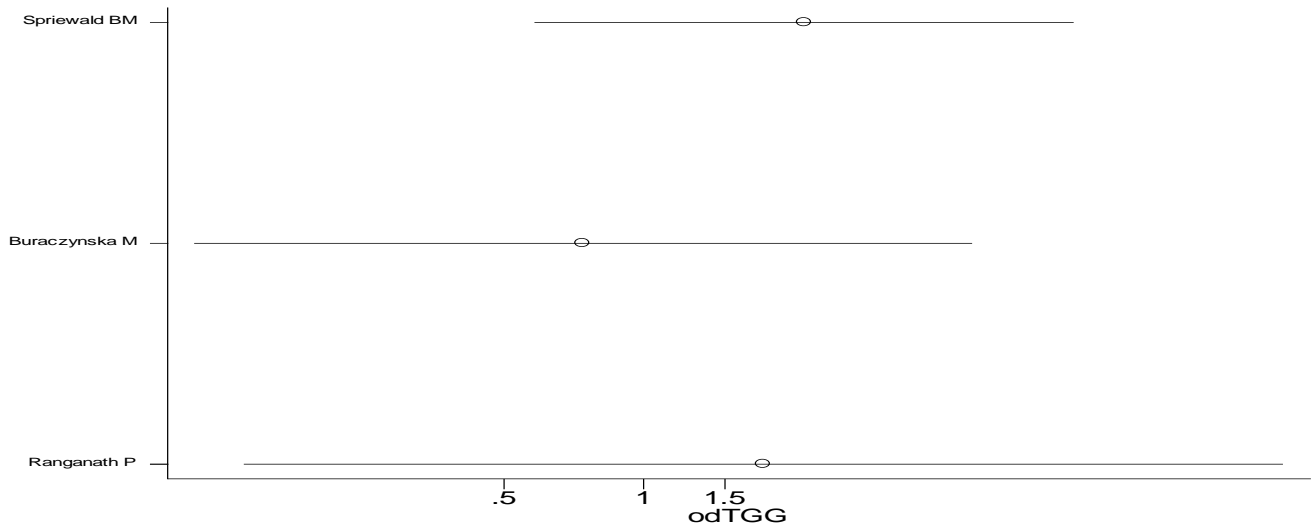
Εικόνα 76. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metacum` της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

Πίνακας 50. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής `meacum` της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

Cumulative random-effects meta-analysis of 3studies (exponential form)					
Cumulative	95% CI				
Trial	estimate	Lower	Upper	z	P value
Spriewald BM	2.815	0.182	43.489	0.741	0.459
Buraczynska M	1.424	0.490	4.137	0.650	0.516
Ranganath P	2.917	0.929	9.160	1.834	0.067

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metacum odTGG stdTGG, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



Εικόνα 77. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

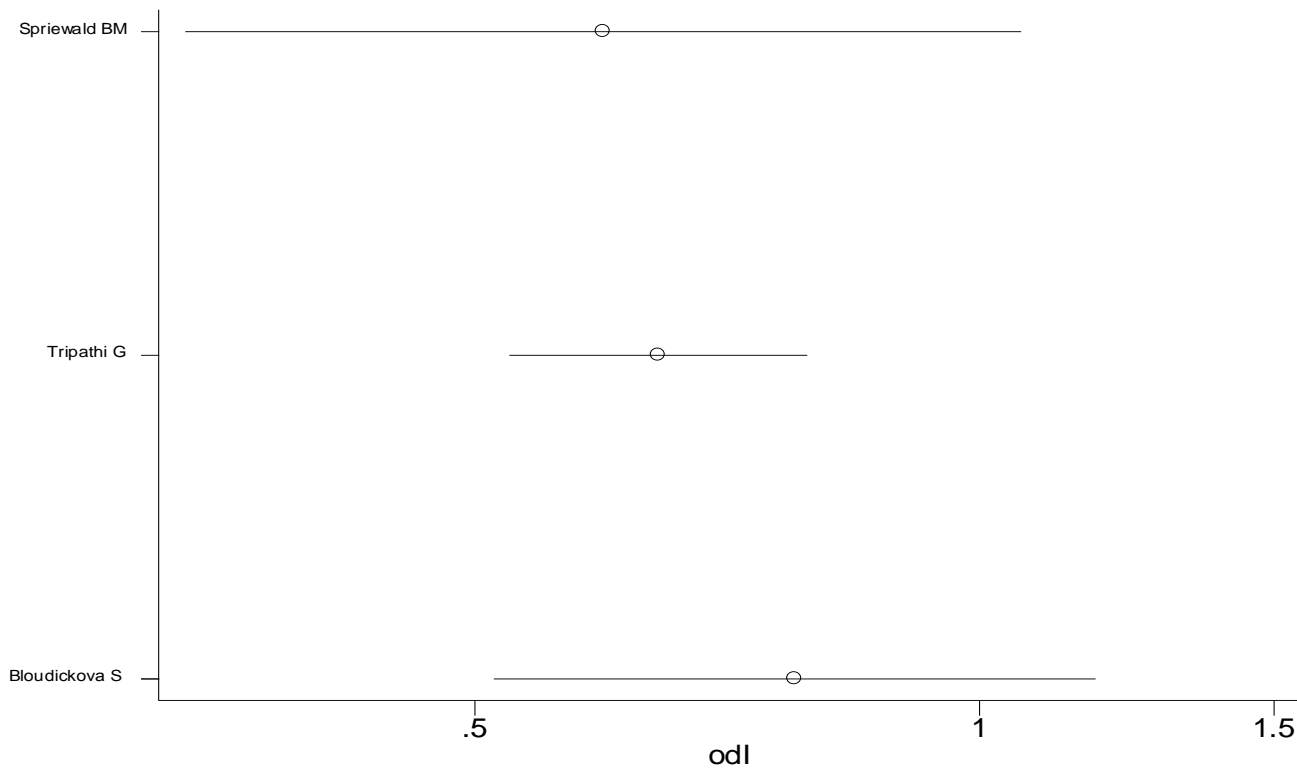
Πίνακας 51. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies (exponential form)						
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value	
		Lower	Upper			
Spriewald BM	2.231	0.585	8.510	1.175	0.240	
Buraczynska M	0.743	0.108	5.126	-0.302	0.763	
Ranganath P	1.822	0.138	24.069	0.455	0.649	

**INF $\gamma$  +T874A (db SNP ID rs2430561) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. T**

**metacum odI stdI, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform**



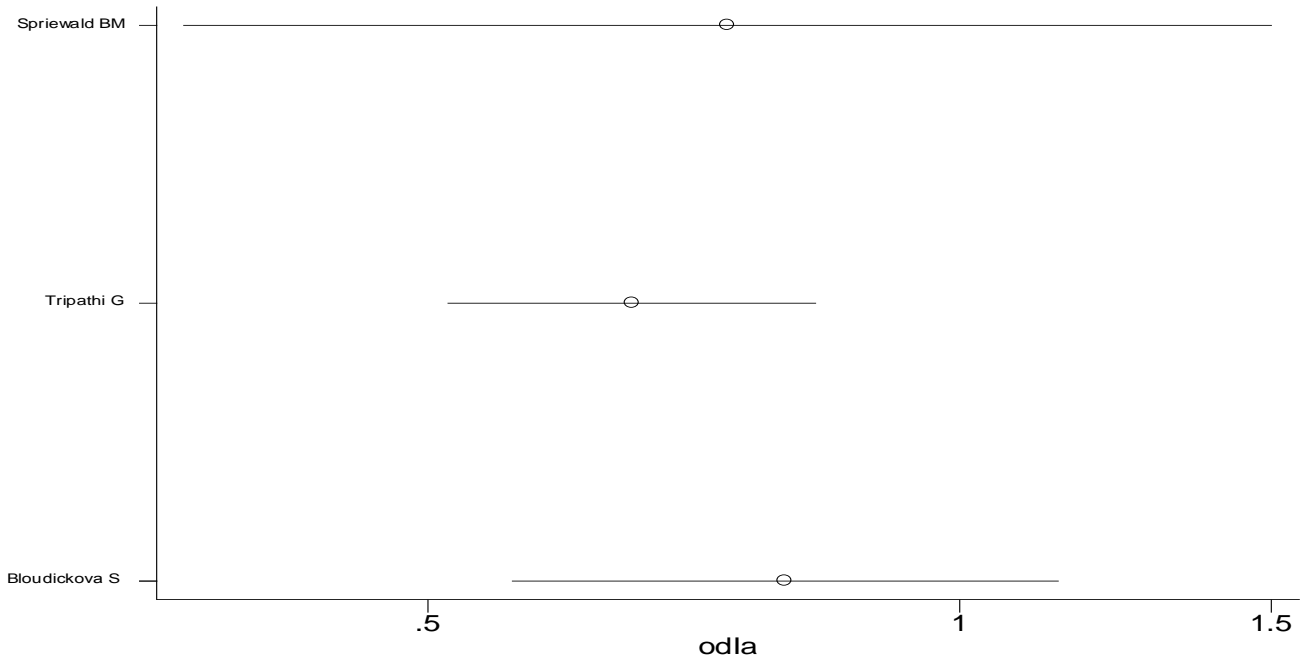
**Εικόνα 78.** Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INF $\gamma$  +T874A

**Πίνακας 52.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INF $\gamma$  +T874A

Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies (exponential form)					
Cumulative 95% CI					
Trial	estimate	Lower	Upper	z	P value
Spriewald BM	0.597	0.336	1.059	-1.763	0.078
Tripathi G	0.643	0.524	0.789	-4.227	0.000
Bloudickova S	0.776	0.514	1.173	-1.201	0.230

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. TA+TT

metacum odIa stdIa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



Εικόνα 79. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum ης σύγκρισης γονοτύπων AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

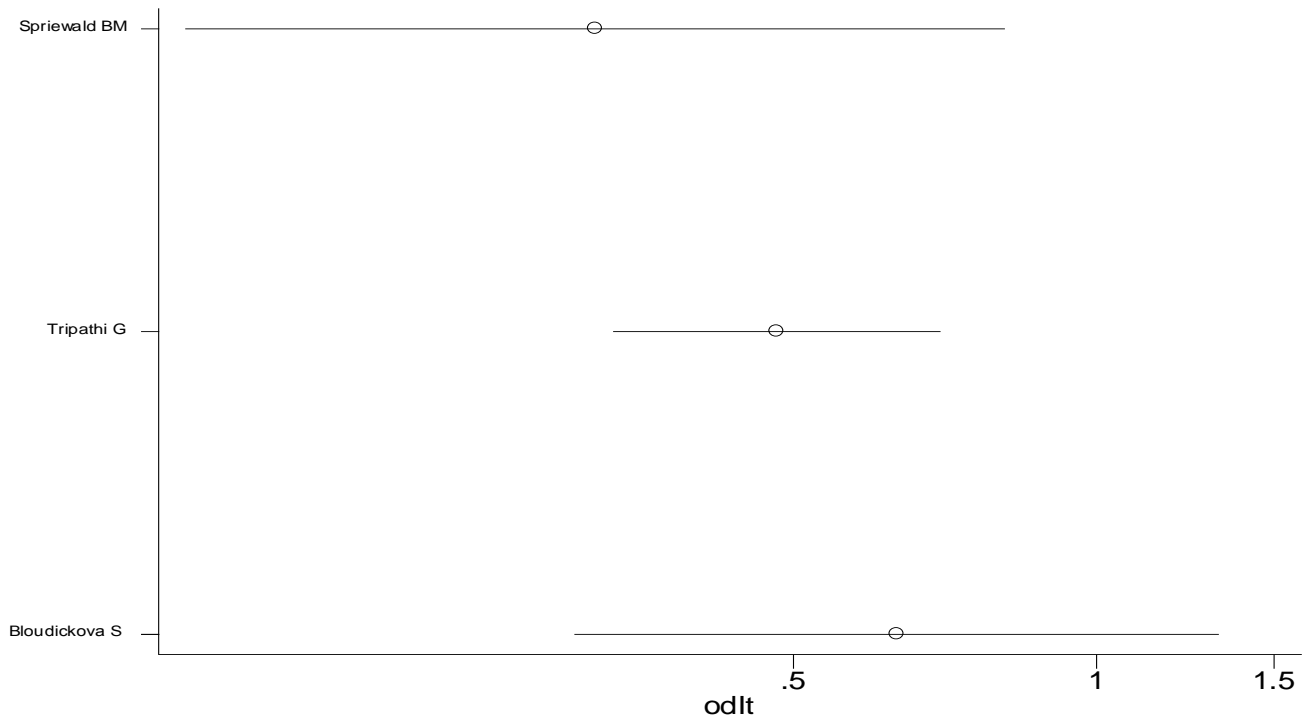
Πίνακας 53. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Spriewald BM	0.739	0.364	1.502	-0.835	0.404
Tripathi G	0.653	0.513	0.830	-3.487	0.000
Bloudickova S	0.797	0.558	1.138	-1.249	0.212



❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+TA vs. TT

metacum odIt stdIt, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(auth) eform



Εικόνα 80. Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A

Πίνακας 54. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meacum της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A

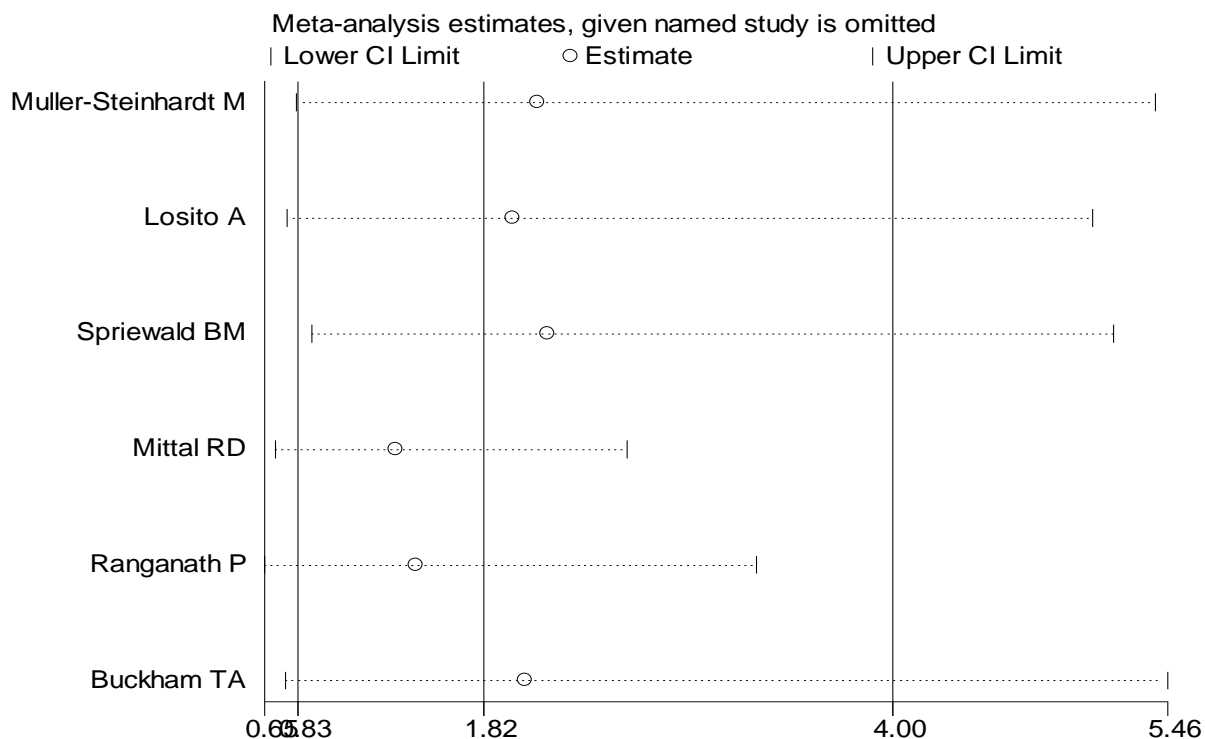
Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies(exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Spriewald BM	0.318	0.125	0.812	-2.397	0.017
Tripathi G	0.482	0.332	0.701	-3.825	0.000
Bloudickova S	0.634	0.304	1.322	-1.216	0.224

## E. ΜΕΡΟΣ - ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

### IL6 -G174C (db SNP ID rs1800795) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

#### ❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ C vs. G

metainf odall stdall,random eform label(namevar=author)

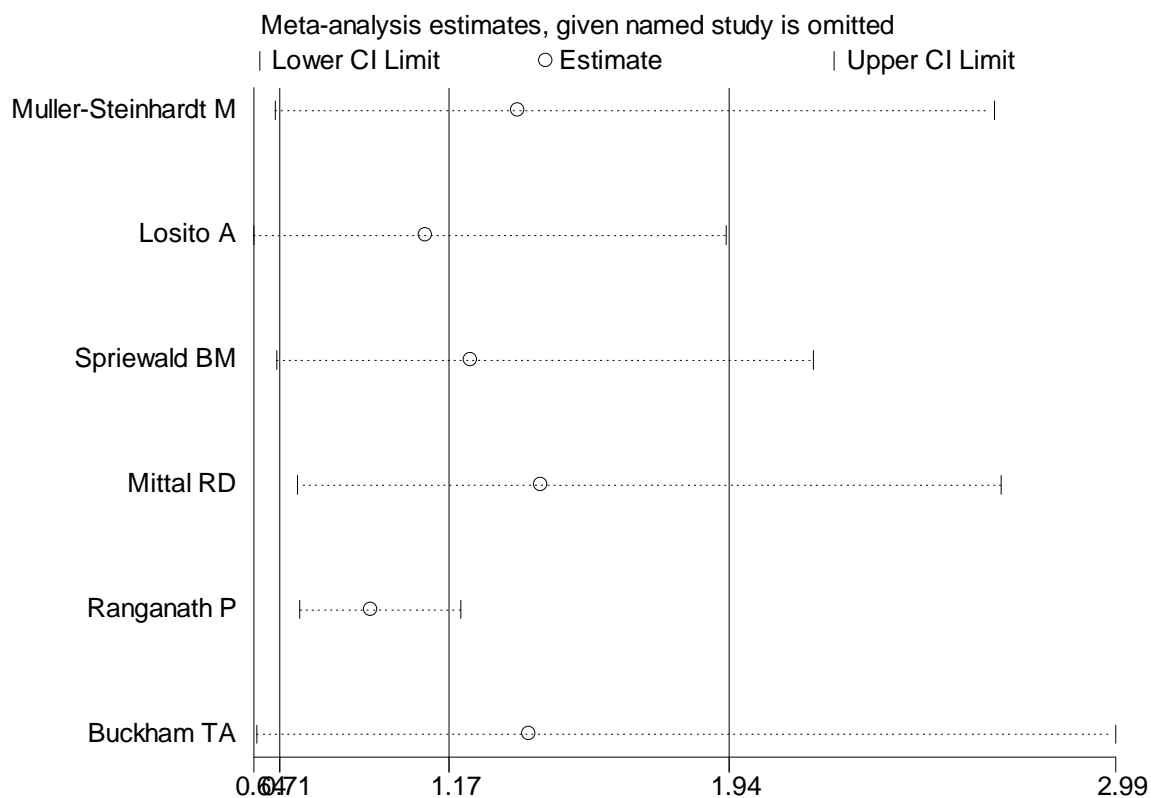


Εικόνα 81. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 -G174C

Πίνακας 55. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (C vs. G) της IL6 -G174C

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Muller-Steinhardt M	2.1092567	.82455111	5.3956189
Losito A	1.978206	.7733115	5.0604439
Spriewald BM	2.1627495	.90411484	5.173553
Mittal RD	1.3552936	.71099836	2.5834386
Ranganath P	1.4629633	.65374601	3.2738433
Buckham TA	2.0451107	.76571119	5.462214
Combined	1.8227561	.8312782	3.9967844

**metainf odcc stdcc,random eform label(namevar=author)**



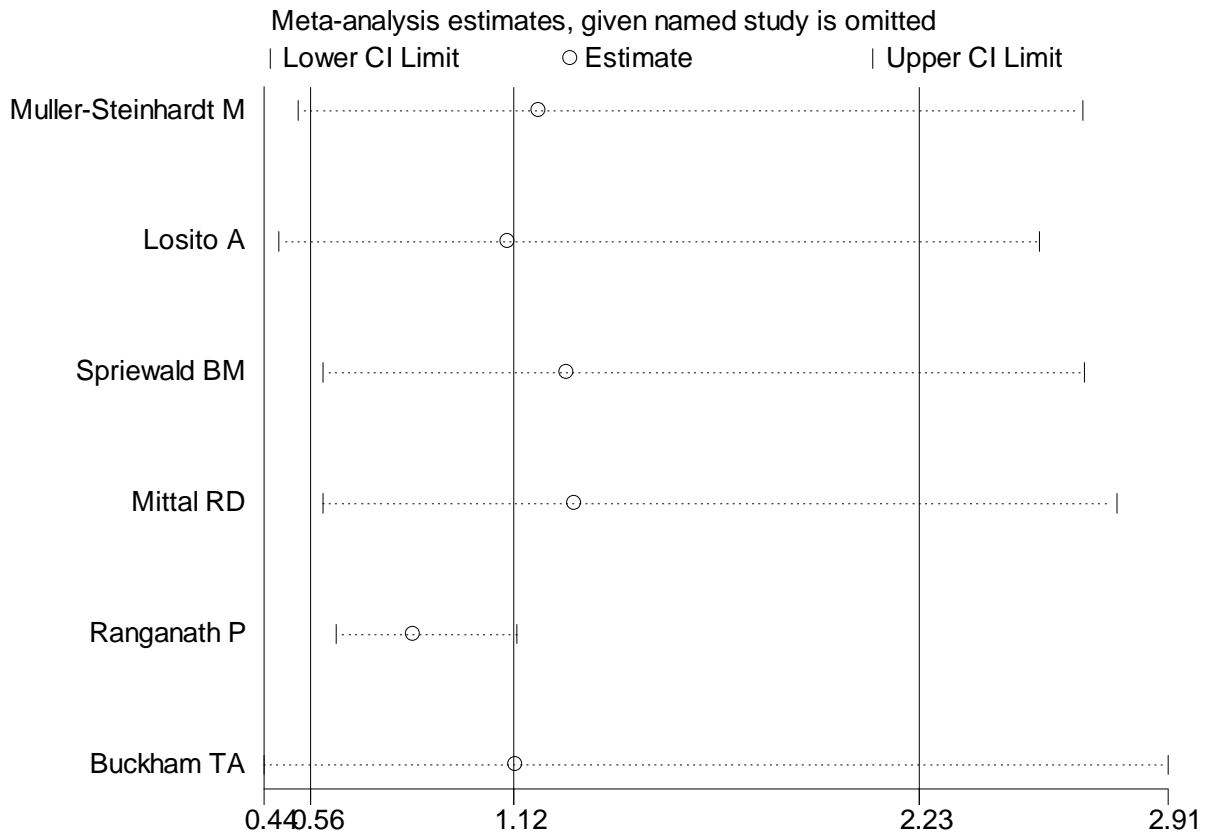
**Εικόνα 82.** Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metainf` της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

**Πίνακας 56.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής `metainf` της σύγκρισης γονοτύπων (CC vs. GC+GG) της IL6 -G174C

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Muller-Steinhardt M	1.3608515	.6963225    2.6595676
Losito A	1.1086416	.6374867    1.9280188
Spriewald BM	1.2322515	.700966    2.1662161
Mittal RD	1.423057	.75592077    2.6789727
Ranganath P	.958902	.763973    1.2035675
Buckham TA	1.3909671	.64671856    2.9917023
Combined	1.1716673	.70944193    1.9350481

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ CC+GC vs. GG

metainf odgg stdgg,random eform label(namevar=author)



Εικόνα 83. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

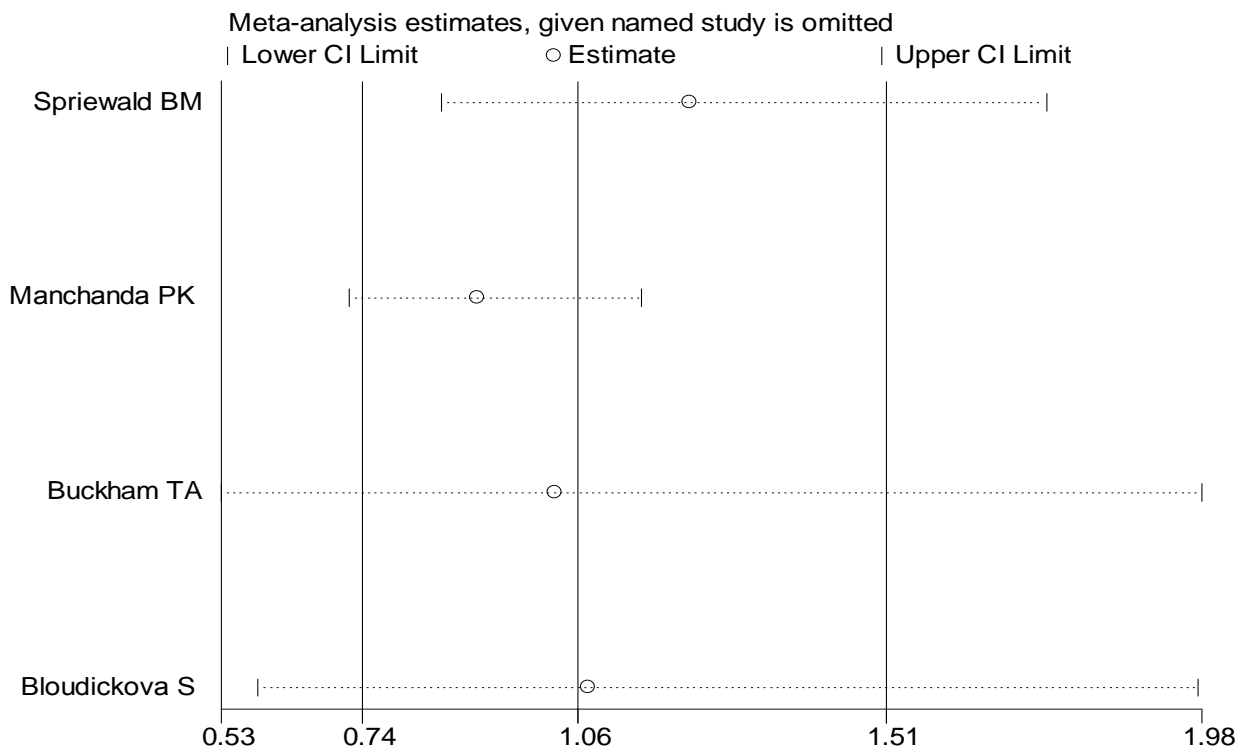
Πίνακας 57. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (CC+GC vs GG) της IL6 -G174C

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Muller-Steinhardt M	1.1907943	.5295195	2.6778829
Losito A	1.105836	.47795931	2.5585303
Spriewald BM	1.2659899	.5975408	2.6822109
Mittal RD	1.2873486	.59802175	2.7712481
Ranganath P	.84593964	.63461047	1.1276426
Buckham TA	1.1271627	.4365162	2.9105351
Combined	1.1208964	.56357381	2.2293595

**IL10 –G1082A (db SNP ID rs1800896) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G**

**metainf                    odv                    stdv,random                    eform                    label(namevar=author)**



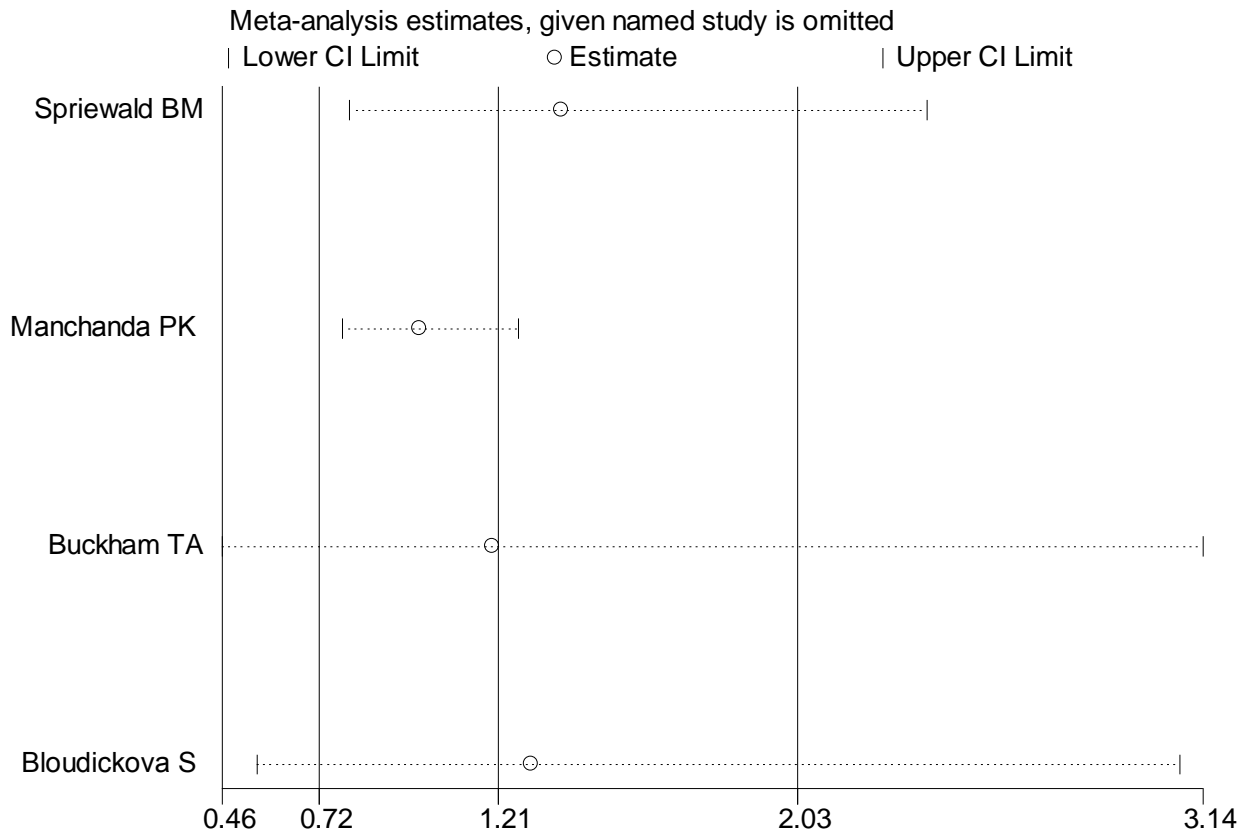
**Εικόνα 84.** Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή *metainf* της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

**Πίνακας 58.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής *metainf* της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της IL10 –G1082A

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Spriewald BM	1.2229493	.85454303	1.750181
Manchanda PK	.90891421	.71797138	1.150638
Buckham TA	1.0230521	.52878374	1.9793265
Bloudickova S	1.0730307	.58326209	1.9740609
Combined	1.0562961	.73787805	1.5121217

**❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG**

`metainf oda stda,random eform label(namevar=author)`



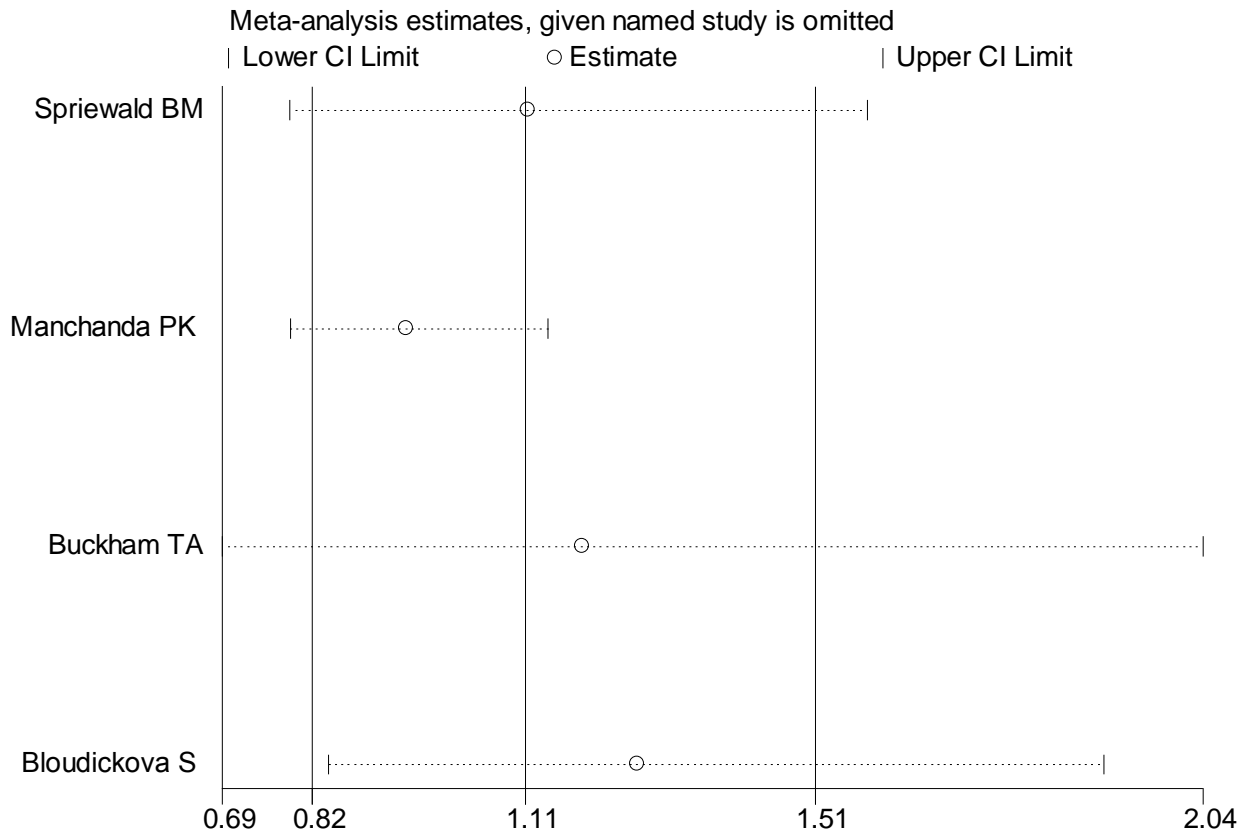
Εικόνα 85. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metainf` της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10-G1082A

Πίνακας 59. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής `metainf` της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της IL10-G1082A

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Spriewald BM	1.3610352	.77239639 2.3982723
Manchanda PK	.95936942	.72960919 1.2614831
Buckham TA	1.1631614	.42828044 3.1590149
Bloudickova S	1.3028798	.55187231 3.0758848
Combined	1.186094	.69549932 2.0227468

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs GG

metainf odg stdg,random eform label(namevar=author)



Εικόνα 86. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 –G1082A

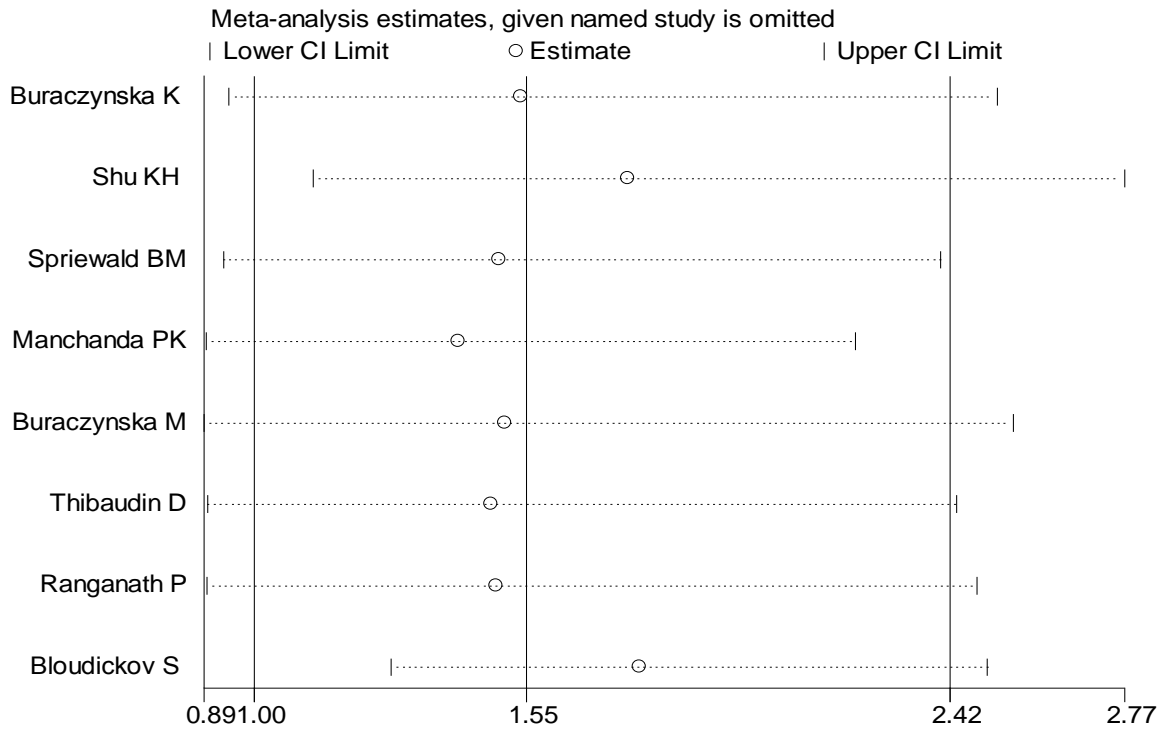
Πίνακας 60. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της IL10 –G1082A

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Spriewald BM	1.137344	.82551801 1.5669571
Manchanda PK	.97984958	.81306118 1.1808524
Buckham TA	1.2236869	.75496525 1.9834152
Bloudickova S	1.2651359	.83936846 1.9068725
Combined	1.1297469	.85459853 1.4934828

TNF $\alpha$  –G308A (db SNP ID rs1800692) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G

**metainf odT stdT,random eform label(namevar=author)**



**Εικόνα 87.** Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metainf` της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNFα – G308A

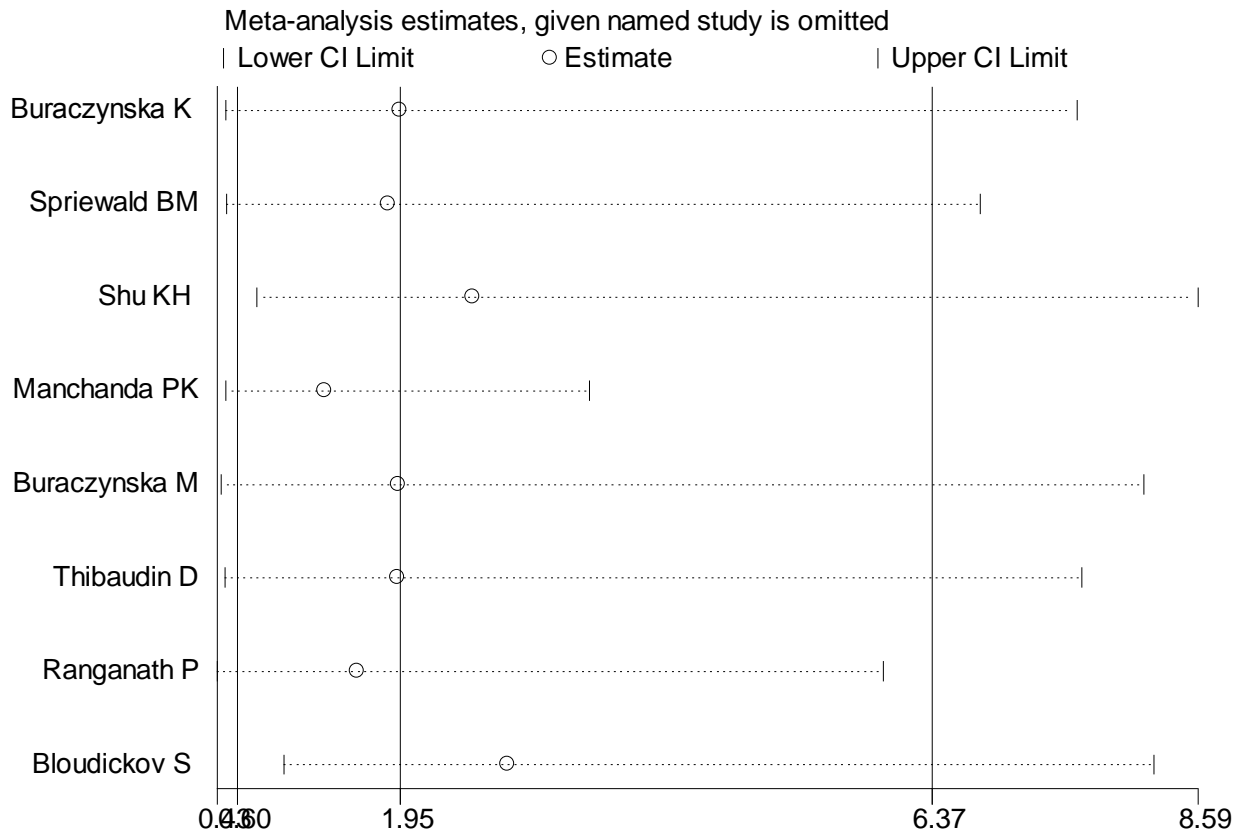
**Πίνακας 61.** Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής `metainf` της σύγκρισης αλληλόμορφων (G vs. A) της TNFα –G308A

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Buraczynska K	1.5409907	.94483292	2.5133038
Shu KH	1.7598113	1.1167198	2.7732434
Spriewald BM	1.4964607	.93392956	2.3978195
Manchanda PK	1.4134045	.89850515	2.2233732
Buraczynska M	1.508286	.89339018	2.5463977
Thibaudin D	1.4803602	.90200764	2.4295428
Ranganath P	1.4915612	.90015668	2.4715192
Bloudickov S	1.7833993	1.2757436	2.4930661
<b>Combined</b>	<b>1.5523703</b>	<b>.99704874</b>	<b>2.4169868</b>



❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metainf odTa stdTa,random eform label(namevar=author)



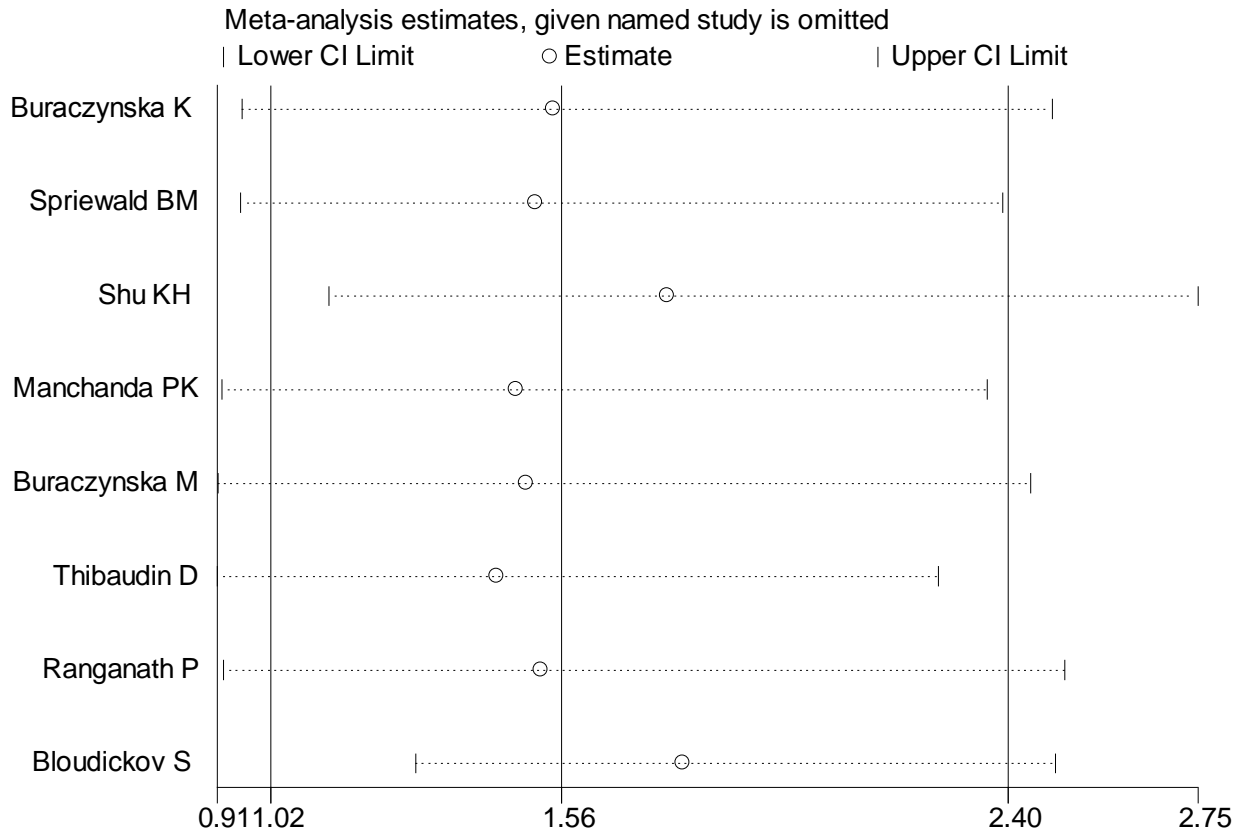
Εικόνα 88. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα-G308A

Πίνακας 62. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNFα-G308A

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Buraczynska K	1.9501631	.50142688	7.5846281
Spriewald BM	1.8537341	.50739038	6.7725573
Shu KH	2.5585167	.76217109	8.5886326
Manchanda PK	1.3294505	.50085419	3.5288489
Buraczynska M	1.9401499	.46264941	8.1361427
Thibaudin D	1.9365034	.49220428	7.6188803
Ranganath P	1.5997429	.42855331	5.9716663
Bloudickov S	2.8469999	.98633152	8.2177324
Combined	1.9531598	.59858583	6.373076

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metainf odTg stdTg,random eform label(namevar=author)



Εικόνα 89. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNFα-G308A

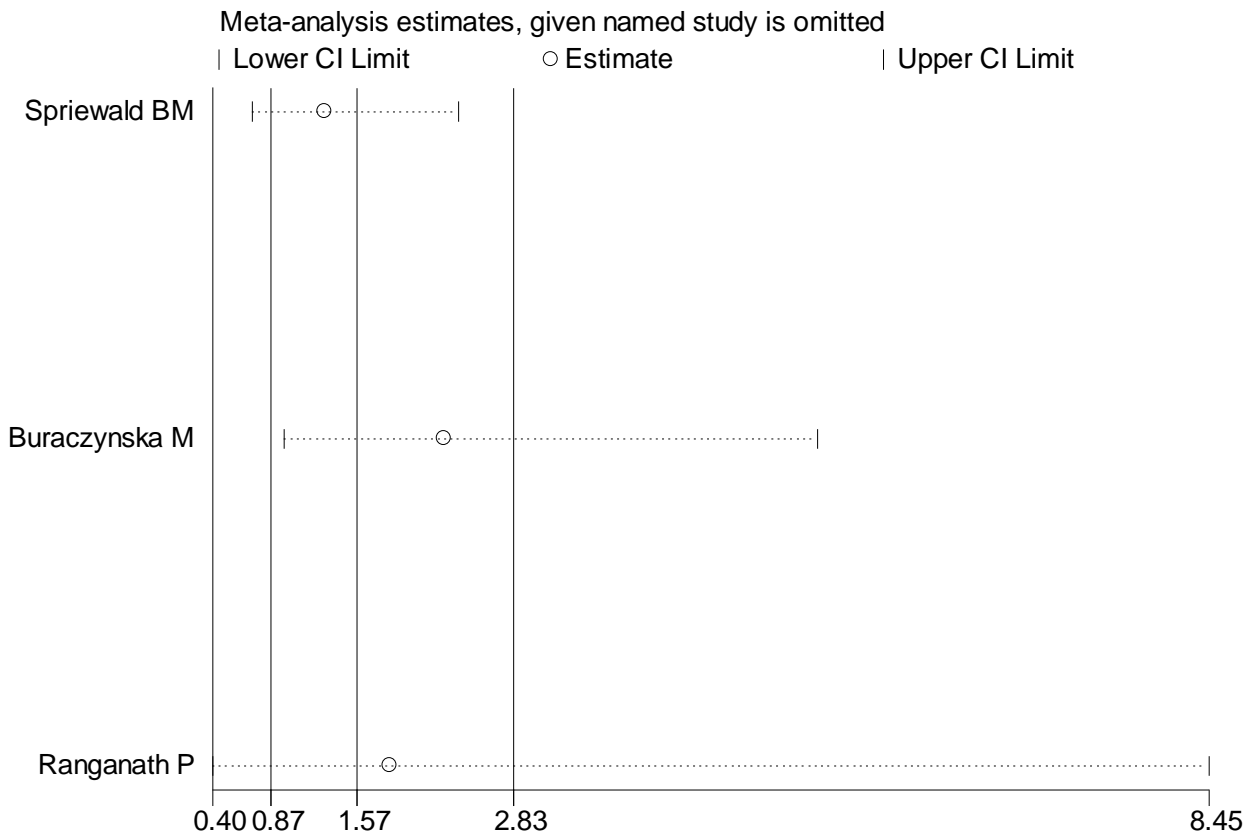
Πίνακας 63. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNFα-G308A

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Buraczynska K	1.544149	.96206301 2.47842
Spriewald BM	1.512138	.95884186 2.3847125
Shu KH	1.7579982	1.123446 2.7509625
Manchanda PK	1.4746475	.92298746 2.3560293
Buraczynska M	1.4940933	.9157747 2.4376245
Thibaudin D	1.4392565	.91445726 2.2652338
Ranganath P	1.52201	.92612755 2.501291
Bloudickov S	1.7877458	1.2865235 2.4842415
Combined	1.5596188	1.0152831 2.3957957

TNF $\alpha$  -238G/A (db SNP ID rs361525) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. G

metainf odTNF stdTNF,random eform label(namevar=author)



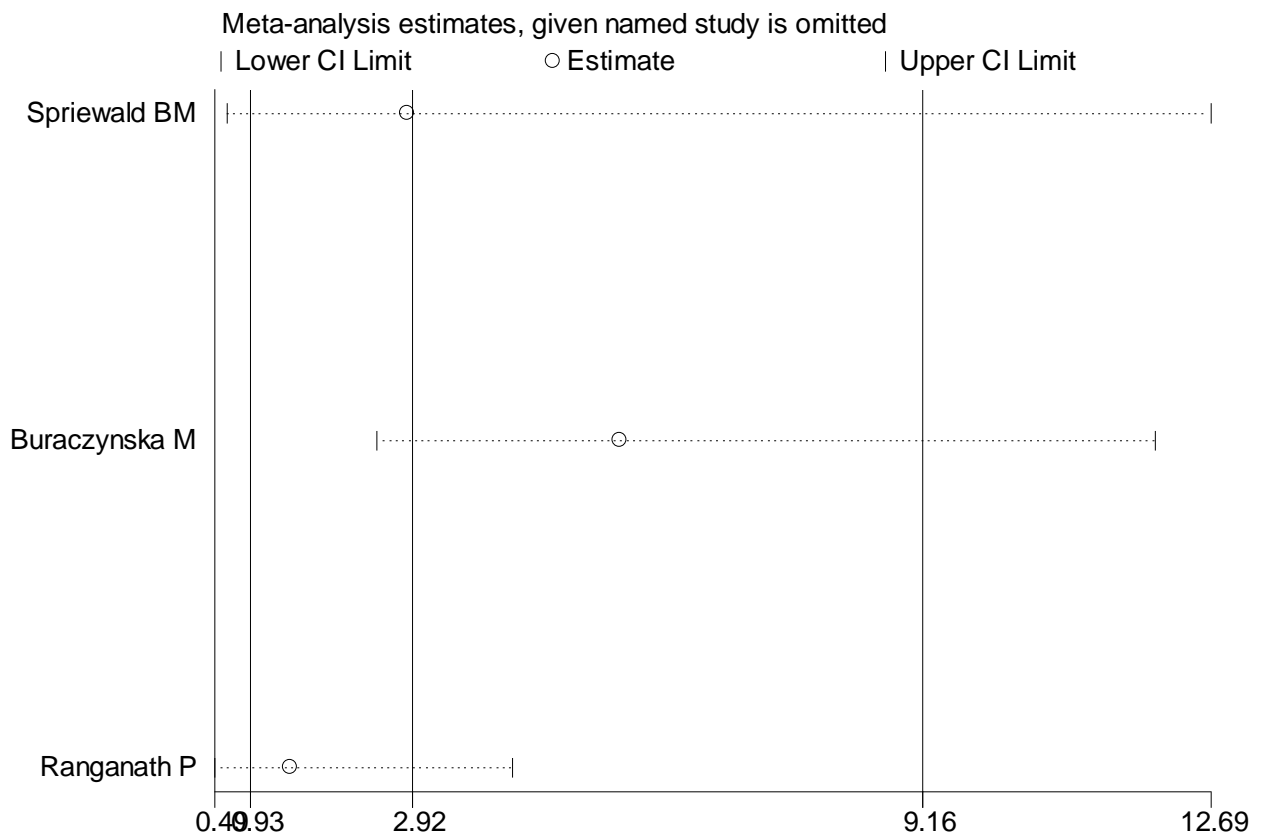
Εικόνα 90. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G

Πίνακας 64. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. G) της TNF -G238G

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Spriewald BM	1.3113166	.72114354	2.3844786
Buraczynska M	2.2752442	.97924089	5.2864795
Ranganath P	1.8380967	.39960068	8.4549398
Combined	1.5686596	.86910586	2.8312926

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. GA+GG

metainf odTAA stdTAA,random eform label(namevar=author)



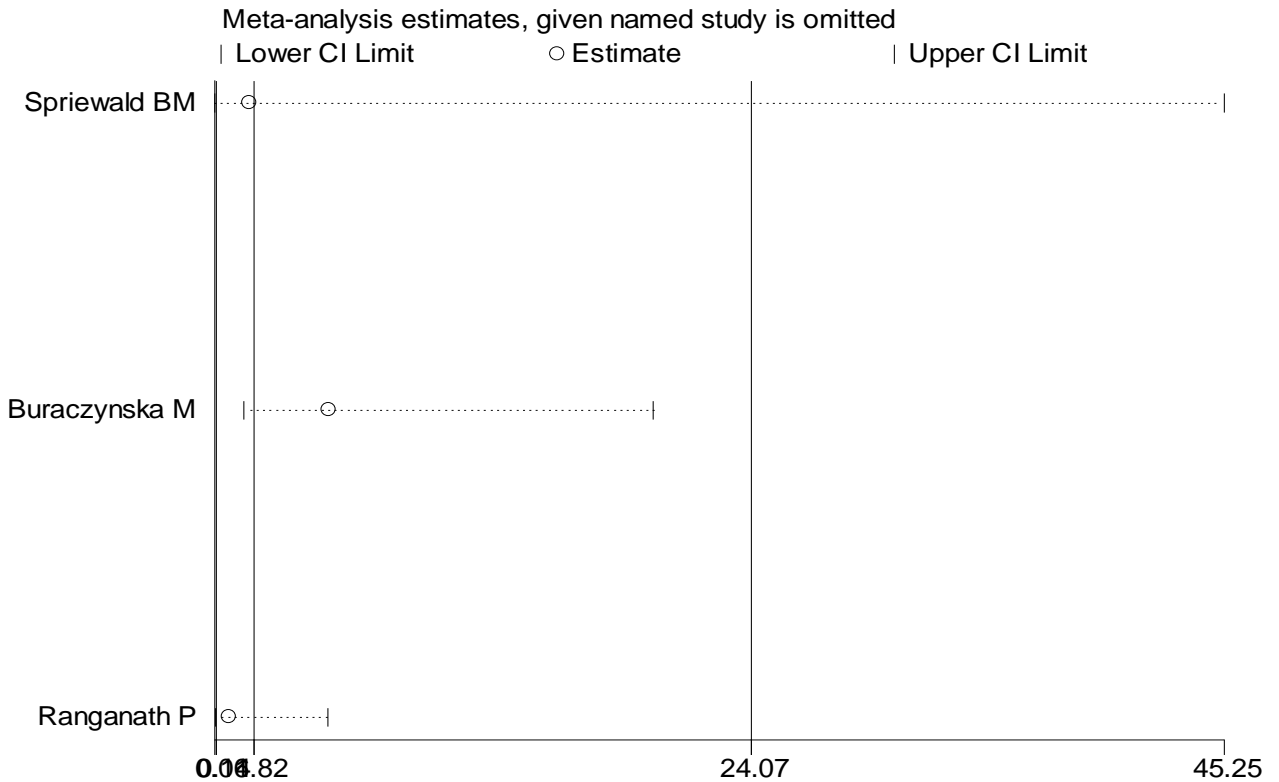
Εικόνα 91. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

Πίνακας 65. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. GA+GG) της TNF -G238G

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Spriewald BM	2.8591163	.64419091	12.689633
Buraczynska M	5.455112	2.4778571	12.009671
Ranganath P	1.4241041	.49025041	4.1368093
Combined	2.9169611	.92885711	9.1603561

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+GA vs. GG

metaninf odTGG stdTGG,random eform label(namevar=author)



Εικόνα 92. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metaninf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

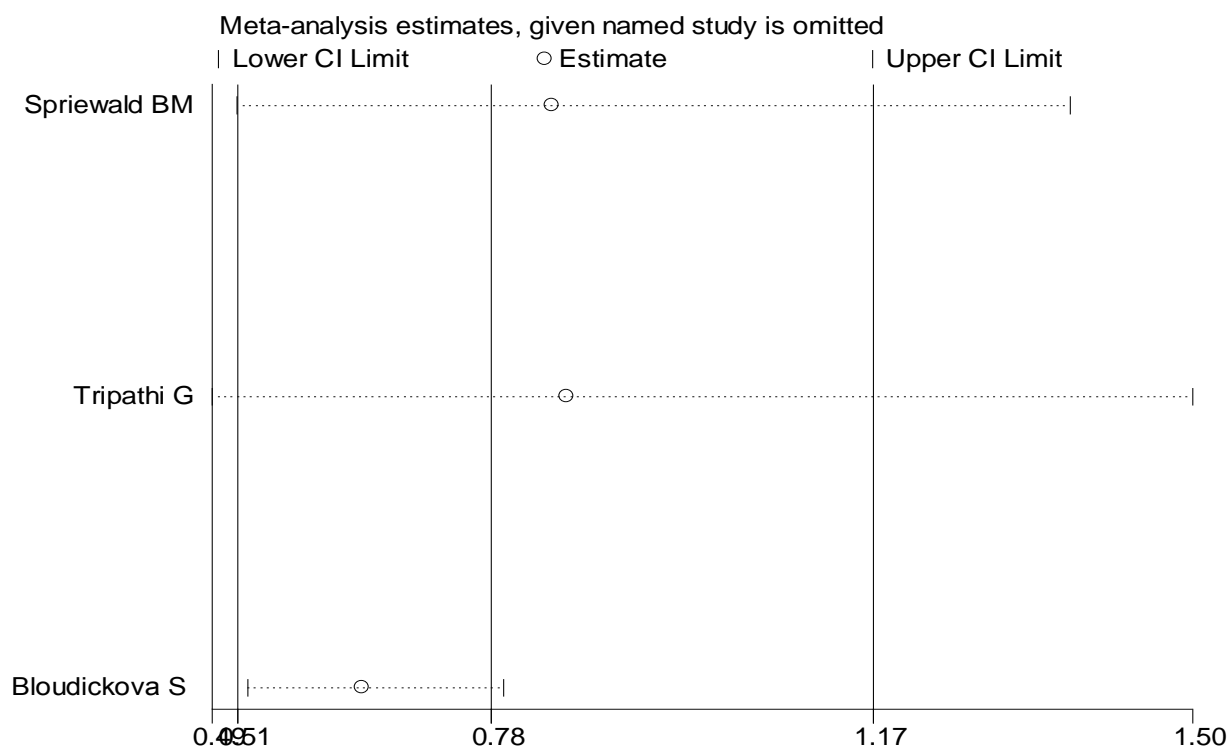
Πίνακας 66. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metaninf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+GA vs. GG) της TNF -G238G

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Spriewald BM	1.6590816	.06082474	45.253815
Buraczynska M	5.2157159	1.3806084	19.70413
Ranganath P	.74290568	.10767377	5.1257501
Combined	1.8215408	.13785139	24.069478

**INF $\gamma$  +T874A (db SNP ID rs2430561) ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ**

**❖ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ A vs. T**

**metainf odI stdI,random eform label(namevar=author)**



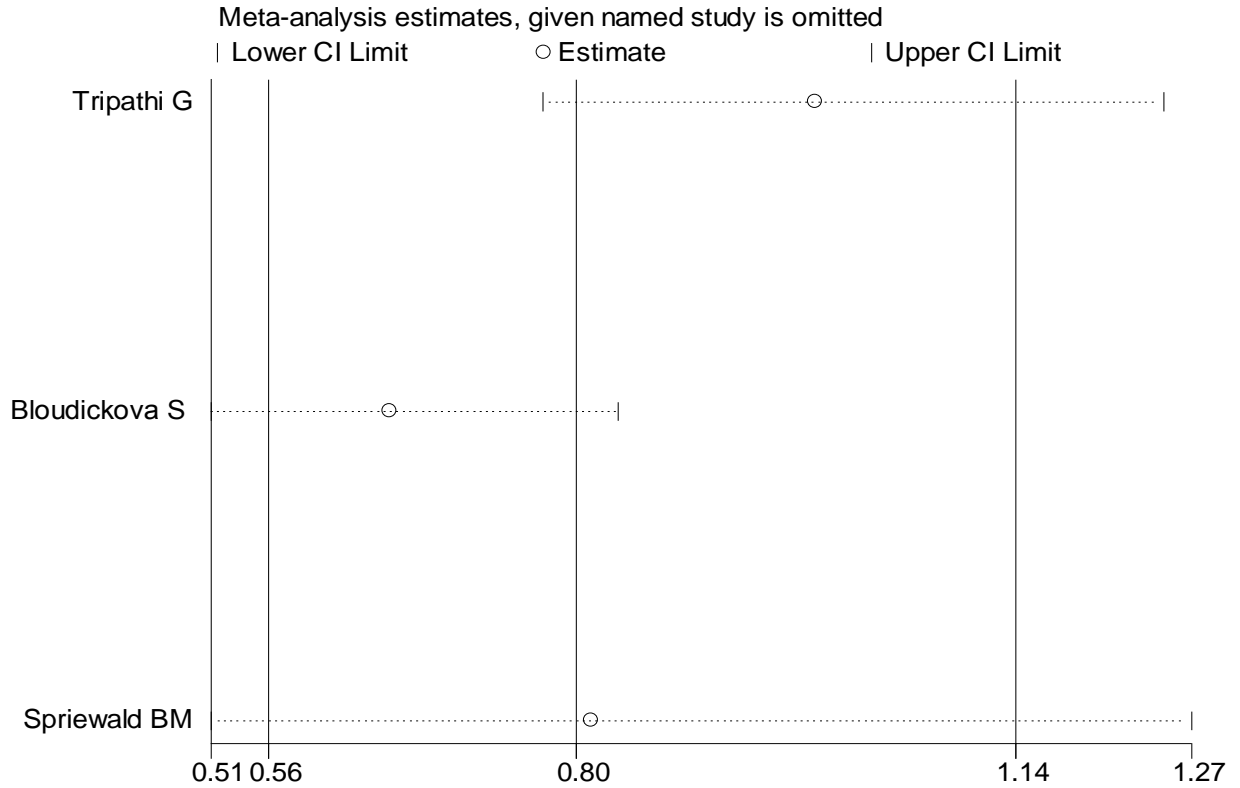
**Εικόνα 93. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INF $\gamma$  +T874A**

**Πίνακας 67. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης αλληλόμορφων (A vs. T) της INF $\gamma$  +T874A**

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Spriewald BM	.8403582	.51273859	1.3773137
Tripathi G	.85590577	.48682764	1.5047928
Bloudickova S	.64326739	.52425629	.78929508
Combined	.77630314	.51356076	1.1734669

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA vs. TA+TT

metainf odIa stdIa,random eform label(namevar=author)



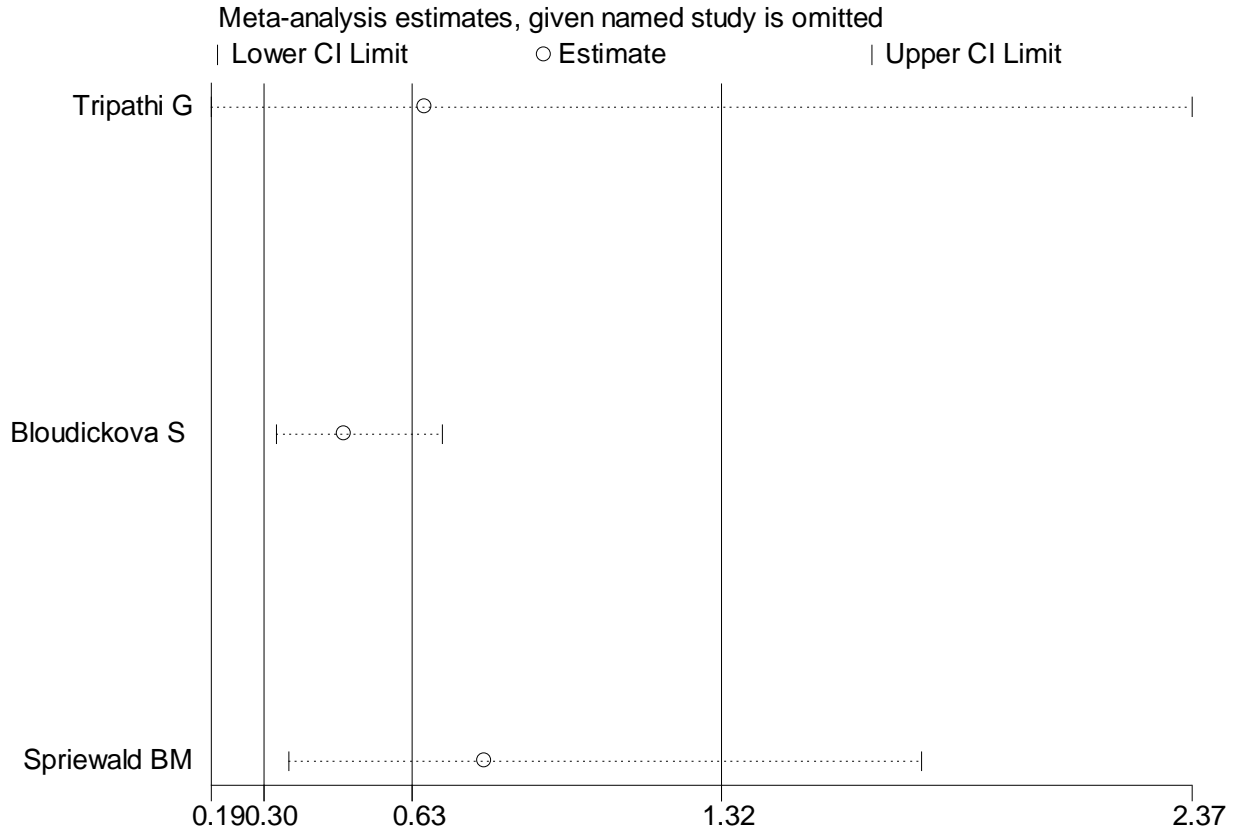
Εικόνα 94. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

Πίνακας 68. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metainf της σύγκρισης γονοτύπων (AA vs. TA+TT) της INFγ +T874A

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Tripathi G	.98312622	.77133429	1.2530718
Bloudickova S	.65263605	.51344246	.82956493
Spriewald BM	.80937666	.51383954	1.2748933
Combined	.79682068	.55793603	1.1379856

❖ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ AA+TA vs. TT

metaninf odIt stdIt,random eform label(namevar=author)



Εικόνα 95. Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metaninf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A

Πίνακας 69. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metaninf της σύγκρισης γονοτύπων (AA+TA vs. TT) της INFγ +T874A

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Tripathi G	.6629737	.18551524	2.3692617
Bloudickova S	.4820722	.33168879	.70063746
Spriewald BM	.79519051	.35793608	1.7665945
Combined	.63354633	.3035436	1.3223173