



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΑΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**Πολυμορφισμοί του γονιδίου της παραοξονάσης
και η συσχέτιση τους με την υπέρταση.**

Μαγδαληνή Καραθανάση

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Επιβλέπων**

Παναγιώτα Κοντού - Παντελής Μπάγκος

Λαμία, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF SCIENCE

**INFORMATICS AND COMPUTATIONAL
BIOMEDICINE**

**Polymorphisms of the Paraoxonase Gene and their
correlation with Hypertension**

MAGDALINI KARATHANASI

Master thesis

PANAGIOTA KONTOY-BAGOS PANTELIS

Lamia

2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ**

«ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»

**Πολυμορφισμοί του γονιδίου της παραοξονάσης και η
συσχέτιση τους με την υπέρταση.**

ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗ ΜΑΓΔΑΛΗΝΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων/σα

Παναγιώτα Κοντού - Παντελής Μπάγκος

Λαμία 2021

«Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης»

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο [«τίτλος εργασίας»] αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Ημερομηνία

Υπογραφή

Πολυμορφισμοί του γονιδίου της παραοξονάσης και η συσχέτιση τους με την υπέρταση.

Μαγδαληνή Καραθανάση

Τριμελής Επιτροπή:

Ονοματεπώνυμο, Κοντού Παναγιώτα

Ονοματεπώνυμο, Μπάγκος Παντελής

Ονοματεπώνυμο, Μπράλιου Γεωργία

Επιστημονικός Σύμβουλος:

Κοντού Παναγιώτα

ABSTRACT

As Hypertension we characterize the increase of blood pressure, a modified factor that might cause cardiovascular disease. Our aim is to investigate the role that the polymorphism of a gene of paraoxonase PON1 (Q192R,L55M) plays in the cause of hypertension. The procedure followed was a meta-analysis, which is a study based on statistics that combines the results of many other scientific research. The study was on 4550 healthy people and 4475 patients and there was an association between the polymorphism of PON1 Q192R and hypertension. The disease is inherited through the polymorphism in a recessive way, as we compare the genotype (Q vs R) that is more significant. The phenomenon of Proteus is appeared, something that reveals the association might be overrated due to the initial research. Also, it is observed a great heterogeneity among the studies, but the results are proved reliable, as it is used the model of random cases. On the other hand, there wasn't a significant correlation with the polymorphism of PON1 L55M.

Keywords: PON1, polymorphism, hypertension, meta-analysis, Q192R,L55M

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Υπέρταση (Hypertension) είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ένας τροποποιημένος παράγοντας κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Σκοπός μας να ερευνήσουμε τον ρόλο του πολυμορφισμού του γονιδίου της παραοξονάσης PON1 (Q192R,L55M) στην εμφάνιση της υπέρτασης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η μετα-ανάλυση η οποία είναι μια στατιστική ανάλυση που συνδυάζει τα αποτελέσματα πολλών επιστημονικών μελετών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 4550 υγιείς και 4475 ασθενείς. Συσχέτιση υπήρξε στον πολυμορφισμό PON1 Q192R με την υπέρταση. Η ασθένεια κληρονομείται μέσω του πολυμορφισμού με υπολειπόμενο τρόπο δηλαδή η σύγκριση του γονοτύπου (Q vs R) το οποίο έχει μεγαλύτερη βαρύτητα. Παρουσιάστηκε το φαινόμενο του Πρωτέα που μας δείχνει ότι η συσχέτιση ίσως είναι υπερεκτιμημένη λόγω της αρχικής μελέτης. Επίσης παρατηρούνται μεγάλες τιμές ετερογένειας μεταξύ των μελετών αλλά συνυπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και τα αποτελέσματα αποδείχθηκαν αξιόπιστα. Αντιθέτως στον πολυμορφισμό PON1 L55M δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση .

Λέξεις κλειδιά: PON1 (polymorphism), υπέρταση , μετα-ανάλυση, Q192R,L55M.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εργασία αυτή οδηγούμε στην ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογή στη Βιοϊατρική κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2020-2021 υπό την επίβλεψη του κου. Μπάγκου Παντελή. Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποτελεί την πρώτη μου και ουσιαστική επαφή με τον τομέα της έρευνας. Αισθάνομαι ευγνώμων προς τον Καθηγητή κο. Μπάγκο που μου ανέθεσε το θέμα της διπλωματικής και που μου δόθηκε η ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί του. Η συμβολή του καθώς και της Δρ. Παναγιώτας Κοντού ήταν συνεχής δίνοντας μου την ευκαιρία να κατανοήσω και να αγαπήσω τον τομέα της Βιοπληροφορικής και ιδιαίτερα το ερευνητικό κομμάτι της. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την βοήθεια τους και την κατανόηση τους σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα

ABSTRACT.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	11
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	12
1.3.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	12
1.4 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	13
1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	14
1.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	15
1.7 ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΙΩΘΕΙ Η ΠΙΕΣΗ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ;	15
1.8 ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ.....	16
1.8.1 ΡΟΝ1 (ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ).....	16
1.8.2 Q192R ΚΑΙ L55M	16
1.9 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	17
1.9.1 ΒΑΣΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	17
1.9.2 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	19
2.1 ΣΥΛΛΟΓΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	20
2.2 ΤΟ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΣΤΑΤΑ	21
2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	22
2.3.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (FIXED-EFFECT MODEL).....	22
2.3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ RANDOM-EFFECT MODEL	23
2.4 ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (EFFECT SIZE).....	25
2.5 ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Σ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (UNIVARIATE META-ANALYSIS)	28
2.6 ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (BIVARIATE META-ANALYSIS)	30
2.7 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ.....	33

2.8 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	34
2.9 ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY-WEINBERG.....	36
2.10 ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	37
2.11 ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	41
3.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΡΟΝ 1 (Q192R)	42
3.2 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ ΡΟΝ1 (L55M).....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	63
5.1 ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ (Q192R).....	65
5.1.2 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ.....	78
5.2 ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ (L55M).....	85
5.2.1 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ	93
5.2.2 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ.....	100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το κυριότερο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, τόσο στις προηγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, που αφορά επιπλοκές από πολλά όργανα, όπως την καρδιά (στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια), τον εγκέφαλο (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, άνοια), τους νεφρούς (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), τα αγγεία (αγγειοπάθεια) και τα μάτια (αμφιβληστροειδοπάθεια) [1].

1.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ,της συστολικής (ΣΑΠ) ή και της διαστολικής (ΔΑΠ), σε επίπεδα ανώτερα από αυτά που χαρακτηρίζονται ως <φυσιολογικά> (ΣΑΠ/ΔΑΠ: 140/90 mmHg), μετά από αρκετές μετρήσεις και επισκέψεις στο ιατρείο, που χρονικά απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον μία εβδομάδα. Ο ορισμός της ΑΥ εμφανίζει μία αδυναμία, αφού ο καθορισμός των ορίων της φυσιολογικής ΑΠ είναι σχετικά αυθαίρετος και καθορίζεται μετά από μελέτη και αξιολόγηση πολυάριθμων επιδημιολογιών ερευνών σε μεγάλο αριθμό «υγιών» ατόμων.

Η αρτηριακή πίεση είναι ποσοτική παράμετρος με σχετικά κανονική κατανομή στον άνθρωπο και από επιδημιολογικές μελέτες δείχθηκε πως ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει θετική γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα της ΣΑΠ και ΔΑΠ, που αρχίζει από επίπεδα χαμηλότερα του αναφερόμενου φυσιολογικού ορίου και συγκεκριμένα από τα 115/75 mmHg. Από τα επίπεδα αυτά όπως έδειξαν οι μετά-αναλύσεις πολλών επιδημιολογικών μελετών, για κάθε άνοδο της ΣΑΠ κατά 20 mmHg ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια διπλασιάζεται.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία και η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης το 2007 δημοσίευσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόσληψη ,διάγνωση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης , που περιγράφεται η ταξινόμηση της ΑΠ ανάλογα με το επίπεδο της ΣΑΠ και ΔΑΠ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (σύμφωνα με τις οδηγίες των ESH-ESC-2007 και 2013).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)
ΙΔΑΝΙΚΗ	<120	<80
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	120-129	80-84
ΥΨΗΛΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	130-139	85-89
ΥΠΕΡΤΑΣΗ 1^{ου} ΒΑΘΜΟΥ	140-159	90-99
ΥΠΕΡΤΑΣΗ 2^{ου} ΒΑΘΜΟΥ	160-179	100-109
ΥΠΕΡΤΑΣΗ 3^{ου} ΒΑΘΜΟΥ	≥ 180	≥ 110
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	≥ 140	< 90

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στην Ελλάδα επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν την συχνότητα της υπέρτασης να κυμαίνεται ανάλογα με τα ποσοστά από 20-40%. Πάντως με δεδομένη την αύξηση της ΑΠ η συχνότητα της ΑΥ είναι αυξημένη στα άτομα ηλικίας >65 ετών με ποσοστό 50% και στα δυο φύλλα.

Στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό, παρά την εύκολη διάγνωση με της υπέρτασης (κλινική εξέταση, σφυγμομανόμετρα) και την χρήση αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων, μόνο ένα ποσοστό 40-70% έχει επίγνωση της υπέρτασης και μόνο το 30-55% αυτού υποβάλλεται σε θεραπεία και το 15-40% επιτυγχάνει ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης [2].

1.3.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η αρτηριακή πίεση ανάλογα με την αύξηση της συστολικής ή διαστολικής πίεσης χαρακτηρίζεται ως συστολική υπέρταση. Όταν η συστολική είναι αυξημένη και η διαστολική στα φυσιολογικά όρια τότε ονομάζεται συστολο-διαστολική υπέρταση, όταν η διαστολική είναι αυξημένη και η συστολική φυσιολογική τότε ονομάζεται διαστολική υπέρταση (σπάνια περίπτωση). Η τρίτη και τελευταία περίπτωση είναι να είναι και οι δύο αυξημένες τότε χαρακτηρίζεται από αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.

Η ΑΥ ανάλογα με την παθογένεια της χωρίζεται σε δυο μεγάλες κατηγορίες ,την ιδιοπαθής υπέρταση και την δευτεροπαθής

Ο όρος δευτεροπαθής υπέρταση χρησιμοποιείται σε ελάχιστες περιπτώσεις όπου η αιτία μπορεί να εξακριβωθεί εξαιτίας της αυξημένης πίεσης που είναι αποτέλεσμα κάποιου άλλου παράγοντα . Όπως για παράδειγμα:

- Φάρμακα που χορηγούνται για το κρυολόγημα, ρινικά αποσυμφορητικά.
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διαταραχές του θυρεοειδή.
- Διαταραχές των αιμοφόρων αγγείων.
- Επιπλοκές στην εγκυμοσύνη.

1.4 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου που αυξάνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε κάθε ηλικία και στα δύο φύλα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση εστιάζονταν για ένα χρονικό διάστημα στις τιμές της ΑΠ ως τις μοναδικές που προσδιόριζαν την ανάγκη και τον καρδιαγγειακών επιπλοκών με την αύξηση της ΔΑΠ αλλά τελευταία διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της ΣΑΠ είναι ισχυρότερη ιδίως στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια .Έμφαση έχει δοθεί στην διάγνωση και την αντιμετώπιση της υπέρτασης που σχετίζεται με την τροποποίηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενή. Η ιδέα αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι ένα μικρό ποσοστό υπερτασικών ατόμων παρουσίαζε μόνο αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ενώ η πλειοψηφία παρουσίαζαν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου.

1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι που μπορεί να προκαλέσει η αρτηριακή πίεση .Γι' αυτό πρέπει να αντιμετωπιστεί για κάποιο χρονικό διάστημα, ειδικά η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα σε διάφορα όργανα του σώματος.

Η στεφανιαία νόσος είναι μία βασική αιτία θανάτου σε άτομα με υπέρταση. Οι λιπώδεις εναποθέσεις (πλάκες) συσσωρεύονται πιο γρήγορα στις αρτηρίες λόγω της υπέρτασης και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων (αθηροσκλήρωση) που μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αναγκάζει την καρδιά να κινείται εντονότερα, για την ομαλή ροή του αίματος προς τους ιστούς.

Μια ακόμη επιπλοκή της υπέρτασης είναι η καρδιακή ανεπάρκεια γιατί η καρδιά δεν μπορεί να προωθήσει όλο το αίμα που επιστρέφει σε αυτήν από τις φλέβες με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται υγρό στους πνεύμονες, στα πόδια και σε άλλους ιστούς. Ο συστηματικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μειώνει τον κίνδυνο εμφράγματος και τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας .

Επίσης η υπέρταση αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλική αιμορραγία ή εγκεφαλική εμβολή ή εγκεφαλική. Στα υπέρτατικά άτομα υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος. Με την κατάλληλη θεραπεία η πίεση μπορεί να μειωθεί και αντίστοιχα ο κίνδυνος για εγκεφαλικό.

Η υπέρταση μπορεί να προκαλέσει σημαντική εξασθένηση της μνήμης σύμφωνα με έρευνες. Από τη διάγνωση της υπέρτασης δεν μπορεί να γίνει άμεσα, μέχρι την εμφάνιση της άνοιας μπορεί να περάσουν από μερικά χρόνια μέχρι αρκετές δεκαετίες.

Επιπλέον η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να αποδυναμώσει τους νεφρούς στο να εκτελούν τις φυσιολογικές λειτουργίες. Για την διατήρηση της σωστής ισορροπίας της σύστασης στο αίμα σημαντικό ρόλο έχουν οι νεφροί. Μόλις ένα μικρό μέρος του αίματος που διαχέεται στο σώμα με την βοήθεια της καρδιάς εισέρχεται στους νεφρούς και από εκεί φιλτράρεται για την διατήρηση της σωστής σύστασης του αίματος .Με αυτό τον τρόπο οδηγούμαστε σε αυξημένη πίεση και δυσκολία στην ομαλή λειτουργία των νεφρών.

1.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Υπάρχουν κλινικές μελέτες που επιβεβαιώνουν τις ευεργετικές δράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Τα διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να εμφανίζουν επιμέρους διαφορές σε διάφορα καρδιαγγειακά ή νεφρικά προβλήματα. Έτσι σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες πρωταρχικός στόχος είναι η γρήγορη και αποτελεσματική ελάττωση της ΑΠ ανεξαρτήτως της επιλογής φαρμάκου, ενώ η αρχική αγωγή μπορεί να αποτελείται από οποιοδήποτε από τα φάρμακα πρώτης γραμμής.

1.7 ΜΕΙΩΣΗ ΠΙΕΣΗΣ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ;

Υπάρχουν πολλά άλλα μέσα για να ελατωθεί σε κάποιο βαθμό η πίεση, εκτός από τα φάρμακα. Υπάρχει όμως δυσκολία στη τήρηση των μη φαρμακευτικών μέτρων καθώς οι υπερτασικοί συνήθως μειώνουν την προσπάθεια μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Ενδεικτικά μέτρα που βοηθούν είναι:

- Η μείωση βάρους μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πίεσης αλλά και στη ρύθμιση της χοληστερίνης και του σάκχαρο.
- Αλλαγή διατροφικών συνηθειών μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση της .
- Η σωματική άσκηση.
- Η διακοπή του καπνίσματος
- Τα οινόπνευματώδη ποτά δεν βοηθούν επίσης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης καθώς επίσης και οι διάφορες τέτοιου είδους καταχρήσεις.

1.8 ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

1.8.1 PON1 (ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ)

Η παραοξονάση (PON1) που συντίθεται στο ήπαρ μεταφέρεται στη ροή του αίματος όπου έχει συσχετιστεί με τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL). Έχει αποδειχθεί ότι έχει ευρεία εξειδίκευση στο υπόστρωμα και ότι προστατεύει από την έκθεση σε μερικά οργανοφωσφορικά (όπως εκείνα από εντομοκτόνα) με την υδρόλυση δυνητικά τοξικών μεταβολιτών. Η παραοξονάση 1 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο ως αντιοξειδωτικό στην πρόληψη της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), μια διαδικασία που εμπλέκεται άμεσα στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Η συγκέντρωση του στον ορό επηρεάζεται από τις φλεγμονώδεις αλλαγές και τα επίπεδα οξειδωμένης LDL στον ορό.

Η PON-1 όπως μελετήθηκε από τον Aldridge 1953 είναι μια πρωτεΐνη 354 αμινοξέων που έχει μοριακό βάρος 43-45kDa και αποτελεί ένα από τα τρία ένζυμα της οικογένειας των ενζύμων της παραοξονάσης. Από τους δύο τύπους εστερασών που μελέτησε (Α και Β) την Α-εστεράση του ορού την ονόμασε παραοξονάση (PON). Το γονίδιο της PON-1 έχει χαρτογραφηθεί στο μακρύ άκρο του χρωμοσώματος 7 στη θέση q21.3.

1.8.2 Q192R ΚΑΙ L55M

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου PON1 μελετήθηκαν από τον Adkins και τους συνεργάτες του οι οποίοι διερεύνησαν την κωδική περιοχή του PON1 στο ανθρώπινο γονιδίωμα και διατύπωσαν 2 θέσεις πολυμορφισμού πρώτη είναι Arg/Gln στην θέση 192. Συγκεκριμένα Q192R είναι η μετατροπή του γλουταμινικού οξέος σε αργινίνη στην θέση 192. Η δεύτερη είναι Leu/Met στην θέση 55. Συγκεκριμένα το L55M είναι η μετατροπή της λευκίνης σε μεθειονίνη στην θέση 55. Οι δύο αυτοί πολυμορφισμοί ευθύνονται για την διαφορετική ενεργότητα της PON1 σε διάφορα άτομα καθώς επίσης και για τις διαφοροποιήσεις στην ίδια δομή του ενζύμου [4].

1.9 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η συγκέντρωση αποτελεσμάτων από πολλές ανεξάρτητες μελέτες που θέτουν όλες το ίδιο ερώτημα ονομάζεται μετά-ανάλυση. Ουσιαστικά είναι μια στατιστική ανάλυση που βασίζεται στην ανασκόπηση των δεδομένων για να έχει μεγαλύτερη στατιστική δύναμη.

Η μετα-ανάλυση είναι μια μαθηματική διαδικασία που συνδυάζει τις επιμέρους μελέτες που επιλεχθείσα κατά την συστηματική ανασκόπηση έτσι ώστε να οδηγηθούμε στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα που θα έχει μεγαλύτερη εγκυρότητα από κάθε μελέτη ξεχωριστά. Η εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων προϋποθέτει καλά σχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας.

Η διεξαγωγή μόνο συστηματικής ανασκόπησης χωρίς την μετα-ανάλυση αποτελεί μια μη ολοκληρωμένη διαδικασία γιατί η μετα-ανάλυση παρέχει την καλύτερη δυνατή ένδειξη αν περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

1.9.1 ΒΑΣΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Όπως αναφέραμε και παραπάνω η μετα-ανάλυση χωρίς συστηματική ανασκόπηση είναι μη ολοκληρωμένη μέθοδος. Τα προτεινόμενα βήματα για την πραγματοποίηση της ανασκόπησης είναι [5]:

1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
2. Προσδιορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης
3. Εύρεση βιβλιογραφίας
4. Αξιολόγηση και επιλογή μελετών
5. Παρουσίαση στοιχείων
6. Στατιστική ανάλυση
7. Καταγραφή αποτελεσμάτων
8. Αξιολόγηση αποτελεσμάτων

Σημαντικός είναι ο έλεγχος σφάλματος πριν την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης. Πρόκειται για το publication bias που αφορά τις αδημοσίευτες μελέτες που είναι πολύ σημαντικό για την σωστή εξαγωγή αποτελέσματος. Επίσης και ο έλεγχος

ομοιογένειας των μελετών είναι απαραίτητος για να ακολουθηθεί η επιλογή του σωστού μοντέλου επιδράσεων καθώς εάν οι μελέτες παρουσιάζουν ομοιογένεια τότε θα ακολουθήσουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed model effect) αλλιώς εάν παρουσιάζουν ετερογένεια τότε θα εφαρμοστεί το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random model effect). Σε κάθε μελέτη η καταγραφεί των δεδομένων γίνεται με προσοχή ώστε να διεξαχθεί το αποτέλεσμα.

1.9.2 ΣΤΟΧΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στην συγκεκριμένη διπλωματική εργασία ο σκοπός μας είναι να διερευνήσουμε τον πολυμορφισμός του γονιδίου PON 1(Q192R,L55M) εάν σχετίζονται με την υπέρταση. Η μετά-ανάλυση βοήθησε να βρεθούν τα γονίδια που συνδέονται με την νόσο καθώς και να αναζητήσει το γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας της συγκεκριμένης νόσου. Οι μελέτες αυτές διεξήχθη για να καθοριστεί αν μια γενετική μετάλλαξη σχετίζεται με τη νόσο. Αναζητήσαμε πρότυπα κληρονομικότητας αυτών των πολυμορφισμών σύμφωνα με τα δεδομένα μας. Εξετάσαμε αν οι πολυμορφισμοί προκαλούν κίνδυνο για την υπέρταση. Τέλος παραθέσαμε τα αποτελέσματα σύμφωνα με την αξιολόγηση της επιρροής των γονιδίων στην αιτιολογία της νόσου .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΣΥΛΛΟΓΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής έρευνα Pubmed του NCBI με το *query* (“ *paraoxonase 1”OR PON1) AND polymorphism AND hypertension* για την διερεύνηση των άρθρων που αναφέρονται σε αυτούς τους πολυμορφισμούς του γονιδίου συσχετιζόμενη φυσικά με την ασθενείς που εξετάζουμε ,την υπέρταση.

Συλλέχτηκαν 50 άρθρα ,απορριφτήκαν αρκετά γιατί υπήρχαν αναφορές σε ζώα συγκεκριμένα σε ποντίκια καθώς επίσης υπήρχαν άρθρα που αναφέρονταν σε άλλους πολυμορφισμούς και άρθρα χωρίς δεδομένα υγιών και ασθενών που εξετάζουμε.

Τελικά επιλέχτηκαν 10 άρθρα (Q192R) και 11 άρθρα (L55M) όπου χρησιμοποιήθηκαν για την μετά-ανάλυση. Εισάγαμε τα δεδομένα στο excel ,συγκεκριμένα συγγραφέα , χρονολογία που πραγματοποιήθηκε η μελέτη , την χώρα , την φυλή, το συνολικό αριθμό των υγιών ,και το συνολικό αριθμό των ασθενών και για τους δυο πολυμορφισμούς ξεχωριστά Q192R και L55M με κάποια άρθρα κοινά και με τους δυο πολυμορφισμούς ώστε να πραγματοποιηθεί σωστά και η εκτέλεση των εντολών στο STATA για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων.

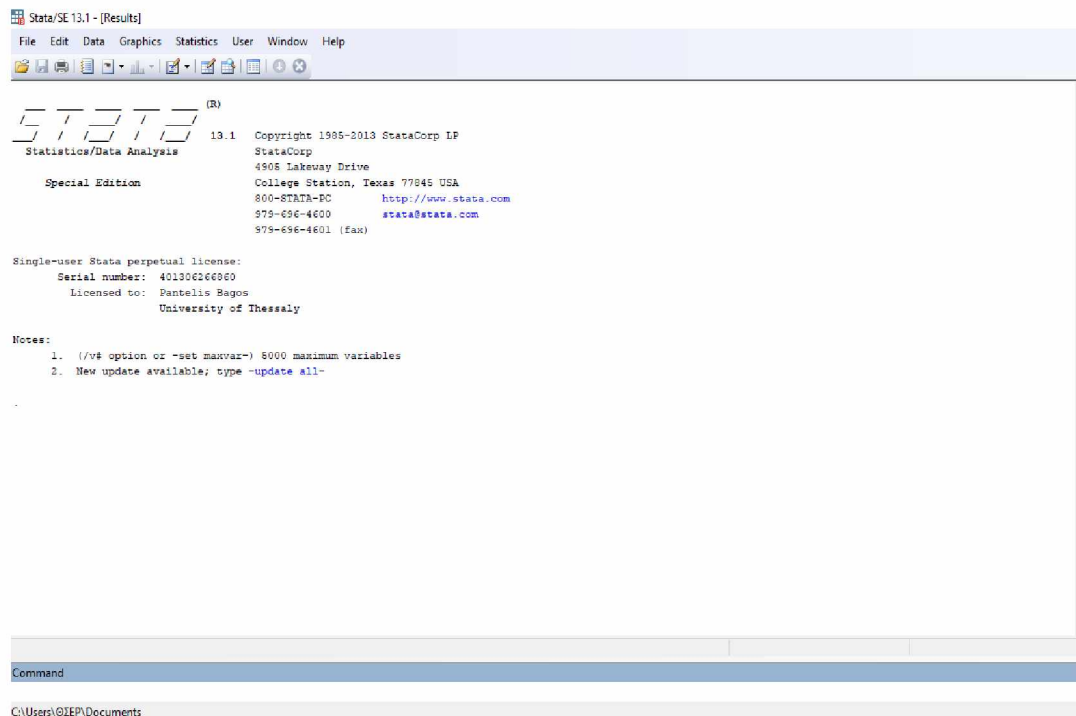
Πίνακας 2: Οι μελέτες για τους πολυμορφισμούς Q192R και L55M.

AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE
Q192R			
AcampaW	2011	Italy	Caucasian
Elif Ozkök	2008	Turkey	Slavic
Takahiro Ueno	2003	Japan	Koreanic
Teruhiko Ito	2001	Japan	Koreanic
Huseiyin Ortak	2013	Turkey	Slavic
Erkan Sögüt	2013	Turkey	Slavic
LiuT	2014	China	Southeast
LiuT	2014	China	Southeast
Turgut CosaD	2016	Turkey	Slavic
Abdolkarim Mahrooz	2012	Iran	Iranic

AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE
L55M			
Fariborz Bahrehmand	2012	Iran	Iranic
Han(Han)	2013	China	Southeast
Han(Uighur)	2013	China	Southeast
Liu (Northern Han)	2014	China	Southeast
Liu (Southern Han)	2014	China	Southeast
Turgut Cosan D	2016	Turkey	Slavic
Erkan Söğüt	2013	Turkey	Slavic
Huseiyin Ortak	2013	Turkey	Slavic
Takahiro Ueno	2003	Japan	Koreanic
Elif Ozkök	2008	Turkey	Slavic
Acampa W	2011	Italy	Caucasian

2.2 ΤΟ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΣΤΑΤΑ

Στην συγκεκριμένη εργασία όλες οι μετά-αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την βοήθεια του λογισμικού Stata(ΗΠΑ 1985).Επιπλέον, είναι γρήγορο και εύχρηστο με πολύ καλή ποιότητα γραφικών διαθέτει έτοιμες εντολές όπως metan, matatrend κ.α καθώς και διαγράμματα και πίνακες αποτελεσμάτων.



Εικόνα 1: Το γραφικό περιβάλλον στατιστικού πακέτου Stata 10.

2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

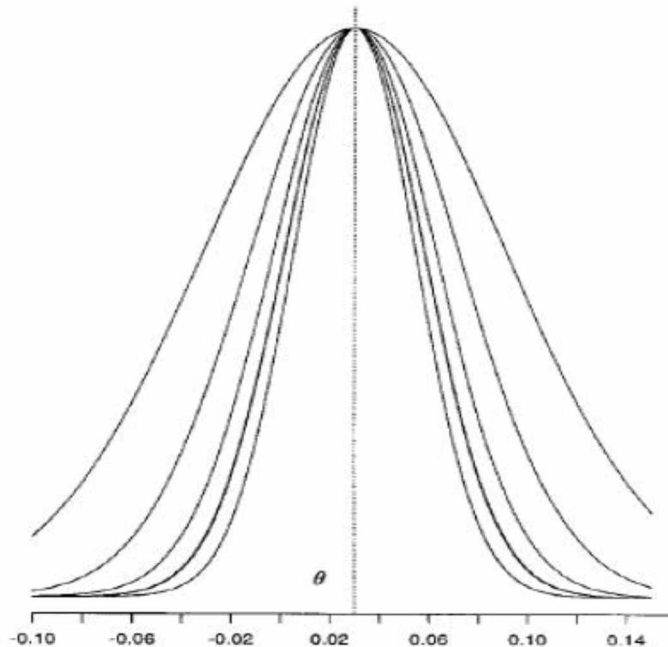
Συγκεντρώθηκαν και ομαδοποιήθηκαν τα δεδομένα που σχετίζονται με την συγκεκριμένη μελέτη. Πραγματοποιήθηκαν οι μετά-αναλύσεις χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) ή το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (random effects model).

2.3.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed model effect) όλα τα δείγματα Y_i που υπάρχουν στις μελέτες είναι από τον ίδιο πληθυσμό και έχουν ένα κοινό μέγεθος επίδρασης θ . Έστω ότι υπάρχουν $1, 2 \dots k$ ανεξάρτητες μελέτες και το Y_i είναι τέτοιο ώστε να ισχύει $E(Y_i) = \theta$ και η διακύμανση από κάθε μελέτη $s_i^2 = \text{var}(Y_i)$. Τότε ο τύπος της στατιστικής ανάλυσης διαμορφώνεται ως ακολούθως:

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

Η διακύμανση, s_i^2 , και η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος είναι το θ .



Εικόνα 2: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

2.3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random model effect) τα δείγματα Y_i των μελετών προέρχονται από διαφορετικό πληθυσμό και δεν υπάρχει ομοιογένεια. Έστω θ_i το μέγεθος επίδρασης και η διακύμανση s_i^2 τότε ισχύει ο τύπος :

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

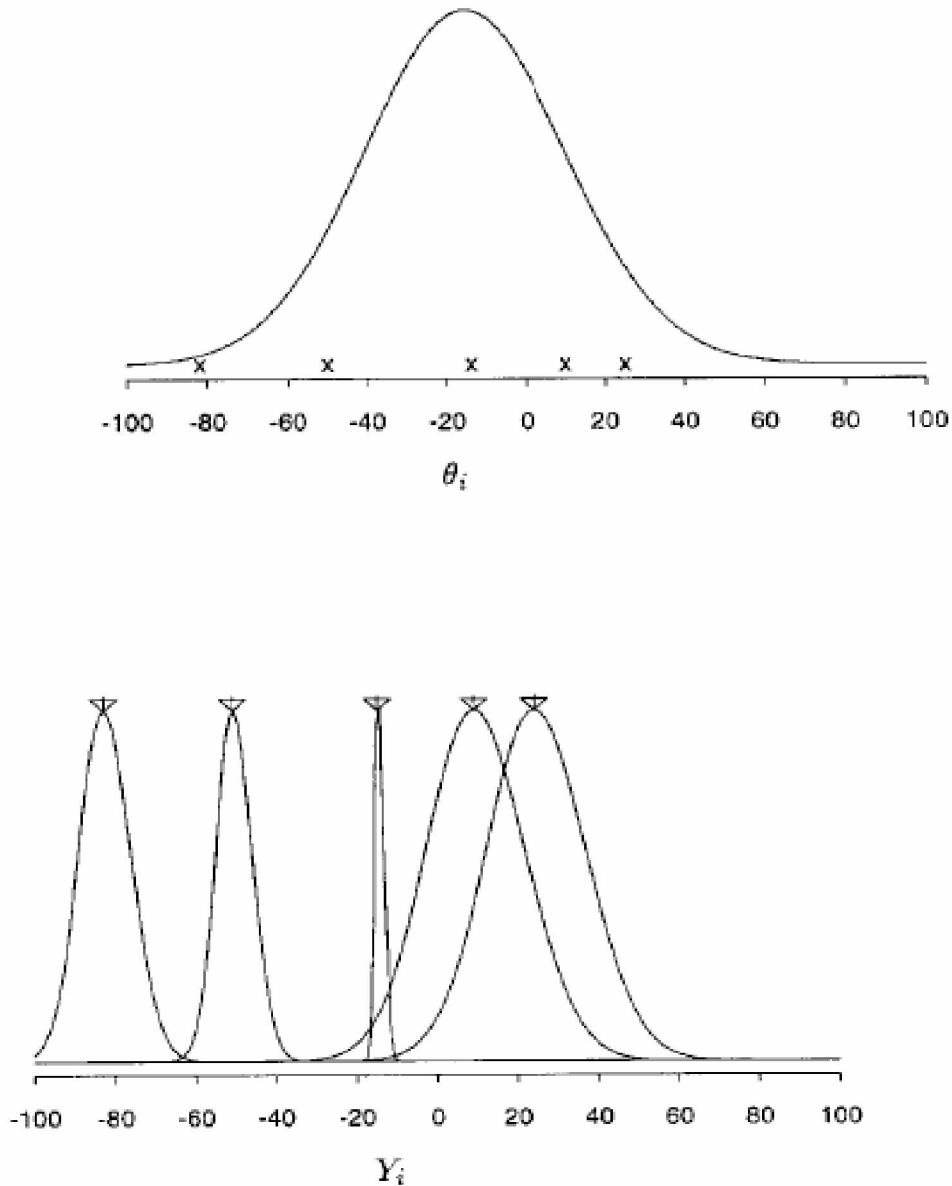
Όπου κάθε θ_i υποτίθεται ότι υπάρχει από τυχαίο δείγμα από ένα πληθυσμό με μέση τιμή θ και τυπική απόκλιση τ^2 με τύπο :

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

όπου θ και τ^2 εκπροσωπούν το κοινό μέγεθος επίδρασης και την διακύμανση αντίστοιχα. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείτε ο τύπος της ανάλυσης όλων των πληθυσμών :

ΘΡΑΒΧΗΔΑΞΗΗ

Το θ είναι η κοινή παράμετρος ενδιαφέροντος. Το B_i παίρνει τιμές από 0 έως και 1 όταν το $\tau^2=0$ και $B_i=1$, ώστε $\theta_1=\theta_2=\dots=\theta_k=\theta$ με αποτέλεσμα το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων να συμπίπτει με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.



Εικόνα 3: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

2.4 ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (EFFECT SIZE)

Το μέγεθος επίδρασης (effect size) προσδιορίζει το μέγεθος της έντασης δύο μεταβλητών. Το od είναι η πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί με αυτό τον τρόπο οδηγούμαστε στο εάν υπάρχει συσχέτιση μιας ασθένειας με ένα παράγοντα. Στην συγκεκριμένη εργασία γίνεται έλεγχος εάν η αλλαγή μίας βάσης επηρεάσει την υπέρταση. Για την επίτευξη αυτού εξετάζουμε τις μελέτες και τα αποτελέσματα και ανθρώπων με την συγκεκριμένη ασθένεια αλλά και υγείων ατόμων. Η συσχέτιση αυτών το δύο ομάδων γίνεται με το μέγεθος Odds Ratio(OR).

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

- p : συμβολίζονται οι ασθενείς
- q : συμβολίζονται οι υγείς

Συγκεκριμένα για το γονίδιο Q192R έχουμε δύο αλληλόμορφα (Q και R). Έχουμε τρεις γονότυπους QQ, QR και RR. Για τον εντοπισμό του odds ratio μειώνουμε τις τρεις ομάδες γονοτύπων σε δύο αφαιρώντας τους ετεροζυγώτες. Υπολογίζουμε έτσι τον κίνδυνο.

- I. Το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας συγκρίνοντας το QR+RR με QQ και
- II. Το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας συγκρίνοντας το RR με QQ+QR

Πίνακας 3: Πίνακας των γονοτύπων

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ		
	QQ	QR	RR
ΑΣΘΕΝΕΙΣ(CASES))	a	b	c
ΥΓΙΕΙΣ(CONTROLS)	d	e	f

Πίνακας 4: Επικρατές μοντέλο

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	QR+QQ	RR
ΑΣΘΕΝΕΙΣ(CASES)	a+b	c
ΥΓΙΕΙΣ(CONTROLS)	d+e	f

Odds ration για το υπολειπόμενο μοντέλο:

$$OR = \frac{f \cdot (a+b)}{c \cdot (d+e)}$$

Πίνακας 5: Υπολειπόμενο μοντέλο

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	QQ	QR+RR
ΑΣΘΕΝΕΙΣ(CASES)	a	c+b
ΥΓΙΕΙΣ(CONTROLS)	d	f+e

Odds ration για το υπολειπόμενο μοντέλο:

$$OR = \frac{d \cdot (e+f)}{a \cdot (b+c)}$$

Υπάρχουν 3 περιπτώσεις για το αποτέλεσμα του Odds Ratio:

- Αν $OR=1$ τότε σημαίνει ότι υπάρχει η ίδια πιθανότητα και ασθενείς και υγιείς να αποκτήσουν τη νόσο.
- Το $OR > 1$ τότε ο πολυμορφισμός μάλλον είναι παράγοντας που συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση της νόσου
- Το $OR < 1$ δεν υπάρχει συσχέτιση με την υπέρτασης.

Σημαντικός είναι ο υπολογισμός του OR για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επίσης το διάστημα εμπιστοσύνης έχει καθοριστικό ρόλο για να εξεταστεί αν η μονάδα εμπεριέχεται στο διάστημα εμπιστοσύνης. Τότε τα αποτελέσματα μας δεν είναι στατιστικά σημαντικά.

Το $SE(\log OR)$ μπορεί να υπολογιστεί από την ρίζα του αθροίσματος των αντίστροφων πιθανοτήτων αφού έχουμε βρει το log odds ratio .

$$SE = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Το διάστημα εμπιστοσύνης : $OR \pm 1.96 \cdot SE$

Η εντολές generate και replace δημιουργούν νέες μεταβλητές (oral).

generate oral=log((b1* a0)/(a1* b0))

Το b1 εκπροσωπεί τους ασθενείς που είχαν το αλληλόμορφο Q ενώ το b0 τους υγιείς αντίστοιχα που είχαν το αλληλόμορφο Q. Το a1 αντιπροσωπεύει τους ασθενείς που είχαν το αλληλόμορφο R και το b0 για τους υγιείς που είχαν το αλληλομορφο R.

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

Εάν $OR=0$ τότε προστίθενται ο αριθμός 0.5 σε όλες τις συχνότητες.

generate stdor=sqrt(1/ b1+1/ a1+1/ b0+1/ a0)

Η μεταβλητή stdg όπου αντιπροσωπεύει το standard.

replace stdor=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(a1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(a0+0.5)) if b1==0| a1==0| b0==0| a0==0.

2.5 ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Σ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (UNIVARIATE META-ANALYSIS)

Με την εντολή `metan` μπορούμε να συλλέξουμε σημαντικές πληροφορίες καθώς μας παρουσιάζει ένα forest plot το οποίο παραθέτει το βάρος επίδρασης κάθε μελέτης και το διάστημα εμπιστοσύνης. Ουσιαστικά η εντολή `metan` αναφέρεται στην συνολική στατιστική ανάλυση.

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

ή

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

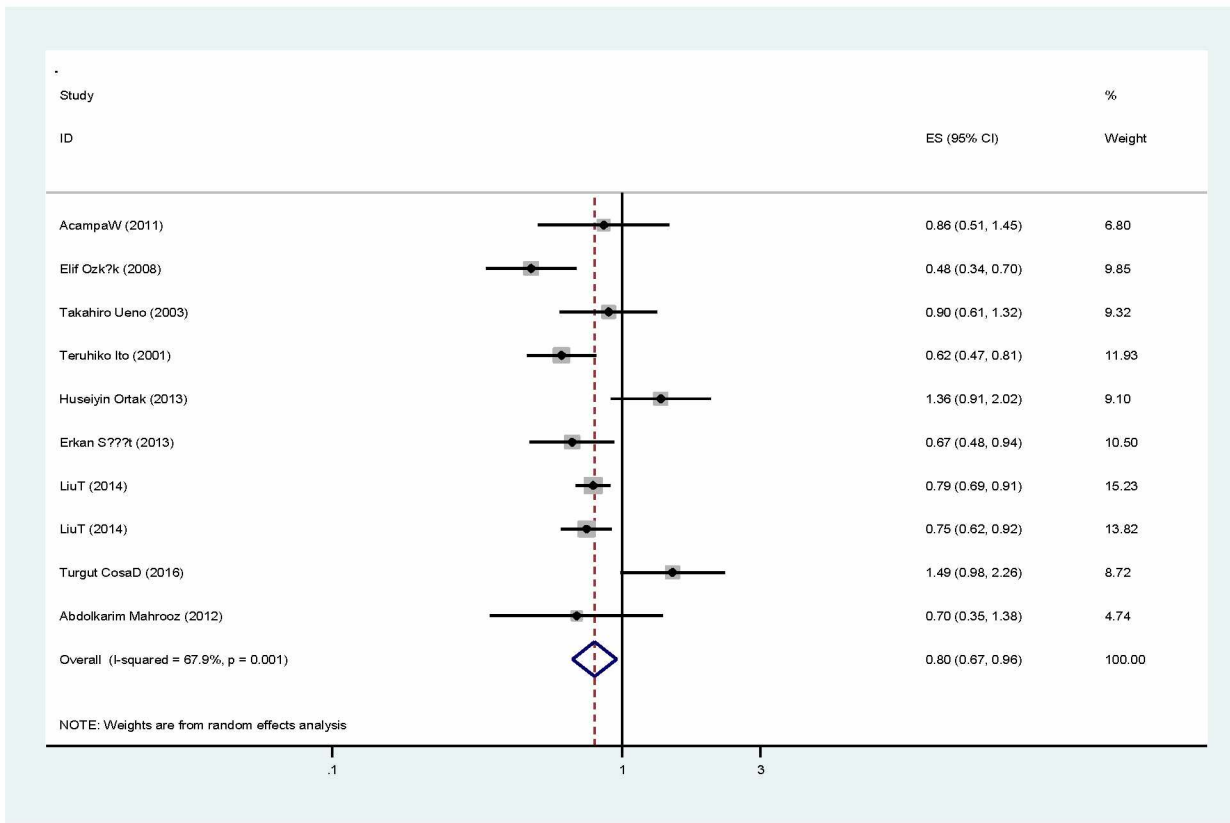
sort by (year): ταξινομεί τις μελέτες με βάση την χρονιά που δημοσιεύτηκαν με κατά αύξοντα αριθμό.

label (namevar=author, yearvar=date): ονομασίες στο διάγραμμα του forest plot, όπου κάθε μελέτη θα αντιπροσωπεύεται από το όνομα του συγγραφέα και τη χρονιά κατά την χρονιά που δημοσιεύτηκε η έρευνα.

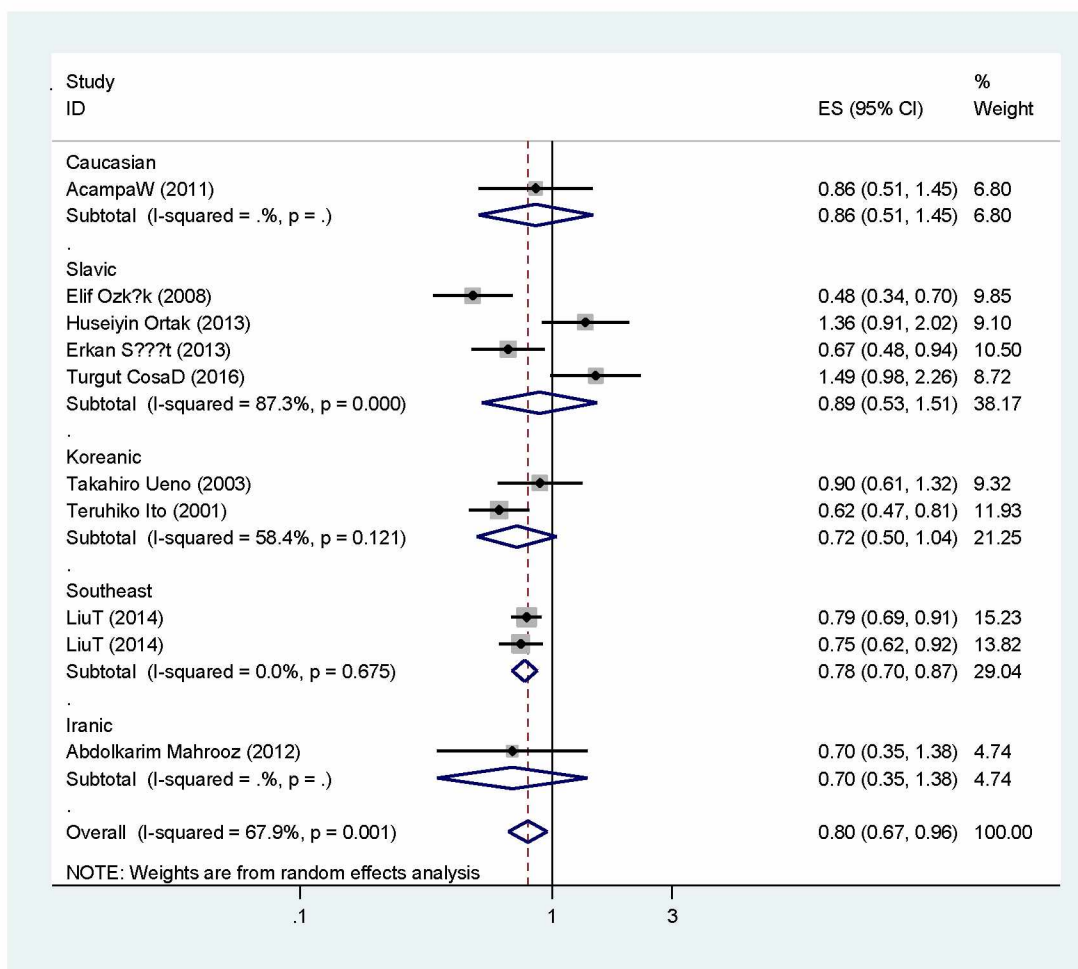
xlab (0. 1,1,3): οι τιμές που εμφανίζονται στον άξονα x'x

by (race):μετα-αναλύσεις αναλόγα με την καταγωγή των ατόμων .

Η δεύτερη εντολή διαφέρει γιατί διαχωρίζει αναλόγως την φυλή των ατόμων που μελετάμε ενώ στην πρώτη δεν υπάρχει κανένας διαχωρισμός σύμφωνα με τις φυλές.



Εικόνα 4: Το forest plot της εντολής metan όπου αριστερά έχουμε τις μελέτες, με την κάθετη γραμμή είναι το OR =1. Δεξιά είναι το διάστημα εμπιστοσύνης CI και το OR.



Εικόνα 5: Το forest plot της εντολής μεταν ως προς την φυλή.

2.6 ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (BIVARIATE META-ANALYSIS)

Με την μονομεταβλητή μέθοδο μετά-ανάλυσης δεν μπορεί να αποσαφηνιστεί πλήρως ο τρόπος κληρονομικότητας των γονιδίων. Γι' αυτό το λόγο πραγματοποιείται η μονομεταβλητή μέθοδος μετά-ανάλυσης που θα επιλύσει το πρόβλημα υπολογίζοντας παράλληλα και το Odds Ratio.

Η ανάλυση αυτή μελετά εάν τα αλληλόμορφα Q και R ,και την γονιδιακή περιοχή υιοθετείτε η σύγκριση των γονιδίων RQκαι RR για το επικρατές μοντέλο ,το Odd Ratio είναι:

1. RQ vs. RR είναι για το επικρατές μοντέλο και

$$b1 = y_{1i} = \log\left(\frac{RQ1 * RR0}{RQ0 * RR1}\right)$$

2. RR vs. QQ είναι για το υπολειπόμενο μοντέλο

$$b2 = y_{2i} = \log\left(\frac{QQ1 * RR0}{QQ0 * RR1}\right)$$

Για το επικρατές μοντέλο:

$$SE_{\log(OR)} = \sqrt{\frac{1}{RQ1} + \frac{1}{RQ0} + \frac{1}{RR1} + \frac{1}{RR0}}$$

Για το υπολειπόμενο μοντέλο

$$SE_{\log(OR)} = \sqrt{\frac{1}{QQ1} + \frac{1}{QQ0} + \frac{1}{RR1} + \frac{1}{RR0}}$$

Όπου το 1 συμβολίζει τους ασθενείς που έχουν τον αντίστοιχο γονότυπο και 0 τους αντίστοιχους υγιείς

Επίσης, η συνδιακύμανση των δυο Odds Ratio:

$$\text{Cov}(Y_{i=1i}, y_{2i}) = 1/RR0 + 1/RR1$$

Όπου τα RQ1,RR1,QQ1 είναι οι ασθενείς που έχουν το αντίστοιχο γονότυπο και RQ0,RR0 ,QQ0 είναι οι υγιείς με το αντίστοιχο γονότυπο.

Βρέθηκαν τα b1 και b2 και ο λόγος αυτών θα ονομαστεί λ και θα είναι ο εκτιμητής του γενετικού μοντέλου κληρονομικότητας. Υπάρχουν όμως 3 περιπτώσεις για το αποτέλεσμα του λ:

- Εάν το λ είναι κοντά στην μονάδα τότε μάλλον ισχύει το επικρατές μοντέλο,
- Εάν το $\lambda < 1$ τότε ισχύει το μοντέλο συνεπικρατές ($b_2 > b_1$).
- Σε περίπτωση που το $b_1 = 0$ και το $b_2 > 1$ τότε επικρατεί το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.[6]

Στο STATA υπολογίζεται:

```
gen b1=log((RQ1/RR1)/(RQ0/RR0))  
gen b2 =log((QQ11/RR1)/(QQ0/RR0))
```

Εντολές των διακυμάνσεων :

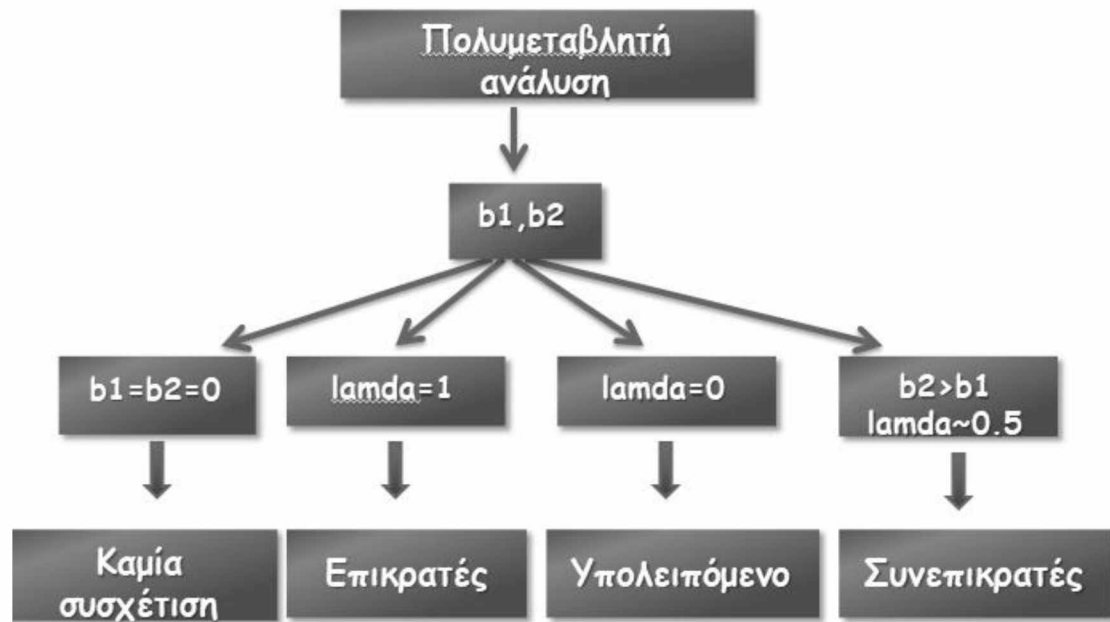
```
generate V11=1/RR0 +1/RQ0 +1/RQ1 +1/RQ0  
generate V22=1/QQ1 +1/RR0 +1/QQ0 +1/RR1
```

Η εντολή:

```
generate V12=1/RR0+1/RR1
```

Η εντολή για πραγματοποίηση της πολυμεταβλητής ανάλυσης είναι:

```
mvmeta b V, vars(b1 b2)  
lamda=di _b[b1]/_b[b2]
```



Η εντολή για να υπολογιστεί η πολυμεταβλητή ανάλυση είναι:

mvmeta b V,vars(b1 b2)

Για τον πίνακα συνδιακύμανσης υπάρχει η εντολή:

matrix v=e(V)

Ο υπολογισμός του λ γίνεται με την εντολή:

di_b[b1]/_b[b2]

2.7 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Στην μετα-ανάλυση είναι σημαντικό ο έλεγχος της ετερογένειας των μελετών. Η πραγματοποίηση του ελέγχου αυτού γίνεται με την Q Cochran ανάλυση. Συγκεκριμένα είναι το άθροισμα των τετραγώνων των διαφόρων μεταξύ της εκτίμησης του αποτελέσματος κάθε μελέτης και της εκτίμησης του αποτελέσματος.

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

Ο δείκτης Q ακολουθεί την κατανομή χ^2 με $k-1$ βαθμούς .

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

Η Στατιστική ανάλυση Q όμως ελέγχει την ύπαρξη της ετερογένειας και όχι την έκταση τη. Ο Higgins πρότειναν το I^2 που περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των μελετών σε σχέση με την συνολική μεταβλητότητα (τ^2).

$$\tau^2 = \frac{Q - (k-1)}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}}, \quad I^2 = \frac{\tau^2}{\tau^2 + s^2}$$

Όταν το $I^2 < 25\%$ τότε υπάρχει μικρή ή καθόλου ετερογένεια αλλιώς εάν $I^2 > 50\%$ τότε υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και θα πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση [7].

2.8 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Στη μετα-ανάλυση συχνό πρόβλημα είναι το “σφάλμα δημοσίευσης”. Το σφάλμα δημοσίευσης εμφανίζεται με πολλούς τύπους:

- Συχνές αναζητήσεις βιβλιογραφίας που δεν έχουν επισήμως δημοσιευτεί και περιέχουν αρκετές πληροφορίες ,αναφορές και αδημοσίευτες έρευνες γνωστές ως «γκρίζα βιβλιογραφία». Τα συγκεκριμένα αδημοσίευτα στοιχεία συχνά μας οδηγούν σε σφάλματα.
- Μελέτες που διεξάγονται σε χώρες μη αγγλόφωνες οι οποίες εκδίδονται σε τοπικά περιοδικά (ξενόγλωσση βιβλιογραφία).

Οι συγκεκριμένες μελέτες δεν αναπροσαρμόζονται σε διεθνείς βάσεις δεδομένων με αποτέλεσμα να μην είναι προσβάσιμη σε ερευνητές (« πύργος της Βαβέλ»).

- Τέλος η ταχεία και έγκαιρη διαδοχή ακραίων ευρημάτων που συναντάται όταν μία μελέτη μπορεί να επηρεάσει άλλες σε βάθος χρόνου ονομάζεται « φαινόμενο του Πρωτέα». Το φαινόμενο αυτό είναι αρκετά ελκυστικό στους ερευνητές λόγω των αντιφατικών αποτελεσμάτων που έχει ως συνέπεια γρήγορη δημοσίευση τους .

Για την εύρεση ή όχι συστηματικού σφάλματος είναι το funnel plot που παρέχει ένα χρήσιμο έλεγχο για πιθανή παρουσία publication bias .

Όταν η γραφική αναπαράσταση funnel plot είναι ασύμμετρη τότε παρουσιάζει μεροληψία ενώ όταν είναι συμμετρική δεν υπάρχει μεροληψία .

Ωστόσο η συμμετρία του funnel plot δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως απουσία σφάλματος καθώς η ετερογένεια μπορεί να προκαλέσει ασυμμετρία χωρίς να υπάρχει είδος σφάλματος καθώς και το αντίστροφο με την ασυμμετρία [8].

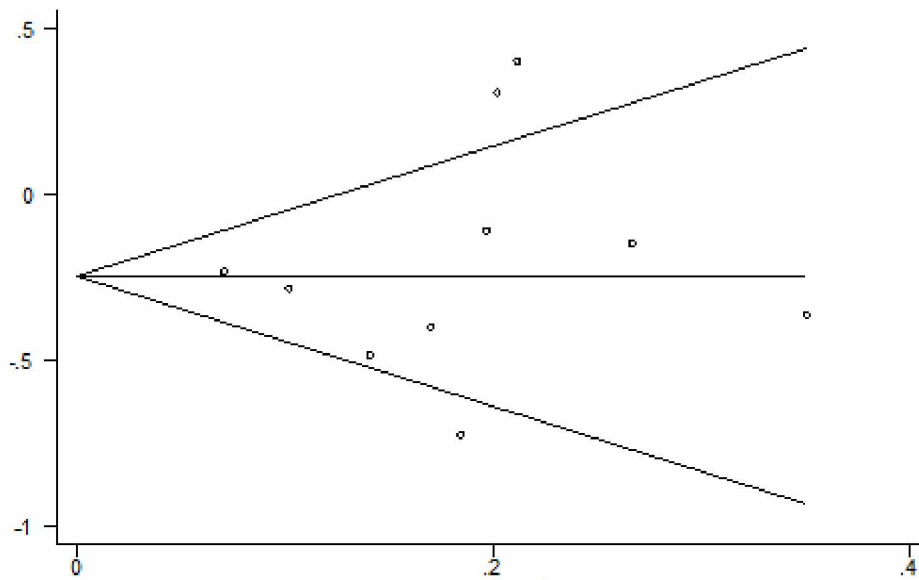
Εντολές ελέγχου bias :

metabias6 oral stdor ,gr(b)

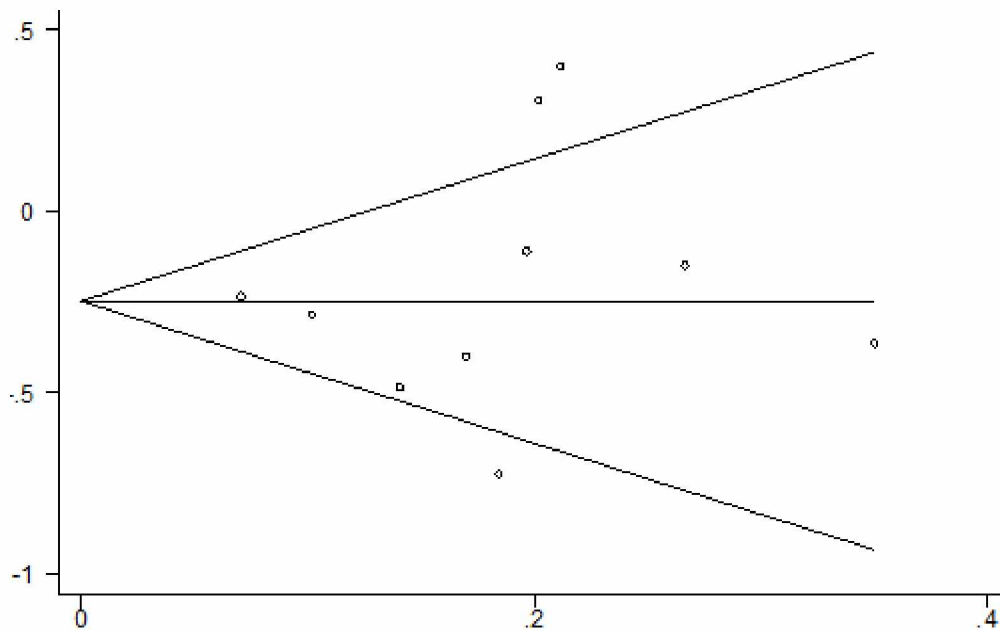
metabias6 oral stdor ,gr(e)

metareg oral stdr,level(95)wsse(stdor)

Με το gr(b),gr(e) είναι τα διαγράμματα του Begg και Egger ενώ με την metareg γίνεται ο έλεγχος μετα-παλινδρόμησης.



Εικόνα 6. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias .



Εικόνα 7. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias odT stdT, gr(e)

2.9 ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ HARDY-WEINBERG

Ο νόμος Hardy-Weinberg δείχνει εάν οι συχνότητες των αλληλόμορφων και των γονότυπων διατηρούνται σταθερές από γενιά σε γενιά. Για πολύ καιρό βέβαια η συμβολή του Weinberg δεν είχε αναγνωριστεί και μόνο πολύ αργότερα ο « νόμος του Hardy » έγινε γνωστός ως ισορροπία (H-W). Προϋποθέσεις για την ισχύ του θεωρήματος είναι :

- Ο πληθυσμός να είναι μεγάλος
- Τυχαίες συζεύξεις ατόμων (παμμισξία)
- Ίδιες αλληλικές συχνότητες σε αρσενικά και θηλυκά
- Τα αλληλόμορφα να μεταβιβάζονται χωρίς να απομακρύνεται κάποιο (μεταλλαγή)
- Δεν υπάρχει επιλογή αλληλόμορφων

Αν ξεκινήσουμε από έναν πληθυσμό με συγκεκριμένες γονιδιακές συχνότητες και τυχαίες γονοτυπικές συχνότητες στην επόμενη γενιά (αν ισχύουν οι προϋποθέσεις (H-W) οι γονιδιακές συχνότητες δεν θα αλλάξουν ενώ οι

γονοτυπικές θα αποκτήσουν συχνότητα που προβλέπεται από Το θεώρημα H-W. ($P=p^2$, $H=2pq$, $Q=q^2$)

Ο έλεγχος ισορροπίας πραγματοποιήθηκε με την εντολή :

genhwcci (.....),binvar label (aa0 ab0 bb0)

Τα aa0,ab0,bb0 είναι οι γονότυποι των Q,R για τους υγιείς. Εάν $p\text{-value}>0,05$ τότε ο πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία.

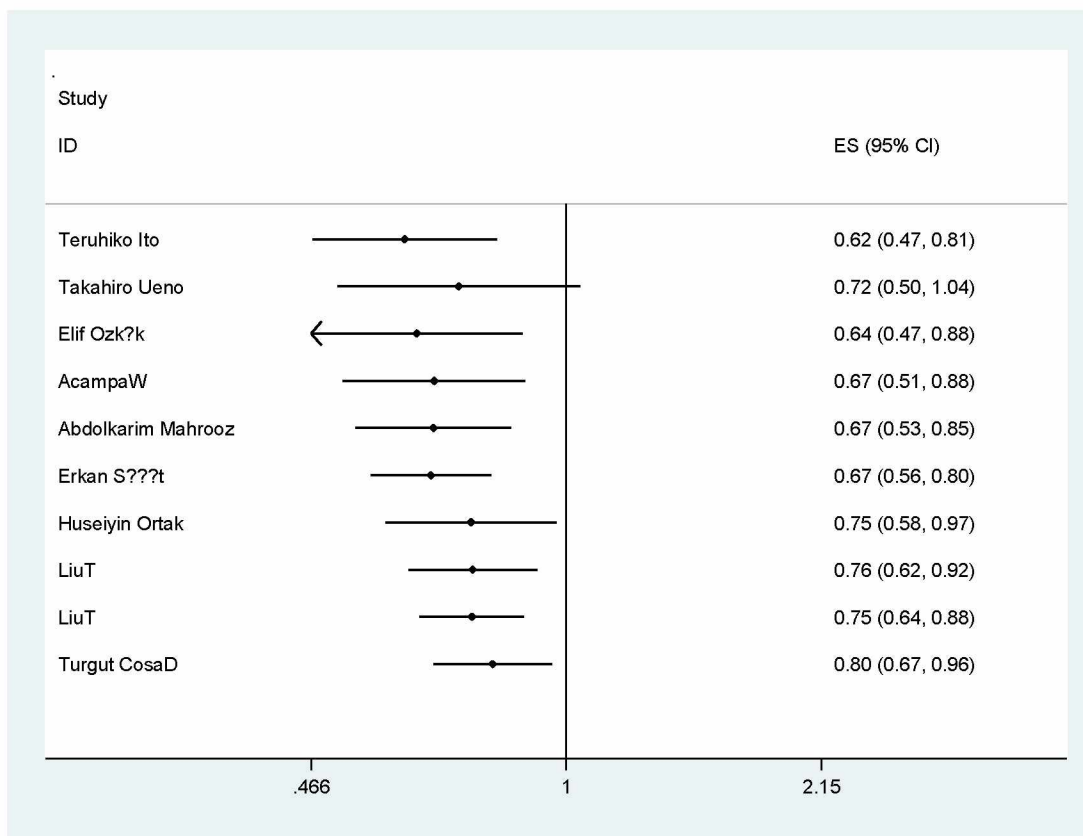
2.10 ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative metanalysis) είναι η συγκέντρωση στοιχείων που προστίθενται σταδιακά με την προσθήκη μεμονωμένων μελετών μια φορά τη φορά με συγκεκριμένη σειρά και παρέχει την συγκεντρωτική εκτίμηση μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης [9]. Εντολή στο STATA για την αθροιστική μετα-ανάλυση:

metacum oral stdor, random label (namevar=author,yearid=year)eform

Με το **random label** δημιουργείτε το διάγραμμα που θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων και με το **author** και **year** διαχωρίζουμε την κάθε μελέτη αναλόγως την χρονολογία και τον συγγραφέα στα αριστερά του διαγράμματος.

Ακολουθεί και το διάγραμμα forest plot κατά την εκτέλεση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης.

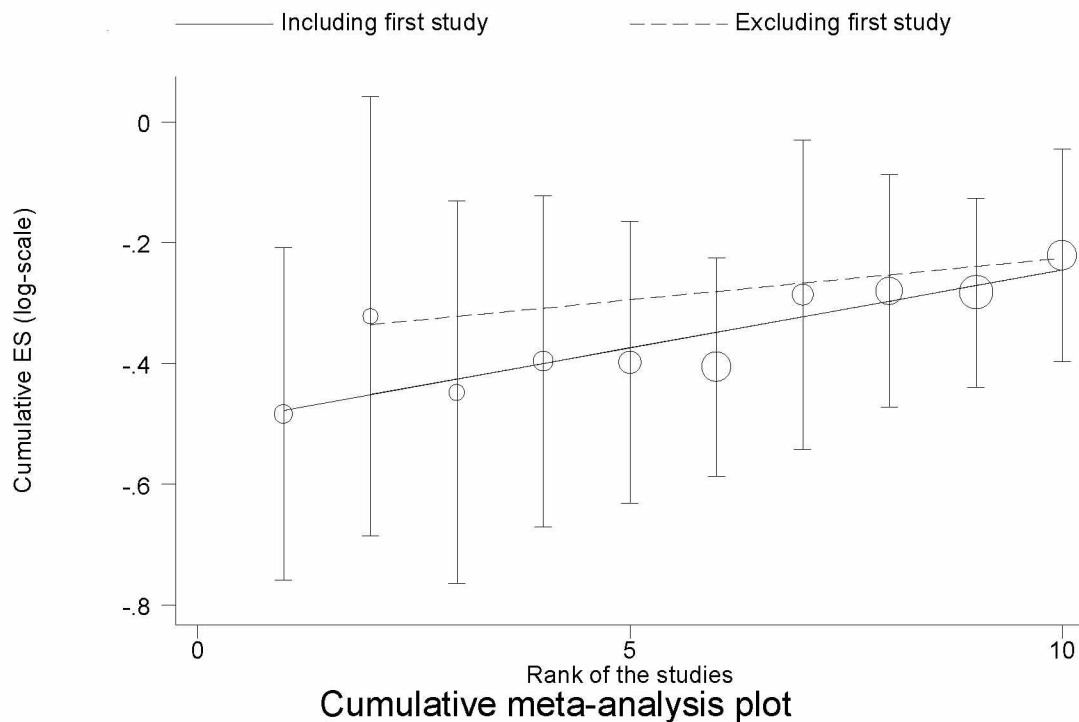


Εικόνα 8: Το διάγραμμα funnel plot που δημιουργείτε από την εντολή metacum.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα από την εκτέλεση εντολής metatrend στο stata.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis				
Number of studies: 10				
First vs. Subsequent method				
	Effects Size	P-Value	[95%Conf.Interval]	
(ES)				
First study	0.6163	0.001	0.4681	0.8115
Subsequent studies	0.8313	0.057	0.6873	1.0055
All studies	0.8018	0.014	0.6722	0.9565
Test for the equality of ESs				
Ho: ES(first)=ES (subsequent)				
z-value=-1.753				
P-value=0.080				

Generalized Least Squares (GLS) Regression –based test						
Coef.		Std.Err.	P-value	[95%Conf.Interval]		rho
Including all studies	0.2577	0.00391	0.000	0.01811	0.03342	-0.174
Excluding first study	0.01375	0.00958	0.151	0.00502	0.03252	-0.067



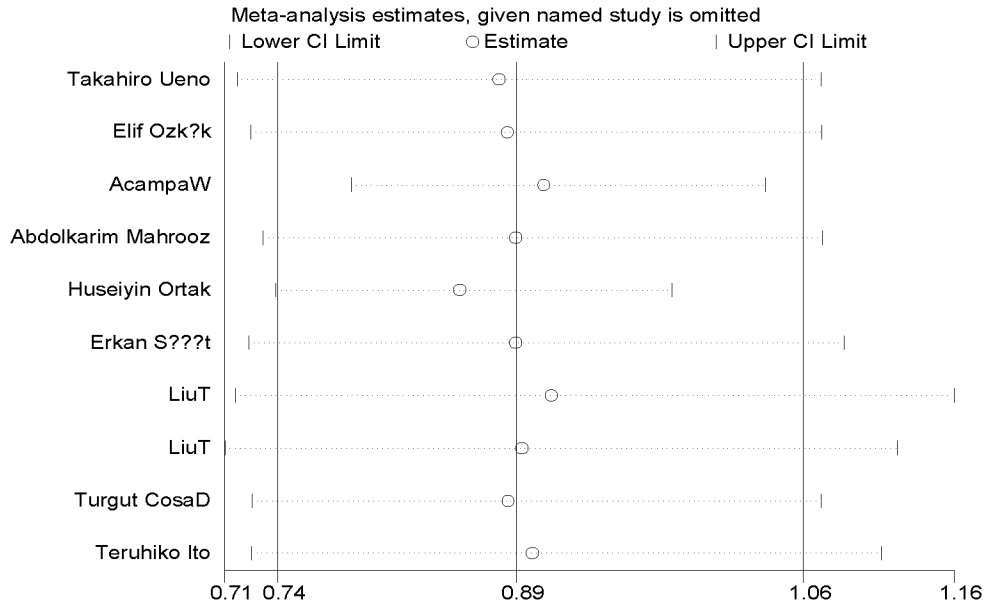
Εικόνα 9: Το διάγραμμα funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend.

2.11 ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην αφαιρετική ανάλυση υπολογίζονται οι εκτιμήσεις μετά-ανάλυσης παραλείποντας μια μελέτη σε κάθε στροφή. Χρησιμοποιείται για να εξακριβωθεί πόσο αλλάζει η κάθε μελέτη ξεχωριστά το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Η εντολή δίνεται στο stata είναι:

metaninf oral stdor,random eform label (namevar=author)

Με oral να είναι το odds ratio ,stdor το σφάλμα δημοσίευσης και random η παράμετρος η οποία παραθέτει το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων και το label (namevar=author) η παράμετρος που ταξινομεί την κάθε μελέτη σύμφωνα με τον συγγραφέα της στο διάγραμμα.



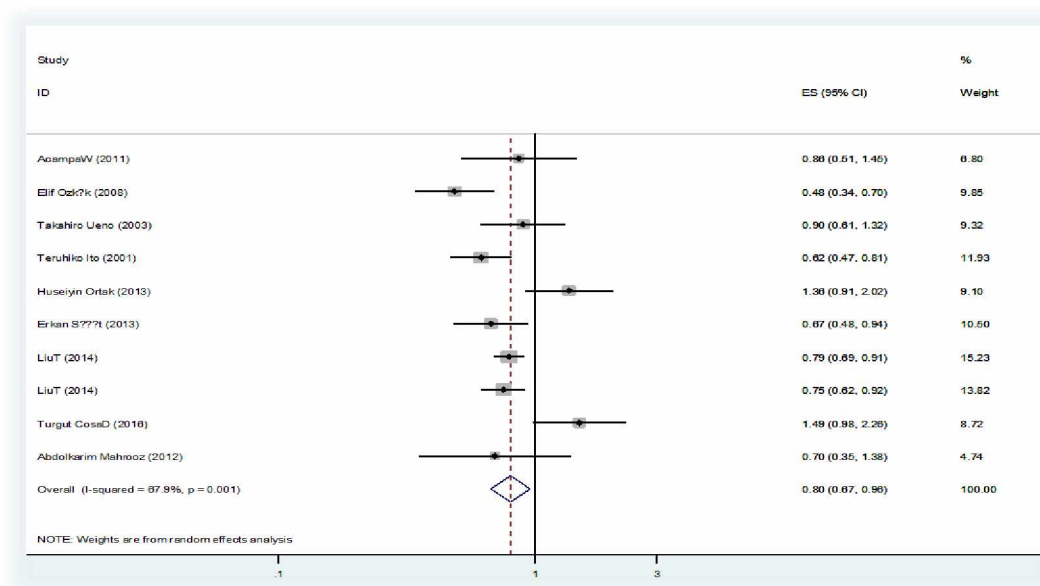
Εικόνα 10: Το διάγραμμα funnel plot που παράγεται από την εντολή που παρουσιάζεται από metainf.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ PON 1 (Q192R)

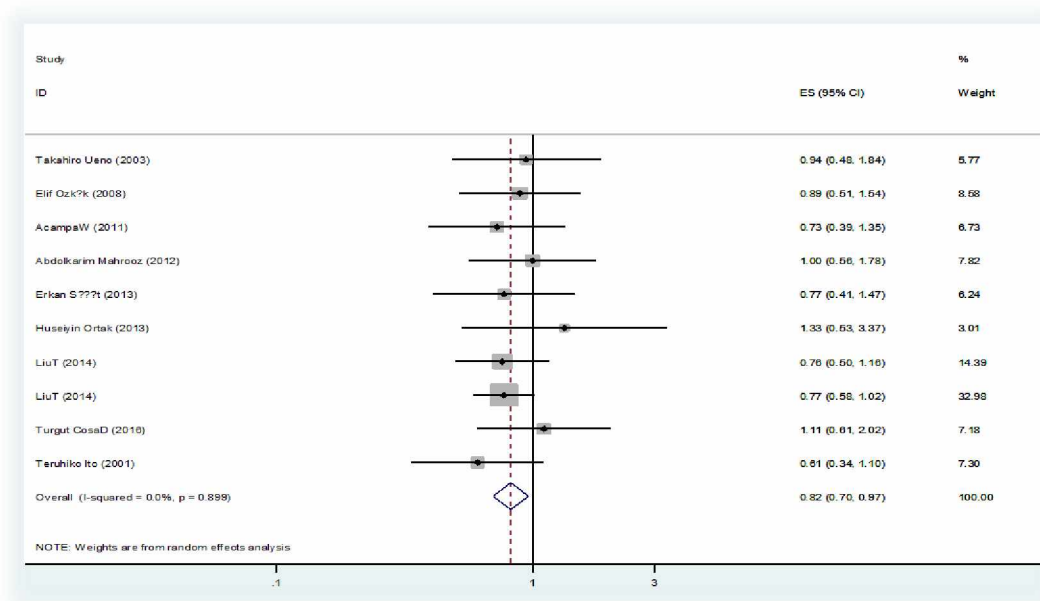
Ο συνολικός αριθμός από τις μελέτες που συγκεντρώσαμε μετά από αναζήτηση του θέματος στην PubMed ήταν 50. Πολλές από τις οποίες απορριφτήκαν γιατί αναφέρονταν σε έρευνες που δεν έχουν γίνει σε άνθρωπο αλλά σε ζώα και συγκεκριμένα σε ποντίκια. Επίσης, αρκετά άρθρα δεν έγιναν δεκτά λόγω απουσίας στατιστικών δεδομένων ή δεδομένων που αναφερόντουσαν σε διαφορετικούς πολυμορφισμούς από τους συγκεκριμένους που εξετάζουμε. Συγκεκριμένα τα άρθρα που θα μελετήσουμε είναι 10 μελέτες σχετικά με PON1 Q192R και 11 μελέτες PON1 L55R. Από τις 10 μελέτες για τον πολυμορφισμό PON1 Q192R οι 5 αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς, οι 4 αφορούσαν Ασιάτες καθώς μόνο 1 ήταν για τους Νοτίους Ασιάτες. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών είναι 2147 και των υγιών 2254. Κάποιες από τις μελέτες όμως δεν ανέφεραν καθόλου αλληλόμορφα λόγω των περιορισμένων αριθμών υγιών και ασθενών. Για την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης ελαττώσαμε τις συγκρίσεις των γονότυπων QR+RR versus QQ και QR+QQ versus RR, για να υπολογίσουμε το odds ratio. Το μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε είναι random effect model.

Ξεκινήσαμε με τα αλληλόμορφα όπου μέσα από το STATA εμφανίστηκε το forest plot. Παρατηρήσαμε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση 0,80 και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) [0,67 0,96], με p-value =0.014.

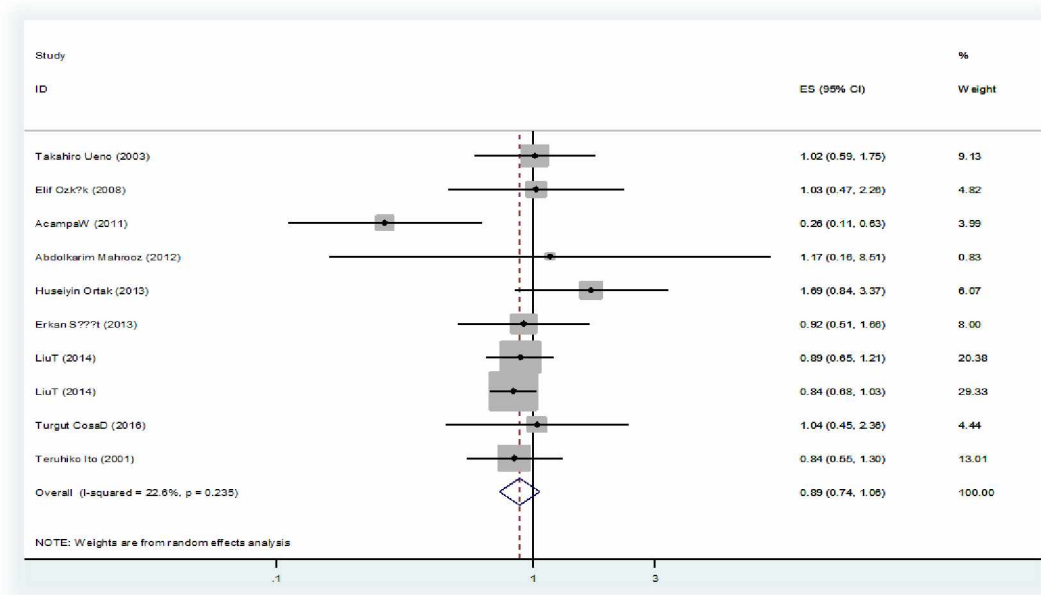


Εικόνα 11: Το διάγραμμα forest plot που δημιουργήθηκε από την μετα-ανάλυση του PON1 Q192R των αλληλόμορφων Q και R.

Στη συνέχεια ελέγξαμε την σύγκριση του υπολειπόμενου μοντέλου QR+RR versus QQ. Στατιστικά σημαντική η συσχέτιση με p-value =0.017.



Εικόνα 12: Το διάγραμμα forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονότυπων QQ versus QR+RR. Ελέγξαμε την σύγκριση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας QR+QQ versus RR. Βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική η συσχέτιση με p-value= 0.1944 εμπεριέχοντας την μονάδα στο διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) [0.74 1.06].



Εικόνα 13: Το διάγραμμα forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων QR+QQ versus RR.

Πίνακας 7: Τα αποτελέσματα για τον τρόπο κληρονομικότητας της υπέρτασης.

Multivariate meta-analysis						
Variance-covariance matrix = unstructured						
Method = reml				Number of dimensions = 2		
Restricted log likelihood = -11.228867				Number of observations =10		
	Coef.	Std.Err.	z	P> z 	[95% Conf.Inteval]	
Overall_mean						
B1	-.0452721	.0778378	-058	0.561	-.1978314	.1072873
B2	-.3854864	.1246888	-3.09	0.002	-.6298719	-.1411008
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:						
	SD	B1	B2			
B1	.06253918	1	.			
B2	.23108235	-1	1			

Από τα παραπάνω στοιχεία βλέπουμε ότι το $b_2=0.002 < 0.05$ που είναι στατιστικά σημαντικό το αποτέλεσμα. Από το λ προκύπτει το αποτέλεσμα 0,31 που βρίσκεται κοντά στο 0 άρα το μοντέλο που επικρατεί είναι το υπολειπόμενο.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ Begg και Egger που φανερώνουν την απουσία του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης με $p\text{-value} > 0.05$.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα από τα τεστ Begg και Egger.

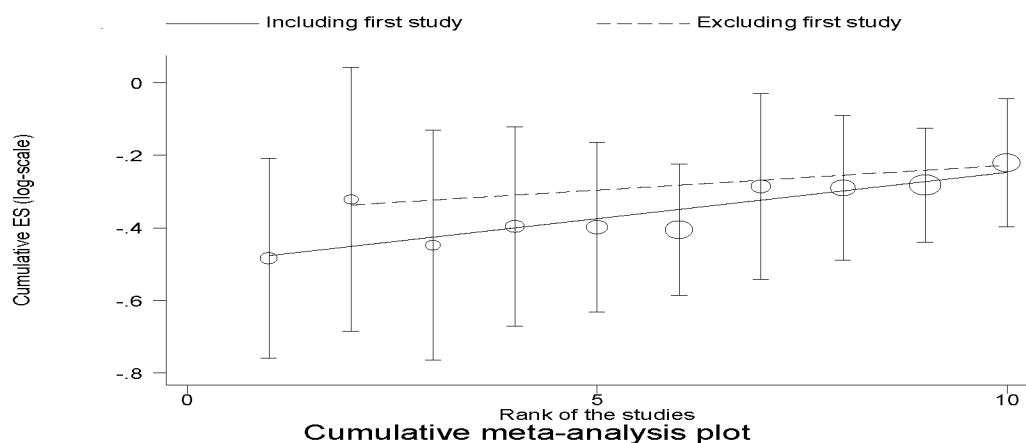
Dominant	Begg's test	Egger's test
Allele Q vs R	0.325	0.655
QQ genotype versus (QR+RR)	0.089	0.177
(QQ+QR) genotype versus RR	0.531	0.812

Στην αθροιστική μετα-ανάλυση φαίνεται πόσο διαφοροποιούνται τα συμπεράσματα με τη προσθήκη κάθε μίας μελέτης και κυρίως πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Παρουσιάστηκε το φαινόμενο του Πρωτέα καθώς υπάρχει διαχρονική τάση και μόνο στην σύγκριση Q vs. R.

Πίνακας 9: Τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το αλληλόμορφο Q vs R.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis				
Number of studies: 10				
First vs. Subsequent method				
(ES)	Effects Size	P-Value	[95%Conf.Interval]	
First study	0.6163	0.001	0.4681	0.8115
Subsequent studies	0.8313	0.057	0.6873	1.0055
All studies	0.8018	0.014	0.6722	0.9565
Test for the equality of ESs Ho: ES(first)=ES (subsequent) z-value=-1.753 P-value=0.080				

Generalized Least Squares (GLS) Regression –based test						
Coef.		Std.Err.	P-value	[95%Conf.Interval]		rho
Including all studies	0.2542	0.00380	0.000	0.01797	0.03287	-0.195
Excluding first study	0.01366	0.00951	0.151	-0.00498	0.03230	-0.074



Εικόνα 14: Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση με την παρουσία του φαινομένου του πρωτέα για το Q versus R .

Πίνακας 10: Ο πίνακας με τους γονότυπους και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση PON1 (Q192R).

PMID	AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	total individuals	CASES	CONTROLS	Qpat	Rpat	Qcontrols	Rcontrols	QQpatients	QRpatients	RRpatients	QQcontrols	QRcontrols	RRcontrols
PMID	AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	total individuals	cases	controls	b1	a1	b0	a0	bb1	ab1	aa1	bb0	ab0	aa0
21231776	AcampaW	2011	Italy	Caucasian	203	43	160	60	26	233	87	21	18	12	85	63	12
18830194	Elif Ozkök	2008	Turkey	Caucasian	258	139	119	144	134	164	74	36	72	14	59	46	14
12824947	Takahiro Ueno	2003	japan	Asians	218	112	106	84	140	85	127	22	40	45	24	37	45
11810302	Teruhiko Ito	2001	japan	Asians	426	214	212	151	277	199	225	21	109	58	45	109	58
23441121	Huseyin Ortak	2013	Turkey	Caucasian	204	120	84	124	116	74	94	16	92	20	10	54	20
23538572	Erkan Sögüt	2013	Turkey	Caucasian	280	142	138	123	161	147	129	22	79	28	37	73	28
24918121	LiuT	2014	china	Asians	1656	792	864	625	959	780	948	110	405	248	164	452	248
24918121	LiuT	2014	china	Asians	800	400	400	299	501	354	446	47	205	117	71	212	117
27668323	Turgut CosaD	2016	Turkey	Caucasian	200	100	100	134	62	116	80	46	42	13	31	54	13
23054002	Abdolkarim Mahroz	2012	iran	South Asians	156	85	71	76	24	82	18	46	31	2	45	21	2

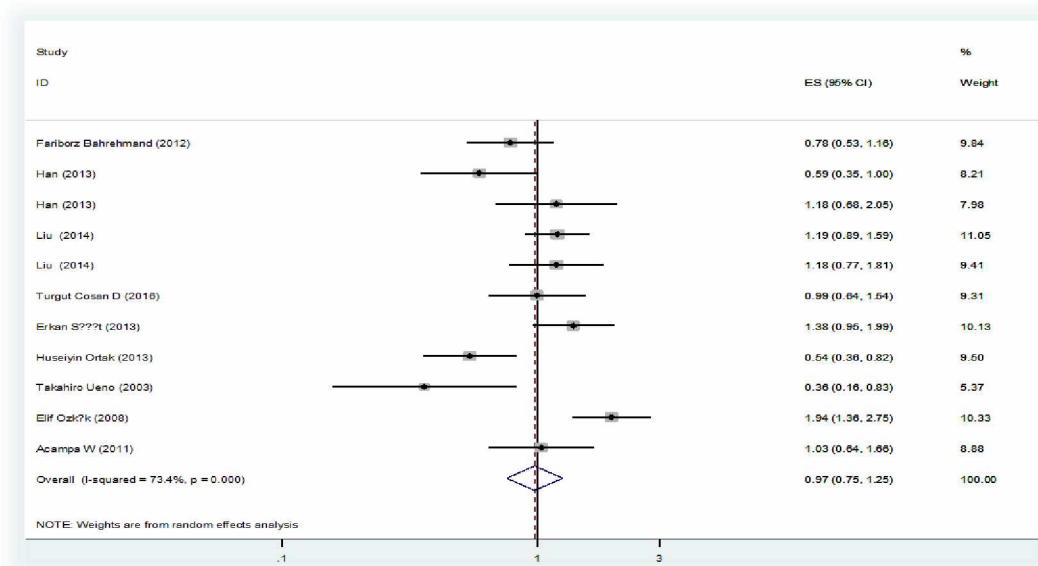
Πίνακας 11: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό PON1 (Q192R).

Dominant	Race	Odds Ratio	95% CI	p-value	p-value heter.	I²
Allele Q vs R	All	0.802	0.672-0.957	0.014	0.001	67.90
	Caucasians	0.886	0.575-1.365	0.585	0.000	83.10
	Asians	0.760	0.681-0.848	0.000	.	8.70
	South Asians	0.695	0.350-1.381	0.299	0.350	0
QQ genotype versus other (QR+RR) genotype	All	0.822	0.700-0.965	0.017	0.899	0.00
	Caucasians	0.905	0.681-1.204	0.494	0.769	0.00
	Asians	0.762	0.619-0.936	0.010	0.813	0.00
	South Asians	1.001	0.563-1.779	0.997	.	0.00
(QR+QQ) genotype versus RR genotype	All	0.886	0.738-1.063	0.194	0.235	22.60
	Caucasians	0.876	0.505-1.518	0.636	0.027	63.50
	Asians	0.864	0.740-1.009	0.065	0.922	0.00
	South Asians	1.167	0.160-8.512	0.879	.	0

3.2 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ PON1 (L55M)

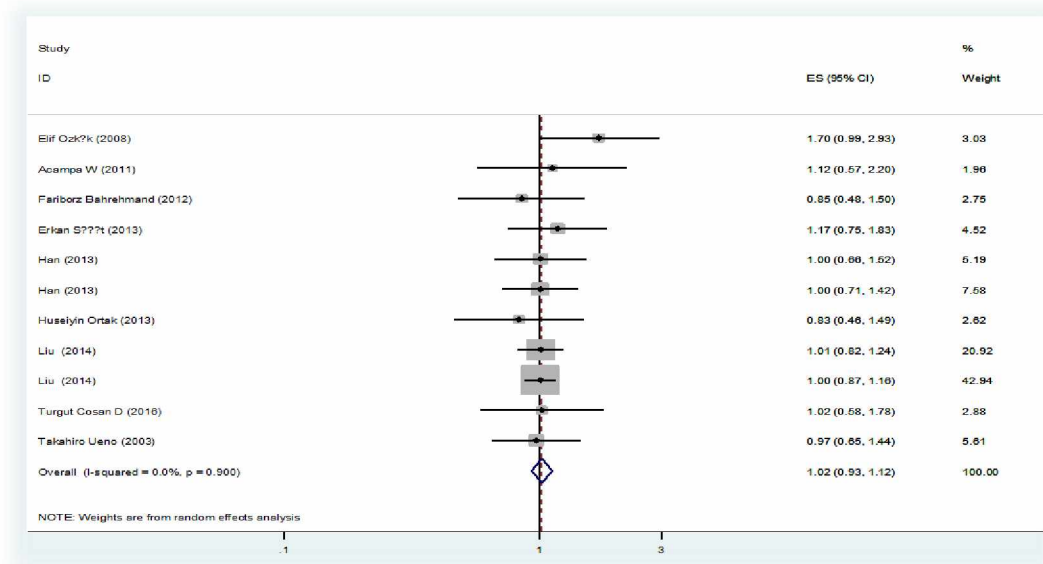
Από τις 11 μελέτες για τον πολυμορφισμό PON1 L55M οι 5 αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς, οι 5 αφορούσαν Ασιάτες καθώς μόνο 1 ήταν για τους Νοτίους Ασιάτες. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών είναι 2328 και των υγιών 2296. Κάποιες από τις μελέτες όμως δεν ανέφεραν καθόλου αλληλόμορφα λόγω των περιορισμένων αριθμών υγιών και ασθενών. Για την μετα-ανάλυση μειώσαμε τις συγκρίσεις των γονότυπων LM+MM versus LL και LM+LL versus MM, για να υπολογίσουμε το odds ratio. Το μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε είναι random model effect. Ξεκινήσαμε με τα αλληλόμορφα όπου μέσα από το STATA εμφανίστηκε το forest plot. Παρατηρήσαμε μια μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση 0,97 και διάστημα εμπιστοσύνης 95%(CI) [0,75 1,25] εμπεριέχοντας τη μονάδα στο διάστημα εμπιστοσύνης, με p-value =0,818.

Έχοντας μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από LL versus LM+MM πραγματοποιήσαμε την δεύτερη σύγκριση LM versus LM+MM για να δούμε εάν υπάρξει διαφορετικό αποτέλεσμα αλλά η συσχέτιση κρίθηκε μη στατιστικά σημαντική.



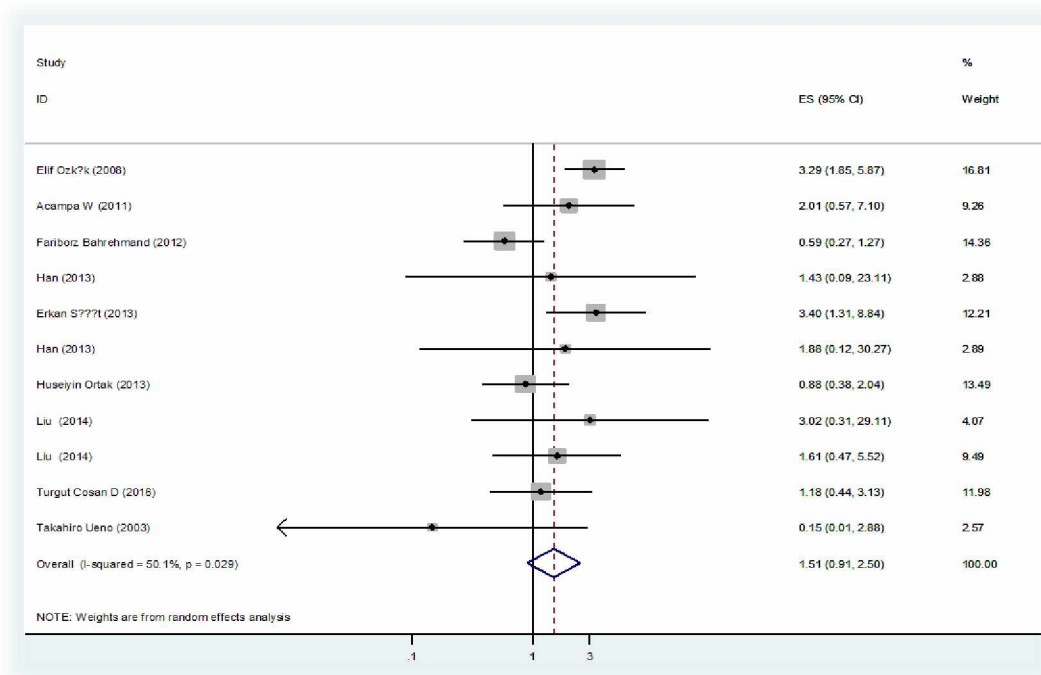
Εικόνα 15: Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση του PON1 L55M των αλληλόμορφων L και M.

Στη συνέχεια ελέγξαμε την σύγκριση του υπολειπόμενου μοντέλου LM+MM versus LL. Στατιστικά μη σημαντική η συσχέτιση με p-value =0.709



Εικόνα 16: Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονότυπων LL versus LM+MM.

Ελέγξαμε την σύγκριση για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας LM+LL versus MM. Βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική η συσχέτιση με p-value= 0.114 ,95% (CI) [0.91 2.50].



Εικόνα 17: Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων LM+LL versus MM.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα βλέπουμε ότι το $b_2=0.148 > 0.05$ που είναι στατιστικά μη σημαντικό το αποτέλεσμα. Από το λ προκύπτει το αποτέλεσμα 1,36 που βρίσκεται κοντά στο 1 άρα το μοντέλο που επικρατεί είναι το Επικρατές.

Πίνακας 12: Τα αποτελέσματα για τον τρόπο κληρονομικότητας της υπέρτασης.

Multivariate meta-analysis						
Variance-covariance matrix = unstructured						
Method = reml				Number of dimensions = 2		
Restricted log likelihood = -17.23342				Number of observations = 10		
	Coef.	Std.Err.	z	P > z 	[95% Conf.Interval]	
Overall_mean						
B1	.5574586	.242053	2.30	0.021	.0830435	1.031874
B2	.4088618	.2826831	1.45	0.148	-.1451868	.9629105
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:						

	SD	B1	B2
B1	.45445325	1	.
B2	.65306517	.91089712	1

Από τα παραπάνω αποτελέσματα βλέπουμε ότι το $b_2=0.148 > 0.05$ που είναι στατιστικά μη σημαντικό το αποτέλεσμα. Από το λ προκύπτει το αποτέλεσμα 1,36 που βρίσκεται κοντά στο 1 άρα το μοντέλο που επικρατεί είναι το Επικρατές.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τα τεστ Begg και Egger που φανερώνουν την απουσία του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης με $p\text{-value} > 0.05$.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα από τα τεστ Begg και Egger.

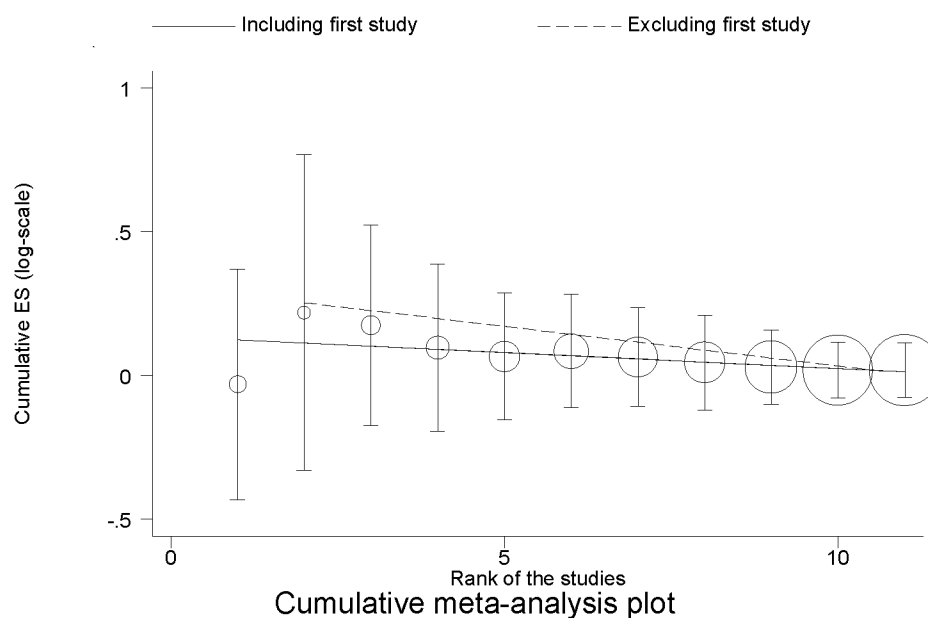
Dominant	Begg's test	Egger's test
Allele L vs M	0.073	0.064
LL genotype versus (LM+MM)	0.484	0.557
(LL+LM) genotype versus MM	0.697	0.524

Από την αθροιστική μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε η αλλαγή στα αποτελέσματα με τη προσθήκη κάθε μίας μελέτης στο χρόνο και πόσο επηρέασε η πρώτη μελέτη. Παρουσιάστηκε το φαινόμενο του Πρωτέα δηλαδή ότι υπάρχει διαχρονική τάση και μόνο στην σύγκριση LL versus LM+MM.

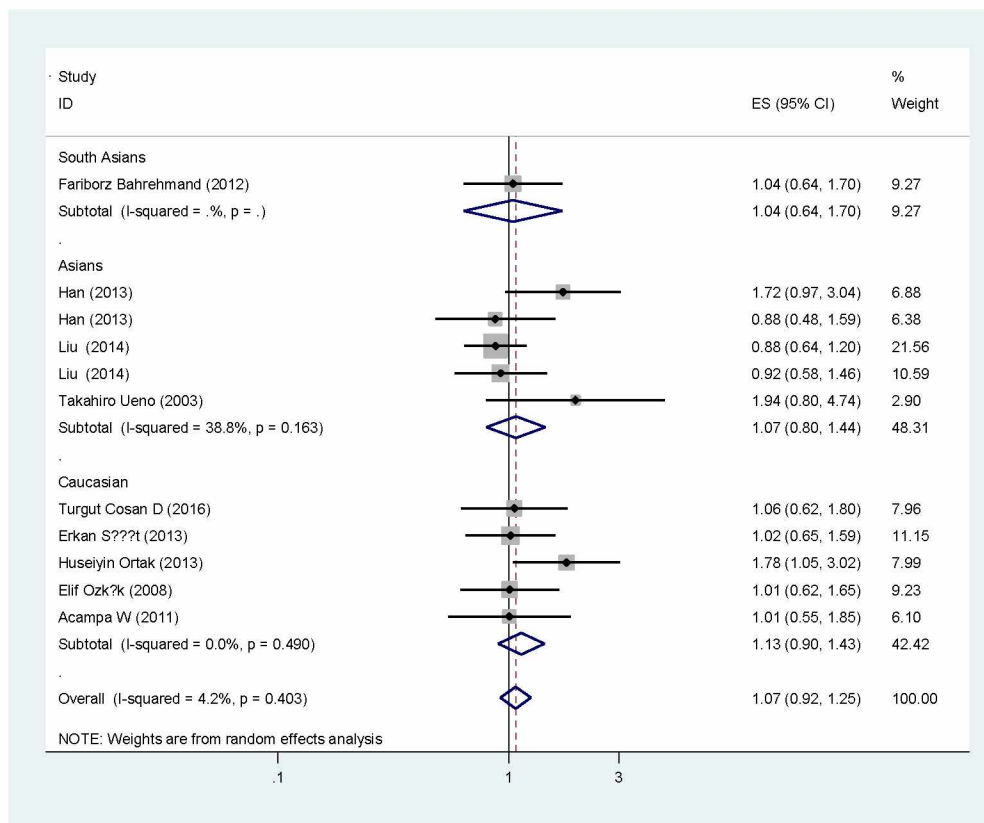
Πίνακας 14: Τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το υπολειπόμενο LL versus LM+MM.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis				
Number of studies: 11				
First vs. Subsequent method				
(ES)	Effects Size	P-Value	[95%Conf.Interval]	
First study	0.9688	0.876	0.6496	1.4447
Subsequent studies	1.0212	0.673	0.9264	1.1257
All studies	1.0182	0.709	0.9262	1.1193
Test for the equality of ESs Ho: ES(first)=ES (subsequent) z-value=-0.251 P-value=0.0802				

Generalized Least Squares (GLS) Regression –based test						
Coef.		Std.Err.	P-value	[95%Conf.Interval]		rho
Including all studies	-0.01107	0.00282	0.000	-0.01659	-0.00555	-0.110
Excluding first study	-0.02751	0.00735	0.000	-0.04192	-0.01310	0.459



Εικόνα 18: Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση όπου φαίνεται ότι υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα για το LL versus LM+MM.



Εικόνα 19: Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονοτύπων LL+MM versus LM.

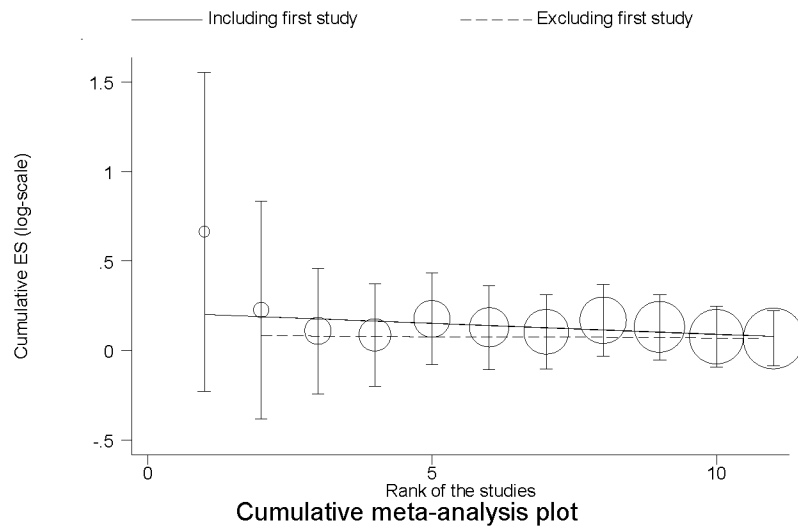
Πίνακας 15: Τα αποτελέσματα από τα τεστ Begg και Egger

metabian6 odda stdda, gr(b)						
Note: default data input format (theta,se_theta) assumed.						
Tests for Publication Bias						
Begg's Test						
Adj.Kendall's Score (P-q) = 19						
Std.Dev.of Score = 12.85						
Number of studies = 11						
Z = 1.48						
Pr > z = 0.139						
Z = 1.40 (continuity corrected)						
Pr > z = 0.161 (continuity corrected)						
Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std.Err.	t	P > t	[95% Conf.Inteval]	
slope	-.5401235	.2668806	-2.02	0.074	-1.143849	.06360
bias	2.482228	1.061962	2.34	0.044	.0799026	4.8845

Πίνακας 16: Τα αποτελέσματα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης.

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis				
Number of studies: 11				
First vs. Subsequent method				
(ES)	Effects Size	P-Value	[95%Conf.Interval]	
First study	1.9450	0.143	0.7988	4.7354
Subsequent studies	1.0492	0.532	0.9025	1.2198
All studies	1.0715	0.375	0.9198	1.2483
Test for the equality of ESs				
Ho: ES(first)=ES (subsequent)				
z-value=1.340				
P-value=0.180				

Generalized Least Squares (GLS) Regression –based test						
	Coef.	Std.Err.	P-value	[95%Conf.Interval]		rho
Including all studies	-0.01236	0.00633	0.051	-0.02477	-0.00004	0.099
Excluding first study	-0.00147	0.00612	0.811	-0.01346	-0.01053	0.279



Εικόνα 20: Το διάγραμμα από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 17 : Ο πίνακας με τους γονότυπους και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση PON1 (L55M).

PMID	AUTHOR	AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	total individuals	CASES	CONTROLS	Lpat	Mpat	Lcontr	Mcontr	LLpatie	LMpatie	MMpatie	LLContr	LMcontr	MMcontr
23893804	Fariborz Bahrehmand		2012	iran	South Asians	212	109	103	128	90	133	73	39	50	20	42	49	12
24301778	Han	Han	2013	china	Asians	353	230	123	400	60	226	20	171	58	1	104	18	1
24301778	Han	Uighur	2013	china	Asians	240	141	99	250	32	172	26	110	30	1	74	24	1
24918121	Liu	Northern Han	2014	china	Asians	1656	792	864	1497	87	1616	112	709	79	4	759	98	7
24918121	Liu	Southern Han	2014	china	Asians	800	400	400	759	41	752	48	360	39	1	355	42	3
27668323	Turgut Cosan D		2016	Turkey	Caucasian	200	100	100	126	56	136	60	43	40	8	48	40	10
23538572	Erkan Söğüt		2013	Turkey	Caucasian	280	142	138	212	72	188	88	76	60	6	68	52	18
23441121	Huseiyin Ortak		2013	Turkey	Caucasian	204	120	84	138	102	120	48	34	70	16	46	28	10
12824947	Takahiro Ueno		2003	japan	Asians	218	112	106	202	22	204	8	93	16	3	98	8	0
18830194	Elif Ozkök		2008	Turkey	Caucasian	258	139	119	167	111	104	134	51	65	23	32	40	47
21231776	Acampa W		2011	Italy	Caucasian	203	43	160	66	34	209	111	20	20	3	70	69	21

Πίνακας 18: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό PON1 (L55M).

Dominant	Race	Odds Ratio	95% CI	p-value	p-value heter.	I²
Allele L vs M	All	0.971	0.574-1.250	0.818	0.000	73.40
	Caucasians	1.093	0.711-1.679	0.686	0.000	82.10
	Asians	0.893	0.614-1.299	0.554	0.010	66.40
	South Asians	0.781	0.527-1.156	0.216	.	0
LL genotype versus other (LM+MM) genotype	All	1.018	0.926-1.119	0.709	0.900	0.00
	Caucasians	1.150	0.901-1.469	0.261	0.493	0.00
	Asians	1.002	0.902-1.112	0.974	1.000	0.00
	South Asians	0.850	0.480-1.505	0.577	.	0
(LM+LL) genotype versus MM genotype	All	1.506	0.906-2.503	0.114	0.029	50.10
	Caucasians	1.935	1.078-3.473	0.027	0.068	54.20
	Asians	1.431	0.580-3.553	0.437	0.603	0.00
	South Asians	0.587	0.271-1.271	0.177	.	0

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αναστασάκη, Σ. Δ. (2015). Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου & εγκεφαλικών επεισοδίων.
2. Καλαϊτζίδης, Ρ. Γ. (2015). Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης-Diagnostic approach and differential diagnosis of resistant hypertension. *Ελληνική Νεφρολογία-Hellenic Nephrology*, 27(3).
3. Πανταζής, Ν. Χ., & Κυριακίδης, Γ. Π. Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης.
4. Adkins, S., Gan, K. N., Mody, M., & La Du, B. N. (1993). Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *American journal of human genetics*, 52(3), 598.
5. Πατελάρου, Ε., & Μπροκαλάκη, Η. (2010). Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. *Νοσηλευτική*, 49(2), 122-130.
6. Bagos, P.G., A unification of multivariate methods for meta-analysis of genetic association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2008. 7(1): p. Article31.
7. Huedo-Medina, T.B., et al., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*, 2006. 11(2): p. 193-206.
8. Trikalinos, T. A., Salanti, G., Zintzaras, E., & Ioannidis, J. P. (2008). Meta-analysis methods. *Advances in genetics*, 60, 311-334.
9. Bagos, P. G., & Nikolopoulos, G. K. (2009). Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), 1037-1044
10. Acampa, W., Di Taranto, M. D., Morgante, A., Salvatore, B., Evangelista, L., Ricci, F., ... & Fortunato, G. (2011). C-reactive protein levels are associated with paraoxonase polymorphism L55M in patients undergoing cardiac SPECT imaging. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 71(3), 179-184.
11. Ozkok, E., Aydin, M., Babalik, E., Ozbek, Z., Ince, N., & Kara, I. (2008). Combined impact of matrix metalloproteinase-3 and paraoxonase 1 55/192 gene variants on coronary artery disease in Turkish patients. *Medical science monitor*, 14(10), CR536-CR542.
12. Ueno, T., Shimazaki, E., Matsumoto, T., Watanabe, H., Tsunemi, A., Takahashi, Y., ... & Kanmatsuse, K. (2003). Paraoxonase1 polymorphism Leu-Met55 is associated with cerebral infarction in Japanese population. *Medical Science Monitor*, 9(6), CR208-CR212.
13. Ito, T., Yasue, H., Yoshimura, M., Nakamura, S., Nakayama, M., Shimasaki, Y., ... & Ogawa, H. (2002). Paraoxonase gene Gln192Arg (Q192R) polymorphism is associated with coronary artery spasm. *Human genetics*, 110(1), 89-94.
14. Ortak, H., Söğüt, E., Ateş, Ö., Erkorkmaz, Ü., Benli, İ., Akbas, A., ... & Özyurt, H. (2013). Protective effect of paraoxonase 1 gene variant L55M in retinal vein occlusion. *Molecular vision*, 19, 486.

15. Sögüt, E., Ortak, H., Aydoğan, L., & Benli, I. (2013). Association of paraoxonase 1 L55M and Q192R single-nucleotide polymorphisms with age-related macular degeneration. *Retina*, 33(9), 1836-1842.
16. Liu, T., Zhang, X., Zhang, J., Liang, Z., Cai, W., Huang, M., ... & Han, Y. (2014). Association between PON1 rs662 polymorphism and coronary artery disease. *European journal of clinical nutrition*, 68(9), 1029-1035.
17. Turgut Cosan, D., Colak, E., Saydam, F., Yazıcı, H. U., Degirmenci, I., Birdane, A., ... & Gunes, H. V. (2016). Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(7), 602-607.
18. Mahrooz, A., Gohari, G., Hashemi, M. B., Zargari, M., Musavi, H., Abedini, M., & Alizadeh, A. (2012). R-carrying genotypes of serum paraoxonase (PON1) 192 polymorphism and higher activity ratio are related to susceptibility against ischemic stroke. *Molecular biology reports*, 39(12), 11177-11185.
19. Bahrehmand, F., Vaisi-Raygani, A., Ahmadi, R., Kiani, A., Rahimi, Z., Tavilani, H., & Pourmotabbed, T. (2013). Paraoxonase (PON1) 55 polymorphism and association with systemic lupus erythematosus. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 211-219.
20. Han, L., Xu, X. J., Liang, X. H., & Ma, J. (2013). Association of paraoxonase polymorphisms with carotid artery atherosclerosis in essential hypertension patients. *Genet Mol Res*, 12(4), 5174-5185.
21. Wu, C., Wu, D., Lin, M., & Zhong, Y. (2018). The Associations between Paraoxonase 1 L55M/Q192R Genetic Polymorphisms and the Susceptibilities of Diabetic Macroangiopathy and Diabetic Microangiopathy: A Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*, 9(4), 1669-1688.
22. Bagos, P. G., & Liakopoulos, T. D. (2010). A multipoint method for meta-analysis of genetic association studies. *Genetic epidemiology*, 34(7), 702-715.
23. Zintzaras, E., & Hadjigeorgiou, G. M. (2004). Association of paraoxonase 1 gene polymorphisms with risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of human genetics*, 49(9), 474-481.
24. VAZIRI, N. (2008). Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension.
25. Marra, M., Marchegiani, F., Antonicelli, R., Sirolla, C., Spazzafumo, L., Olivieri, F., ... & Boemi, M. (2006). The PON1192RR genotype is associated with a higher prevalence of arterial hypertension. *Journal of hypertension*, 24(7), 1293-1298.
26. Xie, S., Li, J., Chen, Y., Wang, C., Zhang, H., & Mo, D. (2010). Sequence identification, chromosomal mapping and tissue specific expression of the porcine paraoxonase 1 (PON1) gene. *Molecular biology reports*, 37(3), 1347-1353.

27. Camps, J., Marsillach, J., & Joven, J. (2009). The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 46(2), 83-106.
28. Kowalska, K., Socha, E., & Milnerowicz, H. (2015). The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 45(2), 226-233.
29. Mackness, M., Durrington, P., & Mackness, B. (2004). Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*, 15(4), 399-404.
30. Trikalinos, T. A., Salanti, G., Khoury, M. J., & Ioannidis, J. P. (2006). Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *American journal of epidemiology*, 163(4), 300-309.
31. Bagos, P. G. (2008). A unification of multivariate methods for meta-analysis of genetic association studies. *Statistical applications in genetics and molecular biology*, 7(1).
32. Neutel, J. (2011). State of Hypertension Control. In *Combination Therapy in Hypertension* (pp. 1-11). Springer Healthcare, Tarporley.
33. Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular health and risk management*, 14, 137.
34. Kunutsor, S. K., Bakker, S. J., James, R. W., & Dullaart, R. P. (2016). Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: the PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*, 245, 143-154.
35. Irace, C., Cortese, C., Fiaschi, E., Scavelli, F., Liberatoscioli, L., Federici, G., & Gnasso, A. (2008). The influence of PON1 192 polymorphism on endothelial function in diabetic subjects with or without hypertension. *Hypertension Research*, 31(3), 507-513.
36. Wang, M., Lang, X., Zou, L., Huang, S., & Xu, Z. (2011). Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis*, 214(2), 377-385.
37. DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), 177-188.
38. Liao, D., Yu, H., Han, L., Zhong, C., Ran, X., Wang, D., & Mo, L. (2018). Association of PON1 gene polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis of case-control studies. *Journal of endocrinological investigation*, 41(11), 1289-1300.
39. Camps, J., Marsillach, J., & Joven, J. (2009). The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 46(2), 83-106.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΡΡΙΦΘΗΚΑΝ

PMID	COUNTRY	YEAR	REJECTION REASON
26227792	Korea	2015	IRRELEVANT
22111818	Hungary	2011	NO DATA
26167768	UK	2015	DATA ONLY FOR ANIMAL(MOYSE)
25902778	USA	2015	NO POLYMORPHISM DATA
25089090	italy	2014	NO DATA
24727057	Russia	2014	NO DATA
24274318	Australia	2015	NO DATA
23357840	Jordan	2013	NO DATA
23225229	italy	2013	ANOTHER POLYMORPHISM
22854640	USA	2012	NO DATA
21718208	Greece	2011	ANOTHER DISEASE
21044781	China	2011	NO DATA
20646512	China	2010	NO DATA
21360915	Polska	2010	NO DATA
19939821	Poland	2010	CONTINUOUS DATA
19779116	Poland	2009	NO DATA
19357718	Japan	2009	NO DATA
19022366	Greece	2009	PESTICIDES
18508577	Spain	2009	DATA ONLY FOR ANIMAL(MOYSE)
18497471	italy	2008	NO DATA
17173245	Hungary	2006	NO DATA
16912512	Hungary	2006	NO DATA
16629699	UK	2006	ANOTHER DISEASE DATA ONLY FOR PEOPLE WHO SMOKE OR
16521945	Polska	2005	NOT
16239632	USA	2005	NO DATA
16077191	Poland	2005	ANOTHER POLYMORPHISM
15580063	Finland	2004	COHORT STUDY
15135268	Japan	2004	NO DATA
12871320	USA	2003	NO DATA
12480732	Japan	2002	NO DATA
11851721	italy	2002	NO DATA
11472729	Finland	2001	NO DATA
11378531	Finland	2001	NO DATA
10667477	Turkey	1999	ONLY FOR HYPERTANSION ,NO DATA
10634138	Germany	1999	NO DATA
10488959	Germany	1999	NO POLYMORPHISM DATA
9878681	Netherlands	1999	NO DATA
9472455	UK	1997	NO DATA
7789356	USA	1995	IRRELEVANT

5.1 ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ (Q192R)

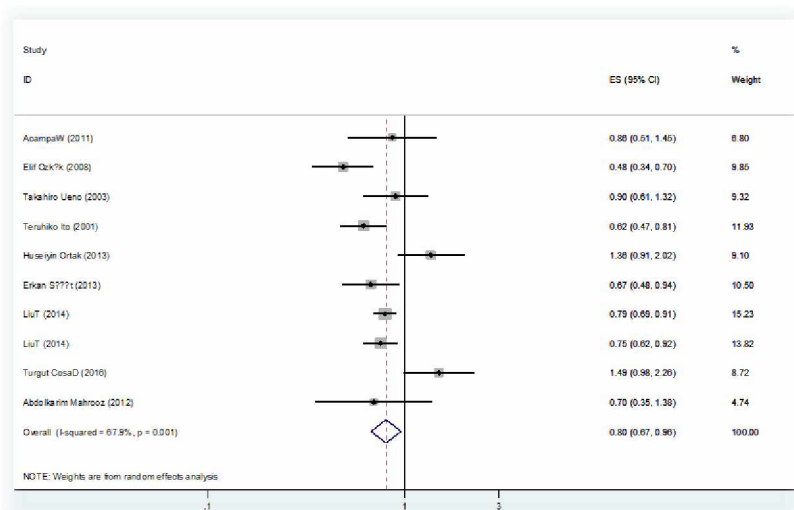
- generate oral=log((b1* a0)/(a1* b0))
- replace oral=log(((0.5+ b1)*(0.5+ a0))/((0.5+ a1)*(0.5+ b0))) if b1==0| a0==0| a1==0|b0==0
- generate stdor=sqrt(1/ b1+1/ a1+1/ b0+1/ a0)
- replace stdor=sqrt(1/(b1+0.5)+1/(a1+0.5)+1/(b0+0.5)+1/(a0+0.5)) if b1==0| a1==0| b0==0| a0==0
- metan oral stdor, eform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

Πίνακας 19: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
AcampaW (2011)	0.862	0.511	1.452	6.80
Elif Ozk?k (2008)	0.485	0.338	0.696	9.85
Takahiro Ueno (2003)	0.896	0.610	1.318	9.32
Teruhiko Ito (2001)	0.616	0.468	0.812	11.93
Huseiyin Ortak (2013)	1.358	0.914	2.018	9.10
Erkan S???t (2013)	0.670	0.480	0.936	10.50
LiuT (2014)	0.792	0.690	0.910	15.23
LiuT (2014)	0.752	0.616	0.918	13.82
Turgut CosaD (2016)	1.491	0.985	2.256	8.72
Abdolkarim Mahrooz (0.695	0.350	1.381	4.74
D+L pooled ES	0.802	0.672	0.957	100.00

Heterogeneity chi-squared = 28.08 (d.f. = 9) p = 0.001
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 67.9%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0482

Test of ES=1 : z= 2.45 p = 0.014



Εικόνα 21 : Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 20: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής .

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Caucasian			
AcampaW (2011)	0.862	0.511 1.452	6.00
Elif Ozk?k (2008)	0.485	0.338 0.696	9.85
Huseiyin Ortak (2013)	1.358	0.914 2.018	9.10
Erkan S??t? (2013)	0.670	0.480 0.936	10.50
Turgut CossD (2016)	1.491	0.985 2.256	8.72
Sub-total			
D+L pooled ES	0.886	0.575 1.365	44.97
Asians			
Takahiro Ueno (2003)	0.896	0.610 1.318	9.32
Teruhiko Ito (2001)	0.616	0.468 0.812	11.93
LiuT (2014)	0.792	0.690 0.910	15.23
LiuT (2014)	0.752	0.616 0.918	13.82
Sub-total			
D+L pooled ES	0.760	0.681 0.848	50.29
South Asians			
Abdolkarim Mahrooz (0.695	0.350 1.381	4.74
Sub-total			
D+L pooled ES	0.695	0.350 1.381	4.74
Overall			
D+L pooled ES	0.802	0.672 0.957	100.00

Test(s) of heterogeneity:

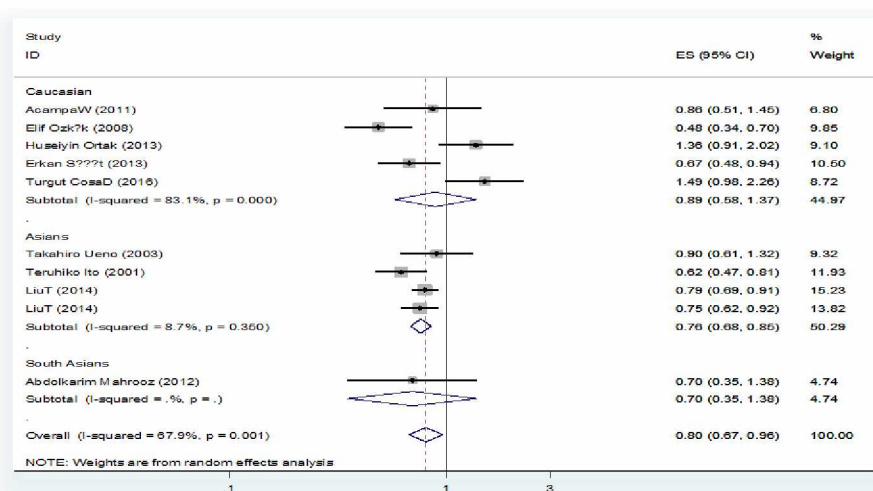
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	23.64	4	0.000	83.1%	0.2003
Asians	3.29	3	0.350	8.7%	0.0012
South Asians	0.00	0		0%	0.0000
Overall	28.08	9	0.001	67.9%	0.0482

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

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

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z = 0.55	p = 0.584
Asians	z = 4.92	p = 0.000
South Asians	z = 1.04	p = 0.299
Overall	z = 2.45	p = 0.014



Εικόνα 22: Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 21: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.

- metabias6 oral stdor, gr(b)
- metabias6 oral stdor, gr(e)

Tests for Publication Bias

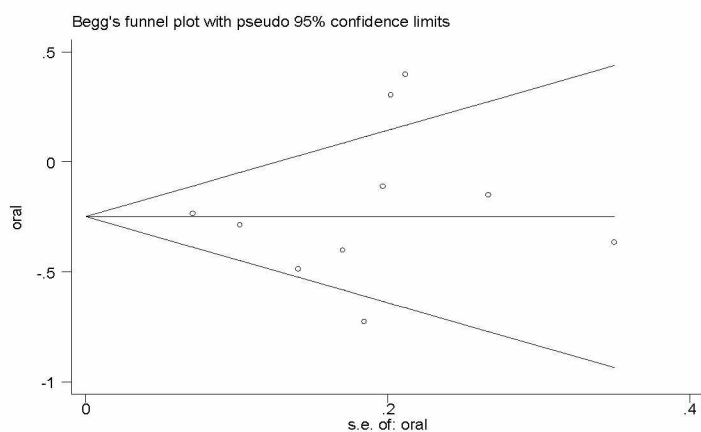
Begg's Test

```

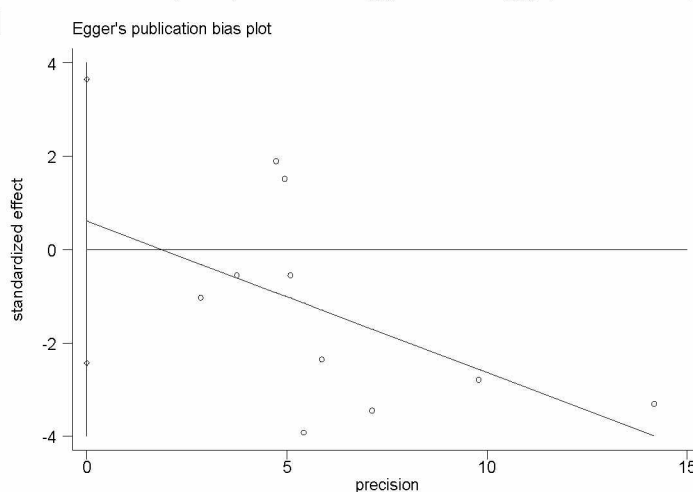
adj. Kendall's Score (P-Q) =    11
  Std. Dev. of Score =   11.18
  Number of Studies =    10
          z =    0.98
  Pr > |z| =    0.325
          z =    0.89 (continuity corrected)
  Pr > |z| =    0.371 (continuity corrected)
  
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.324416	.1849781	-1.75	0.118	-.7509763 .1021443
bias	.6115421	1.316626	0.46	0.655	-2.424602 3.647686



Εικόνα 23: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg για τα αλληλομορφα Q και R.



Εικόνα 24: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger για τα αλληλομορφα Q και R.

Πίνακας 22: Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg.

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

oral	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
stdor	.8513162	1.582132	0.54	0.605	-2.797086	4.499719
_cons	-.3623731	.2957904	-1.23	0.255	-1.044467	.3197208

Meta-regression
REML estimate of between-study variance
% residual variation due to heterogeneity
Proportion of between-study variance explained
With Knapp-Hartung modification

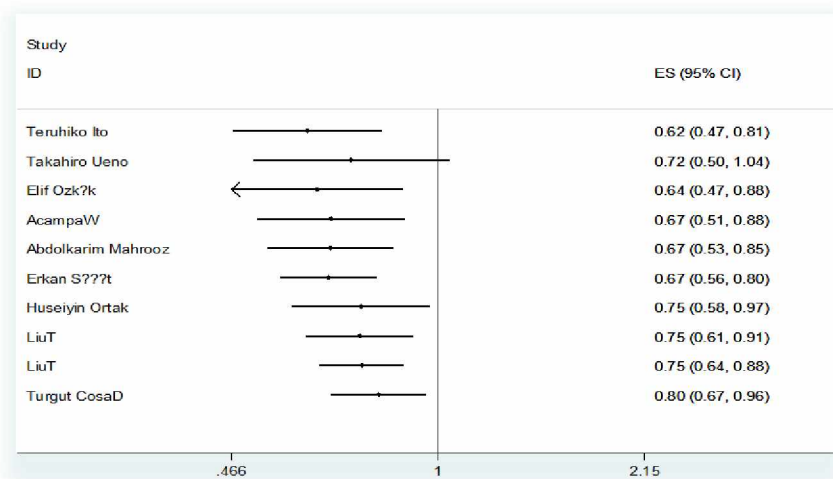
Number of obs = 10
tau2 = .08289
I-squared_res = 70.74%
Adj R-squared = -10.03%

Πίνακας 23: Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.

- sort year
- metacum oral stdor, random label(namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]	
Teruhiko Ito	0.616	0.468	0.812
Takahiro Ueno	0.725	0.504	1.043
Elif Ozk?k	0.639	0.466	0.877
AcampaW	0.673	0.512	0.885
Abdolkarim Mahrooz	0.671	0.532	0.848
Erkan S??t	0.666	0.556	0.798
Huseiyin Ortak	0.751	0.582	0.970
LiuT	0.748	0.613	0.914
LiuT	0.754	0.645	0.881
Turgut CosaD	0.802	0.672	0.957

Note: random effects weighting used for pooled estimates



Εικόνα 25: Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 26: Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

- metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 10

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]
First study	0.6163	0.001	0.4681 0.8115
Subsequent studies	0.8313	0.057	0.6873 1.0055
All Studies	0.8018	0.014	0.6722 0.9565

Test for the equality of the ESs

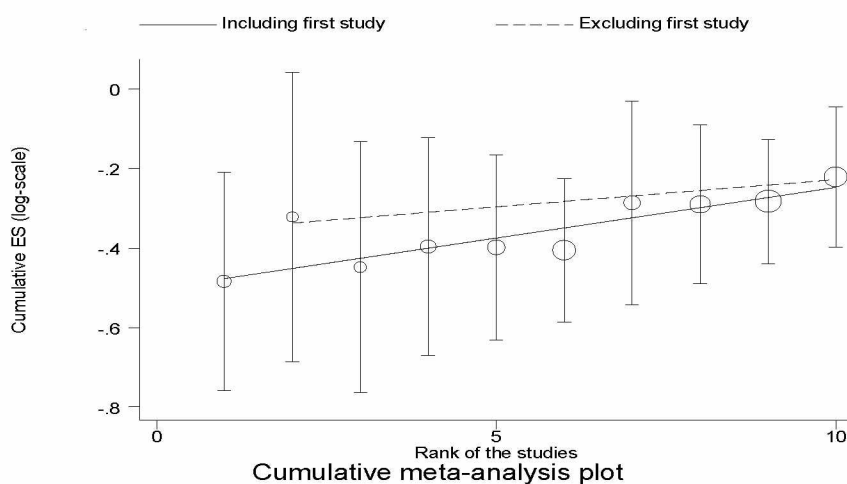
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -1.753

P-value = 0.080

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]	rho
Including all studies	0.02542	0.00380	0.000	0.01797 0.03287	-0.195
Excluding first study	0.01366	0.00951	0.151	-0.00498 0.03230	-0.074

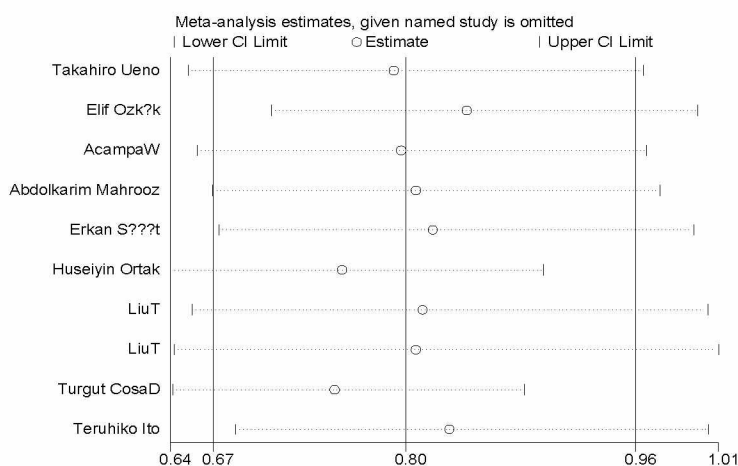


Εικόνα 27 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 27: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf oral stdor,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Takahiro Ueno	.79371876	.65517133 .96156448
Elif Ozk?k	.84262729	.71129042 .99821502
AcampaW	.7984609	.66148663 .96379852
Abdolkarim Mahrooz	.80845362	.67184794 .97283506
Erkan S???t	.82017219	.67578721 .99540567
Huseiyin Ortak	.7586627	.64345199 .89450204
LiuT	.81322563	.65809059 1.0049314
LiuT	.80852634	.6458199 1.0122247
Turgut CosaD	.75381678	.64486152 .88118106
Teruhiko Ito	.83127415	.68727332 1.0054468
Combined	.80184494	.6721635 .95654599



Εικόνα 28 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metaninf.

5.1.1 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ

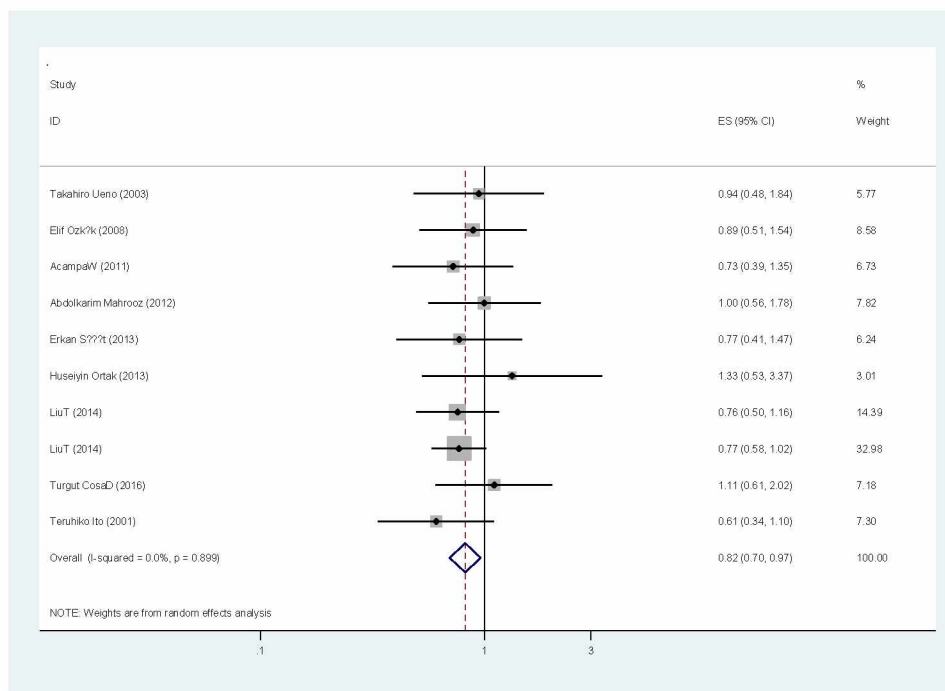
- generate odaa=log((bb1* nobb0)/(bb0* nobb1))
- replace odaa=log(((0.5+ bb1)*(0.5+ nobb0))/((0.5+ bb0)*(0.5+ nobb1))) if bb1==0| nobb0==0| bb0==0| nobb1 ==0
- generate stdaa=sqrt(1/ bb1+1/ nobb1+1/ bb0+1/ nobb0)
- replace stdaa=sqrt(1/(bb1+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb0+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if bb1==0|nobb0==0|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

Πίνακας 28: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Takahiro Ueno (2003)	0.944	0.484	1.843	5.77
Elif Ozk?k (2008)	0.891	0.515	1.542	8.58
AcampaW (2011)	0.726	0.391	1.350	6.73
Abdolkarim Mahrooz (1.001	0.563	1.779	7.82
Erkan S???t (2013)	0.773	0.406	1.471	6.24
Huseiyin Ortak (2013)	1.333	0.528	3.369	3.01
LiuT (2014)	0.759	0.497	1.159	14.39
LiuT (2014)	0.772	0.583	1.021	32.98
Turgut CosaD (2016)	1.107	0.607	2.016	7.18
Teruhiko Ito (2001)	0.608	0.336	1.103	7.30
D+I pooled ES	0.822	0.700	0.965	100.00

Heterogeneity chi-squared = 4.19 (d.f. = 9) p = 0.899
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of ES=1 : z= 2.39 p = 0.017



Εικόνα 29: Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 29: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής .

- metan oada stdaa,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asians				
Takahiro Ueno (2003)	0.944	0.484	1.843	5.77
LiuT (2014)	0.759	0.497	1.159	14.39
LiuT (2014)	0.772	0.583	1.021	32.98
Teruhiko Ito (2001)	0.608	0.336	1.103	7.30
Sub-total				
D+L pooled ES	0.762	0.619	0.936	60.44
Caucasian				
Elif Ozk?k (2008)	0.891	0.515	1.542	8.58
AcampaW (2011)	0.726	0.391	1.350	6.73
Erkan S??t (2013)	0.773	0.406	1.471	6.24
Huseiyin Ortak (2013)	1.333	0.528	3.369	3.01
Turgut CosaD (2016)	1.107	0.607	2.016	7.18
Sub-total				
D+L pooled ES	0.905	0.681	1.204	31.74
South Asians				
Abdolkarim Mahrooz (1.001	0.563	1.779	7.82
Sub-total				
D+L pooled ES	1.001	0.563	1.779	7.82
Overall				
D+L pooled ES	0.822	0.700	0.965	100.00

Test(s) of heterogeneity:

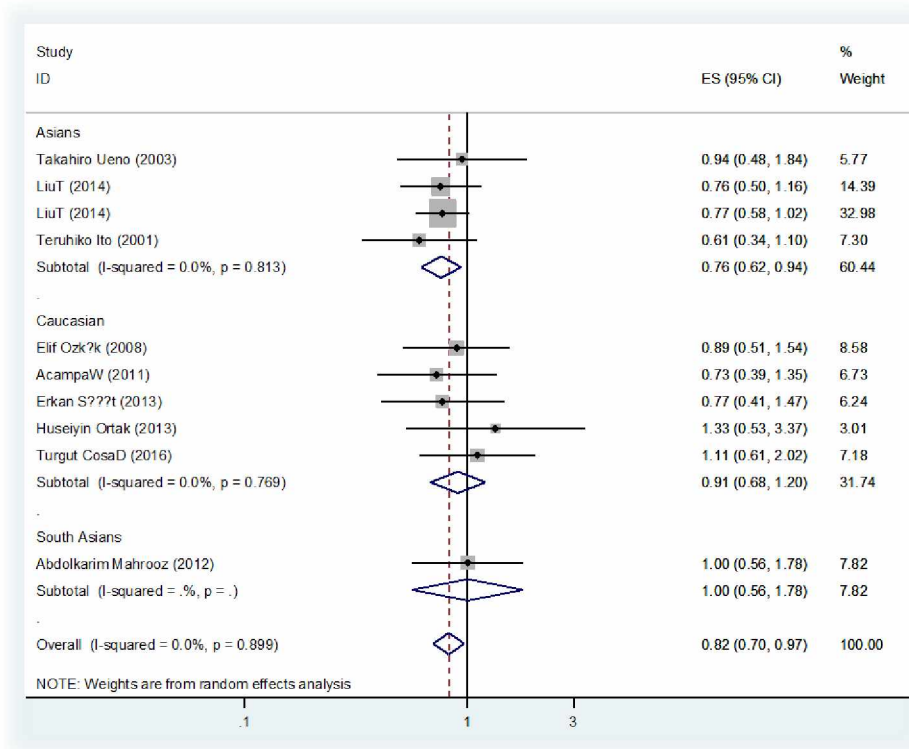
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asians	0.95	3	0.813	0.0%	0.0000
Caucasian	1.82	4	0.769	0.0%	0.0000
South Asians	0.00	0	-	0%	0.0000
Overall	4.19	9	0.899	0.0%	0.0000

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

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

Significance test(s) of ES=1

Asians	z= 2.58	p = 0.010
Caucasian	z= 0.68	p = 0.494
South Asians	z= 0.00	p = 0.997
Overall	z= 2.39	p = 0.017



Εικόνα 30: Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 31 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg.

- metabias6 oada stdaa, gr(b)
- metabias6 oada stdaa, gr(e)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

```

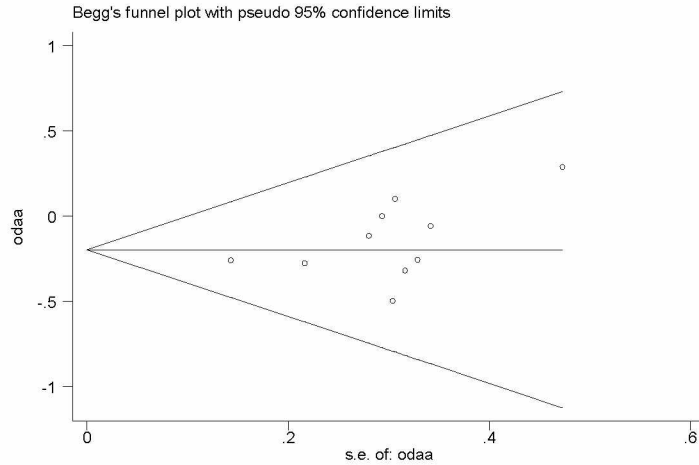
adj. Kendall's Score (P-Q) =      19
Std. Dev. of Score =     11.18
Number of Studies =         10
z =          1.70
Pr > |z| =     0.089
z =          1.61 (continuity corrected)
Pr > |z| =     0.107 (continuity corrected)

```

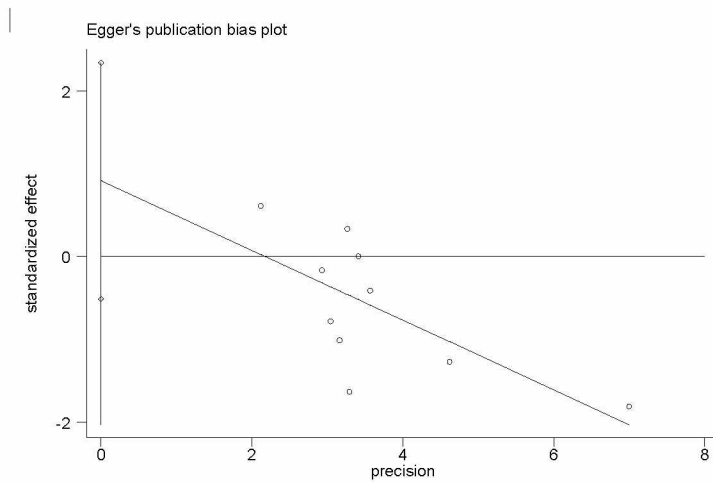
Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.4203898	.1603193	-2.62	0.031	-.7900867 - .0506928
bias	-.9149193	.6179874	1.48	0.177	-.5101622 2.340001

Πίνακας 30: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.



Εικόνα 31: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg



Εικόνα 32: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger

- metareg odaa stdaa, level(95) wsse(stdaa)

•
numerical derivatives are approximate
nearby values are missing

```

Meta-regression
REML estimate of between-study variance
% residual variation due to heterogeneity
Proportion of between-study variance explained
With Knapp-Hartung modification
Number of obs = 10
tau2 = 0
I-squared_res = 0.00%
Adj R-squared = .%

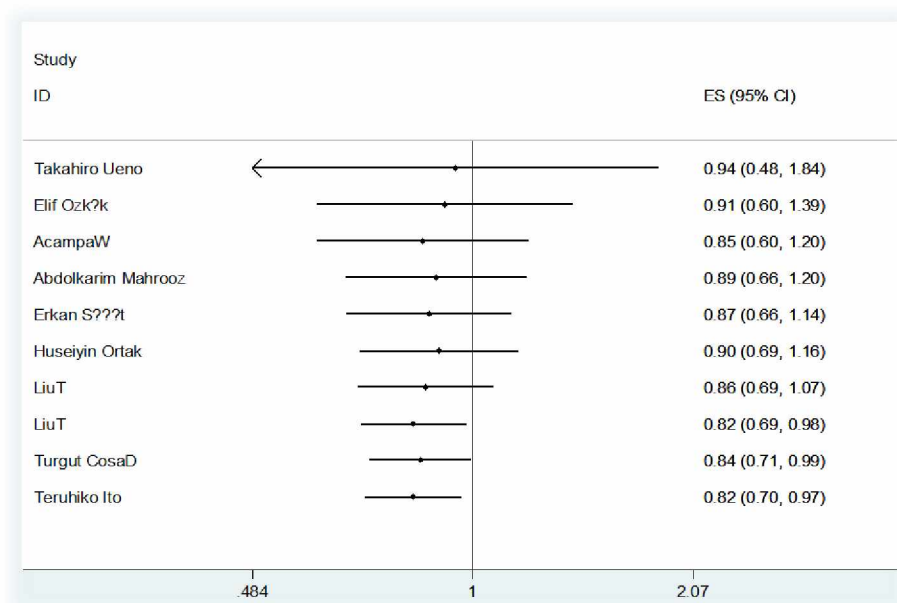
```

odaa	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
stdaa	.9149194	.964054	0.95	0.370	-1.308193	3.138032
_cons	-.4203898	.2500965	-1.68	0.131	-.9971133	.1563336

- metacum odao stdaa, random label (namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]	
Takahiro Ueno	0.944	0.484	1.843
Elif Ozk?k	0.912	0.597	1.394
AcampaW	0.848	0.597	1.203
Abdolkarim Mahrooz	0.887	0.658	1.196
Erkan S??t	0.865	0.660	1.135
Huseiyin Ortak	0.895	0.690	1.162
LiuT	0.856	0.686	1.068
LiuT	0.822	0.691	0.979
Turgut CosaD	0.842	0.712	0.995
Teruhiko Ito	0.822	0.700	0.965

Πίνακας 32 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.



Εικόνα 33: Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.
Sort year

Πίνακας 33 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

- metatrend oada stdaa

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 10

First vs. Subsequent method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.6084	0.102	0.3355	1.1033
Subsequent studies	0.8416	0.043	0.7121	0.9945
All Studies	0.8219	0.017	0.6998	0.9652

Test for the equality of the ESs

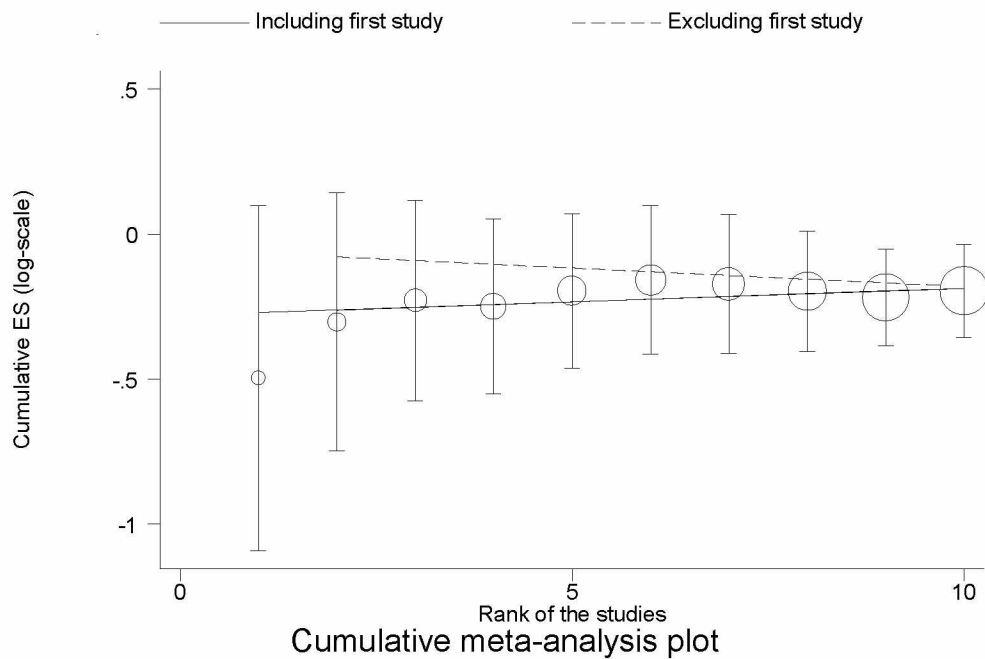
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

s-value = -1.028

P-value = 0.304

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.00937	0.00657	0.154	-0.00351	0.02225	0.373
Excluding first study	-0.01278	0.00448	0.004	-0.02156	-0.00400	0.132

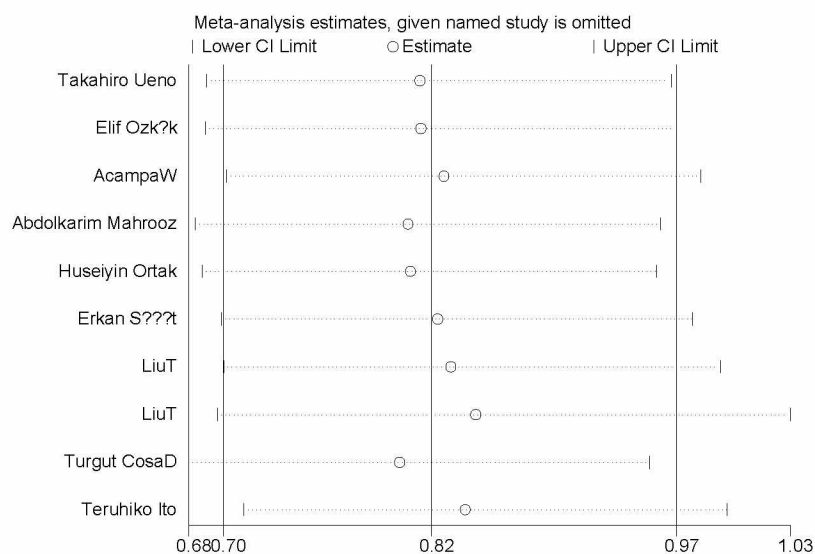


Εικόνα 34 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 34: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf odaa stdaa,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Takahiro Ueno	.81492019	.69052213 .96172857
Elif Ozk?k	.81567681	.68942142 .96505362
AcampaW	.82924277	.70206404 .97945988
Abdolkarim Mahrooz	.80824453	.68361574 .95559424
Huseiyin Ortak	.80962306	.68766713 .95320749
Erkan S???t	.82523221	.6989736 .97429734
LiuT	.83296424	.70009553 .99104965
LiuT	.84762859	.69648367 1.0315737
Turgut CosaD	.80316204	.67970657 .94904071
Teruhiko Ito	.84155977	.712129 .99451482
Combined	.82187069	.69980018 .96523472



Εικόνα 35 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metaninf.

5.1.2 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ

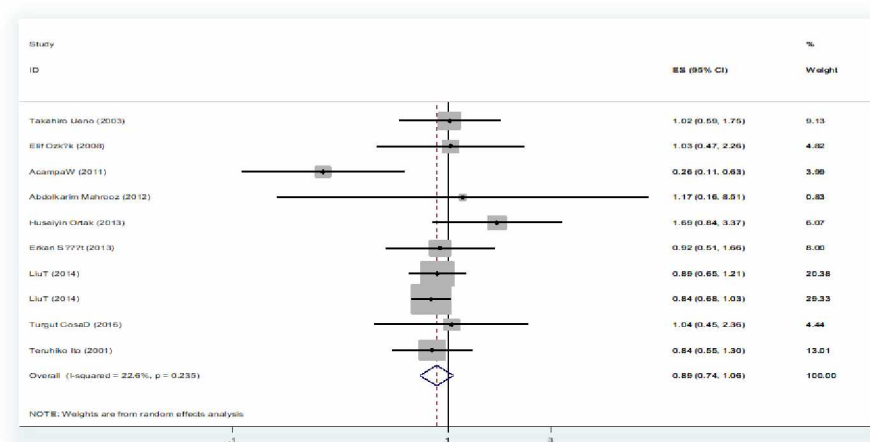
- generate oddo=log((noaa1* aa0)/(noaa0* aa1))
- replace oddo=log(((0.5+ noaa1)*(0.5+ aa0))/((0.5+ noaa0)*(0.5+ aa1))) if noaa1==0|aa0==0|noaa0==0|aa1==0
- generate stddo=sqrt(1/aa1+1/noaa1+1/aa0+1/noaa0)
- replace stddo=sqrt(1/(aa1+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if noaa1==0|aa0==0|noaa0==0|aa1==0
- metan oddo stddo, eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Πίνακας 35: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Takahiro Ueno (2003)	1.016	0.590	1.751	9.13
Elif Ozk?k (2008)	1.029	0.468	2.262	4.82
AcampaW (2011)	0.264	0.110	0.632	3.99
Abdolkarim Mahrooz (1.167	0.160	8.512	0.83
Huseiyin Ortak (2013	1.688	0.844	3.373	6.07
Erkan S??t (2013)	0.918	0.509	1.655	8.00
LiuT (2014)	0.890	0.655	1.211	20.38
LiuT (2014)	0.836	0.677	1.033	29.33
Turgut CosaD (2016)	1.035	0.454	2.361	4.44
Teruhiko Ito (2001)	0.844	0.548	1.301	13.01
I-I pooled ES	0.886	0.738	1.063	100.00

Heterogeneity chi-squared = 11.63 (d.f. = 9) p = 0.235
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 22.6%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0179

Test of ES=1 : z= 1.30 p = 0.194



Εικόνα 36 : Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 36: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής .

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Asians				
Takahiro Ueno (2003)	1.016	0.590	1.751	9.13
LiuT (2014)	0.890	0.655	1.211	20.38
LiuT (2014)	0.836	0.677	1.033	29.33
Feruhiko Ito (2001)	0.844	0.548	1.301	13.01
Sub-total				
D+L pooled ES	0.864	0.740	1.009	71.85
Caucasian				
Elif Ozk?k (2008)	1.029	0.468	2.262	4.82
AcampaW (2011)	0.264	0.110	0.632	3.99
Museiyin Ortak (2013)	1.688	0.844	3.373	6.07
Erkan S??t? (2013)	0.918	0.509	1.655	8.00
Turgut CosaD (2016)	1.035	0.454	2.361	4.44
Sub-total				
D+L pooled ES	0.876	0.505	1.518	27.32
South Asians				
Abdolkarim Mahrooz (1.167	0.160	8.512	0.83
Sub-total				
D+L pooled ES	1.167	0.160	8.512	0.83
Overall				
D+L pooled ES	0.886	0.738	1.063	100.00

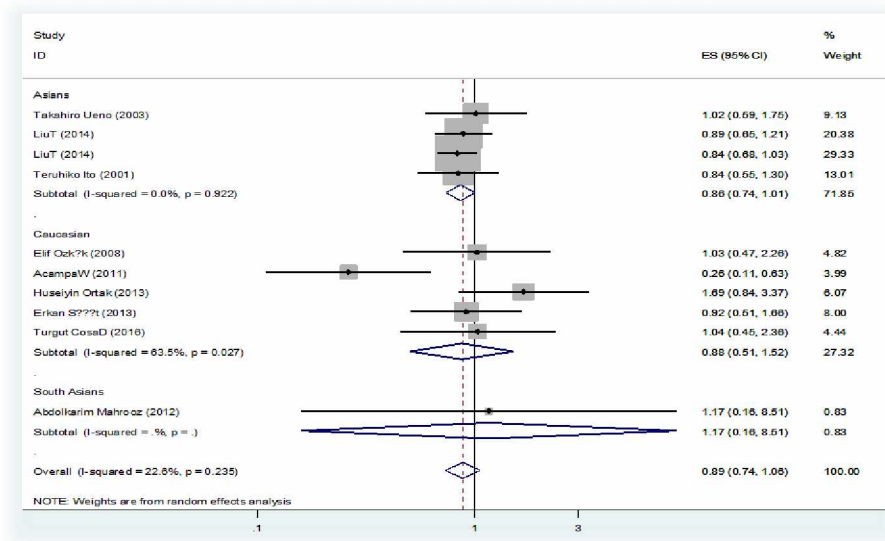
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asians	0.48	3	0.922	0.0%	0.0000
Caucasian	10.95	4	0.027	63.5%	0.2477
South Asians	0.00	0	-	0%	0.0000
Overall	11.63	9	0.235	22.6%	0.0179

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

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

Significance test(s) of ES=1

Asians	z= 1.85	p = 0.065
Caucasian	z= 0.47	p = 0.636
South Asians	z= 0.15	p = 0.879
Overall	z= 1.30	p = 0.194



Εικόνα 37: Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 37: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.

- metabias6 oddo stddo, gr(b)
- metabias6 oddo stddo, gr(e)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

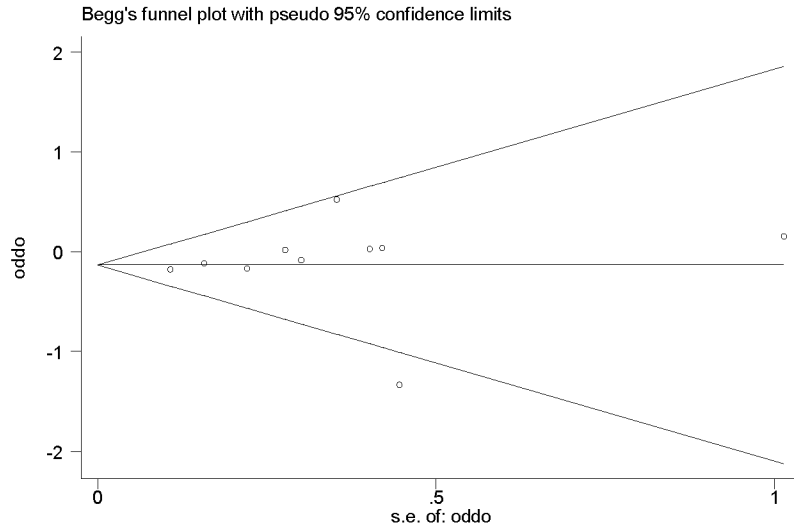
```

adj. Kendall's Score (P-Q) =      7
  Std. Dev. of Score =    11.18
  Number of Studies =     10
      z =      0.63
  Pr > |z| =    0.531
      z =      0.54 (continuity corrected)
  Pr > |z| =    0.592 (continuity corrected)

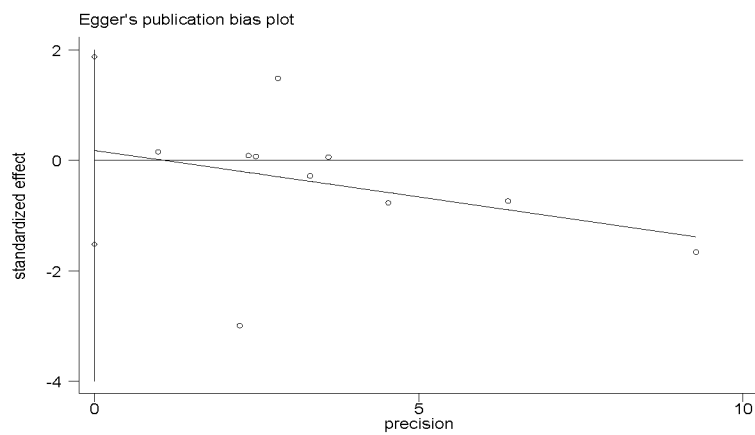
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.1684789	.1658667	-1.02	0.339	-.5509683 .2140104
bias	-.1810399	.7363518	0.25	0.812	-1.51699 1.87907



Εικόνα 38: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg



Εικόνα 39: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger

Πίνακας 38 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg.

- metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)

```
meta-regression                               Number of obs =    10
REML estimate of between-study variance       tau2              =    0
I-squared residual variation due to heterogeneity I-squared_res    = 30.67%
Proportion of between-study variance explained Adj R-squared     =    .%
with Knapp-Hartung modification
```

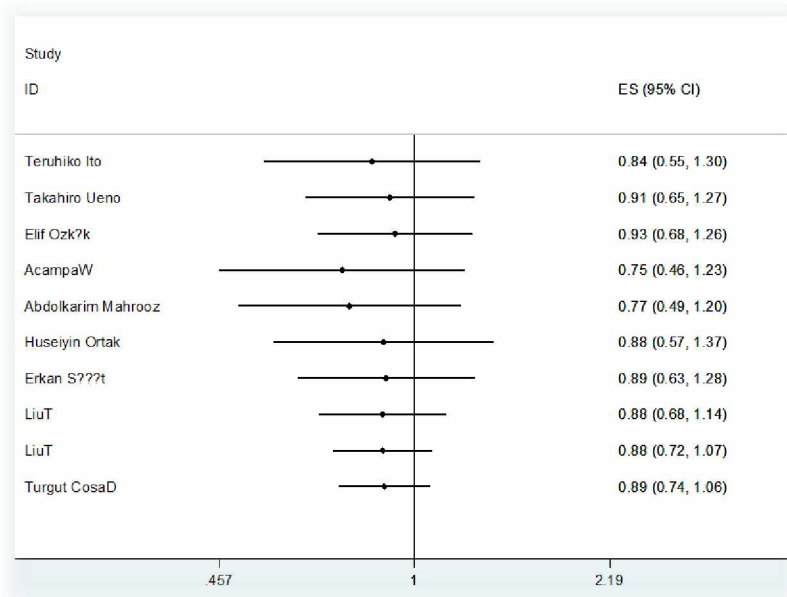
	oddo	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
	stddo	.1810399	.7363518	0.25	0.812	-1.51699 1.87907
	_cons	-.1684789	.1658668	-1.02	0.339	-.5509684 .2140105

Πίνακας 39 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.

- *sort year*
- metacum oddo stddo, random label (namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]
Teruhiko Ito	0.844	0.548 1.301
Takahiro Ueno	0.907	0.647 1.272
Elif Ozk?k	0.925	0.678 1.262
AcampaW	0.748	0.457 1.226
Abdolkarim Mahrooz	0.771	0.493 1.205
Huseiyin Ortak	0.883	0.568 1.373
Erkan S????t	0.894	0.625 1.278
LiuT	0.881	0.682 1.137
LiuT	0.881	0.722 1.075
Turgut CosaD	0.886	0.738 1.063

Note: random effects weighting used for pooled estimates



Εικόνα 40: Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 40: Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

- metatrend oddo stddo

```

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 10
'First vs. Subsequent' method
-----

```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]
First study	0.8442	0.443	0.5478 1.3008
Subsequent studies	0.8960	0.318	0.7222 1.1116
All Studies	0.8861	0.194	0.7384 1.0635

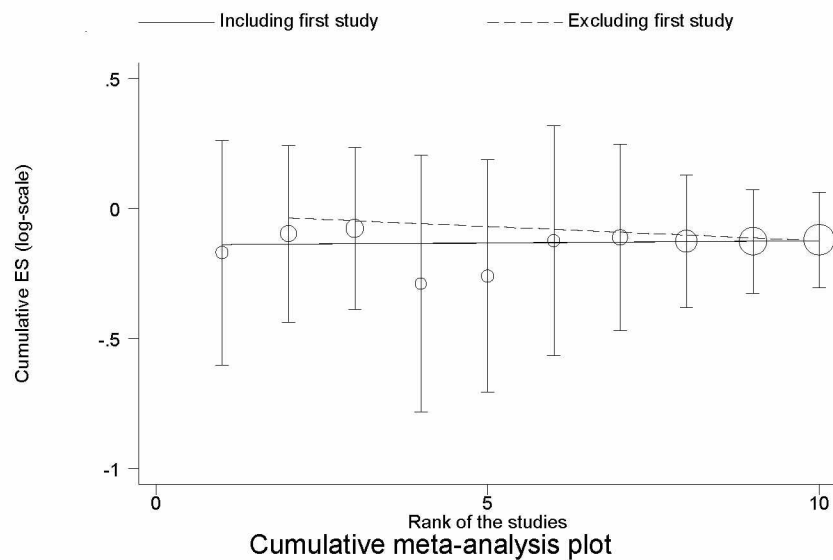
```

-----
Test for the equality of the ESs
-----
H0: ES(first) = ES(subsequent)
z-value = -0.242
P-value = 0.809

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

```

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]	rho
Including all studies	0.00156	0.00537	0.771	-0.00896 0.01208	0.166
Excluding first study	-0.01088	0.01088	0.317	-0.03220 0.01044	0.287

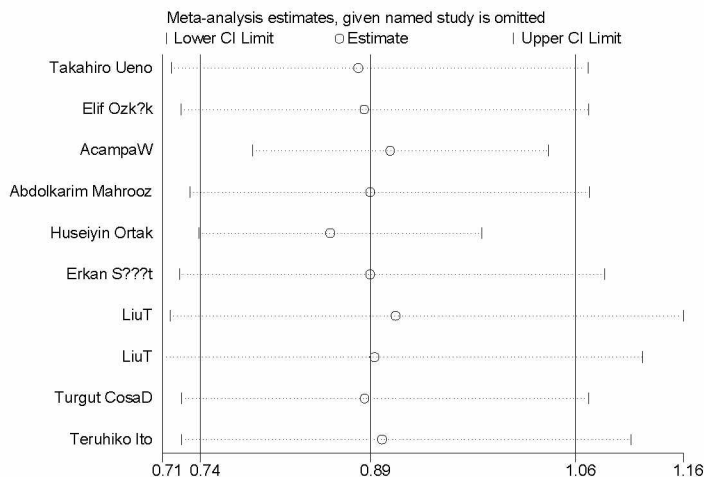


Εικόνα 41 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 41: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf oddo stddo ,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Takahiro Ueno	.87540311	.71335995 1.0742551
Elif Ozk?k	.88080525	.7216872 1.0750058
AcampaW	.90289271	.78381878 1.0400556
Abdolkarim Mahrooz	.88563913	.72942036 1.0753151
Huseiyin Ortak	.85101801	.73745638 .98206711
Erkan S??t	.88569516	.72060746 1.0886037
LiuT	.90761411	.71213526 1.1567513
LiuT	.88956183	.70574462 1.1212558
Turgut CosaD	.88107067	.72232336 1.0747064
Teruhiko Ito	.89603162	.72225261 1.111623
Combined	.88614449	.73840086 1.0634495



Εικόνα 42 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metainf.

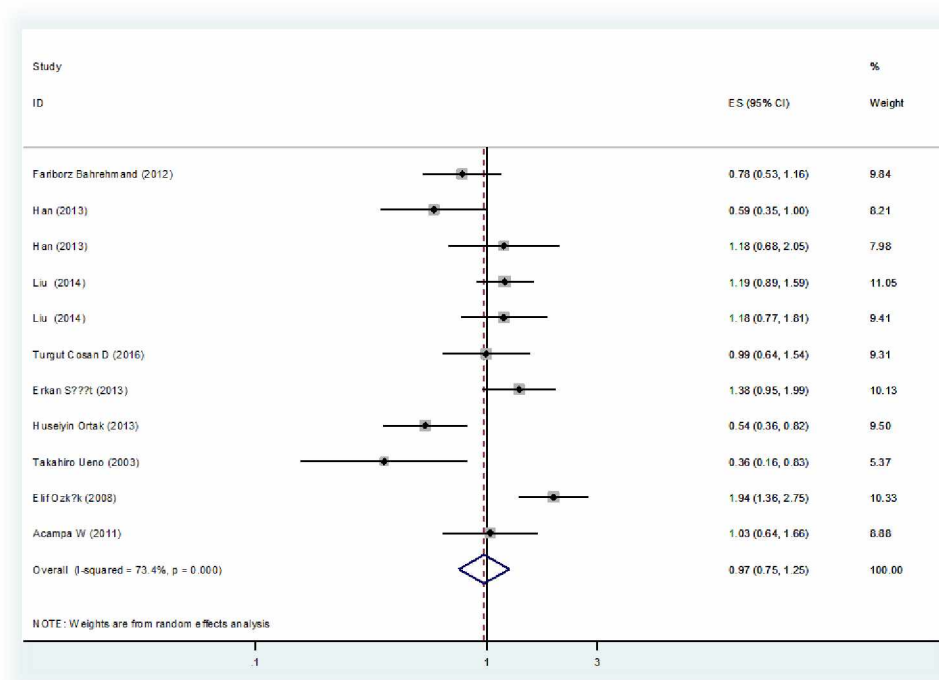
5.2 ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ (L55M)

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

Πίνακας 42: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Fariborz Bahrehmand	0.781	0.527	1.156	9.84
Han (2013)	0.590	0.347	1.004	8.21
Han (2013)	1.181	0.680	2.052	7.98
Liu (2014)	1.193	0.893	1.592	11.05
Liu (2014)	1.182	0.770	1.814	9.41
Turgut Cosan D (2016)	0.993	0.641	1.537	9.31
Erkan S??t (2013)	1.378	0.954	1.992	10.13
Huseiyin Ortak (2013)	0.541	0.355	0.825	9.50
Takahiro Ueno (2003)	0.360	0.157	0.828	5.37
Elif Ozk?k (2008)	1.938	1.365	2.754	10.33
Acampa W (2011)	1.031	0.642	1.655	8.88
D+L pooled ES	0.971	0.754	1.250	100.00

Heterogeneity chi-squared = 37.66 (d.f. = 10) p = 0.000
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 73.4%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1286
 Test of ES=1 : z= 0.23 p = 0.818



Εικόνα 43: Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 43: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής .

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
South Asians				
Fariborz Bahrehmand (2012)	0.781	0.527	1.156	9.84
Sub-total	0.781	0.527	1.156	9.84
Asians				
Han (2013)	0.590	0.347	1.004	8.21
Han (2013)	1.181	0.680	2.052	7.98
Liu (2014)	1.193	0.893	1.592	11.05
Liu (2014)	1.182	0.770	1.814	9.41
Takahiro Ueno (2003)	0.360	0.157	0.828	5.37
Sub-total	0.893	0.614	1.299	42.02
Caucasian				
Turgut Cosan D (2016)	0.993	0.641	1.537	9.31
Erkan S????t (2013)	1.378	0.954	1.992	10.13
Huseyin Ortak (2013)	0.541	0.355	0.823	9.50
Elif Ozk??k (2008)	1.938	1.365	2.754	10.33
Acampa W (2011)	1.031	0.642	1.655	8.88
Sub-total	1.093	0.711	1.679	48.15
Overall	0.971	0.754	1.250	100.00

Test(s) of heterogeneity:

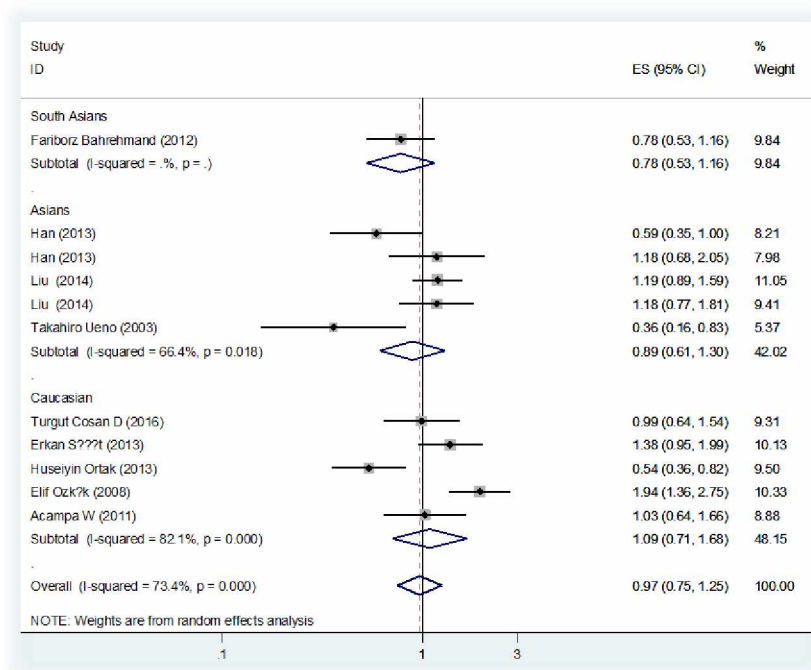
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
South Asians	0.00	0	-	.0%	0.0000
Asians	11.92	4	0.018	66.4%	0.1149
Caucasian	22.36	4	0.000	82.1%	0.1963
Overall	37.66	10	0.000	73.4%	0.1286

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

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

Significance test(s) of ES=1

South Asians	z= 1.24	p= 0.216
Asians	z= 0.59	p= 0.554
Caucasian	z= 0.40	p= 0.686
Overall	z= 0.23	p= 0.818



Εικόνα 44 : Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 44: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.

- metabias6 oral stdor, gr(b)
- metabias6 oral stdor, gr(e)

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

Tests for Publication Bias

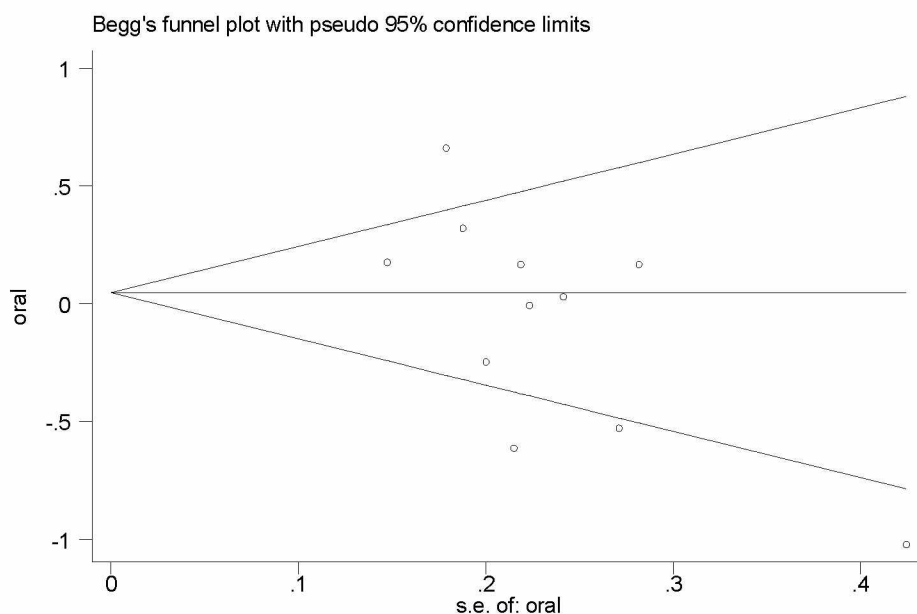
Begg's Test

```

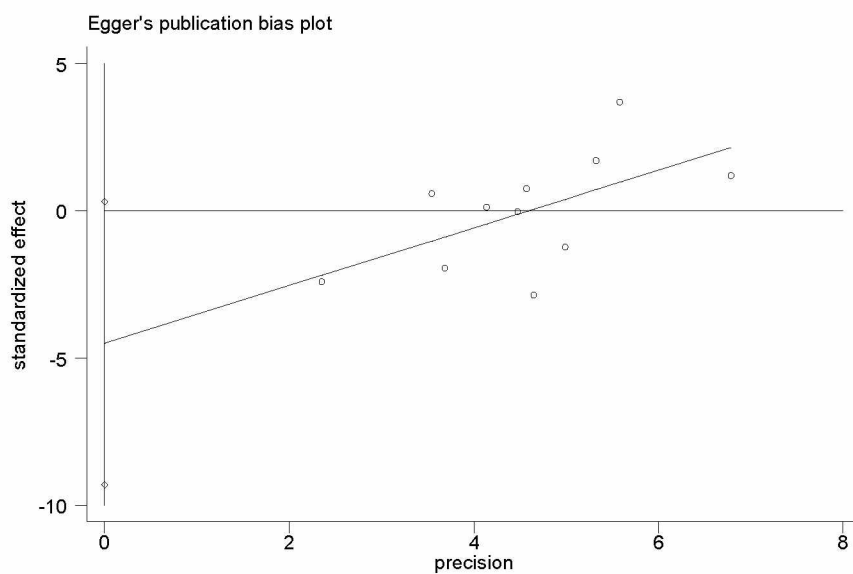
adj. Kendall's Score (P-Q) =    -23
Std. Dev. of Score =    12.85
Number of Studies =     11
      z =    -1.79
Pr > |z| =    0.073
      z =    1.71 (continuity corrected)
Pr > |z| =    0.087 (continuity corrected)
  
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.9776041	.4531798	2.16	0.059	-.0475598 2.002768
bias	-4.490055	2.12532	-2.11	0.064	-9.297863 -.3177534



Εικόνα 45: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg



Εικόνα 46: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger

Πίνακας 45 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg.

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

```

meta-regression                               Number of obs =    11
REML estimate of between-study variance       tau2           =  .08129
% residual variation due to heterogeneity     I-squared_res  = 64.25%
Proportion of between-study variance explained Adj R-squared = 39.84%
with Knapp-Hartung modification

```

oral	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
stdor	-4.57384	1.881696	-2.43	0.038	-8.830531 -1.317149
_cons	.9964469	.4311815	2.31	0.046	.0210465 1.971847

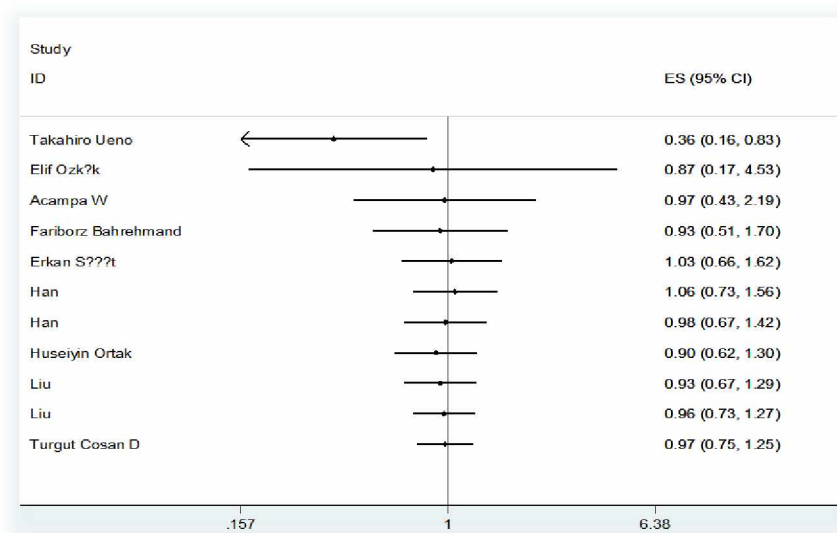
Πίνακας 46 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.

- sort year

- metacum oral stdor, random label (namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]	
Takahiro Ueno	0.360	0.157	0.828
Elif Ozk?k	0.873	0.168	4.534
Acampa W	0.969	0.429	2.190
Fariborz Bahrehmand	0.929	0.508	1.700
Erkan S???t	1.031	0.657	1.620
Han	1.063	0.726	1.556
Han	0.976	0.673	1.415
Huseiyin Ortak	0.897	0.621	1.298
Liu	0.931	0.673	1.288
Liu	0.965	0.730	1.275
Turgut Cosan D	0.971	0.754	1.250

Note: random effects weighting used for pooled estimates



Εικόνα 47: Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 47 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

- metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 11

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.3601	0.016	0.1567	0.8276
Subsequent studies	1.0294	0.815	0.8079	1.3114
All Studies	0.9709	0.818	0.7542	1.2498

Test for the equality of the ESs

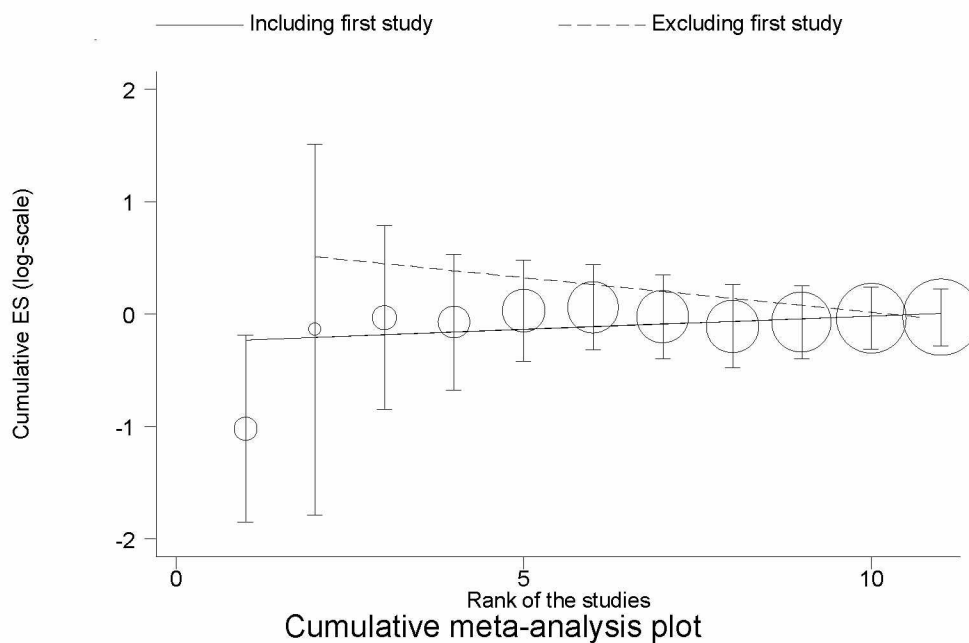
H₀: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -2.375

P-value = 0.018

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.02358	0.01833	0.198	-0.01234	0.05951	0.167
Excluding first study	-0.06168	0.01218	0.000	-0.08556	-0.03780	0.350

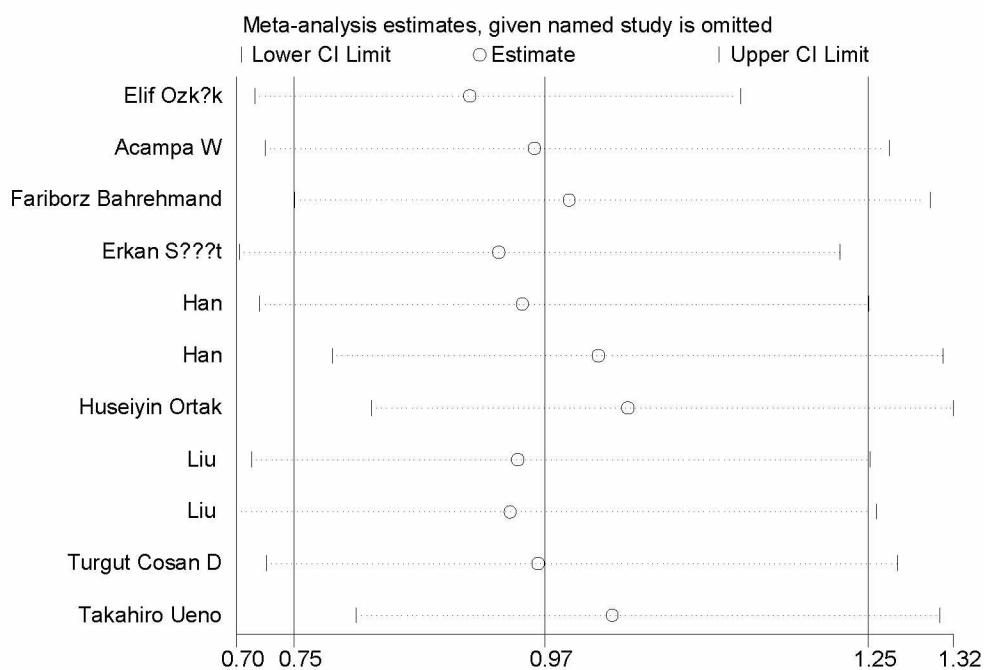


Εικόνα 48 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 48: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf oral stdor,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Elif Ozk?k	.90613812	.72032976 1.1398755
Acampa W	.96167034	.72920769 1.2682393
Fariborz Bahrehmand	.99202645	.75507247 1.3033404
Erkan S???t	.93099791	.70713508 1.2257305
Han	.95172572	.72473824 1.2498055
Han	1.01711134	.78711891 1.314312
Huseiyin Ortak	1.0422833	.82092828 1.3233244
Liu	.94760865	.71749204 1.2515291
Liu	.94095439	.70432198 1.2570887
Turgut Cosan D	.96477616	.73020232 1.2747056
Takahiro Ueno	1.0293512	.80794781 1.3114263
Combined	.97086221	.7541945 1.249775



Εικόνα 49 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metaninf.

5.2.1 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ

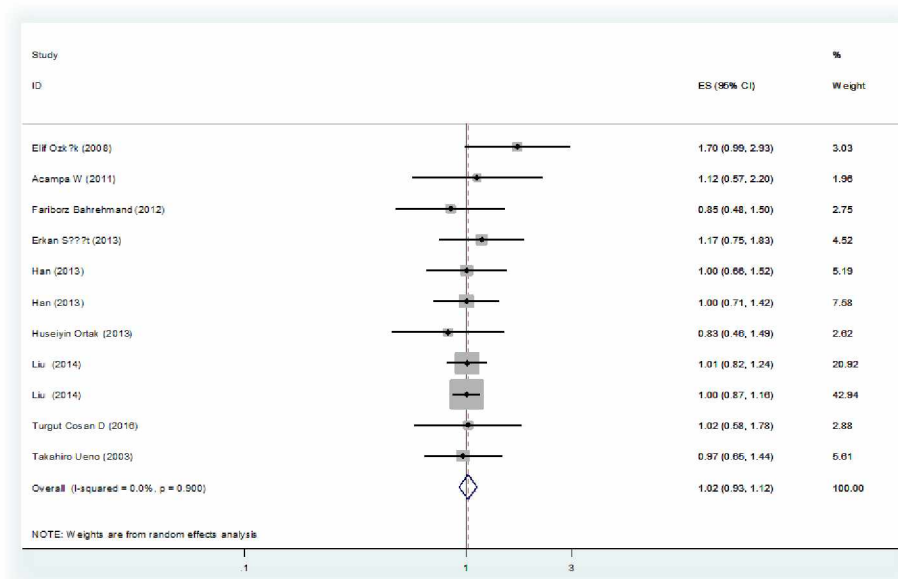
- generate o_{daa}=log((bb1* nobb0)/(bb0* nobb1))
- replace o_{daa}=log(((0.5+ bb1)*(0.5+ nobb0))/((0.5+ bb0)*(0.5+ nobb1))) if bb1==0| nobb0==0| bb0==0| nobb1 ==0
- generate st_{daa}=sqrt(1/ bb1+1/ nobb1+1/ bb0+1/ nobb0)
- replace st_{daa}=sqrt(1/(bb1+0.5)+1/(nobb1+0.5)+1/(bb0+0.5)+1/(nobb0+0.5)) if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

Πίνακας 49: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Elif Ozk?k (2008)	1.701	0.988	2.931	3.03
Acampa W (2011)	1.118	0.569	2.197	1.96
Fariborz Bahrehmand	0.850	0.480	1.505	2.75
Erkan S??t (2013)	1.172	0.751	1.830	4.52
Han (2013)	1.004	0.663	1.522	5.19
Han (2013)	1.004	0.712	1.416	7.58
Huseiyin Ortak (2013)	0.828	0.461	1.486	2.62
Liu (2014)	1.006	0.818	1.237	20.92
Liu (2014)	1.004	0.869	1.160	42.94
Turgut Cosan D (201)	1.019	0.583	1.779	2.88
Takahiro Ueno (2003)	0.969	0.650	1.445	5.61
D+L pooled ES	1.018	0.926	1.119	100.00

```
Heterogeneity chi-squared = 4.87 (d.f. = 10) p = 0.900
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of ES=1 : z = 0.37 p = 0.709
```



Εικόνα 50: Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 50: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής

- metan oada stdaa,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Elif Osk2k (2008)	1.701	0.988	2.931	3.03
Acampa W (2011)	1.118	0.569	2.197	1.96
Erkan S722t (2013)	1.172	0.751	1.830	4.52
Museiyin Ortak (2013)	0.828	0.461	1.486	2.62
Turgut Cosan D (201	1.019	0.583	1.779	2.88
Sub-total				
D+L pooled ES	1.150	0.901	1.469	15.01
South Asians				
Faribors Bahrehmand	0.850	0.480	1.505	2.75
Sub-total				
D+L pooled ES	0.850	0.480	1.505	2.75
Asians				
Han (2013)	1.004	0.663	1.522	5.19
Han (2013)	1.004	0.712	1.416	7.58
Liu (2014)	1.006	0.818	1.237	20.92
Liu (2014)	1.004	0.869	1.160	42.94
Takahiro Ueno (2003)	0.969	0.650	1.445	5.61
Sub-total				
D+L pooled ES	1.002	0.902	1.112	82.24
Overall				
D+L pooled ES	1.018	0.926	1.119	100.00

Test(s) of heterogeneity:

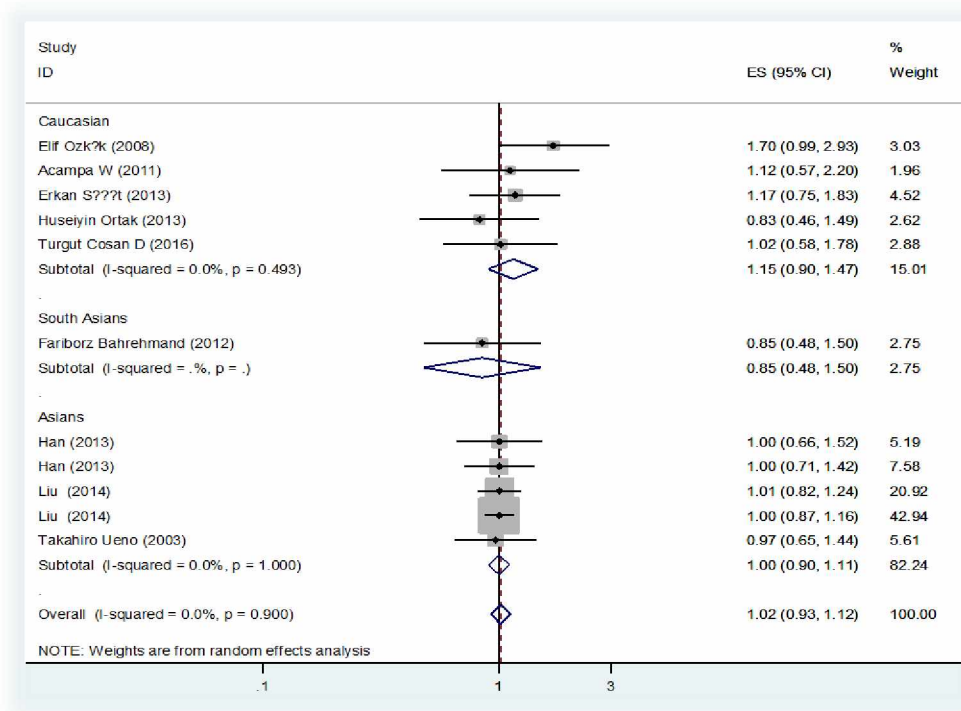
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	3.40	4	0.493	0.0%	0.0000
South Asians	0.00	0	-	0%	0.0000
Asians	0.03	4	1.000	0.0%	0.0000
Overall	4.87	10	0.900	0.0%	0.0000

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

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

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z= 1.12	p = 0.261
South Asians	z= 0.56	p = 0.577
Asians	z= 0.03	p = 0.974
Overall	z= 0.37	p = 0.709



Εικόνα 51 : Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 51: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.

- metabias6 odao stdaa, gr(b)
- metabias6 odao stdaa, gr(e)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

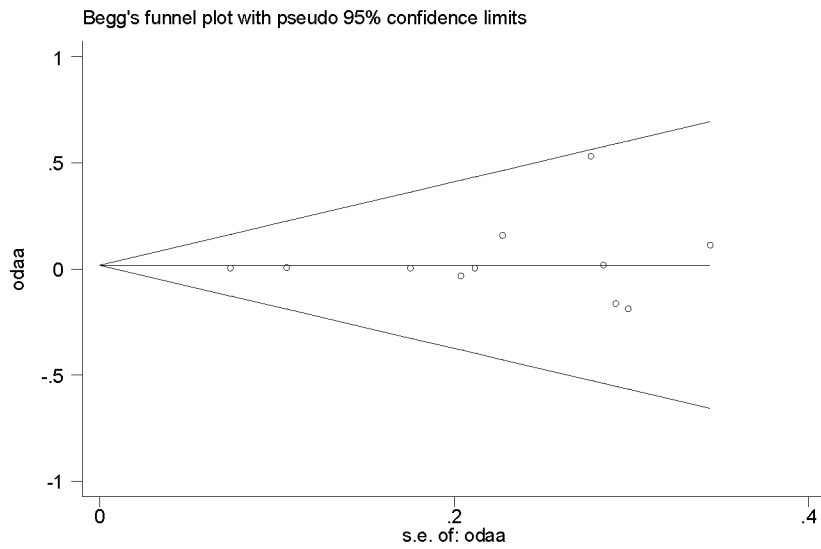
```

adj. Kendall's Score (P-Q) =      9
Std. Dev. of Score =    12.85
Number of Studies =      11
z =      0.70
Pr > |z| =    0.484
z =      0.62 (continuity corrected)
Pr > |z| =    0.533 (continuity corrected)

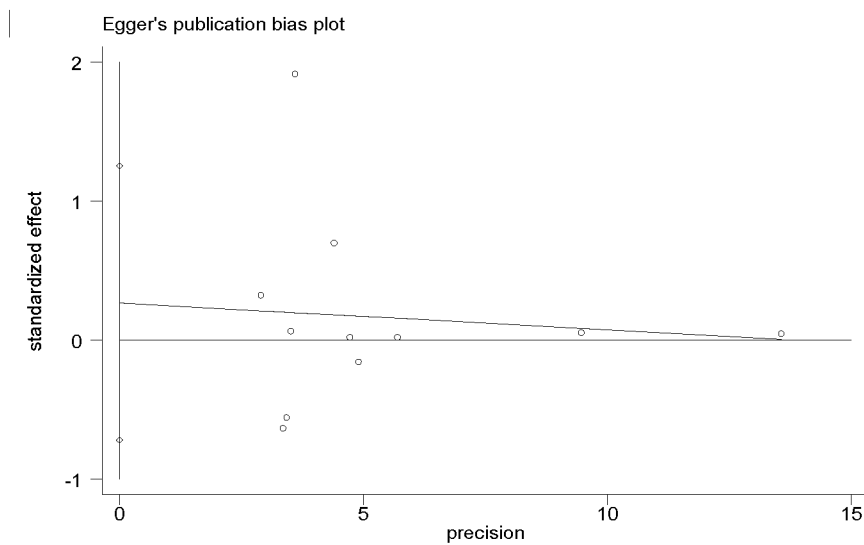
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.0190536	.0699726	-0.27	0.792	-.1773427 .1392354
bias	.2666889	.4367011	0.61	0.557	-.7211978 1.254575



Εικόνα 52: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg



Εικόνα 53: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger

Πίνακας 52 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg.

- metareg odao stdaa, level(95) wsse(stdaa)

```
. metareg odao stdaa, level(95) wsse (stdaa)
numerical derivatives are approximate
nearby values are missing
```

meta-regression	Number of obs =	11
REML estimate of between-study variance	tau2 =	0
residual variation due to heterogeneity	I-squared_res =	0.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared =	.%
with Knapp-Hartung modification		

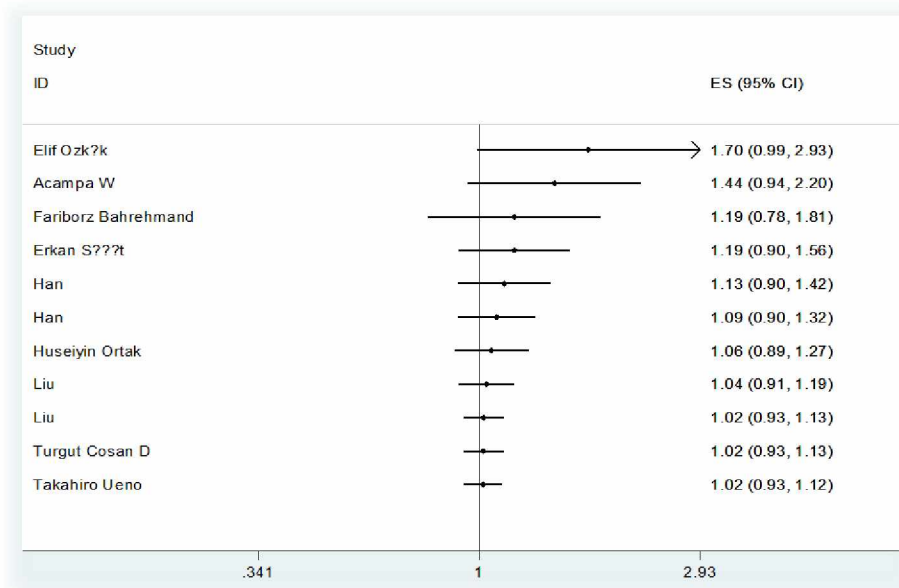
odaa	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
stdaa	.2666889	.6059574	0.44	0.670	-1.104082 1.63746
_cons	-.0190536	.0970925	-0.20	0.849	-.2386922 .2005849

Πίνακας 53 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.

- metacum odao stdaa, random label (namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]
Elif Ozk?k	1.701	0.988 2.931
Acampa W	1.442	0.944 2.204
Fariborz Bahrehmand	1.188	0.779 1.809
Erkan S????t	1.187	0.904 1.558
Han	1.129	0.900 1.417
Han	1.090	0.902 1.317
Huseiyin Ortak	1.062	0.887 1.271
Liu	1.037	0.905 1.188
Liu	1.021	0.925 1.128
Turgut Cosan D	1.021	0.926 1.126
Takahiro Ueno	1.018	0.926 1.119

Note: random effects weighting used for pooled estimates



Εικόνα 54: Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 54 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

- *sort year*
- metatrend odaa stdaa

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 11

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.9688	0.876	0.6496	1.4447
Subsequent studies	1.0212	0.673	0.9264	1.1257
All Studies	1.0182	0.709	0.9262	1.1193

Test for the equality of the ESs

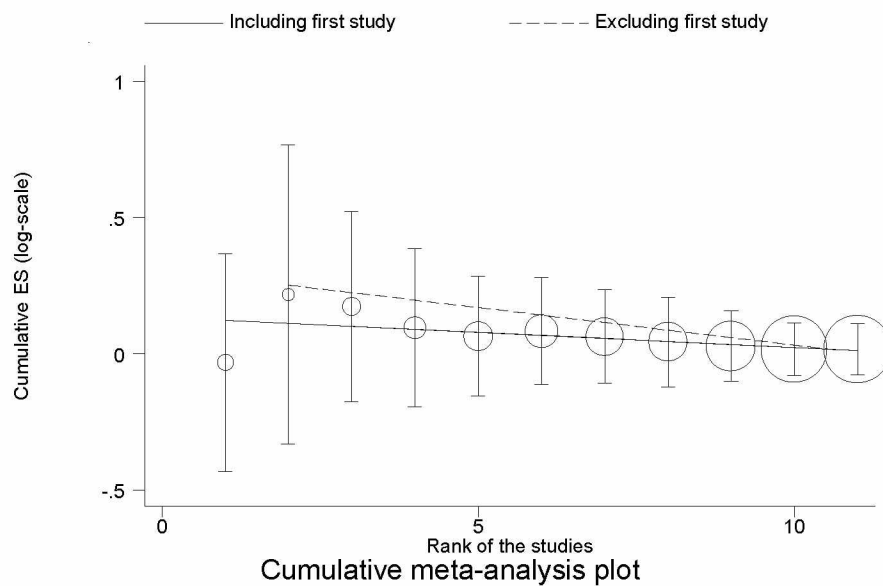
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -0.251

P-value = 0.802

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.01107	0.00282	0.000	-0.01659	-0.00555	-0.110
Excluding first study	-0.02751	0.00735	0.000	-0.04192	-0.01310	0.459

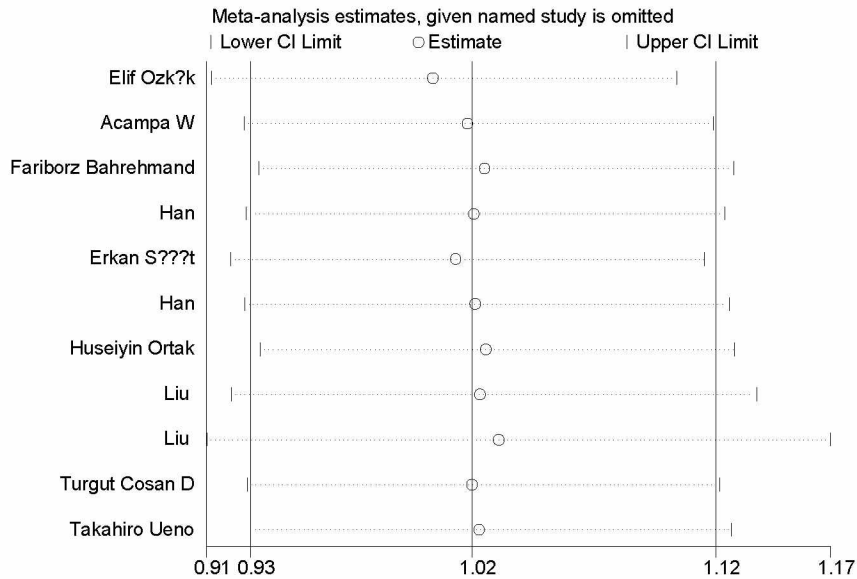


Εικόνα 55: Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 55: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf oada stdaa,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Elif Ozk?k	1.0019706	.91011226 1.1031004
Acampa W	1.0162702	.92358506 1.1182564
Fariborz Bahrehmand	1.0233879	.92969549 1.1265225
Han	1.0189366	.924514 1.1230028
Erkan S??t	1.0114166	.91800791 1.1143298
Han	1.0193679	.92375308 1.1248797
Huseiyin Ortak	1.0238661	.9301877 1.1269785
Liu	1.0215129	.91833591 1.1362818
Liu	1.0293121	.90804994 1.166768
Turgut Cosan D	1.0181575	.92488211 1.1208397
Takahiro Ueno	1.0211935	.92636108 1.1257339
Combined	1.0181757	.92619026 1.1192968



Εικόνα 56 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metaninf.

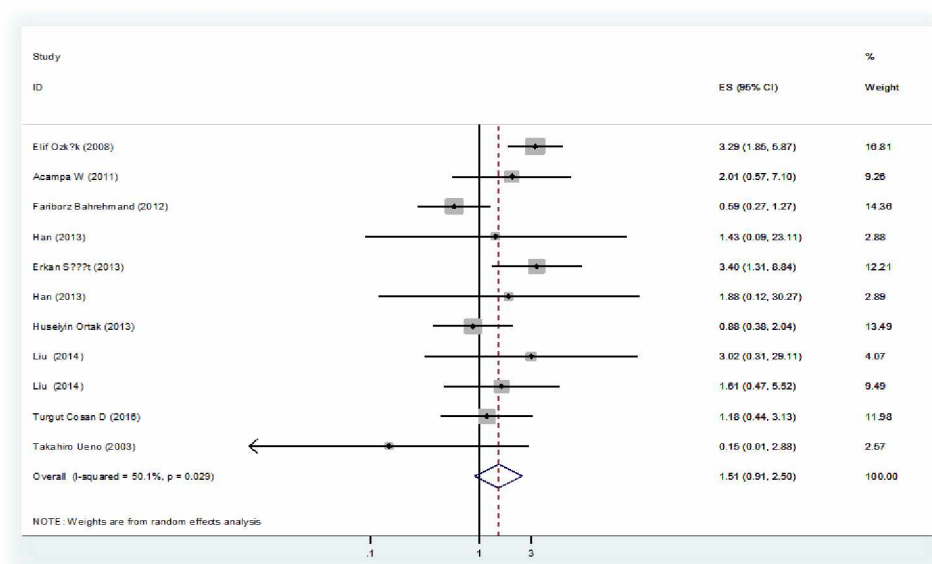
5.2.2 ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ

- generate oddo=log((noaa1* aa0)/(noaa0* aa1))
- replace oddo=log(((0.5+ noaa1)*(0.5+ aa0))/((0.5+ noaa0)*(0.5+ aa1))) if noaa1==0| aa0==0| noaa0==0| aa1==0
- generate stddo=sqrt(1/ aa1+1/ noaa1+1/ aa0+1/ noaa0)
- replace stddo=sqrt(1/(aa1+0.5)+1/(noaa1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/(noaa0+0.5)) if noaa1==0| aa0==0|noaa0==0| aa1==0
- metan oddo stddo, eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Πίνακας 56: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan στο stata.

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Elif Ozk?k (2008)	3.292	1.845	5.874	16.81
Acampa W (2011)	2.014	0.572	7.100	9.26
Fariborz Bahrehmand	0.587	0.271	1.271	14.36
Han (2013)	1.429	0.088	23.115	2.88
Erkan S??t (2013)	3.400	1.307	8.844	12.21
Han (2013)	1.877	0.116	30.271	2.89
Huseiyin Ortak (2013)	0.878	0.378	2.044	13.49
Liu (2014)	3.015	0.312	29.110	4.07
Liu (2014)	1.609	0.469	5.518	9.49
Turgut Cosan D (2015)	1.179	0.444	3.131	11.98
Takahiro Ueno (2003)	0.147	0.007	2.878	2.57
D+L pooled ES	1.506	0.906	2.503	100.00

Heterogeneity chi-squared = 20.05 (d.f. = 10) p = 0.029
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 50.1%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.3123
 Test of ES=1 : z= 1.58 p = 0.114



Εικόνα 57: Το forest plot για την μετα-ανάλυση.

Πίνακας 57: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής .

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Caucasian				
Elif Ozk?k (2008)	3.292	1.845	5.874	16.81
Acampa W (2011)	2.014	0.572	7.100	9.26
Erkan S??t (2013)	3.400	1.307	8.844	12.21
Muselyin Ortak (2013)	0.878	0.378	2.044	13.49
Turgut Cosan D (201	1.179	0.444	3.131	11.98
Sub-total				
D+L pooled ES	1.935	1.078	3.473	63.74
South Asians				
Faribors Bahrehmand	0.587	0.271	1.271	14.36
Sub-total				
D+L pooled ES	0.587	0.271	1.271	14.36
Asians				
Han (2013)	1.429	0.088	23.115	2.88
Han (2013)	1.877	0.116	30.271	2.89
Liu (2014)	3.015	0.312	29.110	4.07
Liu (2014)	1.609	0.469	5.518	9.49
Takahiro Ueno (2003)	0.147	0.007	2.878	2.57
Sub-total				
D+L pooled ES	1.431	0.580	3.533	21.90
Overall				
D+L pooled ES	1.506	0.906	2.503	100.00

Test(s) of heterogeneity:

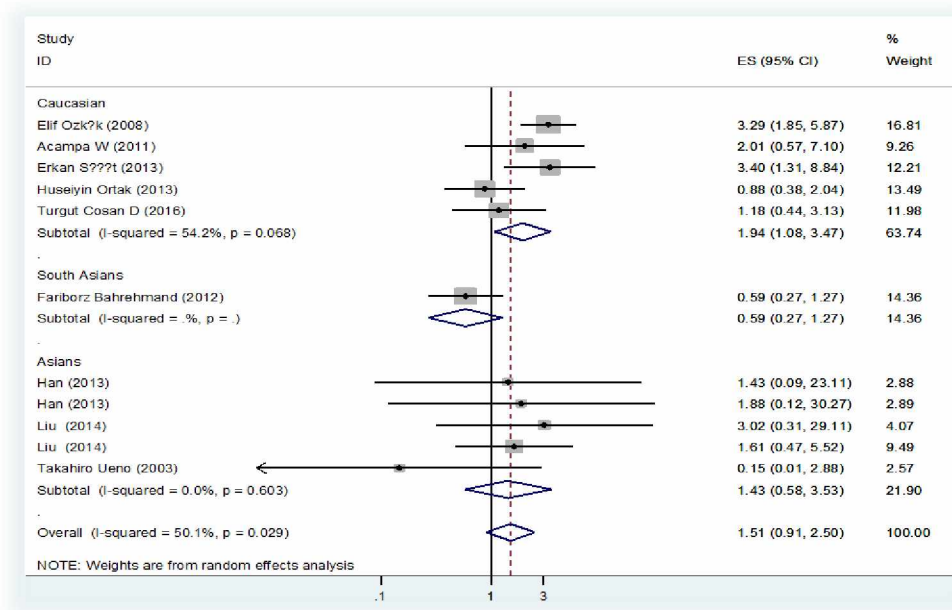
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	8.73	4	0.068	54.2%	0.2340
South Asians	0.00	0	.	.%	0.0000
Asians	2.74	4	0.603	0.0%	0.0000
Overall	20.05	10	0.029	50.1%	0.3123

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

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

Significance test(s) of ES=1

Caucasian	z= 2.21	p = 0.027
South Asians	z= 1.35	p = 0.177
Asians	z= 0.78	p = 0.437
Overall	z= 1.58	p = 0.114



Εικόνα 58 : Το forest plot που προκύπτει για την μετα-ανάλυση ανά φυλή.

Πίνακας 58: Το αποτέλεσμα που προκύπτει μετά την εκτέλεση των τεστ Begg και Egger.

- metabias6 oddo stddo, gr(b)
- metabias6 oddo stddo, gr(e)

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

Tests for Publication Bias

Begg's Test

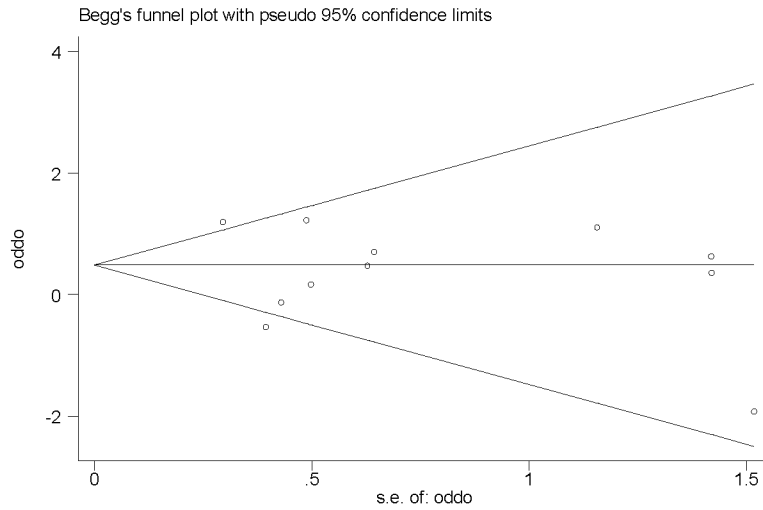
```

adj. Kendall's Score (P-Q) =      -5
  Std. Dev. of Score =      12.85
  Number of Studies =         11
      z =                   -0.39
  Pr > |z| =                 0.697
      z =                   0.31 (continuity corrected)
  Pr > |z| =                 0.755 (continuity corrected)

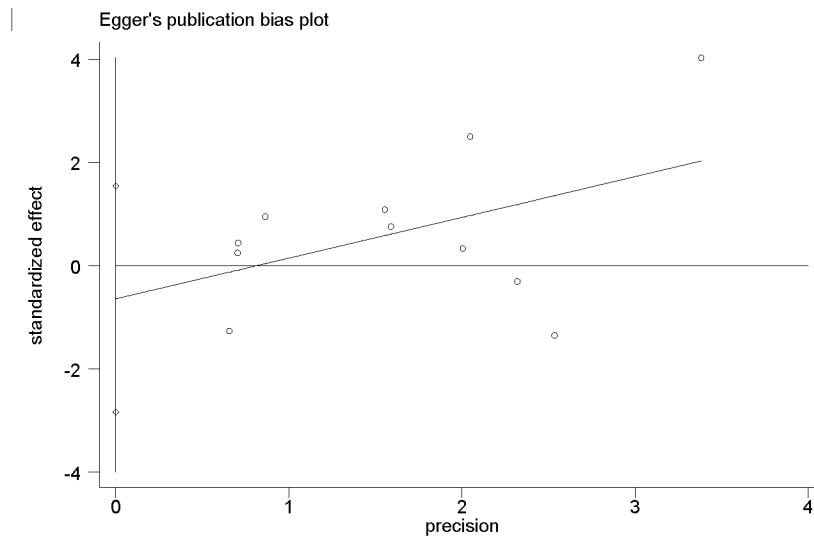
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.7905386	.5176042	1.53	0.161	-.3803635 1.961441
bias	-.643222	.9699548	-0.66	0.524	-2.837412 1.550968



Εικόνα 59: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg



Εικόνα 60: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger

Πίνακας 59 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metareg

- metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs = 11
 tau2 = .3148
 I-squared_res = 52.92%
 Adj R-squared = -6.78%

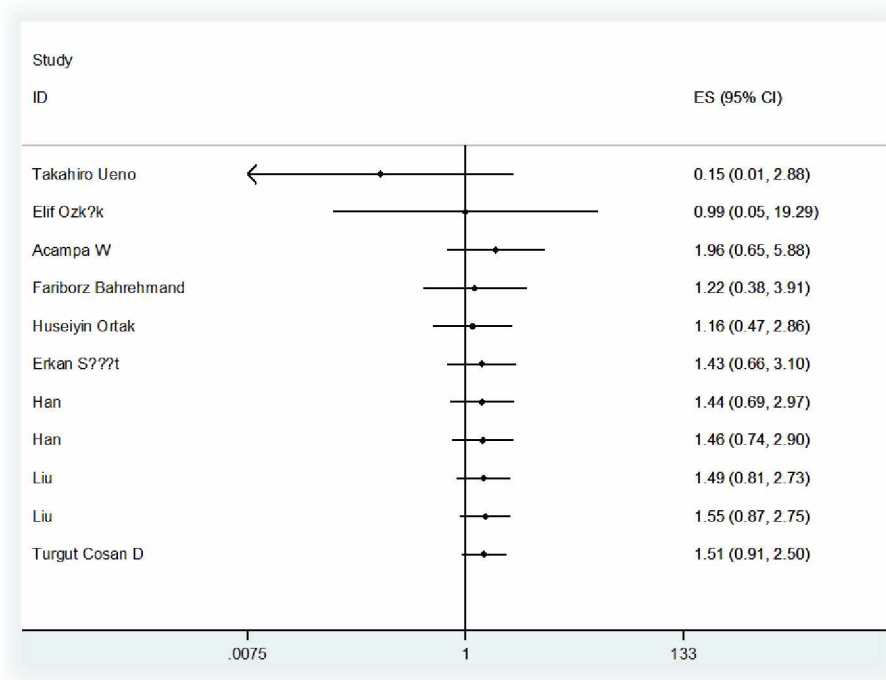
oddo	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
stddo	-.4163062	.8175264	-0.51	0.623	-2.265679	1.433067
_cons	.6471914	.5343755	1.21	0.257	-.56165	1.856033

Πίνακας 60 : Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metacum.

- **sort year**
- metacum oddo stddo,random label (namevar=author, yearid=year) eform

Study	ES	[95% Conf. Interval]	
Takahiro Ueno	0.147	0.007	2.878
Elif Ozk?k	0.993	0.051	19.288
Acampa W	1.958	0.652	5.876
Fariborz Bahrehmand	1.220	0.380	3.912
Huseiyin Ortak	1.165	0.475	2.858
Erkan S????t	1.427	0.657	3.099
Han	1.435	0.693	2.973
Han	1.463	0.737	2.904
Liu	1.491	0.814	2.731
Liu	1.550	0.875	2.747
Turgut Cosan D	1.506	0.906	2.503

Note: random effects weighting used for pooled estimates



Εικόνα 61 : Το forest plot που παράγεται από την αθροιστική μετα-ανάλυση.

Πίνακας 61: Τα αποτελέσματα μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

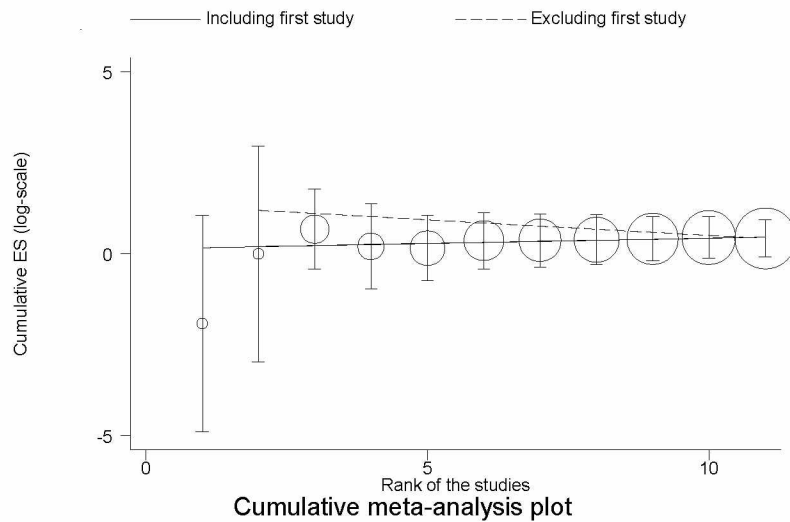
- metatrend oddo stddo

```

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 11
'First vs. Subsequent' method
-----
First study      Effect Size (ES)    P-value    [95% Conf. Interval]
Subsequent studies  1.6001            0.062      0.9764  2.6224
All Studies      1.5061            0.114      0.9063  2.5030
-----
Test for the equality of the ESs
-----
Ho: ES(first) = ES(subsequent)
z-value = -1.552
P-value = 0.121

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
Including all studies  Coef.    Std. Err.    P-value    [95% Conf. Interval]    rho
Excluding first study -0.08616  0.02078      0.000      -0.12690  -0.04542      0.606

```

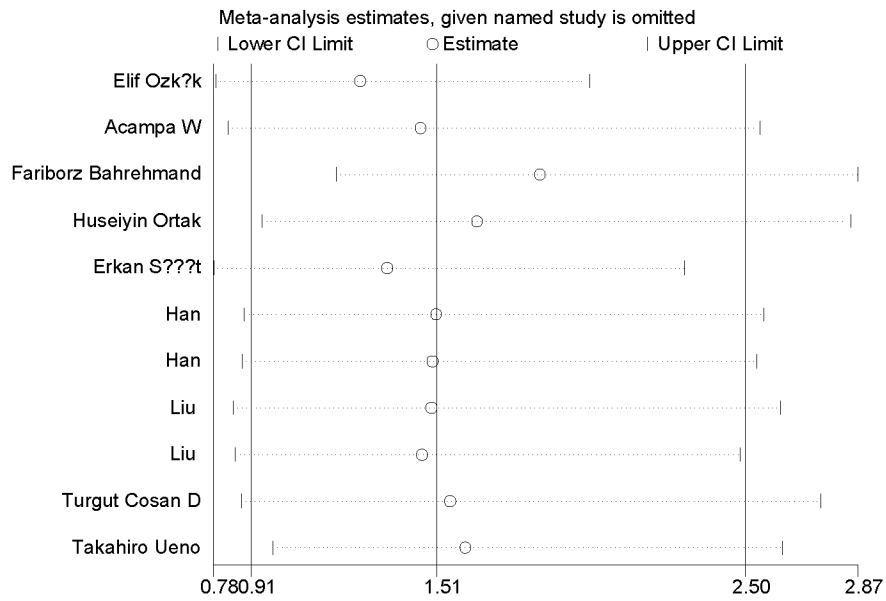


Εικόνα 62: Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metatrend.

Πίνακας 62: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την εκτέλεση metaninf.

- metaninf oddo stddo ,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Elif Ozk?k	1.258502	.79215914 1.9993804
Acampa W	1.4555931	.83134955 2.5485685
Fariborz Bahrehmand	1.8398308	1.1805588 2.8672669
Huseiyin Ortak	1.6359856	.94139445 2.8430684
Erkan S????t	1.3454733	.78482938 2.3066139
Han	1.5050887	.88397098 2.5626316
Han	1.4923263	.87648427 2.5408759
Liu	1.489274	.84792298 2.6157293
Liu	1.4579368	.85565066 2.4841676
Turgut Cosan D	1.5499778	.87467861 2.7466445
Takahiro Ueno	1.6001374	.97638339 2.6223712
Combined	1.5061182	.90627688 2.5029792



Εικόνα 63 : Το forest plot που προκύπτει μετά την εκτέλεση της εντολής metaninf.