



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

**Η επαναχρησιμοποίηση τυχαίων Μαρτύρων στην Μετα-ανάλυση
Μελετών Γενετικής Συσχέτισης**

Έλενα Δάμπαση

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Επιβλέπων
Καθηγητής Παντελής Μπάγκος

Λαμία, 2020



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF SCIENCE

INFORMATICS AND COMPUTATIONAL BIOMEDICINE

**Reusing random controls in Meta-Analysis of Genetical
Association Studies**

Elena Dampasi

Master thesis

Professor Pantelis Bagos

Lamia, 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΙΑΤΡΙΚΗΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»**

**Η επαναχρησιμοποίηση τυχαίων Μαρτύρων στην Μετα-ανάλυση
Μελετών Γενετικής Συσχέτισης**

Έλενα Δάμπαση

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Επιβλέπων
Καθηγητής Παντελής Μπάγκος**

Λαμία, 2020

«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.

Ο/Η ΔΗΛΩΝ/-ΟΥΣΑ

Ημερομηνία

Υπογραφή

**Η επαναχρησιμοποίηση τυχαίων Μαρτύρων στην Μετα-ανάλυση
Μελετών Γενετικής Συσχέτισης**

Έλενα Δάμπαση

Τριμελής Επιτροπή:

Όνοματεπώνυμο, Καθηγητής Παντελής Μπάγκος

Όνοματεπώνυμο, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαρία Αδάμ

Όνοματεπώνυμο, Επίκουρος Καθηγήτρια Γεωργία Μπράλιου

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένειά μου, τον σύζυγό μου και τις δυο μου κόρες για την αμέριστη αγάπη, δύναμη, χαρά, στήριξη και συμπαράσταση που μου δίνουν όλα αυτά τα χρόνια και ιδιαίτερα τα κατά την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ επίσης και τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου Παντελή Μπάγκο, για την βοήθεια του κατά την εκπόνηση της Διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Στην εργασία αυτή θα γίνει μία σειρά μετα-αναλύσεων επαναχρησιμοποιώντας τυχαίους μάρτυρες από μελέτες ασθενών – μαρτύρων, ερευνώντας αν με την διαδικασία αυτή αυξάνεται η στατιστική ισχύς. Στην πρώτη μετά-ανάλυση επιλέχθηκαν δυο μελέτες, η πρώτη Μελέτη είναι μία μετα-ανάλυση η οποία συνδέει τον πολυμορφισμό του γονιδίου mthfr με τον καρκίνο του στομάχου, ενώ η δεύτερη μελέτη είναι επίσης μία μετα-ανάλυση που συνδέει τον πολυμορφισμό του ίδιου γονιδίου με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Από την δεύτερη μελέτη χρησιμοποιήσαμε μόνο τους μάρτυρες οι οποίοι δεν νοσούσαν μεν από καρκίνο παχέος εντέρου, αλλά δεν νοσούσαν και από καρκίνο στομάχου. Στην δεύτερη μετά-ανάλυση επιλέχθηκαν πάλι δυο μελέτες, η πρώτη Μελέτη είναι μία μετα-ανάλυση η οποία συνδέει τον πολυμορφισμό του γονιδίου mthfr με τον διαβήτη τύπου 2, ενώ η δεύτερη μελέτη είναι επίσης μία μετα-ανάλυση που συνδέει τον πολυμορφισμό του ίδιου γονιδίου με καρδιοπάθειες και συγκεκριμένα με το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Από την δεύτερη μελέτη χρησιμοποιήσαμε πάλι μόνο τους μάρτυρες οι οποίοι δεν είχαν μεν καρδιοπάθειες, αλλά ενδεχομένως κάποιοι από αυτούς να είχαν εν αγνοία τους κάποιο πρόβλημα που σχετίζεται με τον διαβήτη, μιας και είναι δυο ασθένειες που πολλές φορές συνυπάρχουν, ενδεχόμενο που ίσως επηρέαζε την μετά-ανάλυση. Τελικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, η επέκταση της ομάδας ελέγχου αύξησε την στατιστική ισχύ και στις δυο περιπτώσεις.

Μέθοδοι: Συστηματική ανασκόπηση στην Pubmed, μετα-ανάλυση με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

Συμπεράσματα: Αύξηση της Στατιστικής Ισχύος επεκτείνοντας την ομάδα ελέγχου.

Λέξεις Κλειδιά: mthfr polymorphism, case control studies, cancer.

Abstract

In this study, we made two meta-analysis reusing random controls taken from Genetical Association Studies. The question is, if in this way, we can increase the statistical power of our study. In the first case, we used two papers who described a meta-analysis for the association between the MTHFR polymorphism and colorectal cancer in the first and the association between the MTHFR polymorphism and gastric cancer in the second paper. In the second case, we also used 2 papers who described a meta-analysis for the association between the MTHFR polymorphism and type 2 diabetes in the first, and the association between the MTHFR polymorphism and abdominal aortic aneurysm risk in the second paper. In both meta-analysis, we used only the controls of the second study in combination with the controls of the first study. In both cases, the results showed that the enlargement of the control group, increased the statistical power.

Methods: Systemic review in Pubmed, meta-analysis using random effects model.

Results: Increase of the Statistical power after the enlargement of the control group.

Key words: mthfr polymorphism, case control studies, cancer

Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	15
1.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	16
1.2.1. Πειραματικές Μελέτες	16
1.2.2. Μελέτες Παρατήρησης	16
1.2.3. Μελέτες Κοορτής.....	17
1.2.4. Μελέτες Ασθενών Μαρτύρων (ΜΑΜ).....	18
1.3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ.....	20
1.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	21
1.4.1. Παχύ έντερο και καρκίνος	21
1.4.2. Παράγοντες κινδύνου.....	22
1.4.3. Στάδια.....	22
1.4.4. Συμπτώματα και Διάγνωση.....	22
1.4.5. Θεραπεία	24
1.4.6. Πρόγνωση	24
1.5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ.....	25
1.5.1. Παράγοντες κινδύνου.....	25
1.5.2. Στάδια.....	26
1.5.3. Συμπτώματα και Διάγνωση.....	27
1.5.4. Θεραπεία	28
1.5.5. Πρόγνωση	29
1.6. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	29
1.7. ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.....	31
1.7.1. Συμπτώματα-Διάγνωση	31
1.7.2. Παράγοντες κινδύνου.....	32
1.7.3. Θεραπεία	32
1.8. ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΜΤΗFR	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	34
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	34
2.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	35
2.2. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	38
2.2.1. Σφάλμα Δημοσίευσης	38
2.2.2. Ετερογένεια Μελετών	40
2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	42
2.3.1. Μέγεθος επίδρασης (effect size).....	42

2.3.2. Μοντέλα επιδράσεων	44
2.3.3. Στατιστικό πακέτο Stata 13.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	49
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
3.1. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	50
3.2. ΠΡΩΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	55
3.2.1. Περιγραφή των επιλεγμένων Μελετών	55
3.2.2. Αποτελέσματα πρώτης μετα-ανάλυσης	73
3.3. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	74
3.3.1. Περιγραφή των επιλεγμένων Μελετών	74
3.3.2. Αποτελέσματα δεύτερης μετα-ανάλυσης.....	90
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	91
Βιβλιογραφία	93

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιδημιολογία είναι η Επιστήμη που μελετά την κατανομή και την εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων ή χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό και των παραγόντων που τον διαμορφώνουν ή τον επηρεάζουν. Εξετάζει χαρακτηριστικά που συνδέονται τόσο με τον περιβαλλοντικό όσο και με το γενετικό έλεγχο και εφαρμόζει μεθόδους Στατιστικής στην Ιατρική.

Στόχοι της επιδημιολογίας είναι :

- Η μέτρηση και περιγραφή της νοσηρότητας και θνησιμότητας ενός πληθυσμού.
- Η ανακάλυψη αιτιολογικών παραγόντων που προκαλούν μια νόσο καθώς και ο έλεγχος της χρονικής εξέλιξής της .
- Η μελέτη των συνθηκών και των αιτιών που προκαλούν μια νόσο .
- Η κατανόηση της ιστορίας των νοσημάτων (για πρόληψη και έλεγχο) .

Ο προγραμματισμός, η οργάνωση και αξιολόγηση των υπηρεσιών Δημόσιας Υγείας.

- Η ανάπτυξη στατιστικών, μαθηματικών και βιολογικών θεωριών .

Οι επιδημιολόγοι χρησιμοποιούν μια σειρά μεθόδων και τεχνικών από την Πληροφορική της Υγείας, ασχολούνται με μελέτες με σκοπό τον προσδιορισμό αμερόληπτων σχέσεων μεταξύ παραγόντων (όπως η διατροφή, οι βιολογικοί παράγοντες, το άγχος) και μιας νόσου. Οι επιδημιολογικές μελέτες κατηγοριοποιούνται γενικά σε Πειραματικές (ή παρεμβατικές) και σε Μελέτες Παρατήρησης (ή μη παρεμβατικές) .

1.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

1.2.1. Πειραματικές Μελέτες

Στις πειραματικές μελέτες ο ερευνητής παρεμβαίνει στον καθορισμό των ομάδων, του τρόπου διαβίωσης, σε διάφορα χαρακτηριστικών όπως παραδείγματος χάρη κλινικές δοκιμές, αλλά και στη θεραπεία . Οι μελέτες αυτές χωρίζονται σε τέσσερις υποκατηγορίες .

- Μελέτες όπου γίνεται οικειοθελής εφαρμογή ενός μοντέλου σε μία ομάδα ανθρώπων και παρακολούθηση των αποτελεσμάτων του μοντέλου αυτού.
- Μελέτες όπου γίνεται οικειοθελής και τυχαία απομάκρυνση ενός παράγοντα που επηρεάζει ενδεχομένως την ασθένεια η οποία μελετάται .
- Πειράματα φύσης.
- Μελέτες όπου γίνεται τροποποίηση μηχανισμών παθογένειας σε μία ομάδα ανθρώπων στην οποία μελετάται η ασθένεια.

1.2.2. Μελέτες Παρατήρησης

Στις μελέτες παρατήρησης ο ερευνητής δεν συμμετέχει, δεν παρεμβαίνει αλλά παρατηρεί και καταγράφει παρατηρήσεις. Οι μελέτες παρατήρησης χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες .

- **Διατμηματικές** (σύγχρονες) μελέτες οι οποίες δεν λαμβάνουν υπόψιν το χρόνο και είναι κυρίως **περιγραφικές**. Σκοπό έχουν να περιγράψουν τον πληθυσμό σε ένα συγκεκριμένο τόπο και χρόνο χρησιμοποιώντας απλούς τρόπους δειγματοληψίας όταν ο πληθυσμός είναι μεγάλος ή γίνεται μέσω απογραφής όταν ο πληθυσμός είναι περιορισμένος .

- **Μελέτες Αναλυτικής Επιδημιολογίας** , οι οποίες χωρίζονται σε :
 - ο **Προοπτικές** μελέτες ή αλλιώς **Μελέτες Κοορτής** (cohortstudies) στις οποίες ο ερευνητής παρατηρεί την πορεία μιας κλειστής ομάδας ατόμων σε βάθος χρόνου, κυρίως όσο αφορά την έκθεση σε έναν παράγοντα.
 - ο **Αναδρομικές** μελέτες ή αλλιώς **Μελέτες ασθενών-μαρτύρων** (case-controlstudies) οι οποίες **Προοπτικές** μελέτες ή αλλιώς **Μελέτες Κοορτής** εκκινούν αναδρομή στο παρελθόν και ζητούν από άτομα να περιγράψουν συνήθειες και γεγονότα ώστε να τα συνδέσουν ή όχι με μια ασθένεια .

1.2.3. Μελέτες Κοορτής

Στις Μελέτες Κοορτής η ερευνητική ομάδα ξεκινά καθορίζοντας το ερώτημα - θέμα της μελέτης, γίνεται επιλογή πληθυσμού για τη μελέτη αυτή από τον οποίο επιλέγονται άτομα ώστε να δημιουργήσουν μία κλειστή ομάδα, την ομάδα κοορτής, στην οποία όλα τα άτομα θα έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι κυρίως ως προς την έκθεση σε κάποιο παράγοντα. Τα άτομα αυτά είναι υγιή ως προς τον παράγοντα μελέτης , μπορεί να έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ως προς το επάγγελμα (γιατροί, εργαζόμενοι σε βαρέα – ανθυγιεινά επαγγέλματα) ή ως προς κάποια συνήθεια, όπως το κάπνισμα .

Στην αρχή της μελέτης ταυτοποιούνται τα χαρακτηριστικά αυτά με διάφορες εξετάσεις και ερωτηματολόγια και τα άτομα χωρίζονται σε ομάδες έκθεσης και μη έκθεσης στον υπό μελέτη παράγοντα. Στη συνέχεια η ομάδα κοορτής παρακολουθείται σε βάθος χρόνου ώστε να παρατηρηθεί κάποια εξέλιξη ως προς την υπό μελέτη νόσο ή πιθανή εμφάνιση κάποιων παραγόντων κινδύνου. Μετά το πέρας αυτής της περιόδου συλλέγονται και αναλύονται τα δεδομένα και γίνεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Τα πλεονεκτήματα των μελετών αυτών είναι αρκετά καθώς υπάρχει η δυνατότητα μελέτης επίδρασης σπάνιων παραγόντων κινδύνου, μπορεί πολλές φορές να υπολογιστεί ο σχετικός και ο απόλυτος κίνδυνος της νόσου, μπορούν ταυτόχρονα να βγουν συμπεράσματα για διάφορες εκβάσεις του υπό μελέτη ερωτήματος και είναι συνήθως αξιόπιστες λόγω περιορισμού των συστηματικών σφαλμάτων. Από την άλλη υπάρχουν και μειονεκτήματα που δυσκολεύουν τις μελέτες αυτές. Ο αριθμός των ατόμων που απαιτούνται είναι μεγάλος και δυσεύρετος για σπάνια νοσήματα. Είναι χρονοβόρες απαιτώντας απασχόληση εξειδικευμένου ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένο εξοπλισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα και απαιτούν υψηλό οικονομικό κόστος.

1.2.4. Μελέτες Ασθενών Μαρτύρων (MAM)

Οι πιο συνηθισμένες αναδρομικές μελέτες είναι οι Μελέτες **ασθενών-μαρτύρων (case - control studies)**. Στόχος των μελετών αυτών είναι να εξετάσουν αν υπάρχει διαφοροποίηση των κινδύνων μιας νόσου από την έκθεση των υπό μελέτη ατόμων σε κάποιους αιτιολογικούς παράγοντες. Η πρώτη MAM δημοσιεύθηκε το 1920 και αφορούσε τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και μιας μορφής καρκίνου των χειλιών.

Στις Μελέτες ασθενών - μαρτύρων επιλέγονται δύο ομάδες :

- η ομάδα ασθενών που πάσχουν από τη μελετώμενη νόσο
- η ομάδα μαρτύρων που δεν πάσχουν από τη μελετώμενη νόσο

είτε οι μάρτυρες μπορεί να είναι εκτεθειμένοι ή όχι στον μελετώμενο αιτιολογικό παράγοντα.

Αρχικά αναγνωρίζονται οι ασθενείς και στη συνέχεια ταξινομούνται ως εκτεθειμένοι ή μη τον αιτιολογικό παράγοντα. Στη συνέχεια (δευτερογενώς) ορίζεται ο πληθυσμός από τον οποίο μπορεί να έχουν προέλθει οι ασθενείς, ο οποίος ονομάζεται 'καλυπτόμενος πληθυσμός'. Στον καλυπτόμενο πληθυσμό ανήκουν και οι μάρτυρες και πρέπει να είναι ξεκάθαρα ορισμένος

αλλιώς ενδέχεται η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος. Η επιλογή ασθενών γίνεται συνήθως από νοσοκομειακές μονάδες.

Η επιλογή μαρτύρων μπορεί να γίνει με κλήση τυχαίων τηλεφωνικών αριθμών, με επιλογή ατόμων από τον ευρύτερο κύκλο των ασθενών, μπορεί να γίνει από αρχεία υπηρεσιών υγείας όπως νοσοκομεία ή ακόμα και από ληξιαρχικά αρχεία καταγραφής θανάτων. Επίσης, μπορεί να γίνει μία απλή τυχαία ή στρωματοποιημένη δειγματοληψία από τις ίδιες νοσοκομειακές μονάδες που έχουν επιλεγεί οι ασθενείς, περίπτωση που εξασφαλίζει μεγαλύτερη συγκρισιμότητα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων σχετικά με γεωγραφικούς και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες. Η επιλογή μαρτύρων θα πρέπει να γίνει από ερευνητές που δεν γνωρίζουν τον μελετώμενο παράγοντα κινδύνου ώστε να αποφευχθεί η μεροληψία επιλογής.

Μετά την επιλογή των ασθενών και των μαρτύρων προσδιορίζεται ο τρόπος ορισμού και μέτρησης του παράγοντα κινδύνου (αιτιολογικού παράγοντα) και τέλος αναλύεται η σχέση μεταξύ νόσου και παράγοντα κινδύνου .

Τα πλεονεκτήματα των ΜΑΜ σε σχέση με τις μελέτες κοορτής της είναι αρκετά καθώς οι μελέτες ΜΑΜ είναι κατάλληλες για σπάνιες παθήσεις, έχουν μικρότερο κόστος, μικρότερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής και απαιτείται μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων και ανθρώπινου δυναμικού. Βέβαια υπάρχουν και μειονεκτήματα καθώς δεν είναι δυνατός ο απευθείας υπολογισμός των μέτρων συχνότητας σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα, μπορεί να υπάρξει συστηματικό σφάλμα επιλογής ασθενών και υπάρχει δυσκολία στην επιλογή κατάλληλης ομάδας μαρτύρων ώστε να ανήκουν στον καλυπτόμενο πληθυσμό.

1.3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης (**GWA**) είναι μελέτες παρατήρησης ενός συνόλου γενετικών παραλλαγών μεταξύ διαφόρων ατόμων ώστε να εξεταστεί αν κάποια παραλλαγή μπορεί να συνδεθεί με το υπό μελέτη χαρακτηριστικό.

Οι μελέτες GWA επικεντρώνεται στους πολυμορφισμούς νουκλεοτιδίων (SNP), είναι συνήθως μελέτες ασθενών-μαρτύρων και διερευνούν ολόκληρο το γονιδίωμα και όχι έναν μικρό προκαθορισμένο αριθμό γενετικών περιοχών. Οι ασθενείς (cases) είναι άτομα που νοσούν από την υπό μελέτη νόσο και οι μάρτυρες (controls) είναι άτομα που δεν έχουν τη νόσο και μπορεί να έχουν διαφορετικούς φαινότυπους για το προς μελέτη χαρακτηριστικό.

Κάθε άτομο δίνει ένα δείγμα DNA από το οποίο διαβάζονται εκατομμύρια γενετικών παραλλαγών. Αν ένας τύπος παραλλαγής είναι πιο συχνός σε άτομα με τη νόσο (cases), τότε η παραλλαγή αυτή ενδέχεται να σχετίζεται με τη νόσο. Αφού εντοπιστούν τα σχετιζόμενα SNPs, ή άλλες παραλλαγές στο DNA που συνδέονται με την υπό μελέτη νόσο, σημειώνεται η συγκεκριμένη περιοχή του ανθρώπινου γονιδιώματος (που ενδέχεται να επηρεάσει τους παράγοντες κινδύνου της νόσου) δίχως όμως να μπορεί να καθοριστεί σε ποια συγκεκριμένα γονίδια οφείλεται αυτό .

Η πρώτη επιτυχημένη μελέτη γενετικής συσχέτισης (GWA) δημοσιεύθηκε το 2002 και μελετούσε το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Από το 2017 έχουν γίνει πάνω από 3.000 ανθρώπινες μελέτες GWA, έχουν εξεταστεί περισσότεροι από 1.800 ασθενείς και έχουν βρεθεί χιλιάδες συστοιχίες SNPs οι οποίες συνήθως έχουν νόημα περισσότερης μελέτης και έρευνας σε σπάνιες γενετικά ασθένειες.

1.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο δεύτερος πιο συχνός και πιο θανατηφόρος καρκίνος στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες του κόσμου. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι το 13% των καρκίνων που σημειώνονται ετήσια είναι καρκίνοι του παχέος εντέρου, προσβάλλουν το 6% του γενικού πληθυσμού και περίπου οι μισοί από όσους νοσούν καταλήγουν. Σύμφωνα με τα στοιχεία της εθνικής στατιστικής υπηρεσίας αποτελεί τον τρίτο συχνότερο καρκίνο στη χώρα μας μετά από αυτόν του μαστού στις γυναίκες και του πνεύμονα στους άντρες. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις δημιουργούνται από πολύποδες και η μεγάλη συχνότητα της νόσου οφείλεται στο γεγονός ότι οι πολύποδες του παχέος εντέρου είναι συχνό φαινόμενο καθώς αυξάνεται η ηλικία. Τα τελευταία χρόνια η θνησιμότητα ελαττώνεται προοδευτικά χάρη στην πρόωμη διάγνωση και στη βελτίωση της θεραπείας.

1.4.1. Παχύ έντερο και καρκίνος

Το παχύ έντερο αποτελεί το τελικό τμήμα του πεπτικού συστήματος και είναι υπεύθυνο για την αναρρόφηση κάποιων ουσιών αλλά κυρίως νερού και ηλεκτρολυτών. Βρίσκεται μέσα στην κοιλιακή χώρα και κρέμεται από μία μεμβράνη λίπους, το μεσόκολο, που περιέχει αγγεία και λεμφαδένες. Στο παχύ έντερο γίνεται ο σχηματισμός των κοπράνων και η αποβολή τους και έχει μήκος 1,5 έως 2 μέτρα.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται σε πολύποδες του εντέρου οι οποίοι με το χρόνο γίνονται κακοήθεις. Υπολογίζεται ότι χρειάζονται 5 έως 10 έτη για να εξελιχθεί ένας πολύποδας σε καρκίνο οπότε ξεκινώντας την κολονοσκόπηση σε ηλικία 45 - 50 ετών και επαναλαμβάνοντάς την ανά πενταετία προλαμβάνεται η νόσος και αποφεύγεται η χειρουργική αντιμετώπιση. Οι πολύποδες μπορεί να αφαιρεθούν εύκολα ενδοσκοπικά χωρίς χειρουργική επέμβαση.

1.4.2. Παράγοντες κινδύνου

Βασικός παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία καθώς είναι ένας καρκίνος με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ 50 και 60 ετών. Το βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο και πολύποδες στο παχύ έντερο είναι παράγοντας υψηλού κινδύνου ιδιαίτερα αν ο καρκίνος στο συγγενικό πρόσωπο παρουσιάστηκε σε μικρή ηλικία.

Η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ σε μεγάλες ποσότητες θεωρούνται επίσης παράγοντες κινδύνου. Ένας όμως από τους πιο βασικούς παράγοντες κινδύνου είναι η διατροφή. Μία διατροφή φτωχή σε φυτικές ίνες, πλούσια σε λίπη και τρόφιμα υψηλής θερμιδικής αξίας μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση του καρκίνου αυτού. Αντίθετα, έρευνες δείχνουν, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης είναι χαμηλότερος σε πληθυσμούς με αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, τροφών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα, ασβέστιο, βιταμίνη D και φολικό οξύ.

1.4.3. Στάδια

Τα στάδια του καρκίνου είναι τέσσερα. Στο πρώτο στάδιο ο όγκος εντοπίζεται μόνο στο εσωτερικό τοίχωμα του παχέος εντέρου, στο δεύτερο στάδιο έχει εισέλθει από το εσωτερικό τοίχωμα προς το μυ χωρίς να προσβάλει στους λεμφαδένες. Στο τρίτο στάδιο ο όγκος έχει επεκταθεί σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες της περιοχής ενώ στο τέταρτο και τελικό στάδιο τα καρκινικά κύτταρα έχουν διασκορπιστεί και σε άλλα όργανα με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν μεταστάσεις.

1.4.4. Συμπτώματα και Διάγνωση

Τα συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι πολυάριθμα και μη ειδικά. Κατά τα πρώτα στάδια της νόσου είναι ενέχεται να υπάρχουν ενοχλήσεις ή κάποια άλλα συμπτώματα.

Πιθανές εκδηλώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου θα μπορούσαν να είναι τα ακόλουθα. Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου που εμμένει για περισσότερο από 2 εβδομάδες, δηλαδή δυσκοιλιότητα ή διάρροια ή εναλλαγή των δυο. Αιμορραγία από τον πρωκτό ή παρουσία αίματος στα κόπρανα, κοιλιακά άλγη, κράμπες και φουσκώματα. Αναιμία, αίσθηση αδυναμίας ή κοπώσεως και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Βέβαια πολλά από τα παραπάνω μπορούν να υπάρξουν σε πολλές άλλες καλοήθεις παθολογικές καταστάσεις όπως στα σύνδρομα ευερέθιστου εντέρου. Για το λόγο αυτό καλό είναι αφού εμφανιστούν κάποια από τα παραπάνω συμπτώματα να γίνει εκτίμηση αρχικά από κάποιον γενικό ιατρό.

Από τη στιγμή που ο γενικός ιατρός εκτιμήσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων παραπέμπει τον ασθενή σε ειδικό ιατρό ο οποίος μετά τη λήψη ιστορικού προχωρά σε διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις όπως είναι η δακτυλική εξέταση του εντέρου, αναλύσεις αίματος και κοπράνων και ακτινογραφία θώρακος. Πιο εξειδικευμένες εξετάσεις μπορούν να ακολουθήσουν και συνήθως είναι η κολονοσκόπηση, το υπερηχογράφημα και ίσως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Ο έλεγχος του πληθυσμού που δεν παρουσιάζει συμπτώματα για καρκίνο του παχέος εντέρου γίνεται και με ανίχνευση της αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα. Η διαδικασία αυτή γίνεται εύκολα στο σπίτι. Ο ασθενής αγοράζει ένα φάρμακο και ένα κατάλληλο αντιδραστήριο στο οποίο τοποθετείται μια μικρή ποσότητα κοπράνων. Η διαδικασία αυτή πρέπει να γίνει για τρεις συνεχείς ημέρες και ανιχνεύει αόρατη ποσότητα αίματος στα κόπρανα. Αν είναι θετική, χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος και συνιστάται στους ασθενείς κολονοσκόπηση για τον έλεγχο όλου του παχέος εντέρου.

1.4.5. Θεραπεία

Εφόσον διαπιστωθεί η ύπαρξη καρκίνου στο παχύ έντερο η χειρουργική αφαίρεση του όγκου είναι η πιο βασική θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αρκετές περιπτώσεις γίνεται συνδυασμός με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η θεραπεία που θα χορηγηθεί εξαρτάται από το στάδιο του καρκίνου που έχει διαγνωστεί. Η χειρουργική επέμβαση είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία αν το στάδιο του όγκου είναι αρχικό. Η χημειοθεραπεία ακολουθεί συνήθως μετά την εγχείρηση για περιορισμό της πιθανότητας επανεμφάνισης κυρίως όταν ο όγκος είναι προχωρημένος. Τέλος η ακτινοθεραπεία χορηγείται συνήθως σε καρκίνο του πρωκτού είτε προ-εγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά.

1.4.6. Πρόγνωση

Η πρόγνωση είναι σημαντική καθώς ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι πλέον ιάσιμος σε ποσοστό από 95 έως 100% σε περίπτωση που θα διαγνωσθεί στο πρώτο στάδιο. Η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία, την έκταση και την θέση του όγκου, από την παρουσία ή την απουσία λεμφικών μεταστάσεων καθώς και από τη συνύπαρξη άλλων νόσων. Όμως με την κατάλληλη χειρουργική και θεραπευτική αντιμετώπιση ακόμα και στο δεύτερο στάδιο το ποσοστό ίασης είναι μεταξύ 75 και 80%, στο τρίτο στάδιο μεταξύ 60-70% , ενώ στο τέταρτο μεταστατικό στάδιο το 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχει πενταετή επιβίωση.

1.5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου ή αλλιώς γαστρικός καρκίνος είναι μία μορφή καρκίνου που αναπτύσσεται στους ιστούς του στομάχου. Συνήθως αναπτύσσεται στο εσωτερικό τοίχωμα του στομάχου και προέρχεται από κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Ο πιο συνηθισμένος τύπος καρκίνου στομάχου είναι το αδενοκαρκίνωμα και αποτελεί το 90% των περιπτώσεων των καρκίνων του στομάχου. Το αδένωμα είναι ένα είδος πολύποδα καλοήθους μορφής που εμφανίζεται στο εσωτερικό στρώμα του στομάχου και πολλές φορές μπορεί να εξελιχθεί σε κακοήθες. Τα αδενώματα μπορεί να ανιχνευτούν και να αφαιρεθούν με μία γαστροσκόπηση και έτσι να αποφευχθεί ο κίνδυνος εξέλιξης τους σε κακοήγη όγκο.

1.5.1. Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του στομάχου είναι μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει συχνότερα τους άντρες από τις γυναίκες. Η κληρονομικότητα είναι ένας πολύ βασικός παράγοντας κινδύνου σε άτομα με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό σε καρκίνο στομάχου ιδιαίτερα αν το άτομο που είχε προσβληθεί από τον καρκίνο αυτό ήταν συγγενής πρώτου βαθμού. Επίσης κάποιες μεταλλάξεις γονιδίων που ονομάζονται κληρονομικές μεταλλάξεις μπορεί να είναι υπεύθυνες για εμφάνιση καρκίνου στομάχου.

Χρόνιες φλεγμονές του στομάχου όπως χρόνια γαστρίτιδα, γαστρικοί πολύποδες, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι επίσης παράγοντες ψηλού κινδύνου. Η κακοήθης αναιμία γνωστή ως αναιμία Biermer κατά την οποία οι ασθενείς αδυνατούν να απορροφήσουν αρκετή ποσότητα βιταμίνης B12 συνδέεται με την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου.

Παράγοντες κινδύνου είναι επίσης και κάποιες κακές καθημερινές συνήθειες όπως διατροφή με φαγητά υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι όπως πάστα ή καπνιστά, φτωχή σε φρούτα και λαχανικά καθώς επίσης και το κάπνισμα. Σημειώνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου

του στομάχου σε καπνιστές είναι διπλάσια από τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου σε μη καπνιστές.

Ο παράγοντας που συνδέεται περισσότερο με την εμφάνιση καρκίνου στομάχου είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας και είναι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού η *H.Pylori* το οποίο είναι ένα βακτηρίδιο που μεταδίδεται με τη σίελο, ή με τα κόπρανα είναι στενά συνδεδεμένα με κακές κοινωνικοοικονομικές συνήθειες (χαμηλό βιοτικό επίπεδο). Το βακτήριο αυτό δημιουργεί χρόνια φλεγμονή η γαστρικά έλκη. Αν η φλεγμονή αυτή περάσει τα πρώτα στάδια, μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνο. Βέβαια αν η φλεγμονή εντοπιστεί σε πρώιμα στάδια μπορεί να θεραπευτεί. Όμως το 1% των περιπτώσεων που δεν έχει θεραπευτεί από τη λοίμωξη ενδέχεται να αναπτύξει καρκίνο του στομάχου.

1.5.2. Στάδια

Τα στάδια του καρκίνου του στομάχου είναι πέντε. Στο στάδιο 0 τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στην πρώτη στιβάδα των ιστών του στομάχου, στο βλεννογόνο. Στο στάδιο I τα καρκινικά κύτταρα έχουν εισέλθει και στην υποβλεννογόνο στιβάδα και μπορεί εντοπιστούν μέχρι και σε δύο λεμφαδένες ή μπορεί να έχουν προχωρήσει στην μυϊκή στιβάδα χωρίς να έχουν εισχωρήσει λεμφαδένες. Στο στάδιο II τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εντοπιστούν σε έναν ή δύο λεμφαδένες ή να έχουν προχωρήσει στην μυϊκή στιβάδα έχοντας διεισδύσει μέχρι και σε έξι λεμφαδένες. Στο στάδιο III τα κύτταρα βρίσκονται στην μυϊκή ή στην υπορογόνο στιβάδα και μπορεί να έχουν εισχωρήσει σε 7 έως 15 λεμφαδένες ή να έχουν προχωρήσει και εκτός του τοιχώματος του στομάχου σε γειτονικά όργανα, όπως πάγκρεας ,σπλήνα. Τέλος, στο στάδιο IV υπάρχουν πάνω από 15 διηθημένοι λεμφαδένες και τα κύτταρα μπορεί να υπάρχουν έχουν επεκταθεί ακόμα και σε απομακρυσμένα όργανα.

1.5.3. Συμπτώματα και Διάγνωση

Ο καρκίνος του στομάχου είναι συχνά ασυμπτωματικός, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδιά του. Έτσι υπάρχει ποικιλία συμπτωμάτων τα οποία δεν είναι ιδιαίτερα σαφή και αν παρουσιαστούν συνδυαστικά μπορούν να θέσουν υποψία ύπαρξης του καρκίνου αυτού. Βέβαια είναι συμπτώματα σχετικά συνηθισμένα που μπορούν να συνδυαστούν και με πολλές άλλες καταστάσεις ή ασθένειες.

Στο στάδιο I υπάρχει αίσθηση δυσπεψίας μετά το φαγητό, οπισθοστερνικός καύσος, απώλεια όρεξης, ειδικά για το κρέας, κοιλιακή δυσφορία και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Στο στάδιο II υπάρχει κούραση, αίσθηση πληρότητας και κορεσμού ακόμα και μετά από μικρά γεύματα. Στο στάδιο III υπάρχει κοιλιακό άλγος στην περιοχή του στομάχου ίσως την περιοχή κάτω από το στέρνο, ναυτία, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και ενδέχεται να υπάρξει αιμορραγία ή παρουσία αίματος στον εμετό ή τα κόπρανα. Τέλος, μπορεί να υπάρξει αδυναμία κατάποσης τροφών, σύμπτωμα που γεννά την υποψία ενός καρδιακού όγκου ή διείσδυσης των καρκινικών κυττάρων στον οισοφάγο.

Αν παρατηρηθούν κάποια από τα συμπτώματα των αρχικών σταδίων, γίνεται μία κλινική εξέταση όπου ένας γενικός ιατρός εξετάζει την περιοχή της κοιλίας ώστε να ελέγξει αν υπάρχει κάποια ανώμαλη διόγκωση ή πόνος. Αν ο γενικός ιατρός κρίνει απαραίτητο, ο ασθενής περνά σε μία γαστροσκόπηση, μια ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού σωλήνα κατά την οποία ο ιατρός περνάει ένα λεπτό εύκαμπτο σωλήνα εφοδιασμένο με γαστροσκόπιο (κάμερα) δια μέσω του λαιμού και τον κατευθύνει στο στομάχι. Έτσι απεικονίζεται το εσωτερικό του στομάχου σε μία οθόνη και αν παρατηρηθούν ανώμαλες περιοχές ο ιατρός παίρνει μικρά κομμάτια ιστού ώστε να γίνει ιστολογική εξέταση (βιοψία). Κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης μπορεί να γίνει ταυτόχρονα και υπερηχογράφημα ώστε αν υπάρχουν ήδη καρκινικά κύτταρα να διαπιστωθεί αν έχουν επεκταθεί στο τοίχωμα του στομάχου, σε γειτονικούς ιστούς ή λεμφαδένες.

Άλλες εξετάσεις όπως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία κοιλιάς, η ακτινογραφία θώρακος και το PET scan μπορούν να πραγματοποιηθούν ώστε να εξεταστεί αν και πόσο έχει εξαπλωθεί η νόσος.

1.5.4. Θεραπεία

Η θεραπεία συνήθως σχεδιάζεται από μία ομάδα ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων όπως παθολόγο-ογκολόγο, χειρουργό-ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο, γαστρεντερολόγο και άλλων ίσως ειδικοτήτων. Αρχικά, η ομάδα αυτή εκτιμά τον όγκο και αποφασίζει αν είναι χειρουργήσιμος εξ ολοκλήρου (εξαιρέσιμος) ή όχι. Οι πρώτοι καρκίνοι είναι συνήθως εξαιρέσιμοι. Γενικά, η θεραπευτική αγωγή βασίζεται στη χειρουργική επέμβαση. Μπορεί να γίνει μερική ή ολική γαστρεκτομή, αν είναι αναγκαίο, όπου γίνεται αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Η έκταση της επέμβασης είναι ανάλογη της σοβαρότητας της κατάστασης. Αν τα καρκινικά κύτταρα έχουν προσβάλει σπλήνα ή πάγκρεας γίνεται επέκταση της εκτομής και στα όργανα αυτά. Μετά τη χειρουργική επέμβαση όγκος και οι λεμφαδένες που έχουν αφαιρεθεί στέλνονται και για ιστολογική εξέταση ώστε η ιατρική ομάδα να έχει περισσότερες πληροφορίες για τη νόσο του συγκεκριμένου ασθενούς. Βέβαια, υπάρχουν και άλλες θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία, οι ακτινοβολίες ή ο συνδυασμός αυτών, οι οποίες χορηγούνται περισσότερο με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την προσπάθεια ελέγχου των καρκινικών κυττάρων ώστε να μην επεκταθούν σε άλλα όργανα και τελικά στην παράταση του χρόνου ζωής.

1.5.5. Πρόγνωση

Η πρόγνωση με σημαντική και πολύ διαφορετική ανάλογα την περίπτωση. Είναι σημαντικό ο ασθενής είναι επισκεφτεί τον ιατρό ώστε να ελέγξει περίεργα συμπτώματα γαστρο-οισοφαγικής φύσης. Αν ο καρκίνος είναι επιβεβαιωμένος και οι όγκοι είναι στην κατώτερη περιοχή του στομάχου, τότε η ίαση είναι συχνότερη σε σχέση με τους όγκους που βρίσκονται στην ανώτερη περιοχή του στομάχου. Επιπλέον, το πλήθος των διηθημένων λεμφαδένων και η εισχώρηση των καρκινικών κυττάρων σε γειτονικά όργανα, επηρεάζουν την πιθανότητα ίασης.

1.6. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα υγείας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Πρόκειται για μία μεταβολική ασθένεια η οποία ποικίλει προς τα χαρακτηριστικά της αλλά με κοινό χαρακτηριστικό την αύξηση του σακχάρου στο αίμα. Συνδέεται με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης η οποία οφείλεται είτε στην ελάττωση έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας, είτε σε διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι διαβήτη, ο διαβήτης τύπου 1 ο διαβήτης τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 :** πρόκειται για μία αυτοάνοση νόσο η οποία αφορά περίπου το 5-10% των ασθενών και ονομάζεται επίσης νεανικός διαβήτης η ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων στο πάγκρεας τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης και συνήθως οδηγεί σε ολική έλλειψη ινσουλίνης ή σε πολύ μικρή έκκριση της. Αναπτύσσεται περισσότερο στην παιδική ή την εφηβική ηλικία όμως μπορεί να προσβάλλει και ενήλικες. Κάποια από τα συμπτώματα του διαβήτη τύπου 1 είναι η πολυδιψία, η πολυφαγία, η ναυτία, η απώλεια βάρους καθώς και η εμφάνιση κοιλιακού άλγους. Πρόκειται για μία νόσο η

οποία χρήζει την εφ'όρου ζωής χορήγηση ινσουλίνης στον ασθενή και πρέπει να υπάρχει συνδυάζεται με σωματική άσκηση και συγκεκριμένη διατροφή.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 :** Πρόκειται για την πιο συχνή μορφή διαβήτη στους ενήλικες, αφού αφορά περίπου το 90% των διαβητικών. Χαρακτηρίζεται από την προοδευτική μείωση έκκρισης της ινσουλίνης. Στα αρχικά στάδια υπάρχει ελαττωμένη μεταβολική δράση παρόλο που τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα είναι ακόμα αυξημένα. Παράγοντες προδιάθεσης είναι η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό και η ηλικία. Μπορεί να είναι ασυμπτωματικός, ενώ κάποια συμπτώματα του είναι η αίσθηση αδυναμίας, η ζάλη, η πολυφαγία και ενδεχομένως η ευαισθησία του ασθενούς σε λοιμώξεις. Για την θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 είναι απαραίτητη η αλλαγή στον τρόπο ζωής του ασθενούς. χρειάζεται αύξηση της σωματικής άσκησης, υγιεινός τρόπος διατροφής, υγιεινές καθημερινές συνήθειες και ενδεχομένως απώλεια βάρους. Εάν κριθεί απαραίτητο η θεραπεία συνδυάζεται με χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων και χορήγηση ινσουλίνης .
- **Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης :** Πρόκειται για έναν τύπο διαβήτη ο οποίος εμφανίζεται για πρώτη φορά περίπου στο μέσον της κύησης, έχει κοινά χαρακτηριστικά με τον διαβήτη τύπου 2 και ταυτόχρονη ελάττωση στην έκκριση ινσουλίνης. Γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν αυτό τον τύπο διαβήτη και αφορά στο 3-5% των κυήσεων. Ο διαβήτης αυτός συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό και ενοχοποιείται για επιπλοκές κατά την γέννα. Βέβαια ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που εμφανίζουν διαβήτη κύησης ενδέχεται να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2 κάποια στιγμή στη ζωή τους .

1.7. ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Η αορτή είναι η μεγαλύτερη αρτηρία του σώματος με φυσιολογική διάμετρο στο θώρακα μέχρι 28mm και στην κοιλιά γύρω στα 20mm. Ανεύρυσμα είναι η παθολογική αύξηση της διαμέτρου ενός αγγείου τουλάχιστον κατά 50%. Έτσι, αν η διάμετρος της αορτής ξεπεράσει τουλάχιστον κατά μιάμιση φορά η φυσιολογική διάμετρο σχηματίζεται ανεύρυσμα. Το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής είναι μία διόγκωση που σχηματίζεται σε ένα εξασθενημένο σημείο της αορτής της κοιλιάς. Σε κάθε χτύπο της καρδιάς η πίεση του αίματος πιέζει το εξασθενημένο τοίχωμα στο σημείο αυτό κάνοντας το ανεύρυσμα να μεγαλώνει σταδιακά. Πρόκειται για μία συχνή και απειλητική πάθηση αφού λόγω της διόγκωσης της παθολόγου περιοχής, το τοίχωμα της αορτής συνεχίζει να εξασθενεί καθώς το ανεύρυσμα μεγαλώνει και ενδέχεται να γίνει ρήξη της κοιλιακής αορτής, η οποία συχνά οδηγεί σε σοβαρή εσωτερική αιμορραγία, κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο τον ασθενή.

1.7.1. Συμπτώματα-Διάγνωση

Πρόκειται για μία πάθηση η οποία τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποια σημεία συμπτώματα που συνδέονται με αυτήν. Η αίσθηση παλμού στην περιοχή της κοιλιάς συγχρονισμένου με τους παλμούς καρδιάς, άλγος στην περιοχή της κοιλιάς ή την οσφυϊκή περιοχή. Αν το άλγος εμφανιστεί αιφνιδίως, είναι σημάδι για ενδεχόμενη ρήξη του ανευρύσματος. Ο πόνος αυτός μπορεί να είναι οξύς, να ακτινοβολεί ακόμα και στους γλουτούς ή τη βουβωνική περιοχή και να εμφανιστεί σε συνδυασμό με αίσθηση ζάλης και πιθανή απώλεια αισθήσεων.

Ο εντοπισμός του ανευρύσματος συνήθως γίνεται τυχαία σε κάποια άλλη εξέταση και η διάγνωση γίνεται μέσω υπερηχογραφήματος αορτής ή αξονικής τομογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας

1.7.2. Παράγοντες κινδύνου

Η πάθηση αυτή είναι συνήθως πολυπαραγοντική. Βασικοί παράγοντες κινδύνου είναι η κληρονομικότητα ιδιαίτερα σε άνδρες με πατέρα ή αδελφό που είχε ανεύρυσμα, το κάπνισμα, η αυξανόμενη ηλικία (παρουσιάζεται συνήθως μετά τα 55 με 60 έτη), το φύλλο μιας και είναι πιο συχνή η εμφάνιση της στους άνδρες, υπέρταση, η χρόνια πνευμονοπάθεια και η αρτηριοπάθεια.

1.7.3. Θεραπεία

Αφού εντοπιστεί το ανεύρυσμα ο ειδικός αγγειοχειρουργός προτείνει στον ασθενή τρόπους αντιμετώπισης είτε με ανοιχτή χειρουργική επέμβαση, είτε ενδοαγγειακά με αποκατάσταση του ανευρύσματος. Αν το ανεύρυσμα είναι μεγάλο είναι ασφαλέστερη η επέμβαση. Επειδή όμως είναι μια επικίνδυνη διαδικασία μιας και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών, ο αγγειοχειρουργός συνήθως συνιστά την επέμβαση αν έχει γίνει ήδη ρήξη ή αν ο κίνδυνος της επέμβασης είναι μικρότερος από τον κίνδυνο της ενδεχόμενης ρήξης.

1.8. ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ MTHFR

Ο πολυμορφισμός της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (**mthfr c677t**) είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή και είναι μία από τις πιο κοινές γενετικές βλάβες στο μεταβολισμό του φολικού οξέος.

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου mthfr είναι αποτέλεσμα μιας μετάλλαξης στη νουκλεοτιδική θέση 677. Η κυτοσίνη (**C**) αντικαθίσταται από θυμίνη (**T**), έτσι τη θέση του αμινοξέος αλανίνη στη θέση 677 παίρνει το αμινοξύ βαλίνη οδηγώντας στη μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας.

Η υπολειτουργία αυτή, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ομοκυστεΐνης στο αίμα (υπέρ

ομοκυστεΐναιμία), αύξηση της ομοκυστεΐνης στα ούρα (ομοκυστινουρία) και σε μείωση της μεθειονίνης στο αίμα (υπομεθειονιναιμία). Η αύξηση των τιμών της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αποτελούν σοβαρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης θρομβώσεων, φλεβικών ή αρτηριακών, καρδιολογικών ή νευρολογικών παθήσεων, αποβολών εμβρύων και προεκλαμψίας (μία από τις πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ομοκυστεΐναιμία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του εντέρου, ενώ η υπομεθειονιναιμία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου.

Επιπλέον, ο πολυμορφισμός MTHFR C677T επειδή σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, έχει κατά καιρούς προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας η οποία αποτελεί σοβαρή μικροαγγειακή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 και ταυτόχρονα πρωτεύον αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου.

Τέλος, η υπερομοκυστεΐναιμία θεωρείται σήμερα ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιοπάθειες. Η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα καθορίζεται από μεταβολικούς, γενετικούς και διατροφικούς παράγοντες, από τον τρόπο ζωής, την χρήση φαρμάκων και αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Επίσης, η ανεπάρκεια του ενζύμου MTHFR C677T, συνδυασμένη με κάποιους από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου (γενετικούς ή μη) συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπερομοκυστεΐναιμίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

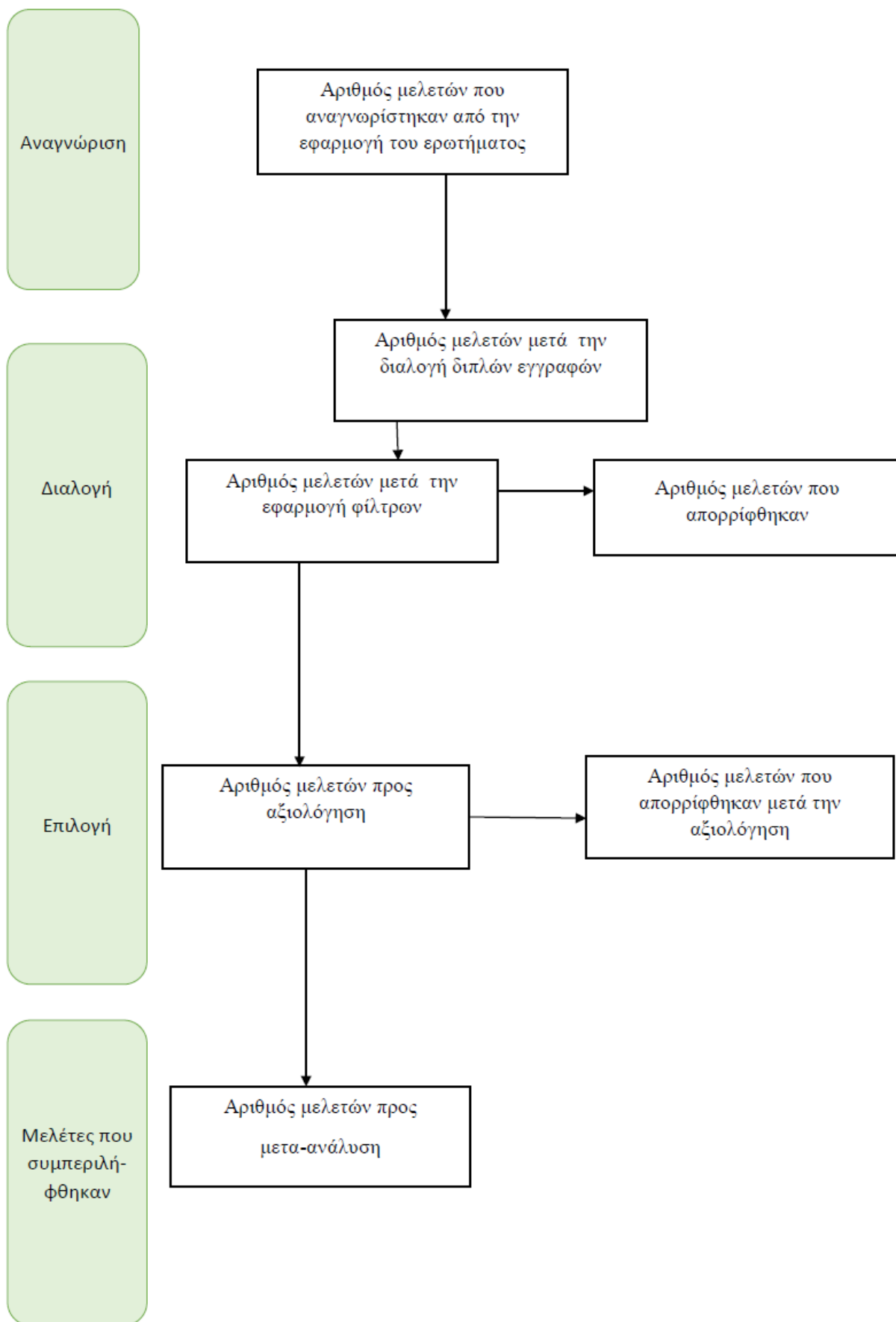
Η επιστημονική έρευνα και η ανάγκη για εξέλιξη καθιστούν απαραίτητο το συνδυασμό αποτελεσμάτων που προέρχονται από πληθώρα μελετών οι οποίες διεξάγονται σε διάφορους τομείς. Στην οικονομία, την ψυχολογία, την εκπαίδευση, σε θέματα Δημόσιας Υγείας, σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων, σε γενετικές και επιδημιολογικές μελέτες. Για το σκοπό αυτό, μία έγκυρη επιστημονική μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η συστηματική ανασκόπηση (systematic review) σε συνδυασμό με την εφαρμογή της μετα-ανάλυσης (meta-analysis).

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετώντας μία συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση και στόχο έχει την αναγνώριση και επιλογή των μελετών με κριτήρια μεθοδικά σχεδιασμένα. Το πρώτο βήμα είναι η διατύπωση ενός σαφούς επιστημονικού ερωτήματος, βέβαια είναι σημαντικός ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου ανασκόπησης στο οποίο καθορίζονται τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού διαφόρων μελετών ώστε να καταλήξουμε στις πιο κατάλληλες μελέτες από τις οποίες θα λάβουμε τα αποτελέσματα και θα τα χρησιμοποιήσουμε για μετα-ανάλυση. Βασικό κριτήριο επιλογής ή απόρριψης μιας μελέτης είναι η χρήση λέξεων κλειδιά (keywords) αναφορικά με την υπόθεση. Σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζει η ημερομηνία δημοσίευσης, η ποιότητα των μελετών και η εφαρμογή διαφόρων υλικών και μεθόδων. Υπάρχουν βέβαια μελέτες οι οποίες απορρίπτονται γιατί είναι δημοσιευμένες σε γλώσσες διαφορετικές της Αγγλικής λόγω της αδυναμίας ορθής μετάφρασης (γεγονός που ενδεχομένως να εισάγει συστηματικό σφάλμα). Από την άλλη υπάρχουν και μελέτες οι οποίες για διάφορους λόγους δεν έχουν δημοσιευθεί σε επιστημονικά περιοδικά. Είτε επειδή κατέληξαν σε αρνητικές σχέσεις αναφορικά με την υπόθεση, είτε επειδή μπορεί να είναι μελέτες διδακτορικών διατριβών, μελέτες που παρουσιάζονται σε συνέδρια, μελέτες κρατικών ή ιδιωτικών φορέων που για λόγους οικονομικούς ή διατήρησης απορρήτου δεν δημοσιεύονται. Με την ακριβή εφαρμογή του

πρωτοκόλλου αυτού επιτυγχάνεται μεγαλύτερη ομοιογένεια μεταξύ των μελετών οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην μετα-ανάλυση.

Η συστηματική ανασκόπηση μπορεί να γίνει από την κλασσική ακαδημαϊκή ή μη βιβλιογραφία, από πηγές πληροφορίες στο διαδίκτυο και από διαδικτυακές μηχανές αναζήτησης. Όταν η συστηματική ανασκόπηση γίνεται διαδικτυακά πρέπει να δίνεται με σαφήνεια και λεπτομέρεια η διατύπωση των ερωτημάτων που έχουν τεθεί στις πλατφόρμες αναζήτησης ώστε να μπορεί να επαναληφθεί από άλλους ερευνητές η διαδικασία. Σημαντική αναφορά πρέπει να γίνεται στις λέξεις κλειδιά καθώς και σε λογισμικό που ενδεχομένως έχει χρησιμοποιηθεί.

Ένα διάγραμμα στο οποίο αποτυπώνεται το ερώτημα που θέτουμε και οι λόγοι απόρριψης-επιλογής μελετών είναι το Διάγραμμα Ροής (Flow Diagram)



Γενική μορφή Διαγράμματος Ροής

2.2. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η *μετα-ανάλυση* είναι μία στατιστική μεθοδολογία η οποία δεν χρησιμοποιεί πρωτογενή δεδομένα, αλλά συνδυάζει και αναλύει τα αποτελέσματα πολλών ανεξάρτητων μελετών, οι οποίες έχουν την ίδια ερευνητική υπόθεση με στόχο να προκύψει μια «συνολική μελέτη» και να υπολογιστεί ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα απ' ό,τι κάθε επιμέρους μελέτη ξεχωριστά. Εμφανίσθηκε αρχικά ως μεθοδολογία σε έρευνες σχετικές με την Ψυχολογία, την Εκπαίδευση, καθώς και την Στατιστική.

Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1904 από τον Karl Pearson στην προσπάθειά του να αντιμετωπίσει την μειωμένη στατιστική ισχύ που παρουσίαζαν μελέτες με μικρό πλήθος συμμετεχόντων. Στις επιστήμες υγείας, η πρώτη μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε το 1955, ενώ επίσημα ο όρος μετα-ανάλυση (meta-analysis) αναφέρθηκε το 1976 από τον Gene Glass, ο οποίος ήταν στραμμένος στην έρευνα στο χώρο της ψυχολογίας και εκπαίδευσης.

Σήμερα, η μετα-ανάλυση έχει εφαρμογή σε διάφορες έρευνες κοινωνικών επιστημών, καθώς και σε στατιστικά προβλήματα που αναφέρονται στον χώρο της Οικονομίας αλλά και των Επιχειρήσεων. Επίσης. Είναι μια ιδιαίτερα δημοφιλής μέθοδος σε μελέτες που αναφέρονται σε ιατρικές αγωγές (π.χ. ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές), θεραπευτικές παρεμβάσεις και μελέτες υπηρεσιών υγείας.

2.2.1. Σφάλμα Δημοσίευσης

Η σωστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου που σχεδιάστηκε κατά την Συστηματική Ανασκόπηση δίνει δυνατότητα επανάληψης ενός πειράματος. Η μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης μπορεί να αποδειχθεί θεωρητικά και να οδηγήσει σε ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, όταν οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούνται και έχουν χρησιμοποιήσει την ίδια μέθοδο, περιέχουν τους

ίδιους ορισμούς και κλίμακες μετρήσεων και αναφέρονται στα ίδια αντικείμενα. Παρ' όλα αυτά, στην πράξη, αυτό δεν συμβαίνει συχνά.

Η μετα-ανάλυση έχει πολύ συχνά βαθμό μεροληψίας, επειδή δεν έχουν ληφθεί υπόψη τα αποτελέσματα μελετών που έχουν οδηγήσει σε μη σημαντικά στατιστικά συμπεράσματα διότι δεν έχουν δημοσιευθεί. Στην πιο ανεπτυγμένη της μορφή, η μετα-ανάλυση δεν εξασφαλίζει την αντικειμενικότητα καθώς εξαρτάται σε από την προσωπική κρίση του ερευνητή στην επιλογή των ερευνών που έχουν δημοσιευθεί προηγουμένως στη συγκεκριμένη ερευνητική υπόθεση, όπως επίσης και από την ικανότητα του ερευνητή να εντοπίσει μη δημοσιευθείσες μελέτες. Όλα τα παραπάνω μπορεί να οδηγήσουν στην ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης το οποίο αποτελεί συστηματικό σφάλμα που μειώνει σημαντικά τη στατιστική ισχύ της έρευνας και την εγκυρότητα της μετα-ανάλυσης.

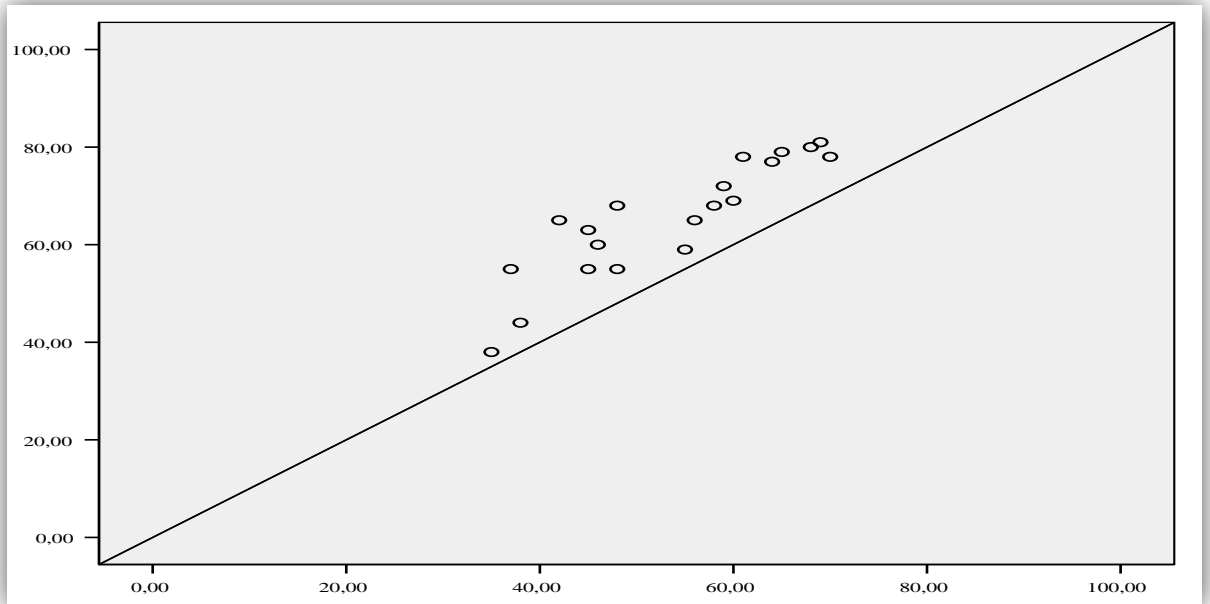
Για το λόγο αυτό απαιτείται ο έλεγχος ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης. Ένας συνηθισμένος τρόπος εκτίμησης και εντοπισμού του σφάλματος δημοσίευσης είναι ο σχεδιασμός ενός διαγράμματος, του **διαγράμματος χωνί** (funnel plot). Στον οριζόντιο άξονα του διαγράμματος τοποθετούνται τοποθετείται το μέτρο σχέσεις που υπολογίζεται στις μελέτες ενώ στον κάθετο άξονα τοποθετείται ο αριθμός των συμμετεχόντων των διαφόρων μελετών. Η ύπαρξη ασυμμετρίας το διάγραμμα αυτό δηλώνει παρουσία σφάλματος δημοσίευσης. Στην περίπτωση ύπαρξη συμμετρίας το διάγραμμα αυτό δηλώνει απουσία σφάλματος δημοσίευσης .

2.2.2. Ετερογένεια Μελετών

Η μετα-ανάλυση χρησιμοποιεί άτομα και αποτελέσματα από ανεξάρτητες μελέτες, έτσι για να είναι ακριβές και έγκυρο το συμπέρασμα μιας μετα-ανάλυσης θα πρέπει οι μελέτες που χρησιμοποιούνται να είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους. Αν τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών εμφανίζουν μεγαλύτερη από την επιτρεπόμενη ετερογένεια, τότε ο υπολογισμός ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί ενδεχομένως να καταλήξει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ο έλεγχος ετερογένειας των μελετών χρησιμοποιώντας διαστρωματική ανάλυση ή ανάλυση παλινδρόμησης.

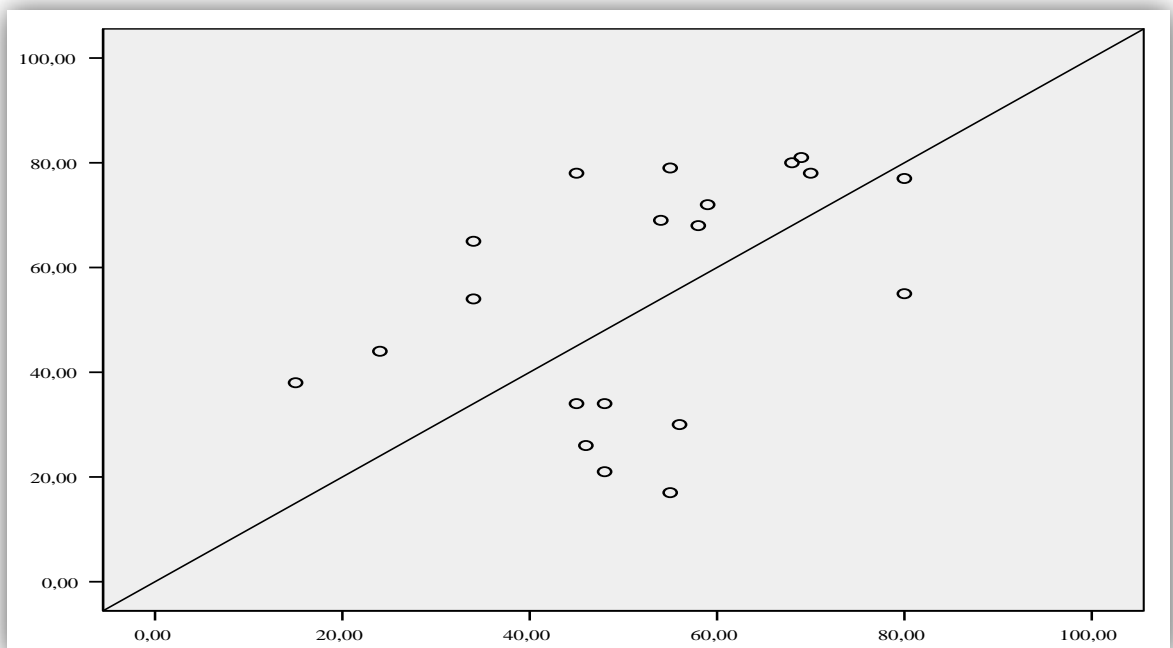
Της συνηθισμένος τρόπος ελέγχου της ετερογένειας, είναι το διάγραμμα L'Abbe . Στον οριζόντιο άξονα τοποθετείται το μέτρο συχνότητας των ατόμων που ανήκουν στην κατηγορία αναφοράς του προσδιοριστή, ενώ στον κάθετο άξονα τοποθετείτε το μέτρο συχνότητας των ατόμων που ανήκουν στην ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή.

Όσο μεγαλύτερη συγκέντρωση παρουσιάζουν οι τιμές γύρω από τη διαγώνια γραμμή που φέρεται από την αρχή των αξόνων με γωνία 45° τόσο πιο ομοιογενείς είναι οι μελέτες (Εικόνα 1). Ενώ η μικρή συγκέντρωση (διασπορά τιμών γύρω από τη διαγώνιο) δηλώνει ύπαρξη ότι ετερογένειας (Εικόνα 2).



Εικόνα 1<<Διάγραμμα L'Abbe>>

Υπαρξη ομοιογένειας



Εικόνα 2<<Διάγραμμα L'Abbe>>

Υπαρξη ετερογένειας

2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αφού συγκεντρώθηκαν όλα τα δεδομένα πραγματοποιήθηκαν μετα-αναλύσεις με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model).

2.3.1. Μέγεθος επίδρασης (effect size)

Το μέγεθος επίδρασης είναι ένα ποσοτικό μέτρο που προσδιορίζει το μέτρο της διαφοράς δυο ομάδων, στην προκειμένη περίπτωση, η πρώτη ομάδα αποτελείται από ασθενείς και η δεύτερη από υγιείς (μάρτυρες). Ως κατάλληλο μέγεθος επίδρασης για την συσχέτιση αυτών των δυο ομάδων επιλέχθηκε το Odds. Το Odds είναι η σχετική πιθανότητα που ισούται με την πιθανότητα εμφάνισης ενός ενδεχομένου (έκθεση στον παράγοντα κινδύνου) προς την πιθανότητα μη εμφάνισης του ενδεχομένου αυτού (μη έκθεση στον παράγοντα κινδύνου) σε μία ομάδα του πληθυσμού.

	Ασθενείς (cases)	Μάρτυρες (controls)
Εκτιθέμενοι στον παράγοντα κινδύνου	a	b
Μη εκτιθέμενοι στον παράγοντα κινδύνου	c	d

Πίνακας 1: Πλήθος ασθενών και μαρτύρων εκτιθέμενων ή μη

Η σχετική πιθανότητα (Odds) για την κάθε ομάδα του πληθυσμού, περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\text{Odds 1 (cases)} = \frac{a}{c} \quad \text{και} \quad \text{Odds 0 (controls)} = \frac{b}{d}$$

$$Odds = \log\left(\frac{a}{c}\right) - \log\left(\frac{b}{d}\right) = \log\left(\frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}\right) \Rightarrow Odds = \log\left(\frac{ad}{bc}\right)$$

Πραγματοποιήθηκαν λοιπόν δυο συγκρίσεις. Η πρώτη σύγκριση έγινε στο επικρατές μοντέλο για τους γονότυπους TT+CT/CC (Πίνακας 3) και η δεύτερη σύγκριση έγινε στο υπολειπόμενο μοντέλο TT/CC+CT (Πίνακας 4).

	CC	CT	TT
Ασθενείς (cases)	a	b	c
Μάρτυρες (controls)	d	e	f

Πίνακας2: Γονότυποι

	TT+CT	CC
Ασθενείς (cases)	a+b	c
Μάρτυρες (controls)	d+e	f

Πίνακας 3: Σύγκριση TT+CT/CC

	TT	CC+CT
Ασθενείς (cases)	c	b+c
Μάρτυρες (controls)	f	d+f

Πίνακας 34 Σύγκριση TT/CC+CT

2.3.2. Μοντέλα επιδράσεων

- **Μοντέλο σταθερών επιδράσεων**

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων θεωρούμε πως οι μελέτες δεν έχουν ετερογένεια και οι διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στα μεγέθη αποτελέσματος, οφείλονται στην τυχαία δειγματοληψία.

- **Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων**

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων θεωρούμε πως οι διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στα μεγέθη αποτελέσματος, οφείλονται στις πραγματικές διαφορές μεταξύ των μελετών. Στην παρούσα εργασία εφαρμόστηκε το μοντέλο αυτό. (Bagos, 2015)

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, υπάρχουν στατιστικά μοντέλα για την μετα-ανάλυση μιας ή και πολλών μεταβλητών .

- **Περίπτωση μιας μεταβλητής**

Ο βασικός μαθηματικός τύπος για την γενικευμένη εκτίμηση ελαχίστων τετραγώνων β (μέθοδος που αποσκοπεί το άθροισμα των τετραγώνων των αποκλίσεων που προκύπτει από την γραμμή παλινδρόμησης να είναι ελάχιστο) είναι :

$$\beta = \frac{\sum_{i=1}^k w_i y_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

όπου

- y_i είναι τα δεδομένα αποτελεσμάτων που εξάγονται από τις δημοσιευμένες αναφορές (π.χ. οι λόγοι πιθανότητας ή η διαφορά των μέσων τιμών)

- $w_i = \frac{1}{s_i^2 + \tau^2}$ με την παράμετρο τυχαίων αποτελεσμάτων τ^2 να

υπολογίζεται με τη μέθοδο των DerSimonian και Laird ως εξής :

$$\tau^2 = \frac{Q - df}{C}$$

όπου

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i y_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$df = k - 1$$

$$C = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Τέλος, η διακύμανση υπολογίζεται από τον μαθηματικό τύπο :

$$var(\beta) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

- **Περίπτωση πολλών μεταβλητών**

Στην παρούσα εργασία έγινε μετα-ανάλυση δυο μεταβλητών (bivariate meta-analysis) ακολουθώντας τα εξής :

Θεωρούμε y_i το διάνυσμα που περιέχει τις δύο εκτιμήσεις και β το διάνυσμα των συνολικών μέσων, δηλαδή :

$$\mathbf{y}_i = \begin{bmatrix} y_{1i} \\ y_{2i} \end{bmatrix} \text{ και } \boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix}$$

Έστω ότι το \mathbf{y}_i κατανέμεται μετά από μια πολυμεταβλητή κανονική κατανομή γύρω από τα πραγματικά μέσα $\boldsymbol{\beta}$, σύμφωνα με το οριακό μοντέλο ισχύει ότι :

$$\mathbf{y}_i \sim MVN(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{D} + \boldsymbol{\Sigma}_i)$$

όπου

$\boldsymbol{\Sigma}_i$ ο πίνακας συνδιακύμανσης

$$\boldsymbol{\Sigma}_i = \begin{bmatrix} s_{1i}^2 & \rho_w s_{2i} s_{1i} \\ \rho_w s_{2i} s_{1i} & s_{2i}^2 \end{bmatrix}$$

με τα διαγώνια στοιχεία του πίνακα να είναι οι εκτιμήσεις της διακύμανσης (θεωρούνται γνωστές), ενώ τα άλλα δυο στοιχεία αντιστοιχούν στις επιδράσεις κατά ζεύγη μεταξύ των μελετών

και \mathbf{D} ο πίνακας συνδιακύμανσης

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \tau_1^2 & \rho_\beta \tau_1 \tau_2 \\ \rho_\beta \tau_1 \tau_2 & \tau_2^2 \end{bmatrix}$$

όπου τ_i^2 οι τιμές της παραμέτρου τυχαίων αποτελεσμάτων.

Στο Stata, η εντολή `metan` χρησιμοποιείται για την εφαρμογή αυτής των μεθόδων με μια ποικιλία επιλογών για τον υπολογισμό των βαρών, παρουσιάζοντας γραφικά τα αποτελέσματα.

2.3.3. Στατιστικό πακέτο Stata 13

Το **Stata** είναι ένα ισχυρό στατιστικό πακέτο λογισμικού με χρήση στην Οικονομία, την Βιοϊατρική και την Επιδημιολογία, τις Πολιτικές και άλλες Επιστήμες. Δημιουργήθηκε το 1985 από την StataCorp και έχει δυνατότητες που περιλαμβάνουν διαχείριση δεδομένων, στατιστική ανάλυση, γραφικά, προσομοιώσεις, παλινδρόμηση και προσαρμοσμένο προγραμματισμό. Είναι γρήγορο, εύκολο στη χρήση και 'τρέχει' σε Windows, Unix και Mac.

Έχει έξυπνες εγκαταστάσεις διαχείρισης δεδομένων τα οποία εισάγονται είτε απευθείας, είτε από μεταφορά αρχείων. Παρέχει βοήθεια και επεξήγηση στις εντολές του, δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας νέων μεταβλητών και έχει ένα ευρύ φάσμα σύγχρονων στατιστικών τεχνικών για την εκτέλεση αλγορίθμων, την εξαγωγή αποτελεσμάτων και τη δημιουργία γραφημάτων, τα οποία μπορούν όλα να αποθηκευτούν.

Ανακτήσαμε και καταγράψαμε σε ένα φύλλο Excel τα δεδομένα για τους γονότυπους από τις μελέτες και χρησιμοποιώντας εντολές στο **Stata** δημιουργήσαμε κάποια επιπλέον δεδομένα (π.χ. τιμές για τα αλληλόμορφα) και εκτέλεσε με τα παρακάτω βήματα :

- Στο επικρατές μοντέλο

Με τις εντολές :

gen b1=logoddsT0 όπου $T0=log(T0/C0)$ και

gen b2=logoddsT1 όπου $T1=log(T1/C1)$

δημιουργήσαμε τις μεταβλητές b1, b2 ως τους λογαρίθμους τον λόγων $\frac{T}{C}$ για τους ασθενείς

(1) και για τους μάρτυρες (0).

Με τις εντολές :

gen V11=1/T0+1/C0

gen V22=1/T1+1/C1

υπολογίσαμε τις διακυμάνσεις.

- Στο υπολειπόμενο μοντέλο

Με τις εντολές :

gen c1=logoddsC0 όπου $C0=log(C0/T0)$ και

gen c2=logoddsC1 όπου $C1=log(C1/T1)$

δημιουργήσαμε τις μεταβλητές c1, c2 ως τους λογαρίθμους τον λόγων $\frac{C}{T}$ για τους ασθενείς

(1) και για τους μάρτυρες (0).

Για την πραγματοποίηση τις διμεταβλητής μετα-ανάλυσης, χρησιμοποιήσαμε την εντολή :

mvmeta b V,vars(b1 b2)

για τις μεταβλητές b1, b2 και αντίστοιχα την εντολή :

mvmeta c V,vars(c1 c2)

για τις μεταβλητές c1,c2.

Τέλος με την εντολή

lincom b2-b1 και την αντίστοιχα ***lincom c2-c1***

εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών b1,b2 και c1, c2 μέσω γραμμικής εξίσωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

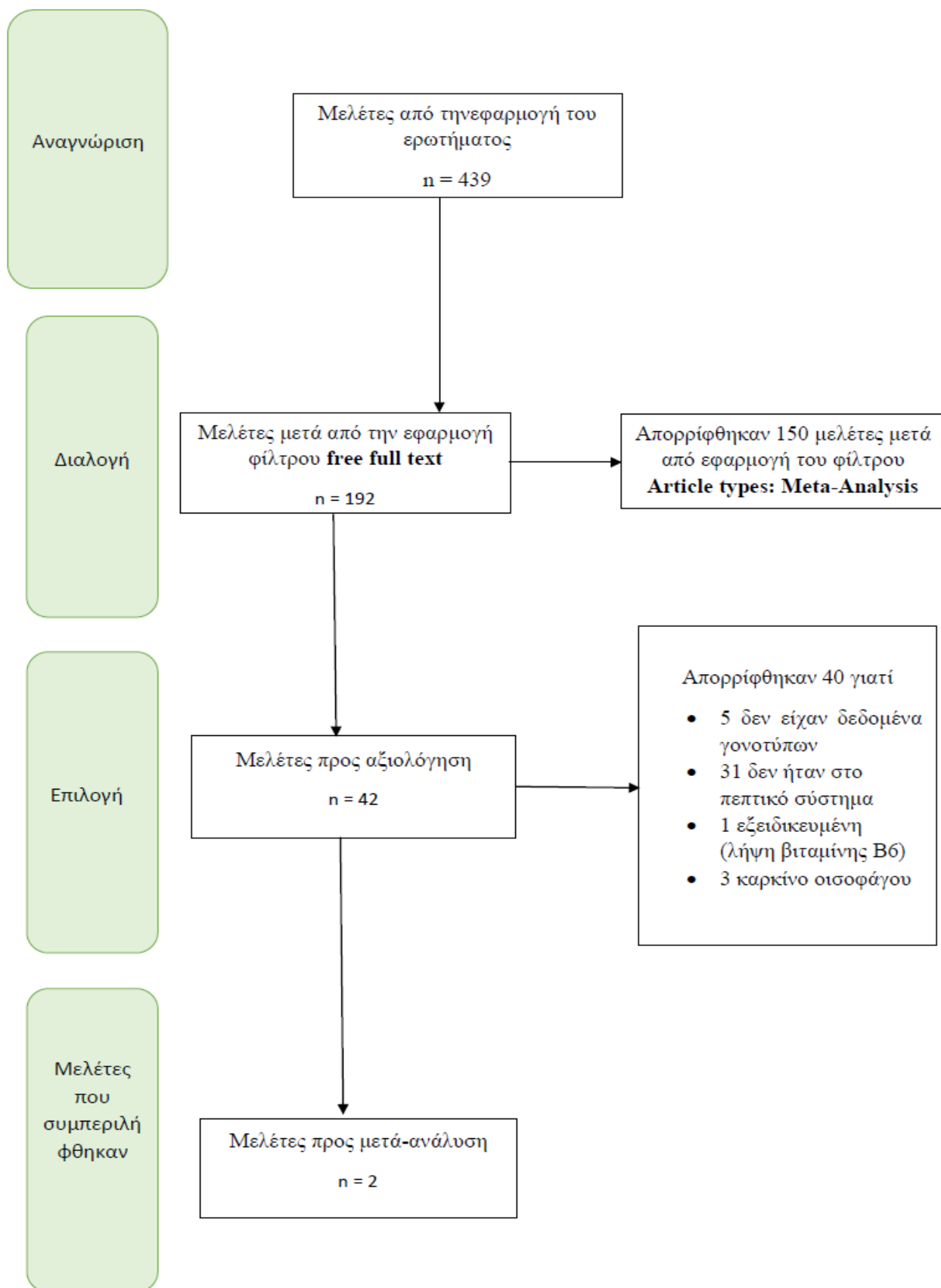
3.1. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αρχική ιδέα για την εκπόνηση αυτής της εργασίας ήταν να βρεθούν δύο μελέτες ασθενών μαρτύρων (case-control), γενετικής συσχέτισης και χρησιμοποιώντας από την πρώτη μελέτη τα δεδομένα και των ασθενών και των μαρτύρων ενώ από τη δεύτερη μελέτη τα δεδομένα μόνο των μαρτύρων να καταφέρουμε να κάνουμε επέκταση της ομάδας ελέγχου (control group) και να ελέγξουμε μέσω της μετα-ανάλυσης αν θα αυξηθεί ή όχι η στατιστική ισχύς.

Για τον λόγο αυτό, έγινε συστηματική ανασκόπηση στην διαδικτυακή βάση δεδομένων Pubmed του NCBI θέτοντας το ερώτημα « **methfr c677t cancer case control studies** ». Με την εφαρμογή του ερωτήματος αναγνωρίστηκαν 439 άρθρα και εφαρμόζοντας το **φίλτρο free full text** καταλήξαμε σε 192 άρθρα. Από αυτά, στη διαλογή, οι 150 απορρίφθηκαν εφαρμόζοντας ως δεύτερο **φίλτρο Article types: Meta-Analysis** και έτσι καταλήξαμε σε 42. Η αναζήτηση άρθρων στην βιβλιογραφία, έγινε με κριτήριο την σύνδεση του πολυμορφισμού της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (**methfr c677t**) με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα του παχέος εντέρου και του στομάχου. Έτσι απορρίπτοντας 31 άρθρα που ήταν σε άλλα είδη καρκίνου, μια εξειδικευμένη μελέτη που συσχέτιζε τη λήψη βιταμίνης B6 με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και 5 άρθρα που δεν είχαν δεδομένα γονοτύπων, καταλήξαμε σε 11 άρθρα που αφορούσαν το πεπτικό σύστημα. Τελικά, μεταξύ 1 άρθρου για τον καρκίνο στομάχου, 3 άρθρων για τον καρκίνο του οισοφάγου και 1 άρθρου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, απορρίψαμε αυτές του οισοφάγου και αποφασίσαμε να κάνουμε μετα-ανάλυση στις άλλες δύο μελέτες.

Αφού κάναμε την μετα-ανάλυση, ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα είδαμε ότι η **επέκταση της ομάδας ελέγχου** (με τον τρόπο που περιγράψαμε αρχικά) **όντως αύξησε την στατιστική ισχύ** της έρευνας. Γεγονός είναι ότι μεταξύ των μαρτύρων της δεύτερης έρευνας, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου που ενσωματώσαμε στους μάρτυρες της πρώτης έρευνας (για τον καρκίνο στομάχου), είναι σχεδόν αδύνατο να υπάρχουν ασθενείς που νοσούν από καρκίνο στομάχου.

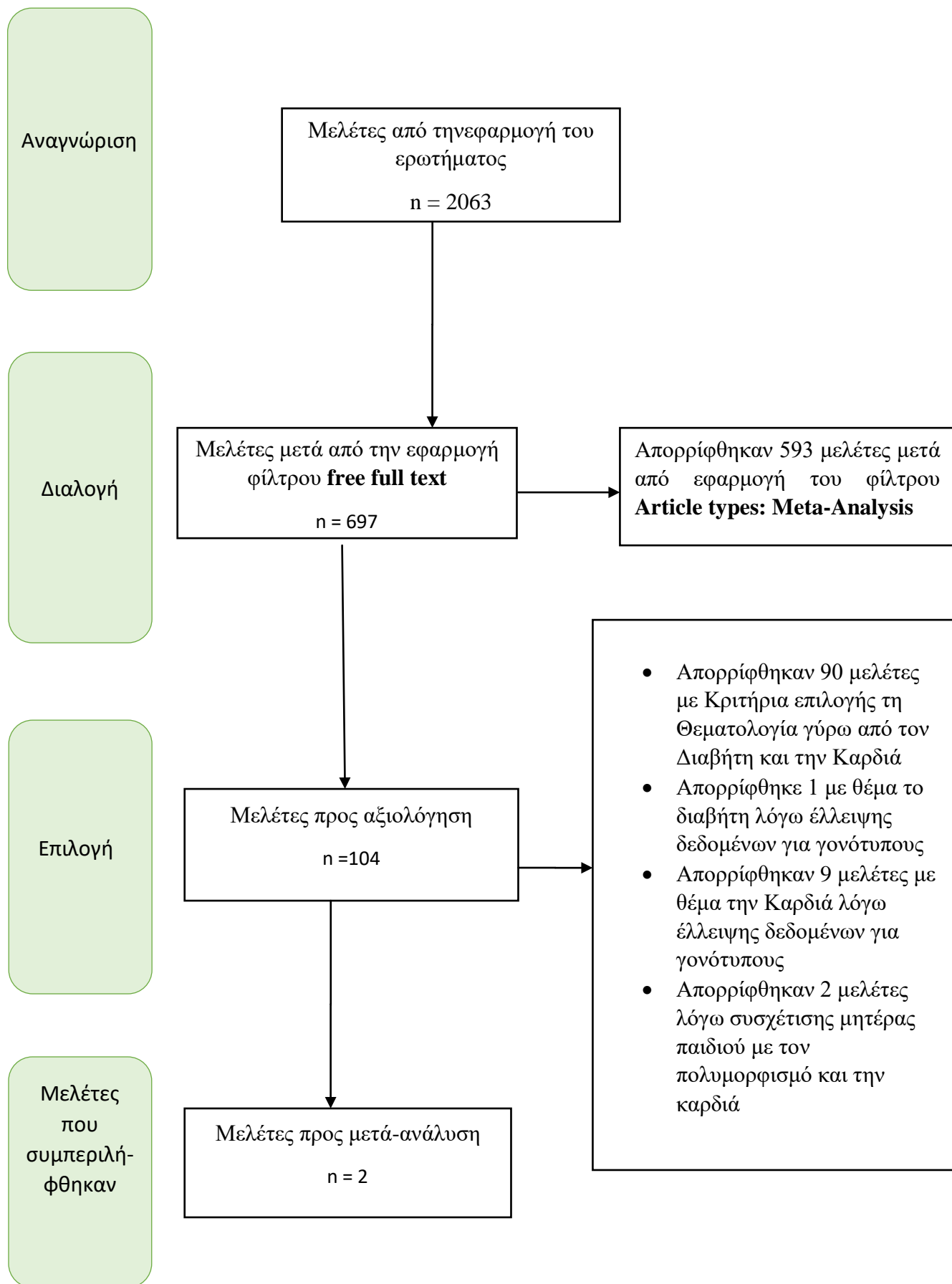
Ενδεχομένως όμως, αν είχαμε επιλέξει κάποιες άλλες έρευνες με νόσους που μπορεί να συνυπάρχουν εν αγνοία του ασθενούς, τα αποτελέσματα να ήταν διαφορετικά. Έτσι, επαναλάβαμε τη διαδικασία με νέα ερωτήματα.



Εικόνα 1: **Flow Diagram (Διάγραμμα Ροής) πρώτης μετα-ανάλυσης**

Έγινε εκ νέου συστηματική ανασκόπηση στην διαδικτυακή βάση δεδομένων Pubmed του NCBI θέτοντας το ερώτημα « **mthfr case control studies** ». Με την εφαρμογή του ερωτήματος αναγνωρίστηκαν 2242 άρθρα και εφαρμόζοντας το **φίλτρο free full text** καταλήξαμε σε 778 άρθρα. Από αυτά, στη διαλογή τα 674 απορρίφθηκαν εφαρμόζοντας ως δεύτερο **φίλτρο Article types: Meta-Analysis** και καταλήξαμε σε 104 άρθρα. Από αυτά, απορρίφθηκαν 90 έχοντας ως κριτήριο επιλογής άρθρων με θέματα συναφή αφενός με τον Διαβήτη και αφετέρου με την Καρδιά. Δυο άρθρα είχαν θέμα το Διαβήτη και επιλέξαμε αυτό με θέμα τη σύνδεση μεταξύ πολυμορφισμού MTHFR C677T και του Διαβήτη τύπου 2 διότι είχε δεδομένα για τους γονότυπους. Για το δεύτερο άρθρο, μεταξύ των 12 που είχαν συναφή θέματα με την καρδιά, επιλέξαμε ένα με θέμα τη σύνδεση μεταξύ πολυμορφισμού MTHFR C677T με τον κίνδυνο ανευρύσματος κοιλιακής αορτής με την ίδια λογική.

Αφού κάναμε και την δεύτερη μετα-ανάλυση, ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα είδαμε ότι και εδώ η επέκταση της ομάδας ελέγχου (με τον τρόπο που περιγράψαμε αρχικά) αύξησε την στατιστική ισχύ της έρευνας.



Εικόνα 2: **Flow Diagram (Διάγραμμα Ροής) δεύτερης μετα-ανάλυσης**

3.2. ΠΡΩΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

3.2.1. Περιγραφή των επιλεγμένων Μελετών

Το πρώτο άρθρο με τίτλο «*Association between the MTHFR C677T polymorphism and gastric cancer susceptibility: A meta-analysis of 5,757 cases and 8,501 controls*» και συγγραφείς τους Long Chen, Ning Lu, Bai-Hong Zhang, Li Weng και Jun Lu δημοσιεύθηκε το 2015 στο **ONCOLOGY LETTERS** με DOI: **10.3892/ol.2015.3356**. (Long Chen et al, 2015)

Η μελέτη αυτή έγινε μετά από αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Embase και Wanfang με λέξεις κλειδιά καρκίνος στομάχου, έλεγχος περιπτώσεων (case-control), μετα-ανάλυση, αναγωγή μεθυλενοτετραϋδροφυλικού οξέος, πολυμορφισμός, οι οποίες οδήγησαν σε 28 επιλέξιμα άρθρα (μελέτες). Η μετα-ανάλυση έγινε σε 27 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, χρησιμοποιώντας 5.757 ασθενείς (cases) και 8.501 μάρτυρες (controls). Προσδιορίστηκαν τα ORs χρησιμοποιώντας τα ομόζυγα (TT vs CC), ετερόζυγα (CT vs CC), επικρατή (TT + CT vs CC) και υπολειπόμενα μοντέλα (TT vs CC+CT).

Στις μελέτες συμμετείχαν 12 ευρωπαίοι και 17 ασιατικοί πληθυσμοί από την μετά-ανάλυση τα κυριότερα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός του mthfr 677T συσχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρικού ιστού. Στην ανάλυση της υποομάδας ανά εθνικότητα, δεν εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος στους Ευρωπαίους αλλά εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος στους ασιατικούς πληθυσμούς, γεγονός που υποδεικνύει τον πιθανό ρόλο της εθνικότητας λόγω διαφορών στο γενετικό υπόβαθρο, το περιβάλλον, το κλίμα και τα λοιπά.

Το δεύτερο άρθρο έχει τίτλο «*Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and colorectal cancer susceptibility : a meta-analysis* » με συγγραφείς τους Lingyan Xu, Zhiqiang Qin, Feng Wang, Shuhui Si, Lele Li, Peinan Lin, Xiao Han, Xiaomin Cai, Haiwei Yang και Yanhong Gu που δημοσιεύθηκε το 2017 στο **PORTLAND PRESS** με DOI: **10.1042/BSR20170917**. (Lingyan Xu et al, 2017)

Η μελέτη αυτή έγινε μετά από αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Embase, Web of Science και CNKI με λέξεις κλειδιά μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση, MTHFR πολυμορφισμός, C677T, μετα-ανάλυση, καρκίνος του παχέος εντέρου η οποία μετά από κριτήρια αποκλεισμού οδήγησαν σε 87 δημοσιεύσεις με 91 επιλέξιμες μελέτες ασθενών μαρτύρων (case-control). Η μετα-ανάλυση περιείχε 37.049 ασθενείς (cases) και 52.444 μάρτυρες (controls) από διάφορες εθνικότητες, ασιατική, αφρικανική, ευρωπαϊκή και μικτή. Αρχικά δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του mthfr με τον καρκίνο του παχέος εντέρου όμως μετά την ανάλυση ετερογένειας και τον έλεγχο για τη μεροληψία δημοσίευσης αποκλείστηκαν 13 μελέτες. Εφαρμόζοντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός του mthfr συσχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα στην ανάλυση της υποομάδας εθνικότητας βρέθηκε μεγάλη συσχέτιση στους ασιατικούς πληθυσμούς, μικρή συσχέτιση στους ευρωπαϊκούς και δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους αφρικανικούς και τους μεικτούς πληθυσμούς.

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Year	Authors	Case,n	Control,n	CC1	CT1	TT1	CC0	CT0	TT0
2001	Gao	107	200	22	61	24	63	99	38
2002	Miao	217	468	47	107	63	151	217	100
2002	Gao	107	200	22	61	24	63	99	38
2003	Stolzenberg-Solomon	90	398	17	36	37	65	209	124
2005	Bi	309	188	139	150	20	97	76	15
2005	Shen	320	313	105	171	44	113	172	28
2005	Sarbia	332	255	138	153	41	107	115	33
2005	Wang	129	315	25	45	59	74	143	98
2005	Si	122	101	58	48	16	49	43	9
2005	Kim	133	445	42	64	27	143	239	63
2006	Li	170	140	61	78	31	67	56	17
2006	Graziano	162	164	34	86	42	67	68	29
2006	Lacasana-Navarro	201	427	56	85	60	144	179	104
2006	Weng	38	34	14	19	5	15	11	8
2007	Zeybek	35	144	18	12	5	64	65	15
2007	Wang	467	540	74	203	190	119	234	187
2007	Gotze	103	106	46	45	12	41	49	16
2007	Zhang	295	399	146	116	33	185	178	36
2007	Mu	194	391	50	106	38	135	199	57
2007	Boccia	102	254	29	51	22	98	115	41
2007	Vollset	245	619	109	104	32	248	277	94
2007	Li	170	140	61	78	31	67	56	17
2008	Zuniga-Noriega	51	83	16	23	12	17	49	17
2009	Galvan-Portillo	248	478	37	132	79	89	217	172
2010	Yang	139	165	44	80	15	62	75	28
2010	De Re	57	454	18	25	14	152	238	64
2012	Saberi	780	405	422	308	50	198	172	35
2013	Gao	264	535	115	105	44	277	207	51

Εικόνα 1: Στοιχεία και γονότυποι της μελέτης για τον καρκίνο του στομάχου

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT+CT/CC

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

gen nocc1=TT1+CT1

gen nocc0=TT0+CT0

gen lododdsCC1=log(nocc1/CC1)

gen logoddsCC0=log(nocc0/CC0)

*gen T1=2*TT1+CT1*

*gen C1=2*CC1+CT1*

*gen C0=2*CC0+T0*

*gen T0=2*TT0+CT0*

gen logoddsT0=log(T0/C0)

gen b1=logoddsT0+0.5

gen logoddsT1=log(T1/C1)

gen b2=logoddsT1

gen V11=1/T0+1/C0

gen V22=1/T1+1/C1

gen V12=0

mvmeta b V,vars(b1 b2)

Note: using method reml
 Note: using variables b1 b2
 Note: 28 observations on 2 variables
 Note: variance-covariance matrix is unstructured

initial: log likelihood = -10.966656
 rescale: log likelihood = -10.966656
 rescale eq: log likelihood = -10.966656
 Iteration 0: log likelihood = -10.966656
 Iteration 1: log likelihood = -10.542705
 Iteration 2: log likelihood = -10.29831
 Iteration 3: log likelihood = -10.297089
 Iteration 4: log likelihood = -10.297089

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = unstructured

Method = reml

Number of dimensions = 2

Restricted log likelihood = -10.297089

Number of observations = 28

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
b1	.0934442	.0693507	1.35	0.178	-.0424806	.229369
b2	-.2535644	.0828407	-3.06	0.002	-.4159292	-.0911995

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	b1	b2
b1	.35339241	1	.
b2	.42111763	.94605707	1

lincom b2-b1

(1) - [Overall_mean]b1 + [Overall_mean]b2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	-.3470086	.0392915	-8.83	0.000	-.4240185	-.2699986

$$\text{gen logor} = \log((\text{noccl} * \text{CC0}) / (\text{CCI} * \text{nocc0}))$$

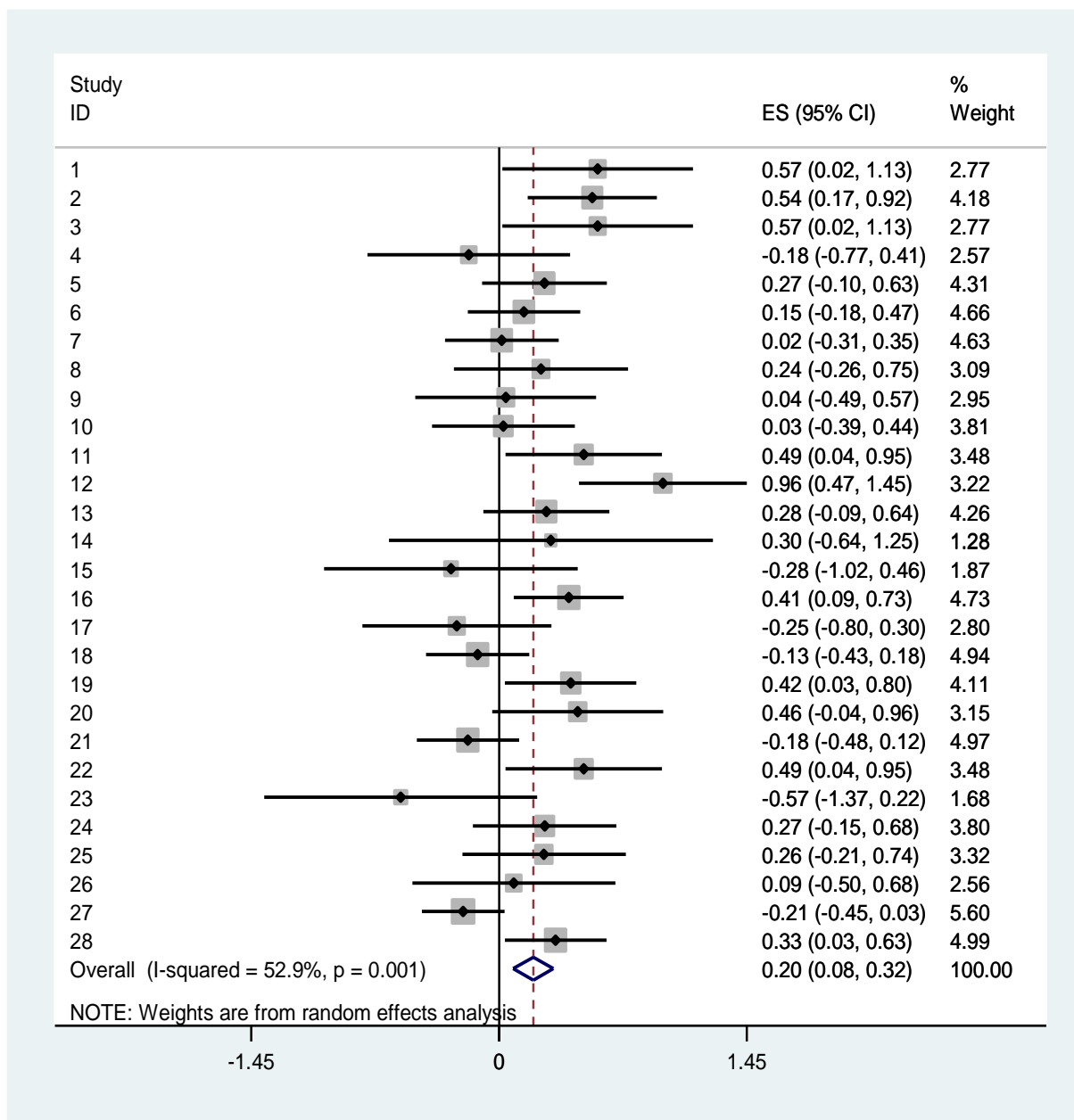
$$\text{gen se} = \sqrt{1/\text{CCI} + 1/\text{CC0} + 1/\text{nocc1} + 1/\text{nocc0}}$$

metan logor se, random

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.575	0.019	1.130	2.77
2	0.544	0.167	0.921	4.18
3	0.575	0.019	1.130	2.77
4	-0.177	-0.767	0.414	2.57
5	0.265	-0.098	0.629	4.31
6	0.146	-0.182	0.474	4.66
7	0.016	-0.315	0.347	4.63
8	0.245	-0.264	0.753	3.09
9	0.039	-0.489	0.567	2.95
10	0.026	-0.391	0.442	3.81
11	0.495	0.038	0.951	3.48
12	0.956	0.466	1.445	3.22
13	0.276	-0.092	0.644	4.26
14	0.303	-0.642	1.247	1.28
15	-0.280	-1.020	0.460	1.87
16	0.406	0.085	0.727	4.73
17	-0.246	-0.797	0.305	2.80
18	-0.125	-0.427	0.176	4.94
19	0.418	0.035	0.801	4.11
20	0.458	-0.041	0.957	3.15
21	-0.181	-0.480	0.117	4.97
22	0.495	0.038	0.951	3.48
23	-0.574	-1.370	0.223	1.68
24	0.266	-0.152	0.684	3.80
25	0.262	-0.214	0.739	3.32
26	0.087	-0.505	0.678	2.56
27	-0.209	-0.449	0.031	5.60
28	0.330	0.034	0.627	4.99
D+L pooled ES	0.199	0.082	0.317	100.00

Heterogeneity chi-squared = 57.27 (d.f. = 27) p = 0.001
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 52.9%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0490

Test of ES=0 : z= 3.32 p = 0.001



Εικόνα 2: Forest Plot (Διάγραμμα δάσος) για το επικρατές μοντέλο

ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ **TT/CC+CT**

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

gen nott1=CC1+CT1

gen nott0=CC0+CT0

gen lododdsTT1=log(TT1/nott1)

gen logoddsTT0=log(TT0/nott0)

*gen T1=2*TT1+CT1*

*gen C1=2*CC1+CT1*

*gen C0=2*CC0+T0*

*gen T0=2*TT0+CT0*

gen logoddsC0=log(C0/T0)

gen c1=logoddsC0+0.5

gen logoddsC1=log(C1/T1)

gen c2=logoddsC1

gen V11=1/C0+1/T0

gen V22=1/T1+1/C1

gen V12=0

mymeta c V,vars(c1 c2)

Note: using method reml
 Note: using variables c1 c2
 Note: 28 observations on 2 variables
 Note: variance-covariance matrix is unstructured

initial: log likelihood = -10.966655
 rescale: log likelihood = -10.966655
 rescale eq: log likelihood = -10.966655
 Iteration 0: log likelihood = -10.966655
 Iteration 1: log likelihood = -10.542704
 Iteration 2: log likelihood = -10.298001 (not concave)
 Iteration 3: log likelihood = -10.297321
 Iteration 4: log likelihood = -10.297104
 Iteration 5: log likelihood = -10.297088
 Iteration 6: log likelihood = -10.297088

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = unstructured

Method = reml

Number of dimensions = 2

Restricted log likelihood = -10.297088

Number of observations = 28

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
c1	.9065558	.069257	13.09	0.000	.7708145	1.042297
c2	.2535644	.0828436	3.06	0.002	.0911938	.4159349

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	c1	c2
c1	.35339241	1	.
c2	.42111763	.94605708	1

lincom c2-c1

(1) - [Overall_mean]c1 + [Overall_mean]c2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	-.6529914	.0393016	-16.61	0.000	-.7300212	-.5759617

$gen\ logorb = \log((TT1 * nott0) / (TT0 * nott1))$

$gen\ seb = \sqrt{1/TT1 + 1/TT0 + 1/nott1 + 1/nott0}$

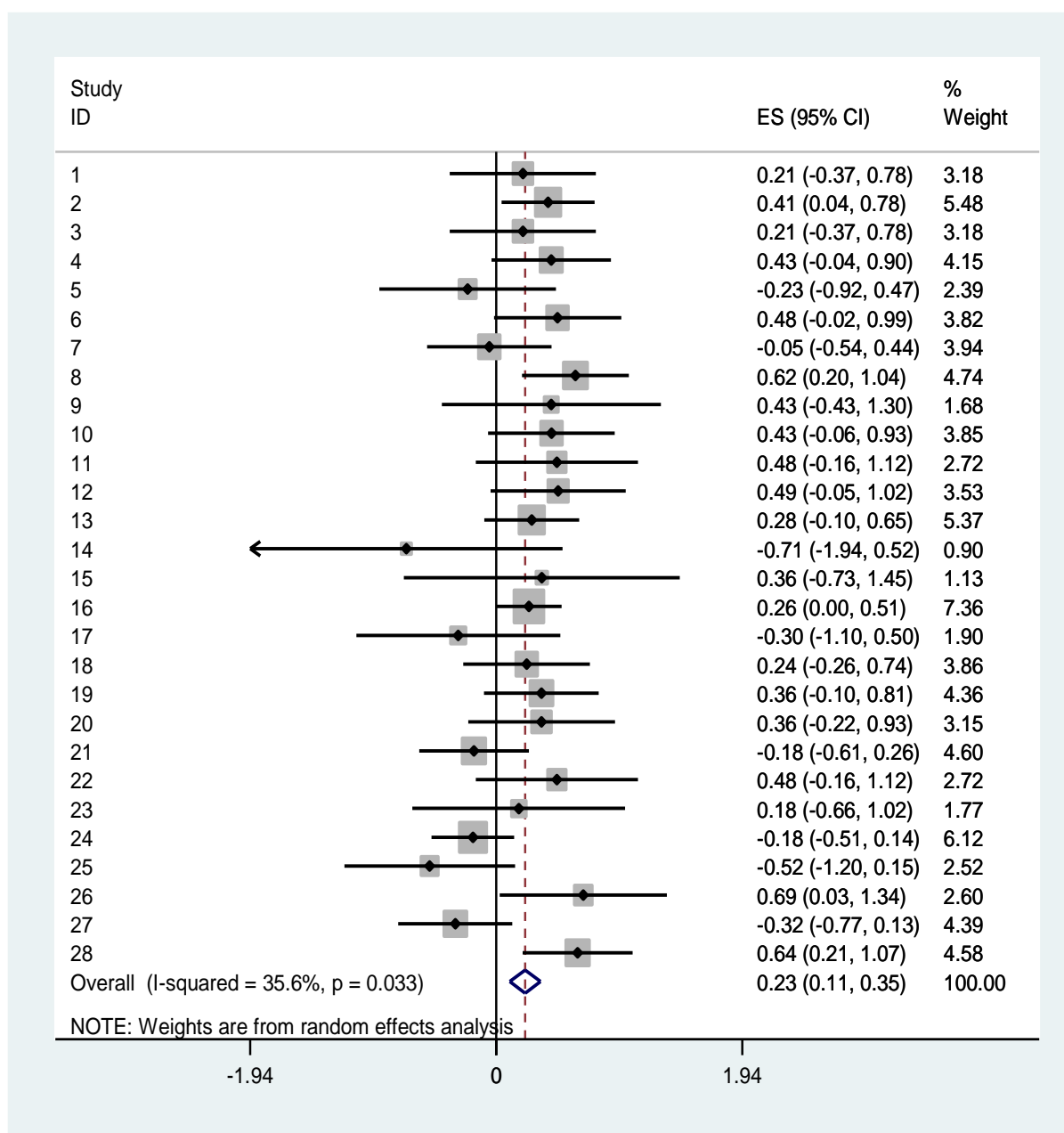
metan logorb seb, random

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.209	-0.366	0.785	3.18
2	0.409	0.042	0.776	5.48
3	0.209	-0.366	0.785	3.18
4	0.433	-0.037	0.904	4.15
5	-0.225	-0.921	0.470	2.39
6	0.484	-0.018	0.986	3.82
7	-0.054	-0.544	0.437	3.94
8	0.624	0.203	1.045	4.74
9	0.434	-0.429	1.297	1.68
10	0.435	-0.065	0.934	3.85
11	0.478	-0.161	1.118	2.72
12	0.488	-0.045	1.021	3.53
13	0.279	-0.095	0.653	5.37
14	-0.708	-1.938	0.521	0.90
15	0.360	-0.727	1.447	1.13
16	0.258	0.002	0.514	7.36
17	-0.299	-1.102	0.504	1.90
18	0.239	-0.259	0.737	3.86
19	0.356	-0.097	0.808	4.36
20	0.357	-0.222	0.935	3.15
21	-0.175	-0.607	0.256	4.60
22	0.478	-0.161	1.118	2.72
23	0.178	-0.661	1.016	1.77
24	-0.184	-0.510	0.142	6.12
25	-0.524	-1.197	0.148	2.52
26	0.685	0.027	1.344	2.60
27	-0.323	-0.773	0.127	4.39
28	0.641	0.207	1.074	4.58
D+L pooled ES	0.227	0.105	0.349	100.00

Heterogeneity chi-squared = 41.93 (d.f. = 27) p = 0.033
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 35.6%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0354

Test of ES=0 : z= 3.65 p = 0.000

.



Εικόνα 3: Forest Plot (Διάγραμμα δάσος) για το υπολειπόμενο μοντέλο

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η παρούσα μετα-ανάλυση έγινε με ενσωμάτωση των μαρτύρων από την μελέτη του καρκίνου του εντέρου , στους μαρτυρίες του καρκίνου του στομάχου.

Year	Authors	Case,n	Control,n	CC1	CT1	TT1	CC0	CT0	TT0
2001	Gao	107	200	22	61	24	63	99	38
2002	Miao	217	468	47	107	63	151	217	100
2002	Gao	107	200	22	61	24	63	99	38
2003	Stolzenberg-Solomon	90	398	17	36	37	65	209	124
2005	Bi	309	188	139	150	20	97	76	15
2005	Shen	320	313	105	171	44	113	172	28
2005	Sarbia	332	255	138	153	41	107	115	33
2005	Wang	129	315	25	45	59	74	143	98
2005	Si	122	101	58	48	16	49	43	9
2005	Kim	133	445	42	64	27	143	239	63
2006	Li	170	140	61	78	31	67	56	17
2006	Graziano	162	164	34	86	42	67	68	29
2006	Lacasana-Navarro	201	427	56	85	60	144	179	104
2006	Weng	38	34	14	19	5	15	11	8
2007	Zeybek	35	144	18	12	5	64	65	15
2007	Wang	467	540	74	203	190	119	234	187
2007	Gotze	103	106	46	45	12	41	49	16
2007	Zhang	295	399	146	116	33	185	178	36
2007	Mu	194	391	50	106	38	135	199	57
2007	Boccia	102	254	29	51	22	98	115	41
2007	Vollset	245	619	109	104	32	248	277	94
2007	Li	170	140	61	78	31	67	56	17
2008	Zuniga-Noriega	51	83	16	23	12	17	49	17
2009	Galvan-Portillo	248	478	37	132	79	89	217	172
2010	Yang	139	165	44	80	15	62	75	28
2010	De Re	57	454	18	25	14	152	238	64
2012	Saberi	780	405	422	308	50	198	172	35
2013	Gao	264	535	115	105	44	277	207	51
1996	Chen	.	627	.	.	.	280	263	84
1997	Ma	.	826	.	.	.	145	132	49
1999	Park	.	460	.	.	.	140	246	74
1999	Slattery	.	1821	.	.	.	827	787	207
2000	Slattery	.	164	.	.	.	73	71	20
2001	Rayan	.	848	.	.	.	439	326	83
2002	Chen	.	326	.	.	.	145	132	49
2002	Sachee	.	592	.	.	.	271	272	49
2002	Matsuo	.	241	.	.	.	81	124	36
2002	Shannon	.	1207	.	.	.	583	560	114
2002	Marchand	.	485	.	.	.	191	214	80

2002	Marchand	.	171	.	.	.	66	81	24
2002	Keku	.	329	.	.	.	264	59	6
2002	Keku	.	539	.	.	.	265	223	51
2003	Barna	.	196	.	.	.	84	97	15
2003	Huang	.	82	.	.	.	40	33	9
2003	Heijmans	.	793	.	.	.	399	329	55
2003	Toffoll	.	279	.	.	.	83	140	56
2003	Plaschke	.	346	.	.	.	149	159	38
2003	Pufulete	.	76	.	.	.	41	29	6
2004	Curtin	.	1972	.	.	.	887	858	227
2004	Yin	.	778	.	.	.	278	367	133
2004	Ulvik	.	2190	.	.	.	1092	886	212
2004	Kim	.	225	.	.	.	83	109	33
2005	Miao	.	420	.	.	.	133	201	86
2005	Otani	.	222	.	.	.	51	114	57
2005	Jiang	.	339	.	.	.	134	143	62
2005	Marchand	.	2021	.	.	.	987	779	255
2005	Landi	.	309	.	.	.	109	139	61
2005	Matsuo	.	771	.	.	.	289	348	134
2006	Chen	.	340	.	.	.	133	207	0
2006	Wang	.	291	.	.	.	255	36	0
2006	Van Gueipen	.	415	.	.	.	212	161	42
2006	Battistelli	.	100	.	.	.	30	51	19
2006	Koushik	.	794	.	.	.	355	327	112
2007	Hubner	.	2691	.	.	.	1173	1192	326
2007	Curtin	.	1972	.	.	.	887	858	227
2007	Jin	.	672	.	.	.	211	325	136
2007	Murtaugh	.	970	.	.	.	466	392	112
2007	Chang	.	195	.	.	.	92	87	16
2007	Lima	.	300	.	.	.	143	127	30
2007	zeybek	.	144	.	.	.	64	65	15
2007	Osian	.	67	.	.	.	47	17	3
2008	Guerreiro	.	200	.	.	.	84	107	9
2008	Zhang	.	299	.	.	.	91	139	69
2008	Ekolf	.	414	.	.	.	212	160	42
2008	Theodoratou	.	1010	.	.	.	439	455	116
2008	Cao	.	370	.	.	.	121	183	66
2008	Mokarram	.	81	.	.	.	40	31	10
2008	Kury	.	1121	.	.	.	457	515	149
2008	Sharp	.	394	.	.	.	170	177	47
2008	Haghighi	.	257	.	.	.	94	80	83
2009	Derwinger	.	299	.	.	.	167	107	25
2009	Awady	.	68	.	.	.	44	20	4
2009	Reevs	.	211	.	.	.	101	91	19
2009	Arreola	.	170	.	.	.	59	79	32
2009	Iacoretta	.	958	.	.	.	428	429	101
2009	Vogal	.	1793	.	.	.	876	750	187
2010	Zhu	.	111	.	.	.	50	53	8
2010	Fernandez-Parelda	.	103	.	.	.	44	50	9

2010	Yang	.	165	.	.	.	62	75	28
2010	Promthet	.	130	.	.	.	94	31	5
2010	Naghibalhossaini	.	231	.	.	.	150	68	13
2010	Chandy	.	86	.	.	.	66	19	1
2010	Eussen	.	2366	.	.	.	1019	1076	271
2010	Cui	.	1700	.	.	.	540	863	297
2010	Karpinski	.	140	.	.	.	71	55	14
2010	Kolmosi	.	939	.	.	.	442	380	117
2011	Guimaracs	.	188	.	.	.	92	79	17
2011	Jokic	.	300	.	.	.	142	130	28
2011	Li	.	145	.	.	.	55	64	26
2011	Prasad	.	241	.	.	.	228	12	1
2011	Kim	.	53	.	.	.	15	21	17
2011	Pardini	.	1376	.	.	.	613	627	136
2011	Zhu	.	100	.	.	.	49	41	10
2011	Kang	.	448	.	.	.	145	238	65
2011	Vossen	.	1811	.	.	.	795	807	209
2011	Samear	.	160	.	.	.	121	27	12
2012	Yin	.	370	.	.	.	139	178	53
2012	Kim	.	656	.	.	.	205	289	162
2012	Promthet	.	242	.	.	.	185	49	8
2012	Lee	.	1004	.	.	.	464	931	149
2013	Yousef	.	116	.	.	.	464	391	149
2013	Delgado-Plasencia	.	103	.	.	.	44	50	9
2013	Ashmore	.	603	.	.	.	263	259	81
2014	Ozen	.	212	.	.	.	207	5	0
2014	Rai	.	294	.	.	.	261	31	2
2015	Kim	.	514	.	.	.	172	265	77
2016	Haerian	.	1298	.	.	.	667	523	108

Εικόνα 4: Στοιχεία και γονότυποι της μελέτης για τον καρκίνο του στομάχου και εντέρου

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT+CT/CC

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

gen nocc1= TT1+CT1

gen nocc0=TT0+CT0

gen lododdsCC1=log(nocc1/CC1)

gen logoddsCC0=log(nocc0/CC0)

*gen T1=2*TT1+CT1*

*gen C1=2*CC1+CT1*

*gen C0=2*CC0+CT0*

*gen T0=2*TT0+CT0*

gen logoddsT0=log(T0/C0)

gen b1=logoddsT0+0.5

gen logoddsT1=log(T1/C1)

gen b2=logoddsT1

gen V11=1/T0+1/C0

gen V22=1/T1+1/C1

gen V12=0

mvmeta b V,vars(b1 b2)

ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ **TT/CC+CT**

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

gen nott1=CC1+CT1

gen nott0=CC0+CT0

gen lododdsTT1=log(TT1/nott1)

gen logoddsTT0=log(TT0/nott0)

*gen T1=2*TT1+CT1*

*gen C1=2*CC1+CT1*

*gen C0=2*CC0+T0*

*gen T0=2*TT0+CT0*

gen logoddsC0=log(C0/T0)

gen c1=logoddsC0+0.5

gen logoddsC1=log(C1/T1)

gen c2=logoddsC1

gen V11=1/C0+1/T0

gen V22=1/T1+1/C1

gen V12=0

mvmeta c V,vars(c1 c2)

Note: using method reml

Note: using variables c1 c2

Note: 117 observations on 2 variables

Note: variance-covariance matrix is unstructured

```

initial:      log likelihood = -143.3297
rescale:     log likelihood = -143.3297
rescale eq:  log likelihood = -116.44453
Iteration 0: log likelihood = -116.44453
Iteration 1: log likelihood = -112.67858 (not concave)
Iteration 2: log likelihood = -109.41907
Iteration 3: log likelihood = -107.75338 (not concave)
Iteration 4: log likelihood = -107.54392
Iteration 5: log likelihood = -107.50464
Iteration 6: log likelihood = -107.5044
Iteration 7: log likelihood = -107.50435
Iteration 8: log likelihood = -107.50435

```

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = unstructured

Method = reml

Number of dimensions = 2

Restricted log likelihood = -107.50435

Number of observations = 117

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
c1	1.199732	.0529595	22.65	0.000	1.095933	1.303531
c2	.5601707	.0752557	7.44	0.000	.4126722	.7076692

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	c1	c2
c1	.56172438	1	.
c2	.62579143	.97509864	1

lincom c2-c1

(1) - [Overall_mean]c1 + [Overall_mean]c2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	-.6395611	.0506951	-12.62	0.000	-.7389217	-.5402005

3.2.2. Αποτελέσματα πρώτης μετα-ανάλυσης

Συγκρίνοντας αποτελέσματα μετά την ενσωμάτωση των μαρτύρων της δεύτερης Μελέτης παρατηρούμε τα εξής. Στο **επικρατές** μοντέλο παρατηρείται **μείωση** του **standard error** και στις δύο μεταβλητές b_1 , b_2 . Ομοίως **μείωση** του **standard error** παρατηρείται και το **υπολειπόμενο** γενετικό μοντέλο στις δύο μεταβλητές c_1, c_2 .

Οι παραπάνω μειώσεις υποδηλώνουν πιο ακριβείς εκτιμήσεις και κατ' επέκταση στατιστικά πιο σημαντικά αποτελέσματα. Συνεπώς, με την ενσωμάτωση των μαρτύρων της δεύτερης Μελέτης, αυξήθηκε η ομάδα ελέγχου και πετύχαμε την **αύξηση της Στατιστικής ισχύος** της έρευνας. Μένει τώρα να ελέγξουμε με τη δεύτερη μετα-ανάλυση αν θα ισχύει το ίδιο χρησιμοποιώντας δύο έρευνες με ασθένειες όπου ενδεχομένως οι μάρτυρες να νοσούν εν άγνοιά τους από τη μια εκ των δύο, ενδεχόμενο που είναι πιθανό μιας και ο Διαβήτης καθώς και το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής είναι ασθένειες που είναι πολλές φορές ασυμπτωματικές και κάποιος ενώ νοσεί να μην το γνωρίζει. Ενδεχομένως σε αυτή την περίπτωση τα αποτελέσματα να είναι διαφορετικά.

3.3. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

3.3.1. Περιγραφή των επιλεγμένων Μελετών

Το πρώτο άρθρο με τίτλο «*Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population: A Meta-Analysis of 29 Case-Control Studies*» και συγγραφείς τους Bo Zhu, Xiaomei Wu, Xueyuan Zhi, Lei Liu, Quanmei Zheng, Guifan Sun δημοσιεύθηκε το 2014 στο PLOS με DOI : [10.1371/journal.pone.0102443](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102443). (Bo Zhu et al, 2014)

Η αναζήτηση έγινε σε πολλαπλές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Cochrane, EMBASE, PubMed, CQVIP, CNKI (Κίνα Εθνική Γνώση Υποδομής), CBM (Βάση Δεδομένων Βιολογικής Ιατρικής της Κίνας) και βάσεις δεδομένων Wanfang με λέξεις κλειδιά MTHFR, αναγωγή μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού οξέος, διαβήτη, σακχαρώδης διαβήτης, T2DM (διαβήτης τύπου 2), η οποία έδωσε 103 άρθρα. Μετά από κριτήρια αποκλεισμού όπως η αφαίρεση διπλών εγγραφών και άρθρων που περιείχαν μη ειδικά δεδομένα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια της αναζήτησης, αναγνωρίστηκαν συνολικά 29 μελέτες που πήραν μέρος στη μετα-ανάλυση. Η μετά-ανάλυση περιείχε 4656 ασθενείς (cases) T2DM (σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) και 2127 μάρτυρες (controls), στο λογισμικό STATA 11.0 και χρησιμοποιήθηκαν τα επικρατή (TT + CT vs. CC), τα υπολειπόμενα (TT vs CC+CT), τα ομόζυγα (TTvsCC) και ετερόζυγα (CTvsCC) ως γενετικά μοντέλα για τον υπολογισμό των ORs.

Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης έδειξαν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του MTHFR και του διαβήτη τύπου 2 τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στις υποομάδες (Βόρειου και Νότιου πληθυσμού).

Το δεύτερο άρθρο έχει τίτλο «*Association between MTHFR C677T polymorphism and abdominal aortic aneurysm risk. A comprehensive meta-analysis with 10.123 participants involved*» με συγγραφείς τους Jie Liu, Xin Jia, Haifeng Li, Senhao Jia, Minhong Zhang, Yongle

Xu, Xin Du, Nianrong Zhang, Weihang Lu, Wei Guo που δημοσιεύθηκε το 2016 στο **MEDICINE** με DOI:10.1097/MD.0000000000004793. (Jie Liu et al, 2016)

Η μελέτη αυτή έγινε μετά από αναζήτηση ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Embase μέχρι τις 31 Μαρτίου 2016 με λέξεις κλειδιά mthfr, μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση C677T σε συνδυασμό με τη λέξη ανευρύσμα. Αναγνωρίστηκαν 119 άρθρα από τα οποία εξαιρέθηκαν 48 άρθρα ως διπλές εγγραφές και έμειναν 71 για περαιτέρω αξιολόγηση. Χρησιμοποιώντας από κριτήρια αποκλεισμού όπως άρθρων που δεν περιείχαν μάρτυρες (2 άρθρα), άρθρων που είχαν ανεπαρκή δεδομένα (4 άρθρα), εξετάστηκαν από τον τίτλο και την περίληψη τα υπόλοιπα και τελικά συμπεριλήφθησαν 12 άρθρα στη μετα-ανάλυση, η οποία περιείχε 3671 ασθενείς (cases) και 6569 μάρτυρες (controls) και χρησιμοποιήθηκαν τα επικρατή (TT + CT vs. CC), τα υπολειπόμενα (TT vs CC+CT), τα ομόζυγα (TTvsCC) και ετερόζυγα (CTvsCC) ως γενετικά μοντέλα για τον υπολογισμό των ORs. Η συσχέτιση έγινε χρησιμοποιώντας τις 10 μελέτες για τους Καυκάσιους και τις 2 για τους Ασιατικούς πληθυσμούς. Τα αποτελέσματα και στα 5 γενετικά μοντέλα έδειξαν μη σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού του MTHFR με τον κίνδυνο εμφάνισης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.

META-ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Year	Authors	Case n	Control n	CC1	CT1	TT1	CC0	CT0	TT0	C1	C0	T1	T0
2013	Sun, Liang	471	78	180	243	48	30	42	6	603	102	339	54
2012	Mei, Qingbu	91	124	17	51	23	17	70	37	85	104	97	144
2012	Dai, Hongshuang	120	60	51	54	15	31	27	2	156	89	84	31
2010	Chen, Airon	164	55	57	74	33	34	17	4	188	85	128	25
2009	Zhang, Qiaohui	226	52	66	94	66	26	17	9	226	69	226	35
2009	Qiu, Yi	199	100	83	68	48	53	29	18	234	135	164	65
2009	Hu, Ling	159	52	47	63	49	26	17	9	157	69	163	35
2008	Wen, Jie	154	57	43	82	29	27	25	5	168	79	140	35
2008	Luo, Dan	141	85	59	63	19	43	31	11	181	117	101	53
2008	Chen, Ping	116	124	19	70	27	14	73	37	108	101	124	147
2007	Zhang, Chunyu	76	65	28	29	19	34	19	12	85	87	67	43
2007	Luo, Dan	183	91	55	102	26	42	35	14	222	119	154	63
2006	Yue, Hong	252	30	66	131	55	17	11	2	263	45	241	15
2006	Xiao, Yan	73	73	16	53	4	47	25	1	85	119	61	27
2006	Sun, Ying	266	89	113	85	68	47	25	17	311	119	221	49
2006	Shi, Chengjun	186	109	108	60	18	68	34	7	276	170	96	48
2005	Liang, Wenchang	82	40	33	34	15	17	18	5	100	52	64	28
2005	Guo, Lixin	161	127	60	51	50	58	34	35	171	150	151	104
2005	Sun, Jiazhong	228	114	101	78	49	63	31	20	280	57	176	71
2004	Zhou, Jun	139	69	16	78	45	8	31	30	110	47	168	91
2004	Sun, Lei	106	49	27	52	27	29	18	2	106	76	106	24
2004	Mao, Li	83	39	35	37	11	18	18	3	107	70	59	24
2004	Chen, Airon	91	35	24	45	22	21	9	5	93	51	89	19
2003	Xu, Jinsheng	123	52	30	54	39	7	25	20	114	39	132	65
2002	Zhang, Guodong	198	100	56	108	34	40	49	11	220	129	176	71
2002	Shi, Jieping	50	56	12	31	7	22	29	5	55	55	45	45
2001	Yang, Guoqing	226	62	57	113	56	26	28	8	227	80	225	44
2001	Wang, Longqing	179	85	65	75	39	37	38	10	205	112	153	58
2001	Hu, Sheng	113	55	49	48	16	30	24	1	146	84	80	26

Εικόνα 1: Στοιχεία και γονότυποι της μελέτης για τον Διαβήτη τύπου 2

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT+CT/CC

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

```
gen nocc1= TT1+CT1
```

```
gen nocc0=TT0+CT0
```

```
gen lododdsCC1=log(nocc1/CC1)
```

```
gen logoddsCC0=log(nocc0/CC0)
```

```
gen logoddsT0=log(T0/C0)
```

```
gen b1=logoddsT0
```

```
gen logoddsT1=log(T1/C1)
```

```
gen b2=logoddsT1
```

```
gen V11=1/T0+1/C0
```

```
gen V22=1/T1+1/C1
```

```
gen V12=0
```

```
mvmeta b V,vars(b1 b2)
```

Note: using method reml

Note: using variables b1 b2

Note: 29 observations on 2 variables

Note: variance-covariance matrix is unstructured

```
initial:      log likelihood = -27.69012
```

```
rescale:      log likelihood = -27.69012
```

```
rescale eq:   log likelihood = -27.69012
```

```
Iteration 0:  log likelihood = -27.69012
```

```
Iteration 1:  log likelihood = -27.583944
```

```
Iteration 2:  log likelihood = -27.582854
```

```
Iteration 3:  log likelihood = -27.582854
```

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = unstructured

Method = reml

Restricted log likelihood = -27.582854

Number of dimensions = 2

Number of observations = 29

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
b1	-.6006094	.1037443	-5.79	0.000	-.8039446	-.3972743
b2	-.2506039	.0581599	-4.31	0.000	-.3645951	-.1366126

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	b1	b2
b1	.52355581	1	.
b2	.28775927	.69866771	1

lincom b2-b1

(1) - [Overall_mean]b1 + [Overall_mean]b2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	.3500056	.082939	4.22	0.000	.1874482	.5125629

*gen logor=log((nocc1 * CC0)/(CC1 * nocc0))*

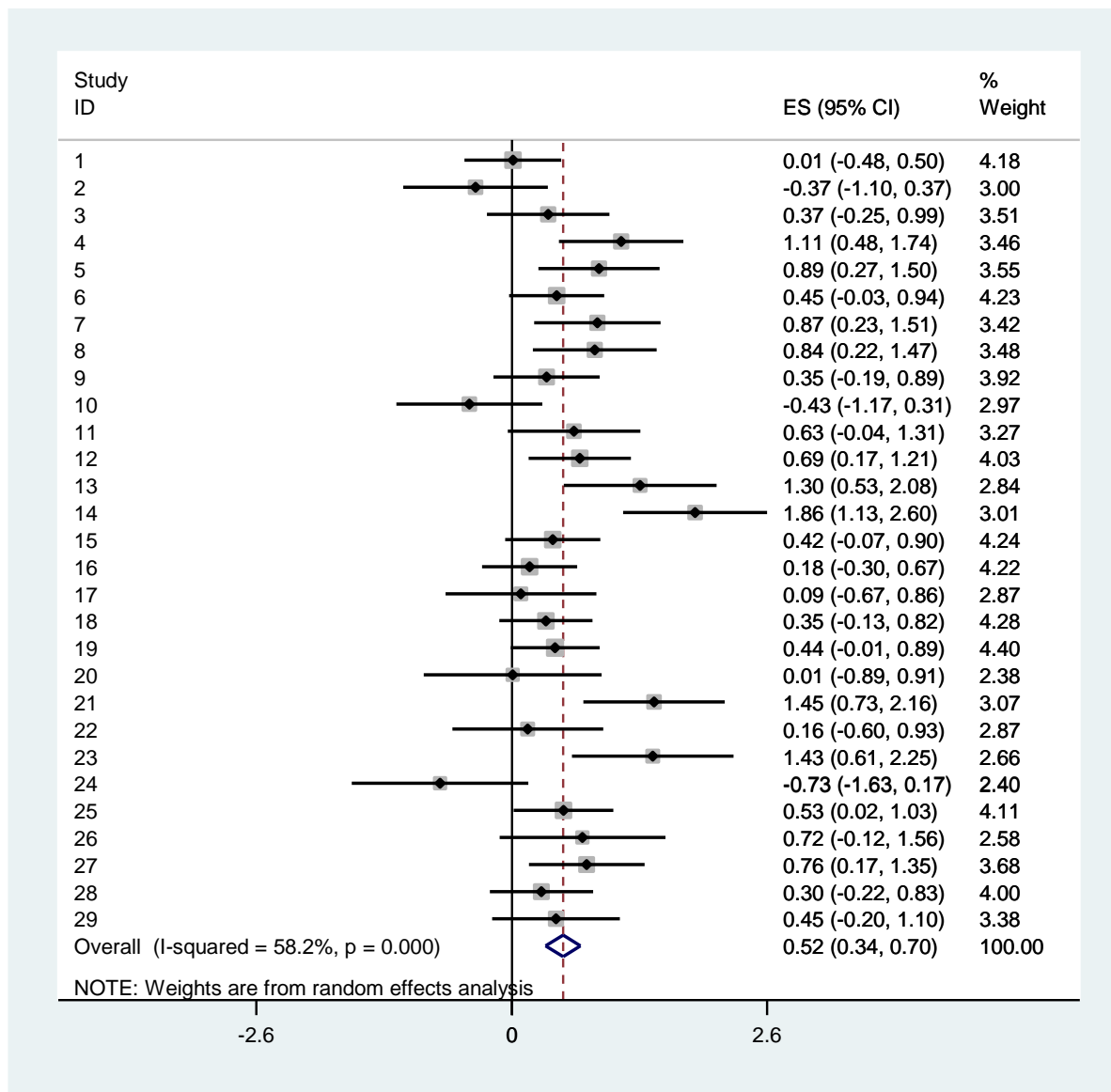
gen se=sqrt(1/CC1 + 1/CC0 + 1/nocc1 + 1/nocc0)

metan logor se, random

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.010	-0.482	0.503	4.18
2	-0.369	-1.103	0.366	3.00
3	0.369	-0.253	0.991	3.51
4	1.112	0.480	1.743	3.46
5	0.886	0.271	1.500	3.55
6	0.455	-0.028	0.938	4.23
7	0.868	0.227	1.510	3.42
8	0.843	0.215	1.471	3.48
9	0.353	-0.188	0.894	3.92
10	-0.431	-1.174	0.311	2.97
11	0.631	-0.043	1.305	3.27
12	0.691	0.171	1.210	4.03
13	1.304	0.530	2.079	2.84
14	1.863	1.130	2.595	3.01
15	0.416	-0.066	0.898	4.24
16	0.181	-0.304	0.665	4.22
17	0.093	-0.674	0.860	2.87
18	0.347	-0.126	0.820	4.28
19	0.440	-0.012	0.893	4.40
20	0.008	-0.894	0.911	2.38
21	1.445	0.727	2.163	3.07
22	0.162	-0.604	0.927	2.87
23	1.432	0.611	2.254	2.66
24	-0.729	-1.626	0.167	2.40
25	0.525	0.019	1.031	4.11
26	0.717	-0.125	1.559	2.58
27	0.761	0.174	1.348	3.68
28	0.302	-0.224	0.828	4.00
29	0.449	-0.199	1.098	3.38
D+L pooled ES	0.520	0.343	0.698	100.00

Heterogeneity chi-squared = 66.96 (d.f. = 28) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 58.2%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1336

Test of ES=0 : z= 5.74 p = 0.000



Εικόνα 2: Forest Plot (Διάγραμμα δάσος) για το επικρατές μοντέλο

ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT/CC+CT

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

```
gen nott1= CC1+CT1
```

```
gen nott0=CC0+CT0
```

```
gen lododdsTT1=log(TT1/nott1)
```

```
gen logoddsTT0=log(TT0/nott0)
```

```
gen logoddsC0=log(C0/T0)
```

```
gen c1=logoddsC0+0.5
```

```
gen logoddsC1=log(C1/T1)
```

```
gen c2=logoddsC1
```

```
gen V11=1/C0+1/T0
```

```
gen V22=1/T1+1/C1
```

```
gen V12=0
```

```
mvmeta c V,vars(c1 c2)
```

```
Note: using method reml
```

```
Note: using variables c1 c2
```

```
Note: 29 observations on 2 variables
```

```
Note: variance-covariance matrix is unstructured
```

```
initial:      log likelihood = -27.69012
```

```
rescale:      log likelihood = -27.69012
```

```
rescale eq:   log likelihood = -27.69012
```

```
Iteration 0:  log likelihood = -27.69012
```

```
Iteration 1:  log likelihood = -27.583944
```

```
Iteration 2:  log likelihood = -27.582854
```

```
Iteration 3:  log likelihood = -27.582854
```

```
Multivariate meta-analysis
```

```
Variance-covariance matrix = unstructured
```

```
Method = reml
```

```
Restricted log likelihood = -27.582854
```

```
Number of dimensions = 2
```

```
Number of observations = 29
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
c1	1.100609	.1037542	10.61	0.000	.8972549	1.303964
c2	.2506039	.0581598	4.31	0.000	.1366128	.3645949

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	c1	c2
c1	.52355581	1	.
c2	.28775927	.69866771	1

lincom c2-c1

(1) - [Overall_mean]c1 + [Overall_mean]c2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	-.8500055	.0829471	-10.25	0.000	-1.012579	-.6874321

*gen logorb=log((TT1 * nott0)/(TT0 * nott1))*

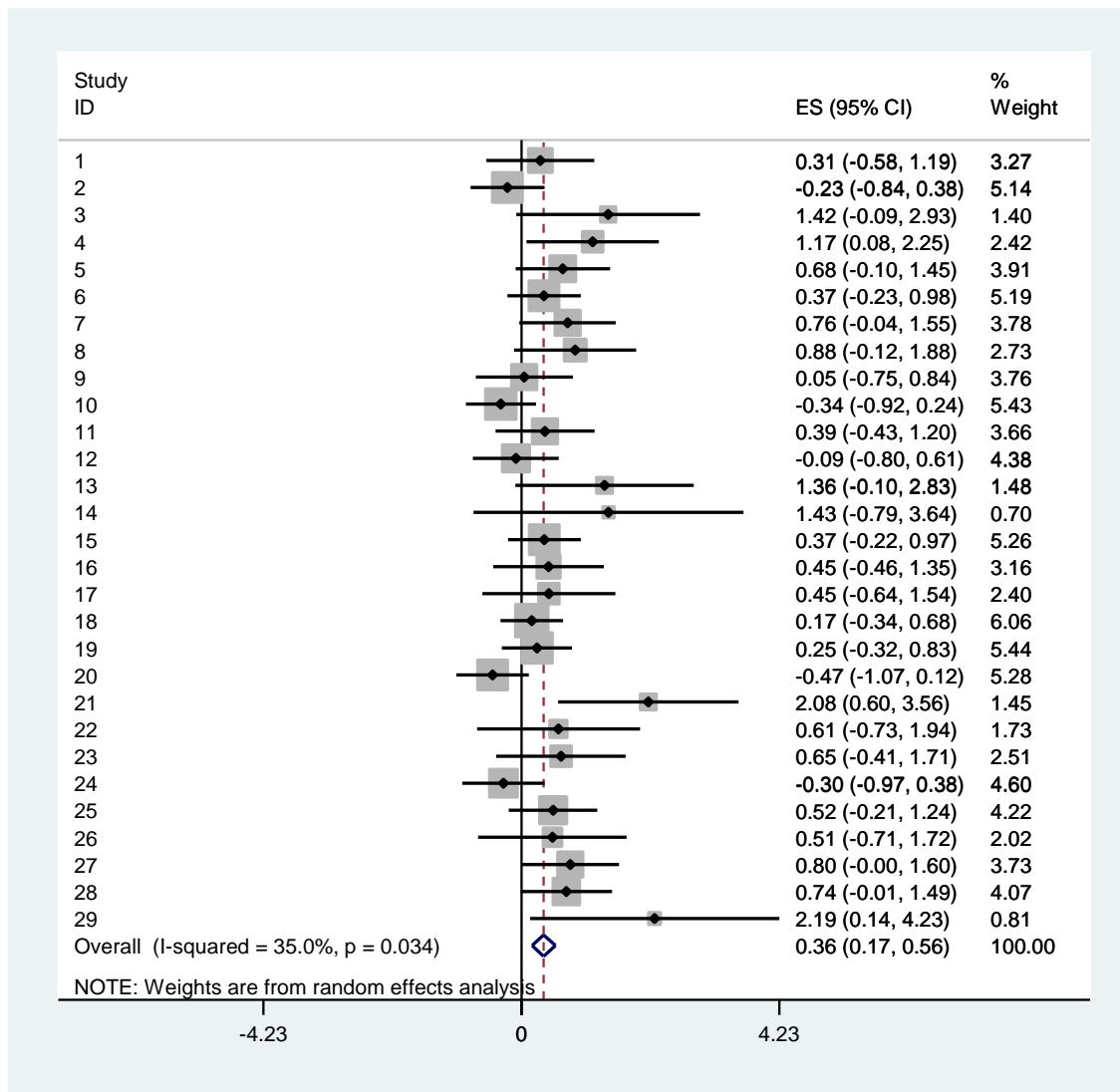
gen seb=sqrt(1/TT1 + 1/TT0 +1/ nott1 +1/ nott0)

metan logorb seb, random

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.309	-0.576	1.193	3.27
2	-0.229	-0.839	0.380	5.14
3	1.421	-0.088	2.931	1.40
4	1.167	0.080	2.254	2.42
5	0.678	-0.095	1.452	3.91
6	0.370	-0.234	0.975	5.19
7	0.755	-0.038	1.549	3.78
8	0.881	-0.122	1.883	2.73
9	0.047	-0.750	0.843	3.76
10	-0.338	-0.915	0.240	5.43
11	0.387	-0.427	1.201	3.66
12	-0.093	-0.798	0.611	4.38
13	1.363	-0.102	2.829	1.48
14	1.429	-0.787	3.645	0.70
15	0.375	-0.221	0.971	5.26
16	0.445	-0.462	1.353	3.16
17	0.449	-0.642	1.541	2.40
18	0.169	-0.344	0.682	6.06
19	0.252	-0.325	0.829	5.44
20	-0.474	-1.068	0.120	5.28
21	2.083	0.602	3.564	1.45
22	0.606	-0.732	1.944	1.73
23	0.649	-0.413	1.710	2.51
24	-0.297	-0.973	0.378	4.60
25	0.517	-0.210	1.244	4.22
26	0.507	-0.710	1.724	2.02
27	0.799	-0.002	1.601	3.73
28	0.737	-0.012	1.486	4.07
29	2.187	0.139	4.234	0.81
D+L pooled ES	0.365	0.173	0.557	100.00

Heterogeneity chi-squared = 43.05 (d.f. = 28) p = 0.034
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 35.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0899

Test of ES=0 : z= 3.72 p = 0.000



Εικόνα 3: Forest Plot (Διάγραμμα δάσος) για το υπολειπόμενο μοντέλο

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ

Στη μελέτη που περιέχει τη μετα-ανάλυση για το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, δεν υπήρχαν δεδομένα για τα αλληλόμορφα C, T. Έτσι, δημιουργήσαμε τις απαραίτητες μεταβλητές για τα αλληλόμορφα C, T χρησιμοποιώντας τις παρακάτω εντολές στο στα 13.

$$\text{gen } T1=2*TT1+CT1$$

$$\text{gen } C1=2*CC1+CT1$$

$$\text{gen } C0=2*CC0+CT0$$

$$\text{gen } T0=2*TT0+CT0$$

Η μετα-ανάλυση αυτή έγινε ενσωματώνοντας τις παραπάνω μεταβλητές καθώς και τους μάρτυρες από τα δεδομένα της Μελέτης για το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, στους της Μελέτης για τον Διαβήτη τύπου 2 .

Year	Authors	Case n	Control n	CC1	CT1	TT1	CC0	CT0	TT0	C1	C0	T1	T0
2013	Sun, Liang	471	78	180	243	48	30	42	6	603	102	339	54
2012	Mei, Qingbu	91	124	17	51	23	17	70	37	85	104	97	144
2012	Dai, Hongshuang	120	60	51	54	15	31	27	2	156	89	84	31
2010	Chen, Airong	164	55	57	74	33	34	17	4	188	85	128	25
2009	Zhang, Qiaohui	226	52	66	94	66	26	17	9	226	69	226	35
2009	Qiu, Yi	199	100	83	68	48	53	29	18	234	135	164	65
2009	Hu, Ling	159	52	47	63	49	26	17	9	157	69	163	35
2008	Wen, Jie	154	57	43	82	29	27	25	5	168	79	140	35
2008	Luo, Dan	141	85	59	63	19	43	31	11	181	117	101	53
2008	Chen, Ping	116	124	19	70	27	14	73	37	108	101	124	147
2007	Zhang, Chunya	76	65	28	29	19	34	19	12	85	87	67	43
2007	Luo, Dan	183	91	55	102	26	42	35	14	222	119	154	63
2006	Yue, Hong	252	30	66	131	55	17	11	2	263	45	241	15
2006	Xiao, Yan	73	73	16	53	4	47	25	1	85	119	61	27
2006	Sun, Ying	266	89	113	85	68	47	25	17	311	119	221	49

2006	Shi, Chengjun	186	109	108	60	18	68	34	7	276	170	96	48
2005	Liang, Wenchan	82	40	33	34	15	17	18	5	100	52	64	28
2005	Guo, Lixin	161	127	60	51	50	58	34	35	171	150	151	104
2005	Sun, Jiazhong	228	114	101	78	49	63	31	20	280	57	176	71
2004	Zhou, Jun	139	69	16	78	45	8	31	30	110	47	168	91
2004	Sun, Lei	106	49	27	52	27	29	18	2	106	76	106	24
2004	Mao, Li	83	39	35	37	11	18	18	3	107	70	59	24
2004	Chen, Airong	91	35	24	45	22	21	9	5	93	51	89	19
2003	Xu, Jinsheng	123	52	30	54	39	7	25	20	114	39	132	65
2002	Zhang, Guodong	198	100	56	108	34	40	49	11	220	129	176	71
2002	Shi, Jieping	50	56	12	31	7	22	29	5	55	55	45	45
2001	Yang, Guoqing	226	62	57	113	56	26	28	8	227	80	225	44
2001	Wang, Longqing	179	85	65	75	39	37	38	10	205	112	153	58
2001	Hu, Sheng	113	55	49	48	16	30	24	1	146	84	80	26
2016	Liu	.	310	.	.	.	65	125	120	.	255	.	365
2015	Saratzis_Greece	.	393	.	.	.	170	164	59	.	504	.	282
2015	Saratzis_UK	.	400	.	.	.	200	160	39	.	560	.	238
2014	Cao	.	463	.	.	.	156	252	55	.	564	.	362
2014	Duellman	.	168	.	.	.	79	68	21	.	226	.	110
2013	Wong	.	3513	.	.	.	1549	1566	398	.	466	.	236
2008	Giusti	.	423	.	.	.	109	214	100	.	432	.	414
2006	Ferrara	.	44	.	.	.	33	10	1	.	76	.	12
2005	Sofi	.	438	.	.	.	166	211	61	.	543	.	333
2005	Jones	.	282	.	.	.	134	122	26	.	390	.	174
2003	Strauss	.	75	.	.	.	49	20	6	.	118	.	32
2000	Brunelli	.	60	.	.	.	19	35	6	.	73	.	47

Εικόνα 4 : Στοιχεία και γονότυποι της μελέτης για τον Διαβήτη και το Ανεύρυσμα

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT+CT/CC

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

gen nocc1= TT1+CT1

gen nocc0=TT0+CT0

gen lododdsCC1=log(nocc1/CC1)

gen logoddsCC0=log(nocc0/CC0)

gen logoddsT0=log(T0/C0)

gen b1=logoddsT0

gen logoddsT1=log(T1/C1)

gen b2=logoddsT1

gen V11=1/T0+1/C0

gen V22=1/T1+1/C1

gen V12=0

mvmeta b V,vars(b1 b2)

Note: using method reml

Note: using variables b1 b2

Note: 41 observations on 2 variables

Note: variance-covariance matrix is unstructured

```
initial:      log likelihood = -43.598805
rescale:      log likelihood = -43.598805
rescale eq:   log likelihood = -39.133508
Iteration 0:  log likelihood = -39.133508
Iteration 1:  log likelihood = -36.87838
Iteration 2:  log likelihood = -36.790024
Iteration 3:  log likelihood = -36.789844
Iteration 4:  log likelihood = -36.789844
```

Multivariate meta-analysis
 Variance-covariance matrix = unstructured
 Method = reml
 Restricted log likelihood = -36.789844

Number of dimensions = 2
 Number of observations = 41

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
b1	-.6070151	.0840609	-7.22	0.000	-.7717715	-.4422587
b2	-.2529865	.0544087	-4.65	0.000	-.3596257	-.1463474

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	b1	b2
b1	.5079906	1	.
b2	.28446138	.69079975	1

lincom b2-b1

(1) - [Overall_mean]b1 + [Overall_mean]b2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	.3540286	.0725237	4.88	0.000	.2118848	.4961723

ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ TT/CC+CT

Αλγόριθμος και αποτελέσματα στο Stata 13

```
gen nott1= CC1+CT1
```

```
gen nott0=CC0+CT0
```

```
gen lododdsTT1=log(TT1/nott1)
```

```
gen logoddsTT0=log(TT0/nott0)
```

```
gen logoddsC0=log(C0/T0)
```

```
gen c1=logoddsC0+0.5
```

```
gen logoddsC1=log(C1/T1)
```

```
gen c2=logoddsC1
```

```
gen V11=1/C0+1/T0
```

```
gen V22=1/T1+1/C1
```

```
gen V12=0
```

```
mymeta c V,vars(c1 c2)
```

```
Note: using method reml
```

```
Note: using variables c1 c2
```

```
Note: 41 observations on 2 variables
```

```
Note: variance-covariance matrix is unstructured
```

```
initial:          log likelihood = -43.598803
```

```
rescale:          log likelihood = -43.598803
```

```
rescale eq:       log likelihood = -39.133507
```

```
Iteration 0:      log likelihood = -39.133507
```

```
Iteration 1:      log likelihood = -36.878208
```

```
Iteration 2:      log likelihood = -36.790487
```

```
Iteration 3:      log likelihood = -36.789844
```

```
Iteration 4:      log likelihood = -36.789844
```

```
Multivariate meta-analysis
```

```
Variance-covariance matrix = unstructured
```

```
Method = reml
```

```
Number of dimensions = 2
```

```
Restricted log likelihood = -36.789844
```

```
Number of observations = 41
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Overall_mean						
c1	1.107015	.0841026	13.16	0.000	.942177	1.271853
c2	.2529865	.0543927	4.65	0.000	.1463787	.3595944

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	c1	c2
c1	.50799059	1	.
c2	.28446138	.69079974	1

lincom c2-c1

(1) - [Overall_mean]c1 + [Overall_mean]c2 = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
(1)	-.8540286	.0725533	-11.77	0.000	-.9962305	-.7118266

3.2.2. Αποτελέσματα δεύτερης μετα-ανάλυσης

Ολοκληρώνοντας τη δεύτερη μετα-ανάλυση, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά της πρώτης δηλαδή παρατηρείται **μείωση** του **standard error** τόσο στο επικρατές γενετικό μοντέλο και στις δύο μεταβλητές b1, b2, όσο και στο υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο και στις δύο μεταβλητές c1, c2. Η υπόθεση λοιπόν που κάναμε πως με την ενσωμάτωση των μαρτύρων της δεύτερης Μελέτης, δηλαδή αυξάνοντας την ομάδα ελέγχου, πετυχαίνουμε την **αύξηση της Στατιστικής ισχύος** της έρευνας, επαληθεύτηκε και σε αυτή τη μετά-ανάλυση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επιδημιολογία είναι μια επιστήμη που μελετά μια ασθένεια σχετικά με την εξάπλωση της σε διάφορους πληθυσμούς (ανθρώπους, ζώα) και τους παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την εξάπλωση. Οι επιδημιολόγοι ασχολούνται με την εκτίμηση διαφόρων μορφών ασθενειών που αναπτύσσονται μέσα σε ομάδες ατόμων και έτσι, τα συμπεράσματα που εξάγονται από τις επιδημιολογικές μελέτες αφορούν το γενικό πληθυσμό και όχι μόνο συγκεκριμένα άτομα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον κινεί στους επιδημιολόγους, η μελέτη των επιδράσεων-επιπτώσεων διαφόρων φυσικών και χημικών παραγόντων στην ανθρώπινη υγεία. Σε πολλές νόσους και ιδιαίτερα στην περίπτωση του καρκίνου, η επιδημιολογία έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια ποσοτικοποίησης του κινδύνου. Σημαντικό ρόλο σε μια επιδημιολογική μελέτη, έχει η στατιστική ισχύς της (statistical power) η οποία σχετίζεται με τη διαφορά της πραγματικής τιμής της παραμέτρου από την υποθετική τιμή της. Όσο μεγαλύτερη η διαφορά, τόσο μεγαλύτερη και η ισχύς.

Οι επιδημιολογικές έρευνες χωρίζονται σε πειραματικές και μελέτες παρατήρησης. Βέβαια, η φύση της επιδημιολογίας είναι περισσότερο παρατηρησιακή παρά πειραματική. Οι μελέτες παρατήρησης χωρίζονται σε περιγραφικές όπου μελετάται και περιγράφεται ο γενικός πληθυσμός, ο τόπος και διάφορα χαρακτηριστικά σχετικά με το ερώτημα της έρευνας και σε **αναλυτικές** οι οποίες χωρίζονται στις προοπτικές και στις **αναδρομικές μελέτες**. Στις προοπτικές μελέτες, μελετάται μία ομάδα ως προς ένα χαρακτηριστικό σε βάθος χρόνου ενώ στις αναδρομικές μελέτες ζητείται από τις ομάδες που συμμετέχουν να κάνουν ανάκληση στοιχείων και συνηθειών του παρελθόντος ώστε να ελεγχθεί η σύνδεσή τους με την υπό μελέτη νόσο.

Βασική κατηγορία αναδρομικών μελετών είναι οι μελέτες Ασθενών Μαρτύρων (case-control studies) όπου επιλέγεται μία ομάδα ασθενών διαγνωσμένων από την υπό Μελέτη νόσο και μία ομάδα Μαρτύρων οι οποίοι δεν νοσούν από την νόσο. Η επιλογή τόσο των ασθενών όσο και

των μαρτύρων πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή ώστε να αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό. Η επιλογή των μαρτύρων μπορεί να γίνει είτε με απλή τυχαία, είτε με στρωματοποιημένη δειγματοληψία. Σημαντικό επίσης είναι η ομάδα που επιλέγει τους μάρτυρες να μη γνωρίζει τους μελετώμενους παράγοντες κινδύνου έτσι ώστε να αποφευχθεί η μεροληψία επιλογής

Μεγάλοι διεθνείς οργανισμοί όπως η Wellcome Trust Case Control Consortium, το Genetic Association Information Network και άλλες διαθέτουν δημόσια δεδομένα τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της ισχύος οποιαδήποτε Μελέτη Γενετικής συσχέτισης. Τίθεται λοιπόν το ερώτημα εάν μπορεί να γίνει επαναχρησιμοποίηση γενετικών δεδομένων από γονότυπους ως ελέγχους (μάρτυρες) χωρίς να υπάρχει μεγάλη πιθανότητα συστημικού σφάλματος.

Θεωρητικά η ενσωμάτωση αυτών των ελέγχων και η αύξηση της ομάδας ελέγχου, θα οδηγήσει σε αύξηση της στατιστικής ισχύος της Μελέτης. Όμως θα υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι ασθενείς και οι μάρτυρες θα είναι δειγματοληπτικά διαφορετικοί και εκεί ενδεχομένως να υπάρχουν προβλήματα.

Τέλος, η παραπάνω υπόθεση είναι πολύ έγκαιρη μιας και τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει τεράστιες επενδύσεις στον εμπλουτισμό γονοτυπικών φακέλων ευρείας κλίμακας με ασθενείς και μάρτυρες διαφόρων ασθενειών. Είναι σημαντική λοιπόν η περαιτέρω και βαθύτερη έρευνα ώστε να εξαχθούν πιο σημαντικά και λεπτομερή αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

1. Bagos, P. (2015). Meta-analysis in Stata using gllamm. *Research synthesis methods*, pp. 310-332.
2. Long Chen et al. (2015). Association between the MTHFR C677T polymorphism and gastric cancer: A meta-analysis of 5.727 cases and 8.501 controls. *Oncology Letters volume 10* , pp. 1159-1165.
3. Lingyan Xu et al. (2017). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and colorectal cancer susceptibility : a meta-analysis. *Bioscience Reports volume 37 BSR20170917* .
4. Bo Zhu et al. (2014). Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population: A Meta-Analysis of 29 Case-Control Studies. *Plos One, volume 9, issue 7, e102443* .
5. Jie Liu et al. (2016). Association between MTHFR C677T polymorphism and abdominal aortic aneurysm risk. A comprehensive meta-analysis with 10,123 participants involved . *Medicine volume 95, issue 36, e4793*.
6. Robert Cuffe.(2011).The inclusion of historical control data may reduce the power of a confirmatory study *Statistic in Medicine volume 30*, pp.1329-1338.
7. Chad Garner.(2006).The Use of Random Controls in Genetic Association Studies *Human Heredity volume 61*, pp 22-26.
8. Gary K.Chen,et al.(2010).The Potential for Enhancing the Power of Genetic Association Studies in African Americans through the Reuse of Existing Genotype Data. *Plos Genetecis volume 6, issue 9,e1001096*

9. Lindsey A. Ho, et al. (2010). Using public control genotype data to increase power and decrease cost of case-control genetic association studies» *Human Genetics volume 128*, pp.597-608.
10. Joanna J. Zhuang, et al.(2010) Optimizing the Power of Genome-Wide Association Studies by Using Publicly Available Reference Samples to Expand the Control Group» *Genetic Epidemiology volume 34*, pp.319-326.
11. P.Galanis. (2009). Systemic review and meta-analysis» *Archives of Hellenic Medicine volume 26*, pp. 826-841.
12. Wei Xu, et al.(2016). Evaluation of an Association of blood homocystein levels with gastric cancer risk from 27 case control studies» *Medicine volume 95, issue 20, e3700*.
13. Vandana Rai.(2015) Evaluation of the MTHFR C677T polymorphism as a risk factor for colorectal cancer in Asian population» *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, volume 16, issue 18*, pp. 8093-810.
14. Ιωάννης Ντζούφρας, Άρης Περπέρογλου.(2009). Εισαγωγή στην Βιοϊατρική και την Επιδημιολογία, 4η Έκδοση.
15. Ιωάννης Ντζούφρας.(2006).Σημειώσεις Βιοστατιστική ΙΙ: Επιδημιολογικές μελέτες.
16. www.healthtimes.gr
17. www.athenslab.gr
18. www.anagennisis-ae.gr
19. www.Onmed.gr
20. www.angionet.gr

