



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

Διευθυντής Καθηγητής Ηλίας Ζιντζαράς

Διδακτορική Διατριβή

**«ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ EXPERT ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ
ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

υπό

ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΜΠΡΟΤΣΗ

Ακαδημαϊκού Υποτρόφου Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2022

© 2022 ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΠΡΟΤΣΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Δρ. Ηλίας Ζιντζαράς

Καθηγητής Βιομαθηματικών και Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ευθύμιος Δαρδιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Δρ. Νταφόπουλος Κων/νος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ζαχαρούλης Δημήτριος

Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Δρ. Μεσσήνη Χριστίνα

Επίκουρη Καθηγήτρια - Μόνιμη Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Δρ. Σκουλαρίγκης Ιωάννης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την διδακτορική διατριβή θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον καθηγητή κ. Ηλία Ζιντζαρά για την αμέριστη στήριξη και συμπαράστασή του σε κάθε στάδιο του εγχειρήματος αυτού, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί του, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και μου δείχνει όλα αυτά τα χρόνια της συνεργασίας μας και για την διαρκή επιστημονική καθοδήγηση και τις ευκαιρίες που μου πρόσφερε στους τομείς της έρευνας και διδασκαλίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στον συνεπιβλέποντα καθηγητή κύριο Στεφανίδη Ιωάννη. Η στήριξή του ήταν σημαντική.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και σε όλα τα μέλη του ερευνητικού και διοικητικού προσωπικού του Εργαστηρίου Βιομαθητικών και κυρίως στην κυρία Δοξάνη Χρυσούλα για την σημαντική συνεισφορά της σε διαφορετικά στάδια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Τέλος, οφείλω βαθιά ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου που με στήριξε και υπήρξε συνοδοιπόρος στο πολυετές αυτό ερευνητικό ταξίδι.

Θεόδωρος Μπρότσης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο

Μπρότσης

Όνομα

Θεόδωρος

Ημ/νία γέννησης

Τόπος γέννησης

Υπηκοότητα

Διεύθυνση οικίας

Αρ.τηλεφώνου

e-mail

**Αφαίρεση προσωπικών
δεδομένων** (Υπηρεσία
Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2016 – σήμερα: **Υποψήφιος διδάκτωρ** στη Βιοστατιστική-Βιομετρία
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα
- 2014 – 2015: **Μεταπτυχιακό δίπλωμα** στην Μεθοδολογία Βιοϊατρικής
Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική, Τμήμα
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Λάρισα, Ελλάδα
- 2008 – 2013: **Πτυχίο Πληροφορικής**, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο,
Πάτρα, Ελλάδα
- 1990 – 1992: Απολυτήριο Λυκείου, 2^ο Ελληνικό Λύκειο Νυρεμβέργης,
Γερμανία

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- Διδάσκων στο 1ο σεμινάριο του 6ου Κύκλου Σπουδών της Ελληνικής Ακαδημίας
Ογκολογίας (Ε.ΑΚ.Ο) με θέμα Ορθή Κλινική Πρακτική - Κλινικές Μελέτες - Αρχές
Στατιστικής και Επιδημιολογίας (09.02.2018, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

- «Ενίσχυση μεθοδολογίας έρευνας στην Ιατρική & εκπόνηση στατιστικών μελετών», Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιστημονικό Υπεύθυνος Καθηγητής Η. Ζιντζαράς
- «Διαχείριση Δεδομένων Κλινικών Μελετών», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιστημονικός Υπεύθυνος Καθηγητής Η. Ζιντζαράς

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

<i>Μητρική γλώσσα</i>	Ελληνικά
<i>Άλλες γλώσσες</i>	Γερμανικά (Grosses Deutsches Sprachdiplom)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2016 – σήμερα: Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2013 – σήμερα: Κλινικές μελέτες (Μηχανικός λογισμικού)
- 2009 – σήμερα: Μετα-αναλύσεις

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2015 – σήμερα: Διδασκαλία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2016 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» σε προπτυχιακούς φοιτητές Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2022 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Καρδιακή ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή αποκατάσταση», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2020 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

- 2020 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στην Νόσο», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2019 – σήμερα: Διδασκαλία του μαθήματος «Βιοστατιστική» στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Διεθνή Περιοδικά

- Mprotsis T, Dardiotis T, Stefanidis I, Doxani C, Zintzaras E A web-based information system for cumulative and recursive cumulative meta-analysis of genetic association studies, 2022, Healthcare Analytics, under revision
- Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. J Clin Pharm Ther. 2013 Dec;38(6):433-9. doi: 10.1111/jcpt.12090. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23957759
- Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. Clin Ther. 2012 Apr;34(4):857-869.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.018. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22444787
- Zintzaras E, Doxani C, Ziogas DC, Mprotsis T, Rodopoulou P, Karachalios T. Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system. Biomarkers. 2011 Dec;16(8):698-708. doi: 10.3109/1354750X.2011.629373. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22066665
- Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis I, Kent DM, Hadjigeorgiou GM. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Clin Ther. 2014 Oct 1;36(10):1443-53.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.035. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25109773
- Alexopoulos A, Dakoutrou M, Nasi L, Thanopoulou I, Kakourou T, Kontara L, Douladiris N, Galani M, Xepapadaki P, Doxani C, Mprotsis T, Zintzaras E, Papadopoulos NG, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. A randomized,

observer-blind, vehicle-control, multi-center clinical investigation for assessing the efficacy and tolerability of a 1% ectoine and hyaluronic acid 0.1%-containing medical device in pediatric patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022 Aug 29. doi: 10.1111/pde.15117. Epub ahead of print. PMID: 36038984.

<i>H-index</i>	4
<i>Citations</i>	75

Σειρά υποψηφίου μεταξύ συγγραφέων

1^η θέση: 1 (under revision)

3^η θέση: 1

Άλλη θέση σε: 4

**«ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ EXPERT ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ
ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΠΡΟΤΣΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Ηλίας Ζιντζαράς**, Καθηγητής Βιομαθηματικών και Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ευθύμιος Δαρδιώτης** Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Η επισωρευτική μετα-ανάλυση ακολουθεί μια μεθοδική και όχι μια στατιστική προσέγγιση, για να δείξει τις εξελίξεις με την πάροδο του χρόνου. Η επισωρευτική μετα-ανάλυση περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες μετα-αναλύσεις με την πάροδο του χρόνου πρόσφατα δημοσιευμένων μελετών σχετικά με το ερευνητικό ζήτημα. Αυτό σημαίνει ότι πραγματοποιείται μια μετα-ανάλυση κάθε φορά που δημοσιεύεται μια νέα μελέτη και οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις και τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μετα-αναλύσεων εμφανίζονται γραφικά με χρονολογική σειρά. Με αυτόν τον τρόπο, είναι δυνατό να προσδιοριστική αναδρομικά το χρονικό σημείο από το οποίο γίνεται εμφανής μια στατιστικά σημαντική επίδραση [1].

Η ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση, υπολογίζει την σχετική μεταβολή (relative change) του αθροισμένου OR σε κάθε έτος δημοσίευσης (επισωρευτικό OR στο επόμενο έτος / επισωρευτικό OR στο τρέχον έτος) [1][2]. Μια συνεχώς φθίνουσα επίδραση αποτελεί ένδειξη για ύπαρξη συστηματικού σφάλματος λόγω χρονο-υστέρησης ("lag time bias") [2].

Αν και υπάρχουν λογισμικά που εκτελούν μετα-ανάλυση, κανένα από αυτά δεν έχει κατασκευαστεί αποκλειστικά για μελέτες γενετικής συσχέτισης, και η χρήση τους συχνά απαιτεί προηγμένες γνώσεις στατιστικής ή βιοπληροφορικής. Φυσικά, κανένα από αυτά δεν εκτελεί επισωρευτικές και ανάστροφες επισωρευτικές μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης.

Στόχος της παρούσας διατριβής ήταν η ανάπτυξη, ενός πληροφοριακού συστήματος για την γρήγορη αναγνώριση της σχέσης μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και νοσημάτων με την εκτέλεση επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης μελετών γενετικής συσχέτισης.

Η διαδικτυακή εφαρμογή εκτελείται σε έναν εύχρηστο και φιλικό για τον χρήστη περιβάλλον και διατίθεται δωρεάν, μετά από εγγραφή, στον ιστότοπο <https://biomath.med.uth.gr>.

Abstract

In order to reveal changes over time, cumulative meta-analysis uses a methodical technique rather than a statistical one. Cumulative meta-analysis includes repeated meta-analyses over time of newly published studies on the research question. This means that a meta-analysis is carried out each time a new study is published, and the pooled estimates and confidence intervals of all meta-analyses are graphically displayed in chronological order. In this way, retrospectively it is possible to determine the point in time from which a statistically significant effect becomes apparent [1].

Recursive cumulative meta-analysis calculates the relative change in cumulative pooled OR for each publishing year (cumulative OR in next year divided by cumulative OR in current year) [1][2]. As a result, recursive cumulative meta-analysis shows that the risk effect is stable. The strong assumption of a delay bias is supported by an ever-declining effect. ("lag time bias").

Although there are a number of software programs that perform meta-analysis, none of them have been expressly created for genetic association studies (assessing, for instance, the Hardy Weinberg equilibrium (HWE) or genetic models), and frequently using them requires bioinformatics or advanced statistical knowledge. Of course, they are unable to do cumulative and recursive cumulative meta-analyses of genetic association studies (GAS).

The purpose of this thesis was to create an expert information system to carry out cumulative and recursive cumulative meta-analysis of genetic association studies (GAS) to study the relationship between gene variations and diseases.

The web application can be executed in an easy-to-use environment and is available free of charge after registration through <https://biomath.med.uth.gr>.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	14
Κεφάλαιο 2 Υλοποίηση.....	15
2.1 Έλεγχος ισορροπίας Hardy-Weinberg (HWE)	16
2.2 Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)	17
2.3 Γενετικά Μοντέλα (genetic models)	17
2.4 Ετερογένεια (heterogeneity)	18
2.5 Επισωρευτική και ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση.....	19
Κεφάλαιο 3 Διαδικτυακή εφαρμογή.....	20
3.1 Περιγραφή εφαρμογής	20
3.2 Σενάριο εκτέλεσης της εφαρμογής.....	27
3.3 Πίνακας Hardy Weinberg	40
3.4 Συμπεράσματα	42
Κεφάλαιο 4 Εγκατάσταση.....	43
Κεφάλαιο 5 Παράρτημα	45
5.1 Περιλήψεις δημοσιεύσεων υποψήφιου διδάκτορα	45
5.1.1 Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system.....	45
5.1.2 A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis.	46
5.1.3 Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis.....	47
5.1.4 A randomized, observer-blind, vehicle-control, multi-center clinical investigation for assessing the efficacy and tolerability of a 1% ectoine and hyaluronic acid 0.1%-containing medical device in pediatric patients with mild-to-moderate atopic dermatitis.	49
5.1.5 Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis.....	50
5.2 Διάγραμμα οντοτήτων συσχετίσεων	52
5.3 Κώδικας εφαρμογής.....	53
Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφία	191

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η επισωρευτική μετα-ανάλυση ακολουθεί μια μεθοδική στατιστική προσέγγιση για να δείξει τις εξελίξεις με την πάροδο του χρόνου. Κάθε φορά που διεξάγεται μία νέα μελέτη, προστίθενται τα αποτελέσματά της στα αποτελέσματα της ήδη υπάρχουσας μετα-ανάλυσης των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή, ώστε να υπολογιστεί ένα νέο συγκεντρικό αποτέλεσμα. Αυτό σημαίνει ότι πραγματοποιείται μια μετα-ανάλυση κάθε φορά που δημοσιεύεται μια νέα μελέτη και οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις και τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μετα-αναλύσεων εμφανίζονται γραφικά με χρονολογική σειρά. Στη συνέχεια, είναι δυνατό να προσδιοριστεί αναδρομικά το χρονικό σημείο από το οποίο γίνεται εμφανής μια στατιστικά σημαντική «επίδραση» [1].

Σε ανάστροφες επισωρευτικές μετα-αναλύσεις, στο τέλος κάθε έτους, πραγματοποιείται μετα-ανάλυση των χρονολογικά ταξινομημένων μελετών, εντοπίζοντας αλλαγές στον κοινό εκτιμητή [1][2]. Μία επίδραση που μειώνεται συνεχώς υποστηρίζει την ισχυρή υπόθεση για συστηματικό σφάλμα χρονο-υστέρησης ("lag time bias").

Ενώ ο αριθμός των μελετών γενετικής συσχέτισης έχει αυξηθεί ραγδαία, υπάρχει έλλειψη λογισμικού για την εκτέλεση απλών μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης, πόσο μάλλον επισωρευτικών και ανάδρομων επισωρευτικών μετα-αναλύσεων. Έτσι, οι περισσότερες δημοσιευμένες ερευνητικές εργασίες χρησιμοποιούν εμπορικά λογισμικά για την εκτέλεση μετα-αναλύσεων όπως το IBM SPSS [7] ή το STATA [8]. Επιπλέον, R πακέτα όπως το "meta" [9] ή το "metafor" [10] χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως, αλλά όλα αυτά έχουν έναν κοινό περιορισμό: δεν παρέχουν τα απαιτούμενα βήματα για την εκτέλεση μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης (όπως για παράδειγμα την εφαρμογή του ελέγχου ισορροπίας Hardy-Weinberg και την εφαρμογή

γενετικών μοντέλων). Φυσικά, δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν επισωρευτικές και ανάστροφες επισωρευτικές μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης.

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζουμε την διαδικτυακή εφαρμογή CUMAGAS για την εκτέλεση επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης μελετών γενετικής συσχέτισης σε φιλικό για τον χρήστη περιβάλλον. Για τη χρήση της διαδικτυακής εφαρμογής δεν απαιτούνται προηγμένες στατιστικές γνώσεις.

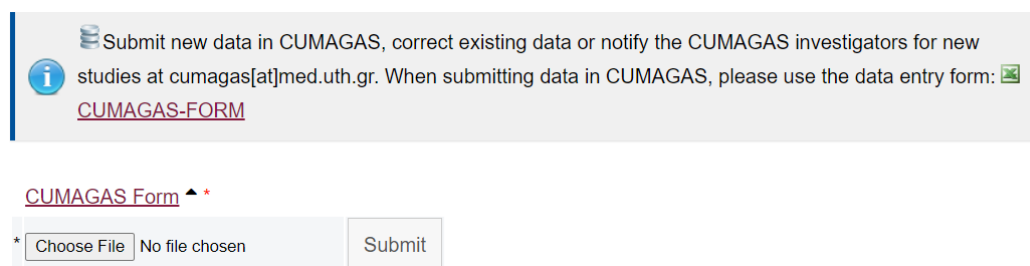
Κεφάλαιο 2 Υλοποίηση

Η υλοποίηση της διαδικτυακής εφαρμογής (web application) έγινε με χρήση του ASP.NET Framework της Microsoft® [4] το οποίο επιτρέπει την δημιουργία διαδικτυακών εφαρμογών. Η χρήση του ASP.NET Framework γίνεται με γλώσσες προγραμματισμού όπως η Visual Basic, C# (C sharp) και F# (F sharp). Η γλώσσα προγραμματισμού που χρησιμοποιήθηκε για την συγκεκριμένη εφαρμογή είναι η Visual Basic. Τα δεδομένα που αναλύονται αποθηκεύονται σε μία βάση δεδομένων Microsoft® SQL Server 2017 (<https://www.microsoft.com/en-us/sql-server/sql-server-2017>). Όλοι οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με τον προγραμματισμό SQL (structured query language) συναρτήσεων [5]. Η γλώσσα προγραμματισμού που χρησιμοποιήθηκε για τις SQL συναρτήσεις είναι η T-SQL [5], επέκταση της SQL από την Microsoft® και τη Sybase, και η R [6]. Η γλώσσα προγραμματισμού R που περιλαμβάνεται στον Microsoft® SQL Server 2017 δίνει τη δυνατότητα εκτέλεσης σεναρίων R (R scripts) σε σχεσιακά δεδομένα. Η R χρησιμοποιήθηκε για την υποστήριξη της εφαρμογής στη λειτουργικότητά της και όχι για την αναπαραγωγή της πλήρους λειτουργικότητάς της.

Η εφαρμογή έχει τη δυνατότητα της συνεχούς ενημέρωσης, επομένως την καθιστά ένα δυναμικό σύστημα. Οι ερευνητές μπορούν να αποστείλουν τα δεδομένα τους, με πληροφορίες από τις δημοσιευμένες και αδημοσίευτες μελέτες τους, συμπληρώνοντας μια

προκαθορισμένη φόρμα εισαγωγής δεδομένων (CUMAGAS-FORM) δημιουργημένη σε Microsoft® Excel και διαθέσιμη στην διεύθυνση <https://biomath.med.uth.gr/el/cumagas-upload-studies/members>). Στέλνοντας την φόρμα μέσω ηλεκτρονικού μηνύματος στους ερευνητές της εφαρμογής (cumagas@med.uth.gr) ή ανεβάζοντας την φόρμα στην διεύθυνση <https://biomath.med.uth.gr/el/cumagas-upload-studies/members> (Εικόνα 1) οι συγγραφείς μπορούν να κάνουν αλλαγές σε προηγούμενα αποθηκευμένα δεδομένα ή να αναφέρουν δεδομένα μελετών που έλειπαν.

Εικόνα 1: Ανέβασμα του Microsoft® Excel αρχείου στον διακομιστή



Τα δεδομένα που αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων περιλαμβάνουν: τον κύριο συγγραφέα του άρθρου, το έτος δημοσίευσης του άρθρου, το μοναδικό id του άρθρου στο pubmed (PMID), το υπό μελέτη γονίδιο και πολυμορφισμό, την ασθένεια, την κατανομή του γονότυπου καθώς και τους συγχυτικούς παράγοντες (covariates και sub-covariates).

Η εφαρμογή παράγει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

2.1 Έλεγχος ισορροπίας Hardy-Weinberg (HWE)

Ο έλεγχος ισορροπίας Hardy-Weinberg (HWE) παρέχει μία ένδειξη για την ποιότητα στο σχεδιασμό και την διεξαγωγή μίας μελέτης γενετικής συσχέτισης. Αποκλίσεις από την ισορροπία Hardy-Weinberg μπορούν να προκύψουν λόγω πληθυσμιακής διαστρωμάτωσης, σφαλμάτων γονότυπου ή σφάλματος επιλογής μαρτύρων [11]. Προκειμένου να εντοπιστούν μελέτες χαμηλής ποιότητας, υλοποιήθηκαν T-SQL συναρτήσεις [5] για τον

υπολογισμό μιας τιμής p (p -value) για κάθε μελέτη στον πληθυσμό ελέγχου (μαρτύρων). Εάν η p τιμή είναι μικρότερη από 0.05, οι γονότυποι του πληθυσμού ελέγχου ενδέχεται να μην βρίσκονται σε ισορροπία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού της μελέτης από την διαδικασία της επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης.

2.2 Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

Το σφάλμα δημοσίευσης μπορεί να προκύψει από το γεγονός ότι δημοσιεύονται περισσότερο μελέτες που καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ μελέτες που παρουσιάζουν μην στατιστικά σημαντικά ευρήματα παραμένουν αδημοσίευτες. Για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης, για κάθε έτος δημοσίευσης, η εφαρμογή δημιουργεί διαγράμματα χοάνης (funnel plots) και υπολογίζει την τιμή p του Egger για κάθε γενετικό μοντέλο [16].

Τα διαγράμματα χοάνης (funnel plots) παράγονται με την χρήση του R πακέτου “metafor” [10] και η τιμή P του Egger υπολογίζεται με την χρήση T-SQL συναρτήσεων [5].

2.3 Γενετικά Μοντέλα (genetic models)

Οι τρεις πιθανοί γονότυποι προσδιορίζονται από δύο αλληλόμορφα, το μεταλλαγμένο (mt) και το φυσιολογικό (wt). Διαφορετικοί συνδυασμοί (mtmt, mtwt, wtwt) παράγουν διαφορετικά γενετικά μοντέλα. Αν και μία μελέτη γενετικής συσχέτισης μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο γενετικό μοντέλο βασισμένο σε βιολογικούς παραμέτρους, στις περισσότερες των περιπτώσεων εξετάζονται πολλά μοντέλα ταυτόχρονα. Η εφαρμογή χρησιμοποιεί διάφορες μεθόδους για τη εκτέλεση της επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης, συμπεριλαμβάνοντας i) το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων (allele contrast, mt έναντι wt) ii) το προσθετικό

μοντέλο (additive, mt/mt έναντι wt/wt) iii) το επικρατές μοντέλο (dominant, mt/mt + mt/wt έναντι wt/wt) iv) το υπολειπόμενο μοντέλο (recessive, mt/mt έναντι mt/wt + wt/wt) και v) το μοντέλο συγκυριαρχίας (co-dominant, mt/wt έναντι mt/mt + wt/wt) [16].

2.4 Ετερογένεια (heterogeneity)

Η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών γενετικής συσχέτισης εκτιμάται από τρεις στατιστικούς δείκτες: Το στατιστικό Q του Cochran [12], το τ^2 των DerSimonian/Laird [14] και το I^2 των Higgins/Thompson [15].

Στατιστικό Cochran's Q: Το στατιστικό Cochran's Q ακολουθεί την χ^2 κατανομή και ελέγχει στα αποτελέσματα αν είναι συμβατές με την τύχη οι παρατηρούμενες διαφορές [12]. Ο δείκτης Q του Cochran θεωρείται η πιο δημοφιλής μέθοδος εκτίμησης της ετερογένειας στις μετα-αναλύσεις [11] μια και χρησιμοποιείται πιο συχνά σε σχέση με άλλες μεθόδους.

τ^2 των DerSimonian/Laird: Ο δείκτης αυτός υπολογίζει την μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών. Η τιμή του τ^2 υπολογίζεται απευθείας από το Q του Cochran και είναι μη αρνητική ($\tau^2 \geq 0$) [14].

I^2 των Higgins/Thompson: Η ποσοτικοποίηση της ετερογένειας γίνεται με τον υπολογισμό της τιμής I^2 η οποία βασίζεται στην δοκιμασία Q. Ο δείκτης αυτός μετρά το ποσοστό της διακύμανσης των μεγεθών του αποτελέσματος που μπορούν να αποδοθούν σε πραγματική ετερογένεια παρά σε τύχη. Η τιμή I^2 κανονικοποιείται σε μία τιμή μεταξύ 0% και 100%. Όσο μεγαλύτερη η τιμή του I^2 τόσο μεγαλύτερος και ο βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών γενετικής συσχέτισης [15].

Και οι τρεις δείκτες υπολογίζονται με χρήση T-SQL συναρτήσεων [5].

2.5 Επισσωρευτική και ανάστροφη επισσωρευτική μετα-ανάλυση

Στην επισσωρευτική μετα-ανάλυση οι μελέτες ομαδοποιούνται χρονολογικά και κάθε φορά που προστίθεται μία νέα μελέτη υπολογίζεται ένα νέο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα με ακόμη πιο έγκυρο και ακριβή τρόπο [1][2]. Η ανάστροφη επισσωρευτική μετα-ανάλυση βασίζεται στην επισσωρευτική μετα-ανάλυση αξιολογώντας τη σχετική μεταβολή (relative change) που προκαλείται από τη συμπερίληψη μιας νέας μελέτης [1][2].

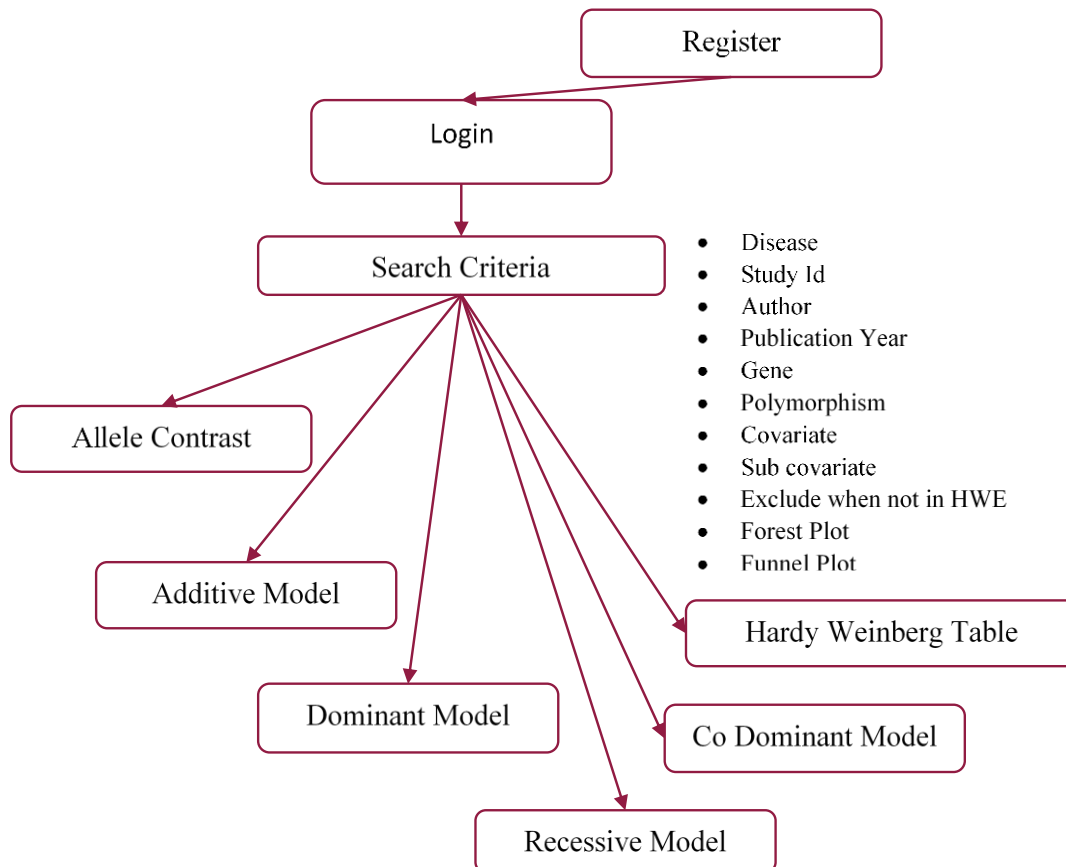
Η επισσωρευτική και ανάστροφη επισσωρευτική μετα-ανάλυση υλοποιήθηκαν με χρήση T-SQL συναρτήσεων [5].

Κεφάλαιο 3 Διαδικτυακή εφαρμογή

3.1 Περιγραφή εφαρμογής

Στην **Εικόνα 2** παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της διαδικτυακής εφαρμογής.

Εικόνα 2: Διάγραμμα ροής της διαδικτυακής εφαρμογής



Αρχικά ο ερευνητής (εφεξής χρήστης) θα πρέπει να εγγραφεί στην ιστοσελίδα όπου λειτουργεί η διαδικτυακή εφαρμογή, στην διεύθυνση <https://biomath.med.uth.gr>. Η διαδικασία της εγγραφής ξεκινάει πατώντας στο μενού **Δημιουργία λογαριασμού**, στο πάνω μέρος της ιστοσελίδας. Η εγγραφή ξεκινάει και με απευθείας πληκτρολόγηση του συνδέσμου <https://biomath.med.uth.gr/el/δημιουργία-λογαριασμού> στην διεύθυνση του εκάστοτε φυλλομετρητή. Στην φόρμα που θα εμφανιστεί (**Εικόνα 3**) θα πρέπει να

συμπληρωθούν τα ακόλουθα στοιχεία: το όνομα χρήστη, ο κωδικός πρόσβασης και η επιβεβαίωση του κωδικού, η διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, μία ερώτηση ασφαλείας και η απάντηση στην ερώτηση. Η εγγραφή ολοκληρώνεται με την αποδοχή της πολιτικής απορρήτου (επιλογή **Ναι** στο πεδίο **Έχω διαβάσει και συμφωνώ με την Πολιτική Απορρήτου**) και το πάτημα του κουμπιού **Δημιουργία λογαριασμού**.

Εικόνα 3: Φόρμα δημιουργίας λογαριασμού.

Δημιουργία Λογαριασμού

- Τα **Πεδία** με αστερίσκο (*) είναι απαιτούμενα
- Το **Όνομα Χρήστη** και ο **Κωδικός Πρόσβασης** πρέπει να έχουν μήκος τουλάχιστον 5 χαρακτήρες
- Η **Διεύθυνση EMail** πρέπει να είναι μία έγκυρη διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου
- Θα πρέπει να αποδεχτείτε την **Πολιτική Απορρήτου**

Όνομα Χρήστη *

Κωδικός Πρόσβασης *

Επιβεβαίωση Κωδικού *

Διεύθυνση E-Mail *




Ερώτηση Ασφαλείας *

Απάντηση Ασφαλείας *

Έχω διαβάσει και συμφωνώ με την Πολιτική Απορρήτου *

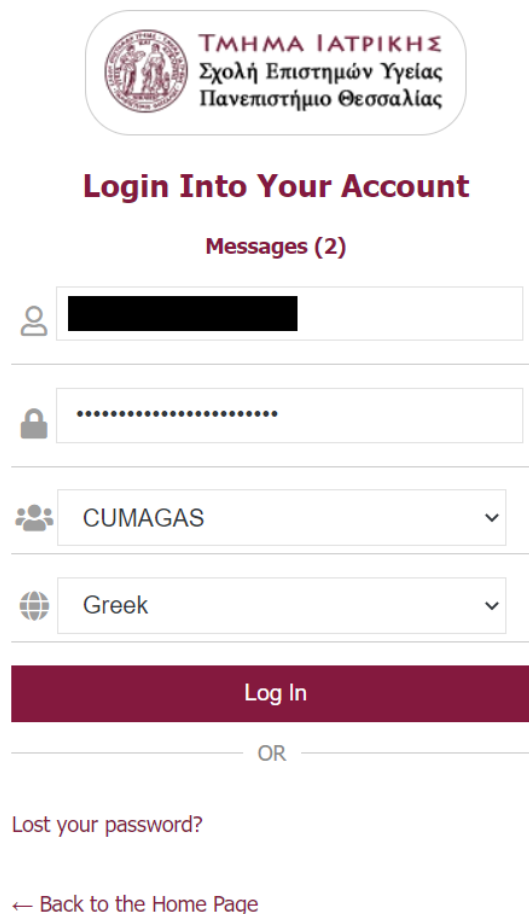
▼

Μετά την επιτυχή εγγραφή η πρόσβαση στην εφαρμογή επιτυγχάνεται με χρήση της φόρμας σύνδεσης (**Εικόνα 4**). Η φόρμα σύνδεσης εμφανίζεται με το πάτημα του συνδέσμου **Login** στο πάνω μέρος της ιστοσελίδας <https://biomath.med.uth.gr> ή με απευθείας εισαγωγή της διεύθυνσης <https://biomath.med.uth.gr/login.aspx> στην διεύθυνση του φυλλομετρητή. Αρχικά θα πρέπει να εισαχθεί το όνομα χρήστη που εισάχθηκε κατά την

διαδικασία της εγγραφής. Αμέσως μετά την εισαγωγή του ονόματος χρήστη , εμφανίζεται στο πεδίο  ο πρώτος ρόλος από μία λίστα ρόλων στους οποίους ανήκει ο χρήστης. Στην συνέχεια εισάγεται ο κωδικός πρόσβασης  και αφού επιλεγεί ο ρόλος **CUMAGAS** γίνεται επιτυχής σύνδεση στην εφαρμογή.

Η εγγραφή και χρήση της εφαρμογής είναι ελεύθερη.


Εικόνα 4: Φόρμα σύνδεσης στην εφαρμογή






ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



Login Into Your Account

Messages (2)





 CUMAGAS 

 Greek 

Log In

OR

[Lost your password?](#)

[← Back to the Home Page](#)

Μετά την επιτυχή σύνδεση ο χρήστης ανακατευθύνεται αυτόματα στην φόρμα **Find – Compute** (Εικόνα 5), η οποία εμφανίζεται και με το πάτημα του αριστερού μενού **Find – Compute**. Μέσω της φόρμας αυτής μπορεί να γίνει αναζήτηση μελετών γενετικής συσχέτισης που έχουν καταχωρηθεί προηγουμένως στην βάση δεδομένων, βάση των κριτηρίων αναζήτησης, και να εκτελεστεί έτσι επισωρευτική και ανάστροφη

επισωρευτική μετα-ανάλυση επιλέγοντας ένα από πέντε γενετικά μοντέλα. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα ελέγχου απόκλισης ή μη των μελετών αυτών από την ισορροπία **Hardy-Weinberg**. Ο έλεγχος που χρησιμοποιήθηκε είναι ο χ^2 .

Εικόνα 5: Φόρμα Find - Compute

Find Compute

(Cumulative and Recursive Cumulative Meta Analysis of Genetic Association Studies)

Disease

DVT

Author

(ALL)

Publication Year

2022

Gene

(ALL)

Polymorphism

(ALL)

Covariate

(ALL)

Subcovariate

(ALL)

Options

P-value Threshold

0.050

Exclude when not in Hardy-Weinberg

No

Plots

Forest Plot

No

Funnel Plot

No

Allele Contrast
(mt VS wt)

Additive Model
(mt/mt VS wt/wt)

Dominant Model
(mt/mt+mt/wt VS wt/wt)

Recessive Model
(mt/mt VS mt/wt+wt/wt)

Co Dominant Model
(mt/wt VS mt/mt+wt/wt)

Hardy-Weinberg table

Στην φόρμα **Find – Compute (Εικόνα 5)** μπορούν να εισαχθούν τα ακόλουθα κριτήρια αναζήτησης:

1. Το υπό μελέτη νόσημα
2. Ο πρώτος συγγραφέας της μελέτης (άρθρου)
3. Το έτος αναζήτησης

Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί πως η αναζήτηση στις καταχωρημένες μελέτες γενετικής συσχέτισης θα γίνει από το παλαιότερο έτος δημοσίευσης (παλαιότερο άρθρο) μέχρι και το έτος δημοσίευσης που εισάχθηκε στα κριτήρια αναζήτησης. Αν δεν εισαχθεί κάποιο έτος γίνεται αυτόματα χρήση του τρέχοντος έτους. Για παράδειγμα, αν έχει εισαχθεί το έτος 2012 η αναζήτηση θα γίνει από το έτος 1999 (παλιότερο καταχωρημένο άρθρο) μέχρι και το 2012.

4. Το υπό μελέτη γονίδιο
5. Ο υπό μελέτη πολυμορφισμός του γονιδίου
6. Η συμμεταβλητή (covariance)
7. Η υπο-συμμεταβλητή (sub-covariance)

Στις επιπλέον επιλογές αναζήτησης υπάρχει η δυνατότητα ορισμού του επιπέδου σημαντικότητας για τους διάφορους υπολογισμούς π. χ. για τον υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης, το οποίο αυτή τη στιγμή είναι ορισμένο στο 0.05 (5%) και της αφαίρεσης ή όχι από την αναζήτηση μελετών γενετικής συσχέτισης που οι συχνότητες των γονότυπων του πληθυσμού δεν βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg (μελέτες χαμηλής ποιότητας). Τέλος ο χρήστης μπορεί να επιλέξει αν θα εμφανίζονται τα διαγράμματα Forest Plot και Funnel Plot σε κάθε βήμα πληροφόρησης (έτος) της επισσωρευτικής μετα-ανάλυσης.

Μόλις γίνει εισαγωγή των κριτηρίων αναζήτησης η επισωρευτική και ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση εκτελείται με το πάτημα ενός από τα παρακάτω κουμπιά (γενετικά μοντέλα)

1. Μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων (mt VS wt)
2. Προσθετικό μοντέλο (mt/mt VS wt/wt)
3. Επικρατές μοντέλο (mt/mt+mt/ VS VS wt/wt)
4. Υπολοιπόμενο μοντέλο (mt/mt VS mt/wt+wt/wt)
5. Συνεπικρατές μοντέλο (mt/mt VS mt/mt+wt/wt)

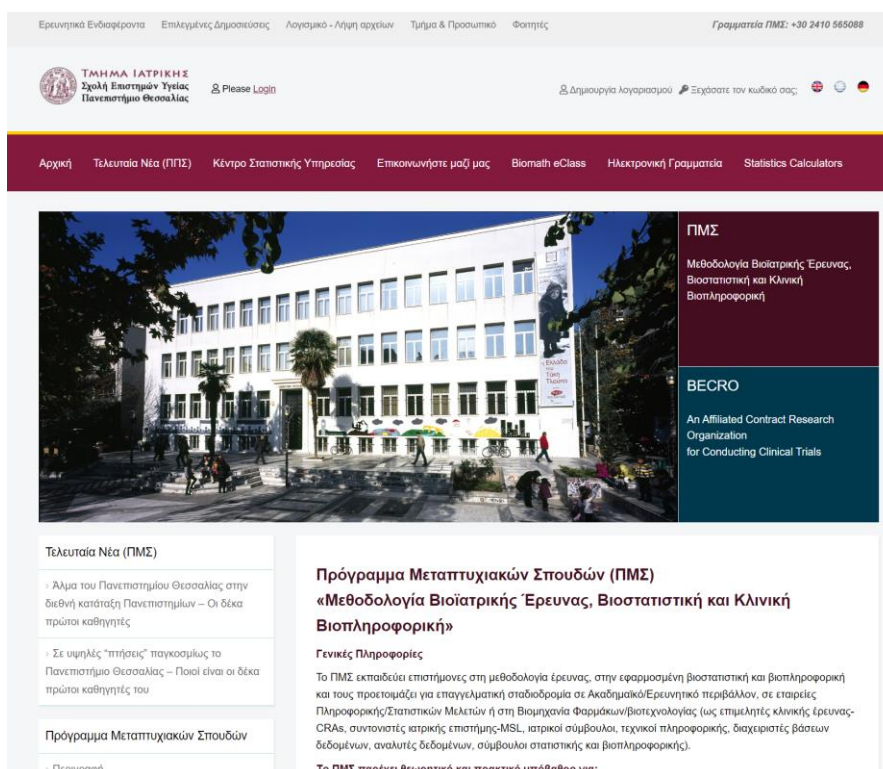
Ο έλεγχος ισορροπίας Hardy-Weinberg των μελετών γενετικής συσχέτισης γίνεται από το κουμπί **Πίνακας Hardy-Weinberg**.

3.2 Σενάριο εκτέλεσης της εφαρμογής

Παρακάτω περιγράφεται ένα σενάριο εκτέλεσης της επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης για το προσθετικό γενετικό μοντέλο.

Ο χρήστης πληκτρολογεί την διεύθυνση <https://biomath.med.uth.gr> στην διεύθυνση του φυλλομετρητή του, οπότε εμφανίζεται η σελίδα της εικόνας **Εικόνα 6**.

Εικόνα 6: Ιστοσελίδα όπου λειτουργεί η διαδικτυακή εφαρμογή.



Στην συνέχεια δημιουργεί έναν λογαριασμό πατώντας στο πάνω μέρος της σελίδας **Δημιουργία λογαριασμού**, οπότε εμφανίζεται η επόμενη εικόνα.

Δημιουργία Λογαριασμού



- Τα **Πεδία** με αστερίσκο (*) είναι απαιτούμενα
- Το **Όνομα Χρήστη** και ο **Κωδικός Πρόσβασης** πρέπει να έχουν μήκος τουλάχιστον 5 χαρακτήρες
- Η **Διεύθυνση EMail** πρέπει να είναι μία έγκυρη διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου
- Θα πρέπει να αποδεχτείτε την **Πολιτική Απορρήτου**

Όνομα Χρήστη *

Κωδικός Πρόσβασης *

Επιβεβαίωση Κωδικού *

Διεύθυνση E-Mail *

Ερώτηση Ασφαλείας *

Απάντηση Ασφαλείας *

Έχω διαβάσει και συμφωνώ με την [Πολιτική Απορρήτου](#) *

Nai



Δημιουργία Λογαριασμού

Αφού εισάγει τα απαραίτητα στοιχεία πατάει το κουμπί **Δημιουργία Λογαριασμού**.

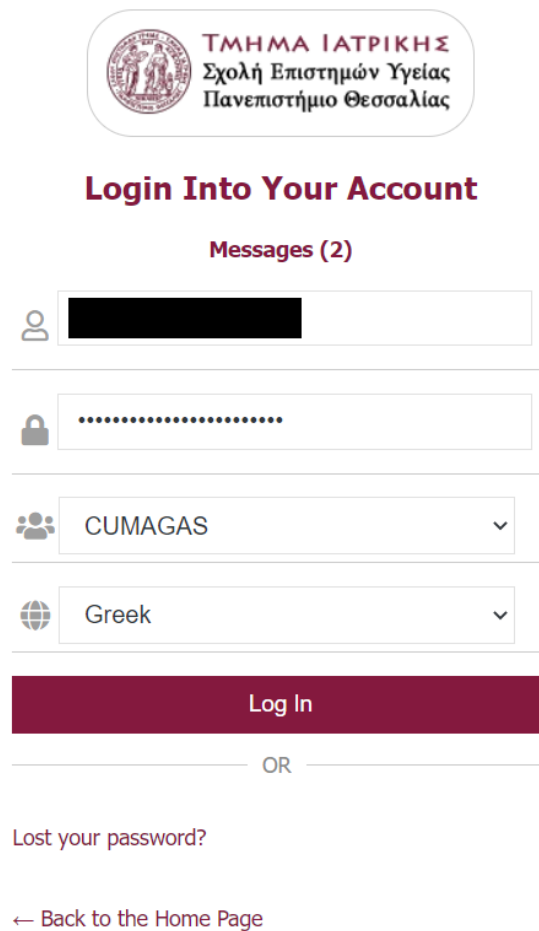
Αν δεν παρουσιαστεί κάποιο πρόβλημα εμφανίζεται το παρακάτω μήνυμα.



The Account was created successfully

Στην συνέχεια, η σύνδεση στην εφαρμογή γίνεται με το πάτημα του συνδέσμου **Login** στο πάνω μέρος της ιστοσελίδας, οπότε εμφανίζεται η φόρμα σύνδεσης (**Εικόνα 7**). Αφού εισαχθεί το όνομα χρήστη και ο κωδικός πρόσβασης που δόθηκαν κατά την διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού, επιλεγεί ο ρόλος CUMAGAS και πατηθεί του κουμπί **Log In** θα γίνει η σύνδεση στην εφαρμογή.


Εικόνα 7: Σύνδεση στην εφαρμογή.





ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας


Login Into Your Account

Messages (2)

 [Redacted Username]

 [Redacted Password]

 CUMAGAS

 Greek

Log In

OR

[Lost your password?](#)

[← Back to the Home Page](#)

Μετά την σύνδεση γίνεται αυτόματα ανακατεύθυνση στην σελίδα όπου λειτουργεί η φόρμα **Find – Compute**. Στην φόρμα αυτή εισάγονται τα κριτήρια αναζήτησης για τις μελέτες γενετικής συσχέτισης που θα συμπεριληφθούν στην επισωρευτική και ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση όπως φαίνεται στην **Εικόνα 8**.

Εικόνα 8: Εισαγωγή κριτηρίων αναζήτησης.

Find Compute

(Cumulative and Recursive Cumulative Meta Analysis of Genetic Association Studies)

Νόσημα

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) ▼

Συγγραφέας

(Όλοι) ▼

Έτος δημοσίευσης

2022

Γονίδιο

TNF ▼

Πολυμορφισμός

(-308 G>A) rs1800629 ▼

Συμμεταβλητή

(Όλες) ▼

Υπο-Συμμεταβλητή

(Όλες) ▼

Επιλογές

Κατώφλι P-value

0.050 ▼

Exclude when not in Hardy-Weinberg

Όχι ▼

Γραφήματα

Forest Plot

Ναι ▼

Funnel Plot

Ναι ▼

Για την εκτέλεση της επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυση για το προσθετικό γενετικό μοντέλο θα πρέπει να πατηθεί το κουμπί **Προσθετικό μοντέλο (mt/mt VS wt/wt)**

Προσθετικό μοντέλο
(mt/mt VS wt/wt)

Με την ολοκλήρωση της εκτέλεσης της επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης εμφανίζονται τα παρακάτω αποτελέσματα:

1. Το όνομα του μοντέλου που εφαρμόστηκε και ένας πίνακας με τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην επισωρευτική και ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση. Για κάθε μελέτη εμφανίζονται οι εξής πληροφορίες: το όνομα του πρώτου συγγραφέα της μελέτης (άρθρου) και το έτος δημοσίευσης, το γονίδιο που μελετήθηκε, ο πολυμορφισμός, η συμμεταβλητή (covariate) και η υπο-συμμεταβλητή (sub-covariate). Κάτω από κάθε μελέτη εμφανίζεται το **Odds ratio (OR)** με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης καθώς το **p-value** από τον έλεγχο ισορροπίας **Hardy-Weinberg (HWE p-value)**. Το **OR** εμφανίζεται πράσινο αν είναι στατιστικά σημαντικό και κόκκινο αν δεν είναι. Το **HWE p-value** εμφανίζεται πράσινο αν οι συχνότητες των γονότυπων του υπό μελέτη πληθυσμού της μελέτης βρίσκονται σε ισορροπία και κόκκινο αν δεν βρίσκονται (**Εικόνα 9**). Στο τέλος του πίνακα των μελετών εμφανίζονται τα κουμπιά **Show Studies Characteristics** με το πάτημα του οποίου εμφανίζονται επιπλέον πληροφορίες των μελετών γενετικής συσχέτισης σε αναδυόμενο παράθυρο (**Εικόνα 10**) και **Export results** βάση του οποίου είναι δυνατή η εξαγωγή των μελετών σε Microsoft® Excel αρχείο. Στο Microsoft® Excel αρχείο στην καρτέλα **Export** εμφανίζονται όλα τα δεδομένα των

μελετών γενετικής συσχέτισης ενώ στις καρτέλες «έτος» εμφανίζονται τα αποτελέσματα της επισωρευτικής μετα-ανάλυσης (Εικόνα 11).

Εικόνα 9: Μελέτες γενετικής συσχέτισης που συμπεριλήφθηκαν στην επισωρευτική και ανάστροφη επισωρευτική μετα-ανάλυση βάση των κριτηρίων αναζήτησης.

Additive Model									
Studies									
Study	Gene	Polymorphism	Covariate	Subcovariate	Cases (mm/wm/ww)	Controls (mm/wm/ww)	Cases (mt/total)	Controls (mt/total)	
1. Demeter, 1997	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	0/8/65	2/34/81	/	/	
OR: 0.3092 - 95%-CI: [0.0137, 6.9741]									
HWE-p value: 0.4607									
2. Wihlborg, 1999	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	1/19/26	0/14/37	/	/	
OR: 2.8846 - 95%-CI: [0.0933, 89.1984]									
HWE-p value: 0.2559									
3. Bogunia-Kubik, 2005	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	0/19/42	3/45/132	/	/	
OR: 0.5176 - 95%-CI: [0.0254, 10.5421]									
HWE-p value: 0.7073									
4. Au, 2006	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	East Asians/Not/Not	0/14/78	0/316/1497	/	/	
OR: 19.0764 - 95%-CI: [0.376, 967.792]									
HWE-p value: 0									
5. Wang, 2006	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Mixed	1/34/113	18/217/712	/	/	
OR: 0.35 - 95%-CI: [0.0463, 2.6479]									
HWE-p value: 0.757									
6. Ennas, 2008	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Whites/Yes	0/5/35	0/13/100	/	/	
OR: 2.831 - 95%-CI: [0.0551, 145.367]									
HWE-p value: 0.5165									
7. Jevtovic-Stoimenov, 2008	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	24/29/2	10/6/1	/	/	
OR: 1.2 - 95%-CI: [0.0974, 14.7851]									
HWE-p value: 0.9368									
8. Lech-Maranda, 2012	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Caucasians/Yes	8/67/213	3/53/136	/	/	
OR: 1.7027 - 95%-CI: [0.4439, 6.5302]									
HWE-p value: 0.395									
9. Ovsepyan, 2017	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Russians/Yes	9/53/172	3/56/257	/	/	
OR: 4.4826 - 95%-CI: [1.1964, 16.7945]									
HWE-p value: 0.9791									
Show Studies Characteristics									
Export results									

Εικόνα 10: Επιπλέον χαρακτηριστικά των μελετών γενετικών συσχέτισης. Τα επιπλέον χαρακτηριστικά εμφανίζονται στα **Study characteristics** και **Polymorphism characteristics**.

Study Characteristics						×
Year	Author	Gene	Polymorphism	Covariate	Subcovariate	
1997	Demeter	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
1999	Wihlborg	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2000	Mainou-Fowler	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity	Whites	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2005	Bogunia-Kubik	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2006	Au	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	East Asians/Not/Not	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2006	Wang	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Mixed	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2008	Ennas	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Whites/Yes	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2008	Jevtovic-Stoimenov	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	Yes/Whites	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2012	Lech-Maranda	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Caucasians/Yes	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2017	Jevtovic-Stoimenov	TNF	(-308 G>A) rs1800629	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium/Ethnicity	N/A/Caucasians	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						
2017	Ovsepian	TNF	(-308 G>A) rs1800629	Ethnicity/HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Russians/Yes	
Study characteristics						
Polymorphism characteristics						

Close

Εικόνα 11: Εξαγωγή αποτελεσμάτων σε Excel.

	year	author	gene	polymorph	covariate	subcovari	cases mm	cases wm	cases vv	controls m	controls w	controls mt	cases tota	controls m	controls tc	OR	95% LL	95% UL	HWE, chi si	HWE, p value
1	1997	Demeter	TNF	(-308 G>A)	HWE - Har Yes/White		0	8	65	2	34	81				0.30916	0.013705	6.974108	0.544295	0.4607
2	1999	Wihlborg	TNF	(-308 G>A)	HWE - Har Yes/White		1	19	26	0	14	37				2.884615	0.093286	89.1984	1.290806	0.2559
3	2005	Bogunia-K	TNF	(-308 G>A)	HWE - Har Yes/White		0	19	42	3	45	132				0.517647	0.025418	10.54211	0.140959	0.7073
4	2006	Au	TNF	(-308 G>A)	Ethnicity/I East Asian		0	14	78	0	316	1497				19.07643	0.376021	967.7923	16.52403	0
5	2006	Wang	TNF	(-308 G>A)	HWE - Har Yes/Mixed		1	34	113	18	217	712				0.350049	0.046275	2.647946	0.095765	0.757
6	2008	Ennas	TNF	(-308 G>A)	Ethnicity/I Whites/Ye		0	5	35	0	13	100				2.830986	0.055133	145.3667	0.420926	0.5165
7	2008	Jevtovic-SI	TNF	(-308 G>A)	HWE - Har Yes/White		24	29	2	10	6	1				1.2	0.097395	14.78512	0.006287	0.9368
8	2012	Lech-Mara	TNF	(-308 G>A)	Ethnicity/I Caucasian		8	67	213	3	53	136				1.70266	0.443942	6.530248	0.723408	0.395
9	2017	Ossepyan	TNF	(-308 G>A)	Ethnicity/I Russians/Y		9	53	172	3	56	257				4.482558	1.196425	16.79447	0.000684	0.9791

Στην συνέχεια εμφανίζονται τα συνολικά αριθμητικά αποτελέσματα (**Εικόνα 12**) και τα γραφήματα (**Εικόνα 13**) της επισωρευτικής μετα-ανάλυσης. Σε κάθε χρονικό σημείο τα αποτελέσματα που εμφανίζονται είναι τα εξής:

1. Ο αριθμός των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση μέχρι εκείνο το χρονικό σημείο.
2. Το μέτρο επίδρασης (OR και 95% διάστημα εμπιστοσύνης) για το μοντέλο των σταθερών (fixed effect) και τυχαίων επιδράσεων (random effect).
3. Οι δείκτες τ^2 , I^2 και Q καθώς και το p-value για το έλεγχο της ετερογένειας. Αν η p τιμή (p-value) είναι μικρότερη από 0.10 υπάρχει ένδειξη για ύπαρξη ετερογένειας.
4. Η τιμή του Egger για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης. Μία τιμή μικρότερη από 0.05 αποτελεί ένδειξη για ύπαρξη του σφάλματος δημοσίευσης.

Εικόνα 12: Αποτελέσματα της επισωρευτικής μετα-ανάλυσης μέχρι και το έτος 2017. Από τον παρακάτω πίνακα γίνεται φανερό πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια

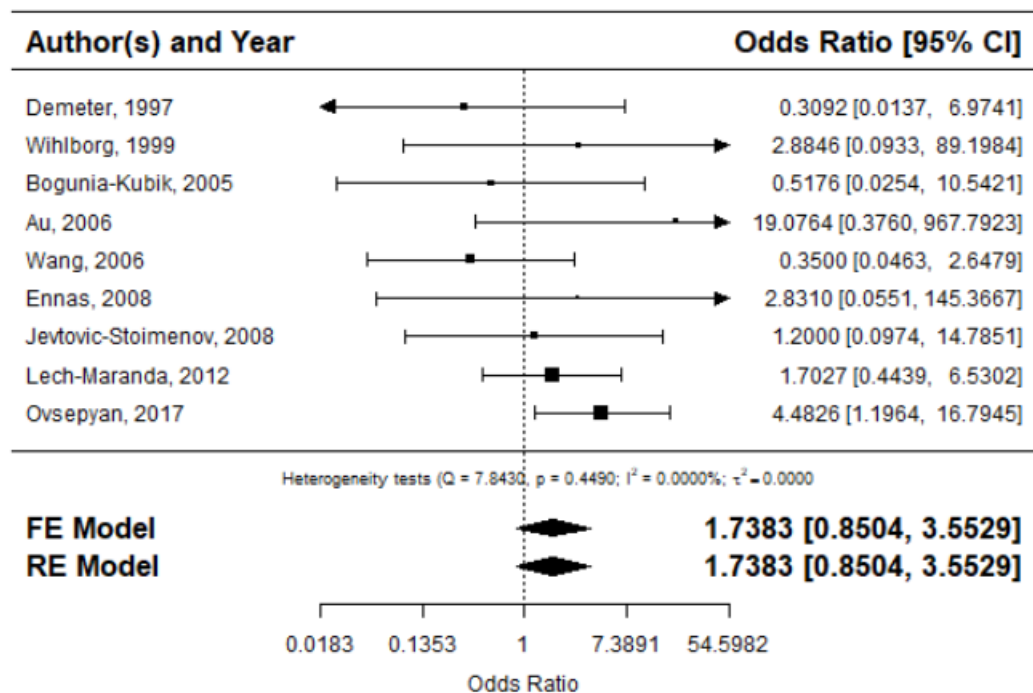
καθώς το **p-value** του Egger είναι μεγαλύτερο από 0.10. Το ίδιο συμπεραίνουμε και από τον δείκτη **I²** που είναι 0. Το συνολικό μέτρο επίδρασης τόσο του μοντέλου σταθερών όσο και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (**OR =1.7383, 95%CI: 0.8504, 3.5529**) δείχνει μη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού (1298 A/C) rs1801131 και της εμφάνισης χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (CLL). Τα δύο μοντέλα (Fixed και Random) ταυτίζονται καθώς δεν υπάρχει ετερογένεια.

Publication Year 2017

Number of studies	Association test results			Heterogeneity tests				Publication Bias
	Model	OR	95%-CI	τ^2	I ² (%)	Q	p-value	Egger's test
9	Fixed	1.7383	[0.8504, 3.5529]	0	0	7.843	0.449	0.6391
	Random	1.7383	[0.8504, 3.5529]					

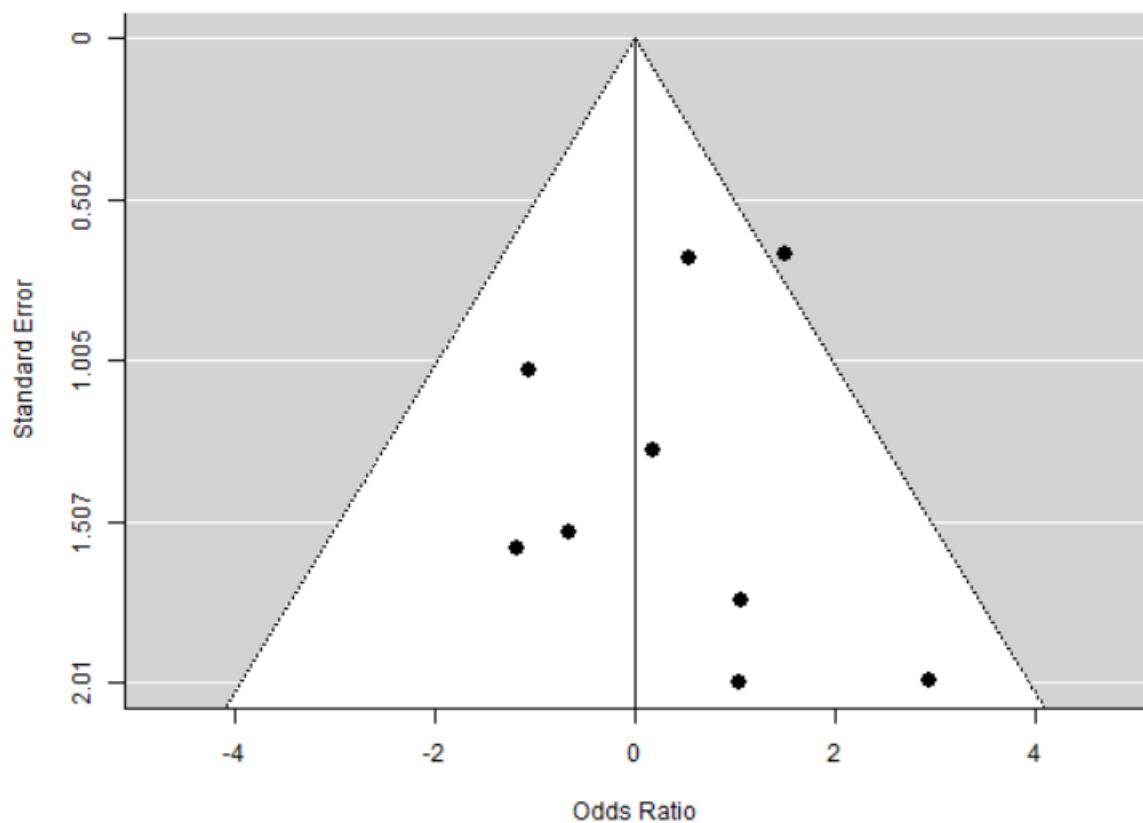
Εικόνα 13: Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης μέχρι και το έτος 2017. Αριστερά παρουσιάζονται το όνομα του πρώτου συγγραφέα του άρθρου και το έτος δημοσίευσης και δεξιά το **Odds Ratio** με το **95% διάστημα εμπιστοσύνης** της κάθε μελέτης. Επίσης παρουσιάζονται οι δείκτες ετερογένειας (**Q με το αντίστοιχο p-value, I^2 και τ^2**) και στο συνολικό μέτρο επίδρασης για το μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων.

Forest Plot



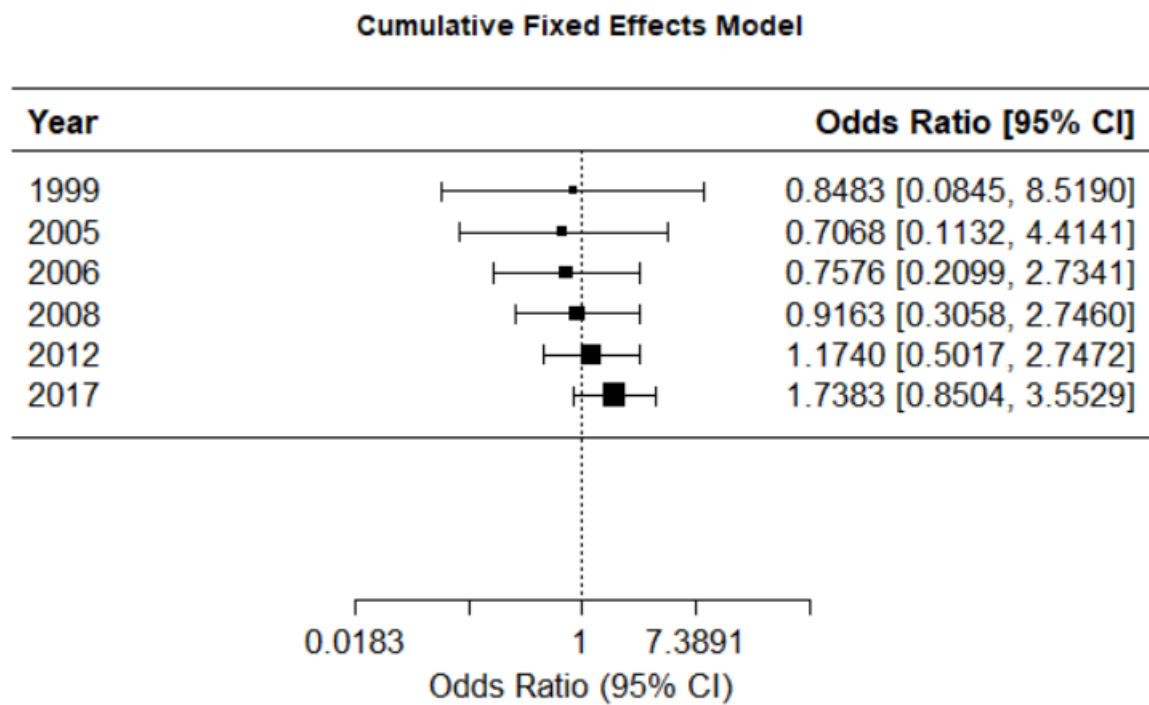
Εικόνα 14: Διάγραμμα χοάνης (Funnel plot) για την διερεύνηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Το παρακάτω διάγραμμα αποτελεί ένδειξη για την μη ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Αυτό φαίνεται κυρίως και από την τιμή 0.2896 του Egger που είναι μεγαλύτερη από 0.10.

Funnel Plot

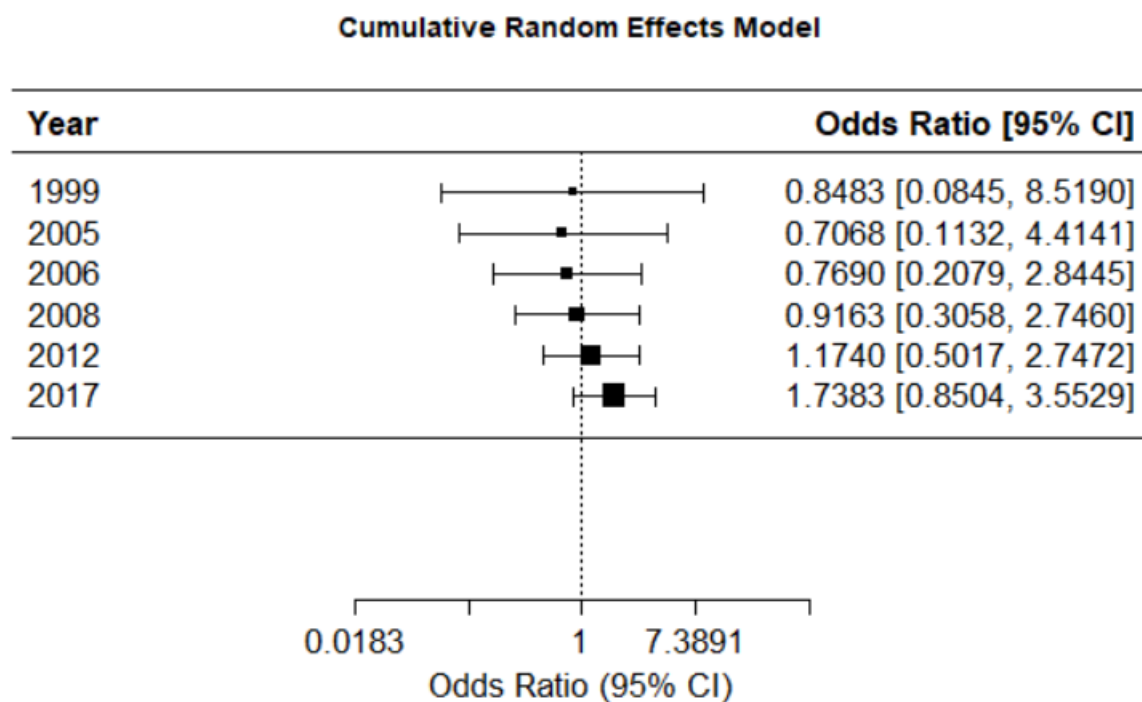


Στο τέλος της επισωρευτικής μετα-ανάλυσης εμφανίζονται και τα παρακάτω διαγράμματα

Εικόνα 15: Συσσωρευτικό μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

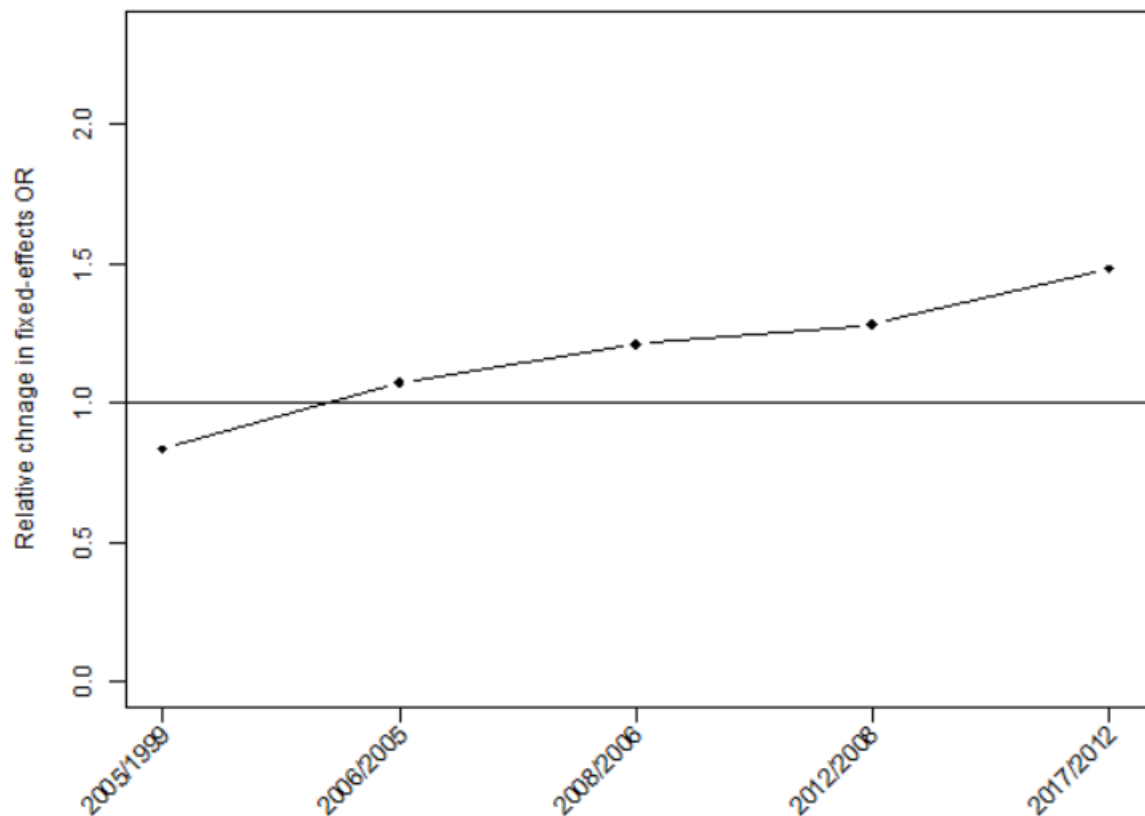


Εικόνα 16: Συσσωρευτικό μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

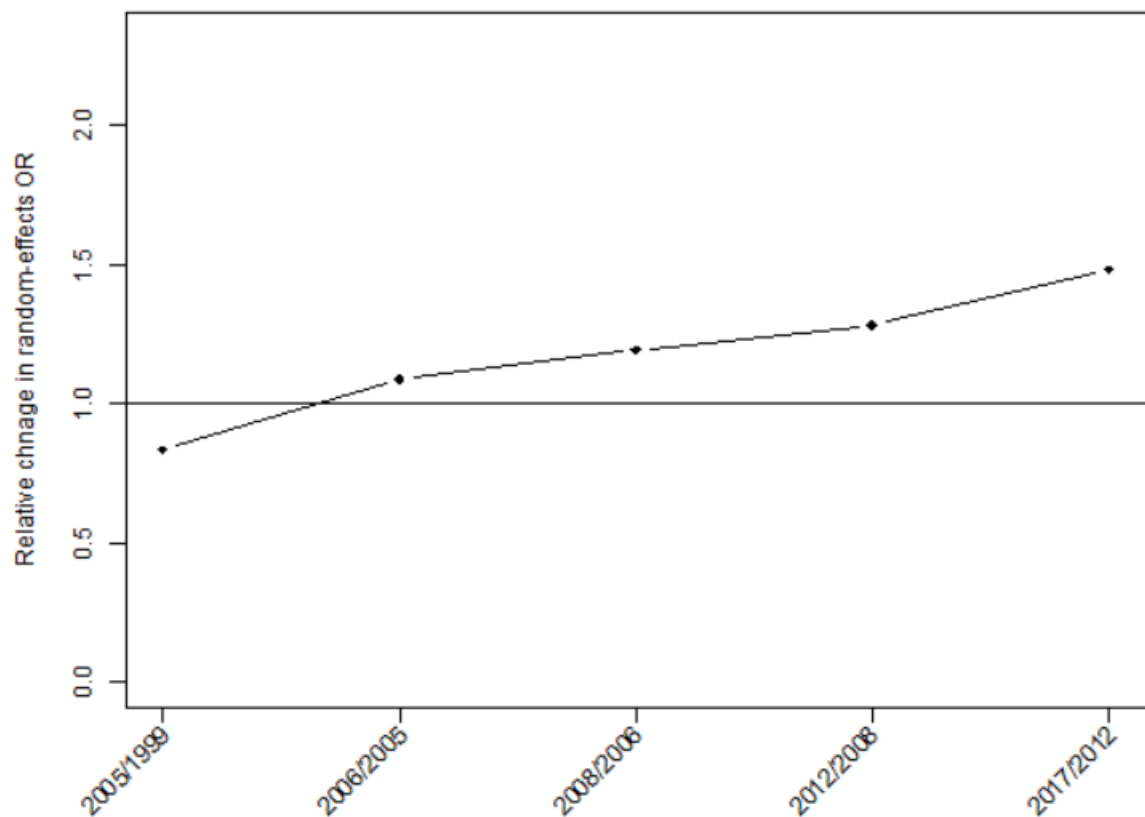


Στις εικόνες **Εικόνα 17** και **Εικόνα 18** παρουσιάζονται τα διαγράμματα της ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης για το μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων.

Εικόνα 17: Αποτέλεσμα ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης. Σχετική μεταβολή (relative change), σε κάθε βήμα πληροφόρησης (έτος), στο αθροισμένο OR του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (επισωρευτικό OR επόμενου έτους / επισωρευτικό OR τρέχοντος έτους)



Εικόνα 18: Αποτέλεσμα ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης. Σχετική μεταβολή (relative change), σε κάθε βήμα πληροφόρησης, στο αθροισμένο OR του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (επισωρευτικό OR επόμενου έτους / επισωρευτικό OR τρέχοντος έτους).



Με το κλείσιμο του φυλλομετρητή η αντίστοιχη συνεδρία (session) της εφαρμογής διαγράφεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να διαγράφονται και τα όποια αποτελέσματα.

3.3 Πίνακας Hardy Weinberg


Ο έλεγχος για την ισορροπία Hardy-Weinberg γίνεται με το κουμπί **Hardy-Weinberg** στην φόρμα **Find – Compute** (Εικόνα 5). Το αποτέλεσμα της εκτέλεσης φαίνεται στην Εικόνα 19, όπου στα δεδομένα προστίθεται και η στήλη HWE p.value.

Εικόνα 19: Έλεγχος ισορροπίας Hardy-Weinberg όπου στα δεδομένα προστίθεται η στήλη **HWE p.value**. Αν η τιμή **HWE p.value** είναι μεγαλύτερη από το 0.05 (πράσινος φόντος) οι

συχνότητες των γονότυπων της εκάστοτε μελέτη γενετικής συσχέτισης βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg, διαφορετικά αποκλίνουν από αυτή (κόκκινος φόντος).

Hardy-Weinberg table

No	Study	Gene	Polymorphism	Covariate	Subcovariate	Cases (mm/wm/ww)	Controls (mm/wm/ww)	HWE p.value
1	Nuckel, 2004	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	12/48/51	7/40/45	0.6423
2	Rudd, 2004	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	72/363/397	85/389/412	0.6217
3	Nuckel, 2004	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy- Weinberg Equilibrium	Yes	12/48/51	7/40/45	0.6423
4	Rudd, 2004	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy- Weinberg Equilibrium	Yes	72/363/397	85/389/412	0.6217
5	Lim, 2007	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy- Weinberg Equilibrium	Yes	12/66/66	81/393/461	0.8313
6	Lim, 2007	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Mixed	12/66/66	81/393/461	0.8313
7	Gra, 2008	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	6/38/39	14/82/81	0.2781
8	Gra, 2008	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy- Weinberg Equilibrium	Yes	6/38/39	14/82/81	0.2781

 Export results

Μέσω του κουμπιού **Export results** στο κάτω μέρος του Hardy-Weinberg πίνακα υπάρχει η δυνατότητα εξαγωγής του πίνακα σε Microsoft® Excel αρχείο (**Εικόνα 20**).

Εικόνα 20: Εξαγωγή πίνακα Hardy-Weinberg σε Excel

year	author	gene	polymorphism	covariate	subcovariate	cases mm	cases wm	cases ww	controls mm	controls wm	controls ww	HWE.p value
2004	Nuckel	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	12	48	51	7	40	45	0.6423
2004	Rudd	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	72	363	397	85	389	412	0.6217
2004	Nuckel	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Yes	12	48	51	7	40	45	0.6423
2004	Rudd	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Yes	72	363	397	85	389	412	0.6217
2007	Lim	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Yes	12	66	66	81	393	461	0.8313
2007	Lim	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Mixed	12	66	66	81	393	461	0.8313
2008	Gra	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	Ethnicity	Whites	6	38	39	14	82	81	0.2781
2008	Gra	MTHFR	(1298 A/C) rs1801131	HWE - Hardy-Weinberg Equilibrium	Yes	6	38	39	14	82	81	0.2781

3.4 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάστηκε η διαδικτυακή εφαρμογή CUMAGAS, μία εύκολη και φιλική στην χρήση διαδικτυακή εφαρμογή για την εκτέλεση επισωρευτικής και ανάστροφης επισωρευτικής μετα-ανάλυσης.

Η λειτουργικότητα της εφαρμογής παρουσιάζεται και σε ήδη δημοσιευμένες επισωρευτικές μετα-αναλύσεις [17][18][19][20].

Αρκετά εμπορικά πακέτα όπως το IBM SPSS [7] ή το STATA [8] εκτελούν μετα-αναλύσεις. Κανένα όμως από αυτά δεν έχουν σχεδιαστεί αποκλειστικά να εκτελούν μετα-αναλύσεις μελετών γενετικής συσχέτισης, πόσο μάλλον επισωρευτικών και ανάστροφων επισωρευτικών μετα-αναλύσεων. Αυτό και μόνο καθιστά την εφαρμογή CUMAGAS ένα πολύτιμο εργαλείο για κάθε ερευνητή.

Ένα μειονέκτημα στην παρούσα έκδοση αποτελεί το γεγονός πως ο ερευνητής θα πρέπει να αποστέλλει σε αρχείο Microsoft® Excel τα νέα ή ανανεωμένα δεδομένα στους

ερευνητές της CUMAGAS. Σε νεότερη έκδοση θα δοθεί η δυνατότητα της αυτόματης εισαγωγής και ανανέωσης των δεδομένων του εκάστοτε ερευνητή.

Ο διακομιστής web (web server), ο Microsoft® SQL διακομιστής (Microsoft® SQL Server) και τα R πακέτα θα ενημερώνονται τακτικά με νεότερες εκδόσεις. Επίσης θα γίνεται ανανέωση του κώδικα της εφαρμογής όπου θα προστίθενται νέες δυνατότητες.

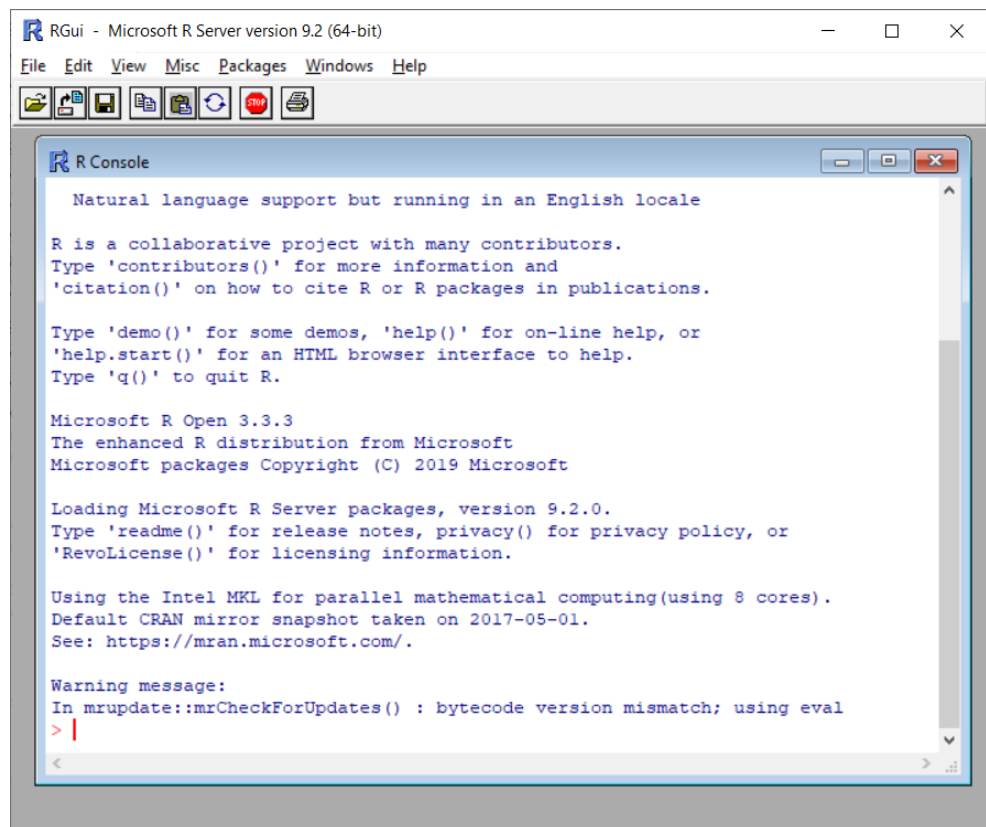
Κεφάλαιο 4 Εγκατάσταση

Η εφαρμογή λειτουργεί σε περιβάλλον με λειτουργικό σύστημα Windows Server έκδοση 2012 και άνω, με σχεσιακή βάση δεδομένων Microsoft® SQL Server 2017 (<https://www.microsoft.com/en-us/download/details.aspx?id=55994>) και άνω και έκδοση της R για την δημιουργία των διαγραμμάτων και αρχείων Microsoft® Excel την 3.3.3. Η έκδοση του .NET Framework που χρησιμοποιήθηκε στην υλοποίηση της εφαρμογής είναι η 4.7.2.

Το μεγαλύτερο μέρος του κώδικα, γραμμένο σε T-SQL [5], βρίσκεται αποθηκευμένο στην βάση δεδομένων και παρουσιάζεται στο Παράρτημα.

Για την δημιουργία των διαγραμμάτων και την δυνατότητα εξαγωγής των πινάκων σε Microsoft® Excel αρχεία έγινε χρήση των R πακέτων “metafor” και “openxlsx” αντίστοιχα. Η εγκατάστασή τους έγινε με χρήση του γραφικού περιβάλλοντος της R (R-Gui) του Microsoft SQL® Server 2017 ως εξής:

1. Άνοιγμα της R εφαρμογής με εκτέλεση του αρχείου RGui.exe από τον φάκελο
C:\Program Files\Microsoft SQL Server\MSSQL14.BIOMATH\R_SERVICES\bin\x64



2. Εγκατάσταση των πακέτων metafor και openxlsx καθώς και των εξαρτήσεών τους με την εκτέλεση των παρακάτω εντολών:

```
install.packages("metafor", dep=TRUE);  
install.packages("openxlsx", dep=TRUE);
```

5.1 Περιλήψεις δημοσιεύσεων υποψήφιου διδάκτορα

5.1.1 Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system.

Biomarkers. 2011 Dec;16(8):698-708. doi: 10.3109/1354750X.2011.629373. Epub 2011 Nov 8.

Zintzaras E, Doxani C, Ziogas DC, **Mprotsis T**, Rodopoulou P, Karachalios T.

The focal adhesion, the actin cytoskeleton and cell-cycle are connected pathways and their genes are implicated in the pathogenesis of low BMD. Data from 211 studies that investigated the association between BMD and gene variants involved in these pathways were catalogued in a web-based information system and analyzed. In individual studies, significant association was found for 16 variants in lumbar spine, 11 in femoral neck and 5 in hip. In meta-analysis, significant results were shown for the variants COL1A1 rs1800012 (in lumbar spine and femoral neck), COL1A1 rs1107946 (in lumbar spine), TGFB1 rs1982073 (in femoral neck and hip) and TGFB1 rs1800469 (in lumbar spine).

DOI: 10.3109/1354750X.2011.629373

PMID: 22066665

5.1.2 A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis.

J Clin Pharm Ther. 2013 Dec;38(6):433-9. doi: 10.1111/jcpt.12090. Epub 2013 Aug 20.

Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E.

WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE: The relative effectiveness and safety profile of the treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis (MS) are not well known because randomized controlled trials with head-to-head comparisons between these treatments do not exist. Thus, a network of multiple-treatments meta-analysis was performed using four clinical outcomes: 'patients free of relapse', 'patients without disease progression', 'patients without MRI progression' and 'patients with adverse events'.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) on MS were systematically searched in PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trial. The network analysis performed pairwise comparisons between the marketed treatments (Betaferon 250mcg, Avonex 30mcg, Rebif 44mcg, Rebif 22mcg, Aubagio 7 mg, Aubagio 14 mg, Copaxone 20 mg, Tysabri 300 mg, Gilenya 0.5 mg and Novantrone 12 mg/m²) using direct and indirect analyses. RESULTS AND DISCUSSION: The analysis included 48 articles, involving 20 455 patients with MS. The direct analysis showed better response for more than one outcome for Gilenya compared with Avonex ('patients free of relapse' and 'patients without MRI progression') and for Betaferon compared with Avonex ('patients without disease progression' and 'patients without MRI progression'). The indirect analysis indicated that Tysabri may have better relative

effectiveness compared with the other treatments for two outcomes: 'patients free of relapse' and 'patients without MRI progression'. Regarding 'patients with adverse events', no data were available for all comparisons to make fair inferences.

WHAT IS NEW AND CONCLUSION: This was an attempt, for the first time, to compare the efficacy and safety profile of existing approved treatments for relapsing MS. Although some treatments have shown better response, the results of the network analysis should be interpreted with caution because of the lack of RCTs with head-to-head comparisons between treatments.

DOI: 10.3109/1354750X.2011.629373

5.1.3 Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis.

Clin Ther. 2012 Apr;34(4):857-869.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.018. Epub 2012 Mar 22.

Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM.

BACKGROUND: The optimal treatment of multiple sclerosis (MS) is not yet well-defined.

OBJECTIVE: To estimate the relative effectiveness of treatments in MS, we performed a network of multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) for relapsing MS using three main efficacy outcomes: relapse-free patients, patients without disease progression, and patients without magnetic resonance imaging progression.

METHODS: We systematically searched PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to identify English-language articles with RCTs that compared pharmaceutical treatments using the terms multiple sclerosis and randomized

controlled trial. All RCTs that involved patients with definite relapsing MS and provided data for calculating the odds ratios for the main outcomes were considered. First, comparative effectiveness relative to placebo was assessed using direct analysis. Then, each therapy was compared with interferon beta-1b (250 µg)* in direct and indirect analyses. Effect sizes were estimated by applying a random-effects model.

RESULTS: We identified 4165 titles; after screening, 109 articles were eligible for inclusion. In total, 26,828 patients were included. The network consisted of 145 treatments involving 59 direct comparisons with placebo and 8 direct comparisons with interferon beta-1b (250 µg). Two treatments showed better response compared with placebo (direct analysis) for all three efficacy outcomes: natalizumab (300 mg)(†) and fingolimod (0.5 mg). In comparing

treatments with interferon beta-1b (250 µg), the network analysis revealed that no therapy shows better response for all 3 efficacy outcomes and alemtuzumab, 12 and 24 mg, have better response for 2 of the outcomes (relapse-free patients and patients without disease progression).

CONCLUSIONS: Although some treatments seem to have better efficacy, the results should be interpreted with caution because the network was dominated by indirect comparisons. Data from the selected studies included in the network cannot be extrapolated beyond them. Large RCTs that make head-to-head comparisons between treatments are needed to draw safe conclusions for the optimal treatment of MS.

DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.02.018

5.1.4 A randomized, observer-blind, vehicle-control, multi-center clinical investigation for assessing the efficacy and tolerability of a 1% ectoine and hyaluronic acid 0.1%-containing medical device in pediatric patients with mild-to-moderate atopic dermatitis.

Pediatr Dermatol. 2022 Aug 29. doi: 10.1111/pde.15117. Online ahead of print.

Alexopoulos A, Dakoutrou M, Nasi L, Thanopoulou I, Kakourou T, Kontara L, Douladiris N, Galani M, Xepapadaki P, Doxani C, Mprotsis T, Zintzaras E, Papadopoulos NG, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP.

BACKGROUND: Ectoine is a widespread osmolyte enabling halophilic bacteria to withstand high osmotic stress that has many potential applications ranging from cosmetics to its use as a therapeutic agent.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the efficacy and tolerability of ectoine 1% and hyaluronic acid 0.1% containing (EHA) cream with a vehicle cream in children with mild-to-moderate atopic dermatitis (AD).

METHODS: A randomized, controlled, observer-blind, multicenter clinical trial was conducted in children aged 2-18 years, diagnosed with mild-to-moderate AD (SCORAD ≤ 20). Patients were randomized to either receiving EHA cream or vehicle cream twice daily for 4 weeks. The primary outcome measure was the mean change in objective SCORAD from baseline to the final visit. The secondary outcome measures included the mean change in Investigator's Global Assessment score, patient's judgment of efficacy and patient's assessment of pruritus. Safety of EHA cream was also assessed.

RESULTS: A total of 70 patients (35 in each group) were randomized and 57 were included in the final analysis set. Based on SCORAD measurements, patients using EHA cream achieved superior clinical improvement compared to the control group at 28 days ($p < .001$). EHA cream was also superior to the vehicle cream regarding all secondary outcome measures. Eight (23.5%) patients receiving EHA cream and two (5.7%) patients receiving vehicle cream experienced mild cutaneous adverse events (AEs).

CONCLUSIONS: In children 2-18 years old with mild-to-moderate AD, EHA cream was superior to vehicle cream, with minor AEs.

DOI: 10.1111/pde.15117

5.1.5 Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis.

Clin Ther. 2014 Oct 1;36(10):1443-53.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.035.

Epub 2014 Aug 8.

Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis , Kent DM, Hadjigeorgiou GM.

PURPOSE: The relative effectiveness and tolerability of treatments for type 2 diabetes mellitus (T2DM) is not well understood because few randomized, controlled trials (RCTs) have compared these treatments directly. The purpose of the present study was to evaluate the relative effectiveness and tolerability of treatments of T2DM.

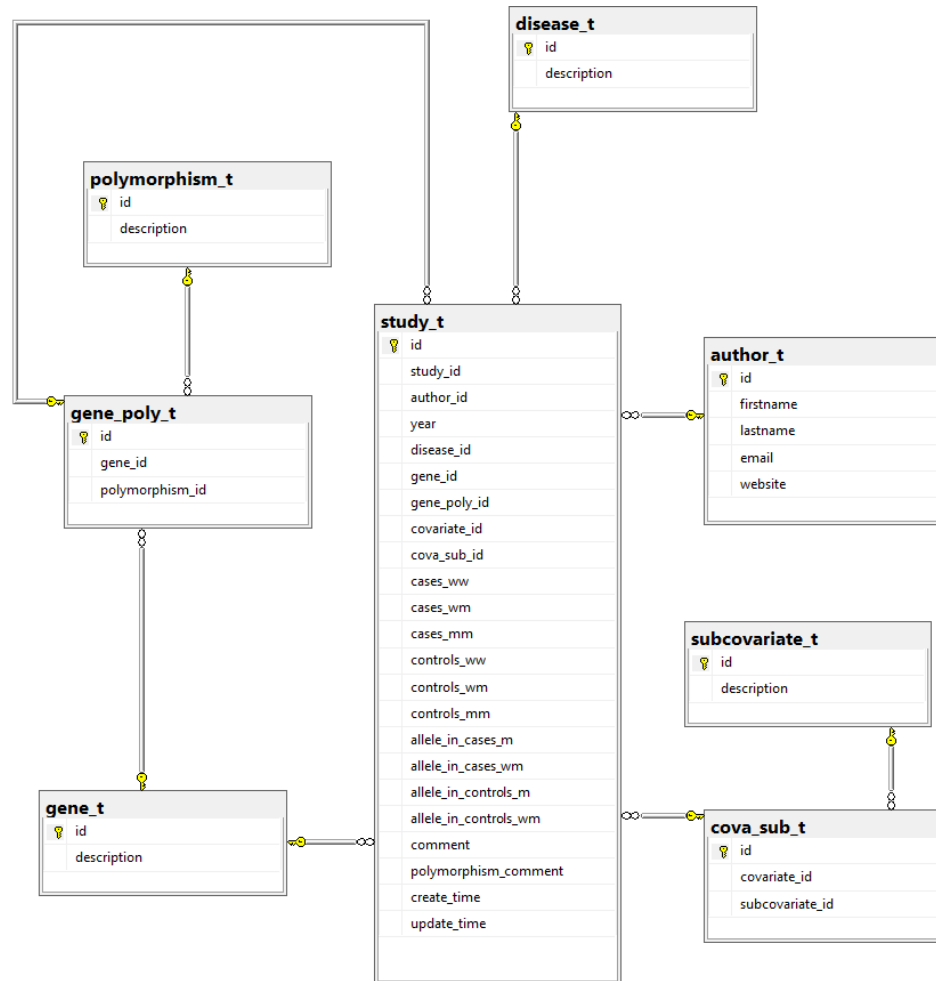
METHODS: We performed a network meta-analysis of available RCTs with pharmacologic interventions in T2DM and compared antidiabetic drugs and combination regimens with metformin (the reference drug). Glycemic control (proportion achieving HbA1c goal) and tolerability (risk of hypoglycemia) were the primary outcomes of interest. Direct and indirect relative effects (unadjusted) were expressed as odds ratios and 95% CIs.

FINDINGS: Eight treatments (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] agonists plus metformin, sulfonylureas plus metformin, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors plus metformin, colesevelan plus metformin, thiazolidinediones plus metformin, meglitinides plus metformin, α -glucosidase inhibitor plus metformin, and rosiglitazone monotherapy) outperformed metformin (direct effects). Triple combinations of GLP-1, thiazolidinedione, insulin, metiglinide, or sulfonylureas added to a metformin backbone improved glycemic control (indirect effects). Higher risk of hypoglycemia was noted for sulfonylureas, α -glycosidases, and metiglinides when added to metformin (direct effects). Across indirect effects, only 17% of comparisons yielded less risk of hypoglycemia (70% were worse and 13% were comparable).

IMPLICATIONS: Our results point out the relative superiority of 2- and 3-drug combination regimens over metformin and summarize treatment effects and tolerability in a comprehensive manner, which adds to our knowledge regarding T2DM treatment options.

DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.06.035

5.2 Διάγραμμα οντοτήτων συσχετίσεων



5.3 Κώδικας εφαρμογής

```
USE [biomathdb]
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Date:        16.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Υπολογίζει και επιστρέφει τις τιμές για count, fixedEffectsOR, fe95LL
              , fe95UL κ.λπ.
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 12.11.2018 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalcMainResults]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
)
RETURNS @r TABLE ([count] INT
,
                    fixedEffectsOR FLOAT
,
                    fe95LL FLOAT
,
                    fe95UL FLOAT
,
                    randomEffectsOR FLOAT
,
                    re95LL FLOAT
,
                    re95UL FLOAT
,
                    t2 FLOAT
,
                    I2 FLOAT
,
                    Q FLOAT)
AS
BEGIN
    DECLARE @p1OR AS FLOAT
    DECLARE @q AS FLOAT
    DECLARE @I2 AS FLOAT
    DECLARE @count AS FLOAT
```

```

DECLARE @sumW AS FLOAT
DECLARE @sumW2 AS FLOAT
DECLARE @t AS FLOAT
DECLARE @t2 AS FLOAT
DECLARE @wStar AS FLOAT
DECLARE @lnORwStar AS FLOAT
DECLARE @lnORp AS FLOAT
DECLARE @se AS FLOAT
DECLARE @fixedEffectsOR AS FLOAT
DECLARE @fe95LL AS FLOAT
DECLARE @fe95UL AS FLOAT
DECLARE @randomEffectsOR AS FLOAT
DECLARE @re95LL AS FLOAT
DECLARE @re95UL AS FLOAT
SELECT @p1OR = SUM((lnOR*w))/SUM(w)
FROM cumagasResults_t
WHERE sessionId = @sessionId
SELECT @q = SUM(w*(POWER((lnOR-@p1OR), 2)))
, @count = COUNT(*)
, @sumW = SUM(w)
, @sumW2 = SUM(POWER(w, 2))
, @lnORp = SUM(lnOR*w) / SUM(w)
FROM cumagasResults_t
WHERE sessionId = @sessionId
SET @t = (@q-@count+1)/(@sumW-(@sumW2/@sumW))
IF @t > 0
BEGIN
    SET @t2 = @t
END
ELSE
BEGIN
    SET @t2 = 0
END
SELECT @se = SQRT(1/SUM(w))
, @q = SUM([w(lnOR-ORp)2])
, @fixedEffectsOR = EXP(@lnORp)
, @fe95LL = EXP(@lnORp-1.96*(SQRT(1/SUM(w))))
, @fe95UL = EXP(@lnORp+1.96*(SQRT(1/SUM(w))))

```

```

,      @randomEffectsOR = EXP((SUM([lnORw*]))/(SUM([w*])))
,      @re95LL = EXP(((SUM([lnORw*]))/(SUM([w*])))-1.96*(1/SQRT(SUM([w*]))))
,      @re95UL = EXP((SUM([lnORw*]))/(SUM([w*]))+1.96*(1/SQRT(SUM([w*]))))
FROM (SELECT 1/((1/w)+@t2) AS [w*]
,      lnOR*(1/((1/w)+@t2)) AS [lnORw*]
,      w
,      lnOR
,      POWER(lnOR-@lnORp, 2)*w AS [w(lnOR-ORp)2]
FROM cumagasResults_t
WHERE sessionId = @sessionId) AS t
SET @I2 = ((@q-(@count-1))/@q)*100
IF (@I2 < 0)
BEGIN
    SET @I2 = 0
END
INSERT INTO @r
SELECT @count
,      CAST(@fixedEffectsOR AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@fe95LL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@fe95UL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@randomEffectsOR AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@re95LL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@re95UL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@t2 AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@I2 AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@q AS DECIMAL(18, 4))
RETURN
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author:          Μπρότσης Θεόδωρος
-- Create date: 08.11.2018
-- Version:        1.0.0
-- Description:     Υπολογισμός του lnOR

```

```

-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-- =====
-- Μπρότσης Θ.      07.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateLnOR]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @totalCases AS FLOAT
    DECLARE @totalControls AS FLOAT
    DECLARE @lnOR AS FLOAT
    IF (@cases_mm IS NULL AND
        @cases_ww IS NULL AND
        @cases_wm IS NULL AND
        @controls_mm IS NULL AND
        @controls_ww IS NULL AND
        @controls_wm IS NULL) AND
        (@model = 'ALLELE_CONTRAST')
    BEGIN
        SELECT @allele_in_cases_m = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_cases_m, @allele_in_cases_wm, DEFAULT)
        SELECT @allele_in_cases_wm = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_cases_m, @allele_in_cases_wm, DEFAULT)
        SELECT @allele_in_controls_m = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_controls_m, @allele_in_controls_wm, DEFAULT)
        SELECT @allele_in_controls_wm = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_controls_m, @allele_in_controls_wm,
DEFAULT)
    END

```



```

        SET @lnOR = LOG((@allele_in_cases_m*(@allele_in_controls_wm-@allele_in_controls_m))/(@allele_in_controls_m*(@allele_in_cases_wm-@allele_in_cases_m)))
    END
    ELSE
    BEGIN
        SELECT @cases_ww = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @cases_wm = n3 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @cases_mm = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @controls_ww = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SELECT @controls_wm = n3 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SELECT @controls_mm = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SET @lnOR = CASE WHEN @model = 'ALLELE_CONTRAST' THEN LOG(((2*@cases_mm+@cases_wm
)*((2*@controls_ww+2*@controls_wm+2*@controls_mm)-
(2*@controls_mm+@controls_wm)))/((2*@controls_mm+@controls_wm)*((2*@cases_ww+2*@cases_wm+2*@cases_mm)-(2*@cases_mm+@cases_wm))))
        WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN LOG((@cases_mm*(@controls_mm+@controls_ww)-
@controls_mm)/(@controls_mm*(@cases_mm+@cases_ww)-@cases_mm))
        WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN LOG(((@cases_mm+@cases_wm)*(@controls_ww+@controls_wm+@controls_mm)-
(@controls_mm+@controls_wm))/((@controls_mm+@controls_wm)*(@cases_ww+@cases_wm+@cases_mm)-(@cases_mm+@cases_wm)))
        WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN LOG((@cases_mm*(@controls_ww+@controls_wm+@controls_mm)-
@controls_mm)/((@controls_mm)*(@cases_ww+@cases_wm+@cases_mm)-@cases_mm))
        WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN LOG((@cases_wm*(@controls_ww+@controls_wm+@controls_mm)-
@controls_wm)/((@controls_wm)*(@cases_ww+@cases_wm+@cases_mm)-@cases_wm))
    END
    END
    RETURN @lnOR
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Create date: 28.11.2018
Version:    1.0.0
Description: Calculate SE for funnel plot
=====

```

```

Developer   Date       Version Description
-----
Mprotsis T. 28.11.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateSE]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    RETURN SQRT(tmdata.cumagasCalculateV(@model
,   @cases_ww
,   @cases_wm
,   @cases_mm
,   @controls_ww
,   @controls_wm
,   @controls_mm
,   @allele_in_cases_m
,   @allele_in_cases_wm
,   @allele_in_controls_m
,   @allele_in_controls_wm))
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO

```

```

-- =====
-- Author:          Μπρότσης Θεόδωρος
-- Create date: 08.11.2018
-- Version:        1.0.0
-- Description:     Υπολογισμός του V
-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-- =====
-- Μπρότσης Θ.      07.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateV]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @v AS FLOAT
    IF (@cases_mm IS NULL AND
        @cases_ww IS NULL AND
        @cases_wm IS NULL AND
        @controls_mm IS NULL AND
        @controls_ww IS NULL AND
        @controls_wm IS NULL) AND
        @model = 'ALLELE_CONTRAST'
    BEGIN
        SELECT @allele_in_cases_m = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_cases_m, @allele_in_cases_wm, DEFAULT)
        SELECT @allele_in_cases_wm = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_cases_m, @allele_in_cases_wm, DEFAULT)
        SELECT @allele_in_controls_m = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_controls_m, @allele_in_controls_wm, DEFAULT)
    END

```

```

        SELECT @allele_in_controls_wm = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@allele_in_controls_m, @allele_in_controls_wm,
DEFAULT)
    SET @v = ((1/@allele_in_cases_m)+(1/(@allele_in_cases_wm-@allele_in_cases_m)))+(1/@allele_in_controls_m)+(1/(@allele_in_controls_wm-
@allele_in_controls_m)))
    END
    ELSE
    BEGIN
        SELECT @cases_ww = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @cases_wm = n3 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @cases_mm = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@cases_mm, @cases_ww, @cases_wm)
        SELECT @controls_ww = n2 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SELECT @controls_wm = n3 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SELECT @controls_mm = n1 FROM tmdata.cumagasHaldaneCorrection(@controls_mm, @controls_ww, @controls_wm)
        SET @v = CASE WHEN @model = 'ALLELE_CONTRAST' THEN (1/(2*@cases_mm+@cases_wm)+(1/((2*@cases_ww+2*@cases_wm+2*@cases_mm)-
(2*@cases_mm+@cases_wm))))+(1/(2*@controls_mm+@controls_wm))+1/((2*@controls_mm+2*@controls_wm+2*@controls_ww)-
(2*@controls_mm+@controls_wm))))
            WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN (1/@cases_mm)+(1/(@cases_mm+@cases_ww-
@cases_mm))+1/@controls_mm+(1/(@controls_mm+@controls_ww-@controls_mm))
            WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN (1/(@cases_mm+@cases_wm))+1/((@cases_mm+@cases_wm+@cases_ww)-
(@cases_mm+@cases_wm))+1/(@controls_mm+@controls_wm))+1/((@controls_mm+@controls_wm+@controls_ww)-(@controls_mm+@controls_wm))
            WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN (1/@cases_mm)+(1/((@cases_mm+@cases_wm+@cases_ww)-
@cases_mm))+1/@controls_mm+(1/((@controls_mm+@controls_wm+@controls_ww)-@controls_mm))
            WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN (1/@cases_wm)+(1/((@cases_mm+@cases_wm+@cases_ww)-
@cases_wm))+1/@controls_wm+(1/((@controls_mm+@controls_wm+@controls_ww)-@controls_wm))
        END
    END
    RETURN @v
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author:          Μπρότσας Θεόδωρος
-- Create date: 08.11.2018
-- Version:        1.0.0
-- Description:     Υπολογισμός του w

```

```

-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-- =====
-- Μπρότσης Θ.      07.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateW]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @v AS FLOAT
    DECLARE @w AS FLOAT
    SET @v = tmdata.cumagasCalculateV(@model
        ,   @cases_ww
        ,   @cases_wm
        ,   @cases_mm
        ,   @controls_ww
        ,   @controls_wm
        ,   @controls_mm
        ,   @allele_in_cases_m
        ,   @allele_in_cases_wm
        ,   @allele_in_controls_m
        ,   @allele_in_controls_wm)

    SET @w = 1/@v
    RETURN @w
END
GO

```

```

SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 27.11.2018
Version:     1.0.0
Description: Calculate X for meta regression
=====
Developer    Date        Version Description
-----
Mprotsis T.  27.11.2018  1.0.0.0  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateX]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    RETURN SQRT(tmdata.cumagasCalculateW(@model
        ,   @cases_ww
        ,   @cases_wm
        ,   @cases_mm
        ,   @controls_ww
        ,   @controls_wm

```

```

, @controls_mm
, @allele_in_cases_m
, @allele_in_cases_wm
, @allele_in_controls_m
, @allele_in_controls_wm))
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 27.11.2018
Version:     1.0.0
Description: Calculate Y for meta regression
=====
Developer   Date       Version Description
-----
Mprotsis T. 27.11.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCalculateY]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS

```

```

BEGIN
  DECLARE @lnOR AS FLOAT
  DECLARE @x AS FLOAT
  SET @lnOR = tmdata.cumagasCalculateLnOR(@model
    , @cases_ww
    , @cases_wm
    , @cases_mm
    , @controls_ww
    , @controls_wm
    , @controls_mm
    , @allele_in_cases_m
    , @allele_in_cases_wm
    , @allele_in_controls_m
    , @allele_in_controls_wm)
  SET @x = tmdata.cumagasCalculateX(@model
    , @cases_ww
    , @cases_wm
    , @cases_mm
    , @controls_ww
    , @controls_wm
    , @controls_mm
    , @allele_in_cases_m
    , @allele_in_cases_wm
    , @allele_in_controls_m
    , @allele_in_controls_wm)
  RETURN @lnOR * @x
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Create date: 04.01.2019
Version:    1.0.0
Description: Creates the export buttons

```



```

=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 04.01.2019 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCreateExportButtons]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    RETURN '<button type="button" class="btn btn-primary" onclick="javascript: window.location.href=''' + @downloadFolder + 'exports/' +
@sessionId + '.xlsx''"><i class="fa fa-download"></i> Export results</button>'
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Create date: 07.01.2019
Version:    1.0.0
Description: Creates the link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/pmid
=====
Developer   Date      Version Description
-----
Mprotsis T. 07.01.2019 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCreatePMIDLink]
(
    @pmid AS VARCHAR(50)
,   @study AS VARCHAR(100)
)

```

```

RETURNS VARCHAR(2000)
AS
BEGIN
    DECLARE @url AS VARCHAR(2000)
    SET @url = ''
    IF NOT ISNULL(@pmid, '') = ''
    BEGIN
        SET @url = '<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/' + @pmid + '" target="_blank">' + @study + '</a>'
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @url = @study
    END
    RETURN @url
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 07.01.2019
Version:     1.0.0
Description: Creates the link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp for the polymorphism
=====
Developer    Date        Version Description
-----
Mprotsis T. 07.01.2019 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCreatePolymorphismLink]
(
    @polymorphism AS VARCHAR(2000)
)
RETURNS VARCHAR(2000)
AS
BEGIN

```

```

DECLARE @rsPosition AS INT
SET @rsPosition = PATINDEX('%rs[0-9]%', @polymorphism)
IF (@rsPosition > 0)
BEGIN
    SET @polymorphism = REPLACE(@polymorphism,
                                SUBSTRING(@polymorphism+' '
                                , @rsPosition
                                , CHARINDEX(' '
                                , @polymorphism+' '
                                , @rsPosition)-@rsPosition)
                                ,
                                '<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/'+SUBSTRING(@polymorphism+' '
                                , @rsPosition
                                , CHARINDEX(' ' , @polymorphism+' ' , @rsPosition)-
                                @rsPosition)
                                +'" target="_blank" alt="Reference SNP (refSNP)">'+
                                SUBSTRING(@polymorphism+' '
                                , @rsPosition
                                , CHARINDEX(' ' , @polymorphism+' ' , @rsPosition)-@rsPosition)+'</a>')
    END
    RETURN @polymorphism
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      16.10.2022
Version:    1.0.0
Description: Υπολογίζει και επιστρέφει τις τιμές για count, fixedEffectsOR, fe95LL
              , fe95UL κ.λπ.
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 12.11.2018 1.0.0.0 NEW  --

```

```

*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalcMainResults]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
)
RETURNS @r TABLE ([count] INT
,
    feD FLOAT
,
    fe95LL FLOAT
,
    fe95UL FLOAT
,
    reOR FLOAT
,
    re95LL FLOAT
,
    re95UL FLOAT
,
    I2 FLOAT)
AS
BEGIN
    DECLARE @wDDp2 AS FLOAT -- new
    DECLARE @feD AS FLOAT
    DECLARE @count AS FLOAT
    DECLARE @sdw AS FLOAT
    DECLARE @fe95LL AS FLOAT
    DECLARE @fe95UL AS FLOAT
    DECLARE @reOR AS FLOAT
    DECLARE @re95LL AS FLOAT
    DECLARE @re95UL AS FLOAT
    DECLARE @I2 AS FLOAT
    DECLARE @t2 AS FLOAT
    SELECT @count = COUNT(*)
    ,
        @sdw = SUM(d*w)/SUM(w) --new
    FROM cumagasCSResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId
    SELECT @t2 = (SUM(w*(POWER(d-@sdw, 2)))-(@count-1))/(SUM(w)-(SUM(POWER(w, 2))/SUM(w)))
    FROM cumagasCSResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId
    SELECT @feD = SUM(lnORw)/SUM(w)
    ,
        @fe95LL = (SUM(lnORw)/SUM(w))-1.96*(SQRT(1/SUM(w)))
    ,
        @fe95UL = (SUM(lnORw)/SUM(w))+1.96*(SQRT(1/SUM(w)))
    ,
        @reOR = SUM(dwst)/SUM(wst)
    ,
        @re95LL = (SUM(dwst)/SUM(wst))-1.96*(SQRT(1/SUM(wst)))

```

```

,      @re95UL = (SUM(dwst)/SUM(wst))+1.96*(SQRT(1/SUM(wst)))
,      @I2 = ((SUM(wDDp2)-(@count-1))/SUM(wDDp2))*100
FROM (SELECT w
,      d*w AS lnORw -- new
,      w*(POWER(d-@sdw, 2)) AS wDDp2 -- new
,      POWER(w, 2) AS w2 -- new
,      d*(1/((1/w)+@t2)) AS dwst --new
,      1/((1/w)+@t2) AS wst --new
FROM cumagasCSResults_t
WHERE sessionId = @sessionId) AS t
INSERT INTO @r
SELECT @count
,      CAST(@feD AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@fe95LL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@fe95UL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@reOR AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@re95LL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@re95UL AS DECIMAL(18, 4))
,      CAST(@I2 AS DECIMAL(18, 4))
RETURN
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Create date: 15.10.2022
Version:    1.0.0
Description: Calculation of D
=====
Developer      Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022  NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalculateD]

```

```

(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT
,   @mean_ww AS FLOAT
,   @sd_ww AS FLOAT
,   @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @d AS FLOAT
    SET @d = CASE WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN ((@mean_mm-@mean_ww)/(SQRT(((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww,
2)))/(@n_mm+@n_ww-2))))*(1-(3/(4*(@n_mm+@n_ww-2)-1)))
        WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN (((@mean_mm*@n_mm+@mean_wm*@n_wm)/(@n_mm+@n_wm))-
@mean_ww)/(SQRT((((@n_mm+@n_wm)-1)*POWER((SQRT(((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)))/(@n_mm+@n_wm-2))), 2)+((@n_ww)-
1)*POWER((@sd_ww, 2))/((@n_mm+@n_wm)+(@n_ww-2))))*(1-(3/(4*((@n_mm+@n_wm)+(@n_ww)-2)-1)))
        WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN ((@mean_mm-((@mean_wm*@n_wm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_wm+@n_ww)))/(SQRT(((@n_mm-
1)*POWER(@sd_mm, 2)+((@n_wm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT(((@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2)))/(@n_wm+@n_ww-2))),
2))/(@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2))))*(1-(3/(4*(@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2)-1)))
        WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN ((@mean_wm-((@mean_mm*@n_mm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_mm+@n_ww)))/(SQRT(((@n_wm-
1)*POWER(@sd_wm, 2)+((@n_mm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT(((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2)))/(@n_mm+@n_ww-2))),
2))/(@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2))))*(1-(3/(4*(@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2)-1)))
    END
    RETURN @d
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros

```

```

Create date: 15.10.2022
Version:      1.0.0
Description: Calculation of J
=====
Developer      Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022  NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalculateJ]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT
,   @mean_ww AS FLOAT
,   @sd_ww AS FLOAT
,   @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @j AS FLOAT

    SET @j = CASE WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN 1-(3/(4*(n_mm+n_ww-2)-1))
                  WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN 1-(3/(4*((@n_mm+@n_wm)+(@n_ww)-2)-1))
                  WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN 1-(3/(4*(@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2)-1))
                  WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN 1-(3/(4*(@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2)-1))

    END
    RETURN @j
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO

```

```

/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 15.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Calculation of mean differences
=====
Developer      Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022   NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalculateMeanDifference]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT
,   @mean_ww AS FLOAT
,   @sd_ww AS FLOAT
,   @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @meanD AS FLOAT
    SET @meanD = CASE WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN @mean_mm-@mean_ww
                     WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN ((@mean_mm*@n_mm+@mean_wm*@n_wm)/(@n_mm+@n_wm))-@mean_ww
                     WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN @mean_mm-((@mean_wm*@n_wm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_wm+@n_ww))
                     WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN @mean_wm-((@mean_mm*@n_mm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_mm+@n_ww))
    END
    RETURN @meanD
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO

```



```

SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 15.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Calculation of Sp
=====
Developer      Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022   NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalculateSp]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT
,   @mean_ww AS FLOAT
,   @sd_ww AS FLOAT
,   @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @sp AS FLOAT
    SET @sp = CASE WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN SQRT((((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_mm+@n_ww-2))
        WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN SQRT((((@n_mm+@n_wm)-1)*POWER((SQRT(((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2))/(@n_mm+@n_wm-2))), 2)+((@n_ww-1)*POWER((@sd_ww, 2))/(@n_mm+@n_wm)+(@n_ww)-2))
        WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN SQRT((((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+((@n_wm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT(((@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_wm+@n_ww-2))), 2))/(@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2))
        WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN SQRT((((@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)+((@n_mm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT(((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_mm+@n_ww-2))), 2))/(@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2))
    END

```

```

        RETURN @sp
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 15.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Calculation of V
=====
Developer      Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022   NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagascCalculateV]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT
,   @mean_ww AS FLOAT
,   @sd_ww AS FLOAT
,   @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @v AS FLOAT
    SET @v = CASE WHEN @model = 'ADDITIVE_MODEL' THEN (@n_mm+@n_ww)/(@n_mm*@n_ww)+(POWER((((@mean_mm-@mean_ww)/(SQRT(((@n_mm-
1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_mm+@n_ww-2))))*(1-(3/(4*(@n_mm+@n_ww-2)-1))))), 2)/(2*(@n_mm+@n_ww)))

```

```

        WHEN @model = 'DOMINANT_MODEL' THEN
        ((@n_mm+@n_wm)+@n_ww)/((@n_mm+@n_wm)*@n_ww)+(POWER((((@mean_mm*@n_mm+@mean_wm*@n_wm)/(@n_mm+@n_wm))-@mean_ww)/(SQRT((((@n_mm+@n_wm)-1)*POWER((SQRT((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2))/(@n_mm+@n_wm-2))), 2)+((@n_ww)-1)*POWER(@sd_ww, 2)))/((@n_mm+@n_wm)+(@n_ww)-2))))*(1-(3/(4*((@n_mm+@n_wm)+(@n_ww)-2)-1))), 2)/(2*((@n_mm+@n_wm)+@n_ww)))
        WHEN @model = 'RECESSIVE_MODEL' THEN (@n_mm+(@n_wm+@n_ww))/(@n_mm*(@n_wm+@n_ww))+POWER((((@mean_mm-(@mean_wm*@n_wm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_wm+@n_ww)))/(SQRT((((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_wm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT((@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_wm+@n_ww-2))), 2))/(@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2))))*(1-(3/(4*((@n_mm+(@n_wm+@n_ww)-2)-1))), 2)/(2*((@n_mm+(@n_wm+@n_ww))))))
        WHEN @model = 'CODOMINANT_MODEL' THEN (@n_wm+(@n_mm+@n_ww))/(@n_wm*(@n_mm+@n_ww))+POWER((((@mean_wm-(@mean_mm*@n_mm+@mean_ww*@n_ww)/(@n_mm+@n_ww)))/(SQRT((((@n_wm-1)*POWER(@sd_wm, 2)+(@n_mm+@n_ww)-1)*POWER((SQRT((@n_mm-1)*POWER(@sd_mm, 2)+(@n_ww-1)*POWER(@sd_ww, 2))/(@n_mm+@n_ww-2))), 2))/(@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2))))*(1-(3/(4*((@n_wm+(@n_mm+@n_ww)-2)-1))), 2)/(2*((@n_wm+(@n_mm+@n_ww))))))
    END
    RETURN @v
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 16.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Calculation of W
=====
Developer           Date Version Type Version Description
-----
Mprotsis Theodoros 15.10.2022   NEW  1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSCalculateW]
(
    @model AS VARCHAR(20)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT

```

```

,    @sd_wm AS FLOAT
,    @n_wm AS FLOAT
,    @mean_ww AS FLOAT
,    @sd_ww AS FLOAT
,    @n_ww AS FLOAT
)
RETURNS FLOAT
AS
BEGIN
    DECLARE @v AS FLOAT
    DECLARE @w AS FLOAT
    SET @v = tmdata.cumagasCSCalculateV(@model
        ,    @mean_mm
        ,    @sd_mm
        ,    @n_mm
        ,    @mean_wm
        ,    @sd_wm
        ,    @n_wm
        ,    @mean_ww
        ,    @sd_ww
        ,    @n_ww)
    SET @w = 1/@v
    RETURN @w
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Create date: 17.10.2022
Version:    1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των κυρίως υπολογισμών e.g.
              Year 1993
              Test results
              Number of combined studies: 2

```

```

          Model  OR      95%-CI
          Fixed effect  1.84677      [1.21594, 2.80488]
          Random effect  1.47888      [0.557097, 3.92585]
=====
Developer      Date      Version  Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 17.10.2022 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSGetMainOutput]
(
    @title AS VARCHAR(500)
,   @count AS INT
,   @feD AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @reOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT
,   @re95UL AS FLOAT
,   @I2 AS FLOAT
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + '<h3>' + @title + '</h3>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<table class="table-condensed">'
        SET @batchResult = @batchResult + '<thead>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
        SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1"></th>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1" colspan="3" style="text-align: center; border-right: 1px solid black; border-left: 1px solid">Association test results</th>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1" style="text-align: center; border-right: 1px solid black;">Heterogeneity tests</th>'
        SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
        SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Number of studies</th>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Model</th>'

```

```

SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">D</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">95%-CI</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">I<sup>2</sup> (</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '</thead>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tbody>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(10), @count) + '</td>'
IF (0 BETWEEN @fe95LL AND @fe95UL)
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">Fixed</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">' + CONVERT(VARCHAR(18), @feD) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95LL)+', '
+ CONVERT(VARCHAR(18), @fe95UL) + ']</td>'
END
ELSE
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">Fixed</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">' + CONVERT(VARCHAR(18), @feD) +
'</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95LL) +
', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95UL) + ']</td>'
END
-- Heterogeneity tests
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(18), @I2) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
IF (1 BETWEEN @re95LL AND @re95UL)
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">Random</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">' + CONVERT(VARCHAR(18), @reOR) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95LL)+', ' +
CONVERT(VARCHAR(18), @re95UL) + ']</td>'
END
ELSE
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">Random</td>'

```

```

        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">' + CONVERT(VARCHAR(18), @reOR) +
'</td>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95LL) +
', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95UL) + ']</td>'
    END
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tbody>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</table>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 16.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των επικεφαλίδων των μελετών
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 16.10.2022 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSGetStudyHeaderOutput]
(
    @title AS VARCHAR(MAX)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + '<h3>' + @title + '</h3>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<table id = "tblResults1" class="table-condensed">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<thead>'

```

```

SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Study</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Gene</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Polymorphism</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">mm (mean/sd/n)</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">wm (mean/sd/n)</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">ww (mean/sd/n)</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '</thead>'
RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author: Μπρότσης Θεόδωρος
-- Create date: 13.11.2018
-- Version: 1.0.0
-- Description: Επιστρέφει το output των δεδομένων μίας μελέτης
-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
-- Μπρότσης Θ. 13.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasCSGetStudyRowDataOutput]
(
    @nofs INT
,   @year INT
,   @author AS VARCHAR(201)
,   @gene AS VARCHAR(100)
,   @polymorphism AS VARCHAR(MAX)
,   @mean_mm AS FLOAT
,   @sd_mm AS FLOAT
,   @n_mm AS FLOAT
,   @mean_wm AS FLOAT
,   @sd_wm AS FLOAT
,   @n_wm AS FLOAT

```



```

, @mean_ww AS FLOAT
, @sd_ww AS FLOAT
, @n_ww AS FLOAT
, @D AS FLOAT
, @95LL AS FLOAT
, @95UL AS FLOAT
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @D = CAST(@D AS DECIMAL(18, 4))
    SET @95LL = CAST(@95LL AS DECIMAL(18, 4))
    SET @95UL = CAST(@95UL AS DECIMAL(18, 4))
    SET @batchResult = ''
    SET @polymorphism = tmdata.cumagasCreatePolymorphismLink(@polymorphism)
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" nowrap>' + CONVERT(VARCHAR(4), @nofs) + '. ' + @author + ', ' +
CONVERT(VARCHAR(4), @year) + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @gene + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @polymorphism + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @mean_mm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @sd_mm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @n_mm), '') + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @mean_wm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @sd_wm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @n_wm), '') + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @mean_ww), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @sd_ww), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @n_ww), '') + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
    IF (0 BETWEEN @95LL AND @95UL)
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults2" colspan="9"><span style="color: red;">D: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @D) + '
- 95%-CI: [' + CONVERT(VARCHAR(18), @95LL) + ', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @95UL) + ']</span>'
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults2" colspan="9"><span style="color: green;">D: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @D) + '
- 95%-CI: [' + CONVERT(VARCHAR(18), @95LL) + ', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @95UL) + ']</span>'
    END

```

```

END
SET @batchResult = @batchResult + '<br><br>'
/*IF (@hwe_p_value IS NOT NULL)
BEGIN
    IF (@hwe_p_value < 0.05)
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<span style="color: red;">HWE-p value: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value) +
'</span></td>'
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<span style="color: green;">HWE-p value: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value) +
'</span></td>'
    END
END
ELSE
BEGIN
    SET @batchResult = @batchResult + '<span style="font-weight: bold;">HWE-p value: -</span></td>'
END*/
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Author:      Μπρότσος Θεόδωρος
Create date: 04.12.2018
Version:     1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των επικεφαλίδων των μελετών hardy-weinberg
=====
Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
Μπρότσος Θ.      04.12.2018 1.0.0.0 --
Μπρότσος Θ.      07.05.2019 1.0.0.1 Προστέθηκε το header tag

```

```

*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetHardyWeinbergHeaderOutput]
(
    @title AS VARCHAR(MAX)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + '<h3>' + @title + '</h3>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<table id = "tblHWResults1" class="table-condensed">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<thead>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">No</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Study</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Gene</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Polymorphism</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Covariate</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Subcovariate</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Cases<br>(mm/wm/ww)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Controls<br>(mm/wm/ww)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">HWE<br>p.value</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</thead>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Author: Μπρότσης Θεόδωρος
Create date: 04.12.2018
Version: 1.0.0
Description: Επιστρέφει το output του hardy-weinberg πίνακα

```

```

=====
Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
Μπρότσης Θ.      04.12.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetHardyWeinbergStudyRowDataOutput]
(
    @nofs INT
,   @year INT
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @author AS VARCHAR(201)
,   @gene AS VARCHAR(100)
,   @polymorphism AS VARCHAR(MAX)
,   @covariate AS VARCHAR(100)
,   @subcovariate AS VARCHAR(100)
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @hwe_p_value AS FLOAT
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    DECLARE @rsPosition AS INT
    SET @hwe_p_value = CAST(@hwe_p_value AS DECIMAL(18, 4))
    SET @batchResult = ''
    SET @rsPosition = PATINDEX('%rs[0-9]%', @polymorphism)
    IF (@rsPosition > 0)
    BEGIN
        SET @polymorphism = REPLACE(@polymorphism,
                                   SUBSTRING(@polymorphism+ ' ',
                                   @rsPosition
                                   ,
                                   CHARINDEX(' ',
                                   @polymorphism+ ' '

```

```

, @rsPosition)-@rsPosition)
, ' <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/' + SUBSTRING(@polymorphism+ ' '
, @rsPosition
, CHARINDEX(' ', @polymorphism+ ' ', @rsPosition)-
@rsPosition)
+ " target="_blank" alt="Reference SNP (refSNP)">' +
SUBSTRING(@polymorphism+ ' '
, @rsPosition
, CHARINDEX(' ', @polymorphism+ ' ', @rsPosition)-@rsPosition)+ '</a>'
END
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + CONVERT(VARCHAR(4), @nofs) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" nowrap>' + tmdata.cumagasCreatePMIDLink(@studyId, @author + ', ' +
CONVERT(VARCHAR(4), @year)) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @gene + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @polymorphism + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @covariate + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @subcovariate + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_mm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_wm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_ww), '') + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_mm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_wm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_ww), '') + '</td>'
IF (@hwe_p_value IS NOT NULL)
BEGIN
    IF (@hwe_p_value < 0.05)
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato;">'
        SET @batchResult = @batchResult + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value)
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen;">'
        SET @batchResult = @batchResult + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value)
    END
END
ELSE
BEGIN

```

```

        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1"><span style="font-size: 12px; font-weight: bold;">-</span>'
    END
    SET @batchResult = @batchResult + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 16.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Επιστρέφει το output της τελευταίας εκτέλεσης
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 16.10.2022 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetLastResult]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @internal AS VARCHAR(20)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SELECT TOP 1 @batchResult = results
    FROM    cumagasExecutions_t
    WHERE   sessionId = @sessionId
    AND     internal = @internal
    ORDER BY lastExecutionId DESC
    RETURN ISNULL(@batchResult, '')
END

```

```

GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author:          Μπρότσος Θεόδωρος
-- Create date: 13.11.2018
-- Version:        1.0.0
-- Description:     Επιστρέφει το σφάλμα του output των κυρίως υπολογισμών
-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
-- Μπρότσος Θ.      13.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetMainErrorOutput]
(
    @title AS VARCHAR(500)
,   @subtitle AS VARCHAR(500)
,   @errorMessage AS VARCHAR(500)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + @title
    SET @batchResult = @batchResult + @subtitle
    SET @batchResult = @batchResult + @errorMessage
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Author:          Μπρότσος Θεόδωρος

```

```

Create date: 12.11.2018
Version:      1.0.0
Description:  Επιστρέφει το output των κυρίως υπολογισμών e.g.
              Year 1993
              Test results
              Number of combined studies: 2
              Model      OR      95%-CI
              Fixed effect      1.84677      [1.21594, 2.80488]
              Random effect      1.47888      [0.557097, 3.92585]
=====
Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
Μπρότσης Θ.      12.11.2018 1.0.0.0 --
Μπρότσης Θ.      16.12.2022 1.0.0.1 0 έλεγχος του egger γίνεται στο 0.05 και όχι στο 0.10
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetMainOutput]
(
    @title AS VARCHAR(500)
,   @count AS INT
,   @fixedEffectsOR AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @randomEffectsOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT
,   @re95UL AS FLOAT
,   @t2 AS FLOAT
,   @I2 AS FLOAT
,   @Q AS FLOAT
,   @q_p_value AS FLOAT
,   @lr_p_value AS FLOAT
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + '<h3>' + @title + '</h3>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<table class="table-condensed">'

```



```

SET @batchResult = @batchResult + '<thead>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1"></th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1" colspan="3" style="text-align: center; border-right: 1px solid black; border-left: 1px solid">Association test results</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1" colspan="4" style="text-align: center; border-right: 1px solid black;">Heterogeneity tests</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1" style="text-align: center; border-right: 1px solid black;">Publication Bias</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Number of studies</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Model</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">OR</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">95%-CI</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1"> $\tau^2$ </th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">I2 (%)</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Q</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">p-value</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Egger's test</th>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '</thead>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tbody>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(10), @count) + '</td>'
IF (1 BETWEEN @fe95LL AND @fe95UL)
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">Fixed</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">' + CONVERT(VARCHAR(18), @fixedEffectsOR) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95LL) + ', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95UL) + ']</td>'
END
ELSE
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">Fixed</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">' + CONVERT(VARCHAR(18), @fixedEffectsOR) + '</td>'

```

```

        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95LL) +
', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @fe95UL) + ']/>'
    END
    -- Heterogeneity tests
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(18), @t2) + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(18), @I2) + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(18), @Q) + '</td>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @q_p_value), '-') + '</td>'
    -- Publication bias - Egger's test
    IF @lr_p_value IS NOT NULL
    BEGIN
        IF (@lr_p_value < 0.05)
        BEGIN
            SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2" style="color: red">' + CONVERT(VARCHAR(18),
@lr_p_value) + '</td>'
        END
        ELSE
        BEGIN
            SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + CONVERT(VARCHAR(18), @lr_p_value) + '</td>'
        END
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" rowspan="2">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @lr_p_value), '-') +
'</td>'
    END
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
    IF (1 BETWEEN @re95LL AND @re95UL)
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">Random</td>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">' + CONVERT(VARCHAR(18),
@randomEffectsOR) + '</td>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: tomato">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95LL) + ', ' +
CONVERT(VARCHAR(18), @re95UL) + ']/>'
    END
    ELSE
    BEGIN

```

```

        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">Random</td>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">' + CONVERT(VARCHAR(18),
@randomEffectsOR) + '</td>'
        SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" style="background-color: palegreen">[' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95LL) +
', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @re95UL) + ']</td>'
    END
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tbody>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</table>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author:          Μπρότσης Θεόδωρος
-- Create date: 07.11.2018
-- Version:        1.0.0
-- Description:     Επιστρέφει το μέγιστο χρόνο από τον πίνακα study_t βάση παραμέτρων αναζήτησης
-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
-- Μπρότσης Θ.      07.11.2018 1.0.0.0 --
create FUNCTION [tmdata].[cumagasGetMaxYearFromStudies]
(
    @studyId AS VARCHAR(50)
,   @diseaseId AS UNIQUEIDENTIFIER
,   @authorId AS UNIQUEIDENTIFIER
,   @geneId AS UNIQUEIDENTIFIER
,   @genePolymorphismId AS UNIQUEIDENTIFIER
,   @covariateId AS UNIQUEIDENTIFIER
,   @covariateSubcovariateId AS UNIQUEIDENTIFIER
)
RETURNS VARCHAR(4)
AS
BEGIN

```

```

DECLARE @maxYear AS VARCHAR(4)
SELECT @maxYear = CONVERT(VARCHAR(4), MAX(year))
FROM   study_t s
,      author_t a
,      disease_t d
,      gene_t g
,      gene_poly_t gp
,      polymorphism_t p
,      covariate_t c
,      cova_sub_t cs
,      subcovariate_t sb
WHERE  study_id      LIKE  '%' + @studyId + '%'
AND    a.id          = s.author_id
AND    d.id          = s.disease_id
AND    g.id          = s.gene_id
AND    gp.polymorphism_id = p.id
AND    gp.id         = s.gene_poly_id
AND    c.id          = s.covariate_id
AND    cs.subcovariate_id = sb.id
AND    cs.id         = s.cova_sub_id
AND    cs.covariate_id = s.covariate_id
AND    gp.gene_id    = g.id
AND    s.author_id   LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @authorId) + '%'
AND    s.disease_id  LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @diseaseId) + '%'
AND    s.gene_id     LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @geneId) + '%'
AND    s.gene_poly_id LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @genePolymorphismId) + '%'
AND    s.covariate_id LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @covariateId) + '%'
AND    s.cova_sub_id LIKE  '%' + CONVERT(VARCHAR(36), @covariateSubcovariateId) + '%'
RETURN @maxYear
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros

```

```

Date:          07.12.2018
Description: Returns a new execution id
Version:       1.0.0
-----
History
Developer    Version Version    Description
Mprotsis T.  1.0.0.0 07.12.2018 -
=====
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetNextExecutionId]
(
    @sessionId VARCHAR(100)
)
RETURNS INT
AS
BEGIN
    DECLARE @lastExecutionId INT
    SELECT @lastExecutionId = ISNULL(MAX(lastExecutionId), 0) + 1
    FROM   cumagasExecutions_t
    WHERE  sessionId = @sessionId
    RETURN @lastExecutionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Author:          Μπρότσης Θεόδωρος
Create date: 13.11.2018
Version:       1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των επικεφαλίδων των μελετών
=====
Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
Μπρότσης Θ.    13.11.2018 1.0.0.0 --
Μπρότσης Θ.    07.05.2019 1.0.0.1 Προστέθηκε το header tag

```

```

*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetStudyHeaderOutput]
(
    @title AS VARCHAR(MAX)
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @batchResult = ''
    SET @batchResult = @batchResult + '<h3>' + @title + '</h3>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<table id = "tblResults1" class="table-condensed">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<thead>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Study</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Gene</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Polymorphism</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Covariate</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Subcovariate</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Cases<br>(mm/wm/ww)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Controls<br>(mm/wm/ww)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Cases<br>(mt/total)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '<th id = "colResults1">Controls<br>(mt/total)</th>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    SET @batchResult = @batchResult + '</thead>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author: Μπρότσης Θεόδωρος
-- Create date: 13.11.2018
-- Version: 1.0.0
-- Description: Επιστρέφει το output των δεδομένων μίας μελέτης
-- =====

```

```

-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
-- Μπρότσης Θ.      13.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasGetStudyRowDataOutput]
(
    @nofs INT
,   @year INT
,   @author AS VARCHAR(201)
,   @gene AS VARCHAR(100)
,   @polymorphism AS VARCHAR(MAX)
,   @covariate AS VARCHAR(100)
,   @subcovariate AS VARCHAR(100)
,   @cases_mm AS FLOAT
,   @cases_wm AS FLOAT
,   @cases_ww AS FLOAT
,   @controls_mm AS FLOAT
,   @controls_wm AS FLOAT
,   @controls_ww AS FLOAT
,   @allele_in_cases_m AS FLOAT
,   @allele_in_cases_wm AS FLOAT
,   @allele_in_controls_m AS FLOAT
,   @allele_in_controls_wm AS FLOAT
,   @OR AS FLOAT
,   @95LL AS FLOAT
,   @95UL AS FLOAT
,   @hwe_p_value AS FLOAT
)
RETURNS VARCHAR(MAX)
AS
BEGIN
    DECLARE @batchResult AS VARCHAR(MAX)
    SET @OR = CAST(@OR AS DECIMAL(18, 4))
    SET @95LL = CAST(@95LL AS DECIMAL(18, 4))
    SET @95UL = CAST(@95UL AS DECIMAL(18, 4))
    SET @hwe_p_value = CAST(@hwe_p_value AS DECIMAL(18, 4))
    SET @batchResult = ''
    SET @polymorphism = tmdata.cumagasCreatePolymorphismLink(@polymorphism)
    SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'

```

```

SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1" nowrap>' + CONVERT(VARCHAR(4), @nofs) + '. ' + @author + ', ' +
CONVERT(VARCHAR(4), @year) + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @gene + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @polymorphism + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @covariate + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + @subcovariate + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_mm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_wm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @cases_ww), '') + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_mm), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_wm), '') + '/' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @controls_ww), '') + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @allele_in_cases_m), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @allele_in_cases_wm), '') + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults1">' + ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @allele_in_controls_m), '') + '/' +
ISNULL(CONVERT(VARCHAR(18), @allele_in_controls_wm), '') + '</td>'
SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
SET @batchResult = @batchResult + '<tr id = "rowResults1">'
IF (1 BETWEEN @95LL AND @95UL)
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults2" colspan="9"><span style="color: red;">OR: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @OR) +
' - 95%-CI: [' + CONVERT(VARCHAR(18), @95LL) + ', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @95UL) + ']</span>'
END
ELSE
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<td id = "colResults2" colspan="9"><span style="color: green;">OR: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @OR)
+ ' - 95%-CI: [' + CONVERT(VARCHAR(18), @95LL) + ', ' + CONVERT(VARCHAR(18), @95UL) + ']</span>'
END
SET @batchResult = @batchResult + '<br><br>'
IF (@hwe_p_value IS NOT NULL)
BEGIN
IF (@hwe_p_value < 0.05)
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<span style="color: red;">HWE-p value: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value) +
'</span></td>'
END
ELSE
BEGIN
SET @batchResult = @batchResult + '<span style="color: green;">HWE-p value: ' + CONVERT(VARCHAR(18), @hwe_p_value) +
'</span></td>'
END

```



```

        END
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @batchResult = @batchResult + '<span style="font-weight: bold;">HWE-p value: -</span></td>'
    END
    SET @batchResult = @batchResult + '</tr>'
    RETURN @batchResult
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 01.11.2018
Description: Haldane Correction for two and three variables
Version:     1.0.0
=====
Developer   Date       Version Description
Mprotsis T. 01.11.2018 1.0.0.0 -
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[cumagasHaldaneCorrection]
(
    @n1 FLOAT
,   @n2 FLOAT
,   @n3 FLOAT = -1
)
RETURNS @h TABLE (
    n1 FLOAT
,   n2 FLOAT
,   n3 FLOAT)
AS
BEGIN
    DECLARE @correction AS FLOAT
    SELECT @correction = CAST(tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_HALDANECORRECTION', 0.5) AS FLOAT)

```

```

IF (ISNULL(@n3, 0) <> -1)
BEGIN
    IF (ISNULL(@n1, 0) = 0) OR
        (ISNULL(@n2, 0) = 0) OR
        (ISNULL(@n3, 0) = 0)
    BEGIN
        SET @n1 = ISNULL(@n1, 0) + @correction
        SET @n2 = ISNULL(@n2, 0) + @correction
        SET @n3 = ISNULL(@n3, 0) + @correction
    END
END
ELSE
BEGIN
    IF (ISNULL(@n1, 0) = 0) OR
        (ISNULL(@n2, 0) = 0)
    BEGIN
        SET @n1 = ISNULL(@n1, 0) + @correction
        SET @n2 = ISNULL(@n2, 0) + @correction
    END
END
INSERT INTO @h
SELECT @n1, @n2, @n3
RETURN
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 05.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Evaluates incomplete beta function by modified Lentz's method
              Algorithm from numerical recipe
=====
Developer      Date      Version Type Description

```

```

-----
Theodoros Mprotsis 05.01.2020 1.0.0.0 NEW --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statbetacf] (@a AS FLOAT, @b AS FLOAT, @x AS FLOAT) RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @maxit AS BIGINT = 100000000
    DECLARE @qab AS FLOAT = @a + @b
    DECLARE @qap AS FLOAT = @a + 1.0
    DECLARE @qam AS FLOAT = @a - 1.0
    DECLARE @c AS FLOAT = 1.0
    DECLARE @d AS FLOAT = 1 - @qab * @x / @qap
    DECLARE @fpmin AS FLOAT = 1.e-300
    DECLARE @eps AS FLOAT = 1.e-8
    DECLARE @m2 AS BIGINT
    DECLARE @aa AS FLOAT
    DECLARE @del AS FLOAT
    IF (ABS(@d) < @fpmin)
    BEGIN
        SET @d = @fpmin
    END
    SET @d = 1.0/@d
    DECLARE @h AS FLOAT = @d
    DECLARE @m AS BIGINT = 1
    WHILE (@m < @maxit)
    BEGIN
        SET @m2 = 2 * @m
        SET @aa = @m * (@b - @m) * @x / ((@qam + @m2) * (@a + @m2))
        SET @d = 1 + @aa * @d
        IF (ABS(@d) < @fpmin)
        BEGIN
            SET @d = @fpmin
        END
        SET @c = 1 + @aa / @c
        IF (ABS(@c) < @fpmin)
        BEGIN
            SET @c = @fpmin
        END
        SET @d = 1.0/@d
    END

```

```

SET @h = @h*@d*@c
SET @aa = -(@a+@m)*(@qab+@m)*@x/((@a+@m2)*(@qap+@m2))
SET @d = 1+@aa*@d;
IF (ABS(@d) < @fpmin)
    BEGIN
        SET @d = @fpmin
    END
SET @c = 1+@aa/@c
IF (ABS(@c) < @fpmin)
    BEGIN
        SET @c = @fpmin
    END
SET @d = 1.0/@d
SET @del = @d*@c
SET @h = @h*@del
IF (ABS(@del-1.0) < @eps)
    BEGIN
        BREAK
    END
    SET @m = @m + 1
END
RETURN @h
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 05.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Returns the incomplete beta function  $I_x(n/2,m/2)$  for positive integers n and m
              and  $0 \leq x \leq 1$ 
              Warning: won't check arguments
              Algorithm from numerical recipe
=====

```

Developer	Date	Version	Type	Description
Theodoros Mprotsis	05.01.2020	1.0.0.0	NEW	--

```

*/
CREATE FUNCTION [tmdat].[statbetai] (@n AS INT, @m AS INT, @x AS FLOAT) RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @bt AS FLOAT
    DECLARE @a AS FLOAT
    DECLARE @b AS FLOAT
    DECLARE @beti AS FLOAT
    SET @a = 0.5*@n;
    SET @b = 0.5*@m;
    IF (@x=0 OR @x=1)
    BEGIN
        SET @bt = 0.0
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @bt = EXP(tmdat.statgamln(@m+@n)-tmdat.statgamln(@n)-tmdat.statgamln(@m) + @a*LOG(@x) + @b*LOG(1-@x))
    END
    IF (@x < (@a+1.0)/(@a+@b+2))
    BEGIN
        -- use continued fraction directly
        SET @beti = @bt*tmdat.statbetacf(@a, @b, @x)/@a
    END
    ELSE
    BEGIN
        -- use continued fraction after making the symmetry transformation
        SET @beti = 1.0 - @bt*tmdat.statbetacf(@b, @a, 1-@x)/@b
    END
    RETURN @beti
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*

```

```

=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 05.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Returns ln(Gamma(n/2)) for n=1,2,...
             Warning: won't check the argument
=====

Developer      Date      Version Type Description
-----
Theodoros Mprotsis 05.01.2020 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statgamnln] (@n AS INT) RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @retgamnln AS FLOAT
    -- Tabulated values of ln(Gamma(n/2)) for n<201
    DECLARE @lg AS TABLE(id INT, n FLOAT)
    INSERT INTO @lg VALUES (0, 0.5723649429247001), (1, 0), (2, -0.1207822376352452), (3, 0), (4, 0.2846828704729192), (5,
0.6931471805599453), (6, 1.200973602347074), (7, 1.791759469228055), (8, 2.453736570842442), (9, 3.178053830347946), (10,
3.957813967618717), (11, 4.787491742782046), (12, 5.662562059857142), (13, 6.579251212010101), (14, 7.534364236758733), (15,
8.525161361065415), (16, 9.549267257300997), (17, 10.60460290274525), (18, 11.68933342079727), (19, 12.80182748008147), (20,
13.94062521940376), (21, 15.10441257307552), (22, 16.29200047656724), (23, 17.50230784587389), (24, 18.73434751193645), (25,
19.98721449566188), (26, 21.2600761562447), (27, 22.55216385312342), (28, 23.86276584168909), (29, 25.19122118273868), (30,
26.53691449111561), (31, 27.89927138384089), (32, 29.27775451504082), (33, 30.67186010608068), (34, 32.08111489594736), (35,
33.50507345013689), (36, 34.94331577687682), (37, 36.39544520803305), (38, 37.86108650896109), (39, 39.3398841871995), (40,
40.8315009745308), (41, 42.33561646075349), (42, 43.85192586067515), (43, 45.3801388984769), (44, 46.91997879580877), (45,
48.47118135183522), (46, 50.03349410501914), (47, 51.60667556776437), (48, 53.19049452616927), (49, 54.78472939811231), (50,
56.38916764371993), (51, 58.00360522298051), (52, 59.62784609588432), (53, 61.26170176100199), (54, 62.9049908288765), (55,
64.55753862700632), (56, 66.21917683354901), (57, 67.88974313718154), (58, 69.56908092082364), (59, 71.257038967168), (60,
72.9534711841694), (61, 74.65823634883016), (62, 76.37119786778275), (63, 78.09222355331531), (64, 79.82118541361436), (65,
81.55795945611503), (66, 83.30242550295004), (67, 85.05446701758153), (68, 86.81397094178108), (69, 88.58082754219767), (70,
90.35493026581838), (71, 92.13617560368709), (72, 93.92446296229978), (73, 95.71969454214322), (74, 97.52177522288821), (75,
99.33061245478741), (76, 101.1461161558646), (77, 102.9681986145138), (78, 104.7967743971583), (79, 106.6317602606435), (80,
108.4730750690654), (81, 110.3206397147574), (82, 112.1743770431779), (83, 114.0342117814617), (84, 115.9000704704145), (85,
117.7718813997451), (86, 119.6495745463449), (87, 121.5330815154387), (88, 123.4223354844396), (89, 125.3172711493569), (90,
127.2178246736118), (91, 129.1239336391272), (92, 131.0355369995686), (93, 132.9525750356163), (94, 134.8749893121619), (95,
136.8027226373264), (96, 138.7357190232026), (97, 140.6739236482343), (98, 142.617282821146), (99, 144.5657439463449), (100,
146.5192554907206), (101, 148.477766951773), (102, 150.4412288270019), (103, 152.4095925844974), (104, 154.3828106346716), (105,
156.3608363030788), (106, 158.3436238042692), (107, 160.3311282166309), (108, 162.3233054581712), (109, 164.3201122631952), (110,

```

```

166.3215061598404), (111, 168.3274454484277), (112, 170.3378891805928), (113, 172.3527971391628), (114, 174.3721298187452), (115,
176.3958484069973), (116, 178.4239147665485), (117, 180.4562914175438), (118, 182.4929415207863), (119, 184.5338288614495), (120,
186.5789178333379), (121, 188.6281734236716), (122, 190.6815611983747), (123, 192.7390472878449), (124, 194.8005983731871), (125,
196.86618167289), (126, 198.9357649299295), (127, 201.0093163992815), (128, 203.0868048358281), (129, 205.1681994826412), (130,
207.2534700596299), (131, 209.3425867525368), (132, 211.435520202271), (133, 213.5322414945632), (134, 215.6327221499328), (135,
217.7369341139542), (136, 219.8448497478113), (137, 221.9564418191303), (138, 224.0716834930795), (139, 226.1905483237276), (140,
228.3130102456502), (141, 230.4390435657769), (142, 232.5686229554685), (143, 234.7017234428182), (144, 236.8383204051684), (145,
238.9783895618343), (146, 241.1219069670290), (147, 243.2688490029827), (148, 245.4191923732478), (149, 247.5729140961868), (150,
249.7299914986334), (151, 251.8904022097232), (152, 254.0541241548883), (153, 256.2211355500095), (154, 258.3914148957209), (155,
260.5649409718632), (156, 262.7416928320802), (157, 264.9216497985528), (158, 267.1047914568685), (159, 269.2910976510198), (160,
271.4805484785288), (161, 273.6731242856937), (162, 275.8688056629533), (163, 278.0675734403662), (164, 280.2694086832001), (165,
282.4742926876305), (166, 284.6822069765408), (167, 286.893133295427), (168, 289.1070536083976), (169, 291.3239500942703), (170,
293.5438051427607), (171, 295.7666013507606), (172, 297.9923215187034), (173, 300.2209486470141), (174, 302.4524659326413), (175,
304.6868567656687), (176, 306.9241047260048), (177, 309.1641935801469), (178, 311.4071072780187), (179, 313.652829949879), (180,
315.9013459032995), (181, 318.1526396202093), (182, 320.4066957540055), (183, 322.6634991267262), (184, 324.9230347262869), (185,
327.1852877037753), (186, 329.4502433708053), (187, 331.7178871969285), (188, 333.9882048070999), (189, 336.2611819791985), (190,
338.5368046415996), (191, 340.815058870799), (192, 343.0959308890863), (193, 345.3794070622669), (194, 347.6654738974312), (195,
349.9541180407703), (196, 352.2453262754350), (197, 354.5390855194408), (198, 356.835382823613), (199, 359.1342053695754)
IF (@n < 201)
BEGIN
    SELECT @retgamln = n FROM @lg WHERE id = @n-1
END
ELSE
BEGIN
    -- For n>200, use the approx. formula given by numerical recipe
    -- relative error < 2e-10
    DECLARE @coef AS TABLE (id INT, n FLOAT)
    INSERT INTO @coef VALUES (0, 76.18009172947146), (1, -86.50532032941677), (2, 24.01409824083091), (3, -1.231739572450155),
(4, 1.208650973866179e-3), (5, -5.395239384953e-6)
    DECLARE @stp AS FLOAT = 2.5066282746310005
    DECLARE @x AS FLOAT = 0.5*@n
    DECLARE @y AS FLOAT = @x
    DECLARE @tmp AS FLOAT = @x + 5.5
    SET @tmp = (@x+0.5)*LOG(@tmp) - @tmp
    DECLARE @ser AS FLOAT = 1.000000000190015
    DECLARE @i AS INT = 0
    WHILE (@i<6)
    BEGIN

```

```

        SET @y = @y + 1
        SET @ser = @ser + (SELECT n FROM @coef WHERE id = @i)/@y
        SET @i=@i+1
    END
    SET @retgamnln = @tmp + LOG(@stp*@ser/@x)
END
RETURN @retgamnln
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 04.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Determine whether observed genotype frequencies are consistent with
              Hardy-Weinberg equilibrium
=====
Developer      Date      Version Description
-----
Theodoros Mprotsis 04.01.2020 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statHardyWeinberg] (@obs1 AS FLOAT, @obs2 AS FLOAT, @obs3 AS FLOAT)
RETURNS @retHardyWeinberg TABLE
(
    chi_square FLOAT NULL,
    p_value FLOAT NULL
)
AS
BEGIN
    DECLARE @exp1 AS FLOAT, @exp2 AS FLOAT, @exp3 AS FLOAT
    DECLARE @n AS INT
    DECLARE @p AS FLOAT
    DECLARE @q AS FLOAT
    DECLARE @x AS FLOAT
    DECLARE @p_value AS FLOAT
    SET @n = @obs1+@obs2+@obs3

```



```

SET @p = (2*@obs3+@obs2)/(2*@n)
SET @q = 1-@p
SET @exp1 = @q*@q*@n
SET @exp2 = 2*@p*@q*@n
SET @exp3 = @p*@p*@n
IF NOT (@exp1 = 0 OR @exp2 = 0 OR @exp3 = 0)
BEGIN
    SET @x = POWER(@obs1-@exp1, 2)/@exp1+POWER(@obs2-@exp2, 2)/@exp2+POWER(@obs3-@exp3, 2)/@exp3
    SET @p_value = tmdata.statPoChiSq(@x, 1)
END
ELSE
BEGIN
    SET @x = NULL
    SET @p_value = NULL
END
INSERT INTO @retHardyWeinberg
SELECT @x AS chi_square, @p_value AS p_value
RETURN
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 05.01.2020
Version:     1.0.0
Description: ptype=1: compute  $P(>F, df1, df2) = 1 - F\_F(F; df1, df2)$ 
             ptype=2: compute  $P(<F, df1, df2) = F\_F(F; df1, df2)$ 
             Assume df1 and df2 are positive integers, and  $F \geq 0$ 
             (won't check arguments)
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Theodoros Mprotsis 05.01.2020 1.0.0.0 NEW  --
*/

```

```

CREATE FUNCTION [tmdata].[statpf] (@F AS FLOAT, @df1 AS INT, @df2 AS INT, @ptype AS INT) RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @retbetacf AS FLOAT
    DECLARE @x AS FLOAT
    IF (@F=0)
    BEGIN
        IF (@ptype=1)
        BEGIN
            SET @retbetacf = 1
        END
        ELSE
        BEGIN
            SET @retbetacf = 0
        END
    END
    IF (@ptype=1)
    BEGIN
        SET @x = @df2/(@df1*@F + @df2)
        SET @retbetacf = tmdata.statbetai(@df2, @df1, @x)
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @x = @df1*@F/(@df1*@F + @df2)
        SET @retbetacf = tmdata.statbetai(@df1, @df2, @x)
    END
    RETURN @retbetacf
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 04.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Υπολογίζει το p-value από την chi-square τιμή

```

```

=====
Developer      Date      Version Description
-----
Theodoros Mprotsis 04.01.2020 1.0.0.0 --
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statPoChiSq] (@x AS FLOAT, @df AS INT) RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @a AS FLOAT, @y AS FLOAT, @s AS FLOAT
    DECLARE @e AS FLOAT, @c AS FLOAT, @z AS FLOAT
    DECLARE @even AS BIT
    DECLARE @LOG_SQRT_PI AS FLOAT = 0.5723649429247000870717135
    DECLARE @I_SQRT_PI AS FLOAT = 0.5641895835477562869480795
    DECLARE @BIGX AS FLOAT = 20.0
    DECLARE @pvalue AS FLOAT
    IF (@x <= 0.0 OR @df < 1)
    BEGIN
        RETURN 1.0
    END
    SET @a = 0.5*@x
    SET @even = 1^(@df&1)
    IF (@df > 1)
    BEGIN
        IF (-@a < -@BIGX)
        BEGIN
            SET @y = 0.0
        END
        ELSE
        BEGIN
            SET @y = EXP(-@a)
        END
    END
    END
    IF (@even=1)
    BEGIN
        SET @s = @y
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @s = 2.0*tmdata.statPOZ(-SQRT(@x))
    END
END

```

```

END
IF (@df > 2)
BEGIN
    SET @x = 0.5*(@df-1.0)
    IF (@even = 1)
    BEGIN
        SET @z = 1.0
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @z=0.5
    END
    IF (@a > @BIGX)
    BEGIN
        IF (@even = 1)
        BEGIN
            SET @e = 0.0
        END
        ELSE
        BEGIN
            SET @e = @LOG_SQRT_PI
        END
        SET @c = LOG(@a)
        WHILE (@z <= @x)
        BEGIN
            SET @e = LOG(@z) + @e;
            IF (@c*@z-@a-@e < -@BIGX)
            BEGIN
                SET @s = 0.0
            END
            ELSE
            BEGIN
                SET @s += EXP(@c*@z-@a-@e)
            END
            SET @z += 1.0
        END
        SET @pvalue = @s
    END
END

```

```

ELSE
BEGIN
    IF (@even = 1)
    BEGIN
        SET @e = 1.0
    END
    ELSE
        SET @e = @I_SQRT_PI/SQRT(@a)
    SET @c=0.0
    WHILE (@z <= @x)
    BEGIN
        SET @e = @e*(@a/@z)
        SET @c = @c+@e
        SET @z += 1.0
    END
    SET @pvalue = @c*@y+@s
END

END
ELSE
BEGIN
    SET @pvalue = @s
END
RETURN ROUND(@pvalue, CAST(tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4) AS INT))
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 04.01.2020
Version:     1.0.0
Description: Χρησιμοποιείται στο chi-square για τον υπολογισμό του p-value
=====
Developer      Date      Version Description
-----

```

Theodoros Mprotsis 04.01.2020 1.0.0.0 --

*/

CREATE FUNCTION [tmdata].[statPOZ] (@z AS FLOAT) RETURNS FLOAT
BEGIN

DECLARE @poz AS FLOAT

DECLARE @y AS FLOAT, @x AS FLOAT, @w AS FLOAT

DECLARE @Z_MAX AS FLOAT = 6.0

IF (@z = 0.0)

BEGIN

SET @x = 0.0

END

ELSE

BEGIN

SET @y = 0.5*ABS(@z)

IF (@y >= (@Z_MAX*0.5))

BEGIN

SET @x = 1.0

END

ELSE if (@y < 1.0)

BEGIN

SET @w = @y*@y

SET @x = (((((((((0.000124818987*@w-0.001075204047)*@w+0.005198775019)*@w-0.019198292004)*@w+0.059054035642)*@w-0.151968751364)*@w+0.319152932694)*@w-0.531923007300)*@w+0.797884560593)*@y*2.0

END

ELSE

BEGIN

SET @y -= 2.0

SET @x = (((((((((((((-0.000045255659*@y+0.000152529290)*@y-0.000019538132)*@y-0.000676904986)*@y+0.001390604284)*@y-0.000794620820)*@y-0.002034254874)*@y+0.006549791214)*@y-0.010557625006)*@y+0.011630447319)*@y-0.009279453341)*@y+0.005353579108)*@y-0.002141268741)*@y+0.000535310849)*@y+0.999936657524

END

END

IF (@z > 0.0)

BEGIN

SET @poz = ((@x+1.0)*0.5)

END

ELSE

BEGIN

```

        SET @poz = ((1.0-@x)*0.5)
    END
    RETURN @poz
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      06.01.2020
Description: Returns the pvalue of a t-test
Parameters: ptype = 0: calculate  $P(<t) = F_t(t;n)$ 
            ptype = 1: calculate  $P(>t) = 1 - F_t(t;n)$ 
            ptype = 2: calculate  $P(>|t|) = 2[1-F_t(|t|;n)]$ 
            ptype = 3: calculate  $P(<|t|) = 1 - 2[1-F_t(|t|;n)]$ 
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version    Type Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 06.01.2020 NEW    -
=====
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statpt](@t AS FLOAT, @n AS INT, @ptype AS INT)
RETURNS FLOAT
BEGIN
    DECLARE @x AS FLOAT = 1.0*@n/(@t*@t+@n)
    DECLARE @p AS FLOAT = tmdata.statbetai(@n, 1, @x)
    IF (@ptype=0)
    BEGIN
        IF (@t > 0)
        BEGIN
            SET @p = 1-0.5*@p
        END
    ELSE
    BEGIN

```

```

        SET @p = 0.5*@p
    END
END
ELSE IF (@ptype=1)
BEGIN
    IF (@t > 0)
    BEGIN
        SET @p = 0.5*@p
    END
    ELSE
    BEGIN
        SET @p = 1-0.5*@p
    END
END
ELSE IF (@ptype=3)
BEGIN
    SET @p = 1-@p
END
RETURN @p
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      06.01.2020
Description: Returns the estimated parameters from a simple linear regression
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version    Type Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 06.01.2020 NEW    -
=====
*/
CREATE FUNCTION [tmdata].[statSimpleLR]

```



```

(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
)
RETURNS @lr TABLE(regPValue FLOAT NOT NULL
,
    regSE FLOAT NOT NULL
,
    F FLOAT NOT NULL
,
    interceptTTest FLOAT NOT NULL
,
    interceptPValue FLOAT NOT NULL)
AS
BEGIN
    DECLARE @p_value AS FLOAT
    DECLARE @sst AS FLOAT, @sse AS FLOAT, @ssr AS FLOAT, @ssx AS FLOAT, @sx2 AS FLOAT
    DECLARE @df1 AS INT, @df2 AS INT, @count AS INT
    DECLARE @mssr AS FLOAT, @msse AS FLOAT, @b0 AS FLOAT, @F AS FLOAT, @interceptTTest AS FLOAT
    DECLARE @SE AS FLOAT
    DECLARE @digits AS INT
    SELECT @sst = sst
    , @sse = sse
    , @ssr = sst-sse
    , @df1 = 1
    , @df2 = n-2
    , @mssr = sst-sse
    , @msse = sse/(n-2)
    , @b0 = b0
    , @F = (sst-sse)/(sse/(n-2))
    , @interceptTTest = b0/(SQRT(sx2/(n*ssx))*(SQRT(sse/(n-2))))
    , @SE = SQRT(sse/(n-2))
    , @count = n
    , @ssx = ssx
    , @sx2 = sx2
    FROM (SELECT SUM(POWER(y-ybar, 2)) AS sst, AVG(n) AS n
    FROM cumagasResults_t
    , (SELECT AVG(y) AS ybar, COUNT(y) AS n
    FROM cumagasResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId) AS mean
    WHERE sessionId = @sessionId) AS sst
    , (SELECT SUM(yhat2) AS sse, AVG(ssx) AS ssx, AVG(sx2) AS sx2, AVG(b0) AS b0
    FROM (SELECT x, y, b0+b1*x AS yhat, POWER(y-(b0+b1*x), 2) AS yhat2, ssx, sx2, b0

```

```

FROM cumagasResults_t
, (SELECT AVG(ybar)-(SUM((x-xbar)*(y-ybar))/SUM(POWER(x-xbar, 2)))*AVG(xbar) AS b0
, SUM((x-xbar)*(y-ybar))/SUM(POWER(x-xbar, 2)) AS b1
, SUM(POWER(x-xbar, 2)) AS ssx
, SUM(POWER(x, 2)) AS sx2
FROM cumagasResults_t
, (SELECT AVG(x) AS xbar, AVG(y) AS ybar
FROM cumagasResults_t
WHERE sessionId = @sessionId) AS means
WHERE sessionId = @sessionId) AS coef
WHERE sessionId = @sessionId) AS SSE) AS SSE
SELECT @digits = CONVERT(INT, tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4))
INSERT INTO @lr
SELECT ROUND(tmdata.statpf(@F, @df1, @df2, 1), @digits)
, ROUND(@SE, @digits)
, ROUND(@F, @digits)
, ROUND(@interceptTTest, @digits)
, ROUND(tmdata.statpt(@interceptTTest, @df2, 2), @digits)
RETURN
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Author: Μπρότσος Θεόδωρος
-- Create date: 15.11.2018
-- Version: 1.0.0
-- Description: Returns the right-tailed probability of the chi-squared distribution. The  $\chi^2$ 
-- distribution is associated with a  $\chi^2$  test. Use the  $\chi^2$  test to compare
-- observed and expected values.
-- =====
-- Προγραμματιστής Ημερομηνία Έκδοση Περιγραφή
-----
-- Μπρότσος Θ. 15.11.2018 1.0.0.0 --
CREATE PROCEDURE [tmdata].[chidist]
@x AS FLOAT

```

```

, @deg_freedom AS INT
, @p_value AS FLOAT OUTPUT
AS
BEGIN
    DECLARE @digits AS INT
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SET NOCOUNT ON
    EXEC sp_execute_external_script
        @language =N'R',
        @script=N'
pvalue=round(pchisq(chi, df=df, lower.tail=FALSE), digits=digits)
',
        , @params = N'@chi FLOAT, @df AS INT, @digits INT, @pvalue FLOAT OUTPUT' --define R variables
        , @chi = @x
        , @df = @deg_freedom
        , @digits = @digits
        , @pvalue = @p_value OUTPUT
    /*EXEC sp_execute_external_script
        @language =N'Python',
        @script=N'
from scipy import stats
pvalue=float(round(stats.chi2.sf(chi, df), digits))
',
        , @params = N'@chi FLOAT, @df AS INT, @digits INT, @pvalue FLOAT OUTPUT' --define Python variables
        , @chi = @x
        , @df = @deg_freedom
        , @digits = @digits
        , @pvalue = @p_value OUTPUT;*/
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis T.
Create date: 10.03.2020

```

```

Version:      1.0.0
Description:  Creates a cumulative forest plot (fixed and random)
Parameters:   @@sessionId - session id
=====
Developer    Date      Version Description
-----
Mprotsis T.  10.03.2020 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateCumulativeForestPlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @internal AS VARCHAR(10)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @digits AS INT
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SET @inputDataSet = 'SELECT year, [or], [95l1] AS ci95l1, [95ul] AS ci95ul, internal
                        FROM   cumagasCumulativeForestPlotData_t
                        WHERE  sessionId = ''' + @sessionId + '''
                                AND   internal = ''' + @internal + '''
                                ORDER BY year'

    SET @output = ''
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    BEGIN TRY
        EXEC sp_execute_external_script
            @language =N'R',
            @script=N'library(metafor)
if (internal=="FIXED") {
  title<-"Cumulative Fixed Effects Model"
} else {
  title<-"Cumulative Random Effects Model"
}
data<-InputDataSet

```

```

dm<-structure(list(or = data$or, cill = data$ci95ll, ciul = data$ci95ul, .Names = c("or", "cill", "ciul"), class = "data.frame", row.names
= c(NA, -5L)))
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)
for (i in 1:length(width)) {
  png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\forest\\", sessionId, internal, paste("-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""),
height=200+40*nrow(data)^.85, width=width[i]);
  forest(main=title, log(dm$or), ci.lb=log(dm$cill), ci.ub=log(dm$ciul), atranf=exp, digits=digits,
    slab=paste(data$year, sep=", "), cex=1.4, efac=30/(nrow(data)+10), ylim=c(-4, nrow(data)+3), yaxs="i", xlim=c(-10,10), alim=c(-
4, 4),
    xlab="Odds Ratio (95% CI)")
  par(font=2)
  abline(h=nrow(data)+2.5)
  abline(h=0)
  text(-10, nrow(data)+1.7, "Year", pos=4, cex=1.4)
  text( 10, nrow(data)+1.7, "Odds Ratio [95% CI]", pos=2, cex=1.4)
  dev.off()
}',
  @input_data_1 = @inputDataSet
, @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @internal AS VARCHAR(10), @digits AS INT, @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
, @sessionId = @sessionId
, @internal = @internal
, @digits = @digits
, @uploadFolder = @uploadFolder
SET @output = @output + '<br>'
END TRY
BEGIN CATCH
EXEC tmdatas.cumagasDeleteCumulativePlotData @sessionId, @internal
END CATCH

```

```

EXEC tmdata.cumagasDeleteCumulativePlotData @sessionId, @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Date:       03.01.2019
Description: Export Cumulative MetaAnalysis Data as Excel file
Version:    1.0.0
-----
History
Developer   Version Version   Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 03.01.2019 -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateCumulativeMetaAnalysisExportFile]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @title AS VARCHAR(500)
,   @count AS INT
,   @fixedEffectsOR AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @randomEffectsOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT
,   @re95UL AS FLOAT
,   @t2 AS FLOAT
,   @I2 AS FLOAT
,   @Q AS FLOAT
,   @q_p_value AS FLOAT
,   @lr_p_value AS FLOAT
)
AS
BEGIN

```

```

SET NOCOUNT ON
DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
EXECUTE sp_execute_external_script
    @language = N'R',
    @script = N'
library(openxlsx)
destfile<-paste(uploadFolder, "exports\\", sessionId, ".xlsx", sep="")
if (!file.exists(destfile)) {
    wb<-createWorkbook()
} else {
    wb<-loadWorkbook(destfile)
}
data<-c(title=title, count=count, Fixed_effect_OR=fixedEffectsOR, Fixed_effect_95_LL=fe95LL, Fixed_effect_95_UL=fe95UL,
Random_effect_OR=randomEffectsOR, Random_effect_95_LL=re95LL, Random_effect_95_UL=re95UL, t_2=t2, I_2=I2, Q=Q, p_value=q_p_value,
Eggers_test=lr_p_value)
data<-data.frame(lapply(data, function(x) t(data.frame(x))))
addWorksheet(wb, title)
writeData(wb, sheet = title, data, colNames = TRUE)
saveWorkbook(wb, destfile, overwrite = TRUE)
',
    @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100)
,
    @uploadFolder AS VARCHAR(260)
,
    @title AS VARCHAR(500)
,
    @count AS INT
,
    @fixedEffectsOR AS FLOAT
,
    @fe95LL AS FLOAT
,
    @fe95UL AS FLOAT
,
    @randomEffectsOR AS FLOAT
,
    @re95LL AS FLOAT
,
    @re95UL AS FLOAT
,
    @t2 AS FLOAT
,
    @I2 AS FLOAT
,
    @Q AS FLOAT
,
    @q_p_value AS FLOAT
,
    @lr_p_value AS FLOAT'
,
    @sessionId = @sessionId
,
    @uploadFolder = @uploadFolder
,
    @title = @title

```

```

,      @count = @count
,      @fixedEffectsOR = @fixedEffectsOR
,      @fe95LL = @fe95LL
,      @fe95UL = @fe95UL
,      @randomEffectsOR = @randomEffectsOR
,      @re95LL = @re95LL
,      @re95UL = @re95UL
,      @t2 = @t2
,      @I2 = @I2
,      @Q = @Q
,      @q_p_value = @q_p_value
,      @lr_p_value = @lr_p_value
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis T.
Create date: 23.11.2018
Version:    1.0.0
Description: Creates a forest plot
Parameters: @@sessionId - session id
=====
Developer    Date        Version Description
-----
Mprotsis T.  23.11.2018  1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateForestPlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @fixedEffectsOR AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @randomEffectsOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT

```



```

, @re95UL AS FLOAT
, @t2 AS FLOAT
, @I2 AS FLOAT
, @Q AS FLOAT
, @p_value AS FLOAT
, @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @digits AS INT
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SET @inputDataSet = 'SELECT author, year, [or], [9511] AS ci9511, [95ul] AS ci95ul
                        FROM   cumagasForestPlotData_t
                        WHERE  sessionId = ''' + @sessionId + '''
                        ORDER BY year, author'

    SET @output= ''
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    BEGIN TRY
        EXEC sp_execute_external_script
            @language =N'R',
            @script=N'library(metafor)

data <- InputDataSet
dm<-structure(list(or = data$or, cill = data$ci9511, ciul = data$ci95ul, .Names = c("or", "cill", "ciul"), class = "data.frame", row.names
= c(NA, -5L)))
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)
for (i in 1:length(width)) {
    png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\forest\\", sessionId, year, paste("-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""),
height=200+40*nrow(data)^.85, width=width[i])
    forest(log(dm$or), ci.lb=log(dm$cill), ci.ub=log(dm$ciul), attransf=exp, digits=digits,
    slab=paste(data$author, data$year, sep=", "), cex=1.0, efac=30/(nrow(data)+10), ylim=c(-4, nrow(data)+3), yaxs="i", xlim=c(-
10,10), alim=c(-4, 4),
    xlab="Odds Ratio")
    par(font=2)

```

```

abline(h=nrow(data)+2.5)
abline(h=0)
text(-10, nrow(data)+1.7, "Author(s) and Year", pos=4, cex=1.4)
text( 10, nrow(data)+1.7, "Odds Ratio [95% CI]", pos=2, cex=1.4)
text(-5, -0.7, pos=4, cex=0.75, bquote(paste("Heterogeneity tests (Q = ", .(formatC(Q, digits=digits, format="f")),
                                             ", p = ", .(formatC(p_value, digits=digits, format="f")),
                                             "; ", I^2, " = ", .(formatC(I2, digits=digits, format="f")),
                                             "%", "; ", tau^2 == .(formatC(t2, digits=digits, format="f")))))
text(-10, -2, pos=4, cex=1.4, "FE Model for All Studies")
text(-10, -3, pos=4, cex=1.4, "RE Model for All Studies")
addpoly(log(fixedEffectsOR), ci.lb=log(fe95LL), ci.ub=log(fe95UL), row=-2.0, cex=1.4, attransf=exp, digits=digits)
addpoly(log(randomEffectsOR), ci.lb=log(re95LL), ci.ub=log(re95UL), row=-3.0, cex=1.4, attransf=exp, digits=digits)
dev.off()
}',
    @input_data_1 = @inputDataSet
,    @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100)
        , @year AS VARCHAR(4)
        , @fixedEffectsOR AS FLOAT
        , @fe95LL AS FLOAT
        , @fe95UL AS FLOAT
        , @randomEffectsOR AS FLOAT
        , @re95LL AS FLOAT
        , @re95UL AS FLOAT
        , @t2 AS FLOAT
        , @I2 AS FLOAT
        , @Q AS FLOAT
        , @p_value AS FLOAT
        , @digits AS INT
        , @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
,    @sessionId = @sessionId
,    @year = @year
,    @fixedEffectsOR = @fixedEffectsOR
,    @fe95LL = @fe95LL
,    @fe95UL = @fe95UL
,    @randomEffectsOR = @randomEffectsOR
,    @re95LL = @re95LL
,    @re95UL = @re95UL
,    @t2 = @t2

```

```

, @I2 = @I2
, @Q = @Q
, @p_value = @p_value
, @digits = @digits
, @uploadFolder = @uploadFolder
SET @output = @output + '<h3>Forest Plot</h3>'
SET @output = @output + ''

END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdData.cumagasDeletePlotData @sessionId, 'FOREST';
END CATCH
EXEC tmdData.cumagasDeletePlotData @sessionId, 'FOREST'
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis T.
Create date: 28.11.2018
Version:    1.0.0
Description: Creates a funnel plot
Parameters: @sessionId - session id
=====
Developer   Date       Version Description
-----
Mprotsis T. 28.11.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdData].[cumagasCreateFunnelPlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)

```

```

, @year AS VARCHAR(4)
, @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @digits AS INT
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SET @output = ''
    SET @inputDataSet = 'SELECT se, [or]
                        FROM cumagasFunnelPlotData_t
                        WHERE sessionId = ''' + @sessionId + ''''
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    BEGIN TRY
        EXEC sp_execute_external_script
            @language = 'R',
            @script = N'library(metafor)
data <- InputDataSet
dm<-structure(list(or = data$or, se = data$se, .Names = c("or", "se"), class = "data.frame", row.names = c(NA, -5L)))
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)
for (i in 1:length(width)) {
    png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\funnel\\", sessionId, year, paste("-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""), width=width[i]);
    funnel(dm$or, sei=dm$se, cex=1.4, xlab="Odds Ratio")
    par(font=2)
    dev.off()
}',

            @input_data_1 = @inputDataSet
            , @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @year AS VARCHAR(4), @digits AS INT, @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
            , @sessionId = @sessionId
              , @year = @year
            , @digits = @digits
            , @uploadFolder = @uploadFolder
    SET @output = @output + '<h3>Funnel Plot</h3>'
    SET @output = @output + '<br>'

END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdata.cumagasDeletePlotData @sessionId, 'FUNNEL';
END CATCH
EXEC tmdata.cumagasDeletePlotData @sessionId, 'FUNNEL'

END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       02.01.2019
Description: Export HardyWeinberg as Excel file
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version   Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 02.01.2019 -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateHardyWeinbergExportFile]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SET @inputDataSet = 'SELECT year'

```

```

,      author
,      gene
,      polymorphism
,      covariate
,      subcovariate
,      cases_mm AS [cases mm]
,      cases_wm AS [cases wm]
,      cases_ww AS [cases ww]
,      controls_mm AS [controls mm]
,      controls_wm AS [controls wm]
,      controls_ww AS [controls ww]
,      hwe_p_value AS [HWE.p value]
FROM    cumagasHardyWeinbergResults_t
WHERE    sessionId = ''' + @sessionId + '''
EXECUTE sp_execute_external_script
    @language = N'R',
    @script = N'
library(openxlsx)
data<-InputDataSet
write.xlsx(data, paste(uploadFolder, "exports\\", sessionId, ".xlsx", sep=""), sheetName="Export", col.names=TRUE, row.names=TRUE,
append=FALSE)
',
    @input_data_1 = @inputDataSet
,
    @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
,
    @sessionId = @sessionId
,
    @uploadFolder = @uploadFolder
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      03.01.2019
Description: Export MetaAnalysis Data as Excel file
Version:   1.0.0

```

```

-----
History
Developer   Version Version   Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 03.01.2019 -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateMetaAnalysisExportFile]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SET @inputDataSet = 'SELECT year
                        ,      author
                        ,      gene
                        ,      polymorphism
                        ,      covariate
                        ,      subcovariate
                        ,      cases_mm AS [cases mm]
                        ,      cases_wm AS [cases wm]
                        ,      cases_ww AS [cases ww]
                        ,      controls_mm AS [controls mm]
                        ,      controls_wm AS [controls wm]
                        ,      controls_ww AS [controls ww]
                        ,      allele_in_cases_m AS [cases mt]
                        ,      allele_in_cases_wm AS [cases total]
                        ,      allele_in_controls_m AS [controls mt]
                        ,      allele_in_controls_wm AS [controls total]
                        ,      [or] AS [OR]
                        ,      [95LL] AS [95% LL]
                        ,      [95UL] AS [95% UL]
                        ,      hwe_chi AS [HWE.chi square]
                        ,      hwe_p_value AS [HWE.p value]
                        FROM    cumagasResults1_t
                        WHERE    sessionId = ''' + @sessionId + ''''
    EXECUTE sp_execute_external_script

```

```

        @language = N'R',
        @script = N'
library(openxlsx)
data<-InputDataSet
write.xlsx(data, paste(uploadFolder, "exports\\", sessionId, ".xlsx", sep=""), sheetName="Export", col.names=TRUE, row.names=TRUE,
append=FALSE)
',
        @input_data_1 = @inputDataSet
,
        @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
,
        @sessionId = @sessionId
,
        @uploadFolder = @uploadFolder
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis T.
Create date: 14.03.2020
Version:     1.0.0
Description: Creates the recursive cumulative meta analysis data for the scatter plot
Parameters:  @sessionId - session id
=====
Developer    Date        Version Description
-----
Mprotsis T.  14.03.2020  1.0.0.0  --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateRecursiveCumulativeData]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,
    @internal AS VARCHAR(10)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @currentYear AS INT, @cumulativeORCurrentYear AS FLOAT
    DECLARE @nextYear AS INT, @cumulativeORNextYear AS FLOAT
    DECLARE @i AS INT

```



```

DECLARE rdata CURSOR FOR SELECT [or]
                                ,      year
                                FROM cumagasCumulativeForestPlotData_t
                                WHERE internal = @internal
                                ORDER BY year

SET @i = 1
OPEN rdata
FETCH NEXT FROM rdata INTO @cumulativeORCurrentYear, @currentYear
SET @nextYear = @currentYear
SET @cumulativeORNextYear = @cumulativeORCurrentYear
WHILE @@FETCH_STATUS = 0
BEGIN
    IF @currentYear <> @nextYear
    BEGIN
        INSERT INTO cumagasRecursiveCumulativePlotData_t
        SELECT @sessionId
        ,      CONVERT(VARCHAR(4), @currentYear) + '/' + CONVERT(VARCHAR(4), @nextYear)
        ,      @i
        ,      @cumulativeORCurrentYear / @cumulativeORNextYear
        ,      @internal
        SET @nextYear = @currentYear
        SET @cumulativeORNextYear = @cumulativeORCurrentYear
        SET @i = @i + 1
    END
    FETCH NEXT FROM rdata INTO @cumulativeORCurrentYear, @currentYear
END
CLOSE rdata
DEALLOCATE rdata

END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis T.
Create date: 14.03.2020

```

```

Version:      1.0.0
Description:  Creates the recursive cumulative meta analysis plot
Parameters:   @sessionId - session id
=====
Developer    Date      Version Description
-----
Mprotsis T.  14.03.2020 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateRecursiveCumulativePlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @internal AS VARCHAR(10)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @digits AS INT
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SET @output = ''
    SET @inputDataSet = 'SELECT x, [or], [year]
                        FROM   cumagasRecursiveCumulativePlotData_t
                        WHERE  sessionId = ''' + @sessionId + '''
                        AND    internal = ''' + @internal + ''''
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    BEGIN TRY
        EXEC sp_execute_external_script
            @language =N'R',
            @script=N'data<-InputDataSet
if (internal=="FIXED") {
    yaxistitle<-"Relative chnage in fixed-effects OR"
} else {
    yaxistitle<-"Relative chnage in random-effects OR"
}
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)

```

```

for (i in 1:length(width)) {
  png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\funnel\\", sessionId, internal, paste("R-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""),
width=width[i], height=height[i])
  plot(data$x, data$or, xlim=c(min(data$x), max(data$x)), ylim=c(0,max(data$or)+min(data$or)), xlab="", ylab=yaxistitle, pch=18,
type="b", xaxt="n")
  # Add axis to the plot
  axis(1, at=data$x, labels=FALSE)
  text(1:nrow(data), par("usr")[3]-0.08, srt=45, adj=1, labels=data$year, xpd=TRUE)
  mtext(1, text = "Next year/current year", line = 6)
  abline(h=1)
  dev.off()
}',

      @input_data_1 = @inputDataSet
      , @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @internal AS VARCHAR(10), @digits AS INT, @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
      , @sessionId = @sessionId
      , @internal = @internal
      , @digits = @digits
      , @uploadFolder = @uploadFolder
SET @output = @output + ''

END TRY
BEGIN CATCH
EXEC tmdatas.cumagasDeleteRecursiveCumulativePlotData @sessionId, @internal
END CATCH
EXEC tmdatas.cumagasDeleteRecursiveCumulativePlotData @sessionId, @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros

```

```

-- Ημερομηνία δημιουργίας: 12.11.2018
-- Περιγραφή: Δημιουργεί τα cumagas αποτελέσματα
-- Έκδοση: 1.0.0
-- -----
-- Ιστορικό
-- Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
-- Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 12.11.2018 Δημιουργία προγράμματος
-- =====
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCreateResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @forestPlot AS BIT
,   @funnelPlot AS BIT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    BEGIN TRY
        INSERT INTO cumagasResults_t
        SELECT @sessionId
        ,      tmdata.cumagasCalculateW(@model, cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m,
allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm) AS w
        ,      tmdata.cumagasCalculateLnOR(@model, cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm,
allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm) as lnOr
        ,      tmdata.cumagasCalculateX(@model, cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m,
allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm) AS x
        ,      tmdata.cumagasCalculateY(@model, cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m,
allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm) AS y
        ,      tmdata.cumagasCalculateSE(@model, cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m,
allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm) AS se
        FROM cumagasResults1_t
        WHERE sessionId = @sessionId
        AND [year] <= CONVERT(INT, @year)
        IF (@forestPlot = 1)
        BEGIN
            INSERT INTO cumagasForestPlotData_t
            SELECT sessionId, author, [year], [OR], [95LL], [95UL]
            FROM cumagasResults1_t

```

```

        WHERE [year] <= CONVERT(INT, @year)
           AND   sessionId = @sessionId
    END
    IF (@funnelPlot = 1)
    BEGIN
        INSERT INTO cumagasFunnelPlotData_t
        SELECT sessionId, lnor, se
        FROM   cumagasResults_t
        WHERE  sessionId = @sessionId
    END
END TRY
BEGIN CATCH
    THROW 50000, '(5000) Something went wrong! Please, contact us on our website for quick support. Thanks.', 1
END CATCH
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 10.03.2020
Version:     1.0.0
Description: Creates a cumulative forest plot (fixed and random)
Parameters:  @@sessionId - session id
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 10.03.2020 1.0.0.0 NEW   --
*/
create PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSCreateCumulativeForestPlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @internal AS VARCHAR(10)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN

```

```

SET NOCOUNT ON
DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
DECLARE @digits AS INT
DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
SET @inputDataSet = 'SELECT year, [or], [9511] AS ci9511, [95u1] AS ci95u1, internal
                     FROM   cumagasCSCumulativeForestPlotData_t
                     WHERE  sessionId = ''' + @sessionId + '''
                           AND   internal = ''' + @internal + '''
                     ORDER BY year'

SET @output = ''
SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
BEGIN TRY
    EXEC sp_execute_external_script
        @language =N'R',
        @script=N'library(metafor)
if (internal=="FIXED") {
    title<-"Cumulative Fixed Effects Model"
} else {
    title<-"Cumulative Random Effects Model"
}
data<-InputDataSet
dm<-structure(list(or = data$or, cill = data$ci9511, ciul = data$ci95u1, .Names = c("or", "cill", "ciul"), class = "data.frame", row.names
= c(NA, -5L)))
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)
for (i in 1:length(width)) {
    png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\forest\\", sessionId, internal, paste("-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""),
height=200+40*nrow(data)^.85, width=width[i]);
    forest(main=title, log(dm$or), ci.lb=log(dm$cill), ci.ub=log(dm$ciul), atranf=exp, digits=digits,
    slab=paste(data$year, sep=", "), cex=1.4, efac=30/(nrow(data)+10), ylim=c(-4, nrow(data)+3), yaxs="i", xlim=c(-10,10), alim=c(-
4, 4),
    xlab="Odds Ratio (95% CI)")
    par(font=2)
    abline(h=nrow(data)+2.5)
    abline(h=0)

```

```

text(-10, nrow(data)+1.7, "Year", pos=4, cex=1.4)
text( 10, nrow(data)+1.7, "Odds Ratio [95% CI]", pos=2, cex=1.4)
dev.off()
}',
    @input_data_1 = @inputDataSet
    , @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @internal AS VARCHAR(10), @digits AS INT, @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
    , @sessionId = @sessionId
      , @internal = @internal
    , @digits = @digits
      , @uploadFolder = @uploadFolder
SET @output = @output + '<br>'
END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdatas.cumagascDeleteCumulativePlotData @sessionId, @internal
END CATCH
EXEC tmdatas.cumagascDeleteCumulativePlotData @sessionId, @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       17.10.2022
Description: Export Cumulative MetaAnalysis Data as Excel file
Version:    1.0.0
-----

```

```

History
Developer      Version Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 17.10.2022 NEW -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSCreateCumulativeMetaAnalysisExportFile]
(
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @title AS VARCHAR(500)
,   @count AS INT
,   @feD AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @reOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT
,   @re95UL AS FLOAT
,   @I2 AS FLOAT
)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    EXECUTE sp_execute_external_script
        @language = N'R',
        @script = N'
library(openxlsx)
destfile<-paste(uploadFolder, "exports\\", sessionId, ".xlsx", sep="")
if (!file.exists(destfile)) {
    wb<-createWorkbook()
} else {
    wb<-loadWorkbook(destfile)
}
data<-c(title=title, count=count, Fixed_effect_OR=feD, Fixed_effect_95_LL=fe95LL, Fixed_effect_95_UL=fe95UL, Random_effect_OR=reOR,
Random_effect_95_LL=re95LL, Random_effect_95_UL=re95UL, I_2=I2)
data<-data.frame(lapply(data, function(x) t(data.frame(x))))
addWorksheet(wb, title)
writeData(wb, sheet = title, data, colNames = TRUE)
        '
END

```



```

saveWorkbook(wb, destfile, overwrite = TRUE)
',      @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100)
        ,      @uploadFolder AS VARCHAR(260)
        ,      @title AS VARCHAR(500)
        ,      @count AS INT
        ,      @feD AS FLOAT
        ,      @fe95LL AS FLOAT
        ,      @fe95UL AS FLOAT
        ,      @reOR AS FLOAT
        ,      @re95LL AS FLOAT
        ,      @re95UL AS FLOAT
        ,      @I2 AS FLOAT'
,      @sessionId = @sessionId
,      @uploadFolder = @uploadFolder
,      @title = @title
,      @count = @count
,      @feD = @feD
,      @fe95LL = @fe95LL
,      @fe95UL = @fe95UL
,      @reOR = @reOR
,      @re95LL = @re95LL
,      @re95UL = @re95UL
,      @I2 = @I2
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis T.
Create date: 23.11.2018
Version:    1.0.0
Description: Creates a forest plot
Parameters: @@sessionId - session id
=====
Developer   Date       Version Description

```

```

-----
Mprotsis T. 23.11.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSCreateForestPlot]
    @sessionId AS VARCHAR(100)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @fixedEffectsOR AS FLOAT
,   @fe95LL AS FLOAT
,   @fe95UL AS FLOAT
,   @randomEffectsOR AS FLOAT
,   @re95LL AS FLOAT
,   @re95UL AS FLOAT
,   @I2 AS FLOAT
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @digits AS INT
    DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
    DECLARE @downloadFolder AS VARCHAR(260)
    SET @inputDataSet = 'SELECT author, year, [or], [95ll] AS ci95ll, [95ul] AS ci95ul
                        FROM   cumagasCSForestPlotData_t
                        WHERE  sessionId = ''' + @sessionId + '''
                        ORDER BY year, author'

    SET @output= ''
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
    SELECT @downloadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DOWNLOAD_FOLDER', '/temp/')
    BEGIN TRY
        EXEC sp_execute_external_script
            @language =N'R',
            @script=N'library(metafor)

data<-InputDataSet
dm<-structure(list(or = data$or, cill = data$ci95ll, ciul = data$ci95ul, .Names = c("or", "cill", "ciul"), class = "data.frame", row.names
= c(NA, -5L)))
width=c(320, 480, 600)
height=c(240, 540, 480)

```

```

for (i in 1:length(width)) {
  png(filename=paste(uploadFolder, "plots\\forest\\", sessionId, year, paste("-", width[i], "w.png", sep=""), sep=""),
height=200+40*nrow(data)^.85, width=width[i])
  forest(dm$or, ci.lb=dm$cil, ci.ub=dm$ciul, digits=digits,
    slab=paste(data$author, data$year, sep=", "), cex=1.4, efac=30/(nrow(data)+10), ylim=c(-4, nrow(data)+3), yaxs="i", xlim=c(-
10,10),
    xlab="D")
  par(font=2)
  abline(h=nrow(data)+2.5)
  abline(h=0)
  text(-10, nrow(data)+1.7, "Author(s) and Year", pos=4, cex=1.4)
  text( 10, nrow(data)+1.7, "D [95% CI]", pos=2, cex=1.4)
  text(-5, -0.7, pos=4, cex=0.75, bquote(paste("Heterogeneity tests ( $I^2 = ", .(formatC(I2, digits=digits, format="f")), "%)"))))
  text(-10, -2, pos=4, cex=1.4, "FE Model for All Studies")
  text(-10, -3, pos=4, cex=1.4, "RE Model for All Studies")
  addpoly(fixedEffectsOR, ci.lb=fe95LL, ci.ub=fe95UL, row=-2.0, cex=1.4, digits=digits)
  addpoly(randomEffectsOR, ci.lb=re95LL, ci.ub=re95UL, row=-3.0, cex=1.4, digits=digits)
  dev.off()
}',
  @input_data_1 = @inputDataSet
,   @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100)
    , @year AS VARCHAR(4)
    , @fixedEffectsOR AS FLOAT
    , @fe95LL AS FLOAT
    , @fe95UL AS FLOAT
    , @randomEffectsOR AS FLOAT
    , @re95LL AS FLOAT
    , @re95UL AS FLOAT
    , @I2 AS FLOAT
    , @digits AS INT
    , @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
,   @sessionId = @sessionId
,   @year = @year
,   @fixedEffectsOR = @fixedEffectsOR
,   @fe95LL = @fe95LL
,   @fe95UL = @fe95UL
,   @randomEffectsOR = @randomEffectsOR
,   @re95LL = @re95LL$ 
```

```

, @re95UL = @re95UL
, @I2 = @I2
, @digits = @digits
, @uploadFolder = @uploadFolder
SET @output = @output + '<h3>Forest Plot</h3>'
SET @output = @output + ''

END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdatas.cumagascDeletePlotData @sessionId, 'FOREST';
END CATCH
EXEC tmdatas.cumagascDeletePlotData @sessionId, 'FOREST'
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      15.10.2022
Description: Export MetaAnalysis Data as Excel file
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version   Type Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 03.01.2019 NEW    --
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdatas].[cumagascCreateMetaAnalysisExportFile]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS

```

```

BEGIN
SET NOCOUNT ON
DECLARE @inputDataSet AS NVARCHAR(MAX)
DECLARE @uploadFolder AS VARCHAR(260)
SELECT @uploadFolder = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_EXPORT_FOLDER', 'C:\\temp\\')
SET @inputDataSet = 'SELECT year
, author
, gene
, polymorphism
, mean_mm
, sd_mm
, n_mm
, mean_wm
, sd_wm
, n_wm
, mean_ww
, sd_ww
, n_ww
, [d] AS [D]
, [95LL] AS [95% LL]
, [95UL] AS [95% UL]
FROM cumagasCSResults1_t
WHERE sessionId = ''' + @sessionId + ''''
EXECUTE sp_execute_external_script
    @language = N'R',
    @script = N'
library(openxlsx)
data<-InputDataSet
write.xlsx(data, paste(uploadFolder, "exports\\", sessionId, ".xlsx", sep=""), sheetName="Export", col.names=TRUE, row.names=TRUE,
append=FALSE)
',
    @input_data_1 = @inputDataSet
,
    @params = N'@sessionId AS VARCHAR(100), @uploadFolder AS VARCHAR(260)'
,
    @sessionId = @sessionId
,
    @uploadFolder = @uploadFolder
END
GO
SET ANSI_NULLS ON

```

```

GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
-- Ημερομηνία δημιουργίας: 12.11.2018
-- Περιγραφή:            Δημιουργεί τα cumagas αποτελέσματα
-- Έκδοση:               1.0.0
-- -----
-- Ιστορικό
-- Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
-- Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 12.11.2018 Δημιουργία προγράμματος
-- =====
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSCreateResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @forestPlot AS BIT
,   @funnelPlot AS BIT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    BEGIN TRY
        INSERT INTO cumagasCSResults_t
        SELECT @sessionId
        ,      d
        ,      w
        FROM cumagasCSResults1_t
        WHERE sessionId = @sessionId
        AND [year] <= CONVERT(INT, @year)
        IF (@forestPlot = 1)
        BEGIN
            INSERT INTO cumagasCSForestPlotData_t
            SELECT sessionId, author, [year], [D], [95LL], [95UL]
            FROM cumagasCSResults1_t
            WHERE [year] <= CONVERT(INT, @year)
            AND sessionId = @sessionId
        END
    END TRY
    BEGIN CATCH
    END

```

```

        /*IF (@funnelPlot = 1)
        BEGIN
            INSERT INTO cumagasCSFunnelPlotData_t
            SELECT sessionId, lnor, se
            FROM cumagasCSResults_t
            WHERE sessionId = @sessionId
        END*/
    END TRY
    BEGIN CATCH
        THROW 50000, '(5000) Something went wrong! Please, contact us on our website for quick support. Thanks.', 1
    END CATCH
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer: Mprotsis Theodoros
Date: 18.10.2022
Description: Διαγράφει τα cumagas cumulative plot δεδομένα
Version: 1.0.0
-----
Developer
Developer      Date      Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 18.10.2022 NEW  --
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSDeleteCumulativePlotData]
    @sessionId VARCHAR(100)
,    @internal VARCHAR(10)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasCSCumulativeForestPlotData_t
    WHERE sessionId = @sessionId

```

```

        AND    internal = @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:    Mprotsis Theodoros
Date:        17.10.2022
Description:  Διαγράφει τα cumagas αποτελέσματα από cumulative meta
analysis
Version:     1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Date      Type Περιγραφή
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 17.10.2022 17.10.2022 NEW  -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSDeleteCumulativeResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasCSResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:    Mprotsis Theodoros
Date:        18.10.2022

```


Description: Διαγράφει τα cumagas συγκεντρωτικά αποτελέσματα

Version: 1.0.0

History

Developer	Version	Date	Type	Description
-----------	---------	------	------	-------------

Mprotsis Theodoros	1.0.0.0	18.10.2022	NEW	--
--------------------	---------	------------	-----	----

=====

*/

```
create PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSDeletePlotData]
```

```
    @sessionId VARCHAR(100)
```

```
,    @plot VARCHAR(20)
```

```
AS
```

```
BEGIN
```

```
    SET NOCOUNT ON
```

```
    IF (@plot = 'FOREST')
```

```
    BEGIN
```

```
        DELETE
```

```
        FROM cumagasCSForestPlotData_t
```

```
        WHERE sessionId = @sessionId
```

```
    END
```

```
    ELSE
```

```
    BEGIN
```

```
        DELETE
```

```
        FROM cumagasFunnelPlotData_t
```

```
        WHERE sessionId = @sessionId
```

```
    END
```

```
END
```

```
GO
```

```
SET ANSI_NULLS ON
```

```
GO
```

```
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
```

```
GO
```

```
/*
```

=====

Developer:	Mprotsis Theodoros
------------	--------------------

Date:	23.11.2018
-------	------------

Description:	Διαγράφει τα cumagas συγκεντρωτικά αποτελέσματα
--------------	---

Version:	1.0.0
----------	-------

```

-----
History
Developer      Version Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 23.11.2018 NEW -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSDeleteStudiesResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasCSResults1_t
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       16.10.2022
Description: Runs the cumulative meta analysis
Version:    1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 16.10.2022 NEW -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSExecuteCumulativeMetaAnalysis]
    @sessionId VARCHAR(100)
,    @model AS VARCHAR(20)
,    @diseaseId AS VARCHAR(36)
,    @studyId AS VARCHAR(50)
,    @year AS VARCHAR(4)

```

```

, @forestPlot AS BIT
, @funnelPlot AS BIT
, @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @I2 AS FLOAT
    DECLARE @count AS FLOAT
    DECLARE @feD AS FLOAT
    DECLARE @fe95LL AS FLOAT
    DECLARE @fe95UL AS FLOAT
    DECLARE @reOR AS FLOAT
    DECLARE @re95LL AS FLOAT
    DECLARE @re95UL AS FLOAT
    DECLARE @deg_freedom AS INT
    DECLARE @plotOutput AS VARCHAR(MAX)
    SET @output = ''
    -- Cursor to get the years of the studies
    DECLARE studiesByYear CURSOR FOR SELECT year
                                      FROM cumagasCSResults1_t
                                      GROUP BY year
                                      ORDER BY year

    OPEN studiesByYear
    FETCH NEXT FROM studiesByYear INTO @year
    WHILE (@@FETCH_STATUS <> -1)
    BEGIN
        BEGIN TRY
            -- Create the cumagas results for each year
            EXEC tmdata.cumagasCSCreateResults @sessionId
            , @model
            , @year
            , @forestPlot
            , @funnelPlot
            -- Calculate models OR, CI and the heterogeneity values
            BEGIN TRY
                SELECT @count = [count]
                , @feD = feD
                , @fe95LL = fe95LL
            
```

```

        , @fe95UL = fe95UL
        , @reOR = reOR
        , @re95LL = re95LL
        , @re95UL = re95UL
        , @I2 = I2
    FROM tmdata.cumagasCSCalcMainResults(@sessionId)
END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdata.cumagasCSDeleteCumulativeResults @sessionId;
    THROW 50001, '(50001) Something went wrong! Please, contact us on our website for quick support. Thanks.', 1;
END CATCH
-- show the results
SET @output = @output + tmdata.cumagasCSGetMainOutput('<hr>Publication Year ' + @year
    ,
    , @count
    , @feD
    , @fe95LL
    , @fe95UL
    , @reOR
    , @re95LL
    , @re95UL
    , @I2)
EXEC tmdata.cumagasCSCreateCumulativeMetaAnalysisExportFile @sessionId
    , @year
    , @count
    , @feD
    , @fe95LL
    , @fe95UL
    , @reOR
    , @re95LL
    , @re95UL
    , @I2
-- Insert data for cumulative forest plots
INSERT INTO cumagasCSCumulativeForestPlotData_t
    SELECT @sessionId
    , @year
    , @feD
    , @fe95LL
    , @fe95UL

```



```

EXEC tmdata.cumagasCSDeleteCumulativeResults @sessionId
FETCH NEXT FROM studiesByYear INTO @year
END
CLOSE studiesByYear
DEALLOCATE studiesByYear
IF (@count > 0)
BEGIN
    SET @output = @output + '<br>' + tmdata.cumagasCreateExportButtons(@sessionId) + '<br><br>'
    /*EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativeData
        @sessionId
    ,
    'FIXED'
EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativeData
    @sessionId
    ,
    'RANDOM'*/
    EXEC tmdata.cumagasCSCreateCumulativeForestPlot
        @sessionId
    ,
    'FIXED'
    ,
    @plotOutput OUTPUT
    SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
EXEC tmdata.cumagasCSCreateCumulativeForestPlot
    @sessionId
    ,
    'RANDOM'
    ,
    @plotOutput OUTPUT
    SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
/*EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativePlot
    @sessionId
    ,
    'FIXED'
    ,
    @plotOutput OUTPUT
SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
    EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativePlot
        @sessionId
    ,
    'RANDOM'
    ,
    @plotOutput OUTPUT
SET @output = @output + @plotOutput*/
END
EXEC tmdata.cumagasCSDeleteStudiesResults @sessionId
END
GO

```

```

SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      15.10.2022
Description: Executes the model
Version:   1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Type  Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 15.10.2022 NEW    -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSExecuteModel]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    DECLARE @executionSessionId AS VARCHAR(100)
    DECLARE @outputCumulativeMetaAnalysis AS VARCHAR(MAX)
    DECLARE @return_status AS INT
    DECLARE @lastExecutionId AS INT
    SET NOCOUNT ON
    SELECT @lastExecutionId = tmdata.cumagasGetNextExecutionId(@sessionId)
        SET @executionSessionId = @sessionId + CONVERT(VARCHAR(10), @lastExecutionId)
    EXEC tmdata.cumagasStartExecution @sessionId, @lastExecutionId
    -- Gets the studies data. At the end of each study the D and CI shows up

```



```

GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis Theodoros
Create date: 14.10.2022
Version:     1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των υπολογισμών των μελετών
=====
Developer      Date      Version Type Description
-----
Mprotsis Theodoros 14.10.2022 1.0.0.0 NEW  --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSGetStudiesOutput]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @author AS VARCHAR(100)
    DECLARE @gene AS VARCHAR(100)
    DECLARE @polymorphism AS VARCHAR(100)
    DECLARE @mean_mm AS FLOAT
    DECLARE @sd_mm AS FLOAT
    DECLARE @n_mm AS INT
    DECLARE @mean_wm AS FLOAT
    DECLARE @sd_wm AS FLOAT

```

```

DECLARE @n_wm AS INT
DECLARE @mean_ww AS FLOAT
DECLARE @sd_ww AS FLOAT
DECLARE @n_ww AS INT
DECLARE @d AS FLOAT
DECLARE @95LL AS FLOAT
DECLARE @95UL AS FLOAT
DECLARE @nofs AS INT
    DECLARE @inputData AS NVARCHAR(MAX)
SET @output = ''
SET @inputData =
'SELECT ''' + @sessionId + ''' AS sessionId
,year AS year
,(SELECT a.lastname FROM author_t a WHERE a.id=t.author_id) AS author
,(SELECT g.description FROM gene_t g WHERE g.id=t.gene_id) AS gene
,(SELECT p.description
FROM gene_poly_t gp
, polymorphism_t p
WHERE gp.polymorphism_id=p.id
AND t.gene_poly_id=gp.id
AND gp.gene_id=t.gene_id) AS polymorphism
,mean_mm
,sd_mm
,n_mm
,mean_wm
,sd_wm
,n_wm
,mean_ww
,sd_ww
,n_ww
,(tmdata.cumagasCSCalculateMeanDifference('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww ,
n_ww)/tmdata.cumagasCSCalculateSp('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww ,
n_ww))*tmdata.cumagasCSCalculateJ('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww , n_ww) d
,tmdata.cumagasCSCalculateW('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww , n_ww) w
,tmdata.cumagasCSCalculateD('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww , n_ww)-
1.96*SQRT(tmdata.cumagasCSCalculateV('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww , n_ww)) AS [95LL]
,tmdata.cumagasCSCalculateD('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww ,
n_ww)+1.96*SQRT(tmdata.cumagasCSCalculateV('' + @model + '', mean_mm, sd_mm, n_mm, mean_wm, sd_wm, n_wm, mean_ww, sd_ww , n_ww)) [95UL]

```

```

FROM study_bmd_t AS t
WHERE study_id LIKE '%' + @studyId + '%'
AND (t.author_id = '' + @authorId + ''
OR '' + @authorId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND t.year <= CONVERT(INT, ' + @year + ')
AND t.disease_id = '' + @diseaseId + ''
AND (t.gene_id = '' + @geneId + ''
OR '' + @geneId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND (t.gene_poly_id = '' + @genePolyId + ''
OR '' + @genePolyId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND '' + @model + '' IN ('ADDITIVE_MODEL', 'DOMINANT_MODEL', 'RECESSIVE_MODEL', 'CODOMINANT_MODEL')
GROUP BY year
, author_id
, disease_id
, gene_id
, gene_poly_id
, mean_mm
, sd_mm
, n_mm
, mean_wm
, sd_wm
, n_wm
, mean_ww
, sd_ww
, n_ww
ORDER BY year, (SELECT a.lastname FROM author_t a WHERE a.id=t.author_id)'
BEGIN TRY
    INSERT INTO cumagasCSResults1_t
    EXECUTE sp_executesql @inputData
    SET @nofs = 1
END TRY
BEGIN CATCH
    SET @nofs = 0
    INSERT INTO log_t(id
    , sessionid
    , logid
    , ip
    , browserCapabilities

```

```

        ,      errormessage
        ,      internal
        ,      ordinalposition
        ,      createdate)
VALUES (NEWID()
        ,      @sessionId
        ,      tmdata.logCreateLogId()
        ,      '127.0.01'
        ,      ''
        ,      ERROR_MESSAGE()
        ,      'CUMAGASCS'
        ,      0
        ,      GETDATE())
END CATCH
DECLARE studies CURSOR FOR SELECT year
        ,      author
        ,      gene
        ,      polymorphism
        ,      mean_mm
        ,      sd_mm
        ,      n_mm
        ,      mean_wm
        ,      sd_wm
        ,      n_wm
        ,      mean_ww
        ,      sd_ww
        ,      n_ww
        ,      [d]
        ,      [95LL]
        ,      [95UL]
        FROM cumagasCSResults1_t
        WHERE sessionId = @sessionId
        ORDER BY year
OPEN studies
FETCH NEXT FROM studies INTO @year
        ,      @author
        ,      @gene
        ,      @polymorphism

```

```

,          @mean_mm
,          @sd_mm
,          @n_mm
,          @mean_wm
,          @sd_wm
,          @n_wm
,          @mean_ww
,          @sd_ww
,          @n_ww
,          @d
,          @95LL
,          @95UL
WHILE (@@FETCH_STATUS <> -1)
BEGIN
    SET @output = @output + tmdatas.cumagascsggetstudyrowdataoutput(@nofs
,          @year
,          @author
,          @gene
,          @polymorphism
,          @mean_mm
,          @sd_mm
,          @n_mm
,          @mean_wm
,          @sd_wm
,          @n_wm
,          @mean_ww
,          @sd_ww
,          @n_ww
,          @D
,          @95LL
,          @95UL)

    SET @nofs = @nofs + 1
    FETCH NEXT FROM studies INTO @year
,          @author
,          @gene
,          @polymorphism
,          @mean_mm
,          @sd_mm

```

```

        ,                @n_mm
        ,                @mean_wm
        ,                @sd_wm
        ,                @n_wm
        ,                @mean_ww
        ,                @sd_ww
        ,                @n_ww
        ,                @d
        ,                @95LL
        ,                @95UL
    END
CLOSE studies
DEALLOCATE studies
SET @output = @output + '</table><br>'
IF (@nofs > 1)
BEGIN
    --SET @output = @output + '<input type="button" id="execute1" data-dismiss="modal" onclick="javascript:
getStudyCharacteristics(''+@diseaseId+'', '''+@year+'', '''+@authorId+'', '''+@geneId+'', '''+@genePolyId+'', '''+''+''',
'''+''+''')" value="Show Studies Characteristics"><br><br>'
    EXEC tmdata.cumagasCSCreateMetaAnalysisExportFile @sessionId
    SET @output = @output + tmdata.cumagasCreateExportButtons(@sessionId) + '<br><br>'
    RETURN 1
END
ELSE
BEGIN
    RETURN -1
END
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      15.10.2022
Description: Ενημερώνει τον πίνακα cumagasCS_t (Filter Table)

```

```

Version:      1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 14.11.2018 NEW  --
=====
*/
create PROCEDURE [tmdata].[cumagasCSUpdateFilter]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    UPDATE cumagasCS_t
    SET   diseaseId = IIF(@diseaseId = '', NULL, @diseaseId)
,       studyId = @studyId
,       authorId = IIF(@authorId = '', NULL, @authorId)
,       year = CONVERT(INT, @year)
,       geneId = IIF(@geneId = '', NULL, @geneId)
,       genePolymorphismId = IIF(@genePolyId = '', NULL, @genePolyId )
,       pvalueThreshold = @pvalueThreshold
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
Ημερομηνία δημιουργίας: 10.03.2020

```

```

Περιγραφή:          Διαγράφει τα cumagas cumulative plot δεδομένα
Έκδοση:             1.0.0
-----
Ιστορικό
Προγραμματιστής   Έκδοση   Ημερομηνία Περιγραφή
Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 10.03.2020 Δημιουργία προγράμματος
=====
*/
create PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeleteCumulativePlotData]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @internal  VARCHAR(10)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasCumulativeForestPlotData_t
    WHERE sessionId = @sessionId
    AND   internal = @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
Ημερομηνία δημιουργίας: 12.11.2018
Περιγραφή:            Διαγράφει τα cumagas αποτελέσματα από
                        cumulative meta analysis
Έκδοση:               1.0.0
-----
Ιστορικό
Προγραμματιστής   Έκδοση   Ημερομηνία Περιγραφή
Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 12.11.2018 Δημιουργία προγράμματος
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeleteCumulativeResults]

```



```

        @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
Ημερομηνία δημιουργίας: 04.12.2018
Περιγραφή:            Διαγράφει τα αποτελέσματα του hardy-weinberg πίνακα
Έκδοση:                1.0.0
-----
Ιστορικό
Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 04.12.2018 Δημιουργία προγράμματος
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeleteHardyWeinbergResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasHardyWeinbergResults_t
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON

```

```

GO
/*
=====
Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
Ημερομηνία δημιουργίας: 23.11.2018
Περιγραφή:            Διαγράφει τα cumagas συγκεντρωτικά αποτελέσματα
Έκδοση:               1.0.0
-----
Ιστορικό
Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 23.11.2018 Δημιουργία προγράμματος
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeletePlotData]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @plot VARCHAR(20)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    IF (@plot = 'FOREST')
    BEGIN
        DELETE
        FROM cumagasForestPlotData_t
        WHERE sessionId = @sessionId
    END
    ELSE
    BEGIN
        DELETE
        FROM cumagasFunnelPlotData_t
        WHERE sessionId = @sessionId
    END
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*

```

```

=====
Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
Ημερομηνία δημιουργίας: 15.03.2020
Περιγραφή:            Deletes the recursive cumagas cumulative plot data
Έκδοση:               1.0.0
-----
Ιστορικό
Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 15.03.2020 Δημιουργία προγράμματος
=====
*/
create PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeleteRecursiveCumulativePlotData]
    @sessionId VARCHAR(100)
,    @internal VARCHAR(10)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasRecursiveCumulativePlotData_t
    WHERE sessionId = @sessionId
    AND internal = @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       23.11.2018
Description: Διαγράφει τα cumagas συγκεντρωτικά αποτελέσματα
Version:    1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Type Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 23.11.2018 NEW  -
=====

```

```

*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasDeleteStudiesResults]
    @sessionId VARCHAR(100)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DELETE
    FROM cumagasResults1_t
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       07.12.2018
Description: Execution time
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version  Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 07.12.2018 -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasEndExecution]
    @sessionId VARCHAR(100)
    , @executionId INT
    , @output VARCHAR(MAX)
    , @internal VARCHAR(20)
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    UPDATE cumagasExecutions_t
    SET endExecutionTime = GETDATE()
    , results = @output

```

```

, internal = @internal
WHERE sessionId = @sessionId
AND lastExecutionId = @executionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:      30.11.2018
Description: Runs the cumulative meta analysis
Version:   1.0.0
-----
History
Developer  Version Date      Type  Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 30.11.2018 NEW    -
Mprotsis T. 1.0.0.1 05.02.2020 UPDATE tmdata.chidist(R) replaced by tmdata.statPoChiSq(TSQL)
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasExecuteCumulativeMetaAnalysis]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @forestPlot AS BIT
,   @funnelPlot AS BIT
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @q AS FLOAT
    DECLARE @t2 AS FLOAT
    DECLARE @I2 AS FLOAT
    DECLARE @count AS FLOAT

```

```

DECLARE @fixedEffectsOR AS FLOAT
DECLARE @fe95LL AS FLOAT
DECLARE @fe95UL AS FLOAT
DECLARE @randomEffectsOR AS FLOAT
DECLARE @re95LL AS FLOAT
DECLARE @re95UL AS FLOAT
DECLARE @deg_freedom AS INT
DECLARE @q_p_value AS FLOAT
DECLARE @lr_p_value AS FLOAT
DECLARE @regSQL AS NVARCHAR(MAX)
DECLARE @plotOutput AS VARCHAR(MAX)
SET @output = ''
-- Cursor to get the years of the studies
DECLARE studiesByYear CURSOR FOR SELECT year
                                FROM   cumagasResults1_t
                                GROUP BY year
                                ORDER BY year

OPEN studiesByYear
FETCH NEXT FROM studiesByYear INTO @year
WHILE (@@FETCH_STATUS <> -1)
BEGIN
    BEGIN TRY
        -- Create the cumagas results for each year
        EXEC tmdata.cumagasCreateResults @sessionId
        ,                                @model
        ,                                @year
        ,                                @forestPlot
        ,                                @funnelPlot
        -- Calculate models OR, CI and the heterogeneity values
        BEGIN TRY
            SELECT @count = [count]
            ,      @fixedEffectsOR = fixedEffectsOR
            ,      @fe95LL = fe95LL
            ,      @fe95UL = fe95UL
            ,      @randomEffectsOR = randomEffectsOR
            ,      @re95LL = re95LL
            ,      @re95UL = re95UL
            ,      @t2 = t2
        
```

```

        , @I2 = I2
        , @Q = Q
        , @q_p_value = tmdata.statPoChiSq(Q, @count - 1)
    FROM tmdata.cumagasCalcMainResults(@sessionId)
END TRY
BEGIN CATCH
    EXEC tmdata.cumagasDeleteCumulativeResults @sessionId;
    THROW 50001, '(50001) Something went wrong! Please, contact us on our website for quick support. Thanks.', 1;
END CATCH
-- Egger's test
BEGIN TRY
    SELECT @lr_p_value = interceptPValue FROM tmdata.statSimpleLR(@sessionId)
END TRY
BEGIN CATCH
    SET @lr_p_value = NULL
END CATCH
-- show the results
SET @output = @output + tmdata.cumagasGetMainOutput('<hr>Publication Year ' + @year
        , @count
        , @fixedEffectsOR
        , @fe95LL
        , @fe95UL
        , @randomEffectsOR
        , @re95LL
        , @re95UL
        , @t2
        , @I2
        , @Q
        , @q_p_value
        , @lr_p_value)
EXEC tmdata.cumagasCreateCumulativeMetaAnalysisExportFile @sessionId
        , @year
        , @count
        , @fixedEffectsOR
        , @fe95LL
        , @fe95UL
        , @randomEffectsOR
        , @re95LL

```



```

END
IF (@funnelplot = 1)
BEGIN
    EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot @sessionId
    ,
    @year
    ,
    @plotOutput OUTPUT
    SET @output = @output + @plotOutput
END
END TRY
BEGIN CATCH
    IF (@forestPlot = 1) EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot @sessionId, 'FOREST'
    IF (@funnelPlot = 1) EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot @sessionId, 'FUNNEL'
    SET @output = @output + tmdatas.cumagascumulativeForestPlotOutput(
        ,
        ,
        '<hr><h3>Publication Year ' + @year + '</h3>'
        ,
        '<h3>Association test results</h3>'
        ,
        '<div class="info">Not enough studies for calculations.</div>')
END CATCH
EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot @sessionId
FETCH NEXT FROM studiesByYear INTO @year
END
CLOSE studiesByYear
DEALLOCATE studiesByYear
IF (@count > 0)
BEGIN
    SET @output = @output + '<br>' + tmdatas.cumagascumulativeForestPlotButtons(@sessionId) + '<br><br>'
    EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot
    @sessionId
    ,
    'FIXED'
    EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot
    @sessionId
    ,
    'RANDOM'
    ,
    EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot
    @sessionId
    ,
    'FIXED'
    ,
    @plotOutput OUTPUT
    SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
    EXEC tmdatas.cumagascumulativeForestPlot
    @sessionId
    ,
    'RANDOM'

```

```

,      @plotOutput OUTPUT
      SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativePlot
    @sessionId
,      'FIXED'
,      @plotOutput OUTPUT
SET @output = @output + @plotOutput + '<br><br>'
    EXEC tmdata.cumagasCreateRecursiveCumulativePlot
        @sessionId
,      'RANDOM'
,      @plotOutput OUTPUT
SET @output = @output + @plotOutput
END
EXEC tmdata.cumagasDeleteStudiesResults @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       18.11.2018
Description: Executes the model
Version:    1.0.0
-----
History
Developer      Version Date      Type   Description
Mprotsis Theodoros 1.0.0.0 18.11.2018 NEW    -
Mprotsis Theodoros 1.0.0.1 07.01.2019 UPDATE Session Id was expanded with LastExecutionId to allow multiple
                                                batch cumulative meta analysis e.g. by polymorphism
Mprotsis Theodoros 1.0.0.2 15.10.2022 UPDATE In the execution table the internal CUMAGAS is stored
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasExecuteModel]
    @sessionId VARCHAR(100)
,    @model AS VARCHAR(20)

```

```

, @studyId AS VARCHAR(50)
, @year AS VARCHAR(4)
, @authorId AS VARCHAR(36)
, @diseaseId AS VARCHAR(36)
, @geneId AS VARCHAR(36)
, @genePolyId AS VARCHAR(36)
, @covariateId AS VARCHAR(36)
, @covaSubId AS VARCHAR(36)
, @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
, @excludeNotInHardyWeinberg BIT
, @forestPlot AS BIT
, @funnelPlot AS BIT
, @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
DECLARE @executionSessionId AS VARCHAR(100)
DECLARE @outputCumulativeMetaAnalysis AS VARCHAR(MAX)
DECLARE @return_status AS INT
DECLARE @lastExecutionId AS INT
SET NOCOUNT ON
SELECT @lastExecutionId = tmdata.cumagasGetNextExecutionId(@sessionId)
SET @executionSessionId = @sessionId + CONVERT(VARCHAR(10), @lastExecutionId)
EXEC tmdata.cumagasStartExecution @sessionId, @lastExecutionId
-- Gets the studies data. At the end of each study the OR and CI shows up
-- return status : 1, data available
-- -1, no data available or error occurred
EXEC @return_status = tmdata.cumagasGetStudiesOutput @executionSessionId
, @model
, @studyId
, @year
, @authorId
, @diseaseId
, @geneId
, @genePolyId
, @covariateId
, @covaSubId
, @pvalueThreshold
, @excludeNotInHardyWeinberg

```

```

,                                     @forestPlot
,                                     @funnelPlot
,                                     @output OUTPUT
-- Studies found
IF (@return_status = 1)
BEGIN
    -- Gets the studies header output
    -- Year Author Gene Polymorphism Covariate Subcovariate Cases mm...
    SELECT @output = '<h2>' + title + '</h2>' +
                                     tmdata.cumagasGetStudyHeaderOutput('Studies') +
                                     @output
    FROM cumagasFunctions_t
    WHERE internal = @model
EXEC tmdata.cumagasExecuteCumulativeMetaAnalysis @executionSessionId
,                                     @model
,                                     @diseaseId
,                                     @studyId
,                                     @year
,                                     @forestPlot
,                                     @funnelPlot
,                                     @outputCumulativeMetaAnalysis OUTPUT
SET @output = @output + @outputCumulativeMetaAnalysis
END
ELSE
BEGIN
    SET @output = '<div class="info">No studies found for calculations</div>'
END
EXEC tmdata.cumagasEndExecution @sessionId, @lastExecutionId, @output, 'CUMAGAS'
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer: Theodoros Mprotsis
Create date: 04.12.2018

```

```

Version:      1.0.0
Description: Επιστρέφει το output hardy-weinberg πίνακα
=====
Developer      Date      Version  Description
-----
Theodoros Mprotsis 04.12.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasGetHardyWeinbergOutput]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @covariateId AS VARCHAR(36)
,   @covaSubId AS VARCHAR(36)
,   @internal AS VARCHAR(20)
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @author AS VARCHAR(100)
    DECLARE @gene AS VARCHAR(100)
    DECLARE @polymorphism AS VARCHAR(100)
    DECLARE @covariate AS VARCHAR(100)
    DECLARE @subcovariate AS VARCHAR(100)
    DECLARE @cases_mm AS FLOAT
    DECLARE @cases_wm AS FLOAT
    DECLARE @cases_ww AS FLOAT
    DECLARE @controls_mm AS FLOAT
    DECLARE @controls_wm AS FLOAT
    DECLARE @controls_ww AS FLOAT
    DECLARE @hwe_p_value AS FLOAT
    DECLARE @hwe_chi AS FLOAT
    DECLARE @nofs AS INT
    DECLARE @inputData AS NVARCHAR(MAX)
    DECLARE @lastExecutionId AS INT

```

```

SELECT @lastExecutionId = tmdata.cumagasGetNextExecutionId(@sessionId)
EXEC tmdata.cumagasStartExecution @sessionId, @lastExecutionId
SET @output = ''
SET @inputData = 'SELECT ''' + @sessionId + '''
    ,      year AS year
    ,      study_id
    ,      (SELECT a.lastname FROM author_t a WHERE a.id = t.author_id) AS author
    ,      (SELECT g.description FROM gene_t g WHERE g.id = t.gene_id) AS gene
    ,      (SELECT p.description
    FROM      gene_poly_t gp
    ,      polymorphism_t p
    WHERE      gp.polymorphism_id = p.id
    AND      t.gene_poly_id = gp.id
    AND      gp.gene_id = t.gene_id) AS polymorphism
    ,      (SELECT c.description
    FROM      covariate_t c
    WHERE      c.id=t.covariate_id) AS covariate
    ,      (SELECT s.description
    FROM      cova_sub_t cs
    ,      subcovariate_t s
    WHERE      cs.id = t.cova_sub_id
    AND      s.id = cs.subcovariate_id
    AND      cs.covariate_id = t.covariate_id) AS subcovariate
    ,      cases_mm
    ,      cases_wm
    ,      cases_ww
    ,      controls_mm
    ,      controls_wm
    ,      controls_ww
    ,      (SELECT chi_square FROM tmdata.statHardyWeinberg(controls_mm, controls_wm, controls_ww)) AS
hwe_chi
    ,      (SELECT p_value FROM tmdata.statHardyWeinberg(controls_mm, controls_wm, controls_ww)) AS
hwe_p_value
FROM      study_t AS t
WHERE      t.study_id      LIKE ''' + @studyId + '%'
AND      (t.author_id      = ''' + @authorId + '''
OR      ''' + @authorId + ''' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND      t.year      <= CONVERT(INT, ' + @year + ')

```

```

AND t.disease_id = '' + @diseaseId + ''
AND (t.gene_id = '' + @geneId + ''
    OR '' + @geneId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
    AND (t.gene_poly_id = '' + @genePolyId + ''
    OR '' + @genePolyId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
    AND (t.covariate_id = '' + @covariateId + ''
    OR '' + @covariateId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
    AND (t.cova_sub_id = '' + @covaSubId + ''
    OR '' + @covaSubId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
    AND ISNULL(cases_mm, 0) +
    ISNULL(cases_wm, 0) +
    ISNULL(controls_mm, 0) +
    ISNULL(controls_wm, 0) +
    ISNULL(controls_ww, 0) > 0
ORDER BY year'
INSERT INTO cumagasHardyWeinbergResults_t
EXECUTE sp_executesql @inputData
DECLARE studies CURSOR FOR SELECT year
    , study_id
    , author
    , gene
    , polymorphism
    , covariate
    , subcovariate
    , cases_mm
    , cases_wm
    , cases_ww
    , controls_mm
    , controls_wm
    , controls_ww
    , hwe_p_value
FROM cumagasHardyWeinbergResults_t
WHERE sessionId = @sessionId
ORDER BY year

SET @nofs = 0
OPEN studies
FETCH NEXT FROM studies INTO @year

```



```

        , @gene
        , @polymorphism
        , @covariate
        , @subcovariate
        , @cases_mm
        , @cases_wm
        , @cases_ww
        , @controls_mm
        , @controls_wm
        , @controls_ww
        , @hwe_p_value
    END
CLOSE studies
DEALLOCATE studies
IF (@nofs >= 1)
BEGIN
    SET @output = @output + '</table><br>'
    EXEC tmdata.cumagasCreateHardyWeinbergExportFile @sessionId
    SET @output = @output + tmdata.cumagasCreateExportButtons(@sessionId) + '<br><br>'
END
EXEC tmdata.cumagasDeleteHardyWeinbergResults @sessionId
EXEC tmdata.cumagasEndExecution @sessionId, @lastExecutionId, @output, @internal
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Theodoros Mprotsis
Create date: 12.11.2018
Version:     1.0.0
Description: Επιστρέφει το output των υπολογισμών των μελετών
=====
Developer      Date      Version Description
-----
Theodoros Mprotsis 12.11.2018 1.0.0.0 --

```

Theodoros Mprotsis 03.12.2018 1.0.0.1 Degrees of freedom at hardy weinberg must be 1

*/

```
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasGetStudiesOutput]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @model AS VARCHAR(20)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @covariateId AS VARCHAR(36)
,   @covaSubId AS VARCHAR(36)
,   @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
,   @excludeNotInHardyWeinberg AS BIT
,   @forestPlot AS BIT
,   @funnelPlot AS BIT
,   @output AS VARCHAR(MAX) OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    DECLARE @author AS VARCHAR(100)
    DECLARE @gene AS VARCHAR(100)
    DECLARE @polymorphism AS VARCHAR(100)
    DECLARE @covariate AS VARCHAR(100)
    DECLARE @subcovariate AS VARCHAR(100)
    DECLARE @cases_mm AS FLOAT
    DECLARE @cases_wm AS FLOAT
    DECLARE @cases_ww AS FLOAT
    DECLARE @controls_mm AS FLOAT
    DECLARE @controls_wm AS FLOAT
    DECLARE @controls_ww AS FLOAT
    DECLARE @allele_in_cases_m AS FLOAT
    DECLARE @allele_in_cases_wm AS FLOAT
    DECLARE @allele_in_controls_m AS FLOAT
    DECLARE @allele_in_controls_wm AS FLOAT
    DECLARE @or AS FLOAT
    DECLARE @95LL AS FLOAT
```

```

DECLARE @95UL AS FLOAT
DECLARE @hwe_p_value AS FLOAT
DECLARE @hwe_chi AS FLOAT
DECLARE @nofs AS INT
    DECLARE @inputData AS NVARCHAR(MAX)
SET @output = ''
SET @inputData =
'SELECT ''' + @sessionId + ''' AS sessionId
,year AS year
,(SELECT a.lastname FROM author_t a WHERE a.id=t.author_id) AS author
,(SELECT g.description FROM gene_t g WHERE g.id=t.gene_id) AS gene
,(SELECT p.description
FROM    gene_poly_t gp
      ,    polymorphism_t p
WHERE   gp.polymorphism_id=p.id
AND     t.gene_poly_id=gp.id
AND     gp.gene_id=t.gene_id) AS polymorphism
,STUFF((SELECT '/' + (SELECT c.description
FROM    covariate_t c
WHERE   c.id=s.covariate_id)
FROM    study_t s
WHERE   s.disease_id=t.disease_id
AND     s.author_id=t.author_id
AND     s.gene_id=t.gene_id
AND     s.gene_poly_id=t.gene_poly_id
AND     s.covariate_id=CASE WHEN ''' + @covariateId + '''='DC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
                           THEN s.covariate_id
                           ELSE t.covariate_id
                           END
AND     s.cova_sub_id=CASE WHEN ''' + @covaSubId + '''='DC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
                           THEN s.cova_sub_id
                           ELSE t.cova_sub_id
                           END
AND     s.year=t.year
AND     ISNULL(s.cases_mm,-1)=ISNULL(t.cases_mm,-1)
AND     ISNULL(s.cases_wm,-1)=ISNULL(t.cases_wm,-1)
AND     ISNULL(s.cases_ww,-1)=ISNULL(t.cases_ww,-1)
AND     ISNULL(s.controls_mm,-1)=ISNULL(t.controls_mm,-1)

```

```

        AND ISNULL(s.controls_wm,-1)=ISNULL(t.controls_wm,-1)
        AND ISNULL(s.controls_ww,-1)=ISNULL(t.controls_ww,-1)
        AND ISNULL(s.allele_in_cases_m,-1)=ISNULL(t.allele_in_cases_m,-1)
        AND ISNULL(s.allele_in_cases_wm,-1)=ISNULL(t.allele_in_cases_wm,-1)
        FOR XML PATH('')), 1, 1, '') AS covariate
,STUFF((SELECT '/' + (SELECT (SELECT sc.description
        FROM subcovariate_t sc
        WHERE sc.id=cs.subcovariate_id)
        FROM cova_sub_t cs
        WHERE cs.id=s1.cova_sub_id)
FROM study_t s1
WHERE s1.disease_id=t.disease_id
AND s1.author_id=t.author_id
AND s1.gene_id=t.gene_id
AND s1.gene_poly_id=t.gene_poly_id
AND s1.covariate_id=CASE WHEN '' + @covariateId + '' = 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
        THEN s1.covariate_id
        ELSE t.covariate_id
        END
AND s1.cova_sub_id=CASE WHEN '' + @covaSubId + '' = 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
        THEN s1.cova_sub_id
        ELSE t.cova_sub_id
        END
AND s1.year = t.year
AND ISNULL(s1.cases_mm,-1)=ISNULL(t.cases_mm,-1)
AND ISNULL(s1.cases_wm,-1)=ISNULL(t.cases_wm,-1)
AND ISNULL(s1.cases_ww,-1)=ISNULL(t.cases_ww,-1)
AND ISNULL(s1.controls_mm,-1)=ISNULL(t.controls_mm,-1)
AND ISNULL(s1.controls_wm,-1)=ISNULL(t.controls_wm,-1)
AND ISNULL(s1.controls_ww,-1)=ISNULL(t.controls_ww,-1)
AND ISNULL(s1.allele_in_cases_m,-1)=ISNULL(t.allele_in_cases_m,-1)
AND ISNULL(s1.allele_in_cases_wm,-1)=ISNULL(t.allele_in_cases_wm,-1)
FOR XML PATH('')),1,1, '') AS subcovariate
,cases_mm
,cases_wm
,cases_ww
,controls_mm
,controls_wm

```

```

,controls_ww
,allele_in_cases_m
,allele_in_cases_wm
,allele_in_controls_m
,allele_in_controls_wm
,EXP(tmdata.cumagasCalculateLnOR('' + @model + '', cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm,
allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm)) AS [or]
,EXP(tmdata.cumagasCalculateLnOR('' + @model + '', cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm,
allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm)-1.96*SQRT(tmdata.cumagasCalculateV('' + @model + '',
cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m,
allele_in_controls_wm))) AS [95LL]
,EXP(tmdata.cumagasCalculateLnOR('' + @model + '', cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm,
allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m, allele_in_controls_wm)+1.96*SQRT(tmdata.cumagasCalculateV('' + @model + '',
cases_ww, cases_wm, cases_mm, controls_ww, controls_wm, controls_mm, allele_in_cases_m, allele_in_cases_wm , allele_in_controls_m,
allele_in_controls_wm))) AS [95UL]
,(SELECT chi_square FROM tmdata.statHardyWeinberg(controls_mm, controls_wm, controls_ww)) AS hwe_chi
,(SELECT p_value FROM tmdata.statHardyWeinberg(controls_mm, controls_wm, controls_ww)) AS hwe_p_value
FROM study_t AS t
WHERE study_id LIKE '%' + @studyId + '%'
AND (t.author_id = '' + @authorId + ''
OR '' + @authorId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND t.year <= CONVERT(INT, ' + @year + ')
AND t.disease_id = '' + @diseaseId + ''
AND (t.gene_id = '' + @geneId + ''
OR '' + @geneId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND (t.gene_poly_id = '' + @genePolyId + ''
OR '' + @genePolyId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND (t.covariate_id = '' + @covariateId + ''
OR '' + @covariateId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND (t.cova_sub_id = '' + @covaSubId + ''
OR '' + @covaSubId + '' = CONVERT(UNIQUEIDENTIFIER, 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'))
AND (('' + @model + '' IN ('ADDITIVE_MODEL', 'DOMINANT_MODEL', 'RECESSIVE_MODEL', 'CODOMINANT_MODEL'))
AND (ISNULL(cases_mm, 0) +
ISNULL(cases_wm, 0) +
ISNULL(cases_ww, 0) +
ISNULL(controls_mm, 0) +
ISNULL(controls_wm, 0) +
ISNULL(controls_ww, 0) > 0)

```

```

OR      ('' + @model + '' = 'ALLELE_CONTRAST'))
AND      '+CONVERT(VARCHAR(8), @pvalueThreshold*@excludeNotInHardyWeinberg)+'<= CASE WHEN controls_mm IS NOT NULL THEN (SELECT ISNULL(p_value,
0) FROM tmdata.statHardyWeinberg(controls_mm, controls_wm, controls_ww)) ELSE 1 END
GROUP BY year
,      author_id
,      disease_id
,      gene_id
,      gene_poly_id
,      CASE WHEN '' + @covariateId + ''='DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
      THEN 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
      ELSE covariate_id
      END
,      CASE WHEN '' + @covaSubId + ''='DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
      THEN 'DDC8D45A-5799-4E35-876C-F6AE79967E8C'
      ELSE cova_sub_id
      END
,      cases_mm
,      cases_wm
,      cases_ww
,      controls_mm
,      controls_wm
,      controls_ww
,      allele_in_cases_m
,      allele_in_cases_wm
,      allele_in_controls_m
,      allele_in_controls_wm
ORDER BY year, (SELECT a.lastname FROM author_t a WHERE a.id=t.author_id)'
BEGIN TRY
    INSERT INTO cumagasResults1_t
    EXECUTE sp_executesql @inputData
    SET @nofs = 1
END TRY
BEGIN CATCH
    SET @nofs = 0
    INSERT INTO log_t(id
    ,      sessionid
    ,      logid
    ,      ip

```

```

        , browserCapabilities
        , errorMessage
        , internal
        , ordinalposition
        , createdate)
VALUES (NEWID()
        , @sessionId
        , tmdata.logCreateLogId()
        , '127.0.01'
        , ''
        , ERROR_MESSAGE()
        , 'CUMAGAS'
        , 0
        , GETDATE())
END CATCH
DECLARE studies CURSOR FOR SELECT year
        , author
        , gene
        , polymorphism
        , covariate
        , subcovariate
        , cases_mm
        , cases_wm
        , cases_ww
        , controls_mm
        , controls_wm
        , controls_ww
        , allele_in_cases_m
        , allele_in_cases_wm
        , allele_in_controls_m
        , allele_in_controls_wm
        , [or]
        , [95LL]
        , [95UL]
        , hwe_chi
        , hwe_p_value
        FROM cumagasResults1_t
WHERE sessionId = @sessionId

```

```
ORDER BY year
```

```
OPEN studies
FETCH NEXT FROM studies INTO @year
,                                @author
,                                @gene
,                                @polymorphism
,                                @covariate
,                                @subcovariate
,                                @cases_mm
,                                @cases_wm
,                                @cases_ww
,                                @controls_mm
,                                @controls_wm
,                                @controls_ww
,                                @allele_in_cases_m
,                                @allele_in_cases_wm
,                                @allele_in_controls_m
,                                @allele_in_controls_wm
,                                @or
,                                @95LL
,                                @95UL
,                                @hwe_chi
,                                @hwe_p_value
WHILE (@@FETCH_STATUS <> -1)
BEGIN
    SET @output = @output + tmdatas.cumagascGetStudyRowDataOutput(@nofs
,                                @year
,                                @author
,                                @gene
,                                @polymorphism
,                                @covariate
,                                @subcovariate
,                                @cases_mm
,                                @cases_wm
,                                @cases_ww
,                                @controls_mm
,                                @controls_wm
,                                @controls_ww
```



```

        SET @output = @output + '<input type="button" id="execute1" data-dismiss="modal" onclick="javascript:
getStudyCharacteristics(''+@diseaseId+''', '''+@year+''', '''+@authorId+''', '''+@geneId+''', '''+@genePolyId+''', '''+@covariateId+''',
'''+@covaSubId+''')" value="Show Studies Characteristics"><br><br>'
        EXEC tmdata.cumagasCreateMetaAnalysisExportFile @sessionId
        SET @output = @output + tmdata.cumagasCreateExportButtons(@sessionId) + '<br><br>'
    RETURN 1
END
ELSE
BEGIN
    RETURN -1
END
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:  Mprotsis Theodoros
Date:       07.12.2018
Description: Execution time
Version:    1.0.0
-----
History
Developer  Version Version   Description
Mprotsis T. 1.0.0.0 07.12.2018 -
=====
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasStartExecution]
    @sessionId VARCHAR(100)
,    @executionId INT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    INSERT INTO cumagasExecutions_t (sessionId
,                                     lastExecutionId
,                                     startExecutionTime

```

```

,          endExecutionTime
,          results
,          internal)
VALUES (@sessionId
,       @executionId
,       GETDATE()
,       NULL
,       NULL
,       NULL)
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
-- =====
-- Προγραμματιστής:      Mprotsis Theodoros
-- Ημερομηνία δημιουργίας: 14.11.2018
-- Περιγραφή:            Ενημερώνει τον πίνακα cumagas_t (Filter Table)
-- Έκδοση:               1.0.0
-- -----
-- Ιστορικό
-- Προγραμματιστής Έκδοση Ημερομηνία Περιγραφή
-- Θεόδωρος Μπρότσης 1.0.0.0 14.11.2018 Δημιουργία προγράμματος
-- =====
CREATE PROCEDURE [tmdata].[cumagasUpdateFilter]
    @sessionId VARCHAR(100)
,   @studyId AS VARCHAR(50)
,   @year AS VARCHAR(4)
,   @authorId AS VARCHAR(36)
,   @diseaseId AS VARCHAR(36)
,   @geneId AS VARCHAR(36)
,   @genePolyId AS VARCHAR(36)
,   @covariateId AS VARCHAR(36)
,   @covaSubId AS VARCHAR(36)
,   @pvalueThreshold AS NUMERIC(4, 3)
,   @excludeNotInHardyWeinberg BIT
,   @forestPlot AS BIT

```

```

, @funnelPlot AS BIT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    UPDATE cumagas_t
    SET
        diseaseId = IIF(@diseaseId = '', NULL, @diseaseId)
        , studyId = @studyId
        , authorId = IIF(@authorId = '', NULL, @authorId)
        , year = CONVERT(INT, @year)
        , geneId = IIF(@geneId = '', NULL, @geneId)
        , genePolymorphismId = IIF(@genePolyId = '', NULL, @genePolyId )
        , covariateId = IIF(@covariateId = '', NULL, @covariateId)
        , covariateSubcovariateId= IIF(@covaSubId = '', NULL, @covaSubId)
        , pvalueThreshold = @pvalueThreshold
        , excludeNotInHardyWeinberg = @excludeNotInHardyWeinberg
        , forest_plot = @forestPlot
        , funnel_plot = @funnelPlot
    WHERE sessionId = @sessionId
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO
/*
=====
Developer:   Mprotsis T.
Create date: 15.11.2018
Version:     1.0.0
Description: Checks whether the controls are in Hardy-Weinberg Equilibrium
Parameters:  @obs1 - observation for mt/mt
              @obs2 - observation for mt/wt
              @obs3 - observation for wt/wt
              @chi - chi square OUTPUT
              @p_value - p value of chi square test OUTPUT
=====
Developer    Date        Version Description
-----

```

```

Mprotsis T. 15.11.2018 1.0.0.0 --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[hardyWeinberg]
    @obs1 AS FLOAT -- mt/mt
,   @obs2 AS FLOAT -- mt/wt
,   @obs3 AS FLOAT -- wt/wt
,   @chi AS FLOAT OUTPUT
,   @p_value AS FLOAT OUTPUT
AS
BEGIN
    SET NOCOUNT ON
    EXEC sp_execute_external_script
        @language =N'R',
        @script=N'
n=obs1+obs2+obs3
p=(2*obs3+obs2)/(2*n)
q=1-p
exp1=q*q*n
exp2=2*p*q*n
exp3=p*p*n
observed<-c(obs1, obs2, obs3)
expected<-c(exp1/(exp1+exp2+exp3), exp2/(exp1+exp2+exp3), exp3/(exp1+exp2+exp3))
chisquare_result<-chisq.test(x = observed, p = expected)
p_value<-pchisq(chisquare_result$statistic, df=1, lower.tail = FALSE)
chi<-chisquare_result$statistic
        '
,   @params = N'@obs1 AS FLOAT, @obs2 AS FLOAT, @obs3 AS FLOAT, @chi AS FLOAT OUTPUT, @p_value AS FLOAT OUTPUT' --define R variables
,   @obs1 = @obs1
,   @obs2 = @obs2
,   @obs3 = @obs3
,   @chi = @chi OUTPUT
,   @p_value = @p_value OUTPUT
END
GO
SET ANSI_NULLS ON
GO
SET QUOTED_IDENTIFIER ON
GO

```

```

/*
=====
Developer:   Mprotsis T.
Create date: 15.11.2018
Version:     1.0.0
Description: Performs a linear regression with two variables x and y
Parameters:  @dataFrame - the data
              @p_value - p value of intercept OUTPUT
=====
Developer    Date        Version Description
-----
Mprotsis T.  15.11.2018  1.0.0.0  --
*/
CREATE PROCEDURE [tmdata].[linearRegression]
    @dataFrame AS NVARCHAR(MAX)
,    @p_value AS FLOAT OUTPUT
AS
BEGIN
    DECLARE @digits AS INT
    SELECT @digits = tmdata.getParameterValue('CUMAGAS_DIGITS', 4)
    SET NOCOUNT ON
    EXEC sp_execute_external_script
        @language =N'R',
        @script=N'
model<-lm(y ~ x, data=InputDataSet)
modelSummary <- summary(model)
modelCoeffs <- modelSummary$coefficients
p_value<-round(modelCoeffs["(Intercept)", "Pr(>|t|)"], digits=digits)'
        ,    @input_data_1 = @dataFrame
        ,    @params = N'@digits INT, @p_value FLOAT OUTPUT'
        ,    @digits = @digits
        ,    @p_value = @p_value OUTPUT
END
GO

```

Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφία

- [1] Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. Recursive cumulative meta-analysis: a diagnostic for the evolution of total randomized evidence from group and individual patient data. *J Clin Epidemiol.* 1999 Apr;52(4):281-91. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00159-0. PMID: 10235168.
- [2] Ioannidis J, Lau J. Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative metaanalyses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 30;98(3):831-6. doi: 10.1073/pnas.98.3.831. Epub 2001 Jan 23. PMID: 11158556; PMCID: PMC14669.
- [3] Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992 Jul 23;327(4):248-54. doi: 10.1056/NEJM199207233270406. PMID: 1614465.
- [4] Thai, T. L., & Lam, H. (2002). *NET Framework Essentials*.
- [5] Wells, Garth. (2001). *Code-Centric: T-SQL Programming with Stored Procedures and Triggers*. 10.1007/978-1-4302-1145-7.
- [6] R Core Team (2019) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
<https://www.R-project.org/>
- [7] IBM Corp . *SPSS statistics for windows*. IBM Corp: Armonk, NY; 2016.
- [8] StataCorp. *Stata Statistical Software*. College Station, TX: StataCorp LP; 2015.
- [9] Schwarzer G. Meta: an R package for meta-analysis. *R News.* 2007;7(3):40–6.

- [10] Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48.
<https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
- [11] Minelli C, Thompson JR, Abrams KR, Thakkinstian A, Attia J. How should we use information about HWE in the meta-analyses of genetic association studies? *Int J Epidemiol* 2008; 37:136–146. DOI: 10.1093/ije/dym234.
- [12] Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1), 101–129. <https://doi.org/10.2307/3001666>
- [13] Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D: Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999;150:206–215
- [14] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58. doi: 10.1002/sim.1186. PMID: 12111919
- [15] Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 9.5.2. 2011 updated March 2011 [cited 2015 22.05.2015]; Available from: www.cochrane-handbook.org
- [16] Attia J, Thakkinstian A, D'Este C. Meta-analyses of molecular association studies: methodologic lessons for genetic epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2003 Apr;56(4):297-303. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00011-8. PMID: 12767405
- [17] Elias Zintzaras, George D. Kitsios, Synopsis and Synthesis of Candidate-Gene Association Studies in Chronic Lymphocytic Leukemia: The CUMAGAS-CLL Information System, *American Journal of Epidemiology*, Volume 170, Issue 6, 15 September 2009, Pages 671–678, <https://doi.org/10.1093/aje/kwp201>

- [18] Zintzaras, E., Doxani, C., Koufakis, T. et al. Synopsis and meta-analysis of genetic association studies in osteoporosis for the focal adhesion family genes: the CUMAGAS-OSTEOPorosis information system. BMC Med 9, 9 (2011). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-9>
- [19] Elias Zintzaras, Nikos Zdoukopoulos, A Field Synopsis and Meta-Analysis of Genetic Association Studies in Peripheral Arterial Disease: The CUMAGAS-PAD Database, American Journal of Epidemiology, Volume 170, Issue 1, 1 July 2009, Pages 1–11, <https://doi.org/10.1093/aje/kwp094>
- [20] Zintzaras E, Doxani C, Ziogas DC, Mprotsis T, Rodopoulou P, Karachalios T. Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system. Biomarkers. 2011 Dec;16(8):698-708. doi: 10.3109/1354750X.2011.629373. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22066665.