



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟΥΣ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

Γρηγοριάδου Αθηνά-Μαρία

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπεύθυνοι

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

Λαμία, 2013

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is the final result of many renal diseases, characterized by a slow, progressive and irreversible deterioration of renal function for many months or years but usually is asymptomatic, that is the patient maintains good physical health until he reaches the final stage (End Stage Renal Disease) manifested with chronic uraemia and dialysis or kidney transplantation is required.

The IgA nephropathy and Vesicoureteral Reflux are diseases that can lead to Chronic Kidney Disease. We performed a meta-analysis to evaluate the association of the A1166C polymorphism of AGTR1 gene with Chronic Kidney Disease (CKD), End Stage Renal Disease (ESRD), Vesicoureteral Reflux (VUR) and IgA nephropathy (IgAN) as well as the association of A1332G polymorphism of AGTR2 gene with Vesicoureteral Reflux (VUR). The effect size odds ratio and the confidence interval 95% CI were calculated according to the random effects model. Eight studies were included (4252 controls, 812 cases) for Chronic Kidney Disease, seventeen studies (3866 controls, 2596 cases) for ESRD, five studies (1373 controls, 785 cases) for IgAN, three studies (216 controls, 174 cases) for VUR to control their association with the A1166C polymorphism of AGTR1 gene. Three studies (790 controls, 654 cases) were used to control the association of A1332G polymorphism of AGTR2 gene with VUR. Total meta-analysis showed no statistically significant association between the gene polymorphisms and diseases. Finally, we investigated whether the polymorphism A1166C of AGTR1 gene is associated with the occurrence of hypertension in patients with CKD and ESRD bearing the A1166C polymorphism of AGTR1 gene but no significant association was found. From the data it is obvious that the AGTR1 (A1166C) polymorphism is not associated with the renal diseases we checked.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (Chronic Kidney Disease) είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών παθήσεων των νεφρών. Χαρακτηρίζεται από μια βραδεία, προοδευτική και μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας για πολλούς μήνες ή χρόνια αλλά συνήθως είναι ασυμπτωματική, δηλαδή ο άρρωστος διατηρεί καλή φυσική υγεία μέχρις ότου φτάσει στο τελικό στάδιο (End Stage Renal Disease) που εκδηλώνεται με χρόνια ουραιμία και απαιτείται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

Η IgA νεφροπάθεια και η Κυστεοουρητική Παλινδρόμηση είναι παθήσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.

Πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση για να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και των ασθενειών της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (Chronic Kidney Disease), της Νεφρικής Ανεπάρκειας Τελικού Σταδίου (End Stage Renal Disease), της Κυστεοουρητηρικής Παλινδρόμησης (Vesicoureteral Reflux) και της Νεφροπάθειας IgA, καθώς και του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 και της Κυστεοουρητηρικής Παλινδρόμησης (Vesicoureteral Reflux). Το μέγεθος επίδρασης odds ratio και το διάστημα εμπιστοσύνης 95%CI υπολογίστηκαν με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Συμπεριλήφθησαν οκτώ μελέτες (4252 υγιείς, 812 ασθενείς) για τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, δεκαεπτά μελέτες (3866 υγιείς, 2596 ασθενείς) για τη Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου, πέντε μελέτες για την IgA Νεφροπάθεια (1373 υγιείς, 785 ασθενείς), τρεις μελέτες (216 υγιείς, 174 ασθενείς) για την Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση για τον έλεγχο της συσχέτισης τους με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Για τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 με την Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν τρεις μελέτες (790 υγιείς, 654 ασθενείς). Συνολικά η μετα-ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων και των ασθενειών. Τέλος διερευνήθηκε αν ο πολυμορφισμός A1166C του AGTR1 συσχετίζεται με την εμφάνιση της υπέρτασης σε ασθενείς με CKD και ESRD που φέρουν τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Από τα δεδομένα φάνηκε ότι ο πολυμορφισμός A1166C του AGTR1 δε συσχετίζεται με τις ασθένειες των νεφρών που ελέγξαμε.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε κατά τις προπτυχιακές σπουδές μου στο τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος κατά την διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2012-2013.

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

Περιεχόμενα

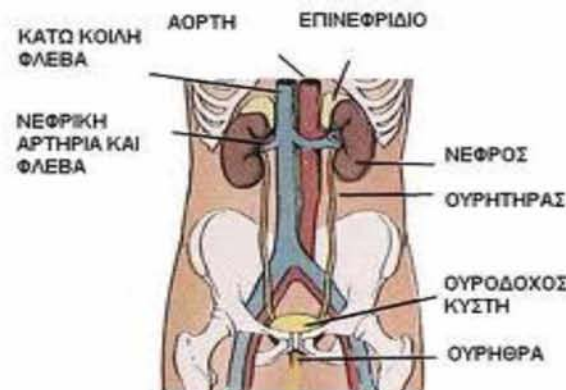
1	ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1.1	Νεφροί.....	8
1.1.1	Ορισμός	8
1.2	Λειτουργία των νεφρών	9
1.3	Σύστημα Ρενίνης –Αγγιοτενσίνης –Αλδοστερόνης.....	10
1.4	Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	12
1.4.1	Τα στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.....	13
1.5	Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.....	14
1.6	Κλινική Εικόνα- Συμπτώματα Χρόνιας	15
	Νεφρικής Ανεπάρκειας.....	15
1.6.1	Κλινικά Συμπτώματα.....	16
1.7	Διάγνωση	19
1.8	Αντιμετώπιση.....	19
1.9	Νεφροπάθεια IgA.....	22
1.10	Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR).....	22
1.11	Γονίδια και Πολυμορφισμοί	23
1.11.1	Το γονίδιο τύπου I αγγιοτενσίνης II (AGTR1).....	23
1.11.2	Το γονίδιο AGTR2	24
1.12	Συστηματική Ανασκόπηση-Μετα-ανάλυση.....	25
1.13	Βασικές αρχές συστηματικής ανασκόπησης.....	25
1.14	Σκοπός της πτυχιακής εργασίας.....	27
2	ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	28
2.1	ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΛΟΜΕΝΩΝ.....	29
2.2	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ (STATA 10).....	30
2.3	Μοντέλο σταθερών επιδράσεων.....	31
2.4	Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.....	32
2.5	ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (Effect Size)	34
2.6	Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης μοντέλου οικογένειας και μοντέλου πληθυσμού υγιών-ασθενών που χρησιμοποιούν τους ίδιους ασθενείς.....	40
2.6.1	Μοντέλο πληθυσμού υγιών-ασθενών.....	40
2.6.2	Μοντέλο οικογένειας υγιών ασθενών (family-based design study).....	40
2.7	Πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης	43
2.8	Πραγματοποίηση πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (bivariate meta-analysis)	46
2.9	Δείκτες Ετερογένειας	48
2.10	Προβλήματα βιβλιογραφίας	50
2.11	Αθροιστική μετα-ανάλυση.....	53
2.12	Αφαιρετική μετα-ανάλυση.....	55
2.13	Ισοροπία Hardy-Weinberg	56
3	ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58

3.1	Πολυμορφισμοί και νεφροπάθειες	59
3.1.1	Πολυμορφισμός A1166C και Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (ESRD).....	60
3.1.2	Πολυμορφισμός A1166C και Χρόνια νεφρική Ανεπάρκεια (CKD).....	69
3.1.3	Πολυμορφισμός A1166C και IgA.....	77
3.1.4	Πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου AGTR1 και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR).....	85
3.1.5	Πολυμορφισμός A1332G του γονιδίου ATR2 και VUR.....	93
3.1.6	Πρόβλεψη επιπρόσθετων ατόμων που απαιτούνται για να αποδείξουμε σημαντικότητα στη συσχέτιση πολυμορφισμού γονιδίου με ασθένεια.....	99
3.1.7	Πολυμορφισμός A1166C και Υπέρταση στην Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου.....	100
4	ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ –ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	113
5	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	119
6	ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	128

1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Νεφροί

1.1.1 Ορισμός



Εικόνα 1.1: Θέση νεφρού

Οι νεφροί είναι τα όργανα του ανθρώπινου σώματος που φιλτράρουν το αίμα και αφαιρούν άχρηστες ουσίες του μεταβολισμού, ρυθμίζουν την ομοιοστασία του νερού και των ηλεκτρολυτών καθώς και την οξεοβασική ισορροπία.

Εξωτερικά ο νεφρός έχει σχήμα φασολιού. Ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας. Μέρος του πλάσματος του αίματος που διηθείται από τους νεφρώνες τροποποιείται μέσω των φαινομένων της επαναρρόφησης και της απέκκρισης για το σχηματισμό των ούρων.

Για την ποσοτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε πόσος όγκος του πλάσματος καθαρίζεται από τις άχρηστες ουσίες στη μονάδα του χρόνου. Αυτή η παράμετρος ονομάζεται ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate, GFR).

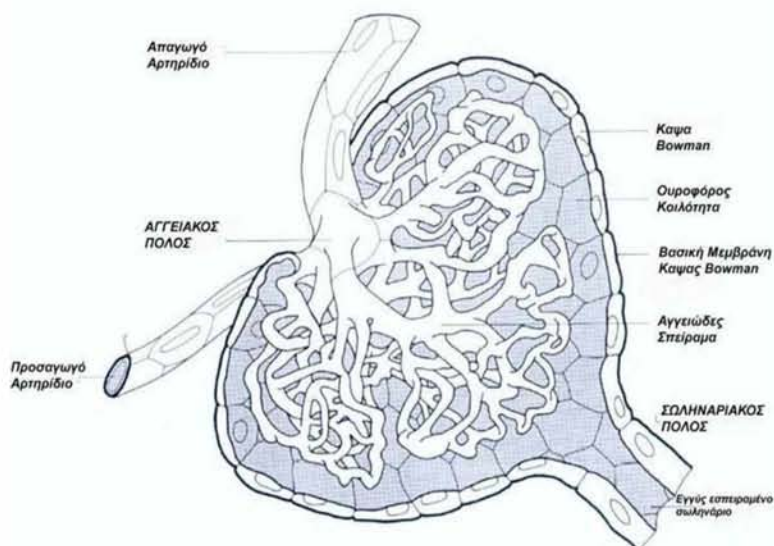
Η ταχύτητα σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate, GFR) είναι φυσιολογικά 100 ml/min, δηλαδή κάθε 24 ώρες παράγονται περίπου 144 λίτρα διηθήματος (προούρου).

Το μέγεθος της ελάττωσης της GFR είναι ανάλογο του βαθμού καταστροφής των νεφρώνων, γι αυτό και η τιμή της GFR είναι ο καλύτερος δείκτης της λειτουργίας των νεφρών. Η νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται ως ελαφριά (GFR 50-80 ml/min), μέτρια (GFR 15-50 ml/min) και σοβαρή (GFR 5-15 ml/min). Άρρωστοι με GFR < 5 ml/min δεν μπορούν να επιζήσουν εκτός αν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (τεχνητός νεφρός) ή υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού.

Για τη μέτρηση της ταχύτητας σπειραματικής διήθησης (GFR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε ουσία που αποβάλλεται στα ούρα μόνο με σπειραματική διήθηση (που δεν επαναροφάται ούτε απεκκρίνεται από τα ουροφόρα σωληνάκια). Η κρεατινίνη των ούρων προέρχεται πρακτικά μόνο από σπειραματική διήθηση.

Η κάθαρση της κρεατινίνης είναι ικανοποιητική προσέγγιση της ταχύτητας της σπειραματικής διήθησης. Η έννοια της κάθαρσης πρακτικά σημαίνει: πόσος όγκος πλάσματος καθαρίζεται ανά λεπτό από το νεφρό, από μια συγκεκριμένη ουσία (πχ 100 ml ανά λεπτό για την κρεατινίνη) (Διαμαντής et al., 1987).

1.2 Λειτουργία των νεφρών



Εικόνα 1.2: Λειτουργία νεφρού

Ο νεφρός δέχεται το 25% περίπου, του παρεχόμενου αίματος από την καρδιά ανά λεπτό, μέσω της νεφρικής αρτηρίας. Στη συνέχεια, το αίμα από τη νεφρική αρτηρία διακλαδώνεται σε όλο και μικρότερα αρτηρίδια, μέχρι το προσαγωγό αρτηρίδιο, το οποίο διοχετεύει αίμα στο αγγειώδες σπείραμα. Το αίμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου έρχεται σε επαφή με τον ηθμό.

Ο ηθμός περιέχει τα ενδοθηλιακά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου και τη βασική μεμβράνη η οποία είναι κυρίως υπεύθυνη για τον έλεγχο της διαβατότητας διαφόρων ουσιών. Γενικά, μικρομόρια και μακρομόρια με $M.B < 40000$ περνούν τον ηθμό εύκολα,

ενώ ουσίες με M.B 60-70.000 περνούν μόνο σε ποσοστό 0.1-1%. Ουσίες με M.B>70.000 ή κύτταρα δε διηθούνται καθόλου υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Μέρος του πλάσματος εγκαταλείπει το αγγειώδες σπείραμα και διηθείται από τον ηθμό και πέφτει στην κοιλότητα της κάψας του Bowmann οπότε και σχηματίζεται το πύουρο. Το πύουρο κινείται προς το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, για να τροποποιηθεί σε σύσταση και να γίνει ούρο, μέσα στα σωληνάρια του νεφρώνα. Κάθε 24 ώρες παράγονται περίπου 144 λίτρα διηθήματος (πύουρου). Από το πύουρο αυτό το 99% πρέπει να επιστρέψει πίσω στα αγγεία και να απομείνουν τελικά 1-2 λίτρα ούρων για απέκκριση. Τα φαινόμενα της επαναρρόφησης και της απέκκρισης συνεισφέρουν στην αποτελεσματική τροποποίηση του πύουρου. Ο όρος επαναρρόφηση περιγράφει φαινόμενα που σκοπό έχουν την επιστροφή τόσο νερού όσο και ηλεκτρολυτών και άλλων χρησιμων ουσιών από το πύουρο στο αίμα. Ο όρος απέκκριση χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μεταφορά άχρηστων ουσιών από τα σωληνάρια στο πύουρο, σαν ένας μηχανισμός που βοηθά στην πιο ολοκληρωμένη απομάκρυνση άχρηστων ουσιών από τον οργανισμό.

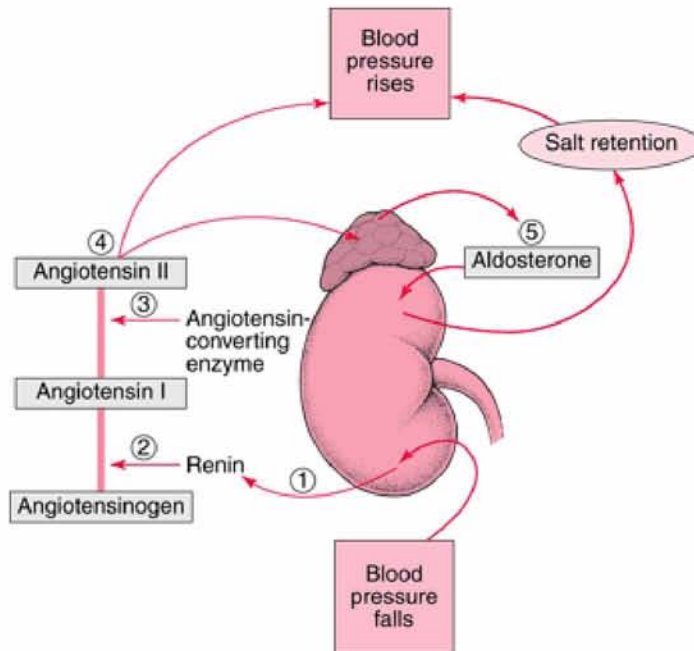
Το μη διηθούμενο ποσοστό αίματος καταλήγει στο απαγωγό αρτηρίδιο το οποίο ξαναδιασπάται σε τριχοειδή αγγεία που έρχονται σε επαφή με τα σωληνάρια. Τα τριχοειδή αυτά δίνουν την ευκαιρία στα νεφρικά σωληνάρια να απεκκρίνουν ουσίες από το αίμα ενώ συγχρόνως μαζεύουν το επαναροφούμενο υγρό και τις ουσίες και τις επαναφέρουν στη νεφρική φλέβα (Διαμαντής et al., 1987).

1.3 Σύστημα Ρενίνης –Αγγειοτενσίνης –Αλδοστερόνης

Οι νεφροί εκτός από τις ρυθμιστικές λειτουργίες που επιτελούν, παράγουν και εκκρίνουν την ορμόνη ρενίνη που δρα μέσω του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης.

Η ρενίνη εκκρίνεται από παρά-σπειραματικά κύτταρα, ειδικά νεφρικά κύτταρα τα οποία εντοπίζονται στα τοιχώματα των νεφρικών κεντρομόλων αρτηριδίων και εκεί εντοπίζονται υποδοχείς όγκου. Σε περιπτώσεις απώλειας Na^+ και μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της ροής του αίματος στο προσαγωγό αρτηρίδιο του νεφρικού σπειράματος αυξάνεται η έκκριση ενός πρωτεολυτικού ενζύμου, της ρενίνης. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης και της ροής του αίματος προέρχεται από τη μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, ενώ η

μειώση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού οφείλεται στην παρουσία των υποδοχέων όγκου.



Εικόνα 1.3: Περιγραφή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Με τη σειρά της η ρενίνη μετατρέπει το δεκατετραπεπτιδίο αγγειοτενσινογόνο (πρωτεΐνη του πλάσματος που παράγεται στο ήπαρ) σε ένα δεκαπεπτιδίο, την αγγειοτενσίνη I (AT I). Στους πνεύμονες, ένα άλλο ένζυμο το ACE, μετατρέπει το δεκαπεπτιδίο AT1 σε οκταπεπτιδίο, την αγγειοτενσίνη II (AT II). Η αγγειοτενσίνη II δρα μέσω τουλάχιστον δύο τύπων υποδοχέων τύπου 1 ή τύπου 2. Ο υποδοχέας τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων υποδοχέων G πρωτεΐνης είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται ιδιαίτερα στα έμβρυα αλλά και σε ενήλικους ιστούς εκτός όμως από τον εγκέφαλο, τον μυελό των επινεφριδίων και την ωοθήκη. Αυτός ο υποδοχέας έχει αποδειχθεί ότι μετριάξει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Ο υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο AGTR1) είναι μέρος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και την ισορροπία των υγρών και των αλάτων στο σώμα. Όταν η αγγειοτενσίνη II δεσμευτεί στον υποδοχέα τύπου 1 ενεργοποιείται ένας καταρράκτης αντιδράσεων που ενεργοποιεί τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων η οποία οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Harper's). Ακόμη διεγείρεται η παραγωγή αλδοστερόνης στο φλοιό των επινεφριδίων. Η

αλδοστερόνη προκαλεί καλιουρία και κατακράτηση Na^+ στους νεφρούς αντισταθμίζοντας έτσι την απώλεια Na^+ (Karlson, 1984).

Η έκκριση αλδοστερόνης αυξάνεται σε αρκετές νόσους όπως η κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο και σε ορισμένους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας. Το αποτέλεσμα είναι η επίταση της κατακράτησης νερού και νατρίου, η οποία επιβαρύνει παραπέρα το οίδημα, χαρακτηριστικό ορισμένων απ' αυτές τις νόσους (Διαμαντής et al., 1987).

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η λεπτή ρύθμιση της συγκέντρωσης Na^+ χάνεται και είναι συνηθισμένο να ανευρίσκεται υπονατρίαζμία ή υπερνατρίαζμία στον ορό. Οι χρόνιοι νεφροπαθείς υποφέρουν συνήθως από αρτηριακή υπέρταση, η οποία πολλές φορές οφείλεται στην κακή λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Στα τελικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζεται υπερκαλιαιμία ($[\text{K}^+] > 5 \text{ mmol/l}$, λόγω αδυναμίας αποβολής K^+), η οποία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Τότε ενδείκνυται η αιμοκάθαρση (Harper's et al., 1987).

1 . 4 Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Αυτή η νόσος είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών παθήσεων των νεφρών, χαρακτηρίζεται από μια βραδεία, προοδευτική και μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας για πολλούς μήνες ή χρόνια και συχνά δεν γίνεται αντιληπτή μέχρι να καταστραφεί το 80% των νεφρώνων όπου σημειώνεται αξιόλογη διαταραχή των εργαστηριακών εξετάσεων.

Καθώς αυξάνεται η νεφρική βλάβη (καταστροφή της ανατομικής και αρχιτεκτονικής μορφής του νεφρώνος) με προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η ουρία αυξάνεται και η σπειραματική διήθηση είναι μικρότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία και τη σωματική διάπλαση. Παρόλα αυτά η νόσος συνήθως είναι ασυμπτωματική, δηλαδή ο άρρωστος διατηρεί καλή φυσική υγεία μέχρι ότου φτάσει στο τελικό στάδιο που εκδηλώνεται με χρόνια ουραιμία και καλείται ουραιμικό σύνδρομο. Σε αυτό το στάδιο ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης έχει ελαττωθεί στα 5/10 ml/min και οι νεφροί είναι μικροί και ρικνοί.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να έρθει στο φως αν ο άρρωστος υποστεί επιπλέον επιβάρυνση της νεφρικής του λειτουργίας π.χ. κατά τη διάρκεια μιας εγχείρισης,

λόγω αφυδάτωσης ή έκθεσης σε νεφροτοξικά φάρμακα, οπότε συμβαίνει οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε έδαφος χρόνιας.

Ακόμη η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαγνωστεί τυχαία με συνήθεις βιοχημικές εξετάσεις που δείχνουν αζωθαιμία (αυξημένη Scr ή ουρία), υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπασβεστιαίμια ή υπερφωσφαταιμία.

Η Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια διαγιγνώσκεται επίσης για πρώτη φορά κατά την κλινική προσπέλαση προβλημάτων υπέρτασης, αναιμίας, οίδημάτων, υποθρεψίας, κακουχίας ή κατάθλιψης (Alan E Read, 1993; ΣΑΚΚΑ, 1993; Χανιώτης & Χανιώτης, 1992).

1.4.1 Τα στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Το εθνικό ίδρυμα επιστημών (National Science Foundation) των Ηνωμένων Πολιτειών υιοθέτησε την **NKF-KDOQI** (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Chronic Kidney Disease).

Σύμφωνα με αυτή, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) χωρίζεται σε 5 στάδια με κριτήριο τη νεφρική βλάβη και το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας μετρημένο από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Για την ένταξη κάποιου στα στάδια 3-5 αρκεί το GFR μόνο, ενώ για τα στάδια 1 και 2 εκτός από το GFR απαιτείται η παρουσία κάποιων ενδείξεων: επίμονης πρωτεϊνουρίας, λευκωματουρίας, αιματουρίας ή δομικών ανωμαλιών.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 5 καλείται νεφρική νόσος τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease) και είναι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) η οποία εξελίχθηκε τόσο πολύ, ώστε η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (τακτική θεραπεία αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευση νεφρού) μάλλον απαιτείται για τη διατήρηση του ασθενή στη ζωή.

Στον Πίνακα 1.1 φαίνονται τα διάφορα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (CKD).

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

Πίνακας 1.1: Τα πέντε στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

1.5 Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Πολλά είναι τα αίτια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα:

- 1) Σπειραματονεφρίτιδα ανόσων συμπλεγμάτων
- 2) Αγγειακή πάθηση των νεφρών
- 3) Χρόνια πυελονεφρίτιδα
- 4) Μεταβολικές παθήσεις με νεφρική συμμετοχή
- 5) Νεφροτοξίνες
- 6) Λοιμώξεις του ουροποιητικού
- 7) Χρόνια ακτινική νεφρίτιδα
- 8) Χρόνια αποφρακτική ουροπάθεια(λιθίαση,προστάτης κλπ)
- 9) Συγγενείς παθήσεις των νεφρών(π.χ. πολυκυστικοί νεφροί)
- 10) Νεφροπάθειες ειδικές(σε ορισμένα μέρη της γης)
- 11) Νεφροπάθεια από αναλγητικά
- 12) Διαβητική νεφροπάθεια
- 13) Υπερτασική νεφροσκλήρυνση
- 14) Αμυλοείδωση
- 15) Μυέλωμα
- 16) Ουρική αρθρίτιδα (Alan E Read et al., 1993; Netter, 2006; Χανιώτης & Χανιώτης, 1992).

1 . 6 Κλινική Εικόνα- Συμπτώματα Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Η εμφάνιση και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ουραιμίας εξαρτάται σε ένα βαθμό από το μέγεθος και την ταχύτητα μείωσης της νεφρικής μάζας (καταστροφή νεφρώνων).

Στα αρχικά στάδια της ΧΝΑ, όταν ο GFR μειώνεται μέχρι το 35% με 50% του φυσιολογικού, αν και οι νεφρικές εφεδρείες έχουν ελαττωθεί, η νεφρική λειτουργία που παραμένει αρκεί για να μην εμφανίσει ο ασθενής συμπτώματα. Σε αυτό το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας οι βασικές απεκκριτικές, βιοσυνθετικές και ρυθμιστικές λειτουργίες του νεφρού διατηρούνται γενικά καλά.

Στο επόμενο στάδιο εξέλιξης της ΧΝΑ (GFR περίπου 20 με 35% του φυσιολογικού) παρουσιάζεται **αζωθαιμία** (αύξηση ουρίας) και οι πρώτες εκδηλώσεις της ΧΝΑ όπως **νυκτουρία** και **ήπια αναιμία**. Αν και οι ασθενείς είναι σχετικά ασυμπτωματικοί, οι νεφρικές εφεδρείες έχουν μειωθεί ουσιαστικά και αν προκύψουν έκτακτες καταστάσεις όπως λοίμωξη, αφυδάτωση ή χορηγηθούν νεφροτοξικά φάρμακα, η νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί ακόμη περισσότερο και να παρουσιαστούν συμπτώματα και σημεία **ουραιμίας**.

Το επόμενο στάδιο είναι το στάδιο της έκδηλης νεφρικής ανεπάρκειας όπου παρατηρείται περαιτέρω απώλεια νεφρικής μάζας και εμφανίζεται σημαντική αναιμία, υπερφωσφαταιμία και υπασβεσταιμία.

Το επόμενο στάδιο είναι το στάδιο του ουραιμικού συνδρόμου με συμπτώματα από τα διάφορα συστήματα, το νευρικό, το γαστρεντερικό, το αιμοποιητικό, το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, το δέρμα, τα οστά (Αγγελούπουλου, 1997).

1.6.1 Κλινικά Συμπτώματα

Η βραδέως και προοδευτικά εξελισσόμενη ΧΝΑ χαρακτηρίζεται από προοδευτικές διαταραχές ηλεκτρολυτών, διαταραχές της ουρίας και της κρεατινίνης, οξεοβασικής ισορροπίας και αύξηση λευκωμάτων (ΣΑΚΚΑ, 1993).

Διαταραχές ηλεκτρολυτών:

Οι ασθενείς με ΧΝΑ μπορεί να έχουν γενικά συμπτώματα όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, ανορεξία και απώλεια βάρους ενώ τα παιδιά μπορεί να εμφανίσουν καθυστέρηση της σωματικής τους ανάπτυξης (Αγγελοπούλου, 1997).

Η νυκτουρία και η πολουρία που είναι πρώιμες εκδηλώσεις στα αρχικά στάδια οφείλονται καταρχήν σε βλάβη της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών και στη συνέχεια όμως λόγω της καταστροφής των νεφρώνων οφείλονται στο μεγαλύτερο αποβαλλόμενο ποσό ουσιών του υπολειπόμενου αζώτου από τους εναπομείναντες νεφρώνες. Έτσι η αυξημένη πυκνότητα των ουσιών αυτών στα ουροφόρα σωληνάρια εμποδίζει την επαναρρόφιση ύδατος με αποτέλεσμα την αναγκαστική πολουρία.

Στους περισσότερους ασθενείς με σταθεροποιημένη ΧΝΑ, **η αυξημένη πρόσληψη νατρίου**, επειδή ο νεφρός αδυνατεί να το αποβάλλει ταχέως, συντελεί στη δημιουργία ή την επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπερτάσεως, αύξηση σωματικού βάρους, ασκίτη ή οιδήματος. Από την άλλη πλευρά, ο **περιορισμός νατρίου** στη δίαιτα έχει ως αποτέλεσμα ο νεφρός να αποβάλλει περισσότερο νάτριο από αυτό που προσλαμβάνει, που εκδηλώνεται με απώλεια βάρους και αφυδάτωση. Βέβαια εκτός από την αδυναμία ρύθμισης του προσλαμβανόμενου νατρίου, γενικά στη ΧΝΑ υπάρχει τάση απώλειας νατρίου από τους νεφρούς. Η υπερνατρίαemia είναι ασυνήθης στους ασθενείς από ότι η υπονατρίαemia (ΣΑΚΚΑ, 1993). Επειδή οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν διαταραχές στους μηχανισμούς κατακρατήσεως νατρίου και νερού, όταν εμφανίσουν εξωνεφρικές απώλειες υγρών (έμετοι, διάρροια, πυρετός) είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη συμπτωματικής υποογκαιμίας. Η υποογκαιμία προκαλεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με αποτέλεσμα ένας ασυμπτωματικός ασθενής με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια να αναπτύξει συμπτώματα προχωρημένης ουραιμίας (Αγγελοπούλου, 1997).

Η **υπερκαλιαιμία** μπορεί να εκδηλωθεί αν ελαττωθεί σημαντικά ο GFR ή υπάρχει αυξημένο φορτίο καλίου από ενδογενείς (αιμόλυση, τραύμα, φλεγμονή) ή εξωγενείς (διατηρημένο αίμα, φάρμακα) πηγές και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως έντονη μυική αδυναμία, βραδυκαρδία και ο ασθενής κινδυνεύει από διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Επίσης υπερκαλιαιμία προκαλείται και από την αιφνίδια πτώση του pH του αρτηριακού αίματος. Η **υποκαλιαιμία** είναι ασυνήθης στους ασθενείς και εκδηλώνεται σε ορισμένες περιπτώσεις (Αγγελοπούλου, 1997).

Διαταραχές της ουρίας και της κρεατινίνης:

Παρατηρείται κατακράτηση ουρικού οξέος, κρεατινίνης, θεικών, φωσφορικών και άλλων μη ανιχνεύσιμων ανιόντων, παραγώγων της φαινόλης όπως και του ουροχρωμογόνου.

Εξαιτίας της κατακράτησης ουροχρωμογόνου το χρώμα των ασθενών με ΧΝΑ είναι γεώδες, ενώ η ελαττωμένη απέκκριση του οδηγεί σε ολιγουρία.

Πάντως η αυξημένη ποσότητα ουρίας αν και δε θεωρείται τοξική, προκαλεί ορισμένα συμπτώματα όπως διάρροια, κνησμό, δερματίτιδα.

Ακόμη η αυξημένη ποσότητα ουρίας που διαχέεται στα υγρά υφίσταται υδρόλυση με τη δράση της ουρεάσης η οποία παράγεται από μικρόβια ευρισκόμενα στο στόμα, στο δέρμα, στο έντερο και παράγεται αμμωνία στην οποία οφείλεται η αμμωνιακή οσμή της αναπνοής και του ιδρώτα των ασθενών, ως και η γαστρίτιδα (ΣΑΚΚΑ, 1993).

Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας:

Παρατηρείται μεταβολική οξέωση λόγω αύξησης των ιόντων υδρογόνου και ελάττωσης της αλκαλικής παρακαταθήκης.

Λευκώματα: ορισμένα από τα απαραίτητα αμινοξέα είναι κάτω του φυσιολογικού, σε αντίθεση με τα μη απαραίτητα όπου υπάρχει αύξηση.

Συμπτώματα από το ουραιμικό σύνδρομο

Νευρικό σύστημα	
Λήθαργος, κώμα	Πολυνευρίτιδα
Κόπωση	Αποπληξία
Άνοια	Κινητική αδυναμία
Κακουχία	Αστηριξία
Διαταραχές ύπνου	Κεφαλαλγία
Κράμπες	Ανήσυχα πόδια
Γαστρεντερικό σύστημα	
Στοματίτιδα	Ναυτία, έμετος
Γαστρίτιδα	Έλκος
Ανορεξία	
Αιμοποιητικό σύστημα	
Αναιμία	Αιμορραγία
Καρδιαγγειακό σύστημα	
Περικαρδίτιδα	Υπέρταση
Αρτηριοσκλήρυνση	Μυοκαρδιοπάθεια
Οίδημα	Διαστολική Δυσλειτουργία
Αναπνευστικό σύστημα	
Πλευρίτιδα	Πνευμονικό Οίδημα
Ουραιμικός Πνεύμονας	
Δέρμα	
Κνησμός	Μελάνωση
Επιβράδυνση επούλωσης τραυμάτων	Ατροφία ονύχων
Οστά	
Οστεοδυστροφία	Αμυλοείδωση

Υπερπαραθυρεοειδισμός	Αδύναμα οστά
Διάφορες	
Δίψα	Ουραιμική κακοσμία
Απώλεια βάρους	Υποθερμία
Διαταραχές στύσης	

Πίνακας1.2: Συμπτώματα ουραιμικού συνδρόμου

1 . 7 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΧΝΑ επιτυγχάνεται από :

- 1) το ιστορικό
- 2) έρευνα: κλινική, εργαστηριακή, ακτινολογική, νεφρική βιοψία
- 3) υπερηχοτομογραφία
- 4) αξονική τομογραφία

Η διερεύνηση του ασθενούς αφορά αφενός στην ανεύρεση της αιτίας που προκάλεσε τη ΧΝΑ και αφετέρου στην εκτίμηση του βαθμού της νεφρικής ανεπάρκειας με τις λειτουργικές εξετάσεις των νεφρών (ΣΑΚΚΑ, 1993).

1 . 8 Αντιμετώπιση

Η θεραπεία της ΧΝΑ περιλαμβάνει 3 στάδια:

- 1) διατήρηση της λειτουργίας των νεφρών που απομένουν
- 2) συντηρητική θεραπεία του ουραιμικού συνδρόμου
- 3) θεραπεία με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση

- 1) Διατήρηση της λειτουργίας των νεφρών που απομένουν

- α) θεραπεία της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας αν υπάρχουν.
- β) θεραπεία των ουρολοιμώξεων
- γ) απομάκρυνση παραγόντων που επιτείνουν τη νεφρική βλάβη κυρίως της απόφραξης των ουροφόρων οδών
- δ) διόρθωση των διαταραχών του νερού και των ηλεκτρολυτών
- ε) χορήγηση νερού και άλατος με σύγχρονη χορήγηση διουρητικών φαρμάκων
- στ) προσεκτική αναγραφή των δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων

2) Συντηρητική θεραπεία του ουραιμικού συνδρόμου

- α) περιορισμός των προσλαμβανόμενων λευκωμάτων και αν είναι αναγκαίο και του καλίου.
Δίαιτα πτωχή σε λευκώματα ελαττώνει την τιμή της ουρίας και είναι αναγκαία όταν η τιμή της ουρίας στο αίμα φτάσει στα 25-30 mOsm/l. Το περιορισμένο λεύκωμα που χορηγείται θα πρέπει να είναι υψηλής βιολογικής αξίας με βάση την περιεκτικότητα του σε απαραίτητα αμινοξέα. Η δίαιτα Giovannetti 20 gr λευκώματος χορηγείται μόνο όταν η σπειραματική διήθηση φτάσει κάτω από 5-15 ml/min.
- β) χορήγηση υδροξειδίου του αλουμινίου για μείωση της απορρόφησης φωσφορικών ριζών από το έντερο και μείωση του φωσφόρου στον ορό, ώστε να καθυστερήσει η έναρξη της οστικής νόσου
- γ) χορήγηση από το στόμα ασβεστίου και βιταμίνης D για τη διόρθωση του χαμηλού ασβεστίου του ορού .
- δ) χορήγηση αλλοπουρινόλης για την ελάττωση του ουρικού οξέος του ορού και τον έλεγχο των κλινικών εκδηλώσεων της ουρικής αρθρίτιδας.
- ε) η οξέωση συνήθως δεν θεραπεύεται αλλά ασβέστιο μπορεί να δοθεί με τη μορφή ανθρακικού ασβεστίου για την ελάττωση της.

3) Θεραπεία με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση

Στις περιπτώσεις που η συντηρητική αγωγή αδυνατεί να προφυλάξει τον ασθενή ενδείκνυται η αιμοδιύλιση (τεχνητός νεφρός ή περιτοναϊκή κάθαρση) και οι ενδείξεις είναι:

- άρρωστοι ηλικίας 5-65 ετών χωρίς συστηματική πάθηση ή νεοπλασία
- κλινική αποδιοργάνωση παρά την καλή συντηρητική θεραπεία
- παρουσία ουραιμικής περικαρδίτιδας
- εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας
- έναρξη σοβαρής νεφρικής οστεοδυστροφίας
- κρεατινίνη ορού >1.200 $\mu\text{mol/l}$
- σπεραματική διήθηση=3-5 ml/min (Alan E Read et al., 1993)

Αιμοδιύλιση τεχνητού νεφρού: Το αίμα του ασθενούς λαμβάνεται από κάποια αρτηρία, διοχετεύεται σε σωλήνα ή μεμβράνη από Cellophane, υποβάλλεται σε κάθαρση και επανέρχεται σε κάποια φλέβα αυτού (Ιωάννου Σάκκα). Πρόσφατη εκτίμηση του βαθμού επιβίωσης για τα άτομα που κάνουν αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό δίνει 1 χρόνο στο 87%, 2 χρόνια στο 73% και στην ομάδα ηλικιών 20-45 χρόνων 6 χρόνια επιβίωση στο 60% (Χανιώτης & Χανιώτης, 1992).

Περιτοναϊκή κάθαρση: Μετά την εκκένωση της ουροδόχου κύστης και τη λήψη του βάρους του ασθενή, εισάγεται ειδικός καθετήρας μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και διαμέσω αυτού διοχετεύονται τα υγρά της κάθαρσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου παραμένουν 30 λεπτά της ώρας και στη συνέχεια αφαιρούνται βραδέως (Ιωάννα Σακκα).

Μεταμόσχευση: η μεταμόσχευση νεφρού είναι ένας δεύτερος τρόπος αντιμετώπισης της ΧΝΑ τελικού σταδίου. Οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να δεχτούν τη μεταμόσχευση ενός ζώντα ή πτωματικού δότη. Οι νεφροί του δότη διασταυρώνονται με το δέκτη που βρίσκεται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης για τις κύριες ομάδες αίματος και τη συμβατότητα στα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA.

Για το μόσχευμα που πάρθηκε από ζώντα δότη η διετής επιβίωση του μοσχεύματος είναι περίπου 65% ενώ για τον πτωματικό 45%. Η πενταετής επιβίωση με πτωματικό νεφρό είναι περίπου 35%.

Περίπου το 1/3 των μεταμοσχευθέντων νεφρών απορρίπτονται στους πρώτους έξι μήνες, ενώ αν ο νεφρός παραμείνει για 2-3 χρόνια τότε οι πιθανότητες για αφομοίωση του μοσχεύματος είναι μεγάλες.

Πρόσφατα έχει αναφερθεί η επανεμφάνιση στους μεταμοσχευθέντες νεφρούς πρωτοπαθούς σπειραματικής βλάβης μετά 4-5 χρόνια.

1 . 9 Νεφροπάθεια IgA

Οι σπειραματονεφρίτιδες είναι ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζονται από ιστολογικές αλλοιώσεις στα σπειράματα των νεφρών στα πλαίσια ανοσοβιολογικού μηχανισμού. Η σπειραματική βλάβη οδηγεί σε εμφάνιση αιματουρίας, πρωτεинуρίας, οιδημάτων, υπέρτασης και αζωθαιμίας. Υπάρχουν δεκάδες σπειραματικών παθήσεων η καθεμιά με δικά της παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, φυσική πορεία και ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη μεσόγειο το 35% των ΣΦ είναι IgA νεφροπάθεια (IgAN). Σε ποσοστό 5-20% παρατηρείται προοδευτική νεφρική βλάβη που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση (Netter, 2006; Χανιώτης & Χανιώτης, 1992).

1 . 10 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR)

Η Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η ανώμαλη ανάδρομη ροή των ούρων από την κύστη στον ουρητήρα και ενδεχομένως στον νεφρό.

Η νόσος αυτή πιστεύεται ότι είναι παρούσα στο 1% ή λιγότερο των υγιών παιδιών παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του προσυμπτωματικού ελέγχου γιατί η ασθένεια συχνά υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου.

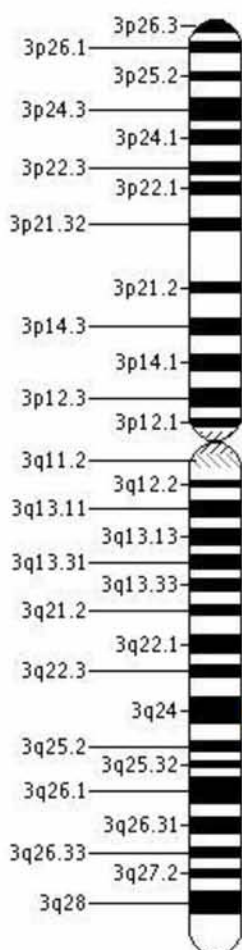
Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται μετά την εμφάνιση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος.

Ο σχηματισμός ουλής στα νεφρά, στα παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, μετά από λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι σημαντικό αίτιο της δευτεροπαθούς υπέρτασης και μπορεί να προκαλέσει χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Greenbaum & Mesrobian, 2006).

1.11 Γονίδια και Πολυμορφισμοί

1.11.1 Το γονίδιο τύπου I αγγειοτενσίνης II (AGTR1)

Το γονίδιο του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II, AGTR1, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q21-q25 (Gemmill & Drabkin, 1991). Το γονίδιο αποτελείται από 5 εξώνια και 4 ιντρόνια και έχει μήκος 45,225 βάσεις γονιδιωματικού DNA (Angaswamy et al., 2013a).



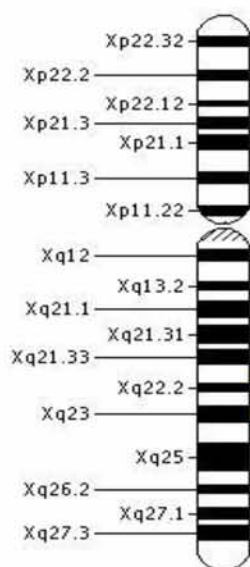
Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη AGTR1 δηλαδή τον υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II. Αυτή η πρωτεΐνη είναι μέρος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και την ισορροπία των υγρών και των αλάτων στο σώμα. Όταν η αγγειοτενσίνη II, δεσμευτεί στον υποδοχέα τύπου 1, ενεργοποιεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων. Έτσι προκαλείται συστολή των αιμοφόρων αγγείων, η οποία οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον η δέσμευση της αγγειοτενσίνης II στον υποδοχέα τύπου 1 ενεργοποιεί την παραγωγή της ορμόνης, αλδοστερόνης που προκαλεί την απορρόφηση νερού και άλατος από τους νεφρούς. Το αυξημένο ποσοστό υγρού στο σώμα επίσης αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II παίζει άμεσο ρόλο στην ανάπτυξη των νεφρών, ίσως επηρεάζοντας αυξητικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των δομών των νεφρών.

Εικόνα 1.4: Η θέση του γονιδίου AGTR1 στο χρωμόσωμα 3.

Ο πιο μελετημένος πολυμορφισμός του γονιδίου AGTR1, A1166C, που αφορά την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου Αδενίνης (A) από Κυτοσίνη (C) στην περιοχή 1166 έχει αναφερθεί ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση), καρδιακή προσβολή ή διαβητική νεφροπάθεια (Ding et al., 2012; Gribouval et al., 2005, 2012; Gubler & Antignac, 2010; Katsuya & Morishita, 2013; Wang, 1997; Wolf, 2002).

1.11.2 Το γονίδιο AGTR2

Το γονίδιο του υποδοχέα τύπου 2 αγγειοτενσίνης 2, AGTR2, βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xq22-q23 (Chassagne, 1995). Το γονίδιο αποτελείται από 3 εξώνια και έχει μήκος 4,268 βάσεις γονιδιωματικού DNA (Angaswamy et al., 2013b). Τα δύο πρώτα



εξώνια κωδικοποιούν την 5' αμετάφραστη περιοχή και το εξώνιο 3 κωδικοποιεί την AGTR2 πρωτεΐνη (Vervoort et al., 2002). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί τον υποδοχέα τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων υποδοχέων G πρωτεΐνης και λειτουργεί ως υποδοχέας της αγγειοτενσίνης II. Είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται ιδιαίτερα στα έμβρυα αλλά και σε όλους τους ενήλικους ιστούς με εξαίρεση τον εγκέφαλο, τον μυελό των επινεφριδίων και την ωοθήκη. Αυτός ο υποδοχέας έχει αποδειχθεί ότι μετριάξει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (Yamada, 1996).

Εικόνα 1.5: Η θέση του γονιδίου AGTR2 στο χρωμόσωμα X.

Ο πολυμορφισμός A1332G του γονιδίου AGTR2 έχει συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος στον ιταλικό πληθυσμό και με τον πρωτογενή αποφρακτικό ουρητήρα (primary obstructive megoureter) και με νεφρική

βλάβη στις οπίσθιες βαλβίδες ουρήθρας (PUV) (Hiraoka et al., 2001; Hohenfellner et al., 1999; Rigoli et al., 2004).

1.12 Συστηματική Ανασκόπηση-Μετα-ανάλυση

Ο ρυθμός της δημοσίευσης άρθρων έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία δέκα χρόνια στην ιατρική έρευνα. Ακόμη και για ένα συγκεκριμένο θέμα είναι σύνηθες ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών να φτάνει τις εκατοντάδες ή ακόμη χιλιάδες. Κάποιες από αυτές τις μελέτες δίνουν ασαφή ή αντιφατικά αποτελέσματα ώστε είναι επιτακτική η ανάγκη διεξαγωγής ενός συνολικού αποτελέσματος από τις επιμέρους μελέτες ώστε οι γιατροί και οι διαχειριστές της υγείας να κατανοούν και να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες που δέχονται για τη λήψη αποφάσεων (Hemingway & Brereton, n.d.).

Με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης (systematic review) γίνεται η σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών χρησιμοποιώντας διαδικασίες που περιορίζουν τα σφάλματα. Η ποσοτική συστηματική επισκόπηση είναι συνώνυμη με τον όρο μετα-ανάλυση. Μετα-ανάλυση ορίζεται ως η συστηματική ταυτοποίηση, εκτίμηση, σύνθεση και στατιστική συνάθροιση σχετικών αλλά ανεξάρτητων μελετών για ένα συγκεκριμένο θέμα σύμφωνα με μια καθορισμένη μέθοδο (Delgado-Rodriguez, 2001).

Ο όρος μετα-ανάλυση επινοήθηκε το 1976 από τον ψυχολόγο Glass. Τη δεκαετία του 70 κυρίως αναπτύσσονταν στατιστικές τεχνικές στις κοινωνικές επιστήμες. Βέβαια προσπάθειες για συνδιασμό μελετών με στατιστικές μεθόδους είχαν ξεκινήσει το 1904 από τον στατιστικολόγο Karl Pearson (Womack, 1997).

1.13 Βασικές αρχές συστηματικής ανασκόπησης

Η ανάγκη αυστηρότητας στο σχεδιασμό συστηματικών ανασκοπήσεων οδήγησε στην ανάπτυξη επίσημης επιστημονικής διαδικασίας για την διεξαγωγή τους. Η κατανόηση της προσέγγισης αυτής και της προσπάθειας μείωσης σφαλμάτων μπορούν να βοηθήσουν στην

εκτίμηση δημοσιευμένων συστηματικών ανασκοπήσεων, το οποίο θα βοηθούσε με τη σειρά του στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων για την εφαρμογή τους στην πράξη. Για την πραγμάτωση μιας επισκόπησης συστηματικής απαιτούνται τα παρακάτω βήματα:

1. διατύπωση βιολογικού ερωτήματος
2. αναζήτηση βιβλιογραφίας
3. εκτίμηση της ποιότητας μελετών
4. στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων μελετών
5. ερμηνεία αποτελεσμάτων

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά απαιτείται μια σαφής δήλωση των αντικειμένων της επισκόπησης με την αναζήτηση του όρου που θέτουμε, σε τράπεζα δεδομένων ανάλογα με το θέμα που έχουμε χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά σε όλες τις εναλλακτικές μορφές για παράδειγμα *gene*, *allele*, *mutant*, *mutation*, *polymorphism* ή συνδυασμό αυτών. Με αυτό τον τρόπο γίνεται η επιλογή μελετών για διεξαγωγή συμπερασμάτων στην επισκόπηση.

Ακολουθεί ο αποκλεισμός κάποιων μελετών σύμφωνα με κάποια κριτήρια (π.χ μελέτες που δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν).

Θα πρέπει να γίνει οπωσδήποτε έλεγχος σφάλματος δημοσίευσης και άλλων σχετικών σφαλμάτων για την αποφυγή σφάλματος που θα μειώσει την εγκυρότητα του συγκεντρωτικού αποτελέσματος που εξάγεται από τη μετα-ανάλυση των μελετών. Επίσης πρέπει να γίνει έλεγχος για ετερογένεια μεταξύ των μελετών για την επιλογή του μοντέλου που θα εφαρμόσουμε. Σε περίπτωση *ομοιογένειας* πληθυσμού εφαρμόζουμε το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (*fixed-effects model*) ενώ σε περίπτωση *ετερογένειας* εφαρμόζουμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (*random-effects model*) (Hemingway & Brereton, n.d.; Khan, 2003) (βλέπε υλικά και μέθοδοι).

1.14 Σκοπός της πτυχιακής εργασίας

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) είναι μια σύνθετη διαταραχή και μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας νεφρικής νόσου όπως για παράδειγμα της νεφροπάθειας ανοσοσφαιρίνης Α (IgAN) και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) καθώς και περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) είναι μια προχωρημένη μορφή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, όπου η νεφρική λειτουργία έχει μειωθεί περίπου στο 10% της κανονικής και απαιτείται η έναρξη της αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευσης. Η επίδραση της γενετικής ποικιλομορφίας στην ανάπτυξη της νεφρικής ανεπάρκειας γίνεται όλο και σαφέστερη οπότε και υπάρχει ανάγκη για τον προσδιορισμό της γενετικής βάσης των νεφρικών νόσων και των επιπλοκών της (Elshamaa et al., 2011).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι πολυμορφισμοί των AGT και ACE συσχετίζονται με νεφροπάθεια. Θεωρήσαμε λοιπόν πιθανό ότι και οι πολυμορφισμοί του AGTR1 που εμπλέκονται στο ίδιο βιοχημικό μονοπάτι με τις παραπάνω πρωτεΐνες, θα μπορούσε να είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση νεφρικών νόσων.

Στην συγκεκριμένη εργασία θελήσαμε να διερευνήσουμε την συσχέτιση μεταξύ των μονό-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP) του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD), τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD), την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) και την νεφροπάθεια ανοσοσφαιρίνης Α (IgAN) ξεχωριστά. Επίσης διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του υποδοχέα τύπου 2 αγγειοτενσίνης II (AGTR2) με την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Επίσης διερευνήσαμε αν ο πολυμορφισμός του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) συσχετίζεται με την εμφάνιση της υπέρτασης σε ασθενείς με CKD και ESRD.

Πραγματοποιήσαμε λοιπόν μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης πληθυσμών υγιών και ασθενών για να αξιολογήσουμε αν οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της κάθε νεφρικής νόσου ξεχωριστά.

2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αρχικά πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ηλεκτρονική αναζήτηση άρθρων στη βάση δεδομένων Pubmed του NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) όσον αφορά τη συσχέτιση πολυμορφισμού γονιδίου υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) ή υποδοχέα τύπου 2 αγγειοτενσίνης II (AGTR2) με τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (CKD) ή τη Νεφρική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD), την IgA νεφροπάθεια και την ασθένεια VUR. Για καθεμία από τις ασθένειες αυτές ξεχωριστά χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά “queries” με κατάλληλο συνδιασμό λέξεων-κλειδιά για την εύρεση άρθρων.

- Το ερώτημα για την ασθένεια Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (CKD) ή τη Νεφρική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD)

(AGTR OR AGTR1 OR AGTR1B OR AGTR2 OR “angiotensin RECEPTOR” OR “angiotensin II receptor”) AND (GENE OR VARIANT OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“CHRONIC KIDNEY DISEASE” OR “KIDNEY FAILURE” OR “END-STAGE KIDNEY DISEASE” OR “END-STAGE RENAL DISEASE” OR “END-STAGE RENAL failure” OR DIALYSIS)

- Το ερώτημα για την ασθένεια VUR

(AGTR OR AGTR1 OR AGTR1B OR AGTR2 OR “angiotensin RECEPTOR” OR “angiotensin II receptor”) AND (GENE OR VARIANT OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“VESICOURETERAL REFLUX” OR VUR)

- Το ερώτημα για την IgA νεφροπάθεια

(AGTR OR AGTR1 OR AGTR1B OR AGTR2 OR “angiotensin RECEPTOR” OR “angiotensin II receptor”) AND (GENE OR VARIANT OR polymorphism OR mutant OR mutation OR allele) AND (“IgA Glomerulonephritis” OR “IgA NEPHROPATHY”)

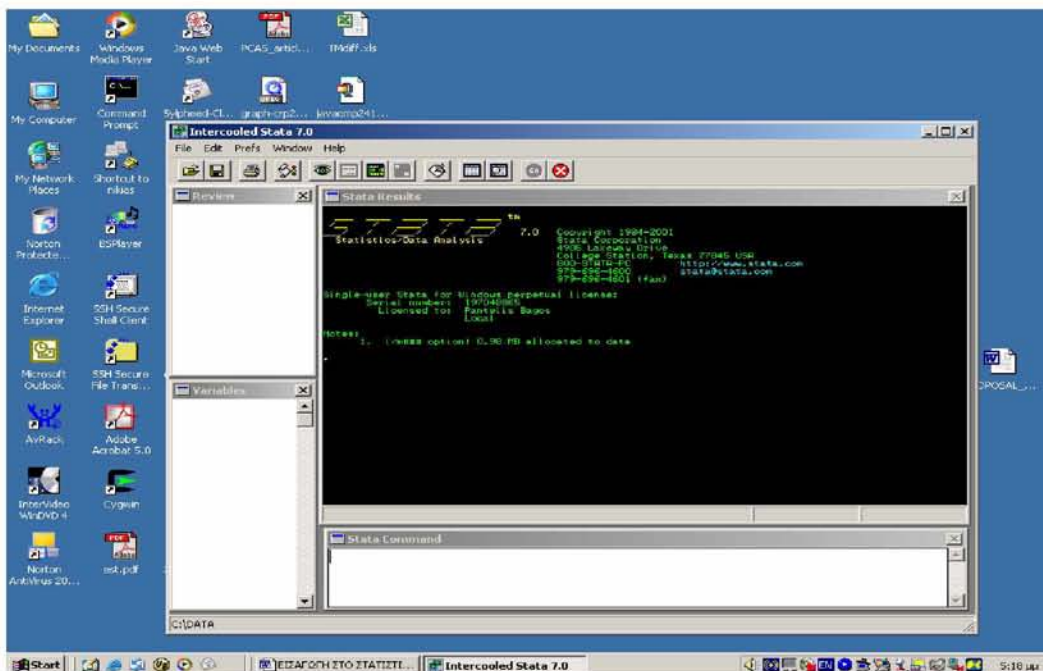
Από τις μελέτες που συλλέξαμε απορρίψαμε όσες αναφέρονταν σε πολυμορφισμούς άλλων γονιδίων, σε πειράματα in vitro ή σε ζώα, όσες δεν ήταν μελέτες ασθενών-υγιών, όσες έκαναν αναφορά σε άλλες ασθένειες και όσες ήταν ‘reviews’ δηλαδή απλή επισκόπηση στο θέμα που μελέταμε χωρίς δεδομένα για μετα-ανάλυση. Επίσης αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες οι νοσούντες ως αιτία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είχαν το διαβήτη.

Μετά την επιλογή μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση καταχωρήσαμε τα πιο σημαντικά στοιχεία της κάθε μελέτης στο excel. Δηλαδή το PMID «PubMed ID (κωδικοποιημένος αριθμός της βάσης δεδομένων), τον συγγραφέα (AUTHOR), τη χρονολογία που πραγματοποιήθηκε η μελέτη (YEAR), τη χώρα διεξαγωγής της μελέτης (COUNTRY), τη φυλή (RACE), τον συνολικό αριθμό ασθενών (CASES), τον συνολικό αριθμό υγιών (CONTROLS), τους γονότυπους και τα αλληλόμορφα για τους ασθενείς και τους υγιείς. Όλα αυτά τα δεδομένα αφορούν ξεχωριστά τον κάθε πολυμορφισμό μαζί με την κάθε ασθένεια προς μελέτη και καταχωρήθηκαν σε διαφορετικό φύλλο excel. Κατόπιν τα δεδομένα των παραπάνω μελετών αντιγράφηκαν στο data editor του stata για την διεξαγωγή της ανάλυσης και λήψης των αποτελεσμάτων.

2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ (STATA 10)

Το stata είναι ένα στατιστικό πακέτο προγραμματισμού κατάλληλο για τα διάφορα λειτουργικά συστήματα Windows, Unix, Linux, Mac OS X. Εμείς στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε την έκδοση 10 του stata.

Το stata, παράγει γραφήματα και περιέχει ένα ευρύ φάσμα από σύγχρονες στατιστικές μεθόδους. Ένα ολοκληρωμένο σύνολο εντολών είναι διαθέσιμο ώστε να πραγματοποιήσουμε διάφορες μεθόδους μετα-ανάλυσης που χρειαζόμαστε στην παρούσα πτυχιακή εργασία. Επίσης είναι γρήγορο και εύκολο για το χρήστη.



Εικόνα 2.1: στατιστικό πακέτο stata.

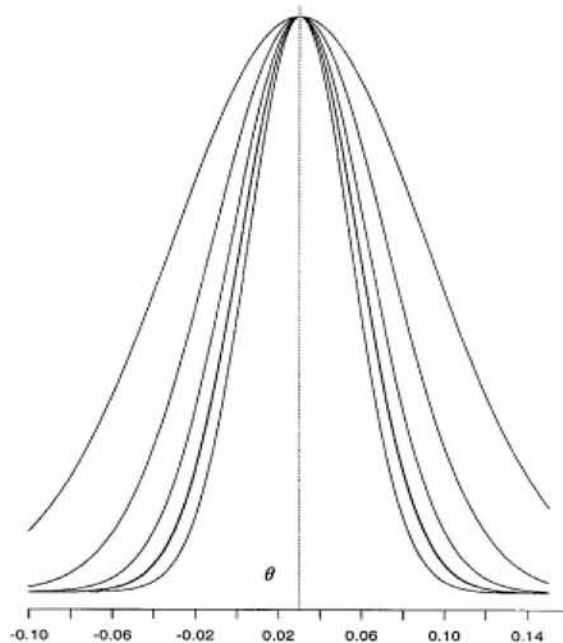
Όταν ανοίγουμε το stata εμφανίζονται 4 παράθυρα. Στο παράθυρο το οποίο ονομάζεται **command** τυπώνουμε τις εντολές και αμέσως μετά εμφανίζονται τα αποτελέσματα σε ένα μεγαλύτερο παράθυρο που ονομάζεται **results**. Η εντολή που εισάγουμε κάθε φορά προστίθεται σε μια λίστα σε ένα παράθυρο πάνω αριστερά που ονομάζεται **review** ώστε να μπορούμε να τις παρακολουθούμε όλες μαζί και αν χρειαστεί να τις μεταφέρουμε στο παράθυρο **command** για τυχόν επιδιόρθωση. Το παράθυρο που ονομάζεται **variables** δημιουργεί λίστα με μεταβλητές που χρησιμοποιήσαμε κάτω αριστερά. Επίσης στη γραμμή εργαλείων του stata υπάρχει μια κύρια επιλογή **data-data editor** στην οποία επικολλούμε το δικό μας αρχείο excel και μετά εκτελούμε τις εντολές σχετικά με αυτό στο **command** παράθυρο. Ακόμη υπάρχει η επιλογή **help** σε περίπτωση που χρειαστούμε βοήθεια για κάποια εντολή που εμφανίζει λάθος (Rodriguez, n.d.; STERNE, n.d.).

2.3 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

Το στατιστικό μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέτει ομοιογένεια των επιδράσεων στις μελέτες που συνδιάζονται. Δηλαδή, στο μοντέλο αυτό, υπάρχει ένα μοναδικό κοινό μέγεθος επίδρασης για όλες τις μελέτες και η παρατηρούμενη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών αποδίδεται στην τύχη (Delgado-Rodriguez, 2001; Kavnoura & Ioannidis, 2007).

Υποθέτουμε ότι το θ είναι η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος που συμβολίζει το κοινό μέγεθος επίδρασης των στατιστικών συνόψεων των μελετών Y_i , όπου $i=1, 2, \dots, k$ ανεξάρτητες μελέτες και s_i^2 η διακύμανση της στατιστικής σύνοψης κάθε μελέτης. Η μόνη διαφορά έγκυται στη διακύμανση κάθε μελέτης. Έτσι η στατιστική συνάρτηση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων είναι:

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



εικόνα 2.2: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η κατανομή 5 υποθετικών στατιστικών μελετών σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Κάθε δείγμα μελέτης, Y_i , παρέχει τον υπολογισμό ενός κοινού μέσου θ (που δηλώνεται από τη διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή). Η διαφορά στις 5 μελέτες υπάρχει μόνο στο s_i^2 , δηλαδή στο πόσο καλά κάθε δείγμα μελέτης υπολογίζει το θ (Normand, 1999).

2.4 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

Το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων είναι μια μέθοδος που συνδιάζει διαφορετικά μεγέθη επιδράσεων μελετών στα οποία η ετερογένεια ενσωματώνεται στο συνολικό αποτέλεσμα συμπεριλαμβάνοντας τη διακύμανση μεταξύ των μελετών. Αυτή είναι η περίπτωση στην πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων μελετών γενετικής συσχέτισης που

προτιμάται η χρήση των μοντέλων τυχαίας επίδρασης από τα μοντέλα σταθερών επιδράσεων (Delgado-Rodriguez, 2001; Kanvoura & Ioannidis, 2007).

Σε αυτό το μοντέλο, για κάθε στατιστική σύνοψη μελέτης, υπάρχει ένας μέσος μιας συγκεκριμένης μελέτης θ_i και διακύμανση s_i^2 . Έτσι ο τύπος του μοντέλου είναι:

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

Επιπλέον, εάν υπάρχουν πολλοί πληθυσμοί στις μελέτες της μετα-ανάλυσης, με θ_i μέσο κάθε μελέτης, θ μέση τιμή των μεγεθών επίδρασης όλων των πληθυσμών και τ^2 διακύμανση, ισχύει:

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

όπου θ και τ^2 αναφέρονται ως υπερπαραμέτροι που αντιπροσωπεύουν το κοινό μέγεθος επίδρασης και την διακύμανση αντίστοιχα. Με δοθέντες τις υπερπαραμέτρους, η κατανομή κάθε στατιστικής σύνοψης μελέτης Y_i , κατόπιν υπολογισμού του μέσου όρου επιδράσεων κάθε μελέτης, είναι κανονική με μέσο θ και διακύμανση $s_i^2 + \tau^2$. Όπως και στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων, το θ είναι το κοινό μέγεθος επίδρασης, το τ^2 είναι η διακύμανση μεταξύ των μελετών και πρέπει να υπολογίζεται επειδή παίζει σημαντικό ρόλο και οι εκτιμήσεις των επιδράσεων συγκεκριμένων μελετών θ_i είναι χρήσιμες μαζί με τις υπερπαραμέτρους. Έτσι ο τελικός τύπος που προκύπτει είναι:

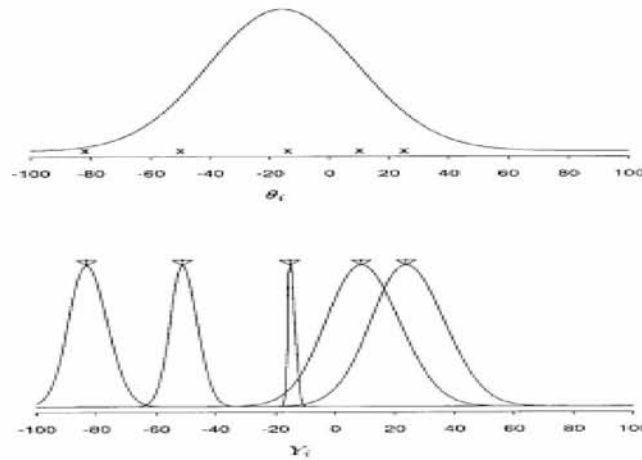
$$\theta_i | y, \theta, \tau^2 \sim N\left(Bi\theta + (1 - Bi)Y_i, s_i^2(1 - Bi)\right)$$

όπου:

$$y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_k)$$

Bi ορίζεται ως $s_i^2 / (s_i^2 + \tau^2)$ και παίρνει τιμές από 0 έως 1.

αυτό σημαίνει ότι όταν το Bi πάρει την μεγαλύτερη τιμή του, δηλαδή 1 τότε το τ^2 είναι 0 και $\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$. Άρα όταν το τ^2 είναι μηδέν τότε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ανταποκρίνεται στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων.



εικόνα 2.3: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η κατανομή 5 υποθετικών στατιστικών μελετών σύμφωνα με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Κάθε επίδραση, θ_i προέρχεται από έναν υπερπληθυσμό με μέσο θ και διακύμανση τ^2 (άνω διάγραμμα). Οι στατιστικές συνόψεις κάθε μελέτης Y_i μετά δημιουργούνται από μια κατανομή με μέσο που καθορίζεται από το θ_i (που δηλώνεται με x στο πάνω διάγραμμα) και διακύμανση s_i^2 (κάτω διάγραμμα). Στο παράδειγμα, καθεμία από τις 5 επιδράσεις δημιούργησαν τη μελέτη 5 αποτελεσμάτων (κάτω διαγράμματα) (Normand, 1999).

2.5 ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (Effect Size)

Μέγεθος επίδρασης ορίζεται ως τυποποιημένη κλίμακα ελεύθερης εκτίμησης της σχέσης μεταξύ της έκθεσης και του αποτελέσματος. Το OR αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ένα γεγονός (ασθένεια) να συμβεί με την παρουσία μιας συγκεκριμένης έκθεσης (παράγοντας κινδύνου), σε σχέση με την πιθανότητα ένα γεγονός να συμβεί με την απουσία της έκθεσης.

Στην πιο απλή περίπτωση πολυμορφισμού με δυο αλληλόμορφα στην παρούσα εργασία γενετικής συσχέτισης (A και C), όπου το C θεωρείται ότι σχετίζεται με την ασθένεια, συλλέχθηκαν πληροφορίες για τον αριθμό των ασθενών και των υγιών μαζί με τους τρεις γονότυπους (AA, AC, CC). Η πρώτη σύγκριση θα γίνεται για τα αλληλόμορφα A και C (Πίνακας 2.1), η οποία θεωρητικώς μπορεί να είναι ο συνεπικρατής τρόπος κληρονομικότητας. Για την δεύτερη και την τρίτη γίνονται οι συγκρίσεις απλοποιώντας τον Πίνακα 2.2. Η απλοποίηση πραγματοποιείται προσθέτοντας από τους τρεις γονότυπους τον ετερόζυγο γονότυπο σε ένα από τους δυο ομόζυγους γονότυπους κάθε φορά. Η δεύτερη

σύγκριση θα γίνει στους γονότυπους AA+AC με CC γονοτύπου (Πίνακας 2.3), ο οποίος θεωρητικώς μπορεί να είναι ο υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας και η τρίτη σύγκριση θα γίνει στους γονότυπους AA με AC+CC γονοτύπου (Πίνακας 2.4), ο οποίος θεωρητικώς μπορεί να είναι ο επικρατής τρόπος κληρονομικότητας (Minelli, 2005).

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα γίνεται έλεγχος αν ο πολυμορφισμός A1166C ενός συγκεκριμένου γονιδίου σχετίζεται με μία νεφρική νόσο. Ο έλεγχος αυτός επιτυγχάνεται με συλλογή δεδομένων από δύο ομάδες υγιών και ασθενών. Το μέγεθος που έχει επιλεγεί και είναι κατάλληλο για να την εκτίμηση συσχέτισης αυτών των δύο ομάδων είναι το Odds Ratio (OR), το οποίο ορίζεται ως η αναλογία των odds δυο ομάδων ως προς κάποιο παράγοντα. Από τον πίνακα των αλληλόμορφων παρατηρούμε τις πιθανότητες :

a: ασθενείς εκτεθειμένοι στο αλληλόμορφο που σχετίζεται με την ασθένεια (C)

b: ασθενείς μη εκτεθειμένοι

c: υγιείς εκτεθειμένοι στο αλληλόμορφο που σχετίζεται με την ασθένεια (C)

d: υγιείς μη εκτεθειμένοι

Έτσι η συσχέτιση μιας ασθένειας με ένα παράγοντα γίνεται συνήθως με το odd, το οποίο ορίζεται ως η αναλογία της πιθανότητας να συμβεί ένα γεγονός (ασθένεια) προς την

πιθανότητα να μη συμβεί και δίνεται από τον τύπο: $OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a*d}{b*c}$ (πίνακας 2.1) (Bland,

2000; Szumilas, 2010).

Πίνακας2.1:Σύγκριση αλληλόμορφων

	Αλληλόμορφα	
	C	A
Ασθενείς	a	b
Υγιείς	c	d

Πίνακας 2.2: οι αρχικοί γονότυποι

	Γονότυποι		
	CC	AC	AA
Ασθενείς	a	b	c
Υγιείς	d	e	f

Όμοια υπολογίζονται τα OR των επόμενων συγκρίσεων.

Πίνακας 2.3: Για το υπολειπόμενο μοντέλο

	Γονότυποι	
	CC	AA+AC
Ασθενείς	a	b+c
Υγιείς	d	e+f

Το odds ratio για αυτό τον πίνακα δίνεται από τον τύπο: $OR = \frac{a*(e+f)}{d*(b+c)}$

Πίνακας 2.4: Για το επικρατές μοντέλο

	Γονότυποι	
	CC+AC	AA
Ασθενείς	a+b	c
Υγιείς	d+e	f

Το odds ratio για αυτό τον πίνακα δίνεται από τον τύπο: $OR = \frac{f * (a+b)}{c * (d+e)}$

Με την εύρεση του log odds ratio μπορούμε να υπολογίσουμε το **standard error**. Το standard error του log odds ratio υπολογίζεται εύκολα από την τετραγωνική ρίζα του αθροίσματος των τεσσάρων αντίστροφων πιθανοτήτων και στην περίπτωση του τελευταίου πίνακα το **SE(logOR)** δίνεται από τον τύπο:

$$SE_{\log(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a+b} + \frac{1}{f} + \frac{1}{d+e} + \frac{1}{c}}$$

Και το διάστημα εμπιστοσύνης δίνεται από τον τύπο:

$$CI = \log OR \pm 1.96 * SE_{\log OR}$$

Στα γραφήματα τα odds ratio λόγω της ασυμμετρίας τους στην κλίμακα των πιθανοτήτων, συχνά απεικονίζονται στην λογαριθμική κλίμακα.

- Η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) είναι 1 όταν η πιθανότητα να αποκτήσουν την ασθένεια τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό είναι ίση με την πιθανότητα να την αποκτήσουν τα άτομα που δεν φέρουν τον πολυμορφισμό.
- Ένα odds ratio > 1 υποδηλώνει ότι η ομάδα των ατόμων που φέρουν τον πολυμορφισμό είναι περισσότερο πιθανό να αποκτήσουν την ασθένεια σε σχέση με τα άτομα που δεν τον έχουν.
- Ενώ odds ratio < 1 υποδηλώνει ότι τα άτομα που δεν έχουν τον πολυμορφισμό είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν την ασθένεια.

Γενικά ο όρος εφαρμόζεται για τη μέτρηση της διαφοράς στα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων μελέτης ώστε ο **σχετικός κίνδυνος (RR)**, το **odds ratio (OR)** και η **διαφορά κινδύνου (risk difference)** να μπορούν να οριστούν ως μεγέθη επίδρασης.

Για τη μέτρηση συνεχών μεταβλητών, όπως ο μέσος, καλύτερος εκτιμητής είναι η τυποποιημένη μέση διαφορά, η οποία υπολογίζεται από τη διαφορά των μέσων που διαίρεται με την μεταβλητότητα των μέτρων (την τυπική απόκλιση) (Delgado-Rodriguez, 2001).

Ενώ για την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης διακριτών τιμών η πιο συχνή εκτιμήτρια είναι το **odds ratio**. Τα odds ratio παρά τις δυσκολίες που μπορούν να προκαλέσουν στην ερμηνεία χρησιμοποιούνται ευρέως γιατί:

1. παρέχουν μια εκτίμηση μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης για τη σχέση μεταξύ δυο δυαδικών μεταβλητών (ναι ή όχι).
2. μας επιτρέπουν να εξετάσουμε τις επιδράσεις άλλων μεταβλητών σε αυτή τη σχέση χρησιμοποιώντας παλινδρόμηση.
3. Έχουν μια ειδική και βολική ερμηνεία στις μελέτες υγιών-ασθενών.

Το odds ratio και το standard error τα υπολογίζουμε στο στατιστικό πακέτο stata χρησιμοποιώντας τις εντολές:

generate logOR=log((c1*a0)/(a1*c0))

Η εντολή generate δημιουργεί την καινούργια μεταβλητή logOR, δηλαδή το odds ratio σε λογαριθμική κλίμακα, όπου:

- c1 οι ασθενείς που είχαν το αλληλόμορφο c
- c0 οι υγιείς που είχαν το αλληλόμορφο c
- a1 οι ασθενείς που είχαν το αλληλόμορφο a
- a0 οι υγιείς που είχαν το αλληλόμορφο a

Σε περίπτωση που μία από τις δύο πιθανότητες στον πίνακα είναι 0 το logOR δεν μπορεί να υπολογιστεί, προσθέτουμε σε όλες τις συχνότητες για τον υπολογισμό του log(odds ratio) τον αριθμό 0.5 χρησιμοποιώντας την εντολή:

replace logOR= log((c1+0.5)*(a0+0.5)/(a1+0.5)*(c0+0.5)) if c1==0|a0==0|a1==0|c0==0

Στη συνέχεια υπολογίζουμε το standard error :

generate stdor=sqrt(1/a1+1/c1+1/a0+1/c0)

και αντίστοιχα για τους ίδιους λόγους προσθέτουμε το 0.5 σε όλες τις πιθανότητες στον υπολογισμό του standard error.

```
replace stdor=sqrt (1/(a1+0.5)+1/(c1+0.5)+1/(a0+0.5)+1/(c0+0.5))  
if c1==0|a1==0|a0==0|c0==0
```

2.6 Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης μοντέλου οικογένειας και μοντέλου πληθυσμού υγιών-ασθενών που χρησιμοποιούν τους ίδιους ασθενείς

Σε πολλές περιπτώσεις, στη γενετική επιδημιολογία, οι δύο προσεγγίσεις οικογενειακό μοντέλο (family-based design) και πληθυσμιακό μοντέλο (population-based) έχουν έλξει το ενδιαφέρον των ερευνητών και έχουν γίνει προσπάθειες για να προκύψει ένα κοινό μέτρο που θα επιτρέψει τη σύγκριση τους. Σε αυτή την περίπτωση οι διαφορετικές εκτιμήσεις που προκύπτουν από την ίδια μελέτη συνδέονται και αφορούν αποτελέσματα βασισμένα σε οικογενειακό μοντέλο και αποτελέσματα βασισμένα σε πληθυσμό. Για να υπολογίσουμε τη συνολική εκτίμηση αυτών ακολουθούμε μια συγκεκριμένη διαδικασία που χρησιμοποιεί τους ίδιους ασθενείς και στις δύο μελέτες (Bagos, 2011).

2.6.1 Μοντέλο πληθυσμού υγιών-ασθενών

Για το μοντέλο πληθυσμού υγιών-ασθενών, μιλήσαμε στην παράγραφο 2.5 όπου από τον πίνακα 2.1 θα χρησιμοποιήσουμε τους τύπους του $\log(\text{Odds ratio})$ και διακύμανσης αντίστοιχα για τον υπολογισμό του συνολικού $\log(\text{Odds ratio})$ και stdor της μελέτης (Yoneda, 2002).

$$\log OR = y_i^{cc} = \log((c1*a0)/(a1*c0))$$

$$\text{var}(y_i^{cc}) = 1/a1 + 1/c1 + 1/a0 + 1/c0$$

2.6.2 Μοντέλο οικογένειας υγιών ασθενών (family-based design study)

Σε κάποιες μελέτες τα δεδομένα δίνονται με τη μορφή μοντέλου οικογένειας ασθενών-υγιών (family based model). Το πιο συνηθισμένο είναι το family trio που αποτελείται από τους πληγέντες απογόνους και τους μη πληγέντες γονείς (controls).

Οι πιο κοινές μέθοδοι για την ανάλυση τους είναι ο έλεγχος μετάδοσης ανισορροπίας (transmission disequilibrium test) και το haplotype – based haplotype relative risk (HHRR). Εμείς στη συγκεκριμένη διαδικασία ως μοντέλο οικογένειας ασθενών-υγιών θα χρησιμοποιήσουμε το HHRR μοντέλο για τη μελέτη (Yoneda et al., 2002).

2.6.2.1 Έλεγχος μετάδοσης ανισορροπίας (transmission disequilibrium test)

Στο family trio της μελέτης (Janusz Gumprecht, 2000) μας δίνεται το αλληλόμορφο που μεταδίδεται από τους γονείς στους απογόνους (T) και το αλληλόμορφο που δε μεταδίδεται (NT). Έτσι για το family trio της συγκεκριμένης μελέτης υπολογίζουμε τους ακόλουθους τύπους σύμφωνα με τον έλεγχο της μετάδοσης ανισορροπίας (TDT).

Ο λογάριθμος του odds ratio δίνεται από τον τύπο:

$$\log OR = \log \frac{T}{NT}$$

Όπου T το μεταδιδόμενο αλληλόμορφο και NT το μη μεταδιδόμενο αλληλόμορφο. Ενώ το stdor είναι ίσο με τη ρίζα της διακύμανσης και δίνεται από τον τύπο:

$$SE = \sqrt{\left(\frac{1}{T} + \frac{1}{NT} \right)}$$

2.6.2.2 haplotype –based haplotype relative risk

Στο μοντέλο HHRR τα μεταδιδόμενα αλληλόμορφα (transmitted) έρχονται σε αντίθεση με τα μη μεταδιδόμενα (non-transmitted) αλληλόμορφα των γονέων που θεωρούνται “ψευδο-υγιής πληθυσμός” (πίνακας 2.5). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη (Yoneda et al., 2002).

	B	A	Total
Transmitted	w	x	n ₁
Non-transmitted	y	z	n ₁

Total	w+y	x+z	2n₁
--------------	------------	------------	-----------------------

Πίνακας 2.5: παρουσίαση των δεδομένων από μελέτη οικογενειακού μοντέλου σύμφωνα με το HHRR.

Σύμφωνα με τον πίνακα 2.5 το logOR δίνεται από τον τύπο:

$$y_i^{HHRR} = \log\left(\frac{wz}{xy}\right)$$

Ενώ η ασυμπτωτική διακύμανση από τον τύπο:

$$\text{var}(y_i^{HHRR}) = \frac{1}{w} + \frac{1}{z} + \frac{1}{x} + \frac{1}{y}$$

Για τον συνδιασμό των αποτελεσμάτων από το μοντέλο οικογένειας και από το μοντέλο πληθυσμού μελέτης υγιών-ασθενών που χρησιμοποιούν τους ίδιους ασθενείς, για να αποκτήσουμε μια συνολική εκτίμηση για τη μελέτη (Yoneda et al., 2002) χρησιμοποιούμε τον τύπο:

$$y_i^{pooled} = \lambda_i y_i^{CC} + (1 - \lambda_i) y_i^{TDT}$$

Και ισούται με το συνολικό log(odds ratio).

Για τον υπολογισμό της συνολικής διακύμανσης χρησιμοποιούμε τον τύπο:

$$\begin{aligned} \text{var}(y_i^{pooled}) &= \lambda_i^2 \text{var}(y_i^{CC}) + (1 - \lambda_i)^2 \text{var}(y_i^{TDT}) \\ &\quad + 2\lambda_i(1 - \lambda_i) \text{cov}(y_i^{CC}, y_i^{TDT}) \end{aligned}$$

Όπου το stdor είναι ίσο με τη ρίζα της διακύμανσης

Ο υπολογισμός του βάρους λ_i γίνεται από τον τύπο:

$$\lambda_i = \frac{\text{var}(y_i^{TDT}) - \text{cov}(y_i^{CC}, y_i^{TDT})}{\text{var}(y_i^{CC}) + \text{var}(y_i^{TDT}) - 2\text{cov}(y_i^{CC}, y_i^{TDT})}$$

Ο υπολογισμός της συνδιακύμανσης των δύο logOR από την ανάλυση υγιών ασθενών και HHRR γίνεται από τον τύπο 2.5:

$$\text{cov}(y_i^{CC}, y_i^{HHRR}) = \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{10}}$$

2.7 Πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης

Η εκτίμηση της γενετικής συσχέτισης του πολυμορφισμού που μελετάμε με τις διάφορες νεφροπάθειες και τη ΧΝΑ έγινε, χρησιμοποιώντας 3 γενετικά μοντέλα, με την εύρεση του συνολικού OR των μελετών μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των μελετών. Παρακάτω δίνεται ένα παράδειγμα συσχέτισης των αλληλόμορφων A και C του γονιδίου AGTR1 με τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Η εκτέλεση της μετα-ανάλυσης γίνεται με τις παρακάτω εντολές:

```
metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year) label(namevar=author,yearvar=year)  
xlab(0. 1,1,3)
```

και

```
metan logOR stdor, eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.  
1,1,3)
```

όπου:

random: δηλώνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων

sortby (year): ταξινομεί τις μελέτες με βάση την χρονιά που δημοσιεύτηκαν με αύξουσα σειρά

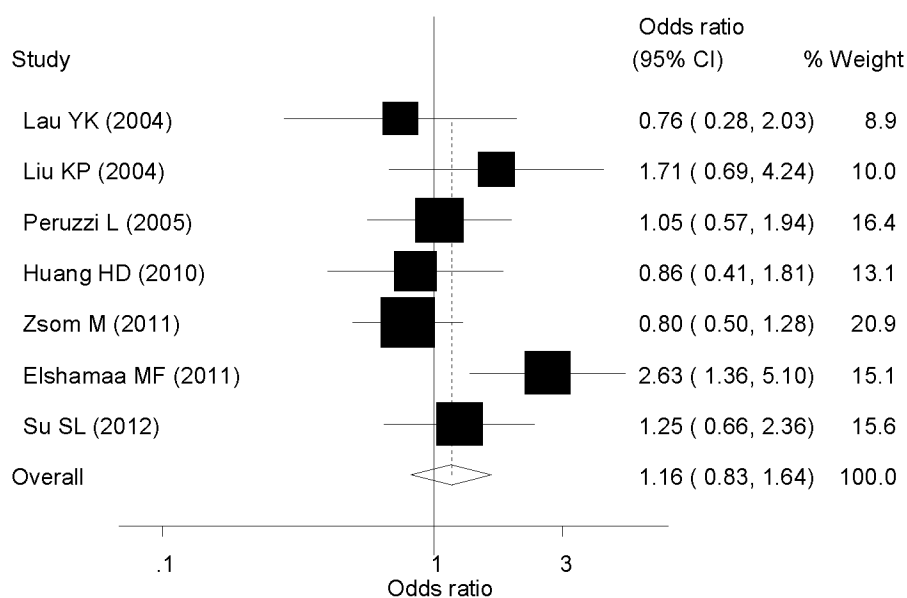
label (namevar=author, yearvar=date): βάζει ετικέτες στο διάγραμμα του forest plot, όπου κάθε μελέτη θα αντιπροσωπεύεται από το όνομα του συγγραφέα και τη χρονιά κατά την οποία δημοσιεύτηκε.

xlab (0. 1,1,3): ορίζει τις τιμές που εμφανίζονται στον άξονα x'x του forest plot.

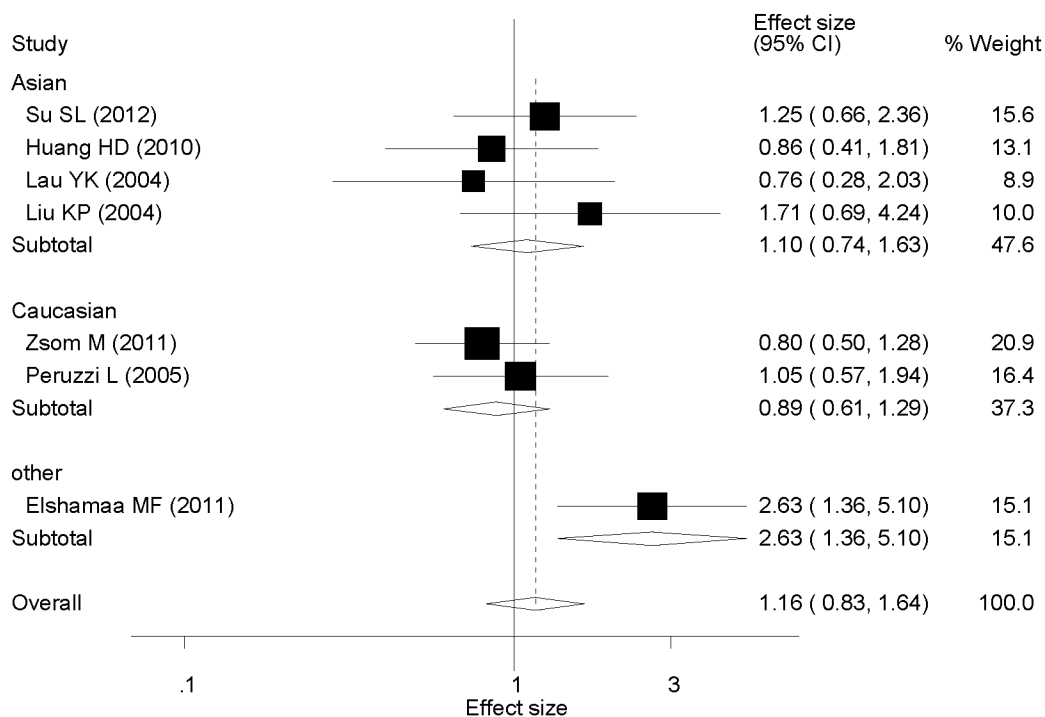
by (race): πραγματοποιεί μετά-αναλύσεις ξεχωριστά ανάλογα με τη φυλή στην οποία ανήκουν οι πληθυσμοί διαφορετικών μελετών.

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

Από την εκτέλεση της εντολής metan προκύπτει το OR της κάθε μελέτης ξεχωριστά μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης CI, καθώς και το συνολικό OR=1.16 (0.83, 1.64) που δεν είναι στατιστικό σημαντικό καθώς το 1 ανήκει στο διάστημα εμπιστοσύνης. Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει από τη μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής με τη διαφορά ότι οι επιμέρους μετα-αναλύσεις γίνονται σύμφωνα με τη φυλή στην οποία ανήκουν οι διάφοροι πληθυσμοί.



Εικόνα 2.4: Το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A σε σχέση με την ασθένεια CKD. Η διακεκομμένη κάθετη γραμμή συμβολίζει το συνολικό OR των μελετών, ενώ η σταθερή κάθετη ότι το OR=1. Αριστερά αναγράφεται ο συγγραφέας της κάθε μελέτης μαζί με τη χρονολογία ενώ στα δεξιά τα επιμέρους OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης και το βάρος της κάθε μελέτης.



Εικόνα 2.5: Το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A με διαχωρισμό φυλής σε σχέση με την ασθένεια CKD. Η διακεκομμένη κάθετη γραμμή συμβολίζει το συνολικό OR της μετα-ανάλυσης των μελετών, ενώ η σταθερή κάθετη γραμμή το OR=1. Αριστερά αναγράφεται ο συγγραφέας της κάθε μελέτης μαζί με τη χρονολογία ενώ στα δεξιά τα επιμέρους OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης και το βάρος της κάθε μελέτης.

2.8 Πραγματοποίηση πολυμεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (bivariate meta-analysis)

Μέχρι στιγμής, η πλειοψηφία μετα-αναλύσεων γενετικής συσχέτισης με δυο αλληλόμορφα A και C (όπου C ο παράγοντας κινδύνου για την ασθένεια), εκτελείται, υποθέτοντας ένα γενετικό μοντέλο, επικρατές για τη σύγκριση γονοτύπων AA versus CC+AC και υπολειπόμενο για τη σύγκριση γονοτύπων CC versus AA+AC, χωρίς να γνωρίζουμε τον τρόπο κληρονομικότητας της ασθένειας.

Για να προσδιορίσουμε τον τρόπο κληρονομικότητας της ασθένειας χρησιμοποιούμε τη μέθοδο πολυμεταβλητής μετα-ανάλυσης, υποθέτοντας γενετικό μοντέλο για κάθε σύγκριση:

AC versus AA για το επικρατές μοντέλο, όπου

$$b1 = y_{1i} = \log \frac{AC1 \cdot AA0}{AC0 \cdot AA1}$$

CC versus AA για το υπολειπόμενο μοντέλο, όπου:

$$b2 = y_{2i} = \log \frac{CC1 \cdot AA0}{CC0 \cdot AA1}$$

Η συσχέτιση των δύο logOR δίνεται από τον τύπο της συνδιακύμανσης:

$$\text{Cov}(y_{1i}, y_{2i}) = 1/AA0 + 1/AA1$$

Ο λόγος των δύο logOR ισούται με το λ δηλαδή, $b1/b2 = \lambda$ και από την τιμή του λ συμπεραίνουμε τον τρόπο κληρονομικότητας της ασθένειας. Δηλαδή,

αν $\lambda=0$, έχουμε υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας

αν $\lambda=0.5$, συνεπικρατές γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας

αν $\lambda=1$, επικρατές γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας (Bagos, 2008; Minelli et al., 2005)

Για τη μέθοδο της πολυμεταβλητής ανάλυσης χρησιμοποιούμε τις παρακάτω εντολές στο στατιστικό πακέτο του Stata.

Συγκεκριμένα για τον υπολογισμό του logOR για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (AC versus AA)

```
η εντολή είναι: gen b1=log((ac1/aa1)/(ac0/aa0))
replace b1=log(((0.5+ac1)*(0.5+aa0))/((0.5+ac0)*(0.5+aa1))) if
ac1==0|aa0==0|ac0==0|aa1==0
```

Ενώ για τον υπολογισμό του logOR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (CC versus AA)

```
είναι: gen b2=log((cc1/aa1)/(cc0/aa0) )
replace b2=log(((0.5+cc1)*(0.5+aa0))/((0.5+cc0)*(0.5+aa1))) if
cc1==0|aa0==0|cc0==0|aa1==0
```

Οι εντολές για το υπολογισμό των δυο διακυμάνσεων είναι:

```
generate V11=1/aa0 +1/ac0 +1/aa1 +1/ac1
replace V11=1/(0.5+aa0)+1/(0.5+ac0) +1/(0.5+aa1) +1/(0.5+ac1) if
aa0==0|ac0==0|aa1==0|ac1==0
```

```
generate V22=1/aa0 +1/aa1 +1/cc0 +1/cc1
replace V22=1/(0.5+aa0)+1/(0.5+aa1)+1/(0.5+cc0)+1/(0.5+cc1) if
aa0==0|aa1==0|cc0==0|cc1==0
```

Η εντολή για το υπολογισμό της συνδιακύμανσης είναι:

```
generate V12=1/aa0 +1/aa1
replace V12=1/(0.5+aa0)+1/(0.5+aa1) if aa0==0|aa1==0
```

Η εντολή για πραγματοποίηση της πολυμεταβλητής ανάλυσης είναι:

- mvmeta b V,vars(b1 b2)

Ο υπολογισμός του λ εμφανίζεται με την εντολή:

- di _b[b1]/_b[b2]

2.9 Δείκτες Ετερογένειας

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αφορά διαφορές στο σχεδιασμό και στη διεξαγωγή διαφόρων μελετών που συνδιάζονται, πληθυσμών των μελετών, στατιστικών μεθόδων και ορισμών φαινοτύπων. Επίσης αφορά διαφορές στα πρότυπα ανισορροπίας σύνδεσης μεταξύ του εξεταζόμενου πολυμορφισμού και ενός βιολογικά σημαντικού, διαφορές στη μεταβλητή διαστρωμάτωση πληθυσμού, στους γονότυπους καθώς επίσης και άλλα σφάλματα.

Τα συμπεράσματα από τη μετα-ανάλυση είναι λιγότερο ξεκάθαρα αν τα αποτελέσματα των μελετών διαφέρουν μεταξύ τους, δηλαδή υπάρχει ετερογένεια. Αν υπάρχει ετερογένεια, το συνολικό μέγεθος επίδρασης δεν έχει νόημα αφού σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχουν παραπάνω από ένα πραγματικά μεγέθη επιδράσεων στις μελέτες που συνδιάζονται (Delgado-Rodriguez, 2001; Trikalinos, 2008).

- Ένα στατιστικό μέτρο ετερογένειας είναι η στατιστική εξίσωση Q του Cochran που είναι χρήσιμη μόνο για τον έλεγχο της ύπαρξης της ετερογένειας, αλλά όχι για τον υπολογισμό της έκτασης της ετερογένειας. Το Q υπολογίζεται αθροίζοντας τα τετράγωνα των διαφορών της εκτίμησης του αποτελέσματος της κάθε μελέτης από τη συνολική εκτίμηση του αποτελέσματος, δίνοντας το βάρος της κάθε μελέτης όπως και στη μετα-ανάλυση. Ο τύπος του Q είναι:

$$Q = \sum w_i (y_i - y_w)^2, \text{όπου}$$

w_i : το βάρος της κάθε μελέτης

y_i : μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης

y_w : συνολικό μέγεθος επίδρασης με τύπο:

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

- Ένα άλλο στατιστικό μέτρο είναι η διακύμανση μεταξύ των μελετών, τ^2 που εξαρτάται από το αντίστοιχο μέτρο μεγέθους επίδρασης (e.g. odds ratio, hazard ratio, standardized mean difference) που χρησιμοποιείται και για αυτό είναι μη συγκρίσιμο στη μετα-ανάλυση που χρησιμοποιούνται διαφορετικά μέτρα επίδρασης. Αντανακλά πόσο διαφέρουν τα πραγματικά μεγέθη επιδράσεων που υπολογίζονται στις μελέτες της μετα-ανάλυσης.

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

όπου k: ο αριθμός των μελετών

Q: το στατιστικό Q του Cochran

Τέλος το μέτρο I^2 που είναι ανεξάρτητο από τον αριθμό των μελετών και μπορεί να συγκριθεί στη μετα-ανάλυση με διαφορετικό αριθμό μελετών και μέτρων (Higgins and Thomson 2002). Περιγράφει το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης στις μελέτες λόγω ετερογένειας, παρά από τύχη. Ο τύπος του I^2 είναι:

Το I^2 μπορεί να πάρει αρνητικές τιμές αλλά εξισώνονται με την τιμή 0, ώστε κυμαίνεται από 0 έως 100%.

Τιμή=0% δε δείχνει καμία ετερογένεια, ενώ τιμές $I^2 = \frac{Q - k + 1}{Q} * 100\%$

>50% δείχνουν μεγάλη ετερογένεια και τιμές >75% δείχνουν πολύ μεγάλη ετερογένεια (Kavvoura & Ioannidis, 2007).

2.10 Προβλήματα βιβλιογραφίας

Σφάλματα μπορούν να εμφανιστούν με πολλούς τρόπους στην διαδικασία εντοπισμού και επιλογής μελετών για διεξαγωγή συμπερασμάτων στη μετα-ανάλυση (Egger & Smith, 1998).

1. Σφάλμα δημοσίευσης προκύπτει όταν δημοσιευμένες μελέτες δεν αναπαριστούν επαρκώς όλες τις μελέτες που πραγματοποιούνται για ένα συγκεκριμένο θέμα (Delgado-Rodríguez, 2001).
 - Το πιο προφανές πρόβλημα είναι ότι πολλές μελέτες δε δημοσιεύονται ποτέ. Για παράδειγμα, μελέτες που προτείνουν μια θεραπεία που έχει πραγματική επίδραση στην ασθένεια τείνουν να δημοσιεύονται σε αντίθεση με εκείνες που πετυχαίνουν το αντίθετο αποτέλεσμα, καταλήγοντας στο σφάλμα δημοσίευσης. Έτσι μελέτες με ‘θετικά’ δηλαδή στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($P < 0.05$) είναι περισσότερο πιθανό να δημοσιευτούν από εκείνες με ‘αρνητικά’ μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.
 - Τέλος πολλοί συγγραφείς, δεν υποβάλλουν μελέτες με ‘αρνητικά’ αποτελέσματα γιατί προβλέπουν την απόρριψη τους (Egger & Smith, 1998; Kanvoura & Ioannidis, 2007).

Εκτός όμως από το σφάλμα δημοσίευσης, υπάρχουν και άλλα σφάλματα στην συμπερίληψη μελετών για μετα-ανάλυση:

2. Το σφάλμα βιβλιογραφίας (English language bias) εμφανίζεται όταν στις μετα-αναλύσεις που δημοσιεύονται σε διεθνή αγγλικά περιοδικά οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται αποκλειστικά στα αγγλικά. Αυτό συμβαίνει γιατί, στις μη αγγλόφωνες χώρες οι συγγραφείς δημοσιεύουν μερικές από τις μελέτες τους σε τοπικά περιοδικά χωρίς να τις καταχωρούν σε μια διεθνή βιβλιογραφική βάση δεδομένων όπως η «Medline» κι έτσι δεν έχουν πρόσβαση οι ερευνητές. Δηλαδή, τείνουν να δημοσιεύουν τα θετικά αποτελέσματα μελετών σε διεθνή αγγλικά περιοδικά και τα αρνητικά αποτελέσματα μελετών στα τοπικά περιοδικά (πύργος της Βαβέλ) (Egger & Smith, 1998).
3. Σφάλμα χρονικής υστέρησης (time-lag bias) υπάρχει όταν ο χρόνος για την ολοκλήρωση και τη δημοσίευση μιας μελέτης εξαρτάται από τα

αποτελέσματα της. Δηλαδή μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα τείνουν να δημοσιεύονται με αργότερο ρυθμό σε σχέση με μελέτες με θετικά αποτελέσματα. Μια ειδική μορφή σφάλματος που σχετίζεται με το χρόνο είναι το φαινόμενο του Πρωτέα, όπου η πρώτη μελέτη δίνει την ισχυρότερη γενετική επίδραση που έχει παρατηρηθεί, που σύντομα ακολουθείται από μια μελέτη που δείχνει τη λιγότερο ισχυρή επίδραση (Ioannidis and Trikalinos 2005). Οι μελέτες που ακολουθούν έχουν αποτελέσματα που εμπίπτουν μεταξύ αυτών των δύο ακραίων αποτελεσμάτων. Προφανώς αντιφατικά αποτελέσματα είναι ελκυστικά στους ερευνητές και στους συντάκτες και έχουν ένα πλεονέκτημα γρήγορης δημοσίευσης (Kanvoura & Ioannidis, 2007; Trikalinos et al., 2008).

Η απουσία ή η παρουσία κάθε τύπου σφαλμάτων στη μετα-ανάλυση μπορεί να εξεταστεί γραφικά με τα funnel plots.

Συνήθως σε δείγμα πολλών μελετών, όταν το funnel plot είναι συμμετρικό τότε απουσιάζουν σφάλματα, ενώ όταν είναι ασύμμετρο παρουσιάζονται σφάλματα. Ωστόσο, ενδέχεται πολλές φορές η ασυμμετρία της γραφικής παράστασης να μην οφείλεται στο συστηματικό σφάλμα αλλά σε άλλους παράγοντες, όπως την ετερογένεια των πληθυσμών των μελετών.

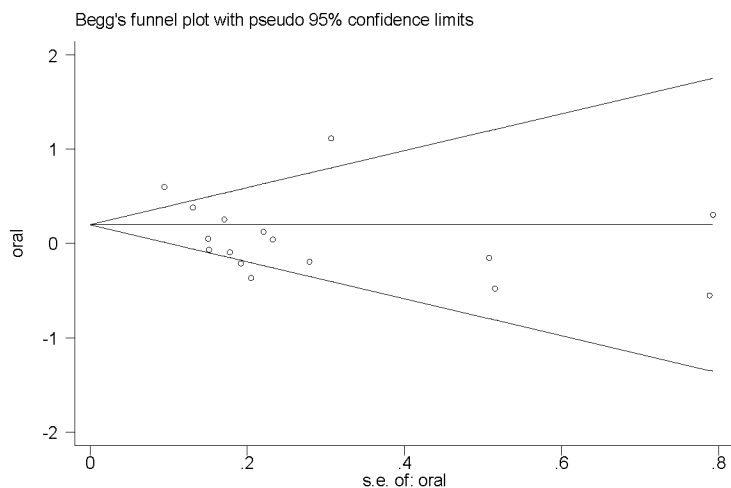
Για τον έλεγχο οποιουδήποτε σφάλματος βιβλιογραφίας εκτελούμε τις παρακάτω εντολές :

- metabias oral stdor, gr(b)
- metabias oral stdor, gr(e)
- metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)

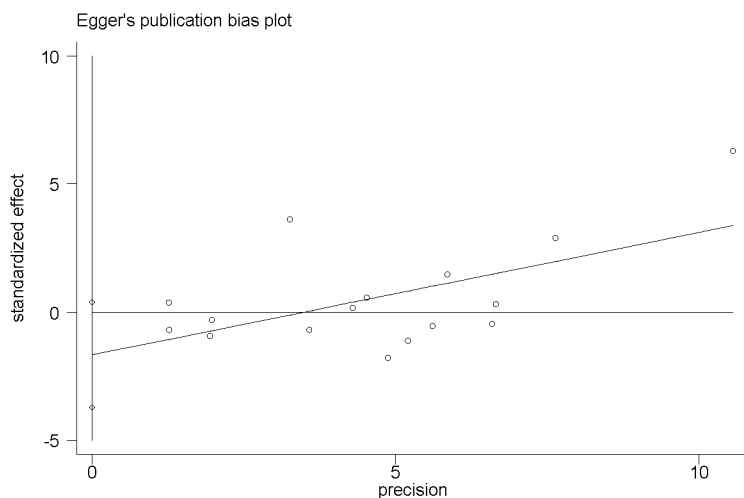
Με τις παραμέτρους gr(b) και gr(e) παράγονται τα διαγράμματα του Begg και του Egger αντίστοιχα ενώ με την εντολή metareg τα αποτελέσματα από τη μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης. Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά παραδείγματα των διαγραμμάτων του Begg, του Egger (Εικόνα 2.6, Εικόνα 2.7) και των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metareg (Πίνακας 2.6).

Στο διάγραμμα του Begg παρατηρούμε ότι οι μελέτες είναι συμμετρικές δημιουργώντας ένα διάγραμμα χωνί, στο διάγραμμα του Egger το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρούμε καθώς το

0 περιέχεται στο διάστημα εμπιστοσύνης και στα αποτελέσματα από τη μέθοδο της μεταπαλινδρόμησης $p=0.333>0.05$. Επομένως και στις τρεις περιπτώσεις δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 2.6: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.



Εικόνα 2.7: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD

Meta-analysis regression		No of studies = 16				
		tau^2 method rem1				
		tau^2 estimate = .0862				
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdor	-.7140635	.7370972	-0.97	0.333	-2.158747	.7306204
_cons	.2530346	.1869473	1.35	0.176	-.1133755	.6194446

Πίνακας 2.6: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μέθοδο της μεταπαλινδρόμησης.

2.11 Αθροιστική μετα-ανάλυση

Αθροιστική μετα-ανάλυση ορίζεται ως η επαναλαμβανόμενη μετα-ανάλυση μελετών κάθε φορά που προστίθεται μια νέα μελέτη σύμφωνα με μια μεταβλητή ταξινόμησης η οποία μπορεί να είναι ο χρόνος δημοσίευσης, ο αριθμός συμμετεχόντων, η ποιότητα της μελέτης (Delgado-Rodriguez, 2001; Egger & Smith, 1997). Με τη μέθοδο αυτή έχουμε την δυνατότητα να εντοπίσουμε πόσο επηρεάζει το συνολικό αποτέλεσμα μια μελέτη μετά την προσθήκη της στην μετα-ανάλυση σε συνάρτηση με το χρόνο (Egger & Smith, 1997).

Συγκεκριμένα στην αθροιστική μετα-ανάλυση με την προσθήκη με χρονολογική σειρά μιας νέας μελέτης κάθε φορά στην προηγούμενη μετα-ανάλυση, παρέχεται η εκτίμηση του συνολικού μεγέθους επίδρασης μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης.

Μια από τις αξίες της αθροιστικής μετα-ανάλυσης είναι η έγκαιρη αναγνώριση της κλινικής αποτελεσματικότητας ή βλάβης υποβοηθώντας την ανάπτυξη συστάσεων για θεραπεία και δικαιολογημένα αποθαρρύνοντας την εφαρμογή μεγάλων χρονοβόρων και δαπανηρών μελετών. Η εντολή που χρησιμοποιούμε στην αθροιστική μετα-ανάλυση είναι:

metacum logOR stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

όπου:

eff(r)gr: καθορίζει ότι στο διάγραμμα (gr) θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (r)

id(author): καθορίζει το συγγραφέα σε κάθε μελέτη που φαίνεται στα αριστερά του διαγράμματος

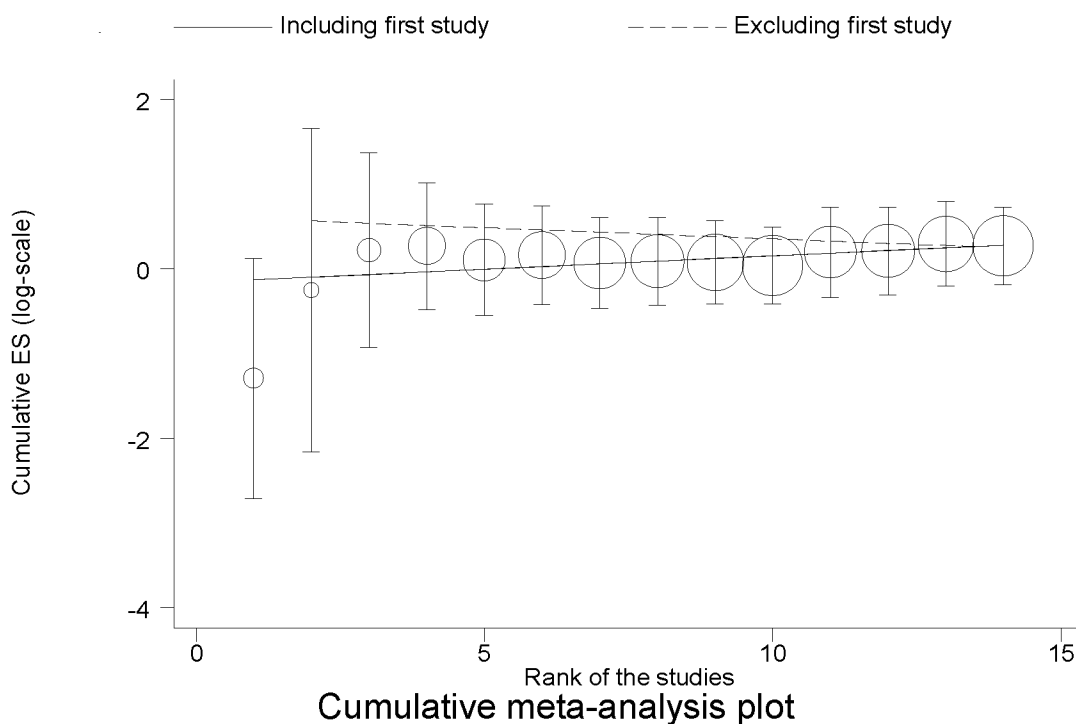
Όμως, δεν είναι δυνατό πάντα τα θετικά αποτελέσματα (στατιστικά σημαντικά) της πρώτης μελέτης να προβλέπουν το συνολικό αποτέλεσμα σωστά, δηλαδή να καθορίζουν την γενετική συσχέτιση με μια ασθένεια. Αυτό συμβαίνει όταν η εμφάνιση ενός θετικού αποτελέσματος από την πρώτη μελέτη επηρεάζει τις ακόλουθες μελέτες που διαψεύδουν ή επιβεβαιώνουν το θετικό αποτέλεσμα και παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις στο μέγεθος επίδρασης μεταξύ των μελετών (φαινόμενο Πρωτέα). Αν λοιπόν συμβαίνει αυτό το φαινόμενο τότε θα συμπεράνουμε εσφαλμένα στατιστική σημαντικότητα που δεν υπάρχει ή μεγαλύτερη εκτίμηση για τον κίνδυνο που σχετίζεται με τον γενετικό παράγοντα.

Για την αποφυγή λοιπόν τέτοιων σφαλμάτων εκτελούμε την εντολή `metatrend`, η οποία είναι μια επέκταση της εντολής `metacum`. Με την μέθοδο αυτή αφαιρείται η πρώτη μελέτη από ολόκληρη τη μετα-ανάλυση και συγκρίνεται το μέγεθος επίδρασης της πρώτης μελέτης με τα μεγέθη επιδράσεων των ακόλουθων μελετών. Η εντολή που χρησιμοποιούμε Stata είναι:

metatrend oral stdor

όπου `oral` είναι το `logOR` και `stdor` το `standard error` (Bagos & Nikolopoulos, 2009).

Παρακάτω δίνεται ένα παράδειγμα με το `forest plot` που προκύπτει από την εντολή `metatrend` (εικόνα 2.8).



Εικόνα 2.8: το forest plot από την εντολή `metatrend`.

Από τη μέθοδο `first versus subsequent` φαίνεται διαχρονική τάση καθώς $p=0.028 < 0.05$. Από τον έλεγχο μετα-παλινδρόμησης $p=0.000$. Τα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά (< 0.05) που σημαίνει ότι υπάρχει διαχρονική τάση, όπως φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο διάγραμμα (φαινόμενο Πρωτέα). Κάτι που πρέπει να επισημάνουμε είναι ότι οι μελέτες πρέπει να ταξινομηθούν κατά χρονολογική σειρά πριν εκτελεστεί η αθροιστική μετα-ανάλυση.

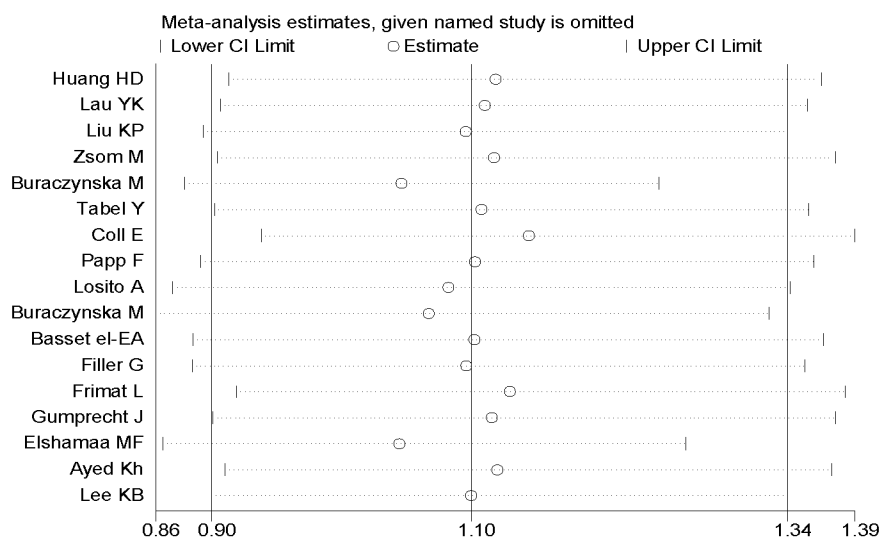
2.12 Αφαιρετική μετα-ανάλυση

Στην αφαιρετική μετα-ανάλυση εξετάζεται κάθε φορά με την αφαίρεση μιας μόνο μελέτης πόσο επηρεάζονται τα αποτελέσματα των υπόλοιπων μελετών που απομένουν. Συγκεκριμένα με την αφαίρεση μιας μελέτης κάθε φορά υπολογίζεται το συνολικό OR των μελετών που απομένουν. Αν το OR είναι στατιστικά σημαντικό, στο αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιέχεται η τιμή 1.

Η εντολή που χρησιμοποιούμε στο Stata για την εκτέλεση της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης είναι:

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

Στο συγκεκριμένο forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τα αλληλόμορφα C versus A (Εικόνα 2.9), παρατηρούμε τρεις κάθετες γραμμές από τις οποίες η αριστερή και η δεξιά αναπαριστούν το κατώτερο και ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης, ενώ η μεσαία το odds ratio της συνολικής μετά-ανάλυσης. Οι μικροί κύκλοι πάνω στις διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν το συνολικό odds ratio των μελετών που απομένουν με την αφαίρεση της μελέτης του συγγραφέα που αναγράφεται στα αριστερά και οι μικρές κάθετες γραμμές το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης.



Εικόνα 2.9: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τα αλληλόμορφα C versus A,ESRD.

2.13 Ισορροπία Hardy-Weinberg

Ο όρος ισορροπία Hardy-Weinberg προέκυψε από την κοινή διαπίστωση του Βρετανού μαθηματικού G.H.Hardy και του Γερμανού γιατρού W.Weinberg το 1908, βασισμένη σε πειραματικές ενδείξεις, σύμφωνα με την οποία οι σχετικές συχνότητες των αλληλομόρφων και των γονοτύπων παραμένουν σταθερές από γενιά σε γενιά.

Θεωρώντας έναν μοναδικό αυτοσωμικό γενετικό τόπο με δύο αλληλόμορφα A, a, έστω ότι ορίζουμε **p** τη συχνότητα του αλληλόμορφου A και **q** τη συχνότητα του αλληλόμορφου a στα ωάρια και τα σπερματοζωάρια. Οι αντίστοιχες συχνότητες των γονοτύπων είναι: AA=p², Aa=2pq, aa=q². Επειδή υπάρχουν μόνο δύο αλληλόμορφα ισχύει η σχέση: p+q=1. Από τις συνεχόμενες διασταυρώσεις των πατρικών και μητρικών γαμετών, παρατηρείται ότι οι συχνότητες των παραπάνω γονοτύπων στους απογόνους κάθε γενιάς παραμένουν σταθερές με αποτέλεσμα να υπάρχει η ισορροπία Hardy-Weinberg στον πληθυσμό. Trikalinos et al., “Impact of Violations and Deviations in Hardy-Weinberg Equilibrium on Postulated Gene-Disease Associations.” (Gelehrter, n.d.).

Βέβαια η ισορροπία Hardy-Weinberg ισχύει αν δεν διαταραχθεί κανένας παράγοντας από όσους μπορούν να την επηρεάσουν.

Οι προϋποθέσεις, λοιπόν, εξασφάλισης της ισορροπίας είναι:

1. Το πλήθος των ατόμων στον πληθυσμό πρέπει να είναι μεγάλο ώστε να ελαχιστοποιεί αποκλίσεις σε θεωρητικά αναμενόμενες συχνότητες που θα παρατηρούνταν σε μικρούς πληθυσμούς.
2. Οι δυνατές συζεύξεις μεταξύ των ατόμων πρέπει να είναι ελεύθερες και τυχαίες.
3. Όλα τα αλληλόμορφα πρέπει να έχουν την ίδια πιθανότητα να περάσουν στους γαμέτες ώστε να συνεισφέρουν στον ίδιο βαθμό στη συγκρότηση της γονιδιακής δεξαμενής. Δεν πρέπει να προστίθεται ή να απομακρύνεται οποιοδήποτε αλληλόμορφο (π.χ. με μετανάστευση ατόμων) όπως επίσης να μη δημιουργείται κάποιο νέο (μέσω μεταλλαξογένεσης) (Ροδάκης, 2001).
4. Δεν πρέπει να υπάρχει θετική ή αρνητική επιλογή προς κάποιο φαινότυπο.
5. Δεν πρέπει να συμβαίνει μετάλλαξη γονιδίων από γενιά σε γενιά.

Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση γενετικών μελετών υγιών-ασθενών θα εξετάσουμε αν η κατανομή των γονοτύπων στους υγιείς πληθυσμούς κάθε μελέτης αποκλίνει από την ισορροπία Hardy-Weinberg χρησιμοποιώντας την εντολή :
 $genhw1\ aa0\ ac0\ cc0$, όπου $aa0$, $ac0$, $cc0$ οι αριθμοί των γονοτύπων στον υγιή πληθυσμό.
, όπου $aa0$, $ac0$, $cc0$ οι γονότυποι των αλληλομόρφων a , c στον υγιή πληθυσμό. Όταν το p -value > 0.05 ο πληθυσμός βρίσκεται σε ισορροπία (Trikalinos, 2006).

3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Πολυμορφισμοί και νεφροπάθειες

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων για τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή την νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και για διαφορετικές νεφροπάθειες βρέθηκαν μελέτες με διαφορετικούς πολυμορφισμούς για καθεμία από αυτές.

Όσον αφορά τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή την νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου βρέθηκαν 109 μελέτες που μελετούσαν τη συσχέτιση της με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης 2, από τις οποίες 20 χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση. Αυτές οι 20 μελέτες διαχωρίστηκαν σε μελέτες για χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) και σε μελέτες για νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD), η οποία είναι το τελικό στάδιο της Χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (CKD). Έτσι έγινε μετα-ανάλυση ξεχωριστά για τις μελέτες με CKD και για τις μελέτες με ESRD για τον ίδιο πολυμορφισμό. Χρησιμοποιήθηκαν μελέτες κοινές και στις δύο μετα-αναλύσεις αν είχαν δεδομένα ξεχωριστά και για τα δύο είδη ασθένειας.

Όσον αφορά τη σπειραματονεφρίτιδα ανοσοσφαιρίνης A (IgAN) βρέθηκαν 36 μελέτες που μελετούσαν τη συσχέτιση της με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης 2, από τις οποίες 5 χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση.

Για την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) βρέθηκαν 14 μελέτες. Από αυτές 3 χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισής της με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης 2 και 3 χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισής της με τον πολυμορφισμό A1332G του γονιδίου του υποδοχέα τύπου II της αγγειοτενσίνης 2.

Στον πίνακα 3.1 φαίνεται ο αριθμός των μελετών που σύμφωνα με τα κριτήρια μπορούσαν να συμπεριληφθούν στις μετα-αναλύσεις. Για τους πολυμορφισμούς όπου οι μελέτες που βρέθηκαν ήταν λιγότερο από 3 δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση.

Disease	gene	Variant name/SNP	Number of Studies	PMID of Studies
ESRD	AGTR1	A1166C/rs5186	17	22111818, 21859496, 21163122, 16635753, 16384824, 16525944, 15153745, 15045574, 12950120, 12832734, 12579405, 12454231, 12187084, 11926202, 11422818, 11053482, 10916074
ESRD	AGTR1	C521T	1	15045574
ESRD	AGTR1	A1138T	1	15045574
ESRD	AGTR1	AG214CC	1	15045574
CKD	AGTR1	A1166C	8	22147663, 22111818, 21859496, 21163122, 16396964, 16006956, 15153745, 15045574
CKD	AGTR1	C573T	1	22147663
CKD	AGTR1	C521T	2	22147663, 15045574,
CKD	AGTR1	A1138T	1	15045574
CKD	AGTR1	AG214CC	1	15045574
CKD	AGTR1	G163A	2	19406964, 19056482
CKD	ATR2	A1332G/rs5194	1	20149750
IgA	AGTR1	A1166C/rs5186	5	21163122, 15153745, 11354780, 11053482, 9259580
VUR	AGTR1	A1166C	3	15045574, 12478352, 10233502
VUR	AGTR2	A1332G	3	15470205, 12187255, 10233502

Πίνακας 3.1: μελέτες με όλους τους πολυμορφισμούς που ελέγχθηκαν

3.1.1 Πολυμορφισμός A1166C και Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (ESRD)

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων βρέθηκαν 109 μελέτες από τις οποίες 17 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, για τον έλεγχο της συσχέτισης της Νεφρικής Ανεπάρκειας τελικού σταδίου και του πολυμορφισμού A1166C. Συνολικά περιείχαν 3866 υγιείς και 2596 ασθενείς. Οι 11 μελέτες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Basset et al. 2002; Buraczynska et al. 2002; Buraczynska et al. 2006; Coll et al. 2003; Filler et al. 2001; Frimat et al. 2000; Janusz Gumprecht et al. 2000; Losito et al. 2002; Papp et al. 2003; Tabel et al. 2005; Zsom et al. 2011). Τέσσερις μελέτες αφορούσαν Ασιάτες πληθυσμούς (Huang et al. 2010; Lau et al. 2004; Lee and Kim 2003; Liu et al.

2004). Μία από τις μελέτες αφορούσε Αφρικανούς (Ayed et al. 2006). Μία μελέτη αφορούσε πληθυσμούς από Αίγυπτο και κατηγοροποιήθηκε ως other (Elshamaa et al. 2011). Δυο από τις μελέτες περιείχαν πληροφορίες μόνο για συχνότητες αλληλομόρφων, οπότε δε χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση γονοτύπων (Janusz Gumprecht et al., 2000; Liu et al., 2004). Μάλιστα η μία από τις δύο είναι μελέτη μοντέλου οικογένειας (family based design, trios). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έγινε με τον έλεγχο ανισορροπίας σύνδεσης (TDT) (βλέπε Υλικά και Μέθοδοι) (Gumprecht, 2000). Λεπτομέρειες χαρακτηριστικών για την κάθε μελέτη (φυλή, γονότυποι, υγιείς-ασθενείς) φαίνονται στον πίνακα 3.2.

Οι υγιείς και οι ασθενείς σε καθεμία από τις μελέτες που συμπεριλήφθησαν για μετα-ανάλυση επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 3.29.

Αρχικά ελέγξαμε τη συσχέτιση της Νεφρικής Ανεπάρκειας Τελικού σταδίου (ESRD) με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 1 AGTR1. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ασθένειας (ESRD) στη σύγκριση των αλληλομόρφων C versus A εφόσον το OR: 1.12 (95%CI: 0.90, 1.38) (εικόνα 3.1). Όμοια στη σύγκριση των γονοτύπων CC versus AA+AC (υπολειπόμενο μοντέλο) δε βρέθηκε συσχέτιση με OR: 1.31 (95%CI: 0.83, 2.08) (εικόνα 3.2) ούτε και στη σύγκριση AA versus AC+CC (επικρατές μοντέλο) με OR: 1.15 (95%CI: 0.92, 1.44) (εικόνα 3.3) καθώς το 1 ανήκει στο διάστημα εμπιστοσύνης. Όταν οι συγκρίσεις έγιναν με βάση τις φυλές, πάλι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (βλέπε εικόνες 6.2, 6.4, 6.6 παράρτημα).

Με την εκτέλεση της πολυμεταβλητής ανάλυσης, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας AC versus AA (p -value=0.181) εφόσον το OR: 1.14 (95%CI: 0.94, 1.37). Όμοια, ούτε στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (p -value=0.319) με OR: 1.29 (95%CI: 0.78, 2.15) (πίνακας 3.4).

Σύμφωνα με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, καθώς το P -value και στις 3 συγκρίσεις είναι >0.05 (πίνακας 3.5).

Και στις τρεις συγκρίσεις παρουσιάζεται μεγάλη ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το p -value <0.05 και το συνολικό $I^2 >50\%$. Συγκεκριμένα για τις συγκρίσεις C versus

A, CC versus AA+AC, AA versus CC+AC το I^2 είναι αντίστοιχα 71.7%, 57.8%, 63.6% (πίνακας 3.3).

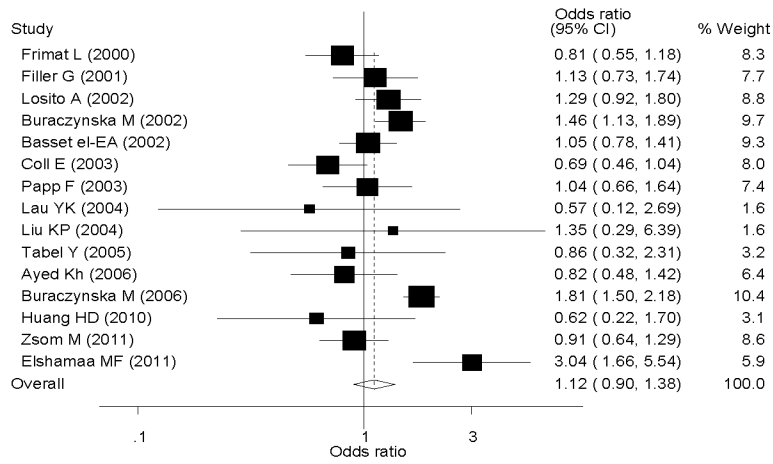
Από τις 17 μελέτες μόνο δύο δε βρίσκονται σε ισορροπία HWE (Πίνακας 3.6). Η μετα-ανάλυση των μελετών που βρίσκονται σε ισορροπία δεν διαφοροποίησε ποιοτικά τη στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του AGTR1 με την ασθένεια ESRD (ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3, εικόνες 6.23, 6.25, 6.27 παράρτημα).

Με την εκτέλεση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης, στη σύγκριση AA versus AC+CC δεν παρατηρήθηκε διαχρονική τάση (φαινόμενο Πρωτέα) (εικόνα 3.6). Στην αθροιστική όμως μετα-ανάλυση για τη σύγκριση των γονοτύπων CC versus AA+AC παρατηρήθηκε το φαινόμενο του Πρωτέα με τη μέθοδο first vs subsequent (p -value=0.028<0.05) καθώς και με τον έλεγχο της παλινδρόμησης (p -value=0.000<0.05) (παράρτημα πίνακας 6.22) πράγμα που φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο forest plot (εικόνα 3.5). Επίσης στη σύγκριση C versus A παρατηρήθηκε διαχρονική τάση σύμφωνα με τον έλεγχο παλινδρόμησης (p =0.017<0.05) (παράρτημα πίνακας 6.20) πράγμα που είναι εμφανές και από την κλίση της ευθείας στο forest plot (εικόνα 3.4).

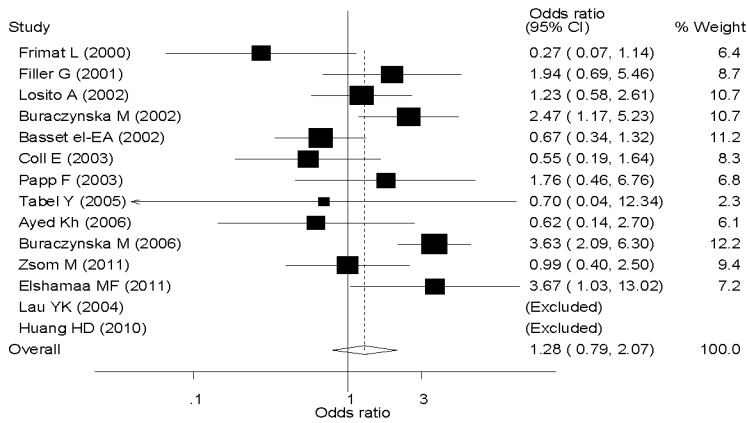
Στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλομόρφων και των γονοτύπων βρέθηκε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που με την αφαίρεση της να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά το συνολικό OR των υπόλοιπων μελετών (εικόνα 6.19, εικόνα 6.20, εικόνα 6.21 παράρτημα).

Author	Year	Country	Race	T	NT	Controls						Cases					
						AA	AC	CC	Total	A	C	AA	AC	CC	Total	A	C
Zsom M	2011	Hungary	Caucasian			100	88	12	200	288	112	72	54	8	134	198	70
Elshamaa MF	2011	Egypt	Egyptian			48	18	4	70	114	26	16	20	8	44	52	36
Huang HD	2010	China	Asian			100	20	0	120	220	20	42	5	0	47	89	5
Ayed Kh	2006	Tunisia	African			29	18	3	50	76	24	82	44	5	131	208	54
Buraczynska M	2006	Poland	Caucasian			322	182	16	520	826	214	346	322	77	745	1014	476
Tabel Y	2005	Turkey	Caucasian			176	97	14	287	449	125	8	5	0	13	21	5
Lau YK	2004	Singapore	Asian			84	10	0	94	178	10	30	2	0	32	62	2
Liu KP	2004	Taiwan	Asian						117	223	11				16	30	2
Lee KB	2003	Korea	Asian			94	11	0	105	199	11	20			24		
Coll E	2003	Spain	Caucasian			54	66	11	131	174	88	55	44	5	104	154	54
Papp F	2003	Hungary	Caucasian			78	67	5	150	223	77	37	29	4	70	103	37
Losito A	2002	Perugia	Caucasian			91	64	14	169	246	92	72	72	16	160	216	104
Buraczynska M	2002	Poland	Caucasian			158	93	9	260	409	111	221	174	35	430	616	244
Basset el-EA	2002	France	Caucasian			101	63	17	181	265	97	150	125	19	294	425	163
Filler G	2001	Berlin	Caucasian			51	43	6	100	145	55	51	38	11	100	140	60
Frimat L	2000	France	Caucasian			471	403	86	960	1343	575	39	35	2	76	113	39
Gumprecht J	2000	Poland	Caucasian	84	90				352						176		
ΣΥΝΟΛΟ									3866						2596		

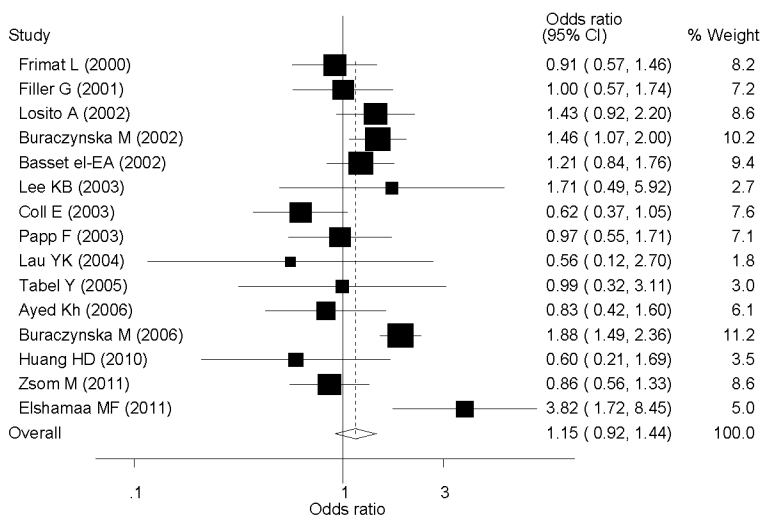
Πίνακας 3.2 : Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C, ESRD.



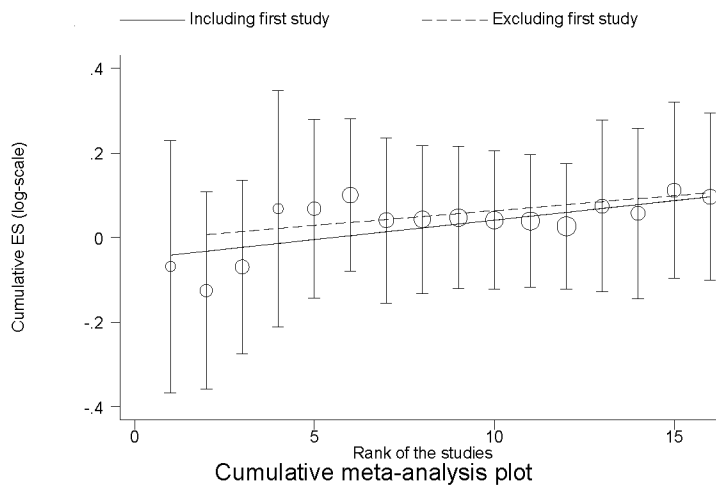
Εικόνα 3.1: το forest plot για τη μετα-ανάλυση των αλληλομόρφων C versus A, ESRD.



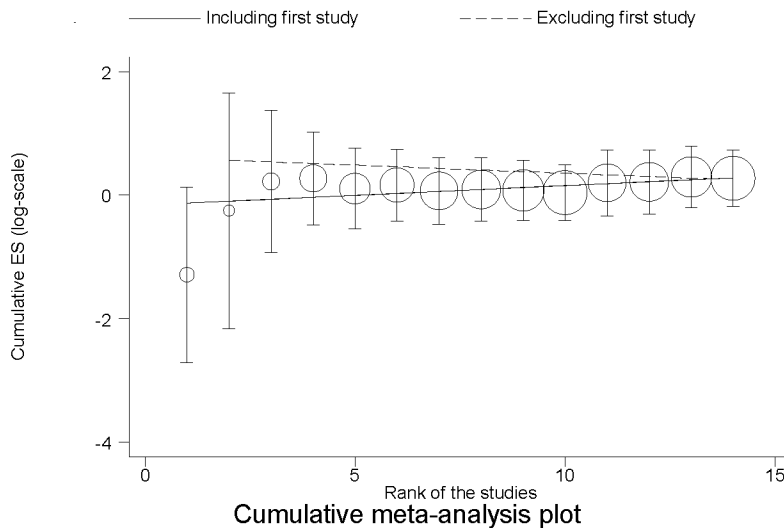
Εικόνα 3.2 : το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, ESRD.



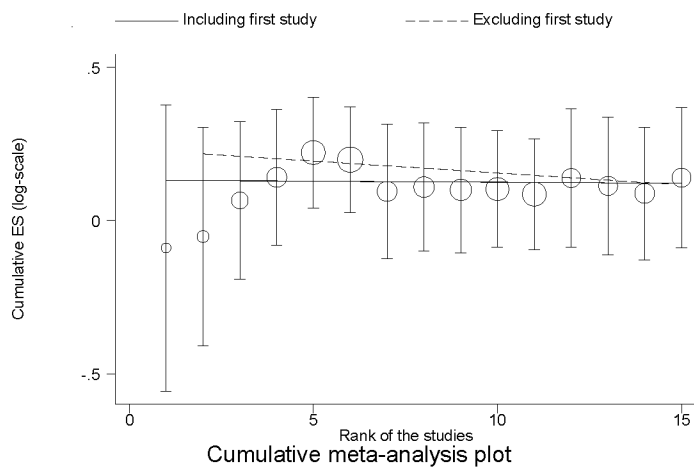
Εικόνα 3.3: Το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων AC+CC versus AA, ESRD.



Εικόνα 3.4: τα p-value δείχνουν φαινόμενο διαχρονικής τάσης στην αθροιστική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A με την εκτέλεση της εντολής metatrend, ESRD.



Εικόνα 3.5: τα p-value δείχνουν φαινόμενο διαχρονικής τάσης στην αθροιστική μετα-ανάλυση των γονότυπων CC versus AA+AC, ESRD.



Εικόνα 3.6: Δεν υπάρχει φαινόμενο διαχρονικής τάσης για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1, ESRD.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95% Confidence Interval	Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
A allele versus C allele	All	16	1.101	0.903 1.342	53.06	0.000	71.7%	0.097
	African	1	0.822	0.475 1.422	0.00	-	-	0.000
	Asian	3	0.727	0.346 1.527	0.80	0.670	0.0%	0.000
	Caucasian	11	1.085	0.885 1.331	39.57	0.000	74.7%	0.082
	other	1	3.036	1.663 5.540	0.00	-	-	0.000
	HWE	14	1.112	0.897 1.379	49.64	0.000	73.8%	0.106
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	All	14	1.314	0.831 2.077	30.80	0.004	57.8%	0.370
	African	1	0.622	0.143 2.704	0.00	-	-	0.000
	Asian	2	2.716	0.168 43.951	0.00	0.962	0.0%	0.000
	Caucasian	10	1.236	0.734 2.081	27.32	0.001	67.1%	0.427
	other	1	3.667	1.033 13.018	0.00	-	-	0.000
	HWE	14	1.314	0.831 2.077	30.80	0.004	57.8%	0.370
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	All	15	1.150	0.915 1.444	38.42	0.000	63.6%	0.108
	African	1	0.825	0.425 1.603	0.00	-	-	0.000
	Asian	3	0.832	0.408 1.697	1.93	0.381	0.0%	0.000
	Caucasian	10	1.138	0.900 1.438	26.14	0.002	65.6%	0.085
	other	1	3.818	1.724 8.455	0.00	-	-	0.000
	HWE	15	1.150	0.915 1.444	38.42	0.000	63.6%	0.108

Πίνακας 3.3 : Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, ESRD.

Log likelihood = -24.397544		Number of obs = 14		wald chi2(2) = 1.81		Prob > chi2 = 0.4037	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
overall_mean							
b1	.1285283	.0961921	1.34	0.181	-.0600048	.3170614	
b2	.2574847	.2584155	1.00	0.319	-.2490003	.7639697	
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:							
	SD	b1	b2				
b1	.22099741	1	1				
b2	.71209805	1	1				

Πίνακας 3.4: τα αποτελέσματα από την πολυμεταβλητή ανάλυση, ESRD.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
c allele versus a allele	0.753	0.103	0.333
cc genotype versus aa+ac	0.913	0.365	0.684
aa genotype versus cc+ac	0.428	0.087	0.348

Πίνακας 3.5: Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 με την εφαρμογή του τεστ του Begg , του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στις μετα-αναλύσεις που φαίνονται αριστερά, ESRD.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Exact test p-value	Ισορροπία HWE
Zsom M	0.2243	NAI
Elshamaa MF	0.2307	NAI
Huang HD	1.0000	NAI
Ayed Kh	1.0000	NAI
Buraczynska M	0.1388	NAI
Tabel Y	0.8632	NAI
Lau YK	1.0000	NAI
Liu KP	-	OXI
Lee KB	1.0000	NAI
Coll E	0.1728	NAI
Papp F	0.0523	NAI
Losito A	0.5624	NAI
Buraczynska M	0.3681	NAI
Basset el-EA	0.1313	NAI
Filler G	0.6154	NAI
Frimat L	1.0000	NAI
Gumprecht J	-	OXI

Πίνακας 3.6: έλεγχος HWE για την ασθένεια ESRD.
Αν το p-value της στήλης exact test > 0.05 τότε
υπάρχει ισορροπία HWE.

3.1.2 Πολυμορφισμός A1166C και Χρόνια νεφρική Ανεπάρκεια (CKD)

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων βρέθηκαν 109 μελέτες από τις οποίες 8 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, για τον έλεγχο της συσχέτισης της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (CKD) με τον πολυμορφισμό A1166C. Μια από τις μελέτες περιείχε δεδομένα μόνο για τα αλληλόμορφα και δε χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση γονοτύπων (Liu et al. 2004). Συνολικά όλες οι μελέτες περιείχαν 4252 υγιείς και 812 ασθενείς. Οι δύο μελέτες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Peruzzi et al. 2005; Zsom et al. 2011). Τέσσερις μελέτες αφορούσαν Ασιάτες (Huang et al. 2010; Lau et al. 2004; Liu et al. 2004; Su et al. 2012) και μία μελέτη αφορούσε Αφροαμερικανούς (African American) δηλαδή African (Hsu et al. 2006). Μία μελέτη αφορούσε φυλή από Αίγυπτο που κατηγοροποιήθηκε ως other (Elshamaa et al., 2011).

Λεπτομέρειες χαρακτηριστικών για την κάθε μελέτη (φυλή, γονότυποι, υγιείς-ασθενείς) φαίνονται στον πίνακα 3.7.

Στις επιμέρους μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση οι υγιείς και οι ασθενείς επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 3.28.

Ελέγξαμε τη συσχέτιση της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (CKD) με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ασθένειας CKD στη σύγκριση των αλληλόμορφων C versus A καθώς το OR: 1.16 (95%CI: 0.83, 1.64) (εικόνα 3.7). Όμοια, δεν βρεθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA+AC με OR: 1.06 (95%CI: 0.50, 2.25) (εικόνα 3.8) αλλά ούτε και στο επικρατές AA versus AC+CC με OR: 1.16 (95%CI: 0.82, 1.63) (εικόνα 3.9). Όταν οι συγκρίσεις έγιναν με βάση τις φυλές, πάλι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (βλέπε παράρτημα εικόνες 6.29, 6.31, 6.33).

Από την πολυμεταβλητή ανάλυση δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας AC versus AA (p-value=0.517) εφόσον το OR: 1.17 (95%CI: 0.73, 1.88). Όμοια, ούτε και στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA

βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (p -value=0.851) με OR: 1.08 (95%CI: 0.46, 2.52) (πίνακας 3.9).

Από τις 8 μελέτες μόνο δύο δε βρίσκονται σε ισορροπία HWE (πίνακας 3.11). Μετα-ανάλυση των μελετών που βρίσκονται σε ισορροπία δεν διαφοροποίησε ποιοτικά τη στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του AGTR1 με την ασθένεια CKD (πίνακας 3.8, εικόνες 6.50, 6.52, 6.54 παράρτημα).

Σύμφωνα με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, καθώς το P-value και στις 3 συγκρίσεις είναι >0.05 (πίνακας 3.10).

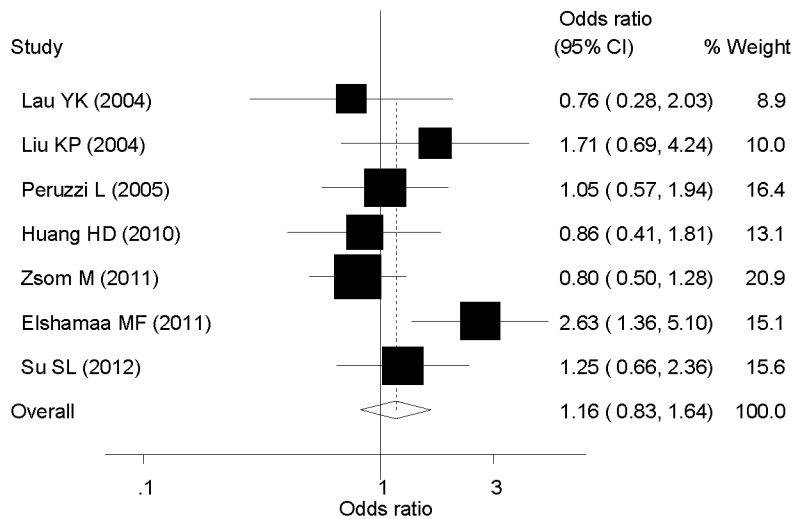
Και στις τρεις συγκρίσεις παρουσιάζεται μικρή ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το p -value >0.05 και το συνολικό $I^2<50\%$. Συγκεκριμένα για τις συγκρίσεις C versus A, CC versus AA+AC, AA versus CC+AC τα I^2 είναι αντίστοιχα 42.3%, 0.0%, 45.6% (πίνακας 3.8).

Κατά την αθροιστική μετα-ανάλυση, και στις τρεις συγκρίσεις δεν παρατηρήθηκε διαχρονική τάση (φαινόμενο Πρωτέα) όπως φαίνεται και από τις κλίσεις της ευθείας στα διαγράμματα (εικόνες 3.10, 3.11, 3.12).

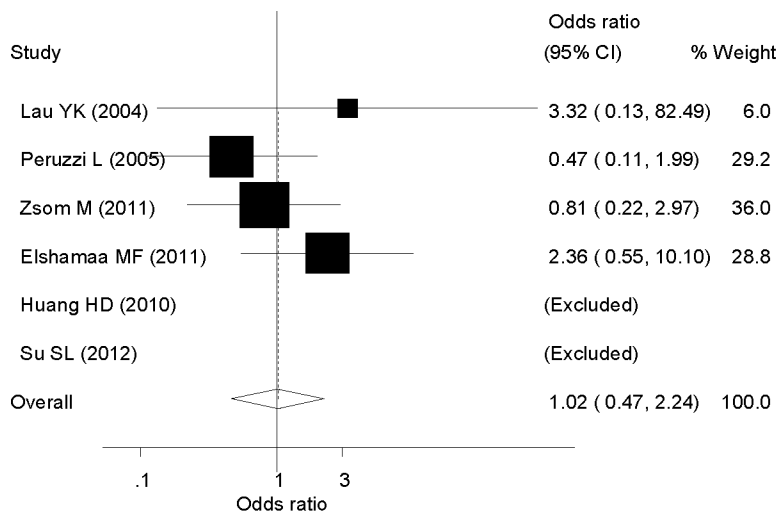
Στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλόμορφων και των γονοτύπων βρέθηκε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που με την αφαίρεση της να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά το συνολικό OR των υπόλοιπων μελετών (εικόνα 6.46, εικόνα 6.47, εικόνα 6.48 παράρτημα).

Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	AC	CC	Total	A	C	AA	AC	CC	Total	A	C
Su SL	2012	Taiwan	Asian	244	26	0	270	514	26	119	16	0	135	254	16
Zsom M	2011	Hungary	Caucasian	100	88	12	200	288	112	35	23	3	61	93	29
Elshamaa MF	2011	Egypt	Egyptian	48	18	4	70	114	26	12	16	4	32	40	24
Huang HD	2010	China	Asian	100	20	0	120	220	20	71	12	0	83	154	12
Hsu CC	2006	USA	African American	2944			3331			265			307		
Peruzzi L	2005	Italy	Caucasian	28	16	6	50	72	28	24	23	3	50	71	29
Lau YK	2004	Singapore	Asian	84	10	0	94	178	10	80	5	1	86	165	7
Liu KP	2004	Taiwan	Asian				117	223	11				58	107	9
ΣΥΝΟΛΟ							4252						812		

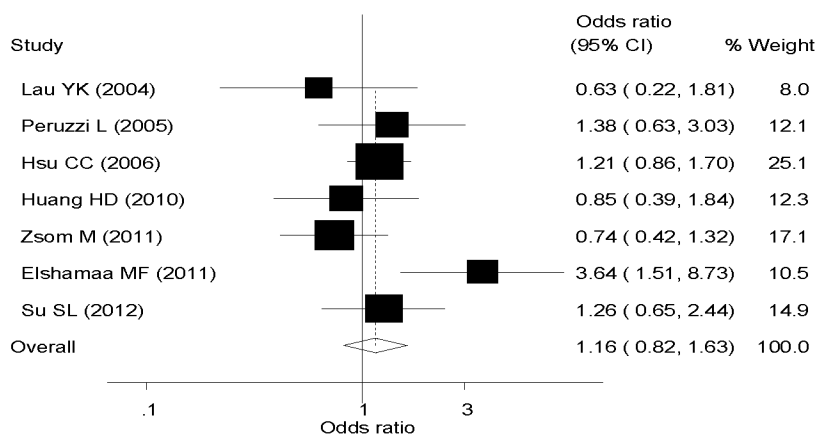
Πίνακας 3.7: Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C, CKD.



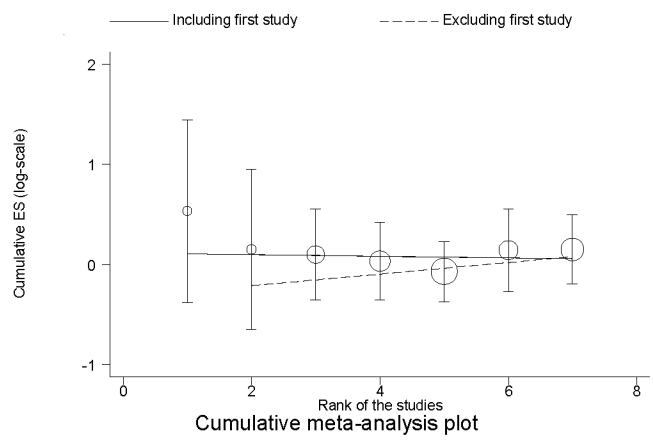
Εικόνα 3.7 : Το forest plot για τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, CKD.



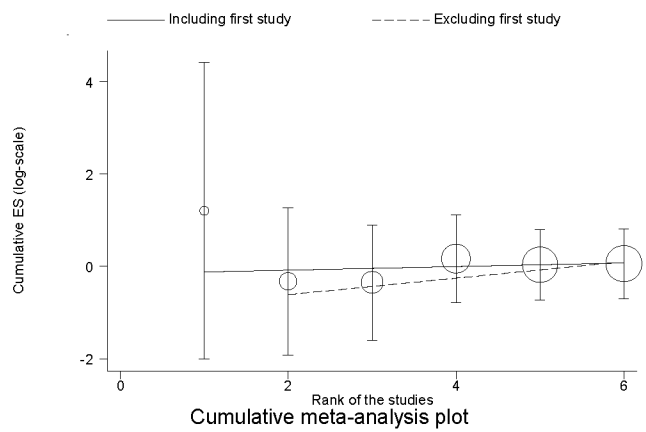
Εικόνα 3.8: το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA + AC, CKD.



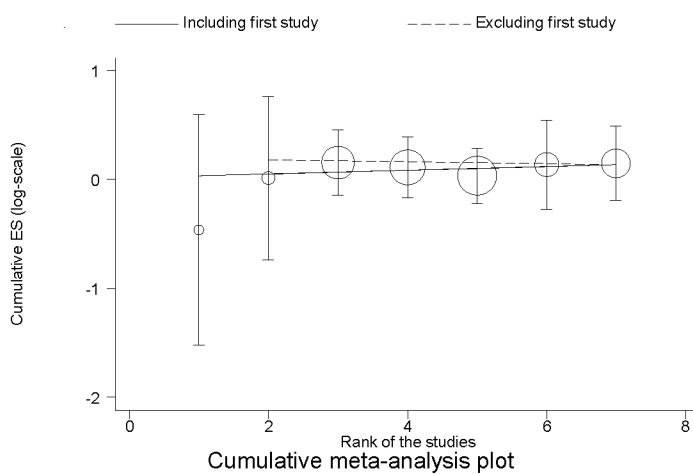
Εικόνα 3.9: το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA versus CC+AC, CKD.



Εικόνα 3.10: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A, CKD.



Εικόνα 3.11: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC, CKD.



Εικόνα 3.12: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους AA versus CC+AC, CKD.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95%Confidence Interval	Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
A allele versus C allele	All	7	1.162	0.826 1.635	10.41	0.109	42.3%	0.087
	Asian	4	1.099	0.742 1.629	2.02	0.568	0.0%	0.000
	Caucasian	2	0.886	0.610 1.287	0.47	0.494	0.0%	0.000
	other	1	2.631	1.358 5.097	0.00	-	-	0.000
	HWE	6	1.114	0.768 1.617	9.56	0.089	47.7%	0.101
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	All	6	1.059	0.500 2.246	3.16	0.675	0.0%	0.000
	Asian	3	2.260	0.276 18.482	0.11	0.947	0.0%	0.000
	Caucasian	2	0.634	0.241 1.667	0.31	0.580	0.0%	0.000
	other	1	2.357	0.550 10.096	0.00	-	-	0.000
	HWE	6	1.059	0.500 2.246	3.16	0.675	0.0%	0.000
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	All	7	1.159	0.823 1.632	11.03	0.087	45.6%	0.091
	Asian	3	0.968	0.614 1.525	1.37	0.504	0.0%	0.000
	Caucasian	2	0.953	0.526 1.727	1.54	0.215	35.1%	0.067
	other	1	3.636	1.515 8.729	0.00	-	-	0.000
	African	1	1.206	0.856 1.698	0.00	-	-	0.000
	HWE	6	1.153	0.726 1.831	10.92	0.053	54.2%	0.177

Πίνακας 3.8 : Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, CKD.

Log likelihood = -13.625377		Number of obs = 6		wald chi2(2) = 0.43		Prob > chi2 = 0.8080	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
overall_mean							
b1	.1572378	.2424184	0.65	0.517	-.3178934	.6323691	
b2	.080994	.4312509	0.19	0.851	-.7642423	.9262303	
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:							
	SD	b1	b2				
b1	.42882229	1	1				
b2	.42260639	1	1				

Πίνακας 3.9: τα αποτελέσματα από την πολυμεταβλητή ανάλυση, CKD.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
c allele versus a allele	0.764	0.590	0.784
cc genotype versus aa+ac	1.000	0.422	0.468
aa genotype versus cc+ac	0.764	0.926	0.857

Πίνακας 3.10: Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 με την εφαρμογή του τεστ του Begg , του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στις μετα-αναλύσεις που φαίνονται αριστερά, CKD.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Exact test	Ισορροπία HWE
Su SL	1.0000	NAI
Zsom M	0.2243	NAI
Elshamaa MF	0.2307	NAI
Huang HD	1.0000	NAI
Hsu CC	-	OXI
Peruzzi L	0.1619	NAI
Lau YK	1.0000	NAI
Liu KP	-	OXI

Πίνακας 3.11: έλεγχος HWE για την ασθένεια CKD.
Αν το p-value της στήλης exact test > 0.05 τότε
υπάρχει ισορροπία HWE.

3.1.3 Πολυμορφισμός A1166C και IgA

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων βρέθηκαν 36 μελέτες από τις οποίες 5 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, για τον έλεγχο της συσχέτισης της σπειραματονεφρίτιδας ανοσοσφαιρίνης A (IgAN) με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II. Συνολικά περιείχαν 1373 υγιείς και 785 ασθενείς. Οι τρεις μελέτες αφορούσαν Ασιάτες (Huang et al. 2010; Lau et al. 2004; Maruyama et al. 2001). Δύο μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς (Frimat et al. 2000; Pei et al. 1997).

Λεπτομέρειες χαρακτηριστικών για την κάθε μελέτη (φυλή, γονότυποι, υγιείς-ασθενείς) φαίνονται στον πίνακα 3.12.

Οι υγιείς και οι ασθενείς σε καθεμία από τις μελέτες που συγκαταλέχθηκαν στη μετα-ανάλυση, επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 3.30.

Ελέγξαμε τη συσχέτιση της νεφροπάθειας IgA με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ασθένειας (IgAN) στη σύγκριση των αλληλόμορφων C versus A μια και το OR: 0.99 (95%CI: 0.84, 1.17) (εικόνα 3.13). Όμοια δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA+AC με OR: 0.95 (95%CI: 0.62, 1.45) (εικόνα 3.14) καθώς και στο επικρατές μοντέλο AA versus AC+CC με OR: 1.00 (95%CI: 0.81, 1.23) (εικόνα 3.15). Όταν οι συγκρίσεις έγιναν με βάση τις φυλές, πάλι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (βλέπε παράρτημα εικόνες 6.56, 6.58, 6.60).

Με τη μέθοδο της πολυμεταβλητής ανάλυσης δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας AC versus AA (p-value=0.954) μια και το OR: 1.01 (95%CI: 0.81, 1.25). Όμοια δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA (p-value=0.819) με OR: 0.95 (95%CI: 0.61, 1.47) (πίνακας 3.14).

Και οι 5 μελέτες βρίσκονται σε ισορροπία HWE (πίνακας 3.16).

Όπως έδειξε ο έλεγχος του Begg, του Egger και η μέθοδος της μετα-παλινδρόμησης, δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, καθώς το P-value και στις 3 συγκρίσεις είναι $p\text{-value} > 0.05$ (πίνακας 3.15).

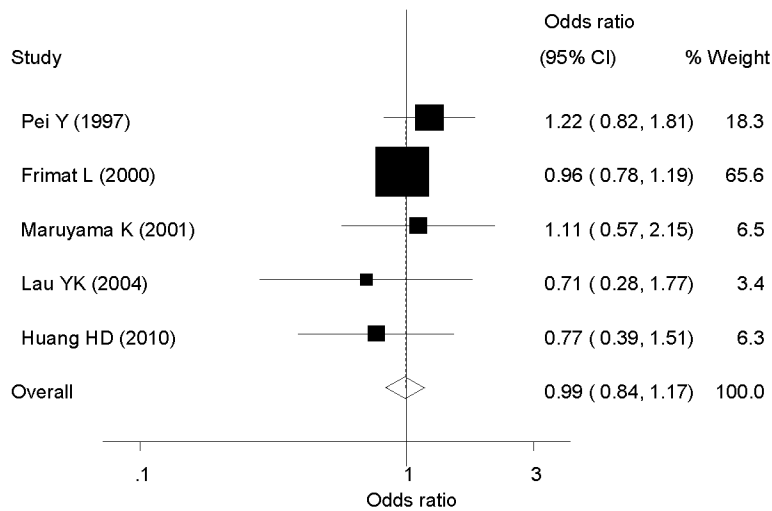
Και στις τρεις συγκρίσεις παρουσιάζεται μηδαμινή ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το $p\text{-value} > 0.05$ και το συνολικό $I^2 < 50\%$. Συγκεκριμένα, για τις συγκρίσεις C versus A, CC versus AA+AC, AA versus CC+AC το I^2 είναι αντίστοιχα 0.0%, 0.0%, 0.0% (πίνακας 3.13).

Με την εκτέλεση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη σύγκριση CC versus AA+AC δεν παρατηρήθηκε διαχρονική τάση. Αντίθετα στην αθροιστική μετα-ανάλυση, για τη σύγκριση C versus A παρατηρήθηκε διαχρονική τάση σύμφωνα με τον έλεγχο παλινδρόμησης ($p\text{-value} = 0.008 < 0.05$) (παράρτημα πίνακας 6.68) πράγμα που φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο διάγραμμα (εικόνα 3.16). Όμοια στη σύγκριση AA versus CC+AC παρατηρήθηκε διαχρονική τάση (φαινόμενο Πρωτέα) σύμφωνα με τον έλεγχο παλινδρόμησης ($p\text{-value} = 0.000 < 0.05$) ακόμη και με την αφαίρεση της πρώτης μελέτης ($p\text{-value} = 0.000 < 0.05$) (παράρτημα πίνακας 6.72). Η διαχρονική τάση φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο διάγραμμα (εικόνα 3.18).

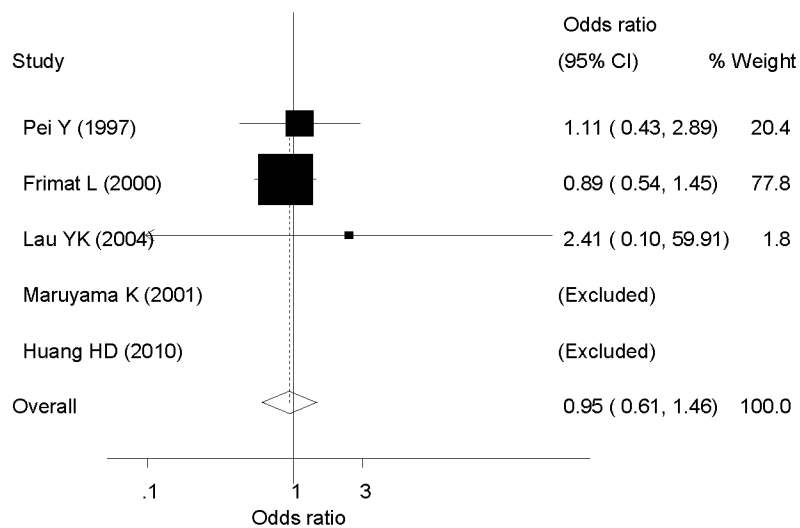
Στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλομόρφων και των γονοτύπων βρέθηκε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που με την αφαίρεση της να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά το συνολικό OR των υπόλοιπων μελετών (εικόνα 6.73, εικόνα 6.74, εικόνα 6.75 παράρτημα).

Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	AC	CC	Total	A	C	AA	AC	CC	Total	A	C
Huang HD	2010	China	Asian	100	20	0	120	220	20	113	17	0	130	243	17
Lau YK	2004	Singapore	Asian	84	10	0	94	178	10	110	7	1	118	227	9
Maruyama K	2001	Japan	Asian	80	19	0	99	179	19	75	20	0	95	170	20
Frimat L	2000	France	Caucasian	471	403	86	960	134 3	575	136	116	22	274	388	160
Pei Y	1997	Canada	Caucasian	56	37	7	100	149	51	82	73	13	168	237	99
ΣΥΝΟΛΟ							1373						785		

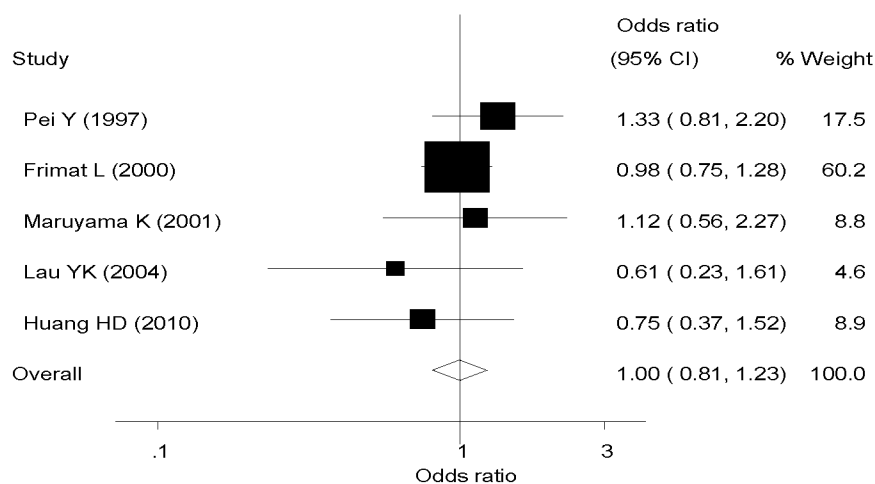
Πίνακας 3.12: Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C, IgA.



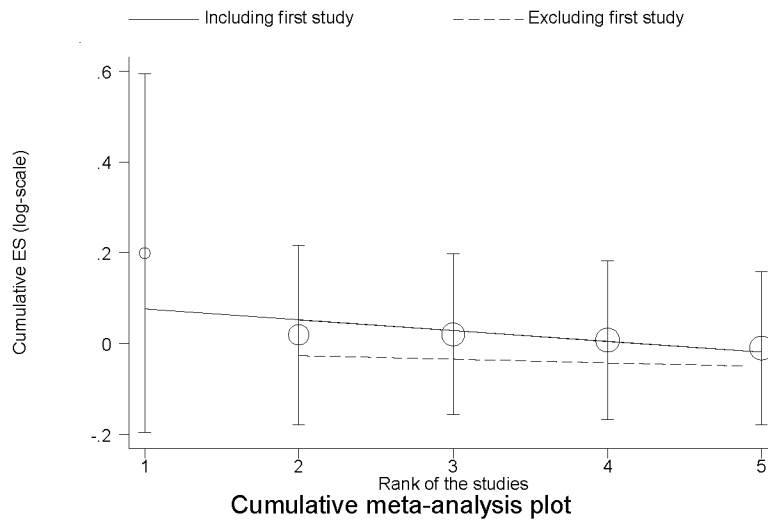
Εικόνα3.13: Το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metan για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.



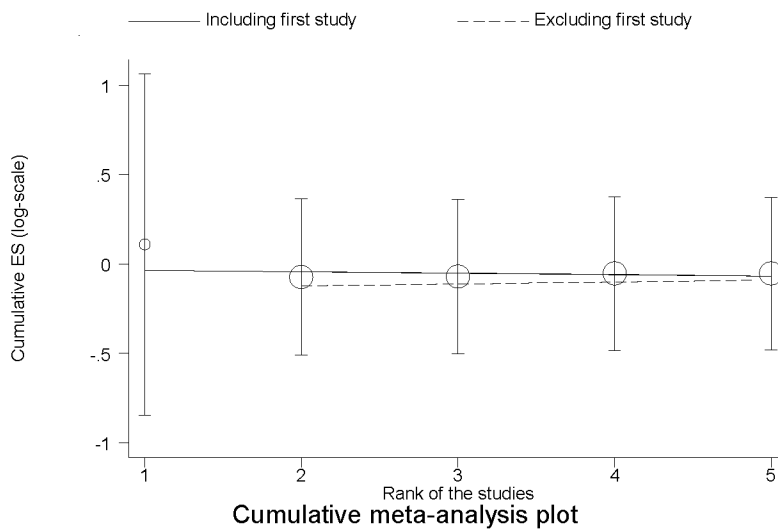
Εικόνα3.14: Το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.



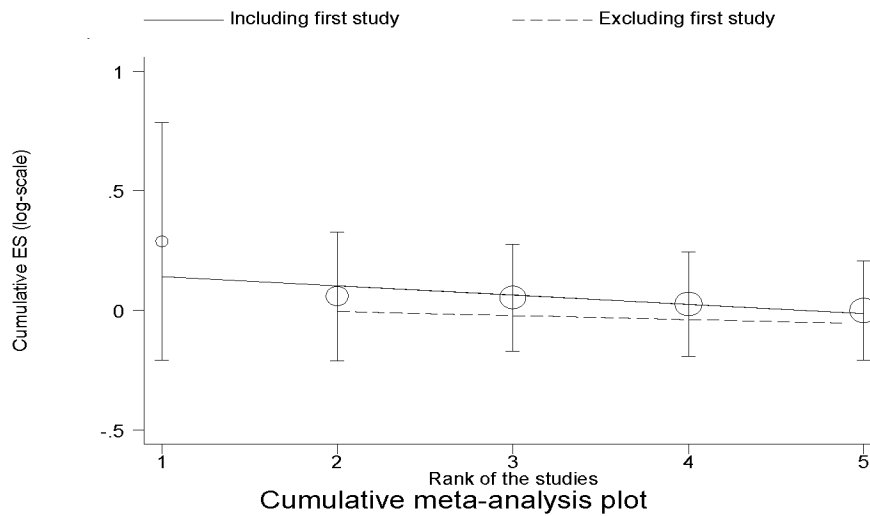
Εικόνα3.15: Το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.



Εικόνα 3.16: Τα p-value από την αθροιστική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A όπου υπάρχει φαινόμενο διαχρονικής τάσης, IgA.



Εικόνα 3.17: τα p-value από την αθροιστική μετα-ανάλυση των γονότυπων CC versus AA+AC όπου υπάρχει φαινόμενο διαχρονικής τάσης, IgA.



Εικόνα 3.18: Τα p-value από την αθροιστική μετα-ανάλυση των γονότυπων AA versus CC+AC όπου υπάρχει φαινόμενο διαχρονικής τάσης, IgA.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95% Confidence Interval	Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
A allele versus C allele	All	5	0.990	0.836 1.172	2.31	0.678	0.0%	0.000
	Asian	3	0.875	0.575 1.332	0.84	0.657	0.0%	0.000
	Caucasian	2	1.019	0.836 1.242	1.08	0.299	7.3%	0.002
	HWE	5	0.990	0.836 1.172	2.31	0.678	0.0%	0.000
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	All	5	0.947	0.619 1.450	0.51	0.973	0.0%	0.000
	Asian	3	1.442	0.176 11.788	0.17	0.916	0.0%	0.000
	Caucasian	2	0.930	0.602 1.437	0.17	0.677	0.0%	0.000
	HWE	5	0.947	0.619 1.450	0.51	0.973	0.0%	0.000
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	All	5	0.999	0.811 1.231	3.05	0.550	0.0%	0.000
	Asian	3	0.844	0.543 1.313	1.16	0.559	0.0%	0.000
	Caucasian	2	1.062	0.811 1.390	1.17	0.280	14.4%	0.007
	HWE	5	0.999	0.811 1.231	3.05	0.550	0.0%	0.000

Πίνακας3.13: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, IgA.

Log likelihood = -6.8671969		Number of obs = 5		wald chi2(2) = 0.06		Prob > chi2 = 0.9683	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
Overall_mean							
b1	.0063145	.1102822	0.06	0.954	-.2098347	.2224636	
b2	-.050954	.2227055	-0.23	0.819	-.4874488	.3855407	
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:							
	SD	b1	b2				
b1	2.192e-07	1	.99628963				
b2	3.331e-07	.99628963	1				

Πίνακας3.14: τα αποτελέσματα από την πολυμεταβλητή ανάλυση, IgA.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
c allele versus a allele	0.462	0.746	0.760
cc genotype versus aa+ac	0.806	0.247	0.650
aa genotype versus cc+ac	0.462	0.651	0.628

Πίνακας3.15: Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 με την εφαρμογή του τεστ του Begg , του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στις μετα-αναλύσεις που φαίνονται αριστερά, IgA.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Exact test	Ισορροπία HWE
Huang HD	1.0000	NAI
Lau YK	1.0000	NAI
Maruyama K	0.5935	NAI
Frimat L	1.0000	NAI
Pei Y	0.7939	NAI

**Πίνακας 3.16 : έλεγχος HWE για την ασθένεια IgA.
 Αν το p-value της στήλης exact test > 0.05 τότε
 υπάρχει ισορροπία HWE.**

3.1.4 Πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου AGTR1 και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR)

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων βρέθηκαν 14 μελέτες από τις οποίες 3 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, για τον έλεγχο της συσχέτισης της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) με τον πολυμορφισμό A1166C. Συνολικά περιείχαν 216 υγιείς και 174 Ασθενείς. Οι δύο μελέτες αφορούσαν καυκάσιους πληθυσμούς (Haszon et al. 2002; Hohenfellner et al. 1999). Μία μελέτη αφορούσε Ασιάτες (Liu et al. 2004). Επειδή περιείχε πληροφορίες μόνο για τις συχνότητες των αλληλόμορφων δε χρησιμοποιήθηκε για ανάλυση στις συγκρίσεις γονοτύπων.

Λεπτομέρειες χαρακτηριστικών για την κάθε μελέτη (φυλή, γονότυποι, υγιείς-ασθενείς) φαίνονται στον πίνακα 3.17.

Οι υγιείς και οι ασθενείς για καθεμία από τις μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 3.31.

Ελέγξαμε την πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 με την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ασθένειας (VUR) στη σύγκριση των αλληλόμορφων C versus A μια και το OR: 1.07 (95%CI: 0.68, 1.67) (εικόνα 3.19), στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA+AC με OR: 0.14 (95%CI: 0.02, 1.22) (εικόνα 3.20) καθώς και στο επικρατές μοντέλο AA versus AC+CC με OR: 1.15 (95%CI: 0.66, 2.00) (εικόνα 3.21).

Από την πολυμεταβλητή ανάλυση δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας AC versus AA (p -value=0.368) καθώς το OR: 1.29 (95%CI: 0.73, 2.29). Όμοια, ούτε στο υπολειπόμενο μοντέλο CC versus AA βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (p -value=0.097) εφόσον το OR: 0.16 (95%CI: 0.02, 1.39) (πίνακας 3.19).

Μόνο δύο από τις τρεις μελέτες βρίσκονται σε ισορροπία HWE (πίνακας 3.21).

Σύμφωνα με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στη σύγκριση C versus A βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, καθώς το P-value είναι >0.05 (πίνακας 3.20).

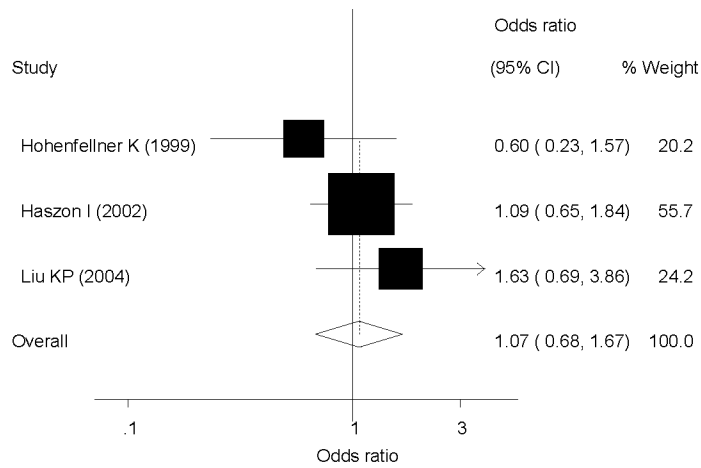
Στις τρεις συγκρίσεις παρουσιάζεται πολύ μικρή ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το $p\text{-value} > 0.05$ και το συνολικό $I^2 < 25\%$. Συγκεκριμένα για τις συγκρίσεις C versus A, CC versus AA+AC, AA versus CC+AC το I^2 βρέθηκε 12.8%, 0.0%, 0.0% αντίστοιχα (πίνακας 3.18).

Η αθροιστική μετα-ανάλυση, στη σύγκριση C versus A έδειξε διαχρονική τάση (φαινόμενο Πρωτέα), από τον έλεγχο παλινδρόμησης ($p\text{-value}=0.000<0.05$) (πίνακας 27) πράγμα που φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο διάγραμμα (εικόνα 3.22). Για τις άλλες δύο συγκρίσεις επειδή οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την αθροιστική μετα-ανάλυση ήταν μόνο δύο δεν ήταν δυνατή η ανάλυση.

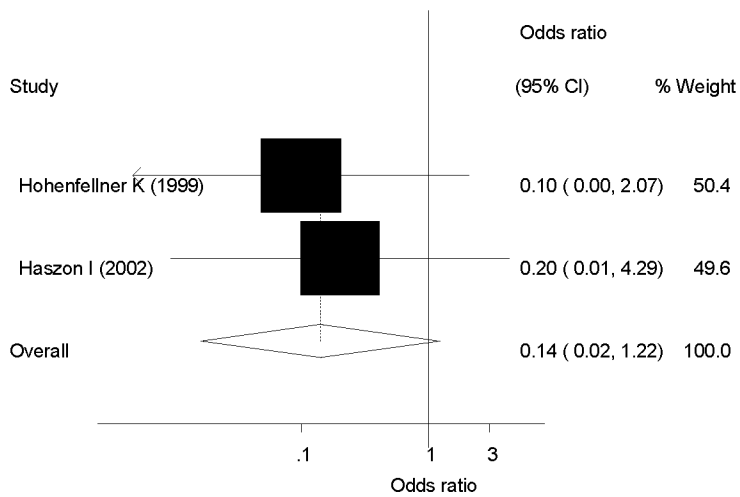
Στις τρεις αφαιρετικές μετα-αναλύσεις των αλληλομόρφων και των γονοτύπων βρέθηκε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που η αφαίρεση της να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το συνολικό OR των υπόλοιπων μελετών (εικόνα 6.88, εικόνα 6.89, εικόνα 6.90 παράρτημα).

Author	Year	Country	Race	Controls						Cases					
				AA	AC	CC	Total	A	C	AA	AC	CC	Total	A	C
Liu KP	2004	Taiwan	Asian				117	223	11				74	137	11
Haszon I	2002	Hungary	Caucasian	46	32	2	80	124	36	40	37	0	77	117	37
Hohenfellner K	1999	Germany	Caucasian	9	7	3	19	25	13	12	11	0	23	35	11
ΣΥΝΟΛΟ							216						174		

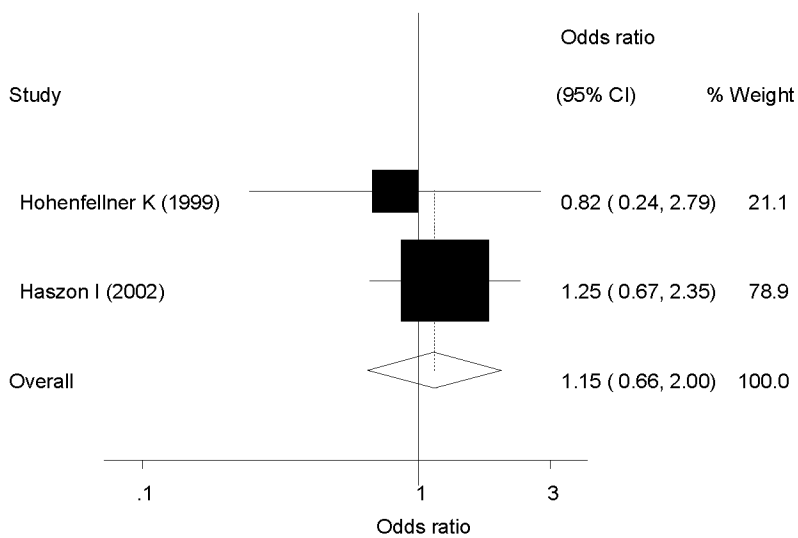
Πίνακας 3.17: Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, VUR.



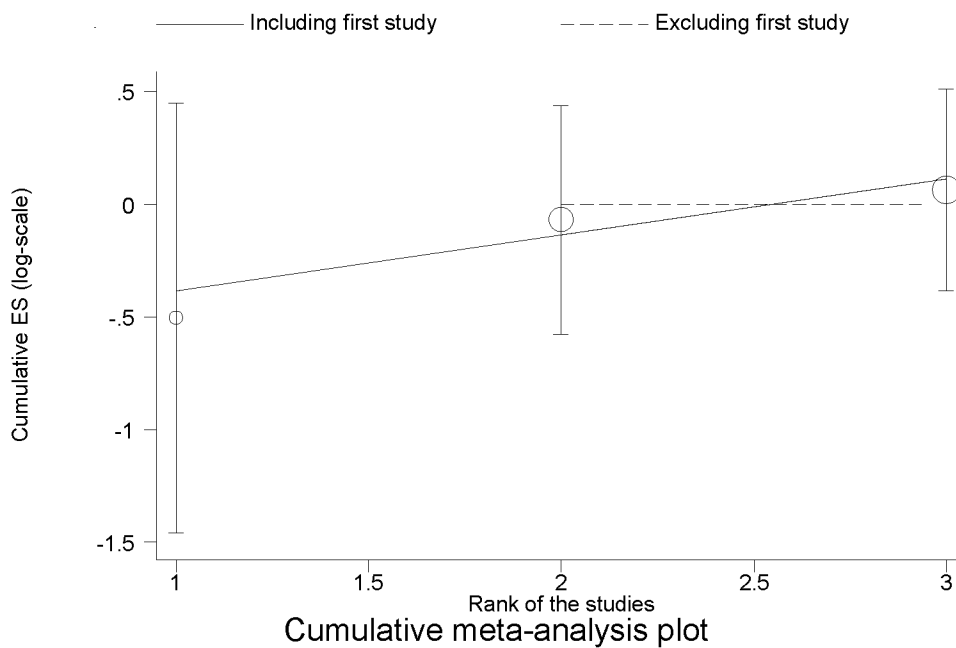
Εικόνα3.19: το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου AGTR1, VUR



Εικόνα3.20: το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1, VUR.



Εικόνα3.21: το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση για τους γονότυπους AA versus CC+AC του γονιδίου AGTR1, VUR.



Εικόνα3.22: το forest plot που προκύπτει από την αθροιστική μετα-ανάλυση με την εκτέλεση της εντολής metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου AGTR1, VUR.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95%Confidence Interval	Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
A allele versus C allele	All	3	1.066	0.681 1.668	2.29	0.318	12.8%	0.022
	Asian	1	1.628	0.687 3.856	0.00	-	-	0.000
	Caucasian	2	0.933	0.562 1.551	1.13	0.288	11.3%	0.020
CC genotype versus other (AA+AC) genotypes	All	2	0.142	0.017 1.221	0.10	0.749	0.0%	0.000
	Caucasian	2	0.142	0.017 1.221	0.10	0.749	0.0%	0.000
Other (CC+AC) genotypes versus AA genotype	All	2	1.146	0.655 2.005	0.36	0.551	0.0%	0.000
	Caucasian	2	1.146	0.655 2.005	0.36	0.551	0.0%	0.000

Πίνακας3.18: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, VUR. Οι HWE μελέτες ήταν μόνο δύο οπότε δεν ήταν δυνατή μετα-ανάλυση.

Log likelihood = -2.3724267		Number of obs = 2		wald chi2(2) = 3.97		Prob > chi2 = 0.1372	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
Overall_mean							
b1	.261294	.2904026	0.90	0.368	-.3078847	.8304726	
b2	-1.832144	1.104071	-1.66	0.097	-3.996083	.3317958	
Estimated between-studies SDs and correlation matrix:							
	SD	b1	b2				
b1	2.086e-07	1	.90690968				
b2	1.507e-07	.90690968	1				

Πίνακας 3.19: Τα αποτελέσματα από την πολυμεταβλητή μετα-ανάλυση, VUR.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
c allele versus a allele	1.000	0.859	0.768
cc genotype versus aa+ac	-	-	-
aa genotype versus cc+ac	-	-	-

Πίνακας 3.20: Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 σύμφωνα με το τεστ του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στις μετα-αναλύσεις που φαίνονται αριστερά, VUR.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Exact test	Ισορροπία HWE
Liu KP	-	OXI
Haszon I	0.3329	NAI
Hohenfellner K	0.6069	NAI

Πίνακας 3.21: Έλεγχος HWE για την ασθένεια VUR.
Αν το p-value της στήλης exact test > 0.05 τότε
υπάρχει ισορροπία HWE.

3.1.5 Πολυμορφισμός A1332G του γονιδίου ATR2 και VUR

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων βρέθηκαν 14 μελέτες από τις οποίες τρεις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση, για την κυστεουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) και τον πολυμορφισμό A1332G του γονιδίου ATR2. Συνολικά περιείχαν 790 υγιείς και 654 ασθενείς. Όλες οι μελέτες αφορούσαν Καυκάσιους πληθυσμούς (Hohenfellner, et al. 1999; Rigoli et al. 2004; Yoneda et al. 2002).

Από τις τρεις μελέτες η μία ήταν μελέτη γενετικής συσχέτισης μοντέλου οικογένειας και μοντέλου πληθυσμού υγιών ασθενών. Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της και τον υπολογισμό του logOR και του stdor χρησιμοποιήθηκε διαφορετική διαδικασία (Βλέπε Υλικά και Μέθοδοι). Επειδή το γονίδιο AGTR2 βρίσκεται στο χρώμοσωμα X η συγκεκριμένη διαδικασία για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε για τα αρσενικά και τα θηλυκά ξεχωριστά. Έτσι η μια μελέτη χωρίστηκε σε δύο μελέτες μια που αφορούσε τα αρσενικά και μια που αφορούσε τα θηλυκά, Yoneda A1, Yoneda A2 αντίστοιχα. Όλες οι μελέτες περιείχαν πληροφορίες μόνο για συχνότητες αλληλόμορφων γι αυτό δεν χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση γονότυπων (πίνακας 3.22).

Λεπτομέρειες χαρακτηριστικών για την κάθε μελέτη (φυλή, γονότυποι, υγιείς-ασθενείς) φαίνονται στον πίνακα 3.22.

Οι υγιείς και οι ασθενείς των επιμέρους μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για μετα-ανάλυση επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 3.32.

Ελέγξαμε τη συσχέτιση του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 με την κυστεουρητηρική παλινδρόμηση VUR. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ασθένειας (VUR) στη σύγκριση των αλληλόμορφων G versus A εφόσον το OR: 1.02 (95%CI: 0.67, 1.55) (εικόνα 3.23).

Επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες για τους γονότυπους των υγιών δεν έγινε έλεγχος για ισορροπία HWE.

Σύμφωνα με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης για την σύγκριση G versus A βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς το P-value είναι >0.05 (εικόνα 3.24).

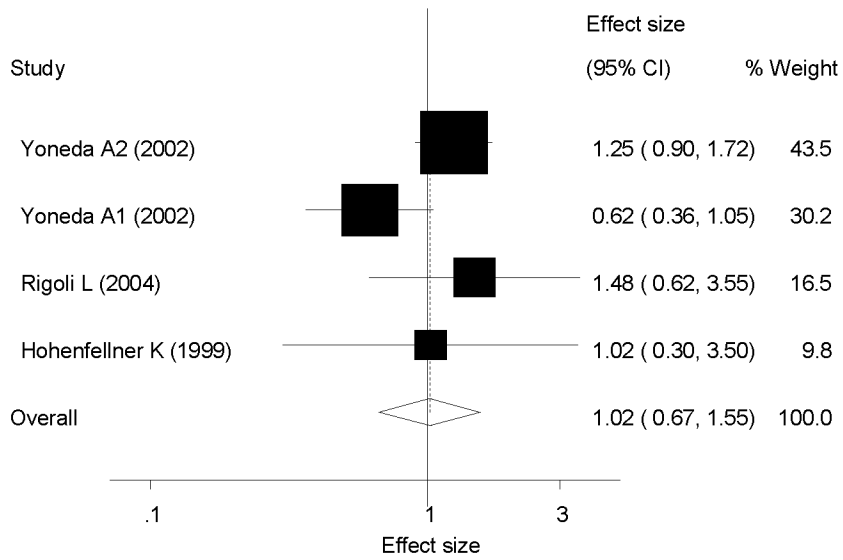
Στη σύγκριση G versus A παρουσιάζεται μικρή ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το $p\text{-value} > 0.05$ και το συνολικό $I^2 < 50\%$ (πίνακας 3.23).

Με την εκτέλεση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης, για τη σύγκριση G versus A παρατηρήθηκε διαχρονική τάση (φαινόμενο Πρωτέα), σύμφωνα με τον έλεγχο παλινδρόμησης ($p\text{-value} = 0.000 < 0.05$). (Παράρτημα πίνακας 6.98). Η διαχρονική τάση φαίνεται και από την κλίση της ευθείας στο διάγραμμα (εικόνα 3.24).

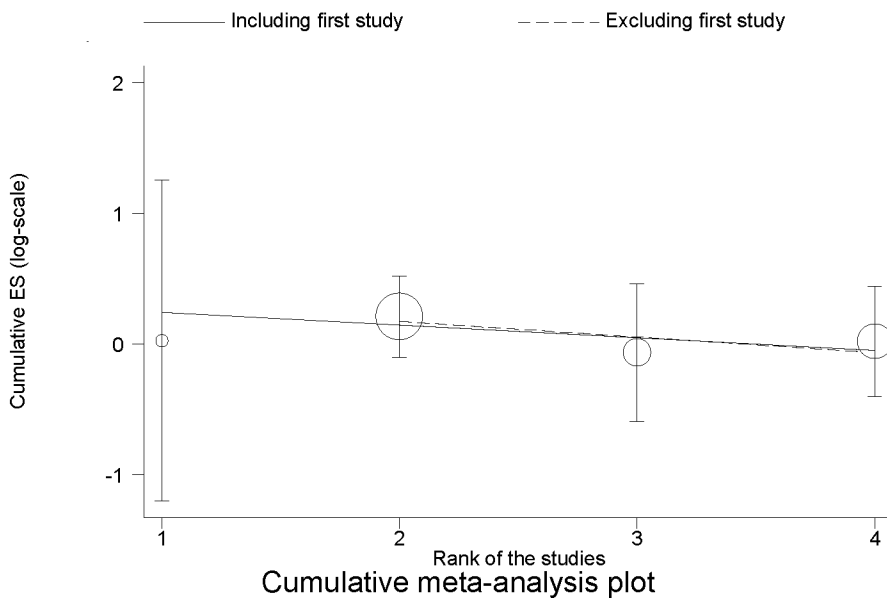
Στην αφαιρετική μετα-ανάλυση των αλληλομόρφων G versus A βρέθηκε ότι δεν υπάρχει κάποια μελέτη που με την αφαίρεση της να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά το συνολικό OR των υπόλοιπων μελετών (εικόνα 6.97 παράρτημα).

Author	year	Country	race	cases		controls		cases	controls
				G1	A1	G0	A0		
Rigoli L	2004	Italy	Caucasian	14	13	28	64	27	92
Yoneda A	2002	Ireland	Caucasian	27	55	55	56	82	111
Yoneda A	2002	Ireland	Caucasian	27	55	41	65	82	106
Yoneda A	2002	Ireland	Caucasian	116	104	111	137	220	248
Yoneda A	2002	Ireland	Caucasian	116	104	107	107	220	214
Hohenfellner K	1999	Germany	Caucasian	10	13	8	11	23	19
								654	790

Πίνακας 3.22: Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1332G του γονιδίου AGTR2, VUR.



Εικόνα3.23: το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων G versus A του γονιδίου AGTR2, VUR.



Εικόνα3.24: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο διαχρονικής τάσης των αλληλόμορφων G versus A του γονιδίου AGTR2, VUR.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95%Confidence Interval	Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
A allele versus C allele	All	4	1.018	0.668 1.551	5.44	0.143	44.8%	0.0790
	Caucasian	4	1.018	0.668 1.551	5.44	0.143	44.8%	0.0790

Πίνακας 3.23: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1332G του γονιδίου AGTR2, VUR. Επειδή δεν υπήρχαν πληροφορίες για τους γονότυπους των υγιών δεν ήταν δυνατός ο έλεγχος HWE.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
G allele versus A allele	0.734	0.824	0.909

Πίνακας 3.24: Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 σύμφωνα με το τεστ του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στη μετα-ανάλυση που φαίνεται αριστερά, VUR.

3.1.6 Πρόβλεψη επιπρόσθετων ατόμων που απαιτούνται για να αποδείξουμε σημαντικότητα στη συσχέτιση πολυμορφισμού γονιδίου με ασθένεια

Για τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας βρέθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Barrowman et al. 2003 ότι χρειάζονται 11.962 άτομα, στο υπολειπόμενο 7.776.480 άτομα και στο επικρατές 22.507 άτομα επιπλέον για την απόδειξη συσχέτισης ή μη με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Για την Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου, στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας βρέθηκε ότι χρειάζονται 31432 άτομα, στο υπολειπόμενο 17.398 άτομα, στο επικρατές 10.777 άτομα επιπλέον για την απόδειξη συσχέτισης ή μη με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Για τη Νεφροπάθεια IgA στο συνεπικρατές μοντέλο, βρέθηκε ότι χρειάζονται 1.365.327 άτομα, στο υπολειπόμενο 130.484 άτομα και στο επικρατές 82.899.570 άτομα επιπλέον για την απόδειξη συσχέτισης ή μη με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Για την Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση στο συνεπικρατές μοντέλο βρέθηκε ότι χρειάζονται 37.440 άτομα επιπλέον για την απόδειξη συσχέτισης ή μη με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, ενώ για την Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι χρειάζονται 865.317 μελέτες για την απόδειξη συσχέτισης ή μη με τον πολυμορφισμό A1332G του AGTR2 γονιδίου (πίνακας 3.25).

Ασθένεια	Γονίδιο	Μοντέλο κληρονομικότητας	Αριθμός ατόμων παρούσας μετα-ανάλυσης	Προβλεπόμενος απαραίτητος αριθμός ατόμων για απόδειξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης ή μη
Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια	AGTR1	Συνεπικρατές	2852	11.962
		Υπολειπόμενο	5064	7.776.481
		Επικρατές	5064	22.507
Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου	AGTR1	Συνεπικρατές	11.992	31.432
		Υπολειπόμενο	6.462	17.398
		Επικρατές	6.462	10.777
Νεφροπάθεια IgA	AGTR1	Συνεπικρατές	4.314	1.365.327
		Υπολειπόμενο	2.158	130.485
		Επικρατές	2.158	82.899.570
Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση	AGTR1	Συνεπικρατές	780	37.440
	AGTR2	Συνεπικρατές	1.444	865.317

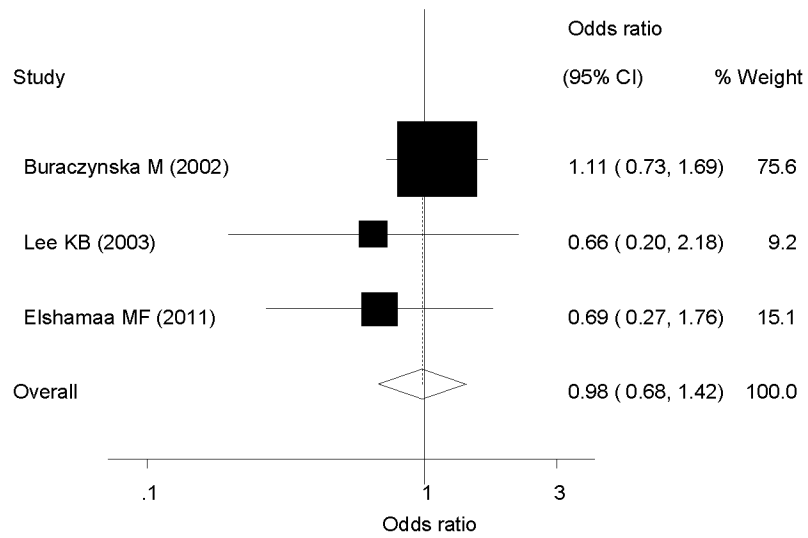
Πίνακας 3.25: πρόβλεψη αριθμού επιπρόσθετων ατόμων που χρειάζονται για μετα-ανάλυση.

3.1.7 Πολυμορφισμός A1166C και Υπέρταση στην Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου

Από τις 17 εργασίες που μελετούσαν την επίδραση γονότυπου στην ανάπτυξη υπέρτασης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) βρέθηκαν 3 μελέτες στις οποίες ο πολυμορφισμός του γονιδίου AGTR1 συσχετίζεται με την υπέρταση. Αρχικά ελέγξαμε το κίνδυνο εμφάνισης της υπέρτασης σε σχέση με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1. Το συνολικό OR μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της υπέρτασης στο επικρατές μοντέλο AA versus CC+AC εφόσον το OR: 0.98 (95%CI: 0.68, 1.42) (εικόνα 3.25).

Πραγματοποιώντας τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στη σύγκριση AA versus CC+AC βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς το P-value είναι >0.05 (πίνακας 3.27).

Στη σύγκριση AA versus CC+AC παρουσιάζεται μηδαμινή ετερογένεια κι αυτό αποδεικνύεται από το $p\text{-value}>0.05$ και το συνολικό $I^2=0<25\%$ (πίνακας 3.26).



Εικόνα3.25: το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των γονότυπων AA versus CC+AC, hypertension.

Contrast	race	Number of studies	Odds ratio(random effects)	95%Confidence Interval		Cochoran's Q	P-value for heterogeneity	I ² (%)	Between studies variance(τ^2)
AA genotype versus CC+AC genotype	All	3	0.985	0.683	1.419	1.31	0.520	0.0%	0.0000
	Asian	1	0.655	0.197	2.182	0.00	-	.%	0.0000
	Caucasian	1	1.111	0.730	1.691	0.00	-	.%	0.0000
	other	1	0.690	0.270	1.764	0.00	-	.%	0.0000

Πίνακας 3.26: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1, hypertension.

	Test Begg	Test Egger	Meta-regression
AA genotype versus CC+AC genotype	1.000	0.112	0..260

Πίνακας 3.27 : Δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης καθώς τα p-value > 0.05 σύμφωνα με το τεστ του Begg , του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης στις μετα-αναλύσεις που φαίνονται αριστερά, hypertension.

Πίνακας 3.28: Κριτήρια για την ασθένεια CKD που συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1.

Study	Year	Country	Race	Cases Total	Diagnostic criteria	Controls Total	Diagnostic criteria
Su SL	2012	Taiwan	Han Chinese	135	Ασθενείς με στάδια 3-5 Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας-διαβητική νεφροπάθεια (n=68), σπειραματονεφρίτιδα (n=44) και άλλοι (n=23).	270	eGFR \geq ml/min/1.73 m ² και καθόλου πρωτεϊνουρία.
Zsom M	2011	Hungary	Hungarian	195	Ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίστηκαν σύμφωνα με το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (ESRD vs CKD) και χωρίστηκαν περισσότερο σε ξεχωριστές ομάδες σύμφωνα με την πρωταρχική διάγνωση: πρωτογενής σπειραματονεφρίτιδα (n=73), διάμεση νεφρίτιδα (n=71), υπέρταση (n=51) και κληρονομικές ασθένειες στους ασθενείς σε αιμοδιάλυση (n=24).	200	Υγιείς στοιχισμένοι κατά ηλικία .
Elshamaa MF	2011	Egypt	Egyptian	76	Παιδιατρικοί ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια [στάδια 4 και 5 βασισμένα στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (e GFR). Χωρίστηκαν σε δυο ομάδες σε αυτές που υποβάλλονται σε συντηρητική θεραπεία CT (n=32) ή σε αιμοκάθαρση MHD (n=44).	70	Όλοι οι υγιείς χωρίς κλινικά σημάδια αγγειακής ή νεφρικής νόσου και κανένα οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου όπως εκτιμήθηκε από το ιατρικό ιστορικό και από κλινική εξέταση όπως και από έλλειψη φαρμάκων που πάρθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.
Huang HD	2010	China	Han Chinese	47	Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου ESRD (n=47), σε αιμοκάθαρση (n=44), νεφρικές μεταμοσχεύσεις (n=3)- IgA νεφροπάθεια από βιοψία νεφρού.	120	120 υγιείς αναφέρονται.
Hsu	2006	US	Black	307	Η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής	3331	Δεν αναφέρεται

CC			Individuals		ανεπάρκειας CKD ορίστηκε ως είτε η αύξηση στην κρεατινίνη, $SCr \geq 35$ μmol (0.4 mg/dL) ή απαλλαγή νοσηλείας ή θάνατος κωδικοποιημένα για τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (διεθνής ταξινόμηση ασθενειών, ένατη έκδοση [ICD-9] κώδικες 581 έως 583 ή 585 έως 588);		
Peruzzi L	2005	Italy	Italian	50	Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν με νεφρική υποδυσπλασία συσχετίζονται με νεφρική βλάβη στις οπίσθιες βαλβίδες ουρήθρας (PUVs) (n=21), νεφρική υποδυσπλασία με άλλες αποφρακτικές ουροπάθειες (n=7), νεφρική υποδυσπλασία χωρίς ουρολογικές δυσπλασίες (n=22), νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που αναπτύσσεται σε 19 ασθενείς (11 with PUVs), με την απαίτηση για υποκατάστατη θεραπεία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (9 παιδιά πριν την ηλικία των 5 ετών).	50	Υγιείς με ανάλογη κατανομή στο φύλο, την ηλικία και τη γεωγραφική προέλευση.
Lau YK	2004	Singapore	Chinese	32	Από βιοψία αποδεδειγμένη IgA νεφροπάθεια-ESRF (στο ESRF απαιτείται θεραπεία αιμοκάθαρσης (n=32)), IgAN-non ESRF (στα διάφορα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας (n=86)).	94	Υγιείς
Liu KP	2004	Taiwan	Taiwanese	16	Η ασθένεια VUR διαγνώστηκε και βαθμολογήθηκε από I-V. Δεκαέξι παιδιά με VUR εξελίχθηκαν σε ESRD.	117	Μη συγγενείς υγιείς ενήλικες εθελοντές χωρίς νεφρική νόσο.

Πίνακας 3.29: Κριτήρια για την ασθένεια ESRD που συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1.

Study	Year	Country	Race	Cases Total	Diagnostic criteria	Controls Total	Diagnostic criteria
Zsom M	2011	Hungary	Hungarian	195	Ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίστηκαν σύμφωνα με το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (ESRD vs CKD) και χωρίστηκαν περισσότερο σε ξεχωριστές ομάδες σύμφωνα με την πρωταρχική διάγνωση: πρωτογενής σπειραματονεφρίτιδα (n=73), διάμεση νεφρίτιδα (n=71), υπέρταση(n=51) και κληρονομικές ασθένειες σε αιμοδιάλυση (n=24).	200	Υγιείς στοιχισμένοι κατά ηλικία.
Elshamaa MF	2011	Egypt	Egyptian	76	Παιδιατρικοί ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια [στάδια 4 και 5 βασισμένα στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (e GFR). Χωρίστηκαν σε δυο ομάδες σε αυτές που υποβάλλονται σε συντηρητική θεραπεία CT (n=32) ή σε αιμοκάθαρση MHD (n=44).	70	Όλοι οι υγιείς χωρίς κλινικά σημάδια αγγειακής ή νεφρικής νόσου και κανένα οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου όπως εκτιμήθηκε από το ιατρικό ιστορικό και από κλινική εξέταση όπως και από έλλειψη φαρμάκων που πάρθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.
Huang HD	2010	China	Han Chinese	47	ESRD (n=47), σε αιμοκάθαρση (n=44), νεφρικές μεταμοσχεύσεις (n=3)- IgA νεφροπάθεια από τη βιοψία νεφρού.	120	120 υγιείς αναφέρονται.
Ayed Kh	2006	Tunisia	African	131	Σύνολο 131 ληπτών μοσχευμάτων : 81 αρσενικά και 50 θηλυκά, μέσος όρος ηλικίας 29.6 +- 10.2 χρόνια που κυμαίνονται σε 22–55 χρόνια.	51	51 υγιείς (28 άνδρες, 23 γυναίκες) με ένα μέσο όρο ηλικίας 39.4T 12.2 χρόνων που κυμαίνονται από 25 σε 52 χρόνια που είχαν υγιείς εξετάσεις κάθε χρόνο και αρνητικό ιστορικό υπέρτασης.
Tabel Y	2005	Turkey	Turkish	13	158 παιδιά διαγνώστηκαν με νεφρωσικό σύνδρομο. Τελικού	287	287 υγιείς ενήλικες

					σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ανιχνεύτηκε σε 13 ασθενείς. Το νεφρωσικό σύνδρομο διαγνώστηκε με οίδημα, υπερλιπιδαιμία, αλβουμίνη ορού κάτω από 2.5 g/dl, και με την απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα μεγαλύτερη από 40 mg/m ² την ώρα.		
Buraczynska M	2006	Poland	Caucasians of Polish origin	745	Σε συντήρηση με αιμοκάθαρση (n=745)- αιμοκάθαρση (n=687), περιτοναϊκή κάθαρση (n=58). Το τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ESRD προέκυψε από χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (n=246), διάμεση νεφρίτιδα (n=121) (επιβεβαιώνεται από τη βιοψία νεφρού), διαβητική νεφροπάθεια (n=141), πολυκυστική νόσος των νεφρών (n=69), υπερτασική νεφροπάθεια (n=53), αποφρακτική νεφροπάθεια (n=33) και άλλες αιτίες.	520	Όλοι οι υγιείς χωρίς κλινικά σημάδια αγγειακής ή νεφρικής νόσου και κανένα οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου.
Lau YK	2004	Singapore	Chinese	32	Από βιοψία αποδεδειγμένη IgA Νεφροπάθεια -ESRF (στο ESRF απαιτείται θεραπεία αιμοκάθαρσης (n=32)), IgAN-non ESRF (στα διάφορα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας (n=86)).	94	Υγιείς
Liu KP	2004	Taiwan	Taiwanese	16	Η ασθένεια VUR διαγνώστηκε και βαθμολογήθηκε από I-V. Δεκαέξι παιδιά με VUR εξελίχθηκαν σε ESRD.	117	Μη συγγενείς υγιείς ενήλικες εθελοντές χωρίς νεφρική νόσο.
Lee KB	2003	Korea	Korean	24	ADPKD- υπέρταση (n=64), ESRD (n=24) η διάγνωση της πολυκυστικής	105	Υγιείς με μέσο όρο ηλικίας 46+-13 χρόνια.

					νόσου των νεφρών (ADPKD) έγινε με βάση το οικογενειακό, το ιατρικό τους ιστορικό και τον υπέρηχο της κοιλιακής χώρας.		
Coll E	2003	Spain	Caucasian	104	Επιλέχθηκαν μόνο οι ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 4 αρχεία μετρήσεων κρεατινίνης ορού που εκτείνονταν για περισσότερο από ένα χρόνο παρακολούθησης, ασθενείς πριν από το τελικό στάδιο για να υπολογιστεί κατάλληλα η κλίση της αμοιβαίας κρεατινίνης ενάντια στο χρόνο(24). Η μελέτη αποτελείται από 104 ασθενείς που ικανοποιούν τα κριτήρια.	133	133 υγιείς αναλύθηκαν με τα ακόλουθα κριτήρια : Ηλικία μεταξύ 25 and 75 χρόνων; έλλειψη νεφροπάθειας ή νεφρικής ανεπάρκειας, σακχαρώδης διαβήτης ή καρδιαγγειακές νόσοι (υπέρταση, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο).
Papp F	2003	Hungary	Hungarian	70	Σε ασθενείς σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ESRD πάρθηκαν οι γονότυποι (20 παιδιά, 50 ενήλικες).	150	130 υγιείς (66 αρσενικά και 64 θηλυκά, ηλικίας 34.9+-8.1 χρόνων, BP 117.9+-8.7/78.7+-8.5 mmHg) και 20 υγιή παιδιά (10 αγόρια 10 κορίτσια, ηλικίας 13.2+-1.2 χρόνων και αρτηριακής πίεσης 109+-6.5/71+-5.9 mmHg).
Losito A	2002	Caucasian	Perugia	160	Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 160 ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση. Η αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας σε 124 ασθενείς : χρόνια σπειραματονεφρίτιδα σε 43 (26.8%), αγγειακή νόσος σε 23 (14.3%), διαβήτης σε 22 (13.7%), νεφρολιθίαση, Σωληνωριακή νεφρίτιδα σε 20	169	Η υγιής ομάδα για γενετική ανάλυση αποτελείται από 169 υγιείς αιμοδότες και νοσοκομειακό προσωπικό (ηλικίας 61.9"16.6; 105 αρσενικά, 64 θηλυκά), στους οποίους η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου είχε αποκλειστεί από περιοδικές εξετάσεις υγείας.

					(12.5%), πολυκυστική νόσος των νεφρών σε 10 (6.25%) και συστηματική νόσος (SLE, myeloma, amyloidosis) σε έξι (3.75%). Σε 36 (22.5%) ασθενείς η αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας παρέμεινε απροσδιόριστη.		
Buraczynska M	2002	Poland	Caucasian of Polish origin	430	Σε συντήρηση με αιμοκάθαρση-αιμοκάθαρση (n=407), περιτοναϊκή κάθαρση (n=23). Το ESRD ήταν αποτέλεσμα της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας (n=150), διάμεσης νεφρίτιδας (n=73) (επιβεβαιωμένα από νεφρική βιοψία), διαβητικής νεφροπάθειας (n=65), πολυκυστικής νεφρικής νόσου (n=37), υπερτασικής νεφροπάθειας (n=33), αποφρακτικής νεφροπάθειας (n=22) και άλλων νεφροπαθειών (n=50).	260	Υγιείς χωρίς καθόλου κλινικά σημεία αγγειακής ή νεφρικής νόσου και κανένα οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου.
Basset el-EA	2002	France	Caucasian	294	294 (66.2%) δέκτες μοσχευμάτων: 195 θηλυκά (66.3%) and 99 αρσενικά. Η πρωταρχική νεφρική νόσος στο ESRD ήταν σπειραματική στο 44% των περιπτώσεων, κληρονομική στο 21%, ουροπάθεια στο 14%, διάμεση πυελονεφρίτιδα στο 9%, σακχαρώδης διαβήτης μόνο στο 2%, υπέρταση στο 4%, διάφορα στο 1%, και άγνωστες αιτίες στο 5%.	181	181 φυσιολογικοί υγιείς (113 αρσενικά και 68 θηλυκά) γονοτυπήθηκαν. Χωρίστηκαν σε αρσενικά και θηλυκά λαμβάνοντας υπόψη την επικράτηση της νεφρικής νόσου στα αρσενικά.
Filler	2001	Berlin	Caucasian	100	Σύνολο από 100 καυκάσιους δέκτες	100	100 υγιή νεογνά από το νοσοκομείο

G					μοσχευμάτων διερευνήθηκαν. Δύο ομάδες σχηματίστηκαν πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού όσον αφορά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.		του Βερολίνου περιλαμβάνονται.
Frimat L	2000	France	Caucasian	76	IgA-ESRF-64/100.	960	Υγιείς Καυκάσιοι άντρες παρακολούθηθηκαν στο κέντρο προληπτικής ιατρικής.
Gumpr echt J	2000	Poland	Caucasian	174	Συνολικά, 1657 Καυκάσιοι ασθενείς που είχαν ιστορία με το ESRD ή που υποβλήθηκαν σε χρόνια αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή αιμοκάθαρση με τις αιτιολογίες του ESRD.		Δεν αναφέρεται.

Πίνακας 3.30: Κριτήρια για τη νεφροπάθεια IgA που συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1.

Study	Year	Country	Race	Total	Cases Diagnostic criteria	Total	Controls Diagnostic criteria
Huang HD	2010	China	Chinese	130	IgA νεφροπάθεια από βιοψία νεφρού	120	Υγιείς
Lau YK	2004	Singapore	Chinese	118	IgA Νεφροπάθεια : IgAN-ESRF- απαιτείται θεραπεία αιμοκάθαρσης, IgAN non ESRF -στα διάφορα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας.	94	Δεν αναφέρεται

Maruyama K	2001	Japan	Japanese	95	1) διάγνωση της IgA Νεφροπάθειας βασισμένη στην παρουσία IgA ως η μόνη ή κύρια ανοσοσφαιρίνη στο μεσαγγείο των σπειραμάτων και στην απουσία συστηματικών ασθενειών όπως Henoch-Schonlein σύνδρομο ή συστηματικού ερυθριματώδους λύκου 2) ηλικία < 16 χρόνων κατά τη διάρκεια της βιοψίας και 3) νεφρική βιοψία ιστού διαθέσιμη για αξιολόγηση του ιστορικού (ελάχιστο 10 σπειραμάτων).	99	Υγιείς ενήλικες εθελοντές με κανένα ιστορικό νεφρικής νόσου ή ανώμαλων ευρημάτων στο ουροποιητικό.
Frimat L	2000	France	Caucasian	274	Η IgA νεφροπάθεια ορίστηκε ως σπειραματονεφρίτιδα με κυρίως αποθέματα IgA στο μεσαγγείο όλων των σπειραμάτων.	960	Υγιείς που παρακολουθήθηκαν στο κέντρο προληπτικής ιατρικής.
Pei Y	1997	Canada	Caucasian	168	IgA Νεφροπάθεια από βιοψία νεφρού. Σειριακές μετρήσεις της κάθαρσης της κρεατινίνης του ουροποιητικού (Ccr), της πρωτεϊνουρίας και της αρτηριακής πίεσης.	100	Υγιείς χωρίς κανένα ιστορικό νεφρικής νόσου ή υπέρτασης.

Πίνακας 3.31: Κριτήρια για την ασθένεια VUR που συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1.

Study	Year	Country	Race	Total	Cases Diagnostic criteria	Total	Controls Diagnostic criteria
Liu KP	2004	Taiwan	Taiwanese	74	Εβδομήντα-τέσσερις ασθενείς με ασθένεια VUR από διαφορετικές οικογένειες ήταν περισσότερο βαθμού II. Δεκαέξι παιδιά με VUR εξελίσσονταν σε ESRD. Η ασθένεια VUR διαγνώστηκε από ακτινογραφία ουροδόχου κύστεως και ουρήθρας και κατατάσσεται από I-V όπως περιγράφηκε προηγουμένως.	117	Οι 117 υγιείς αποτελούνται από μη συγγενείς ενήλικες εθελοντές χωρίς νεφρική νόσο.
Haszon I	2002	Hungary	Hungarian	77	Από τους 77 ασθενείς, οι 73 είχαν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI) στο ιστορικό τους. Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) ήταν περισσότερο βαθμού I σε 2 (3%), βαθμού II σε 7 (9%), βαθμού III σε 29 (38%), βαθμού IV σε 30 (39%), και βαθμού V σε 9 (11%) ασθενείς.	80	80 υγιείς από την τράπεζα αίματος του πανεπιστημίου (41 αρσενικά 39 θηλυκά, ηλικίας 33.1±7.0 χρόνων)
Hohenfellner K	1999	Germany	Caucasian	23	Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση VUR διαγνώστηκε από ακτινογραφία ουροδόχου κύστεως και ουρήθρας (VCUG) και ταξινομήθηκε σε βαθμούς I-V.	19	19 υγιή καυκάσια αγόρια προσλήφθηκαν από την παιδιατρική πτέρυγα του πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Mainz. Απουσία οποιασδήποτε διαταραχής του ουροποιητικού επιβεβαιώθηκε από το υπερηχογράφημα.

Πίνακας 3.32: Κριτήρια για την ασθένεια VUR που συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό A1332G του γονιδίου AGTR2.

Study	Year	Country	Race	Total	Cases Diagnostic criteria	Total	Controls Diagnostic criteria
Rigoli L	2004	Italy	Italian	27	Η διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης χαρακτηρίστηκε βαθμού 1 έως 5 σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση παλινδρόμησης (26).	92	92 υγιή παιδιά δεν έδειξαν καμία ένδειξη κλινικής νεφρικής νόσου και είχαν κανονική νεφρική λειτουργία και καθόλου νεφρικές ανωμαλίες που τεκμηριώνονται με υπερηχογράφημα.
Yoneda A	2002	Ireland	Irish	173	Η μελέτη συμπεριέλαβε 88 οικογένειες στις οποίες 2 ή περισσότερα μέλη είχαν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Εμείς εκτιμήσαμε τη συχνότητα εμφάνισης του πολυμορφισμού A1332G σε 82 αρσενικά και 110 θηλυκά ασθενείς, 111 αρσενικά και 124 θηλυκά μη επηρεαζόμενα μέλη και 106 αρσενικά και 107 θηλυκά υγιείς σε καμία κατάσταση κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.	346	
Hohenfellner K	1999	Germany	Caucasian	23	Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) διαγνώστηκε από ακτινογραφία ουροδόχου κύστεως και ουρήθρας (VCUG) και χαρακτηρίστηκε βαθμού I-V, σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση παλινδρόμησης. Οι ασθενείς αποτελούνται από 23 αρσενικά (μέσος όρος ηλικίας 7.5 χρόνια).	19	19 υγιή καυκάσια αγόρια προσλήφθηκαν από την παιδιατρική πτέρυγα του πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Mainz .Απουσία οποιασδήποτε διαταραχής του ουροποιητικού επιβεβαιώθηκε από το υπερηχογράφημα.

4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών παθήσεων των νεφρών. Χαρακτηρίζεται από μια βραδεία, προοδευτική και μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας για πολλούς μήνες ή χρόνια. Παρόλα αυτά η νόσος συνήθως είναι ασυμπτωματική, δηλαδή ο άρρωστος διατηρεί καλή φυσική υγεία μέχρις ότου φτάσει στο τελικό στάδιο που εκδηλώνεται με χρόνια ουραιμία και καλείται ουραιμικό σύνδρομο. Σε αυτό το στάδιο ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης έχει ελαττωθεί στα 5-10 ml/min και οι νεφροί είναι μικροί και ρικνοί.

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες για τον έλεγχο συσχέτισης της νόσου με πολυμορφισμούς γονιδίων που εμπλέκονται στο ίδιο βιοχημικό μονοπάτι στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με τον AGTR1, ρυθμίζοντας την αρτηριακή πίεση. Ο Zhou από τη μετα-ανάλυση του βρήκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού M235T του γονιδίου AGT με τη Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (Zhou, 2013). Επιπλέον ο Zhou σε δύο μετα-αναλύσεις έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού I/D του γονιδίου ACE με την νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) (Zhou and Liang 2012; Zhou and Qin 2012).

Πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για τον έλεγχο της συσχέτισης του γονιδίου AGTR1 ή AGTR2 με άλλες ασθένειες. Ο Li et al βρήκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης II και της στεφανιαίας νόσου, ενώ ο Xu et al διαπίστωσε ότι υπάρχει αδύναμη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της στεφανιαίας νόσου (Li et al. 2013; Xu et al. 2010). Ο Niu έδειξε στη μετα-ανάλυση του ότι ο πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου AGTR1 συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης (Niu and Qi 2010; Wang 1997). Επιπλέον ο Ding στη μετα-ανάλυση του έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της διαβητικής νεφροπάθειας (Ding et al. 2011).

Επειδή ο υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης 2 εμπλέκεται στα ίδια βιοχημικά μονοπάτια που εμπλέκονται τα γονίδια AGT και ACE και επειδή οι μετα-αναλύσεις των γονιδίων αυτών έδειξαν συσχέτιση με τη Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου οδηγηθήκαμε στην υπόθεση ότι ο AGTR1 θα είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Αυτή την υπόθεση συνηγορεί το γεγονός ότι πολλοί νεφροπαθείς παρουσιάζουν σταφανιαία νόσο, υπέρταση ή πάσχουν από διαβήτη και με βάση όλα τα παραπάνω πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση.

Σύμφωνα με τις γνώσεις μας η παρούσα μετα-ανάλυση είναι η πρώτη που διερευνά τη συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης 2 (AGTR1) με τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (CKD), τη Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (ESRD), την IgA νεφροπάθεια (IgAN) και την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (VUR) καθώς και τη συσχέτιση του πολυμορφισμού A1332G του υποδοχέα τύπου 2 αγγειοτενσίνης 2 με την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.

Συγκεκριμένα συμπεριλήφθησαν 8 μελέτες για μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας. Από τη μετα-ανάλυση δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας παρόλο που βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 < 50\%$). Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης. Το φαινόμενο του Πρωτέα δεν είναι εμφανές και στις τρεις συγκρίσεις.

Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου χρησιμοποιήθηκαν 17 μελέτες για μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της Νεφρικής Ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ύπαρξη στατιστικά σημαντικής ετερογένειας ($I^2 > 50\%$). Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης. Το φαινόμενο του Πρωτέα είναι εμφανές στις συγκρίσεις C versus A και CC versus AA+AC που σημαίνει ότι πρώιμες εκτιμήσεις μιας μελέτης μπορεί να επηρέασαν τη συνολική εκτίμηση του αποτελέσματος.

Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της νεφροπάθειας IgA συγκαταλέχθηκαν 5 μελέτες στη μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της IgA νεφροπάθειας παρόλο που βρέθηκε μηδαμινή ετερογένεια ($I^2 < 25\%$). Επίσης, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο μετα-παλινδρόμησης.

Το φαινόμενο Πρωτέα είναι εμφανές στις συγκρίσεις AA versus CC+AC και C versus A που σημαίνει ότι η μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη.

Στη μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης συμπεριλήφθησαν 3 μελέτες. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) παρόλο που βρέθηκε μικρή ετερογένεια ($I^2 < 25\%$). Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης.

Το φαινόμενο Πρωτέα ήταν εμφανές στη σύγκριση C versus A που σημαίνει ότι η μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη.

Στη μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) χρησιμοποιήθηκαν 3 μελέτες. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ από του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 και της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (VUR) παρόλο που βρέθηκε μικρή ετερογένεια ($I^2 < 50\%$). Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με τον έλεγχο του Begg, του Egger και τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης.

Το φαινόμενο Πρωτέα ήταν εμφανές στη σύγκριση των αλληλόμορφων G versus A που σημαίνει ότι η μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μπορεί να είναι υπερακτιμημένη.

Επίσης ελέγξαμε τη συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 με την εμφάνιση υπέρτασης σε νεφροπαθείς, στις 3 μελέτες που συμπεριλήφθησαν για μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 και την εμφάνιση υπέρτασης στους πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση δεν αποδεικνύουν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου AGTR1 με τις ασθένειες CKD, ESRD, IgA, VUR αλλά ούτε και του πολυμορφισμού A1332G του γονιδίου AGTR2 με την ασθένεια VUR.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση για το γονίδιο AGT δείχθηκε θετική συσχέτιση μόνο για τους Καυκάσιους πληθυσμούς με τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ενώ για τους

Ασιάτες και τους Αφρικανούς αρνητική (Zhou, 2013). Βέβαια αποτελείται από 16 μελέτες και χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να διευκρινιστεί η συσχέτιση. Ο Zhou στη μετα-ανάλυση για το γονίδιο ACE έδειξε θετική συσχέτιση με τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) και αποτελείται από 34 μελέτες (Zhou & Qin, 2012). Επιπλέον, ο Zhou στη μετα-ανάλυση για το ACE με την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στην IgA νεφροπάθεια επίσης έδειξε θετική συσχέτιση και αποτελείται από 13 μελέτες (Zhou & Liang, 2012). Η παρούσα μετα-ανάλυση για τον AGTR1 δεν έδειξε θετική συσχέτιση με τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) που αποτελείται από 17 μελέτες, μικρός αριθμός μελετών σε σύγκριση μόνο με τη μετα-ανάλυση του ACE που έκανε ο Zhou χρησιμοποιώντας 34 μελέτες (Zhou & Qin, 2012).

Ο Li στη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 έδειξε θετική συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο χρησιμοποιώντας 22 μελέτες (Li et al., 2013) ενώ ο Xu στη μετα-ανάλυση για τη στεφανιαία νόσο έδειξε αδύναμη συσχέτιση με μεγάλη ετερογένεια και σφάλμα δημοσίευσης, με τον πολυμορφισμό, χρησιμοποιώντας 53 μελέτες (Xu et al. 2010). Ο Niu στη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την υπέρταση χρησιμοποιώντας 22 μελέτες (Niu & Qi, 2010). Επιπλέον ο Ding στη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 έδειξε θετική συσχέτιση με την διαβητική νεφροπάθεια χρησιμοποιώντας 34 μελέτες (Ding et al. 2011). Στις μετα-αναλύσεις της παρούσας εργασίας δεν αποδείχθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του AGTR1 (A1166C) και των νεφρικών νόσων, CKD και ESRD που αποτελούνται από 8 μελέτες και 17 μελέτες αντίστοιχα. Βέβαια οι μελέτες είναι λιγότερες από αυτές των μετα-αναλύσεων του Li, του Niu και του Ding για τις ασθένειες σταφανιαία νόσο, υπέρταση και διαβητική νεφροπάθεια αντίστοιχα. Εξάιρεση αποτελεί η μετα-ανάλυση του Xu για τη στεφανιαία νόσο που δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Xu et al. 2010).

Το γεγονός ότι στη δική μας μετα-ανάλυση δεν αποδείχθηκε συσχέτιση του AGTR1 (A1166C) με καμία νεφρική νόσο (CKD, ESRD, IgA, VUR) αποτελεί όντως παράδοξο. Επειδή όλες οι μετα-αναλύσεις αποτελούνται από λίγες σχετικά μελέτες (8, 17, 5, 3) αντίστοιχα, φαίνεται ότι περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την απόδειξη συσχέτισης ή μη. Σε αυτή την κατεύθυνση οδηγούμαστε από το γεγονός ότι ο Li βρήκε συσχέτιση του A1166C του AGTR1 με τη στεφανιαία νόσο χρησιμοποιώντας 22 μελέτες ενώ ο Xu έδειξε αδύναμη συσχέτιση χρησιμοποιώντας 53 μελέτες. Παράλληλα ο Niu έδειξε στατιστικά

σημαντική συσχέτιση με υπέρταση χρησιμοποιώντας 22 μελέτες και ο Ding στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διαβητική νεφροπάθεια χρησιμοποιώντας 34 μελέτες.

Επειδή ο αριθμός των μελετών στις μετα-αναλύσεις μας είναι μικρός πραγματοποιήσαμε έναν έλεγχο σύμφωνα με τη μέθοδο Barrowman et al. 2003 με την οποία υπολογίσαμε τον αριθμό επιπρόσθετων ατόμων που χρειάζονται για να αποδειχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση ή όχι με τις νόσους CKD, ESRD, IgA, VUR. Βρέθηκε ότι στη μετα-ανάλυση του AGTR1(A1166C) με CKD στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, χρειάζονται 4 φορές παραπάνω άτομα, στη μετα-ανάλυση του AGTR1(A1166C) με ESRD 3 φορές παραπάνω άτομα, στη μετα-ανάλυση του AGTR1(A1166C) με IgA 316 φορές παραπάνω άτομα, στη μετα-ανάλυση του AGTR1(A1166C) με VUR 48 φορές παραπάνω άτομα και στη μετα-ανάλυση του AGTR2(A1332G) με VUR 599 φορές παραπάνω άτομα.

Συμπερασματικά, περισσότερες μελέτες χρειάζεται να διεξαχθούν στο μέλλον γιατί ο μικρός αριθμός μελετών υποδεικνύει ότι η μετα-ανάλυση δεν μπορεί να ανιχνεύσει μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση όμοια με αυτή που βρέθηκε για τον ίδιο πολυμορφισμό με άλλες ασθένειες καθώς και για άλλους πολυμορφισμούς με την ίδια ασθένεια. Επιπλέον, προτείνεται να πραγματοποιούνται μελέτες υγιών-ασθενών με ίδια πρωτόκολλα για τη διεξαγωγή ακριβέστερων συμπερασμάτων.

5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alan E Read, Barritt, D. W., & Hewer, R. L. (1993). Σύγχρονη Παθολογία (Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας., pp. 277–280).
- Angaswamy, N., Tiriveedhi, V., Sarma, N. J., Subramanian, V., Klein, C., Wellen, J., ... Mohanakumar, T. (2013a). Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Human Immunology*. doi:10.1016/j.humimm.2013.07.002
- Angaswamy, N., Tiriveedhi, V., Sarma, N. J., Subramanian, V., Klein, C., Wellen, J., ... Mohanakumar, T. (2013b). Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Human Immunology*. doi:10.1016/j.humimm.2013.07.002
- Ayed, K., Ayed-Jendoubi, S., Ben Abdallah, T., Bardi, R., Gorgi, Y., Sfar, I., ... Kheder, A. (2006). Polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic allograft dysfunction. *Transplant immunology*, 15(4), 303–309. doi:10.1016/j.trim.2005.09.011
- Bagos, P. G. (2008). A unification of multivariate methods for meta-analysis of genetic association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 7(1). Retrieved from <http://www.bepress.com/context/sagmb/article/1408/type/pdf/viewcontent>
- Bagos, P. G., Dimou, N. L., Liakopoulos, T. D., & Nikolopoulos, G. K. (2011). Meta-analysis of family-based and case-control genetic association studies that use the same cases. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 10(1). Retrieved from [http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/contentUri?format=INT&t:ac=j\\$002fsagmb.2011.10.issue-1\\$002fsagmb.2011.10.1.1640\\$002fsagmb.2011.10.1.1640.xml](http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/contentUri?format=INT&t:ac=j$002fsagmb.2011.10.issue-1$002fsagmb.2011.10.1.1640$002fsagmb.2011.10.1.1640.xml)
- Bagos, P. G., & Nikolopoulos, G. K. (2009). Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1037–1044. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.12.008
- Barrowman, N. J., Fang, M., Sampson, M., & Moher, D. (2003). Identifying null meta-analyses that are ripe for updating. *BMC Medical Research Methodology*, 3(1), 13. doi:10.1186/1471-2288-3-13
- Basset, E.-E. A., Berthou, P., Cécillon, S., Deprle, C., Thibaudin, D., De Filippis, J. P., ... Berthou, F. (2002). Hypertension after renal transplantation and polymorphism of

- genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1 R and ecNOS. *Clinical nephrology*, 57(3), 192–200.
- Bland, J. M. (2000). Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ*, 320(7247), 1468–1468. doi:10.1136/bmj.320.7247.1468
- Buraczynska, M., Ksiazek, P., Drop, A., Zaluska, W., Spasiewicz, D., & Ksiazek, A. (2006). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(4), 979–983. doi:10.1093/ndt/gfk012
- Buraczynska, M., Ksiazek, P., Zaluska, W., Spasiewicz, D., Nowicka, T., & Ksiazek, A. (2002). Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in end-stage renal disease. *Nephron*, 92(1), 51–55.
- Chassagne, C., Beatty, B. G., & Meloche, S. (1995). Assignment of the human angiotensin II type 2 receptor gene (AGTR2) to chromosome Xq22-q23 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, 25(2), 601–603.
- Coll, E., Campos, B., González-Núñez, D., Botey, A., & Poch, E. (2003). Association between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 and progression of chronic renal insufficiency. *Journal of nephrology*, 16(3), 357–364.
- Delgado-Rodriguez, M. (2001). Glossary on meta-analysis. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 55(8), 534–536. doi:10.1136/jech.55.8.534
- Ding, W., Wang, F., Fang, Q., Zhang, M., Chen, J., & Gu, Y. (2012). Association between two genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 39(2), 1293–1303. doi:10.1007/s11033-011-0862-7
- Egger, M., & Smith, G. D. (1997). Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ: British Medical Journal*, 315(7119), 1371–1374.
- Egger, M., & Smith, G. D. (1998). Bias in location and selection of studies. *BMJ: British Medical Journal*, 316(7124), 61–66.
- Elshamaa, M. F., Sabry, S. M., Bazaraa, H. M., Koura, H. M., Elghoroury, E. A., Kantoush, N. A., ... Abd-El Haleem, D. A. (2011). Genetic polymorphism of ACE and the angiotensin II type1 receptor genes in children with chronic kidney disease. *Journal of Inflammation*, 8(1), 1–10.

- Filler, G., Yang, F., Martin, A., Stolpe, J., Neumayer, H. H., & Hocher, B. (2001). Renin angiotensin system gene polymorphisms in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*, 5(3), 166–173.
- Frimat, L., Philippe, C., Maghakian, M. N., Jonveaux, P., Hurault de Ligny, B., Guillemin, F., & Kessler, M. (2000). Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS--a study of 274 Men. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(11), 2062–2067.
- Gelehrter, T. D., Collins, F. S., & Ginsburg, D. (n.d.). ΑΡΧΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (pp. 52–55). ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης.
- Gemmill, R. M., & Drabkin, H. A. (1991). Report of the Second International Workshop on Human Chromosome 3 mapping. *Cytogenetics and cell genetics*, 57(4), 162–166.
- Greenbaum, L. A., & Mesrobian, H.-G. O. (2006). Vesicoureteral Reflux. *Pediatric Clinics of North America*, 53(3), 413–427. doi:10.1016/j.pcl.2006.02.010
- Gribouval, O., Gonzales, M., Neuhaus, T., Aziza, J., Bieth, E., Laurent, N., ... Gubler, M. C. (2005). Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nature genetics*, 37(9), 964–968. doi:10.1038/ng1623
- Gribouval, O., Morinière, V., Pawtowski, A., Arrondel, C., Sallinen, S.-L., Saloranta, C., ... Blesson, S. (2012). Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Human mutation*, 33(2), 316–326. doi:10.1002/humu.21661
- Gubler, M. C., & Antignac, C. (2010). Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney international*, 77(5), 400–406. doi:10.1038/ki.2009.423
- Gumprecht, J., Zychma, M. J., Grzeszczak, W., & Zukowska-Szczechowska, E. (2000). Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. End-Stage Renal Disease Study Group. *Kidney international*, 58(2), 513–519. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00197.x
- Gumprecht, Janusz, Zychma, M. J., Grzeszczak, W., & Zukowska-Szczechowska, E.

- (2000). Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney international*, 58(2), 513–519.
- Harper's, Martin, jr, D. ., Mayes, P. ., & Rodwell, V. . (1985). BIOXHMEIA (pp. 521–524). ΑΘΗΝΑ: Επιστημονικές εκδόσεις Γρ.Παριστιανός.
- Haszon, I., Friedman, A. L., Papp, F., Bereczki, C., Baji, S., Bodrogi, T., ... Túri, S. (2002). ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 17(12), 1027–1031. doi:10.1007/s00467-002-0968-1
- Hemingway, P., & Brereton, N. (n.d.). What is a systematic. Retrieved from <http://www.ihepsa.ir/files/Syst-review.pdf>
- Hiraoka, M., Taniguchi, T., Nakai, H., Kino, M., Okada, Y., Tanizawa, A., ... Mayumi, M. (2001). No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney international*, 59(4), 1244–1249. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590041244.x
- Hohenfellner, K., Hunley, T. E., Schloemer, C., Brenner, W., Yerkes, E., Zepp, F., ... Kon, V. (1999). Angiotensin type 2 receptor is important in the normal development of the ureter. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 13(3), 187–191.
- Hohenfellner, K., Hunley, T. E., Yerkes, E., Habermehl, P., Hohenfellner, R., & Kon, V. (1999). Angiotensin II, type 2 receptor in the development of vesico-ureteric reflux. *BJU international*, 83(3), 318–322.
- Hsu, C. C.-C., Bray, M. S., Kao, W. H. L., Pankow, J. S., Boerwinkle, E., & Coresh, J. (2006). Genetic variation of the renin-angiotensin system and chronic kidney disease progression in black individuals in the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 17(2), 504–512. doi:10.1681/ASN.2005050468
- Huang, H.-D., Lin, F.-J., Li, X.-J., Wang, L.-R., & Jiang, G.-R. (2010). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese patients with end-stage renal disease secondary to IgA nephropathy. *Chinese medical journal*, 123(22), 3238–3242.
- Karlson, P. (1984). BIOXHMEIA (pp. 386–388). Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
- Katsuya, T., & Morishita, R. (2013). Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type

- 2 receptors. *Current pharmaceutical design*, 19(17), 2996–3001.
- Kavvoura, F. K., & Ioannidis, J. P. A. (2007). Methods for meta-analysis in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls. *Human Genetics*, 123(1), 1–14. doi:10.1007/s00439-007-0445-9
- Khan, K. S., Kunz, R., Kleijnen, J., & Antes, G. (2003). Five steps to conducting a systematic review. *JRSM*, 96(3), 118–121.
- Lau, Y.-K., Woo, K.-T., Choong, H.-L., Zhao, Y., Tan, H.-B., Chong, S. M.-C. F., ... Wong, K.-S. (2004). Renin-angiotensin system gene polymorphisms: its impact on IgAN and its progression to end-stage renal failure among Chinese in Singapore. *Nephron. Physiology*, 97(1), p1–8. doi:10.1159/000077596
- Lee, K.-B., & Kim, U. K. (2003). Angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: effect on hypertension and ESRD. *Yonsei medical journal*, 44(4), 641–647.
- Li, Y., Li, X., Jia, N., Guo, S., Chu, S., & Niu, W. (2013). Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 14(1), 82–90. doi:10.1177/1470320312450599
- Liu, K.-P., Lin, C.-Y., Chen, H.-J., Wei, C.-F., & Lee-Chen, G.-J. (2004). Renin-angiotensin system polymorphisms in Taiwanese primary vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 19(6), 594–601. doi:10.1007/s00467-003-1379-7
- Losito, A., Kalidas, K., Santoni, S., Ceccarelli, L., & Jeffery, S. (2002). Polymorphism of renin-angiotensin system genes in dialysis patients--association with cerebrovascular disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17(12), 2184–2188.
- Maruyama, K., Yoshida, M., Nishio, H., Shirakawa, T., Kawamura, T., Tanaka, R., ... Yoshikawa, N. (2001). Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 16(4), 350–355.
- Minelli, C., Thompson, J. R., Abrams, K. R., Thakkinstian, A., & Attia, J. (2005). The choice of a genetic model in the meta-analysis of molecular association studies.

- International Journal of Epidemiology*, 34(6), 1319–1328. doi:10.1093/ije/dyi169
- Netter, F. H., & M. Andrew. (2006). Παθολογία βασικές αρχές (Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης., pp. 862–869).
- Niu, W., & Qi, Y. (2010). Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 33(11), 1137–1143. doi:10.1038/hr.2010.156
- Normand, S.-L. T. (1999). Tutorial in biostatistics meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in medicine*, 18(3), 321–359.
- Papp, F., Friedman, A. L., Bereczki, C., Haszon, I., Kiss, E., Endreffy, E., & Túri, S. (2003). Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 18(2), 150–154. doi:10.1007/s00467-002-1032-x
- Pei, Y., Scholey, J., Thai, K., Suzuki, M., & Cattran, D. (1997). Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *The Journal of clinical investigation*, 100(4), 814–820. doi:10.1172/JCI119596
- Peruzzi, L., Lombardo, F., Amore, A., Merlini, E., Restagno, G., Silvestro, L., ... Coppo, R. (2005). Low renin-angiotensin system activity gene polymorphism and dysplasia associated with posterior urethral valves. *The Journal of urology*, 174(2), 713–717. doi:10.1097/01.ju.0000164739.13408.e2
- Rigoli, L., Chimenz, R., Di Bella, C., Cavallaro, E., Caruso, R., Briuglia, S., ... Salpietro, C. D. (2004). Angiotensin-converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene genotype distributions in Italian children with congenital uropathies. *Pediatric research*, 56(6), 988–993. doi:10.1203/01.PDR.0000145252.89427.9E
- Rodriguez, G. (n.d.). Stata Tutorial. Retrieved from <http://data.princeton.edu/stata/>
- STERNE, J. A. C., BRADBURN, M. J., & EGGER, M. (n.d.). Meta-analysis in Stata. Retrieved from <http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/systreviews/pdfs/chapter18.pdf>
- Su, S.-L., Lu, K.-C., Lin, Y.-F., Hsu, Y.-J., Lee, P.-Y., Yang, H.-Y., & Kao, S.-Y. (2012). Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of*

- the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 13(1), 148–154.
doi:10.1177/1470320311430989
- Szumilas, M. (2010). Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 227–229.
- Tabel, Y., Berdeli, A., Mir, S., Serdaroğlu, E., & Yilmaz, E. (2005). Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in children with nephrotic syndrome. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 6(3), 138–144. doi:10.3317/jraas.2005.020
- Trikalinos, T. A., Salanti, G., Khoury, M. J., & Ioannidis, J. P. A. (2006). Impact of Violations and Deviations in Hardy-Weinberg Equilibrium on Postulated Gene-Disease Associations. *American Journal of Epidemiology*, 163(4), 300–309.
doi:10.1093/aje/kwj046
- Trikalinos, T. A., Salanti, G., Zintzaras, E., & Ioannidis, J. P. A. (2008). Meta-Analysis Methods. In *Advances in Genetics* (Vol. 60, pp. 311–334). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065266007004130>
- Vervoort, V. S., Beachem, M. A., Edwards, P. S., Ladd, S., Miller, K. E., De Mollerat, X., ... Srivastava, A. K. (2002). AGTR2 mutations in X-linked mental retardation. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5577), 2401–2403. doi:10.1126/science.1072191
- Wang, W. Y., Zee, R. Y., & Morris, B. J. (1997). Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clinical genetics*, 51(1), 31–34.
- Wolf, G. (2002). Angiotensin II and tubular development. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17 Suppl 9, 48–51.
- Womack, C., Roger, S., Lavin, M., Egger, M., & Smith, G. D. (1997). Disclosure of clinical audit records in law: risks and possible defences. *BMJ: British Medical Journal*, 315(7119), 1369–1370.
- Xu, M., Sham, P., Ye, Z., Lindpaintner, K., & He, L. (2010). A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis*, 213(1), 191–199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.046

- Yamada, T., Horiuchi, M., & Dzau, V. J. (1996). Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(1), 156–160.
- Yoneda, A., Cascio, S., Green, A., Barton, D., & Puri, P. (2002). Angiotensin II type 2 receptor gene is not responsible for familial vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*, 168(3), 1138–1141. doi:10.1097/01.ju.0000024780.68384.29
- Zhou, T.-B., Yin, S.-S., & Liang, R. (2012). A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease risk in IgA nephropathy patients. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. doi:10.1177/1470320312459978
- Zhou, T.-B., Yin, S.-S., & Qin, Y.-H. (2012). Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. doi:10.1177/1470320312460898
- Zhou, T.-B., Yin, S.-S., & Qin, Y.-H. (2013). Association of angiotensinogen M235T gene polymorphism with end-stage renal disease risk: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 40(2), 765–772. doi:10.1007/s11033-012-2114-x
- Zsom, M., Fülöp, T., Zsom, L., Baráth, A., Maróti, Z., & Endreffy, E. (2011). Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 15(4), 501–508. doi:10.1111/j.1542-4758.2011.00593.x
- Αγγελοπούλου, Κ. Μαρί. (1997). ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ (Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ., pp. 678–687). ΑΘΗΝΑ.
- Διαμαντής, Ε. ., Σίσκος, Π. ., & Παπαναστασίου-Διαμαντή, Α. (1987). Μαθήματα Κλινικής Βιοχημείας (pp. 217–218,286–301). ΑΘΗΝΑ: Εκδόσεις Λύχνος.
- Ροδάκης, Γεώργιος Κ. (2001). Εισαγωγή στην Εξελικτική Βιολογία (pp. 242–244). ΑΘΗΝΑ: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
- ΣΑΚΚΑ, ΙΩΑΝΝΟΥ. (1993). Διαγνωστική κ Θεραπευτική Ουρολογία-Νεφρολογία (Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ.Παρισιανός., pp. 839–865). ΑΘΗΝΑ.
- Χανιώτης, Φραγκίσκος Ι, & Χανιώτης, Δημήτριος Ι. (1992). ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ (Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας., pp. 535–5

6 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΑΠΟΡΡΙΦΘΕΙΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Πολυμορφισμός A1166C AGTR1 και CKD η ESRD				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	22903660	2012	Canada	review
2	22876375	2012	Seattle	Other disease genes
3	22479508	2012	Taiwan	mice
4	22328542	2012	Japan	rats
5	22302208	2012	Spain	rats
6	22252391	2012	Japan	mice
7	22244726	2012	France	review
8	22228401	2012	Germany	review
9	22173253	2011	Singapore	ACE gene
10	22056374	2011	Taiwan	Cell culture
11	21903317	2011	Germany	Other gene polymorphism
12	21881310	2011	Japan	review
13	21659766	2011	China	review
14	21640098	2011	Netherlands	Biochemical data
15	21629994	2011	Japan	review
16	21424374	2011	Japan	Istological data
17	21423692	2011	Japan	rats
18	21332339	2011	Turkey	Other genes
19	21188549	2010	China	mouse
20	21030904	2010	Los Angeles	AGTR1 Abs
21	20966500	2010	Poland	review
22	20593491	2010	Hong Kong	Cell culture
23	20301501	2001	Seattle	Other genes
25	20301424	2002	Seattle	Other gene polymorphisms
26	20301386	2001	Seattle	Other gene
27	20191369	2010	Germany	Biochemical data
28	20142565	2010	USA	mice
29	19959718	2009	UK	Other gene polymorphisms
30	19954723	2009	Taiwan	
31	19781541	2009	Serbia	mRNA tissue data
32	19681973	2009	Germany	No controls
33	19520069	2009	India	No controls
34	19293592	2009	Japan	ACE gene polymorphism
35	19288324	2009	Turkey	No controls
36	19142023	2009	Korea	ACE gene polymorphism
37	19110485	2008	Rome	Other disease

38	19014923	2008	Spain	diabetes
39	20804105	2008	Serbia	Other gene
40	18927221	2008?	Japan	Cell culture
41	18551059	2008	Switzerland	transplant
42	18550651	2008	Italy	ACE gene polymorphism
43	18536822	2008	Singapore	ACE gene polymorphism
44	18446054	2008	Korea	Other gene
45	18402547	2008	China	rats
46	18049108	2007	Minneapolis	No controls
47	17988266	2007	Italy	IgA nephropathy
48	17969487	2007	Japan	ACE gene polymorphism
49	17921131	2007	Turkey	Other disease
50	17601378	2007	Singapore	ACE gene polymorphism
51	17596525	2007	USA	mice
52	17497182	2007	Netherlands	No data
53	17493931	2007	USA	cells
54	17229913	2007	Japan	mice
55	17162429	2006	Thailand	Meta-analysis-ACE gene polymorphism
56	16477235	2006	USA	No controls
57	16378772	2005	USA	review
58	16362156	2005	Japan	Other gene
59	16336578	2005	Italy	review
60	16312263	2005	Japan	ACE gene polymorphism
61	16105049	2005	USA	No controls
62	16037294	2005	Germany	Cell culture
63	15946912	2005	Germany	Diabetic nephropathy
64	15934435	2005	Brazil	Lupus nephropathy
65	15879175	2005	USA	Other disease gene
66	15677307	2005	Canada	Biochemical data
67	15648013	2005	Germany	No polymorphisms
68	15560676	2004	Sweden	cells
69	15500123	2004	Japan	review
70	15485400	2004	Denmark	Biochemical data
71	15353577	2004	Germany	No controls
72	15013293	2004	Turkey	Peak Panel- Reactive antibody Response
73	14569094	2003	Denmark	Diabetic nephropathy
74	14566465	2003	Germany	review

67	12898858	2002	Lublin	
68	12728975	2003	Taiwan	Diabetic nephropathy
69	12682618	2003	Italy	review
70	12675870	2003	China	Other genes
71	12661921	2002	Japan	rats
72	12621781	2002	Poland	
73	12476891	2002	Poland	Diabetic nephropathy
74	12410850	2002	USA	Means of therapy
75	12224046	2002	Australia	review
76	11967814	2000	California	rats
77	11865575	2001	Poland	
78	11566953	2001	Mexico	rats
79	11459212	2001	USA	review
80	11274226	2001	Japan	rats
81	11115074	2000	Germany	rats
82	10972533	2000	France	sheep
83	10339618	1999	USA	mice
84	10048500	1998	Italy	review
85	8989734	1996	USA	No genotypes

Πίνακας 6.1: μελέτες που δε συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 και CKD.

Πολυμορφισμός A1166C AGTR1 και IgA				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	22173253	2011	Singapore	ACE gene polymorphism
2	21974877	2011	Hong Kong	Cell culture
3	20966500	2010	Poland	Other disease
4	20685825	2010	Japan	Biochemical data
5	19443277	2009	Hong Kong	cells
6	19194560	2009	Korea	Other gene polymorphisms
7	19037561	2008	Malaysia	ACE gene polymorphism
8	18536822	2008	Singapore	Means of therapy
9	17995524	2007	Korea	review
10	17988266	2007	Italy	Other gene polymorphisms
11	17601378	2007	Singapore	ACE gene

				polymorphism
12	17390743	2007	Japan	Other disease genes
13	17162429	2006	Thailand	ACE gene polymorphism
14	16362156	2005	Japan	Other gene
15	16108768	2005	UK	Other disease
16	15930094	2005	Hong Kong	Cell culture
17	15500123	2004	Japan	review
18	15458433	2004	Hong Kong	Cell culture
19	15156527	2004	USA	Means of therapy
20	14684698	2003	Poland	ACE gene polymorphism
21	12911556	2003	Japan	Means of therapy
22	12885793	2003	Japan	Other genes
23	12787405	2003	Italy	Biochemical data
24	10511770	1999	Thailand	
25	9146976	1997	Germany	review
26	8821846	1996	USA	No controls

Πίνακας 6.2: μελέτες που δε συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό A1166C του γονιδίου AGTR1 και IgA.

Πολυμορφισμός AGTR1 ή AGTR2 και VUR				
A/A	PMID	YEAR	COUNTRY	REJECTION REASON
1	20149750	India	2010	Other disease
2	20032120	USA	2010	mice
3	19959718	UK	2010	Other gene polymorphism
4	19288324	Turkey	2009	No controls
5	17497182	Netherlands	2007	No data
6	16109085	Turkey	2005	Other disease
7	14764974	Korea	2004	
8	12746796	Italy	2003	review
9	11085999	USA	2000	mouse

Πίνακας 6.3: μελέτες που δε συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση για πολυμορφισμούς AGTR1 ή AGTR2 και VUR.

ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ A1166C ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ AGTR1 ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ, **ESRD**.

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Υπολογίζουμε το odds ratio

- generate oral=log((c1*a0)/(a1*c0))

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
oral=log(((0.5+c1)*(0.5+a0))/((0.5+a1)*(0.5+c0)))
if c1==0|a0==0|a1==0|c0==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdor=sqrt(1/a1+1/c1+1/a0+1/c0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
stdor=sqrt(1/(a1+0.5)+1/(c1+0.5)+1/(a0+0.5)+1/(c0+0.5))
if c1==0|a1==0|a0==0|c0==0

Μετά-ανάλυση

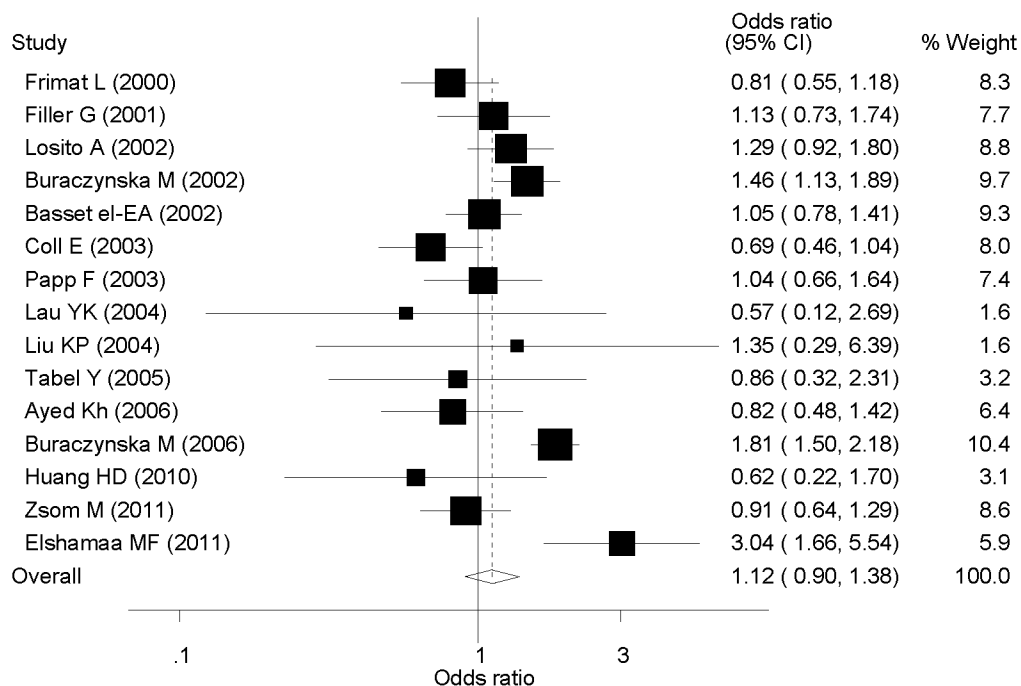
- metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)

study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Frimat L (2000)	0.806	0.553	1.175	8.31
Filler G (2001)	1.130	0.733	1.743	7.65
Losito A (2002)	1.287	0.921	1.799	8.80
Buraczynska M (2002)	1.460	1.129	1.887	9.69
Basset el-EA (2002)	1.048	0.781	1.407	9.27
Coll E (2003)	0.693	0.464	1.037	8.01
Papp F (2003)	1.040	0.659	1.642	7.39
Lau YK (2004)	0.574	0.122	2.693	1.60
Liu KP (2004)	1.352	0.286	6.394	1.58
Tabel Y (2005)	0.855	0.316	2.314	3.21
Ayed Kh (2006)	0.822	0.475	1.422	6.41
Buraczynska M (2006)	1.812	1.505	2.182	10.40
Huang HD (2010)	0.618	0.225	1.697	3.14
Zsom M (2011)	0.909	0.641	1.289	8.63
Elshamaa MF (2011)	3.036	1.663	5.540	5.89
D+L pooled OR	1.117	0.904	1.379	100.00

Heterogeneity chi-squared = 49.65 (d.f. = 14) p = 0.000
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 71.8%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1023

Test of OR=1 : z= 1.03 p = 0.305

Πίνακας 6.4: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meta για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.



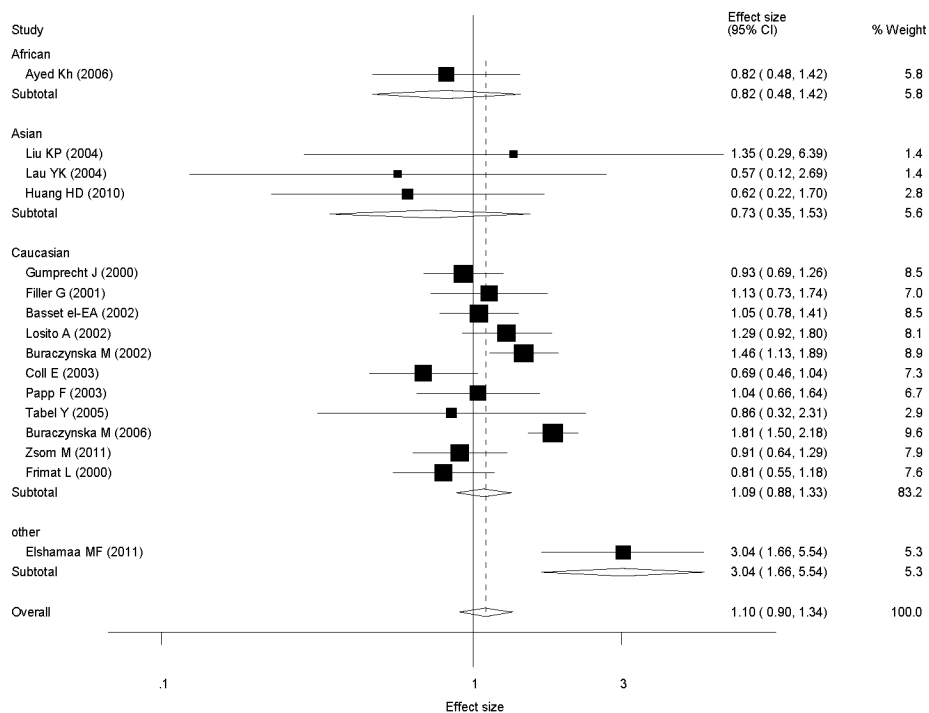
Εικόνα 6.1: Το forest plot για την μετά-ανάλυση των αλληλομόρφων C versus A, ESRD.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight	
African					
Ayed Kh (2006)	0.822	0.475	1.422	5.83	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.822	0.475	1.422	5.83	
Asian					
Liu KP (2004)	1.352	0.286	6.394	1.40	
Lau YK (2004)	0.574	0.122	2.693	1.42	
Huang HD (2010)	0.618	0.225	1.697	2.81	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.727	0.346	1.527	5.63	
Caucasian					
Gumprecht J (2000)	0.933	0.693	1.257	8.51	
Filler G (2001)	1.130	0.733	1.743	7.00	
Basset el-EA (2002)	1.048	0.781	1.407	8.54	
Losito A (2002)	1.287	0.921	1.799	8.09	
Buraczynska M (2002)	1.460	1.129	1.887	8.94	
Coll E (2003)	0.693	0.464	1.037	7.34	
Papp F (2003)	1.040	0.659	1.642	6.75	
Tabel Y (2005)	0.855	0.316	2.314	2.87	
Buraczynska M (2006)	1.812	1.505	2.182	9.63	
Zsom M (2011)	0.909	0.641	1.289	7.93	
Frimat L (2000)	0.806	0.553	1.175	7.62	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.085	0.885	1.331	83.21	
other					
Elshamaa MF (2011)	3.036	1.663	5.540	5.33	
Sub-total					
D+L pooled ES	3.036	1.663	5.540	5.33	
Overall					
D+L pooled ES	1.101	0.903	1.342	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
African	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Asian	0.80	2	0.670	0.0%	0.0000
Caucasian	39.57	10	0.000	74.7%	0.0823
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	53.06	15	0.000	71.7%	0.0968
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	12.69	3	0.005		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
African	z= 0.70	p = 0.484			
Asian	z= 0.84	p = 0.399			
Caucasian	z= 0.79	p = 0.432			
other	z= 3.62	p = 0.000			
Overall	z= 0.95	p = 0.341			

Πίνακας 6.5: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.



Εικόνα6.2: Το forest plot για την μετά-ανάλυση κατά φυλή για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noll το άθροισμα των aa, ac των υγιών και των ασθενών.

- generate odcc=log((cc1*noll0)/(cc0*noll1))

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace

$$odcc = \log\left(\frac{(0.5+cc1)*(0.5+noll0)}{(0.5+cc0)*(0.5+noll1)}\right)$$
 if cc1==0|noll0==0|cc0==0|noll1==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdcc=sqrt(1/cc1+1/noll1+1/cc0+1/noll0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace

$$\text{stdcc} = \sqrt{1/(\text{cc1}+0.5)+1/(\text{noll1}+0.5)+1/(\text{cc0}+0.5)+1/(\text{noll0}+0.5)}$$
if cc1==0|noll0==0|cc0==0|noll1==0

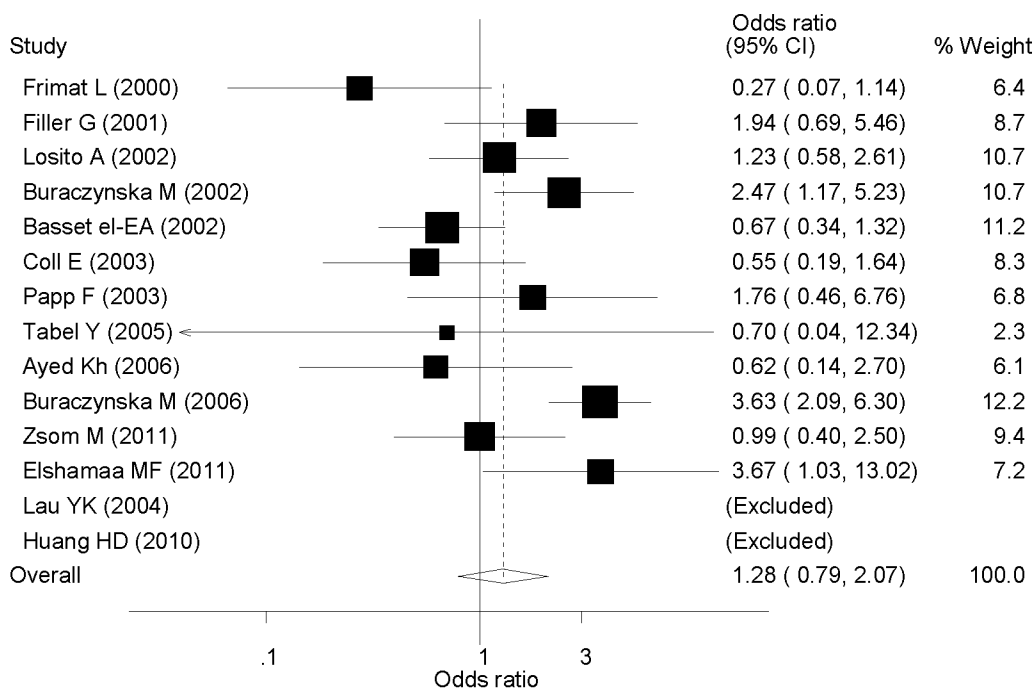
Μετά-ανάλυση

- metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Frimat L (2000)	0.275	0.066	1.138	6.38
Filler G (2001)	1.936	0.687	5.457	8.65
Losito A (2002)	1.230	0.580	2.610	10.69
Buraczynska M (2002)	2.471	1.168	5.228	10.71
Basset el-EA (2002)	0.667	0.337	1.319	11.21
Coll E (2003)	0.551	0.185	1.639	8.29
Papp F (2003)	1.758	0.457	6.757	6.77
Tabel Y (2005)	0.699	0.040	12.342	2.34
Ayed Kh (2006)	0.622	0.143	2.704	6.14
Buraczynska M (2006)	3.631	2.093	6.298	12.17
Zsom M (2011)	0.995	0.395	2.503	9.44
Elshamaa MF (2011)	3.667	1.033	13.018	7.21
Lau YK (2004)	(Excluded)			
Huang HD (2010)	(Excluded)			
D+L pooled OR	1.283	0.794	2.074	100.00

Heterogeneity chi-squared = 30.64 (d.f. = 11) p = 0.001
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 64.1%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.4134
Test of OR=1 : z = 1.02 p = 0.308

Πίνακας 6.6: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metan για τους γονότυπους CC versus AA+AC, ESRD.



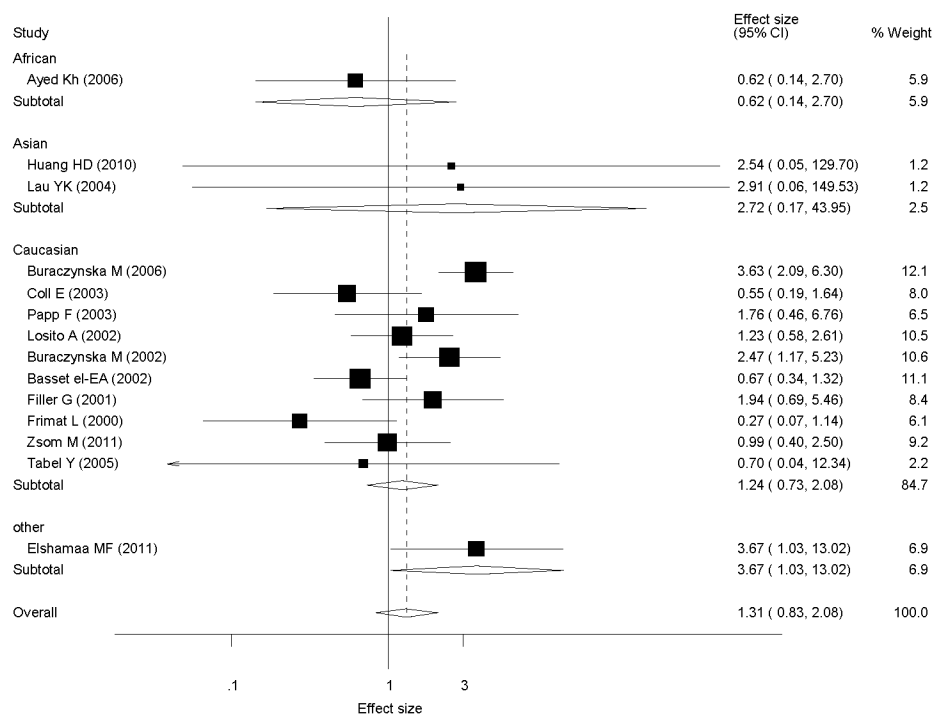
Εικόνα 6. 3: Το forest plot για την μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA + AC, ESRD.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
African					
Ayed Kh (2006)	0.622	0.143	2.704	5.85	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.622	0.143	2.704	5.85	
Asian					
Huang HD (2010)	2.537	0.050	129.697	1.24	
Lau YK (2004)	2.908	0.057	149.530	1.24	
Sub-total					
D+L pooled ES	2.716	0.168	43.951	2.48	
Caucasian					
Buraczynska M (2006)	3.631	2.093	6.298	12.15	
Coll E (2003)	0.551	0.185	1.639	8.03	
Papp F (2003)	1.758	0.457	6.757	6.48	
Losito A (2002)	1.230	0.580	2.610	10.54	
Buraczynska M (2002)	2.471	1.168	5.228	10.57	
Basset el-EA (2002)	0.667	0.337	1.319	11.10	
Filler G (2001)	1.936	0.687	5.457	8.40	
Frimat L (2000)	0.275	0.066	1.138	6.09	
Zsom M (2011)	0.995	0.395	2.503	9.22	
Tabel Y (2005)	0.699	0.040	12.342	2.17	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.236	0.734	2.081	84.75	
other					
Elshamaa MF (2011)	3.667	1.033	13.018	6.92	
Sub-total					
D+L pooled ES	3.667	1.033	13.018	6.92	
Overall					
D+L pooled ES	1.314	0.831	2.077	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
African	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Asian	0.00	1	0.962	0.0%	0.0000
Caucasian	27.32	9	0.001	67.1%	0.4267
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	30.80	13	0.004	57.8%	0.3704
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	3.48	3	0.323		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
African	z= 0.63	p = 0.526			
Asian	z= 0.70	p = 0.482			
Caucasian	z= 0.80	p = 0.425			
other	z= 2.01	p = 0.044			
Overall	z= 1.17	p = 0.242			

Πίνακας 6.7: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φυλής των γονοτύπων CC versus AA + AC, ESRD.



Εικόνα 6.4: Το forest plot για την μετα-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους CC versus AA + AC , ESRD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noss το άθροισμα των cc, ac των ασθενών και των υγιών.

- generate odaa=log((noss1*aa0)/(noss0*aa1))
-

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace odaa=log(((0.5+noss1)*(0.5+aa0))/((0.5+noss0)*(0.5+aa1))) if
noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdaa=sqrt(1/aa1+1/noss1+1/aa0+1/noss0)
-

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace stdaa=sqrt(1/(aa1+0.5)+1/(noss1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/(noss0+0.5)) if
noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0

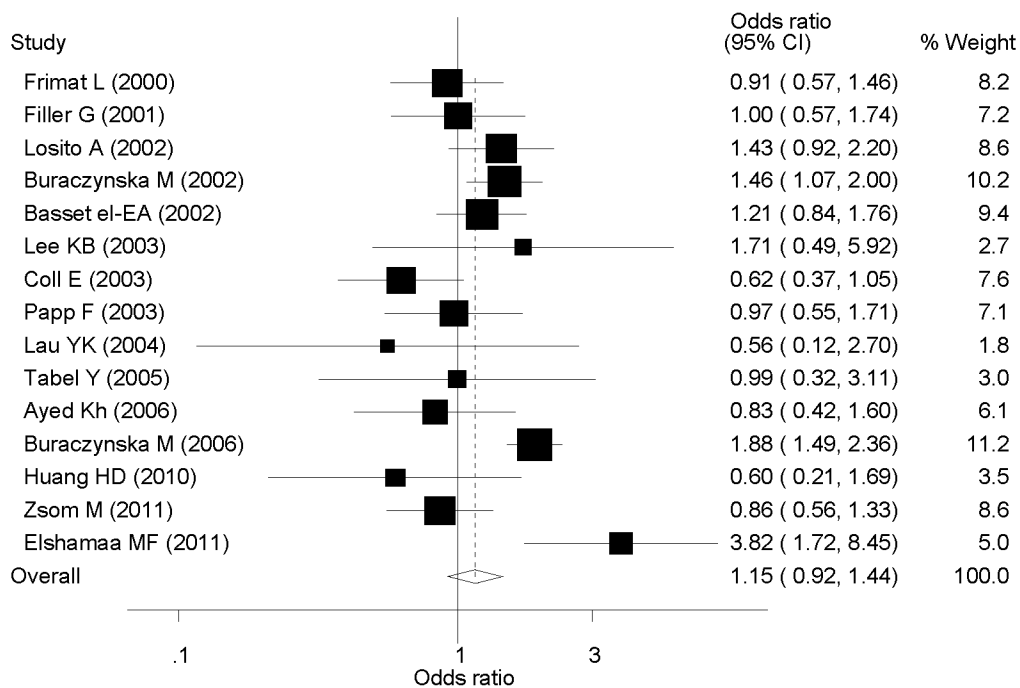
Μετά-ανάλυση

- metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Frimat L (2000)	0.914	0.573	1.458	8.22
Filler G (2001)	1.000	0.574	1.741	7.21
Losito A (2002)	1.426	0.924	2.201	8.63
Buraczynska M (2002)	1.465	1.072	2.003	10.16
Basset el-EA (2002)	1.212	0.836	1.758	9.41
Lee KB (2003)	1.709	0.494	5.918	2.66
Coil E (2003)	0.625	0.372	1.050	7.61
Papp F (2003)	0.966	0.547	1.705	7.05
Lau YK (2004)	0.560	0.116	2.704	1.80
Tabel Y (2005)	0.991	0.316	3.106	3.02
Ayed Kh (2006)	0.825	0.425	1.603	6.08
Buraczynska M (2006)	1.875	1.493	2.356	11.15
Huang HD (2010)	0.595	0.210	1.691	3.46
Zsom M (2011)	0.861	0.556	1.335	8.58
Elshamaa MF (2011)	3.818	1.724	8.455	4.97
D-L pooled OR	1.150	0.915	1.444	100.00

Heterogeneity chi-squared = 38.42 (d.f. = 14) p = 0.000
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 63.6%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1078
Test of OR=1 : z= 1.20 p = 0.230

Πίνακας 6.8: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metan για τους γονότυπους AA versus CC+AC, ESRD.



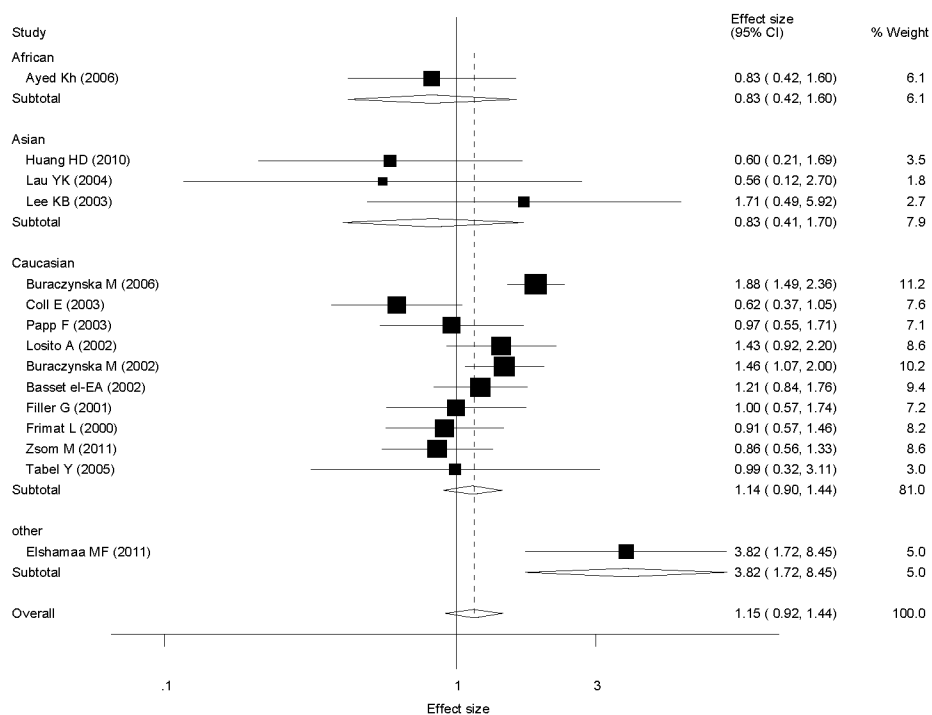
Εικόνα6. 5: Το forest plot για την μετά-ανάλυση των γονοτύπων AA versus AC + CC,ESRD.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
African					
Ayed Kh (2006)	0.825	0.425	1.603	6.08	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.825	0.425	1.603	6.08	
Asian					
Huang HD (2010)	0.595	0.210	1.691	3.46	
Lau YK (2004)	0.560	0.116	2.704	1.80	
Lee KB (2003)	1.709	0.494	5.918	2.66	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.832	0.408	1.697	7.91	
Caucasian					
Buraczynska M (2006)	1.875	1.493	2.356	11.15	
Coll E (2003)	0.625	0.372	1.050	7.61	
Papp F (2003)	0.966	0.547	1.705	7.05	
Losito A (2002)	1.426	0.924	2.201	8.63	
Buraczynska M (2002)	1.465	1.072	2.003	10.16	
Basset e1-EA (2002)	1.212	0.836	1.758	9.41	
Filler G (2001)	1.000	0.574	1.741	7.21	
Frimat L (2000)	0.914	0.573	1.458	8.22	
Zsom M (2011)	0.861	0.556	1.335	8.58	
Tabel Y (2005)	0.991	0.316	3.106	3.02	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.138	0.900	1.438	81.04	
other					
Elshamaa MF (2011)	3.818	1.724	8.455	4.97	
Sub-total					
D+L pooled ES	3.818	1.724	8.455	4.97	
Overall					
D+L pooled ES	1.150	0.915	1.444	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
African	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Asian	1.93	2	0.381	0.0%	0.0000
Caucasian	26.14	9	0.002	65.6%	0.0851
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	38.42	14	0.000	63.6%	0.1078
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	10.36	3	0.016		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
African	Z= 0.57	p = 0.571			
Asian	Z= 0.51	p = 0.613			
Caucasian	Z= 1.08	p = 0.279			
other	Z= 3.30	p = 0.001			
Overall	Z= 1.20	p = 0.230			

Πίνακας 6.9: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής meta κατά φυλή για τους γονότυπους AA versus AC + CC, ESRD.



Εικόνα 6.6: Το forest plot για τη μετα-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους AA versus AC + CC, ESRD.

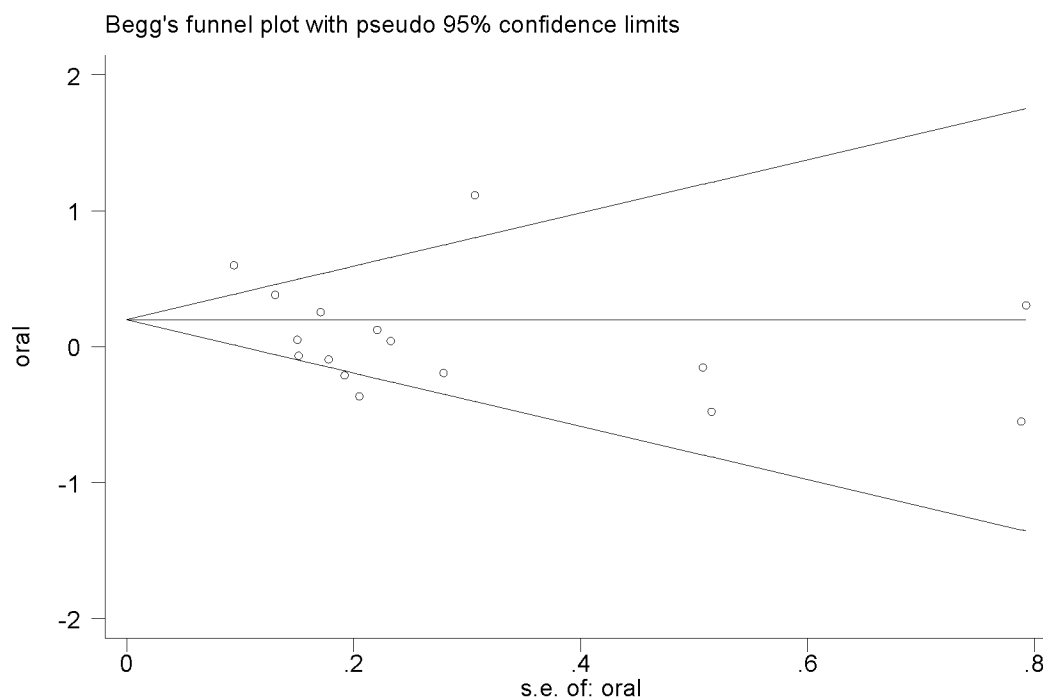
ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ για ESRD

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

- **metabias oral stdor, gr(b)**

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-8
Std. Dev. of Score =	22.21
Number of Studies =	16
z =	-0.36
Pr > z =	0.719
z =	0.32 (continuity corrected)
Pr > z =	0.753 (continuity corrected)

Πίνακας 6.10: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.

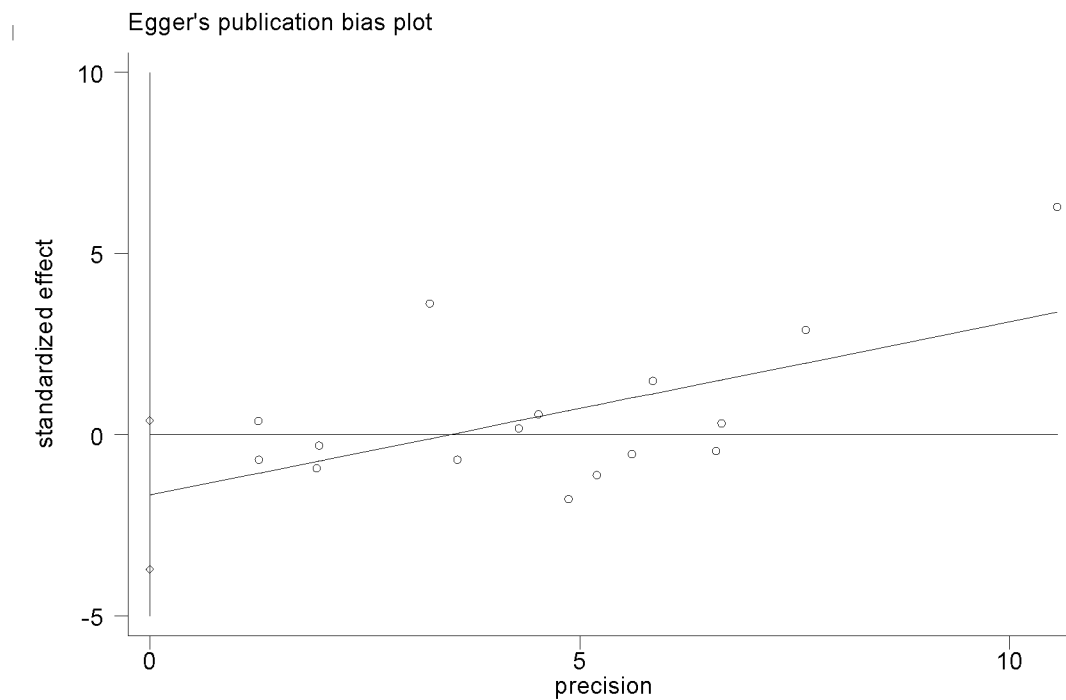


Εικόνα 6.7: Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.

- metabias oral stdor, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.4771896	.1810938	2.64	0.020	.088782	.8655972
bias	-1.668308	.957365	-1.74	0.103	-3.721651	.385036

Πίνακας 6.11: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A,ESRD.



Εικόνα6. 8: Το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.

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

Meta-analysis regression		No of studies = 16		tauA2 method = reml		tauA2 estimate = .0862	
Successive values of tauA2 differ by less than 10 ⁻⁴ :convergence achieved							
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
stdor	-.7140635	.7370972	-0.97	0.333	-2.158747	.7306204	
_cons	.2530346	.1869473	1.35	0.176	-.1133755	.6194446	

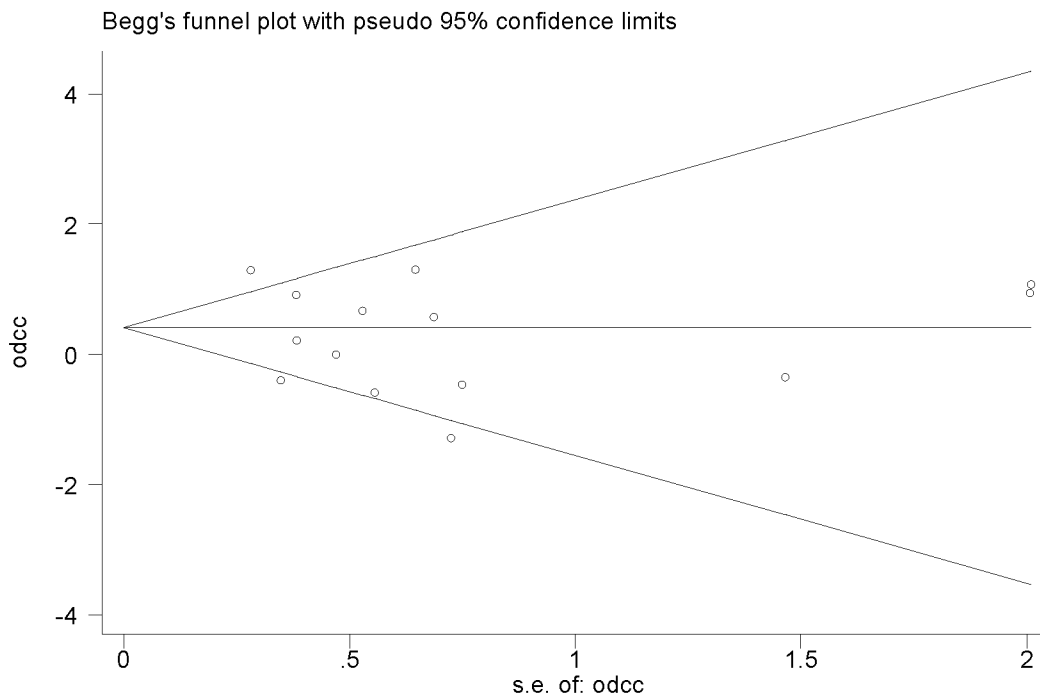
Πίνακας 6.12: Τα αποτελέσματα με τον έλεγχο της μεταπαλινδρόμησης για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- `metabias odcc stdcc, gr(b)`

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-3
Std. Dev. of Score =	18.27
Number of Studies =	14
z =	-0.16
Pr > z =	0.870
z =	0.11 (continuity corrected)
Pr > z =	0.913 (continuity corrected)

Πίνακας 6.13: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus. AA+AC, ESRD.

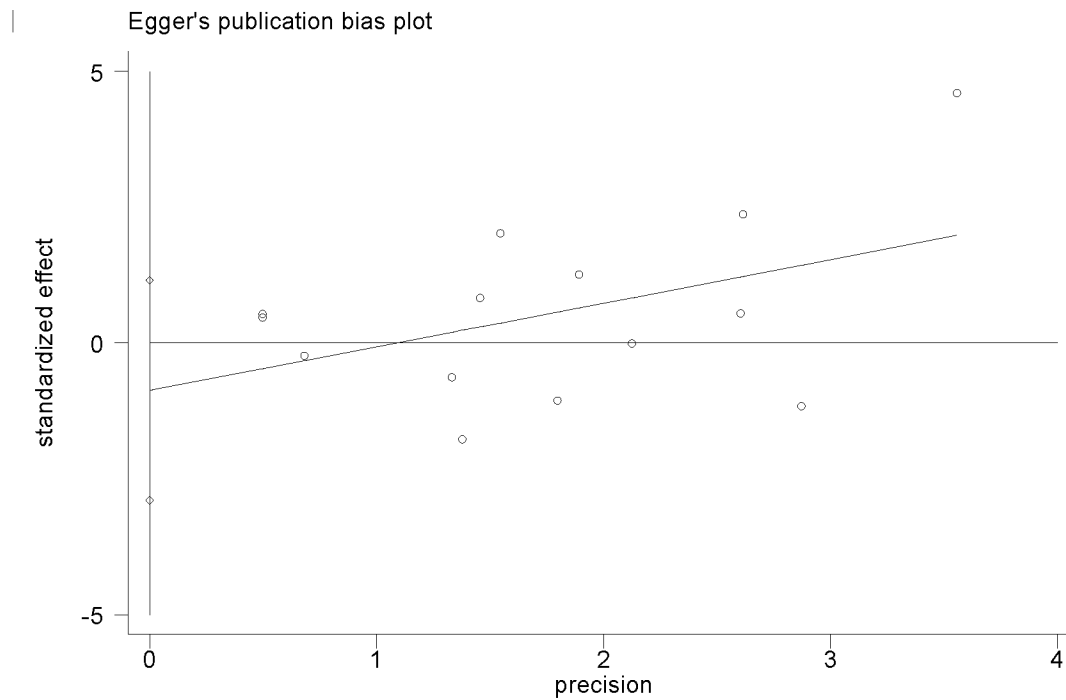


Εικόνα 6.9: Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus AA+AC, ESRD.

- metabias odcc stdcc, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.8012126	.4687097	1.71	0.113	-.2200182	1.822443
bias	-.8753386	.9291556	-0.94	0.365	-2.899795	1.149117

Πίνακας 6.14: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC, ESRD.



Εικόνα 6.10: Το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC, ESRD.

- metareg odcc stdcc, level(95) wsse(stdcc)

```

Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .41623077
Iteration 3: tau^2 = .36613778
Iteration 4: tau^2 = .36801497

```

Meta-analysis regression

No of studies = 14
tau^2 method = reml
tau^2 estimate = .3679

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stdcc	-.3057925	.7504435	-0.41	0.684	-1.776635 1.16505
_cons	.4399873	.4705809	0.93	0.350	-.4823344 1.362309

Πίνακας 6.15: Τα αποτελέσματα με τον έλεγχο της μεταπαλινδρόμησης για τους γονότυπους CC versus AA+AC, ESRD.

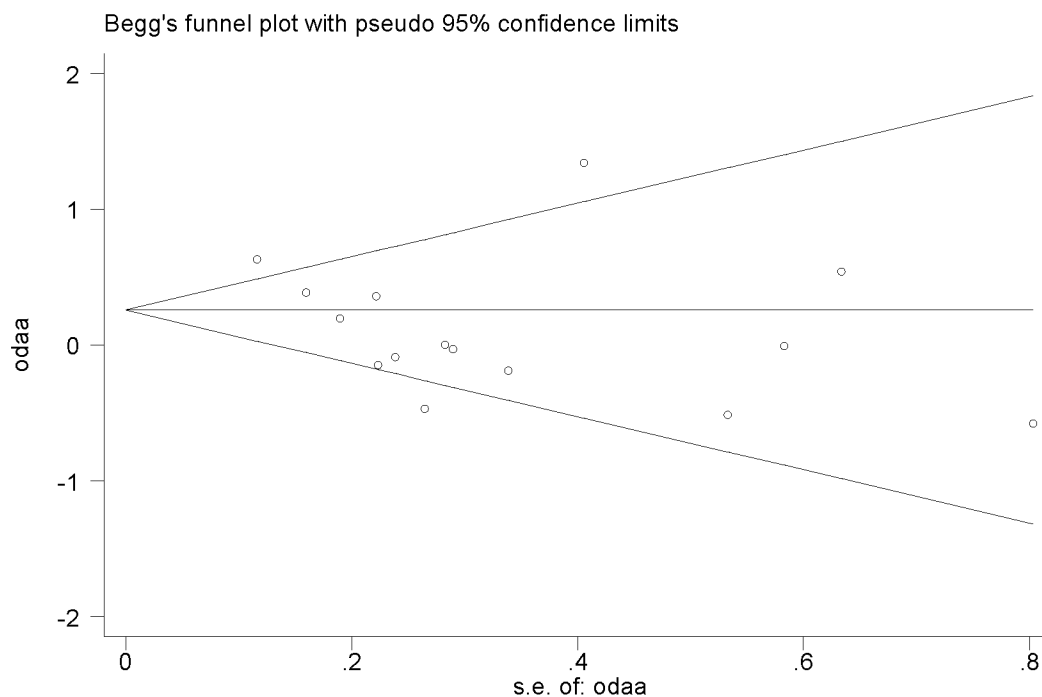
Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias odaa stdaa, gr(b)

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-17
Std. Dev. of Score =	20.21
Number of Studies =	15
Z =	-0.84
Pr > z =	0.400
Z =	0.79 (continuity corrected)
Pr > z =	0.428 (continuity corrected)

Πίνακας 6.16 : Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC+AC versus AA,ESRD.



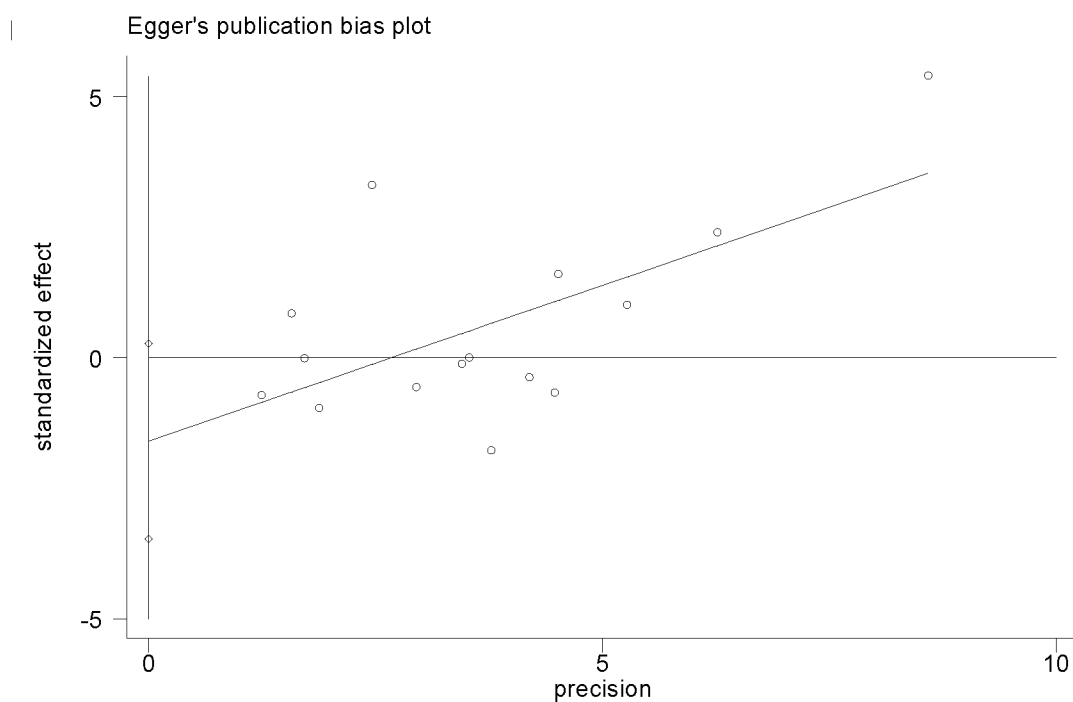
Εικόνα 6.11: Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC+AC versus AA,ESRD.

Έλεγχος με την μέθοδο του Egger

- metabias odae stdaa, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.5974844	.2073556	2.88	0.013	-.1495198	1.045449
bias	-1.604223	.8679164	-1.85	0.087	-3.479242	.2707966

Πίνακας 6.17: Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο του Egger για τους γονότυπους CC+AC versus AA, ESRD.



Εικόνα 6.12: Το forest plot από τη μέθοδο του Egger για τους γονότυπους CC+AC versus AA, ESRD.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

- `metareg odae stdaa, level(95) wsse(stdss)`

Meta-analysis regression		No of studies = 15				
		tau^2 method		rem1		
		tau^2 estimate =		.0931		
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdaa	-.7490384	.7977858	-0.94	0.348	-2.31267	.814593
_cons	.345395	.2426129	1.42	0.155	-.1301176	.8209077

Πίνακας 6.18: Τα αποτελέσματα με τον έλεγχο της μετά-παλινδρόμησης για τους γονότυπους CC+AC versus AA.

ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

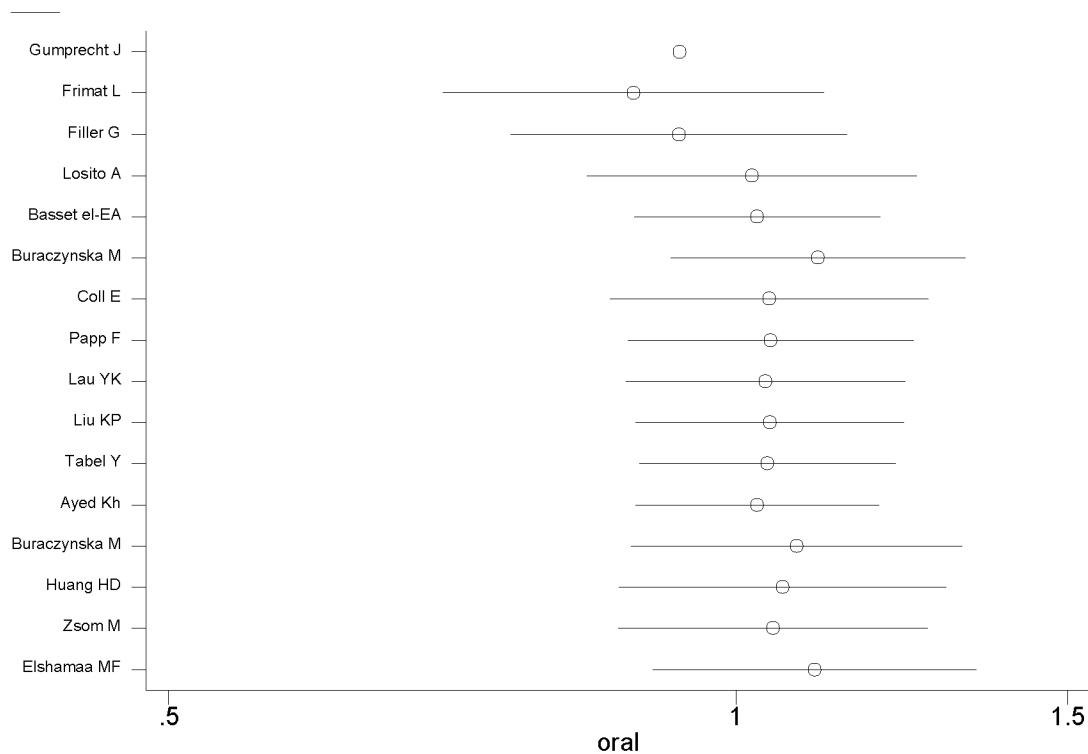
Για τα αλληλόμορφα C versus A

- `metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 16 studies (exponential form)					

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Gumprecht J	0.933	0.693	1.257	-0.455	0.649
Frimat L	0.882	0.699	1.114	-1.051	0.293
Filler G	0.933	0.759	1.146	-0.664	0.507
Basset e1-EA	0.969	0.819	1.147	-0.366	0.714
Buraczynska M	1.071	0.867	1.322	0.634	0.526
Losito A	1.106	0.923	1.324	1.089	0.276
Coll E	1.041	0.857	1.265	0.406	0.684
Papp F	1.044	0.876	1.243	0.478	0.633
Liu KP	1.048	0.886	1.240	0.550	0.583
Lau YK	1.042	0.884	1.228	0.492	0.623
Tabel Y	1.039	0.889	1.216	0.484	0.629
Buraczynska M	1.098	0.890	1.354	0.873	0.383
Ayed Kh	1.077	0.879	1.319	0.716	0.474
Huang HD	1.059	0.866	1.294	0.557	0.578
Zsom M	1.046	0.866	1.264	0.470	0.638
Elshamaa MF	1.101	0.903	1.342	0.952	0.341

Πίνακας 6.19: Τα αποτελέσματα από την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα C versus A,ESRD.



Εικόνα 6.13:Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου AGTR1, όπου oral το log(odds ratio),ESRD.

- metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 16

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.9333	0.649	0.6933	1.2565
Subsequent studies	1.1167	0.305	0.9044	1.3788
All Studies	1.1009	0.341	0.9033	1.3418

Test for the equality of the ESs (log-scale)

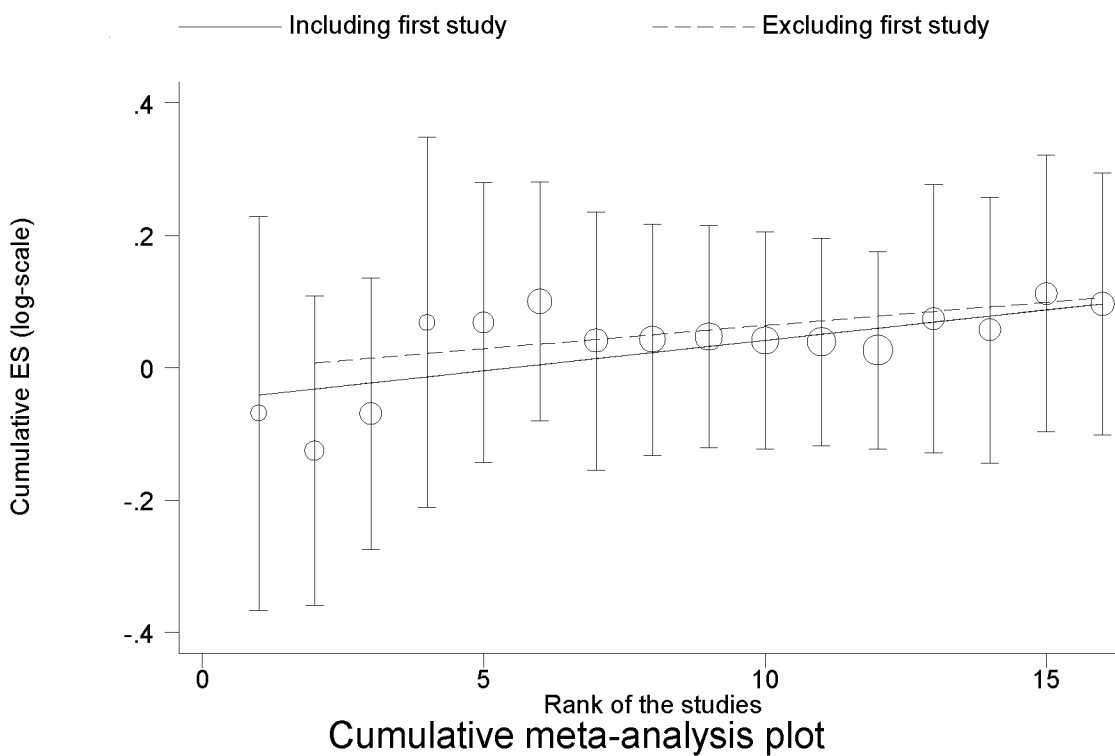
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = -0.964
P-value = 0.335

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.00919	0.00384	0.017	0.00166	0.01672	0.502
Excluding first study	0.00702	0.00479	0.143	-0.00237	0.01642	0.354

Πίνακας 6.20: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.



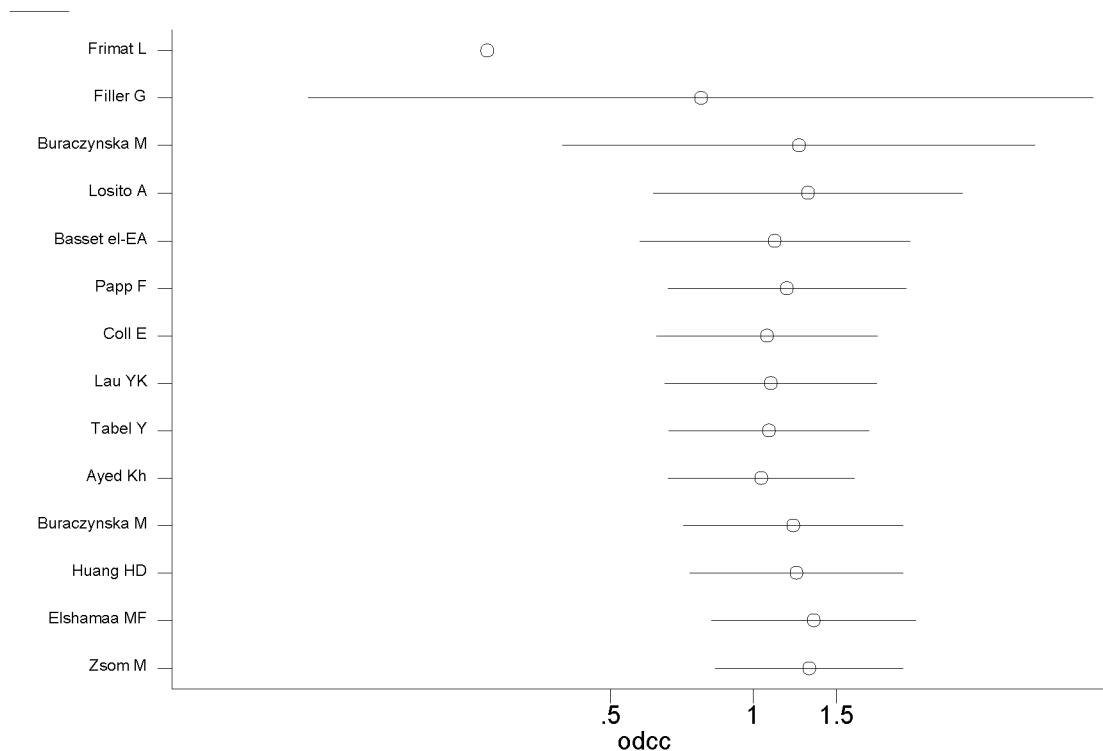
Εικόνα6. 14:Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metatrend για τα αλληλόμορφα του C versus A γονιδίου AGTR1,ESRD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- metacum odcc stdcc, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 14 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Frimat L	0.275	0.066	1.138	-1.781	0.075
Filler G	0.777	0.115	5.246	-0.259	0.796
Losito A	0.990	0.387	2.529	-0.022	0.983
Buraczynska M	1.308	0.616	2.780	0.699	0.485
Basset el-EA	1.113	0.576	2.152	0.319	0.750
Coll E	1.008	0.556	1.826	0.025	0.980
Papp F	1.072	0.626	1.834	0.252	0.801
Lau YK	1.092	0.652	1.830	0.335	0.737
Tabel Y	1.082	0.664	1.763	0.317	0.751
Ayed Kh	1.042	0.662	1.642	0.179	0.858
Buraczynska M	1.218	0.714	2.078	0.722	0.470
Huang HD	1.236	0.735	2.080	0.799	0.424
Zsom M	1.218	0.758	1.957	0.814	0.416
Elshamaa MF	1.314	0.831	2.077	1.169	0.242

Πίνακας 6.21: Τα αποτελέσματα από την εντολή metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC.

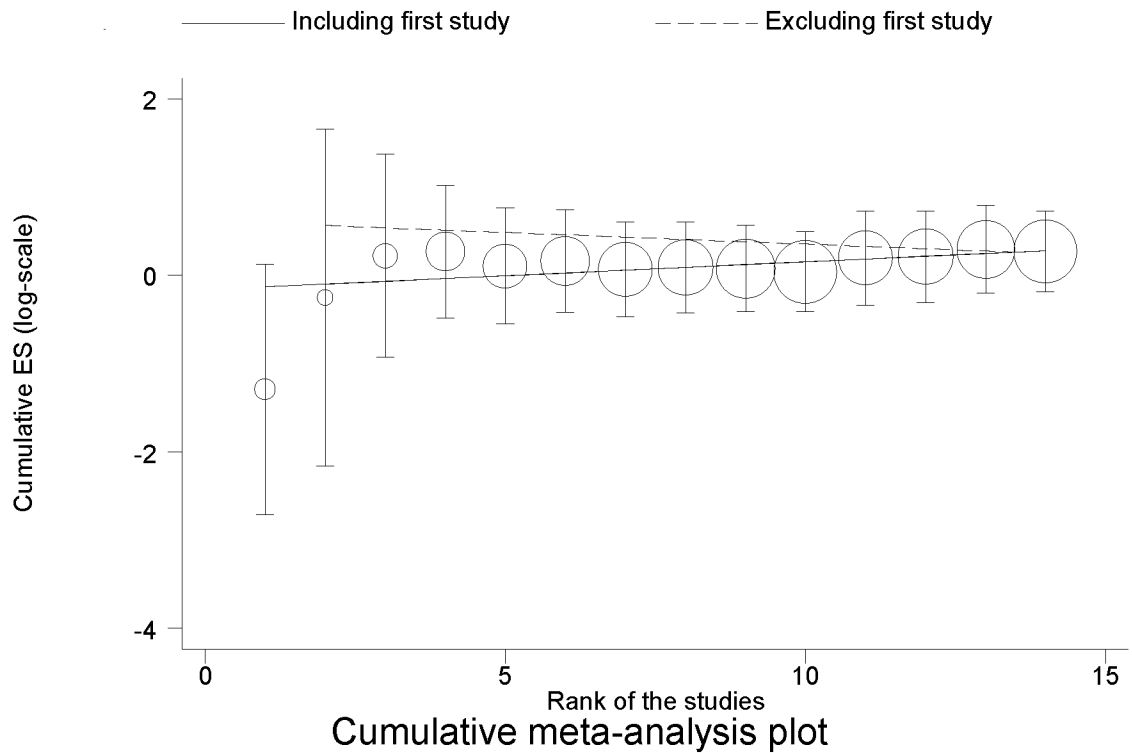


Εικόνα 6.15: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1, όπου odcc το log(odds ratio), ESRD.

- metatrend odcc stdcc

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis						
Number of studies: 14						
'First vs. Subsequent' method						
	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]			
First study	0.2747	0.075	0.0663	1.1385		
Subsequent studies	1.4623	0.089	0.9439	2.2654		
All studies	1.3141	0.242	0.8313	2.0774		
Test for the equality of the ESs (log-scale)						
H0: ES(first) = ES(subsequent)						
z-value = -2.203						
P-value = 0.028						
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test						
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.04597	0.01170	0.000	0.02303	0.06890 0.078	
Excluding first study	0.01452	0.00742	0.050	-0.00002	0.02906 -0.131	

Πίνακας 6.22: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1, όπου odcc το log(odds ratio), ESRD.



Εικόνα 6.16: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1,ESRD.

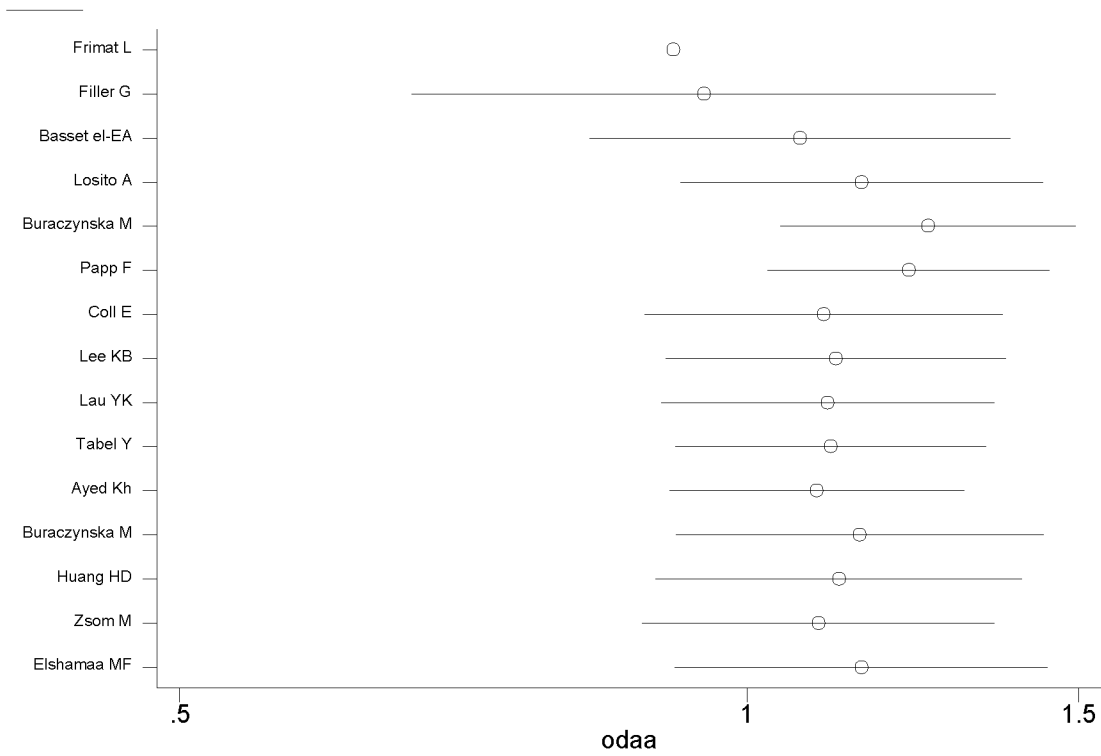
Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

- `metacum oada stdaa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5)`
`id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 15 studies (exponential form)

Trial	cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Frimat L	0.914	0.573	1.458	-0.378	0.705
Filler G	0.949	0.664	1.356	-0.289	0.772
Losito A	1.117	0.843	1.481	0.772	0.440
Basset el-EA	1.151	0.922	1.436	1.242	0.214
Buraczynska M	1.247	1.041	1.495	2.397	0.017
Papp F	1.219	1.026	1.448	2.249	0.025
coll E	1.098	0.882	1.367	0.839	0.401
Lee KB	1.115	0.905	1.373	1.024	0.306
Lau YK	1.104	0.900	1.354	0.951	0.341
Tabel Y	1.108	0.916	1.340	1.056	0.291
Buraczynska M	1.177	0.933	1.484	1.378	0.168
Ayed Kh	1.148	0.917	1.437	1.204	0.229
Huang HD	1.119	0.894	1.400	0.981	0.327
Elshamaa MF	1.182	0.932	1.499	1.379	0.168
Zsom M	1.150	0.915	1.444	1.201	0.230

Πίνακας 6.23: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metacum για τους γονότυπους CC+AC versus AA, ESRD.

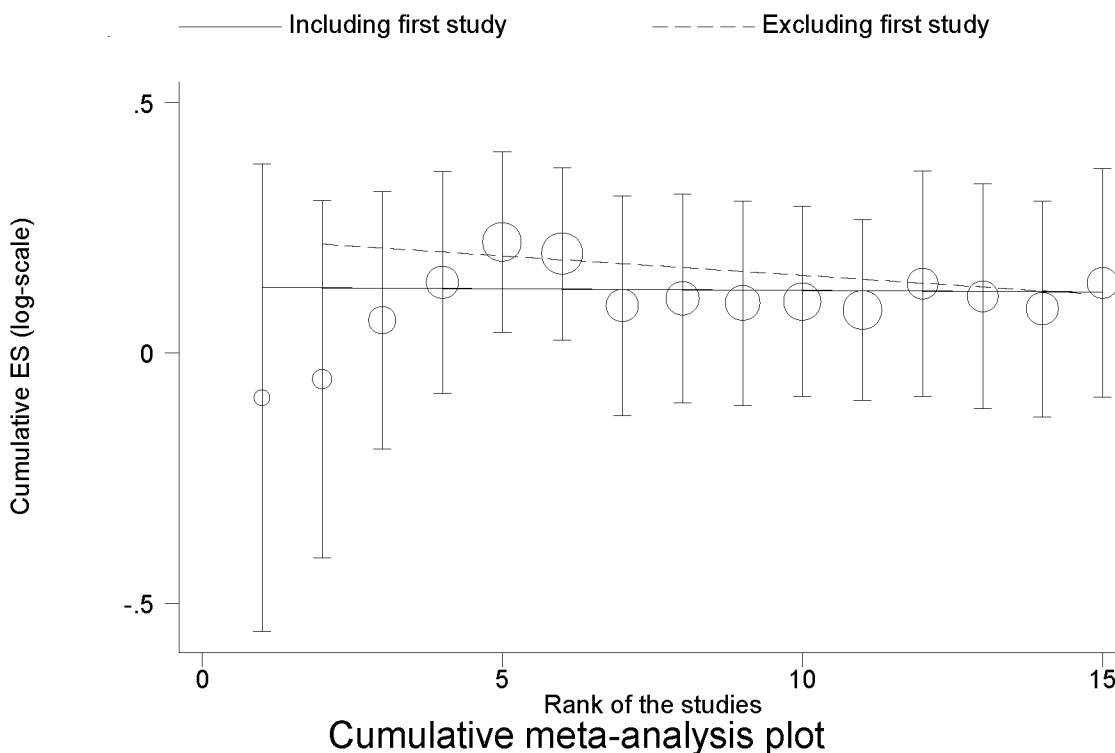


Εικόνα6. 17: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1, όπου odAA το log(odds ratio), ESRD

- metatrend odAA stdAA

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis						
Number of studies: 15						
'First vs. subsequent' method						
	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]			
First study	0.9138	0.705	0.5727	1.4581		
Subsequent studies	1.1729	0.194	0.9221	1.4919		
All Studies	1.1499	0.230	0.9155	1.4444		
Test for the equality of the ESs (log-scale)						
Ho: ES(first) = ES(subsequent)						
z-value = -0.931						
P-value = 0.352						
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test						
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.00169	0.00614	0.783	-0.01372	0.01034	
Excluding first study	-0.00920	0.00518	0.076	-0.01935	0.00095	

Πίνακας 6.24: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metatrend για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1, όπου odAA το log(odds ratio), ESRD.



Εικόνα 6. 18: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metatrend για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1, ESRD.

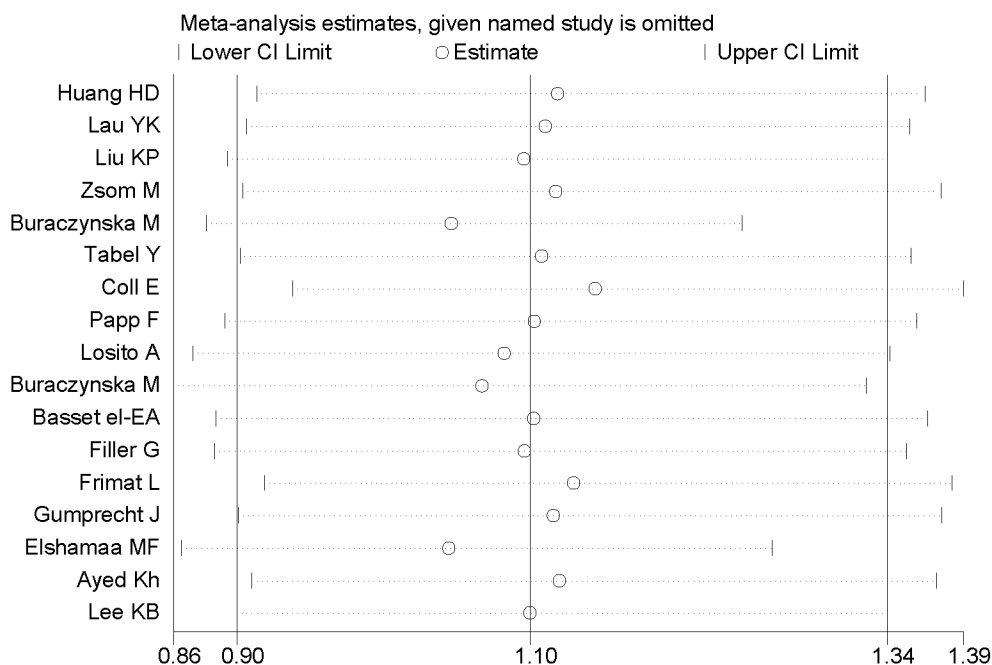
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Huang HD	1.1195813	.91656297	1.3675681
Lau YK	1.1111945	.90996152	1.3569288
Liu KP	1.0970732	.89693218	1.3418738
Zsom M	1.118396	.90754104	1.3782405
Buraczynska M	1.047879	.88268191	1.2439932
Tabel Y	1.1087855	.90549064	1.3577228
Coll E	1.1449091	.94090945	1.3931383
Papp F	1.1040976	.8951937	1.3617516
Losito A	1.0835582	.8737753	1.3437073
Buraczynska M	1.0688846	.86065799	1.3274894
Basset el-EA	1.1034259	.8893159	1.3690845
Filler G	1.0971088	.88830423	1.354995
Frimat L	1.1303108	.92209327	1.3855458
Gumprecht J	1.1166676	.90437633	1.3787917
Elshamaa MF	1.0464605	.8660506	1.2644522
Ayed Kh	1.1208408	.91350514	1.3752348
Lee KB	1.1009293	.90327334	1.3418365
Combined	1.1009292	.90327337	1.3418365

Πίνακας 6.25: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή `metaninf` για τα αλληλόμορφα C versus A, ESRD.



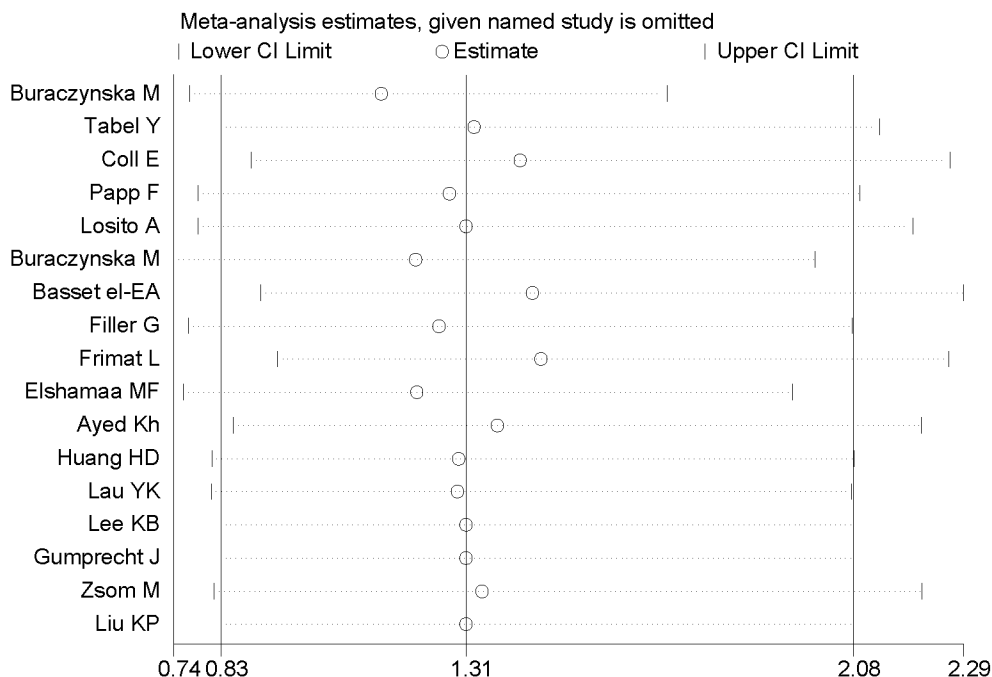
Εικόνα 6.19: Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metaninf` για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου AGTR1, ESRD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- metaninf odcc stdcc,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Buraczynska M	1.1475356	.7700457 1.7100776
Tabel Y	1.3306098	.83143747 2.1294715
Coll E	1.4214811	.89093733 2.2679582
Papp F	1.2825048	.78684521 2.0903966
Losito A	1.3142605	.7869969 2.1947742
Buraczynska M	1.2160007	.73850048 2.0022433
Basset el-EA	1.4452189	.91060686 2.2936985
Filler G	1.2619807	.76776797 2.0743184
Frimat L	1.4622676	.94387847 2.265362
Elshamaa MF	1.2176877	.75776041 1.9567709
Ayed Kh	1.3760309	.85622966 2.2113938
Huang HD	1.3002894	.81362921 2.078038
Lau YK	1.2981489	.81254935 2.0739548
Lee KB	1.314144	.83133304 2.0773559
Gumprecht J	1.314144	.83133304 2.0773559
Zsom M	1.3456887	.81836331 2.2128048
Liu KP	1.314144	.83133304 2.0773559
Combined	1.314144	.83133304 2.0773558

Πίνακας 6.26: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metaninf για τους γονότυπους CC versus AA+AC,ESRD.



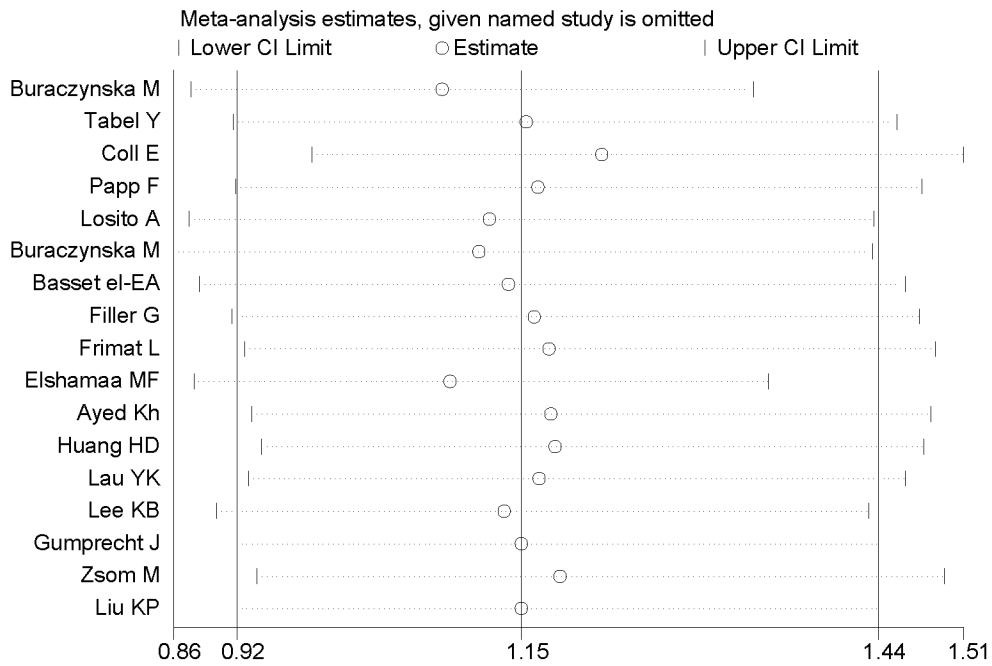
Εικόνα6. 20: Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1,ESRD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

metainf oada stdaa,random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Buraczynska M	1.1475356	.7700457 1.7100776
Tabel Y	1.3306098	.83143747 2.1294715
Coll E	1.4214811	.89093733 2.2679582
Papp F	1.2825048	.78684521 2.0903966
Losito A	1.3142605	.7869969 2.1947742
Buraczynska M	1.2160007	.73850048 2.0022433
Basset e1-EA	1.4452189	.91060686 2.2936985
Filler G	1.2619807	.76776797 2.0743184
Frimat L	1.4622676	.94387847 2.265362
Elshamaa MF	1.2176877	.75776041 1.9567709
Ayed Kh	1.3760309	.85622966 2.2113938
Huang HD	1.3002894	.81362921 2.078038
Lau YK	1.2981489	.81254935 2.0739548
Lee KB	1.314144	.83133304 2.0773559
Gumprecht J	1.314144	.83133304 2.0773559
Zsom M	1.3456887	.81836331 2.2128048
Liu KP	1.314144	.83133304 2.0773559
Combined	1.314144	.83133304 2.0773558

Πίνακας 6.27: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metainf για τους γονότυπους CC+AC versus AA, ESRD.



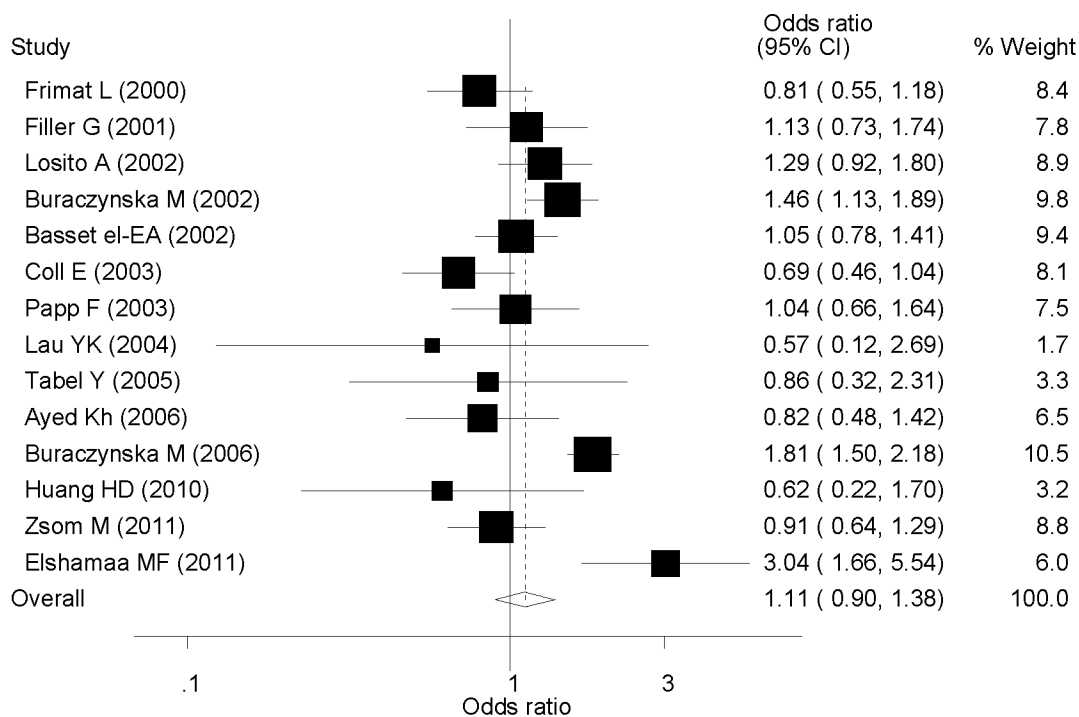
Εικόνα6. 21:Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf για τους γονότυπους cc+ac versus aa του γονιδίου AGTR1,ESRD.

Μετα-ανάλυση μελετών που βρίσκονται σε ισορροπία HWE, ESRD.

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Μετα-ανάλυση

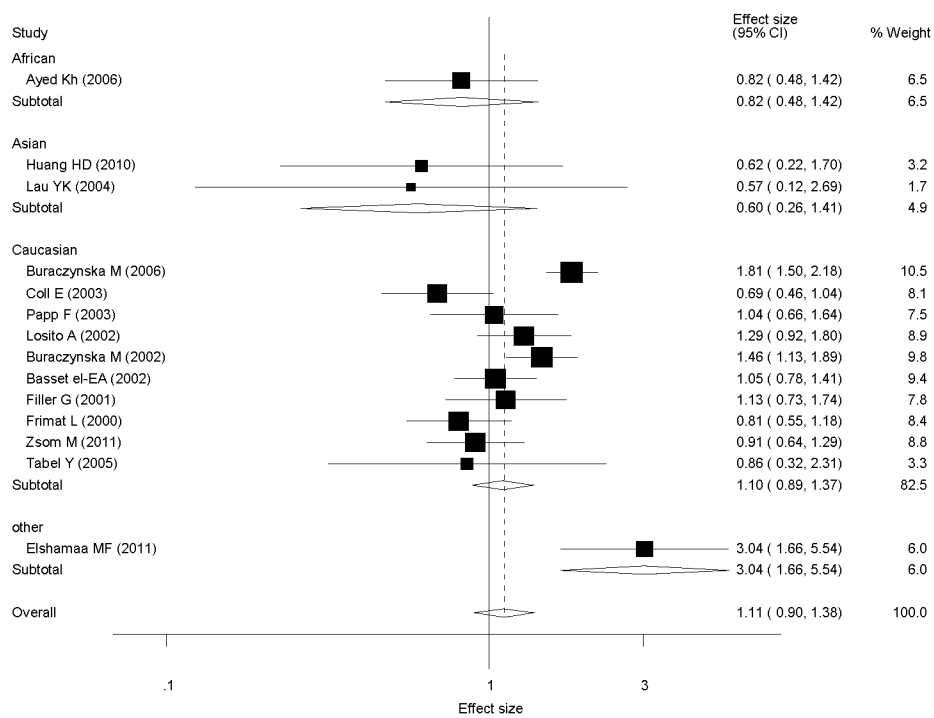
- `metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.22:forest plot από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A,ESRD.

Μετα-ανάλυση κατά φυλή

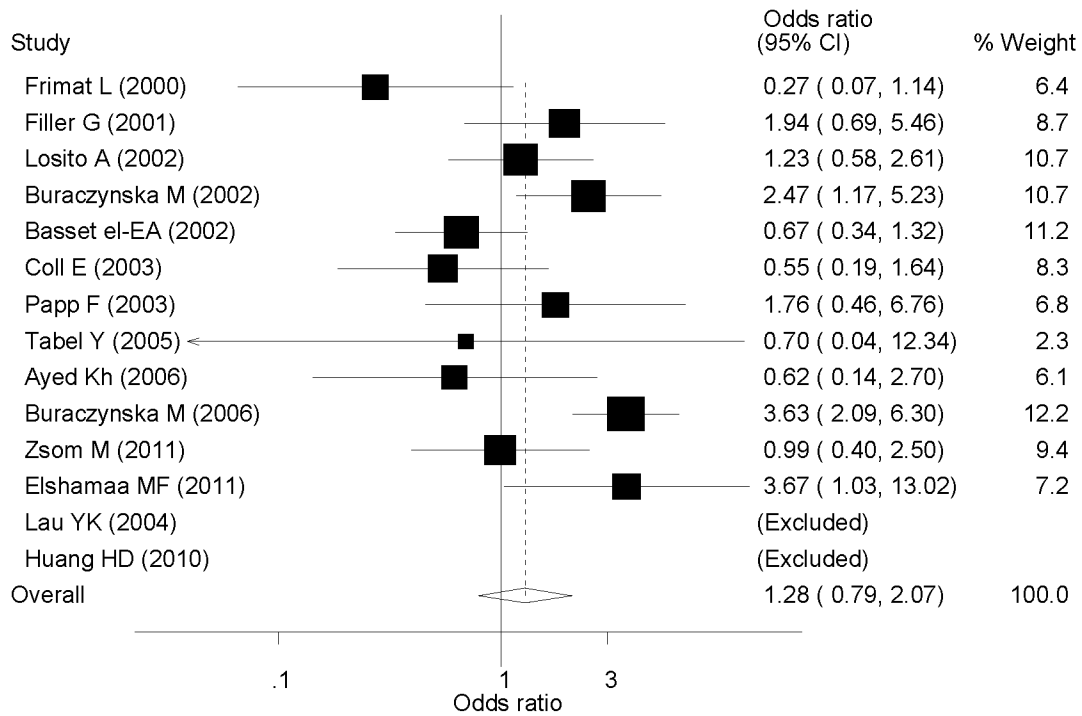
- `metan oral stdor, eform random by(race)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.23:Το forest plot από τη μετα-ανάλυση κατά φυλές των αλληλόμορφων C versus A,ESRD.

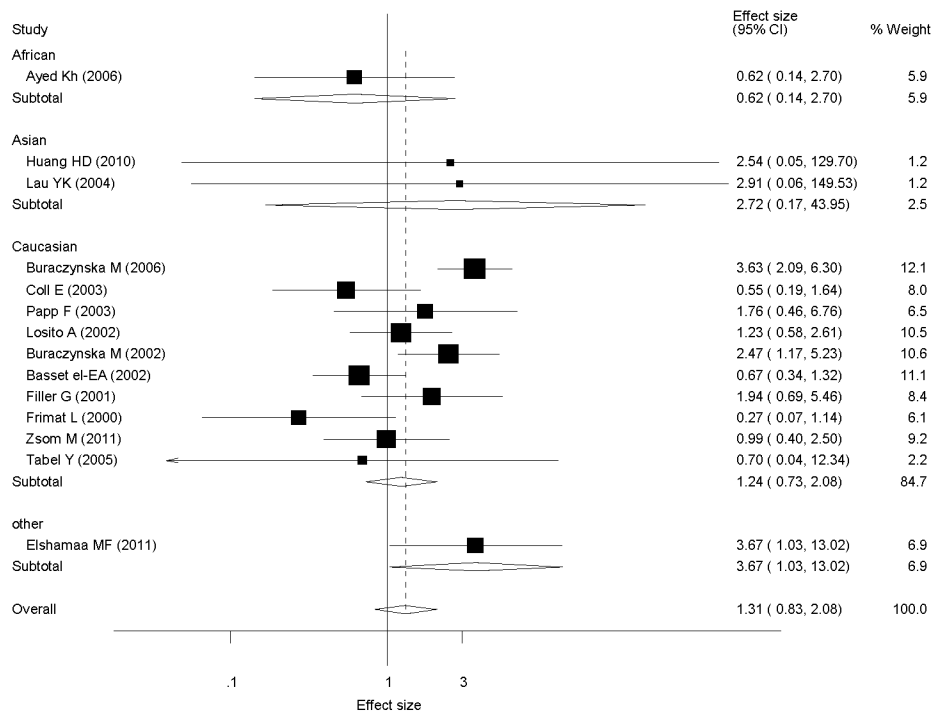
Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- `metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.24: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, ESRD.

- `metan odcc stdcc, eform random by(race)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

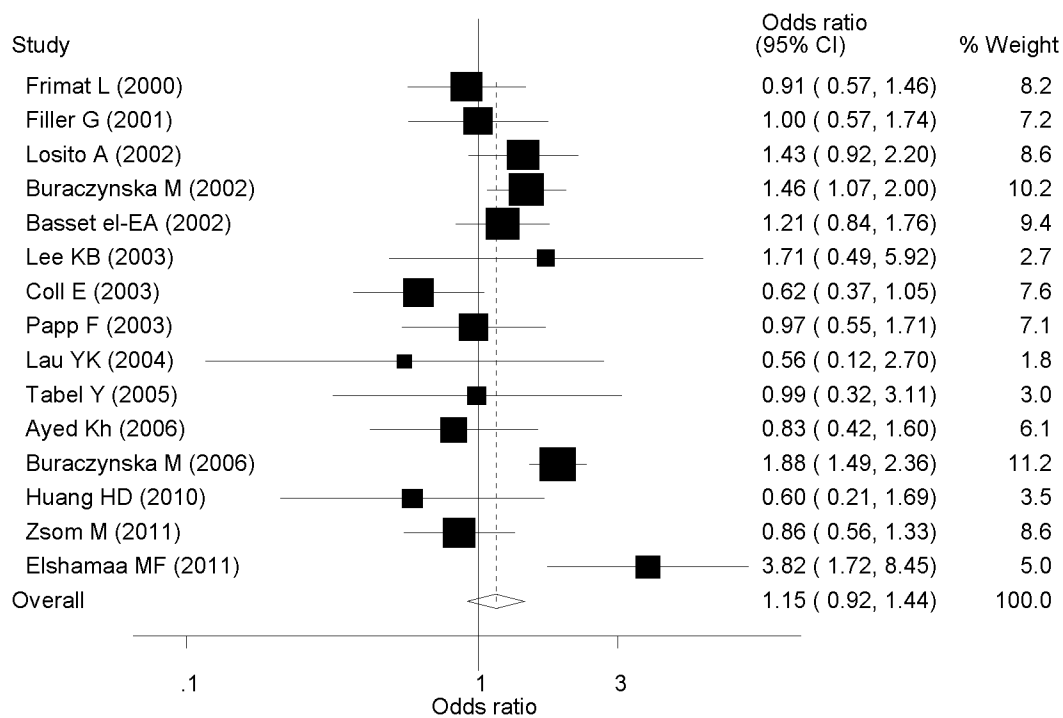


Εικόνα6.25: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό της φύλης των γονοτύπων CC versus AA + AC, ESRD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Μετα-ανάλυση

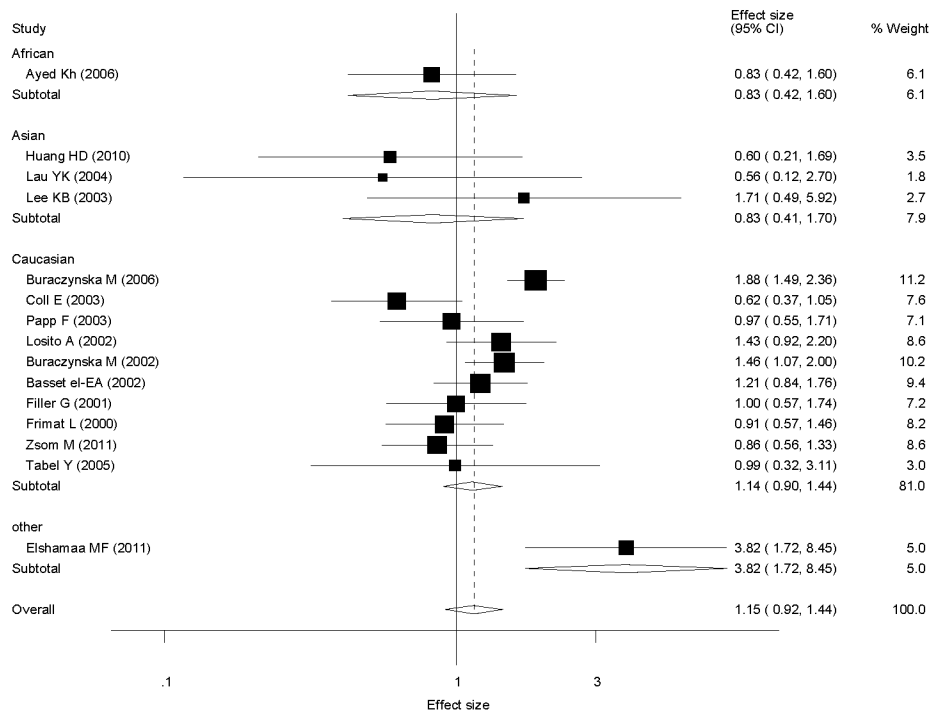
- `metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.26: Το forest plot για την μετά-ανάλυση των γονοτύπων AA versus AC + CC,ESRD.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

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



Εικόνα6.27: Το forest plot για τη μετα-ανάλυση κατά φυλή των γονοτύπων AA versus AC + CC, ESRD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΗΩΕ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ(ESRD)

genhwi 78 67 5

Genotype	Observed	Expected
AA	78	82.88
Aa	67	57.24
aa	5	9.88
total	150	150.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	223	0.7433	0.0230
a	77	0.2567	0.0230
total	300	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0325**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **4.365** Pr= **0.0367**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **4.822** Pr= **0.0281**
 Exact significance prob = **0.0523**

genhwi 51 43 6

Genotype	Observed	Expected
AA	51	52.56
Aa	43	39.88
aa	6	7.56
total	100	100.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	145	0.7250	0.0303
a	55	0.2750	0.0303
total	200	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0156**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.614** Pr= **0.4332**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **0.633** Pr= **0.4261**
 Exact significance prob = **0.6154**

genhwi 100 20 0

Genotype	Observed	Expected
AA	100	100.83
Aa	20	18.33
aa	0	0.83
total	120	120.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	220	0.9167	0.0170
a	20	0.0833	0.0170
total	240	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0069**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.992** Pr= **0.3193**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **.** Pr= **.**
 Exact significance prob = **1.0000**

genhwi 322 182 16

Genotype	Observed	Expected
AA	322	328.02
Aa	182	169.97
aa	16	22.02
total	520	520.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	826	0.7942	0.0121
a	214	0.2058	0.0121
total	1040	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0116**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **2.607** Pr= **0.1064**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **2.763** Pr= **0.0965**
 Exact significance prob = **0.1388**

genhwi 176 97 14

Genotype	Observed	Expected
AA	176	175.61
Aa	97	97.78
aa	14	13.61
total	287	287.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	449	0.7822	0.0173
a	125	0.2178	0.0173
total	574	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **0.0014**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.018** Pr= **0.8927**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **0.018** Pr= **0.8929**
 Exact significance prob = **0.8632**

genhwi 158 93 9

Genotype	Observed	Expected
AA	158	160.85
Aa	93	87.31
aa	9	11.85
total	260	260.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	409	0.7865	0.0174
a	111	0.2135	0.0174
total	520	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0110**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **1.106** Pr= **0.2930**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **1.161** Pr= **0.2813**
 Exact significance prob = **0.3581**

genhwi 29 18 3

Genotype	Observed	Expected
AA	29	28.88
Aa	18	18.24
aa	3	2.88
total	50	50.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	76	0.7600	0.0430
a	24	0.2400	0.0430
total	100	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **0.0024**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.009** Pr= **0.9259**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **0.009** Pr= **0.9261**
 Exact significance prob = **1.0000**

genhwi 471 403 86

Genotype	Observed	Expected
AA	471	471.10
Aa	403	402.80
aa	86	86.10
total	960	960.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	1345	0.7005	0.0105
a	575	0.2995	0.0105
total	1920	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0001**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.000** Pr= **0.9877**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **0.000** Pr= **0.9877**
 Exact significance prob = **1.0000**

genhwi 100 88 12

Genotype	Observed	Expected
AA	100	103.68
Aa	88	80.64
aa	12	15.68
total	200	200.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	288	0.7200	0.0214
a	112	0.2800	0.0214
total	400	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0184**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **1.666** Pr= **0.1968**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **1.725** Pr= **0.1891**
 Exact significance prob = **0.2243**

genhwi 48 18 4

Genotype	Observed	Expected
AA	48	46.41
Aa	18	21.17
aa	4	2.41
total	70	70.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	114	0.8143	0.0352
a	26	0.1857	0.0352
total	140	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **0.0227**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **1.571** Pr= **0.2101**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **1.422** Pr= **0.2331**
 Exact significance prob = **0.2307**

Genhwi 54 66 11

Genotype	Observed	Expected
AA	54	57.78
Aa	66	58.44
aa	11	14.78
total	131	131.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	174	0.6641	0.0272
a	88	0.3359	0.0272
total	262	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0288**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = **2.190** Pr= **0.1389**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **2.251** Pr= **0.1335**
 Exact significance prob = **0.1728**

Genhwi 84 10 0

Genotype	Observed	Expected
AA	84	84.27
Aa	10	9.47
aa	0	0.27
total	94	94.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	178	0.9468	0.0159
a	10	0.0532	0.0159
total	188	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0028**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:
 Pearson chi2 (1) = **0.297** Pr= **0.5860**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **.** Pr= **.**
 Exact significance prob = **1.0000**

Genhwi 94 11 0

Genotype	Observed	Expected
AA	94	94.29
Aa	11	10.42
aa	0	0.29
total	105	105.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	199	0.9476	0.0149
a	11	0.0524	0.0149
total	210	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0027**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.321** Pr= **0.5711**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **.** Pr= **.**
 Exact significance prob = **1.0000**

Genhwi 101 63 17

Genotype	Observed	Expected
AA	101	97.00
Aa	63	71.01
aa	17	13.00
total	181	181.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	265	0.7320	0.0246
a	97	0.2680	0.0246
total	362	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **0.0221**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **2.302** Pr= **0.1292**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **2.226** Pr= **0.1357**
 Exact significance prob = **0.1313**

Genhwi 91 64 14

Genotype	Observed	Expected
AA	91	89.52
Aa	64	66.96
aa	14	12.52
total	169	169.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	246	0.7278	0.0247
a	92	0.2722	0.0247
total	338	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0088

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.330 Pr= 0.5657
 Likelihood-ratio chi2 (1) = 0.325 Pr= 0.5685
 Exact significance prob = 0.5624

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ A1166C ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ AGTR1 ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ,CKD

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Υπολογίζουμε το odds ratio

- generate oral=log((C1*A0)/(A1*C0))
-

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
oral=log(((0.5+c1)*(0.5+a0))/((0.5+a1)*(0.5+c0)))
if c1==0|a0==0|a1==0|c0==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdor=sqrt(1/a1+1/c1+1/a0+1/c0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
stdor=sqrt(1/(a1+0.5)+1/(c1+0.5)+1/(a0+0.5)+1/(c0+0.5))
if c1==0|a1==0|a0==0|c0==0

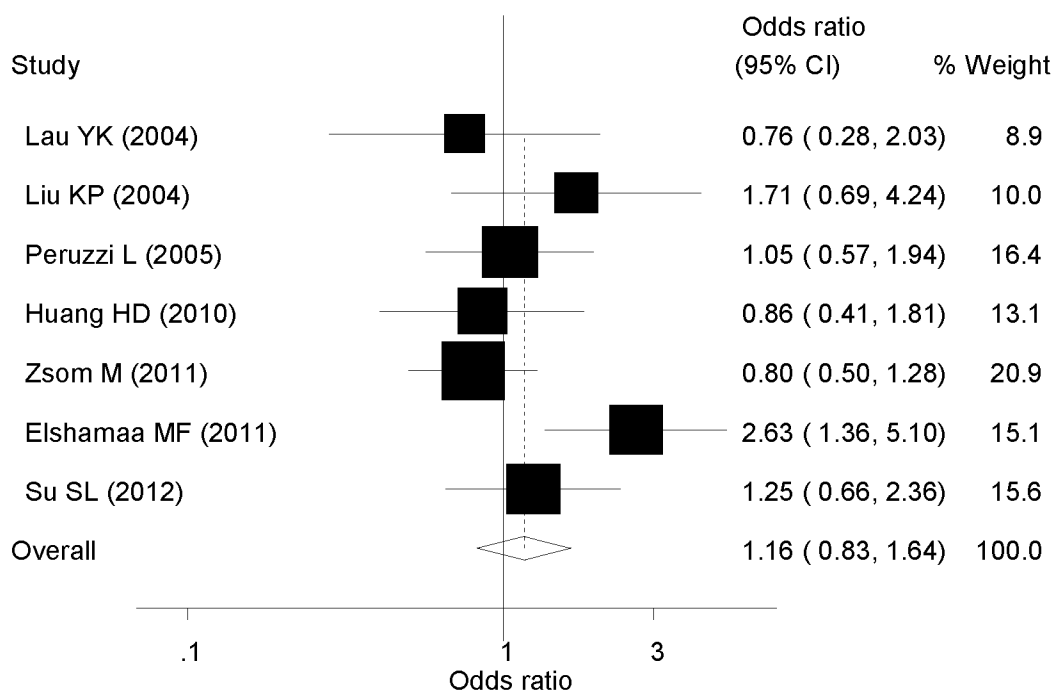
Μετα-ανάλυση

- metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]	% Weight
Lau YK (2004)	0.755	0.281 2.030	8.88
Liu KP (2004)	1.705	0.686 4.239	10.01
Peruzzi L (2005)	1.050	0.568 1.941	16.36
Huang HD (2010)	0.857	0.407 1.805	13.10
Zsom M (2011)	0.802	0.501 1.284	20.93
Elshamaa MF (2011)	2.631	1.358 5.097	15.08
Su SL (2012)	1.245	0.656 2.363	15.63
D+L pooled OR	1.162	0.826 1.635	100.00

Heterogeneity chi-squared = 10.41 (d.f. = 6) p = 0.108
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 42.4%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0874
Test of OR=1 : z= 0.86 p = 0.388

Πίνακας 6.28: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής meta για τα αλληλόμορφα C versus A, CKD.



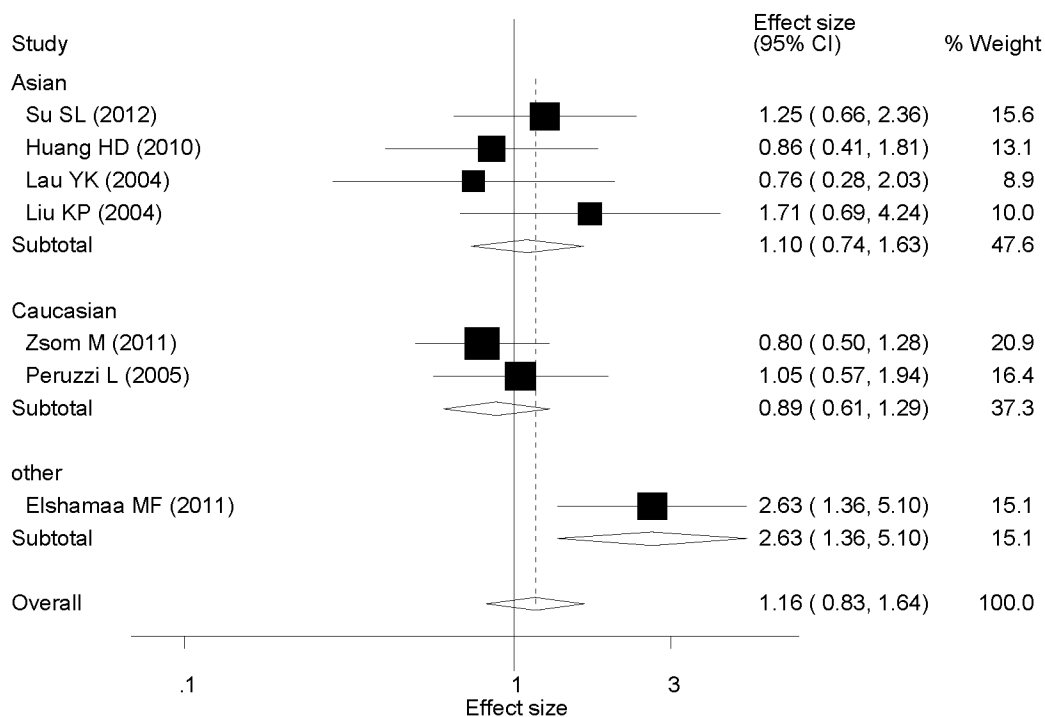
Εικόνα 6.28: Το forest plot για την μετά-ανάλυση των αλληλομόρφων C versus A, CKD.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Asian					
Su SL (2012)	1.245	0.656	2.363	15.63	
Huang HD (2010)	0.857	0.407	1.805	13.10	
Lau YK (2004)	0.755	0.281	2.030	8.88	
Liu KP (2004)	1.705	0.686	4.239	10.01	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.099	0.742	1.629	47.62	
Caucasian					
Zsom M (2011)	0.802	0.501	1.284	20.94	
Peruzzi L (2005)	1.050	0.568	1.941	16.36	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.886	0.610	1.287	37.30	
other					
Elshamaa MF (2011)	2.631	1.358	5.097	15.08	
Sub-total					
D+L pooled ES	2.631	1.358	5.097	15.08	
Overall					
D+L pooled ES	1.162	0.826	1.635	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	2.02	3	0.568	0.0%	0.0000
Caucasian	0.47	1	0.494	0.0%	0.0000
other	0.00	0	.	.%	0.0000
Overall	10.41	6	0.109	42.3%	0.0873
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	7.92	2	0.019		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 0.47	p = 0.637			
Caucasian	z= 0.63	p = 0.525			
other	z= 2.87	p = 0.004			
Overall	z= 0.86	p = 0.388			

Πίνακας 6.29: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τα αλληλόμορφα C versus A, CKD.



Εικόνα 6.29: Το forest plot για την μετά-ανάλυση κατά φυλή για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noll το άθροισμα των aa, ac των υγιών και των ασθενών.

- generate $odcc = \log((cc1 * noll0) / (cc0 * noll1))$

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace $odcc = \log(((0.5 + cc1) * (0.5 + noll0)) / ((0.5 + cc0) * (0.5 + noll1)))$ if $cc1 == 0 | noll0 == 0 | cc0 == 0 | noll1 == 0$

Υπολογίζουμε το standard error

- generate $stdcc = \sqrt{1/cc1 + 1/noll1 + 1/cc0 + 1/noll0}$

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace $stdcc = \sqrt{1/(cc1 + 0.5) + 1/(noll1 + 0.5) + 1/(cc0 + 0.5) + 1/(noll0 + 0.5)}$ if $cc1 == 0 | noll0 == 0 | cc0 == 0 | noll1 == 0$

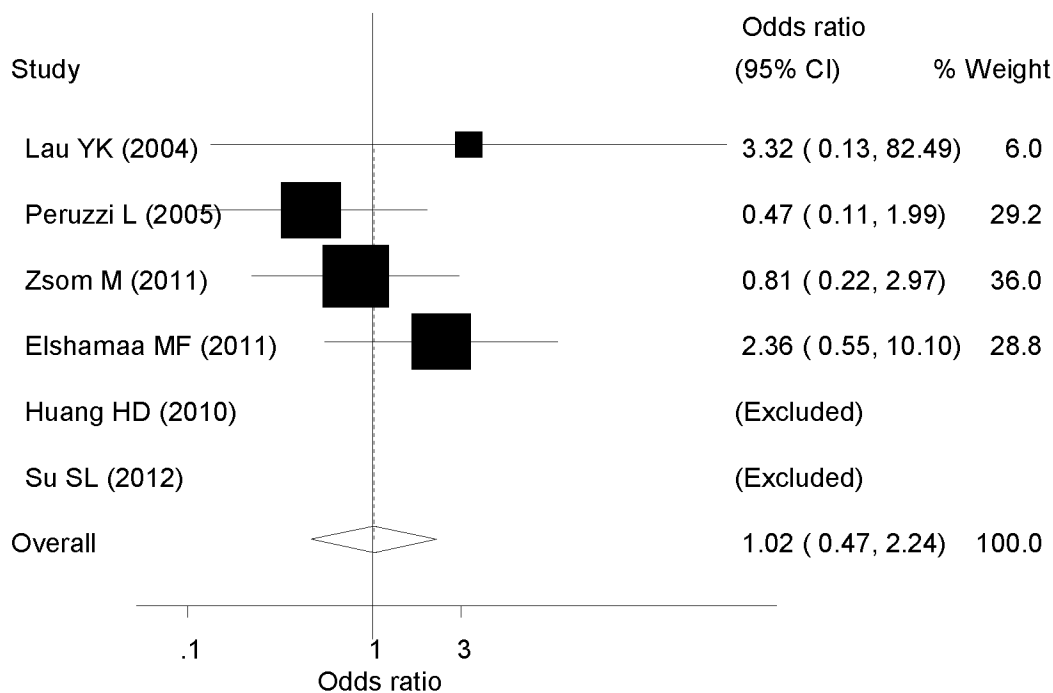
Μετά-ανάλυση

- metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Lau YK (2004)	3.316	0.133	82.487	5.96
Peruzzi L (2005)	0.468	0.110	1.987	29.18
Zsom M (2011)	0.810	0.221	2.970	36.04
Elshamaa MF (2011)	2.357	0.550	10.096	28.82
Huang HD (2010)	(Excluded)			
Su SL (2012)	(Excluded)			
DHL pooled OR	1.021	0.466	2.240	100.00

Heterogeneity chi-squared = 3.03 (d.f. = 3) p = 0.387
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.9%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0064
Test of OR=1 : z = 0.05 p = 0.958

Πίνακας 6.30: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση εντολής metan για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.



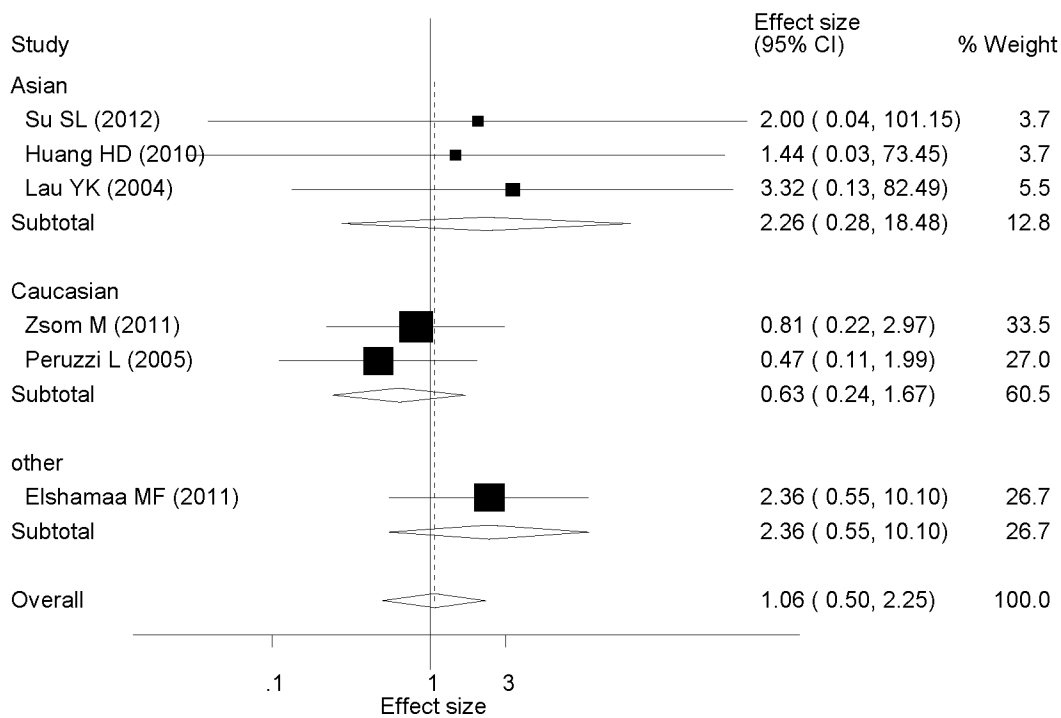
Εικόνα 6.30: Το forest plot για την μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA + AC,CKD.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

- `metan odcc stdcc, eform random by(race)`
`label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1, 1, 3)`

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Asian					
Su SL (2012)	1.996	0.039	101.155	3.67	
Huang HD (2010)	1.443	0.028	73.454	3.66	
Lau YK (2004)	3.316	0.133	82.487	5.47	
Sub-total					
D+L pooled ES	2.260	0.276	18.482	12.79	
Caucasian					
Zsom M (2011)	0.810	0.221	2.970	33.48	
Peruzzi L (2005)	0.468	0.110	1.987	27.03	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.634	0.241	1.667	60.51	
other					
Elshamaa MF (2011)	2.357	0.550	10.096	26.70	
Sub-total					
D+L pooled ES	2.357	0.550	10.096	26.70	
Overall					
D+L pooled ES	1.059	0.500	2.246	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.11	2	0.947	0.0%	0.0000
Caucasian	0.31	1	0.580	0.0%	0.0000
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	3.16	5	0.675	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	2.74	2	0.254		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	Z= 0.76	p = 0.447			
Caucasian	Z= 0.92	p = 0.356			
other	Z= 1.16	p = 0.248			
Overall	Z= 0.15	p = 0.881			

Πίνακας 6.31: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή `metan` με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους CC versus AA + AC, CKD.



Εικόνα 6.31: Το forest plot για την μετά-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους CC versus AA + AC, CKD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noss το άθροισμα των cc, ac των ασθενών και των υγιών.

- `generate odaa=log((noss1*aa0)/(noss0*aa1))`

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- `replace odaa=log(((0.5+noss1)*(0.5+aa0))/((0.5+noss0)*(0.5+aa1))) if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0`

Υπολογίζουμε το standard error

- `generate stdaa=sqrt(1/aa1+1/noss1+1/aa0+1/noss0)`

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- replace

$$stdaa = \sqrt{1/(aa1+0.5) + 1/(noss1+0.5) + 1/(aa0+0.5) + 1/(noss0+0.5)}$$
 if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0

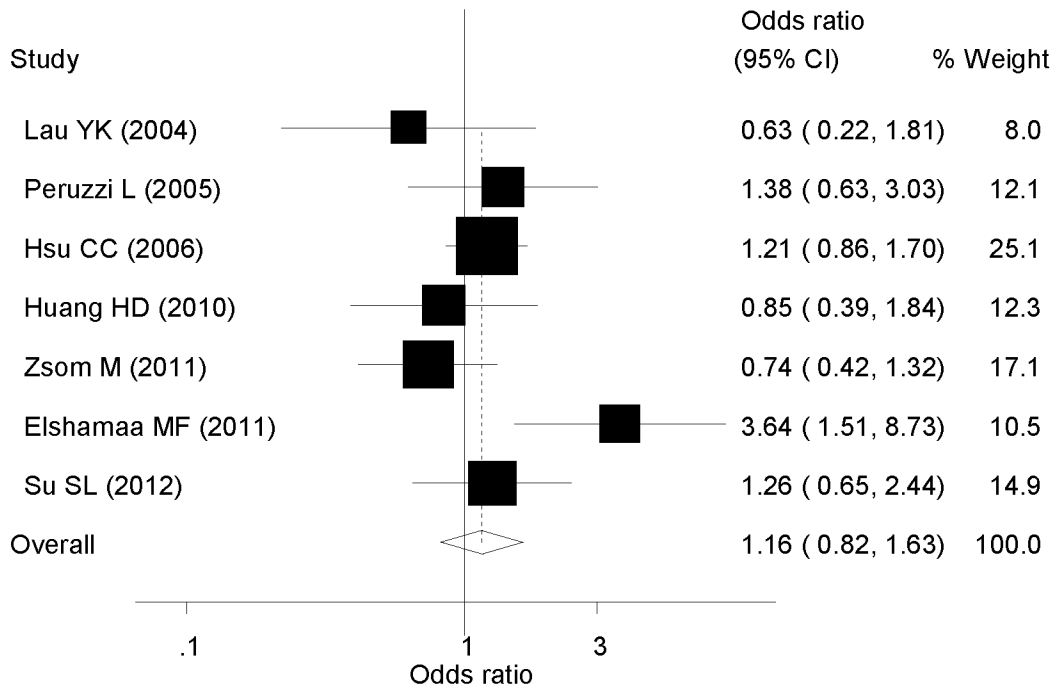
Μετά-ανάλυση

- metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)
 label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Lau YK (2004)	0.630	0.219	1.814	7.99
Peruzzi L (2005)	1.379	0.628	3.029	12.09
Hsu CC (2006)	1.206	0.856	1.698	25.09
Huang HD (2010)	0.845	0.388	1.839	12.28
Zsom M (2011)	0.743	0.417	1.324	17.13
Elshamaa MF (2011)	3.636	1.515	8.729	10.50
Su SL (2012)	1.262	0.652	2.442	14.92
D+L pooled OR	1.159	0.823	1.632	100.00

Heterogeneity chi-squared = 11.03 (d.f. = 6) p = 0.087
 I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 45.6%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0912
 Test of OR=1 : z= 0.84 p = 0.399

Πίνακας 6.32: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους CC+AC versus AA, CKD.



Εικόνα 6.32: Το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC+AC versus AA,CKD.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	

African					
Hsu CC (2006)	1.206	0.856	1.698	25.09	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.206	0.856	1.698	25.09	

Asian					
Su SL (2012)	1.262	0.652	2.442	14.92	
Huang HD (2010)	0.845	0.388	1.839	12.28	
Lau YK (2004)	0.630	0.219	1.814	7.99	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.968	0.614	1.525	35.19	

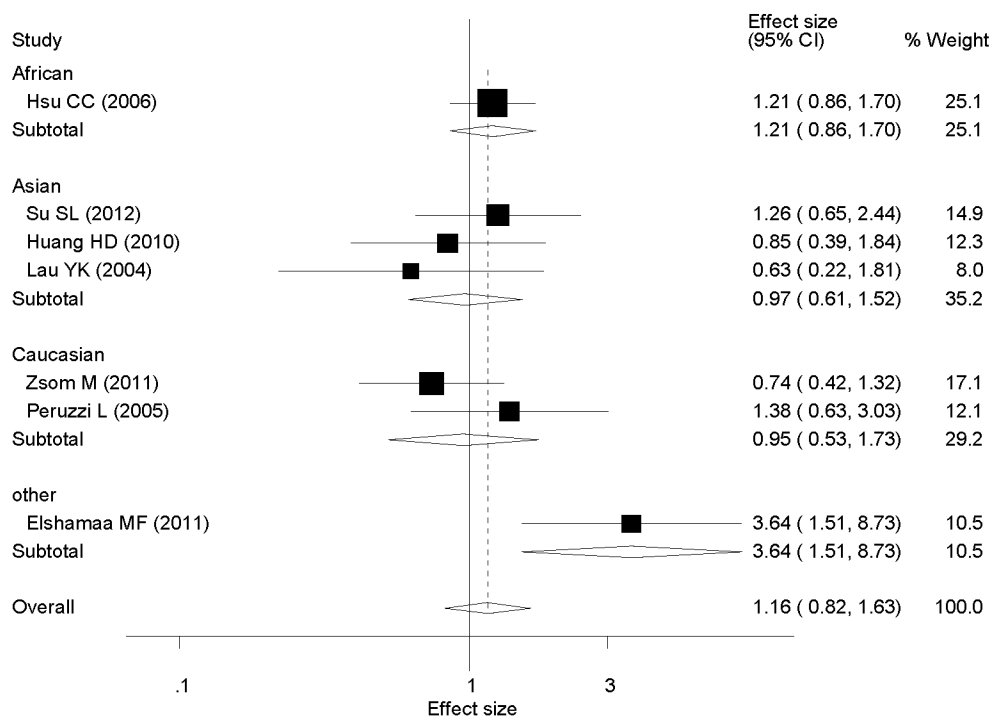
Caucasian					
Zsom M (2011)	0.743	0.417	1.324	17.13	
Peruzzi L (2005)	1.379	0.628	3.029	12.09	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.953	0.526	1.727	29.22	

other					
Elshamaa MF (2011)	3.636	1.515	8.729	10.50	
Sub-total					
D+L pooled ES	3.636	1.515	8.729	10.50	

Overall					
D+L pooled ES	1.159	0.823	1.632	100.00	

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
African	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Asian	1.37	2	0.504	0.0%	0.0000
Caucasian	1.54	1	0.215	35.1%	0.0671
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	11.03	6	0.087	45.6%	0.0912
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :	8.12	3	0.044		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
African	z= 1.07	p = 0.284			
Asian	z= 0.14	p = 0.888			
Caucasian	z= 0.16	p = 0.874			
other	z= 2.89	p = 0.004			
Overall	z= 0.84	p = 0.399			

Πίνακας 6.33: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους CC+AC versus AA, CKD.



Εικόνα 6.33: Το forest plot για την μετά-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους CC+AC versus AA, CKD.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

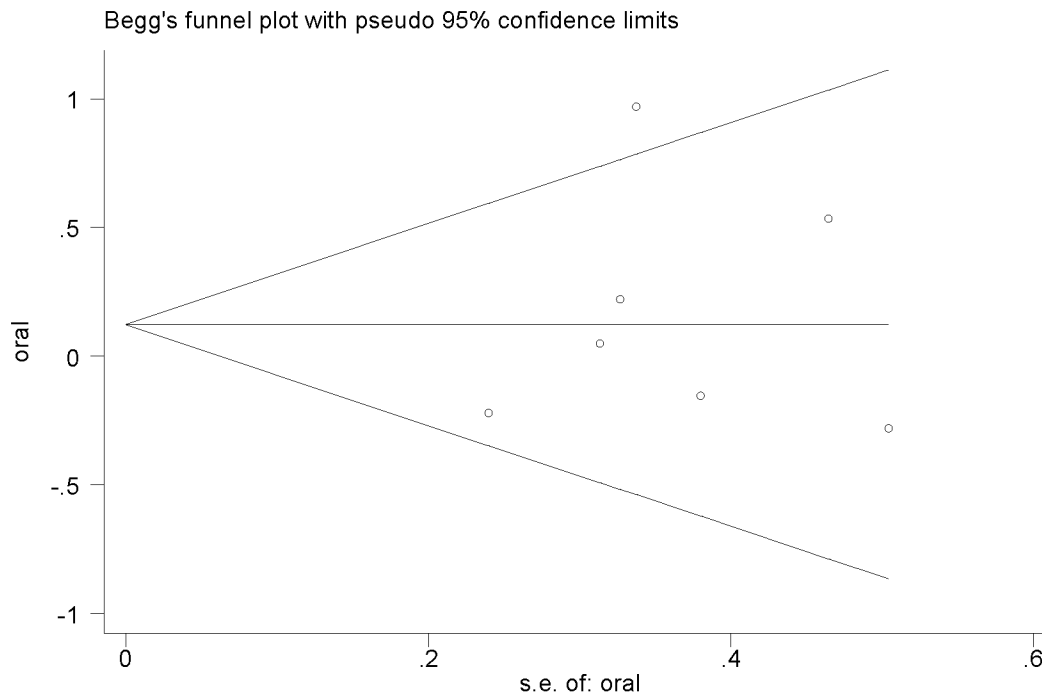
Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias oral stdor, gr(b)

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

Πίνακας 6.34: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD



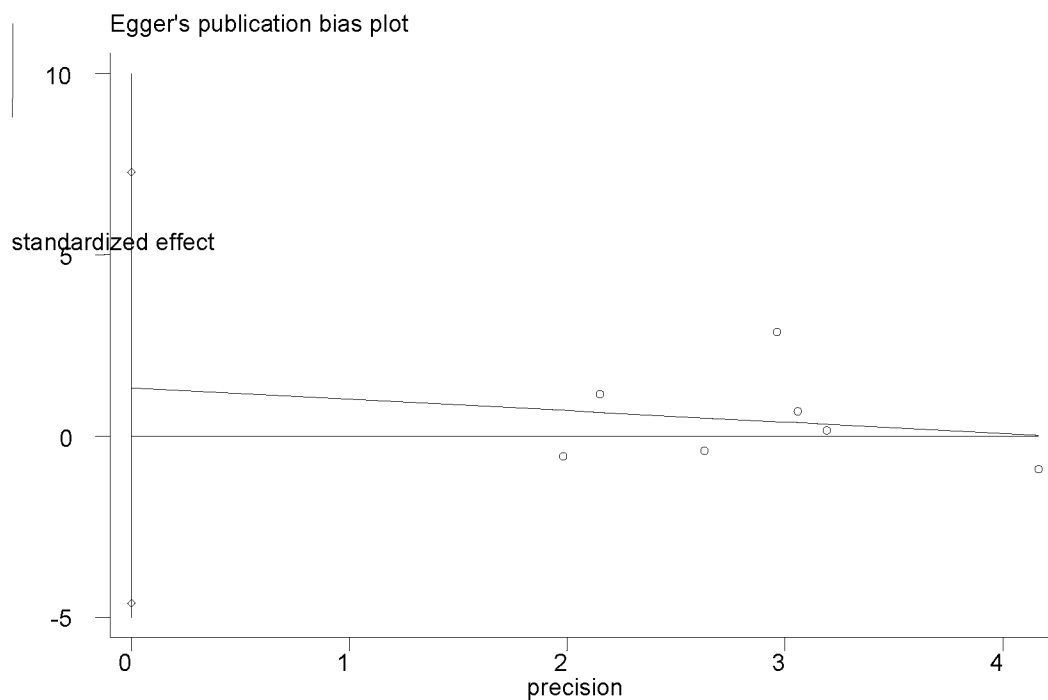
Εικόνα 6.34: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD.

Έλεγχος με την μέθοδο του Egger

- metabias oral stdor, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.3153159	.7828385	-0.40	0.704	-2.327666	1.697035
bias	1.330367	2.314036	0.57	0.590	-4.618052	7.278786

Πίνακας 6.35: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD.



Εικόνα 6.35:forest plot με τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

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

Meta-analysis regression		No of studies = 7				
		tauA2 method = reml				
		tauA2 estimate = .1165				
Successive values of tauA2 differ by less than 10 ⁻⁴ :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdor	.635097	2.319799	0.27	0.784	-3.911626	5.18182
_cons	-.067461	.826466	-0.08	0.935	-1.687305	1.552383

Πίνακας 6.36:Τα αποτελέσματα για τον έλεγχο της ετερογένειας με τον έλεγχο της μετά-παλινδρόμησης.

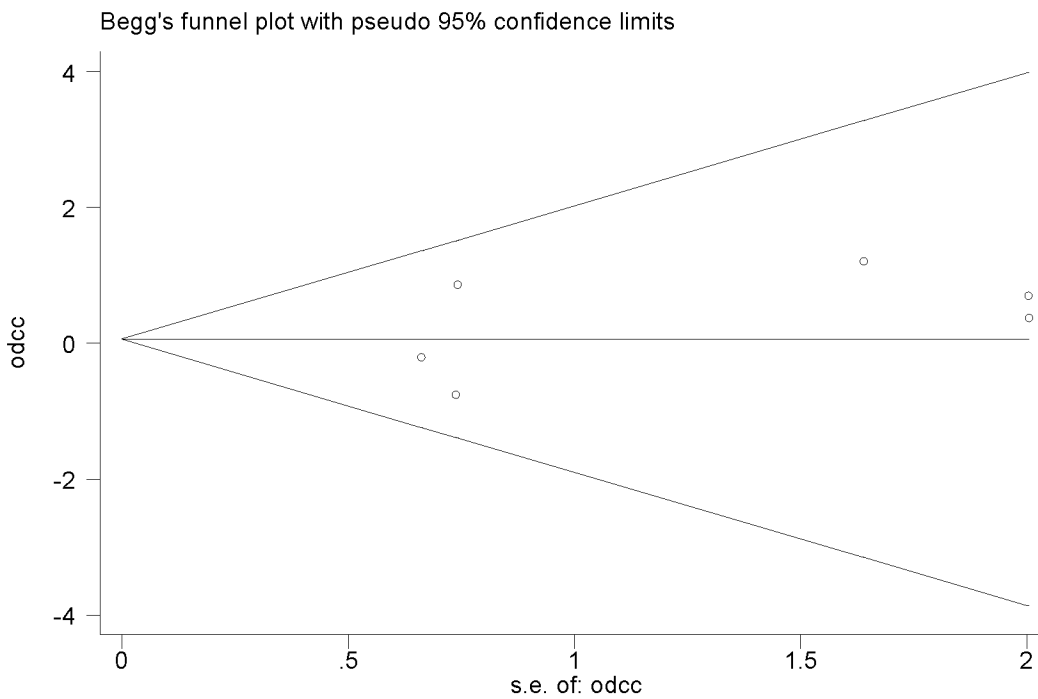
Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias odcc stdcc, gr(b)

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	1
Std. Dev. of Score =	5.32
Number of Studies =	6
z =	0.19
Pr > z =	0.851
z =	0.00 (continuity corrected)
Pr > z =	1.000 (continuity corrected)

Πίνακας 6.37: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.



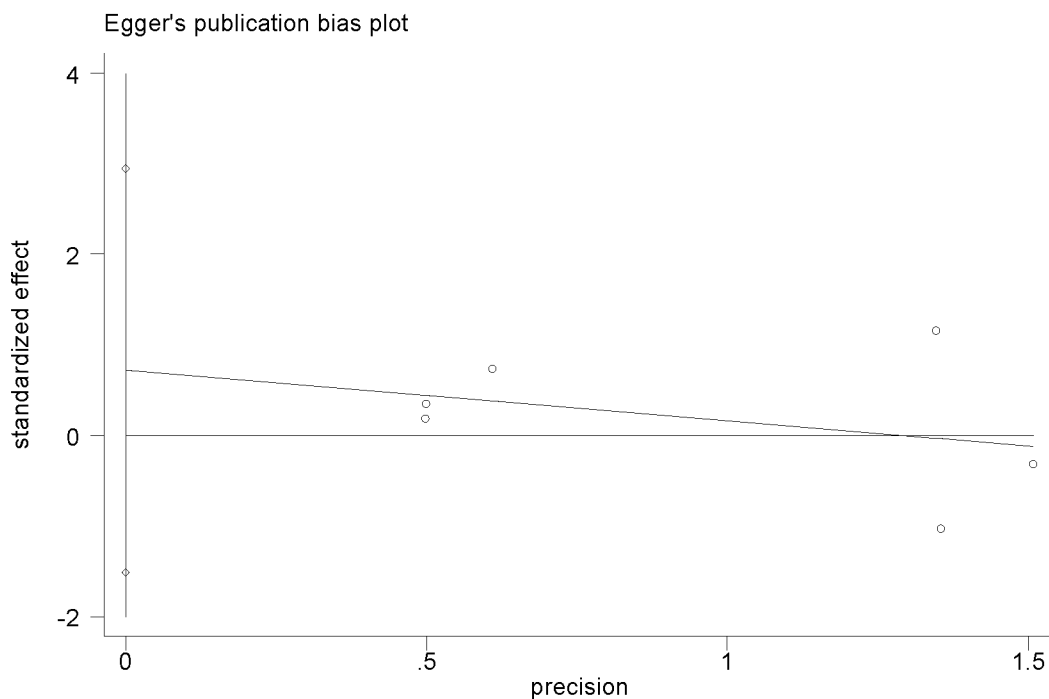
Εικόνα 6.36: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.

Έλεγχος την μέθοδο του Egger

- metabias odcc stdcc, gr(e)

Egger's test					
std_eff	Coef.	std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-.5576578	.7548352	-0.74	0.501	-2.653416 1.538101
bias	.7188988	.803596	0.89	0.422	-1.512241 2.950039

Πίνακας 6.38: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.



Εικόνα 6.37: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

- `metareg odcc stdcc, level(95) wsse(stdcc)`

Meta-analysis regression		No of studies = 6		tau^2 method = rem		tau^2 estimate = 0	
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved							
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		
stdcc	.7188989	.9905962	0.73	0.468	-1.222634	2.660432	
_cons	-.5576578	.9304885	-0.60	0.549	-2.381382	1.266066	

Πίνακας 6.39: Τα αποτελέσματα για τον έλεγχο της ετερογένειας με τον έλεγχο της μετά-παλινδρόμησης για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.

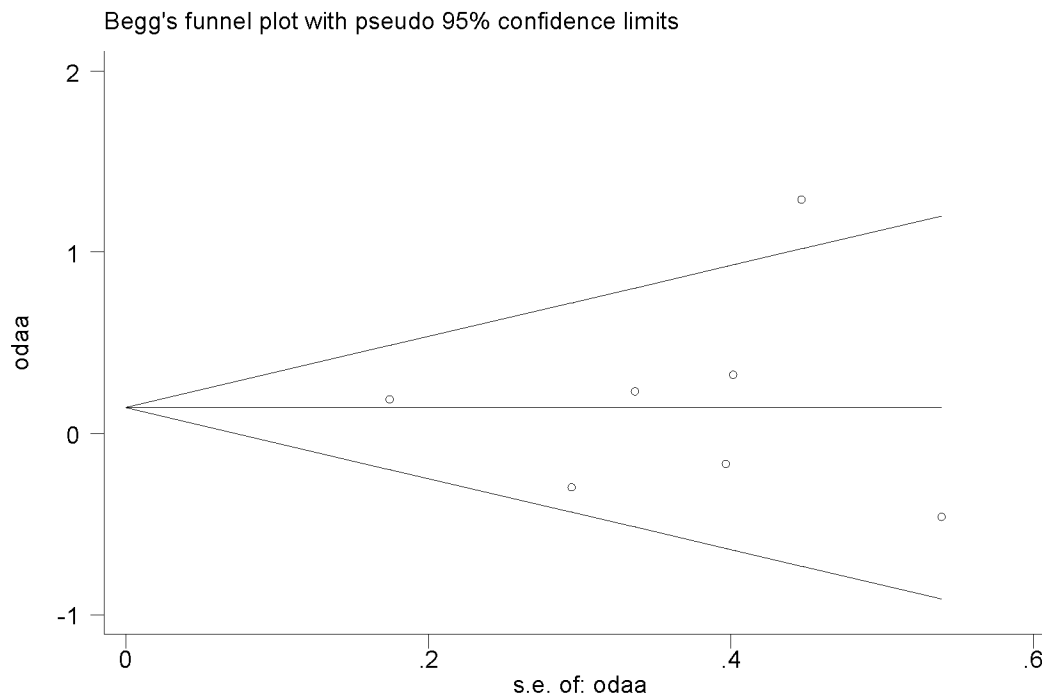
Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias o daa st daa, gr(b)

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

Πίνακας 6.40: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC +AC versus AA,CKD.



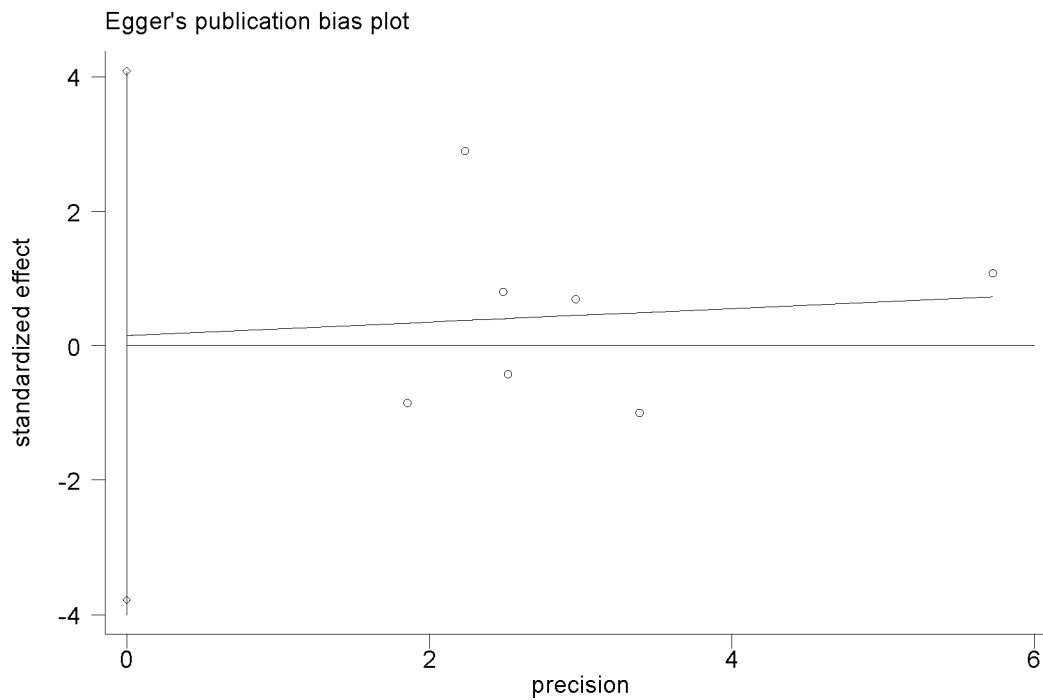
Εικόνα 6.38: Το forest plot με τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.

Έλεγχος την μέθοδο του Egger

- metabias odaa stdaa, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.1000429	.4702407	0.21	0.840	-1.108749	1.308835
bias	.1489572	1.529757	0.10	0.926	-3.783409	4.081323

Πίνακας 6.41: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC +AC versus AA,CKD.



Εικόνα 6.39: Το forest plot με τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

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

Meta-analysis regression		No of studies = 7				
		tau^2 method = reml				
		tau^2 estimate = .1388				
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdaa	.3185796	1.766998	0.18	0.857	-3.144673	3.781832
_cons	.0421691	.6309	0.07	0.947	-1.194372	1.27871

Πίνακας 6.42: Τα αποτελέσματα για τον έλεγχο της ετερογένειας με τον έλεγχο της μετά -παλινδρόμησης για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.

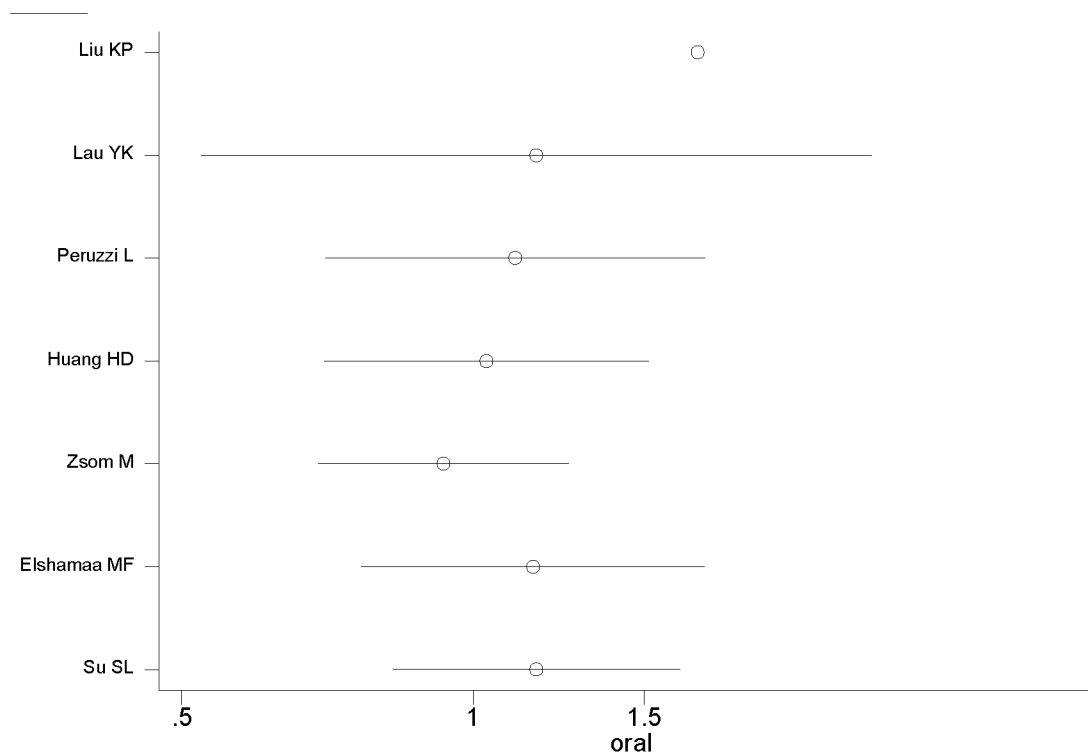
ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

- metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Liu KP	1.705	0.686	4.239	1.149	0.251
Lau YK	1.162	0.524	2.578	0.369	0.712
Peruzzi L	1.105	0.703	1.737	0.432	0.666
Huang HD	1.032	0.701	1.519	0.158	0.874
Zsom M	0.932	0.691	1.257	-0.462	0.644
Elshamaa MF	1.152	0.766	1.735	0.680	0.497
Su SL	1.162	0.826	1.635	0.863	0.388

Πίνακας 6.43: Τα αποτελέσματα από την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα C versus A, CKD.



Εικόνα 6.40: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα του γονιδίου AGTR1, όπου oral το log(odds ratio), CKD.

- metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis						

Number of studies: 7						
'First vs. Subsequent' method						

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]			
First study	1.7052	0.251	0.6860	4.2388		
Subsequent studies	1.1142	0.569	0.7679	1.6166		
All studies	1.1622	0.388	0.8260	1.6351		

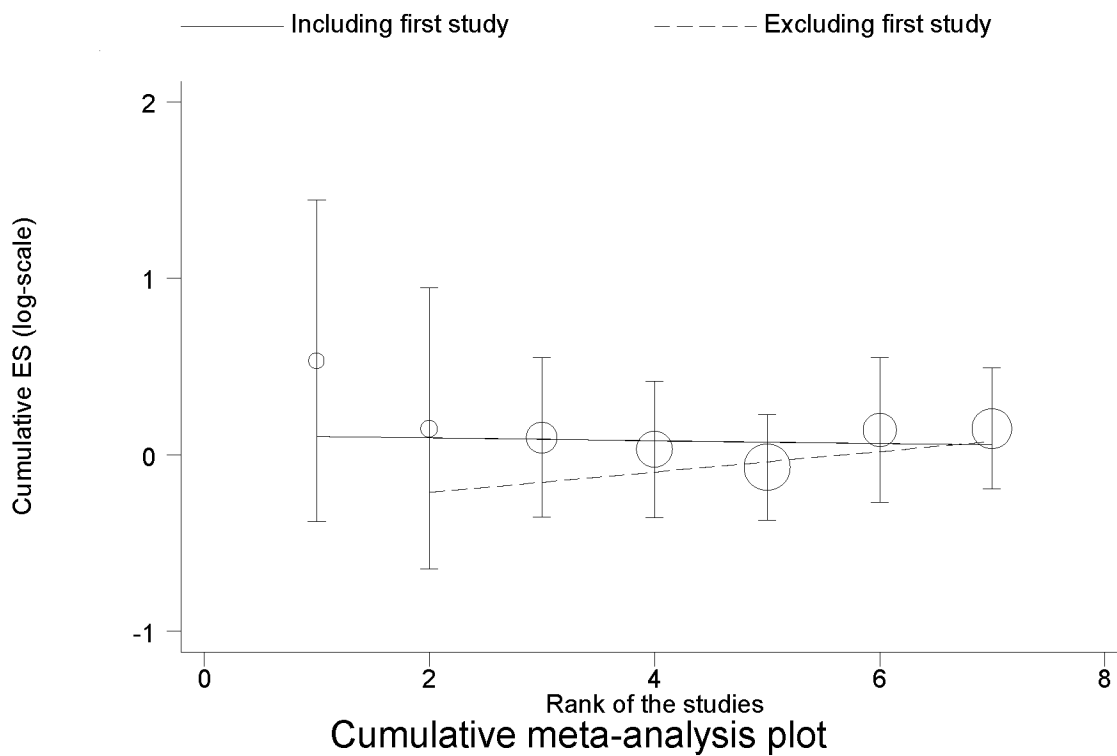
Test for the equality of the ESs (log-scale)						

HO: ES(first) = ES(subsequent)						
Z-value = 0.848						
P-value = 0.397						

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test						

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.00818	0.03053	0.789	-0.06802	0.05167	0.104
Excluding first study	0.05789	0.01843	0.002	0.02176	0.09402	-0.299

Πίνακας 6.44: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A,CKD.



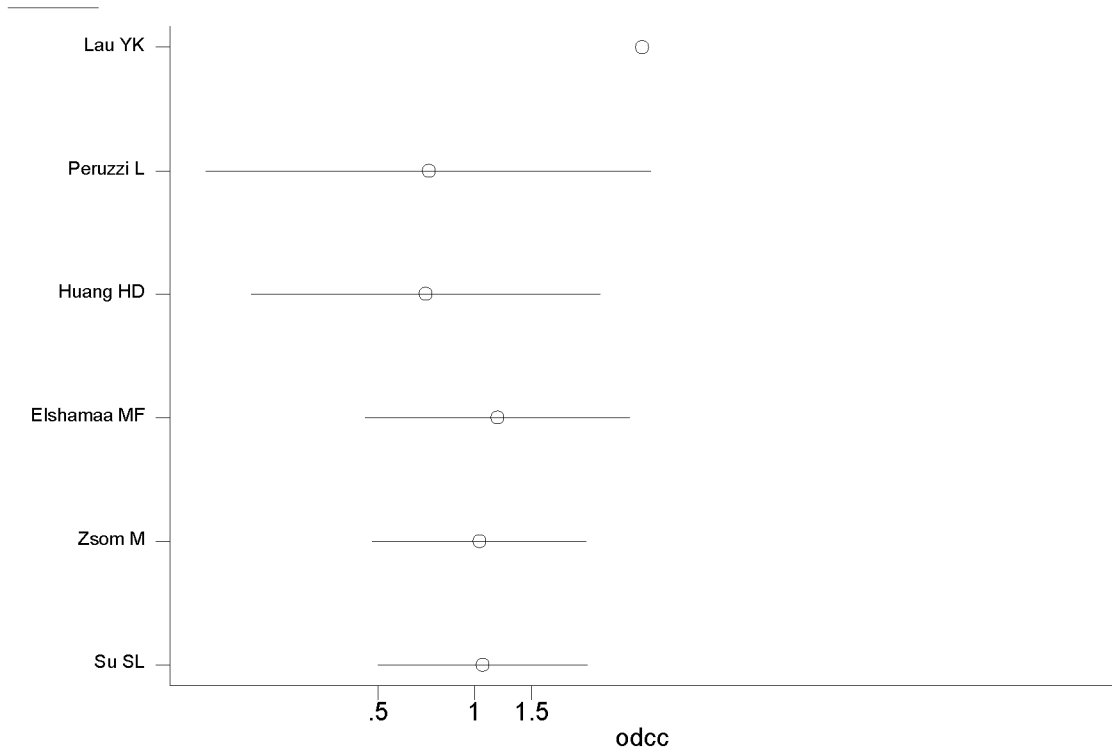
Εικόνα 6.41: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου AGTR1,CKD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- `metacum odcc stdcc, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 6 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Lau YK	3.316	0.133	82.487	0.731	0.465
Peruzzi L	0.720	0.147	3.533	-0.404	0.686
Huang HD	0.705	0.202	2.462	-0.547	0.584
Zsom M	0.754	0.306	1.856	-0.614	0.539
Elshamaa MF	1.034	0.481	2.224	0.086	0.932
Su SL	1.059	0.500	2.246	0.150	0.881

Πίνακας 6.45: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC, CKD.



Εικόνα 6.42: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1, όπου odcc το log(odds ratio),CKD.

- metatrend odcc stdcc

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 6

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	3.3158	0.465	0.1333	82.4922
Subsequent studies	0.9916	0.983	0.4577	2.1482
All Studies	1.0593	0.881	0.4996	2.2462

Test for the equality of the ESs (log-scale)

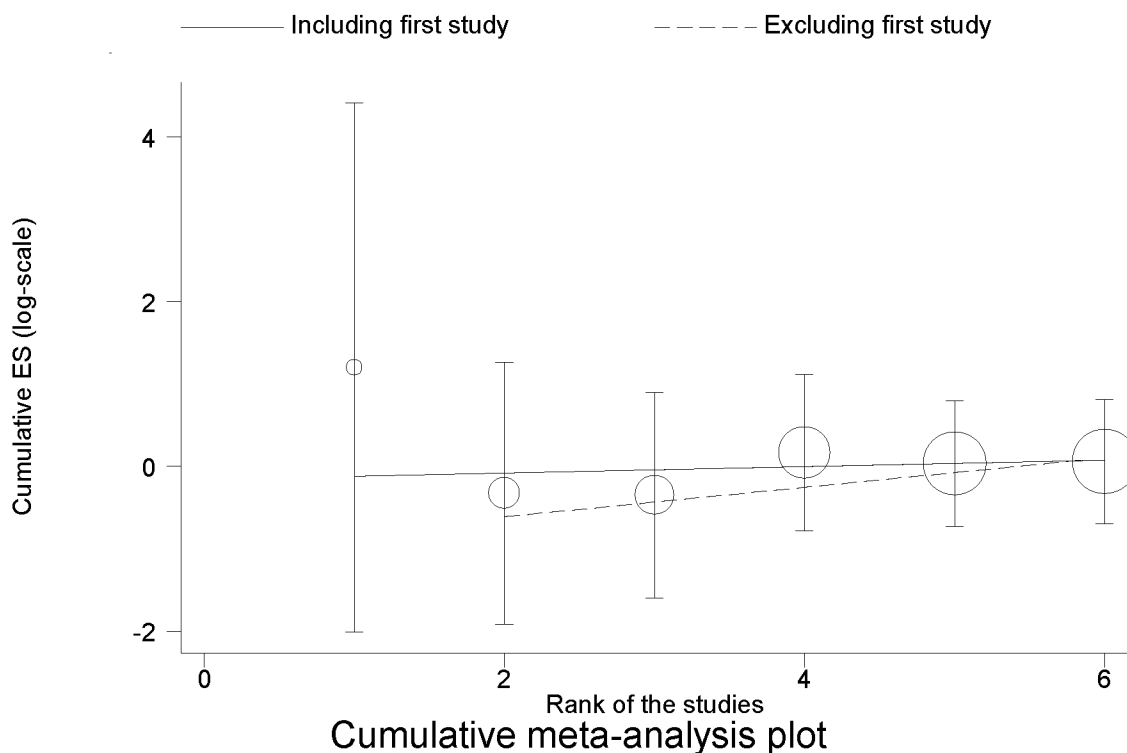
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = 0.716
P-value = 0.474

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.03936	0.05846	0.501	-0.07522	0.15395	-0.241
Excluding first study	0.17853	0.05307	0.001	0.07451	0.28255	-0.133

Πίνακας 6.46: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD.



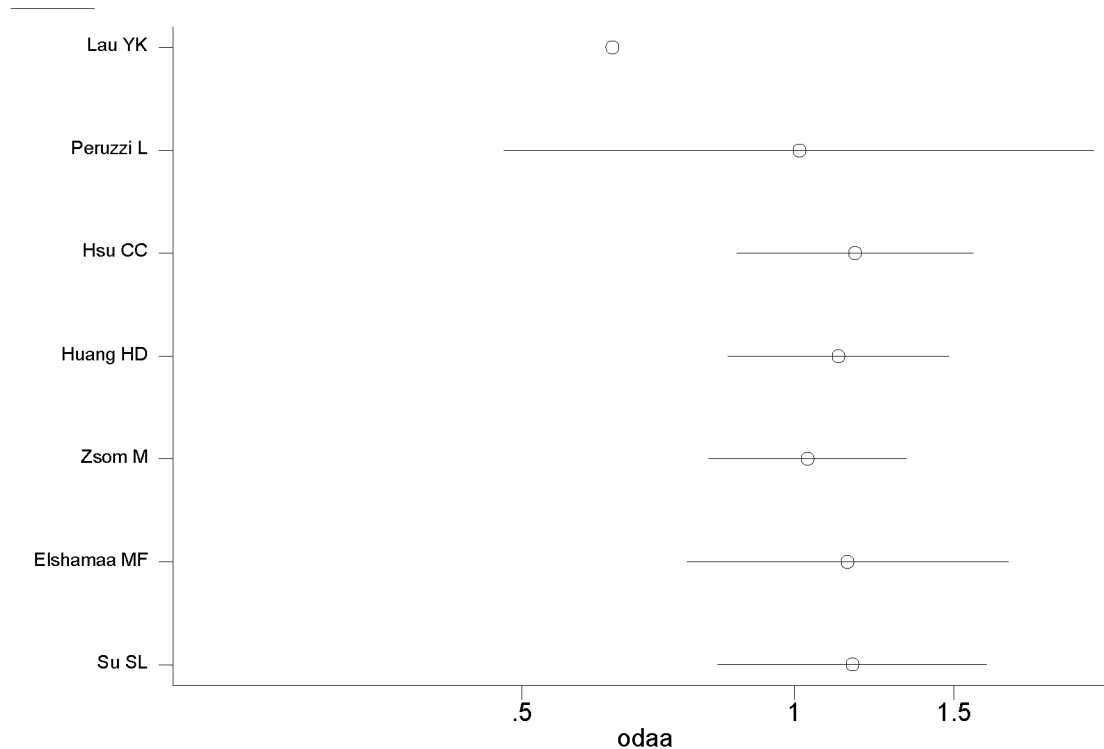
Εικόνα 6.43: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1,CKD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

- `metacum odaa stdaa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author)`

Cumulative random-effects meta-analysis of 7 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Lau YK	0.630	0.219	1.814	-0.856	0.392
Peruzzi L	1.013	0.478	2.144	0.032	0.974
Hsu CC	1.167	0.863	1.576	1.003	0.316
Huang HD	1.119	0.845	1.481	0.783	0.434
Zsom M	1.035	0.804	1.332	0.264	0.792
Elshamaa MF	1.145	0.760	1.724	0.648	0.517
Su SL	1.159	0.823	1.632	0.844	0.399

Πίνακας 6.47: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.



Εικόνα 6.44: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metacum για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1, όπου odaa το log(odds ratio),CKD.

- metatrend oada stdaa

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 7

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.6300	0.392	0.2188	1.8138
Subsequent studies	1.2223	0.272	0.8542	1.7489
All Studies	1.1589	0.399	0.8228	1.6323

Test for the equality of the ESs (log-scale)

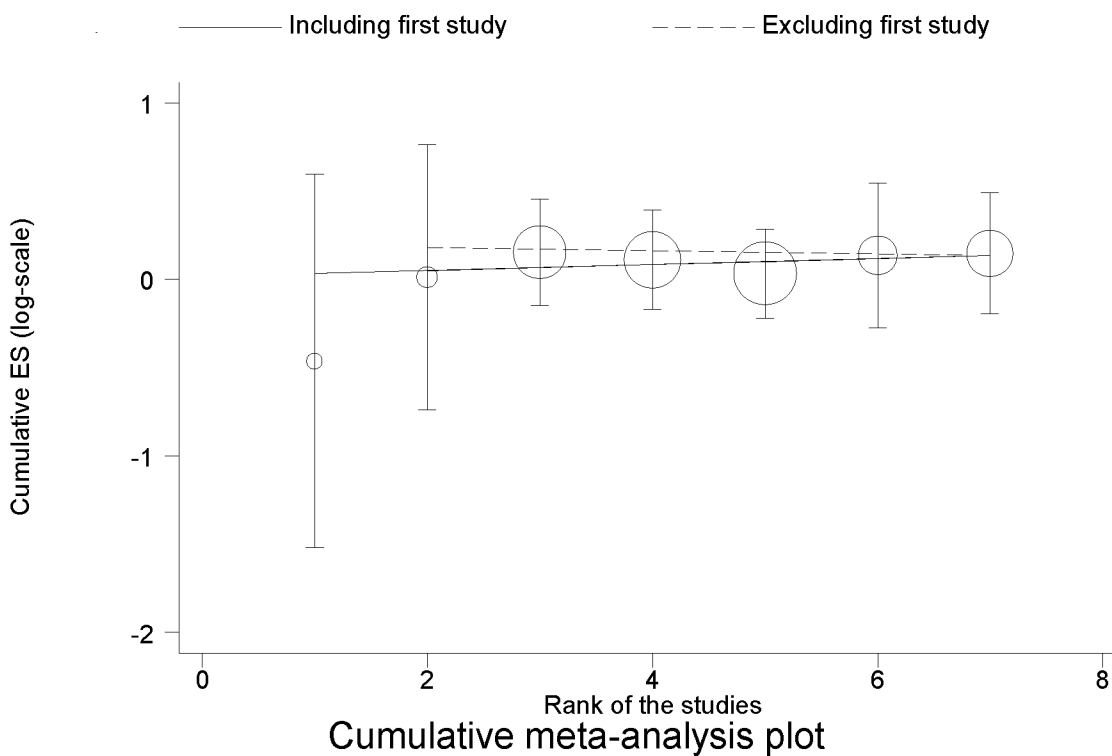
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = **-1.163**
P-value = **0.245**

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.01697	0.02160	0.432	-0.02537	0.05930	0.004
Excluding first study	-0.00907	0.01940	0.640	-0.04710	0.02895	0.020

Πίνακας 6.48: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.



Εικόνα 6.45: Το forest plot της αθροιστικής μετά-ανάλυσης με την εντολή `metatrend` για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1.

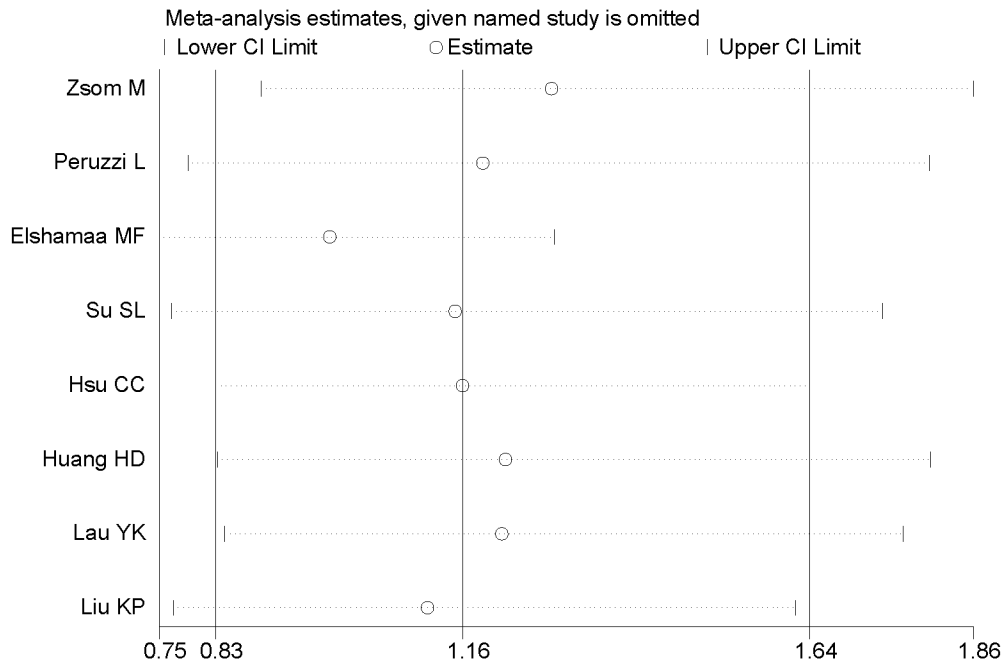
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Zson M	1.284054	.887803	1.882309
Peruzzi L	1.190263	.786283	1.794149
Elshtanna MF	.9815047	.7467356	1.286787
Su S	1.152361	.7657034	1.734829
Hsu C	1.162152	.829968	1.65113
Harg HD	1.220968	.8801968	1.800954
Lau YK	1.215789	.886821	1.769426
Liu KP	1.114176	.769238	1.61652
Combined	1.162152	.829966	1.65113

Πίνακας 6.49: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής `metaninf` για τα αλληλόμορφα C versus A, CKD.



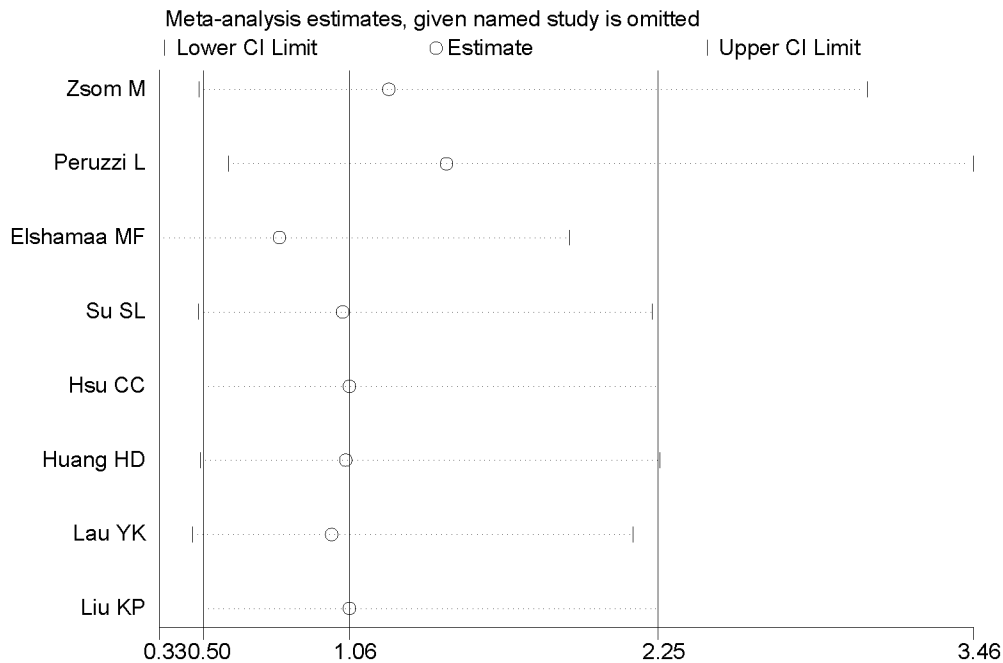
Εικόνα 6.46: Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metaninf για τα αλληλόμορφα του γονιδίου AGTR1,CKD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

```
metaninf odcc stdcc, random eform label(namevar=author)
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Zsom M	1.2122089	.48234782	3.0464535
Peruzzi L	1.4335666	.59469432	3.4557467
Elshamaa MF	.79162353	.32905865	1.9044259
Su SL	1.0340565	.48081198	2.2238898
Hsu CC	1.0592977	.49957681	2.2461243
Huang HD	1.046935	.48681641	2.2515118
Lau YK	.99162668	.45774463	2.1481924
Liu KP	1.0592977	.49957681	2.2461243
Combined	1.0592977	.49957681	2.2461242

Πίνακας 6.50: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τους γονότυπους CC versus AA+AC,CKD



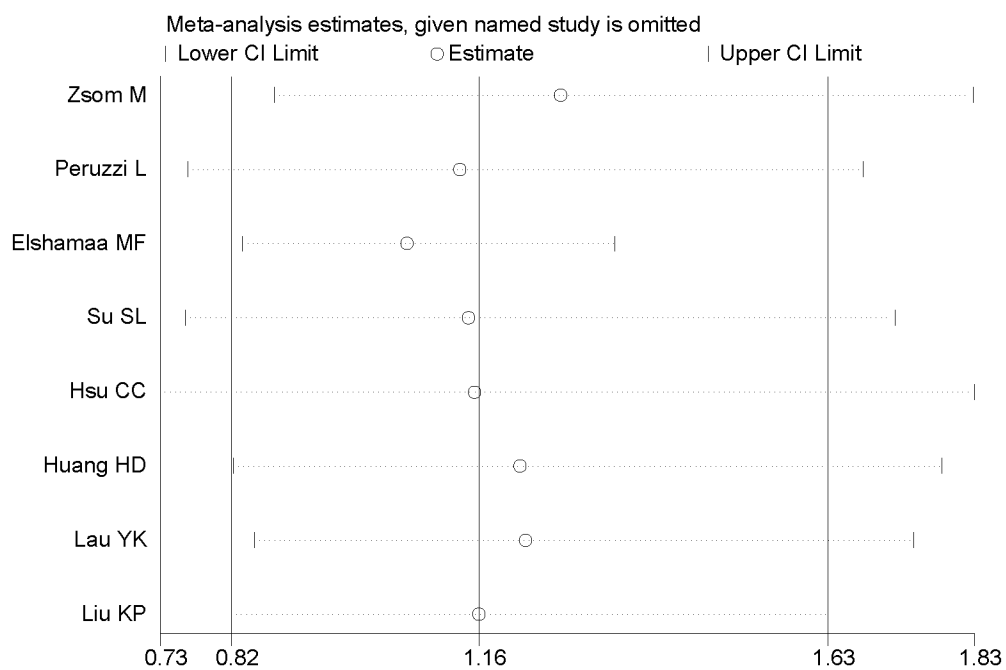
Εικόνα 6.47: Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf για τους γονότυπους CC versus AA+AC του γονιδίου AGTR1,CKD.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

```
metainf oada stdaa, random eform label(namevar=author)
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Zsom M	1.2697581	.881199	1.82965
Peruzzi L	1.1330343	.76401043	1.6803001
Elshamaa MF	1.0611538	.83822036	1.3433785
Su SL	1.1449636	.76044178	1.7239213
Hsu CC	1.1532288	.7262584	1.8312168
Huang HD	1.2147334	.82562214	1.7872305
Lau YK	1.2222691	.85419959	1.7489375
Liu KP	1.158935	.82284075	1.632309
Combined	1.158935	.82284078	1.6323089

Πίνακας 6.51: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metainf για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.

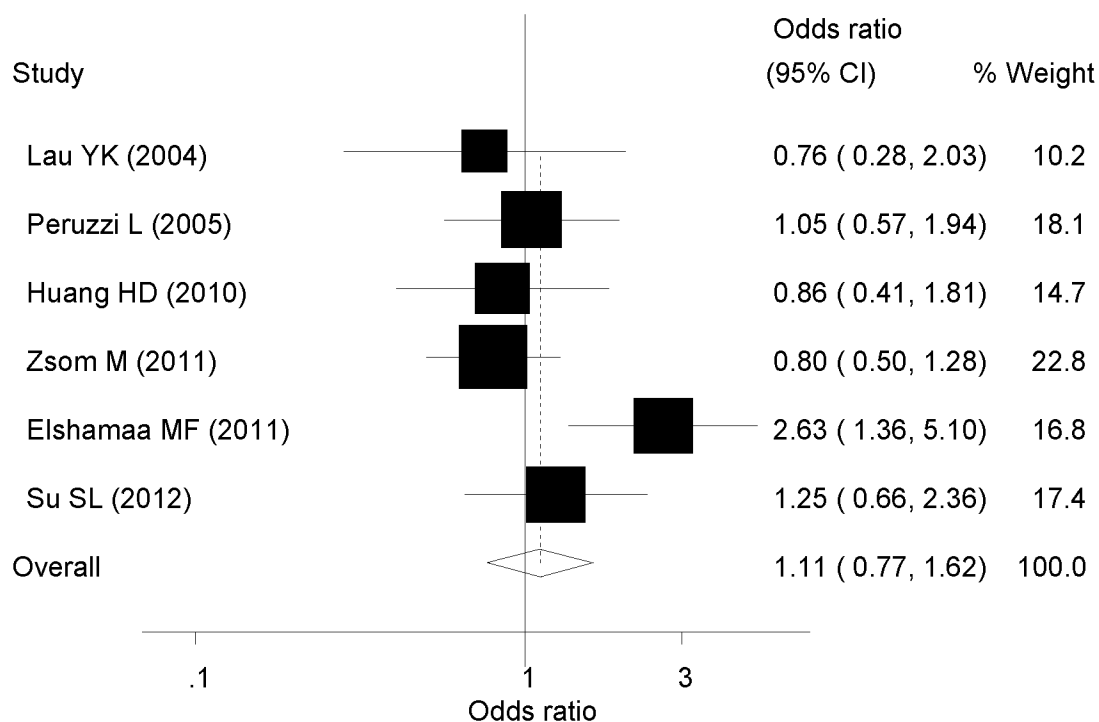


Εικόνα 6.48: Το forest plot της αφαιρετικής μετά-ανάλυσης με την εντολή metainf για τους γονότυπους CC+AC versus AA του γονιδίου AGTR1,CKD.

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Μετα-ανάλυση

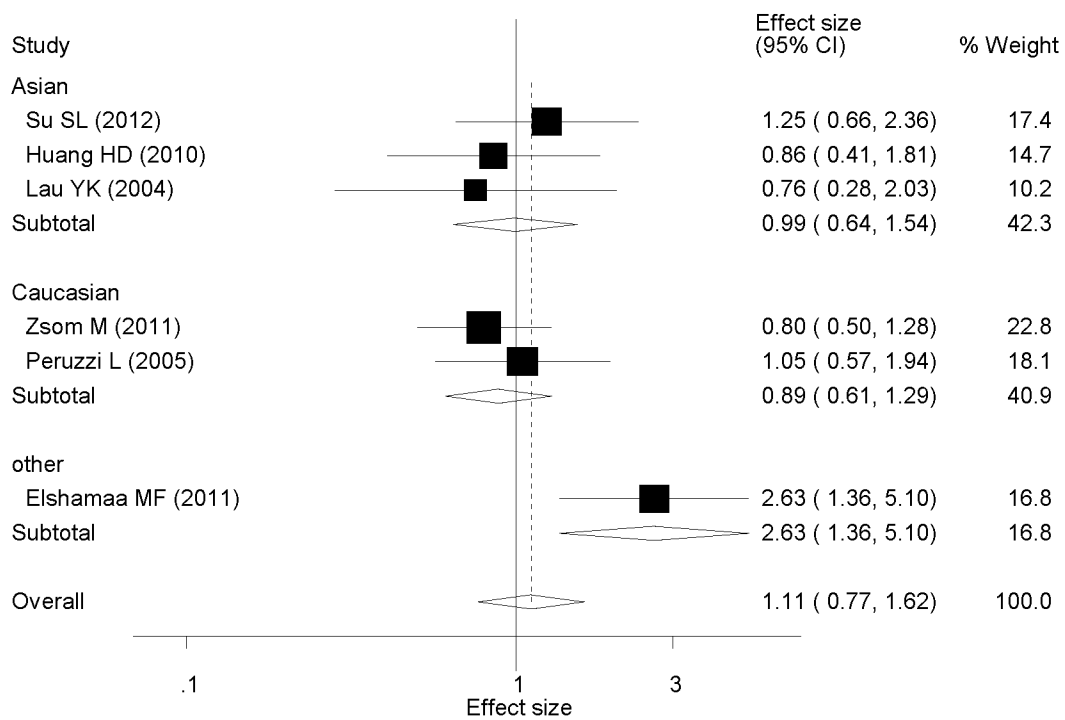
- `metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.49: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση κατά φυλές των αλληλόμορφων C versus A,CKD.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

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

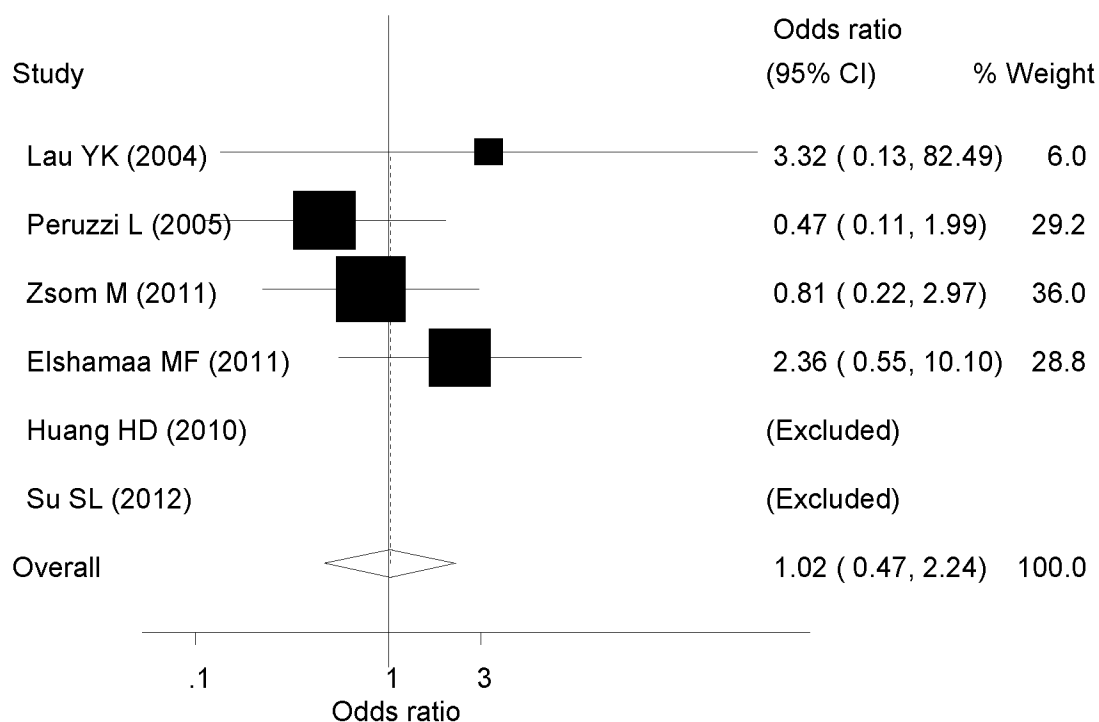


Εικόνα6.50: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων κατά φυλές C versus A,CKD.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Μετα-ανάλυση

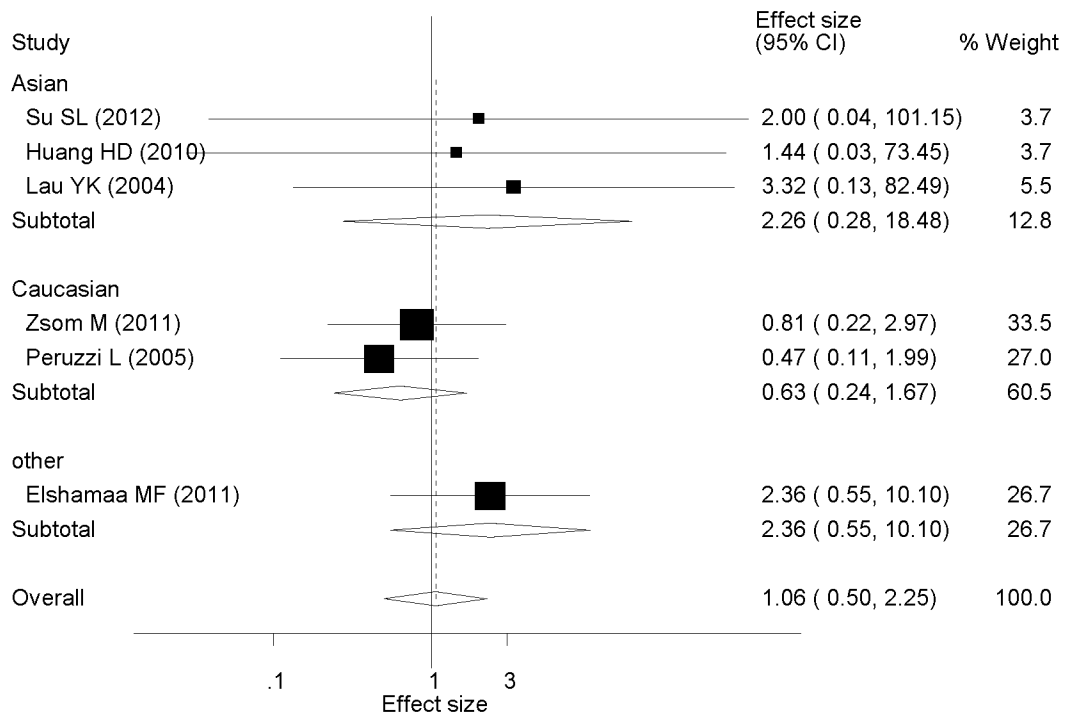
- `metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.51: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA + AC, CKD.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

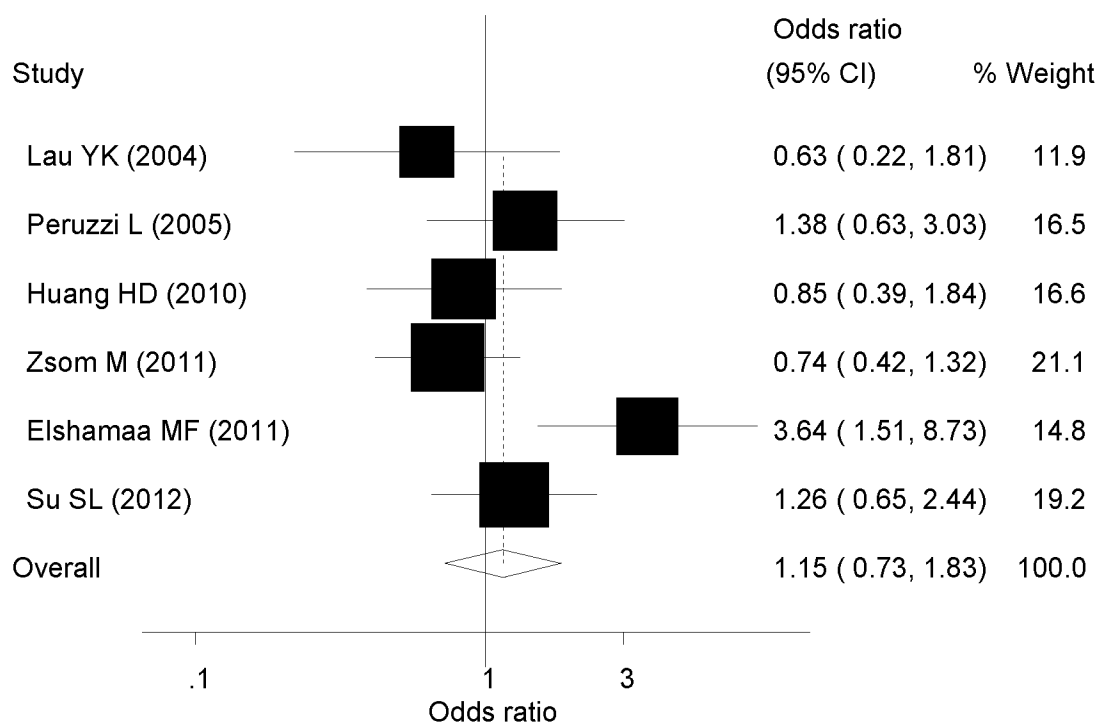
- `metan odcc stdcc, eform random by(race)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα6.52: Το forest plot από τη μετά-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους CC versus AA + AC,CKD.

Μετα-ανάλυση

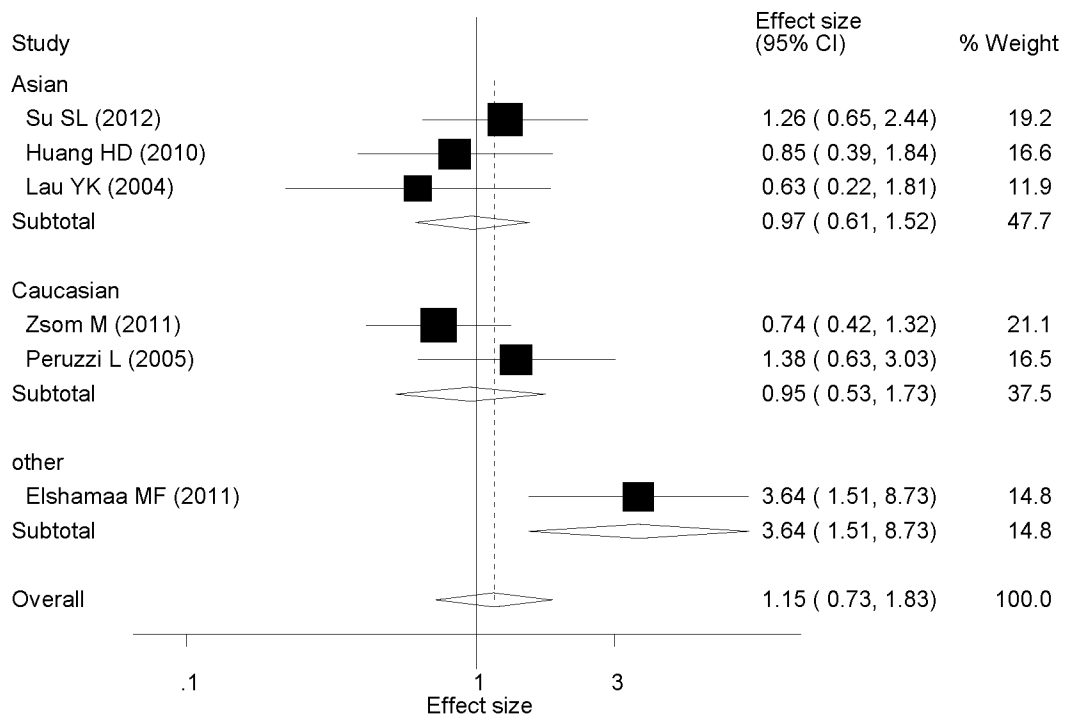
- `metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα 6.53: Το forest plot για τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC+AC versus AA,CKD.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

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



Εικόνα6.54: Το forest plot για την μετά-ανάλυση κατά φυλή για τους γονότυπους CC+AC versus AA,CKD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΗΩΕ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ(CKD)

Genhwi 244 26 0

Genotype	Observed	Expected
AA	244	244.63
Aa	26	24.75
aa	0	0.63
total	270	270.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	514	0.9519	0.0090
a	26	0.0481	0.0090
total	540	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0023**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **0.691** Pr= **0.4059**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **.** Pr= **.**
 Exact significance prob = **1.0000**

genhwi 100 88 12

Genotype	Observed	Expected
AA	100	103.68
Aa	88	80.64
aa	12	15.68
total	200	200.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	288	0.7200	0.0214
a	112	0.2800	0.0214
total	400	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = **-0.0184**

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = **1.666** Pr= **0.1968**
 likelihood-ratio chi2 (1) = **1.725** Pr= **0.1891**
 Exact significance prob = **0.2243**

Genhwi 48 18 4

Genotype	Observed	Expected
AA	48	46.41
Aa	18	21.17
aa	4	2.41
total	70	70.00

Allele	observed	Frequency	Std. Err.
A	114	0.8143	0.0352
a	26	0.1857	0.0352
total	140	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0227

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 1.571 Pr= 0.2101
 likelihood-ratio chi2 (1) = 1.422 Pr= 0.2331
 Exact significance prob = 0.2307

genhwi 100 20 0

Genotype	Observed	Expected
AA	100	100.83
Aa	20	18.33
aa	0	0.83
total	120	120.00

Allele	observed	Frequency	Std. Err.
A	220	0.9167	0.0170
a	20	0.0833	0.0170
total	240	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0069

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.992 Pr= 0.3193
 likelihood-ratio chi2 (1) = . Pr= .
 Exact significance prob = 1.0000

Genhwi 28 16 6

Genotype	Observed	Expected
AA	28	25.92
Aa	16	20.16
aa	6	3.92
total	50	50.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	72	0.7200	0.0493
a	28	0.2800	0.0493
total	100	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0416

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 2.129 Pr= 0.1445
 likelihood-ratio chi2 (1) = 2.035 Pr= 0.1537
 Exact significance prob = 0.1619

genhwi 84 10 0

Genotype	Observed	Expected
AA	84	84.27
Aa	10	9.47
aa	0	0.27
total	94	94.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	178	0.9468	0.0159
a	10	0.0532	0.0159
total	188	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0028

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.297 Pr= 0.5860
 likelihood-ratio chi2 (1) = . Pr= .
 Exact significance prob = 1.0000

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ A1166C ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ATR1 ΚΑΙ IgA

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Υπολογίζουμε το odds ratio

- generate oral=log((c1*a0)/(a1*c0))

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- replace
oral=log(((0.5+c1)*(0.5+a0))/((0.5+a1)*(0.5+c0))) if
c1==0|a0==0|a1==0|c0==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdor=sqrt(1/a1+1/c1+1/a0+1/c0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
stdor=sqrt(1/(a1+0.5)+1/(c1+0.5)+1/(a0+0.5)+1/(c0+0.5))
if c1==0|a1==0|a0==0|c0==0

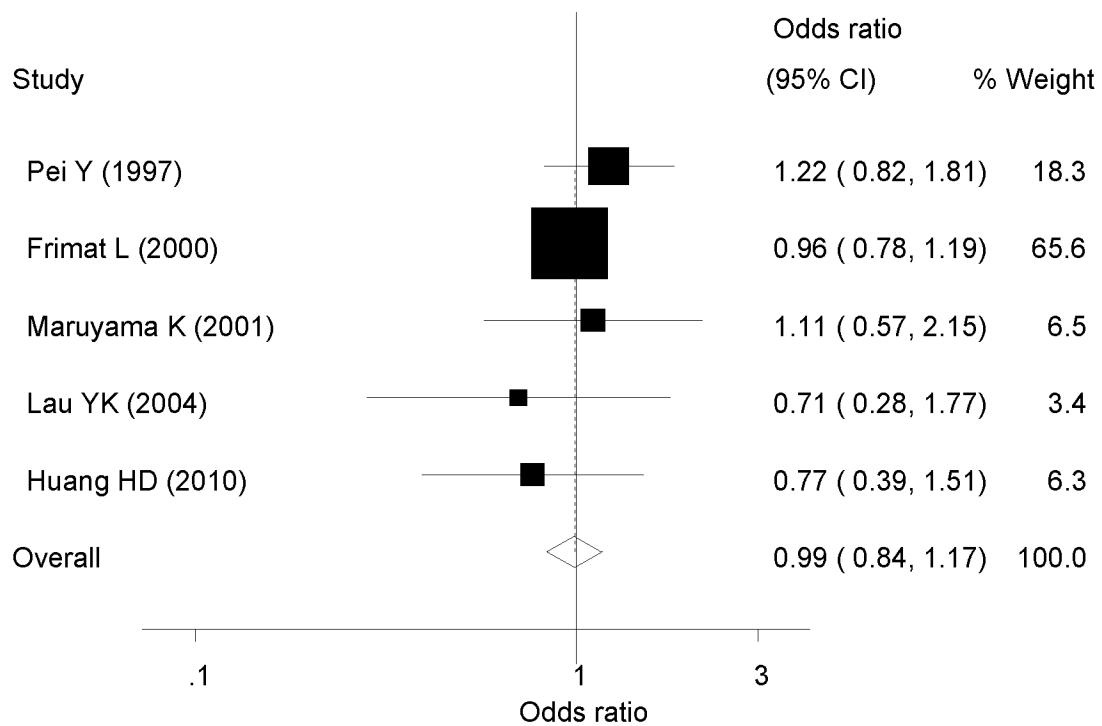
Μετά-ανάλυση

- metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Pei Y (1997)	1.220	0.822	1.812	18.25
Frimat L (2000)	0.963	0.782	1.186	65.58
Maruyama K (2001)	1.108	0.572	2.149	6.50
Lau YK (2004)	0.706	0.281	1.774	3.35
Huang HD (2010)	0.770	0.393	1.507	6.31
D+L pooled OR	0.990	0.836	1.172	100.00

Heterogeneity chi-squared = 2.31 (d.f. = 4) p = 0.678
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000
Test of OR=1 : z= 0.11 p = 0.909

Πίνακας 6.52: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.



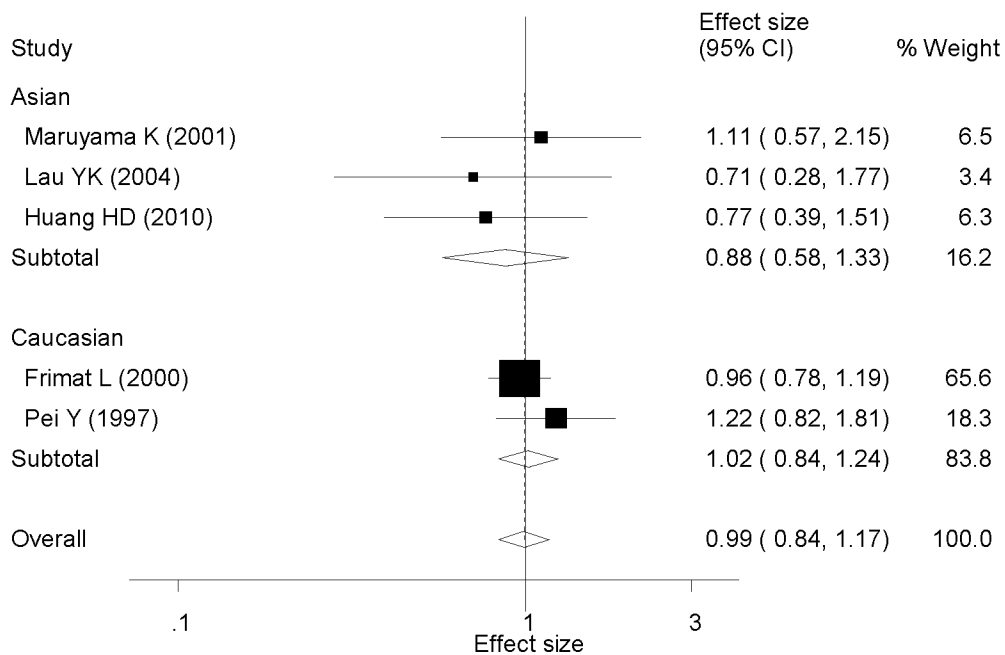
Εικόνα 6.55: Το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, IgA.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight	
Asian					
Maruyama K (2001)	1.108	0.572	2.149	6.50	
Lau YK (2004)	0.706	0.281	1.774	3.35	
Huang HD (2010)	0.770	0.393	1.507	6.31	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.875	0.575	1.332	16.17	
Caucasian					
Frimat L (2000)	0.963	0.782	1.186	65.58	
Pei Y (1997)	1.220	0.822	1.812	18.25	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.019	0.836	1.242	83.83	
Overall					
D+L pooled ES	0.990	0.836	1.172	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.84	2	0.657	0.0%	0.0000
Caucasian	1.08	1	0.299	7.3%	0.0020
Overall	2.31	4	0.678	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	0.40	1	0.529		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 0.62	p = 0.534			
Caucasian	z= 0.19	p = 0.852			
Overall	z= 0.11	p = 0.909			

Πίνακας 6.53: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής, των αλληλόμορφων C versus A,IgA.



Εικόνα 6.56: Το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής των αλληλόμορφων C versus A, IgA.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noll το άθροισμα των aa, ac των υγιών και των ασθενών.

- generate odcc=log((cc1*noll0)/(cc0*noll1))

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- replace
odcc=log(((0.5+cc1)*(0.5+noll0))/((0.5+cc0)*(0.5+noll1)))
if cc1==0|noll0==0|cc0==0|noll1==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdcc=sqrt(1/cc1+1/noll1+1/cc0+1/noll0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- `replace`
`stdcc=sqrt(1/(cc1+0.5)+1/(noll1+0.5)+1/(cc0+0.5)+1/(noll0+0.5))` if `cc1==0|noll0==0|cc0==0|noll1==0`

Μετά-ανάλυση

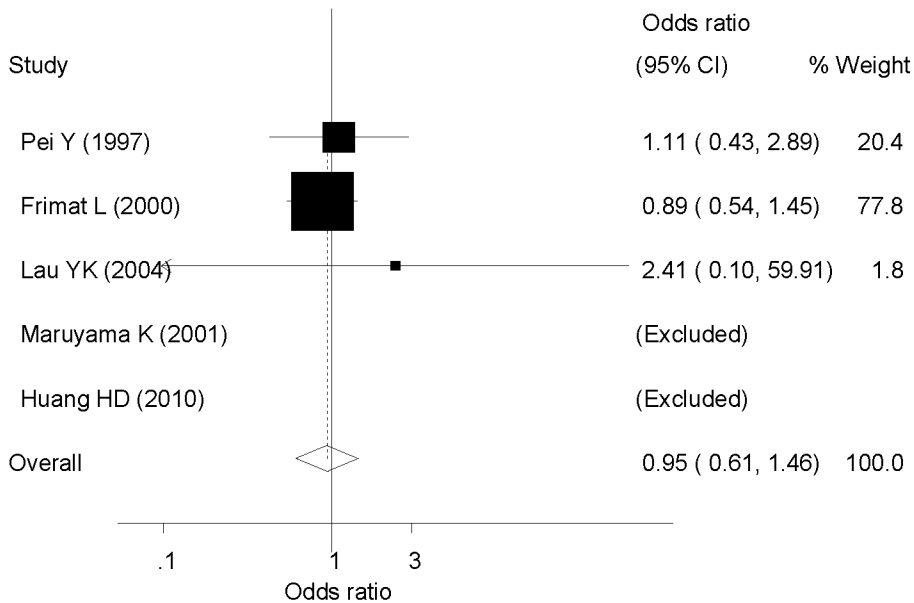
- `metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

study	OR	[95% conf. Interval]		% weight
Pei Y (1997)	1.114	0.429	2.893	20.41
Frimat L (2000)	0.887	0.544	1.446	77.78
Lau YK (2004)	2.413	0.097	59.909	1.80
Maruyama K (2001)	(Excluded)			
Huang HD (2010)	(Excluded)			
D+L pooled OR	0.946	0.615	1.456	100.00

Heterogeneity chi-squared = 0.51 (d.f. = 2) p = 0.777
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of OR=1 : z= 0.25 p = 0.802

Πίνακας 6.54: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής `metan` για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.



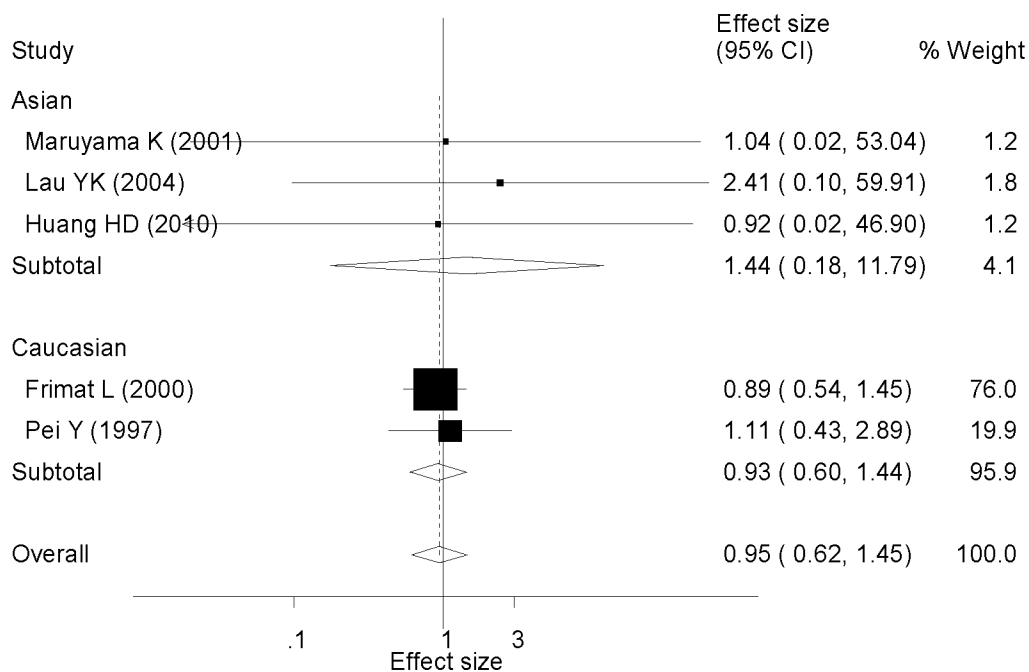
Εικόνα 6.57: Το forest plot από τη μετά-ανάλυση των γονότυπων CC versus AA+AC, IgA.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight	
Asian					
Maruyama K (2001)	1.042	0.020	53.038	1.17	
Lau YK (2004)	2.413	0.097	59.909	1.76	
Huang HD (2010)	0.923	0.018	46.900	1.18	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.442	0.176	11.788	4.11	
Caucasian					
Frimat L (2000)	0.887	0.544	1.446	75.96	
Pei Y (1997)	1.114	0.429	2.893	19.93	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.930	0.602	1.437	95.89	
Overall					
D+L pooled ES	0.947	0.619	1.450	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.17	2	0.916	0.0%	0.0000
Caucasian	0.17	1	0.677	0.0%	0.0000
Overall	0.51	4	0.973	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	0.16	1	0.689		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 0.34	p = 0.733			
Caucasian	z= 0.33	p = 0.745			
Overall	z= 0.25	p = 0.803			

Πίνακας 6.55: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, IgA.



Εικόνα6.58: Το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής των γονότυπων CC versus AA+AC,IgA.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noss το άθροισμα των cc, ac των ασθενών και των υγιών.

- `generate odaa=log((noss1*aa0)/(noss0*aa1))`

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- `replace odaa=log(((0.5+noss1)*(0.5+aa0))/((0.5+noss0)*(0.5+aa1))) if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0`

Υπολογίζουμε το standard error

- `generate stdaa=sqrt(1/aa1+1/noss1+1/aa0+1/noss0)`

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- `replace stdaa=sqrt(1/(aa1+0.5)+1/(noss1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/(noss0+0.5)) if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0`

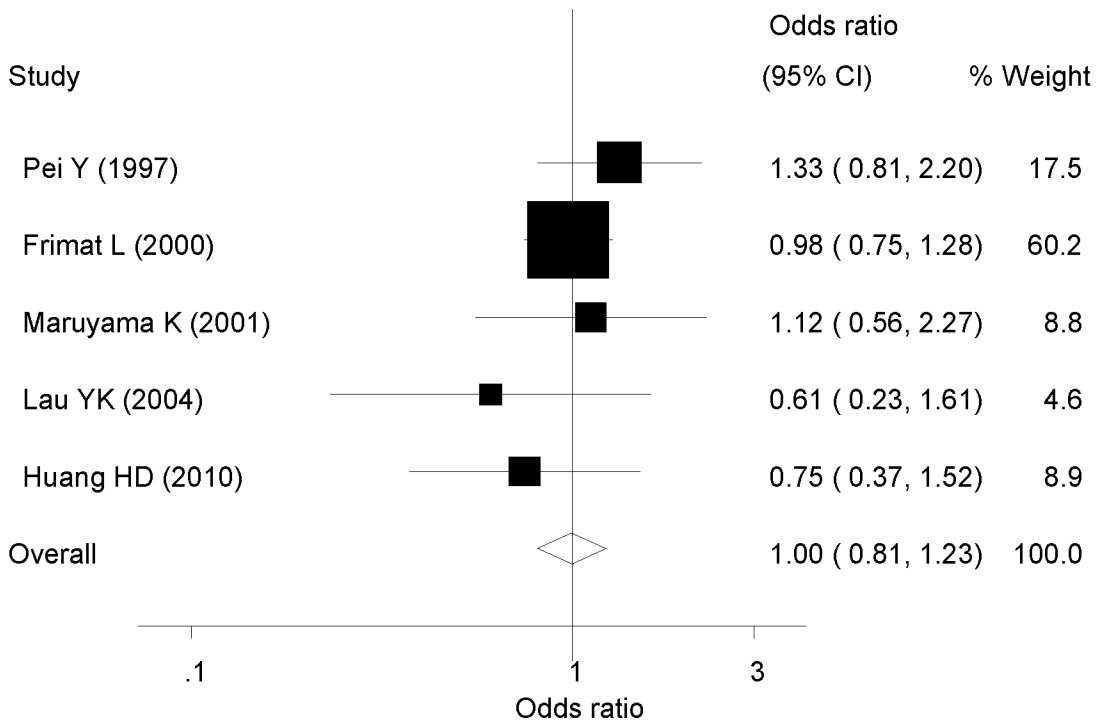
Μετά-ανάλυση

- `metan noss1 noss0 aal aa0 , or random sortby(year)`
`label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Pei Y (1997)	1.335	0.812	2.195	17.55
Frimat L (2000)	0.977	0.747	1.278	60.21
Maruyama K (2001)	1.123	0.556	2.267	8.80
Lau YK (2004)	0.611	0.231	1.615	4.59
Huang HD (2010)	0.752	0.373	1.515	8.85
D+L pooled OR	0.999	0.811	1.231	100.00

Heterogeneity chi-squared = 3.05 (d.f. = 4) p = 0.550
 I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000
 Test of OR=1 : z= 0.01 p = 0.994

Πίνακας 6.56: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής `metan` για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.



Εικόνα 6.59: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA versus CC+AC, IgA.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight	

Asian					
Maruyama K (2001)	1.123	0.556	2.267	8.80	
Lau YK (2004)	0.611	0.231	1.615	4.59	
Huang HD (2010)	0.752	0.373	1.515	8.85	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.844	0.543	1.313	22.24	

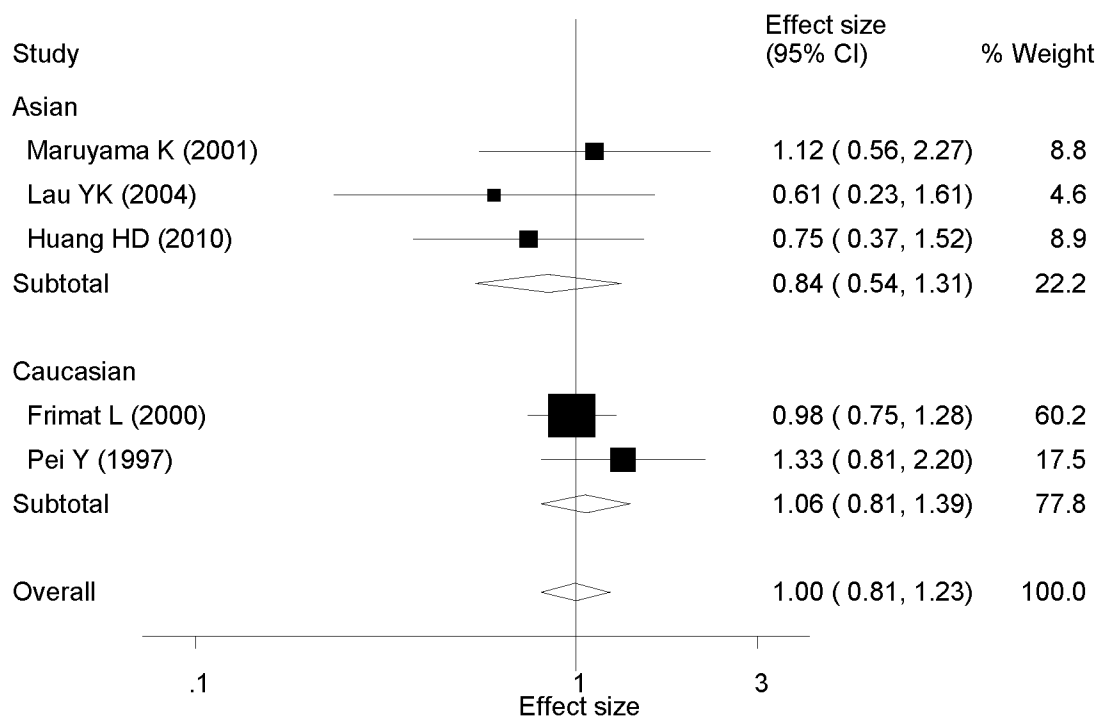
Caucasian					
Frimat L (2000)	0.977	0.747	1.278	60.21	
Pei Y (1997)	1.335	0.812	2.195	17.55	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.062	0.811	1.390	77.76	

Overall					
D+L pooled ES	0.999	0.811	1.231	100.00	

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	1.16	2	0.559	0.0%	0.0000
Caucasian	1.17	1	0.280	14.4%	0.0070
Overall	3.05	4	0.550	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	0.72	1	0.397		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 0.75	p = 0.453			
Caucasian	z= 0.43	p = 0.664			
Overall	z= 0.01	p = 0.994			

.					

Πίνακας 6.57: Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.



Εικόνα 6.60: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των γονοτύπων AA versus CC+AC, με διαχωρισμό φυλής, IgA.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

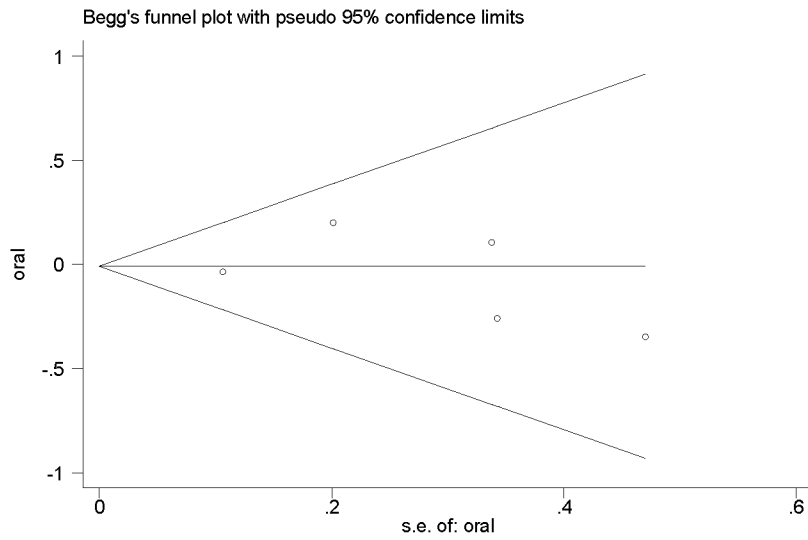
Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias oral stdor, gr(b)

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-4
Std. Dev. of Score =	4.08
Number of Studies =	5
z =	-0.98
Pr > z =	0.327
z =	0.73 (continuity corrected)
Pr > z =	0.462 (continuity corrected)

Πίνακας 6.58: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.



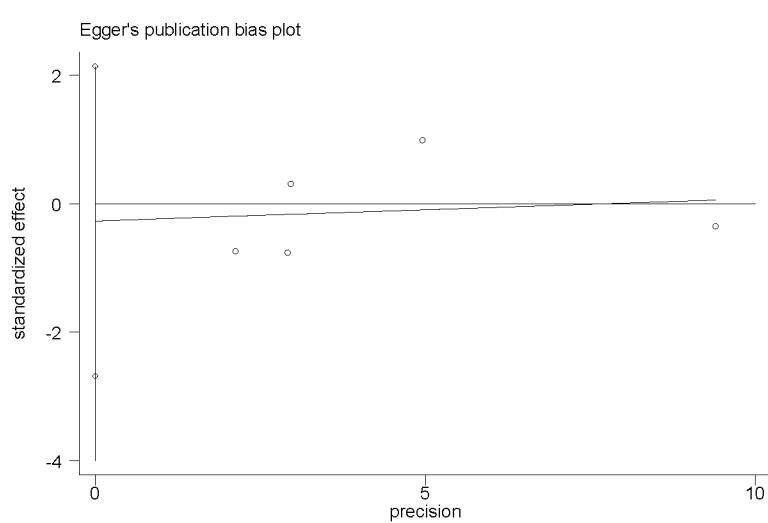
Εικόνα6.61:Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A,IgA.

Έλεγχος με την μέθοδο του Egger

- metabias oral stdor, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0347924	.1459519	0.24	0.827	-.4296916	.4992764
bias	-.2687988	.7578648	-0.35	0.746	-2.680663	2.143065

Πίνακας 6.59:Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.



Εικόνα6.62:Το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A,IgA.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

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

```
Iteration 1: tau^2 = 0
Meta-analysis regression
No of studies = 5
tau^2 method = reml
tau^2 estimate = 0
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
```

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stdor	-.2687987	.8808292	-0.31	0.760	-1.995192 1.457595
_cons	.0347924	.1696327	0.21	0.837	-.2976817 .3672664

Πίνακας 6.60:Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο της ετερογένειας με τη μέθοδο της μεταπαλινδρόμησης, IgA.

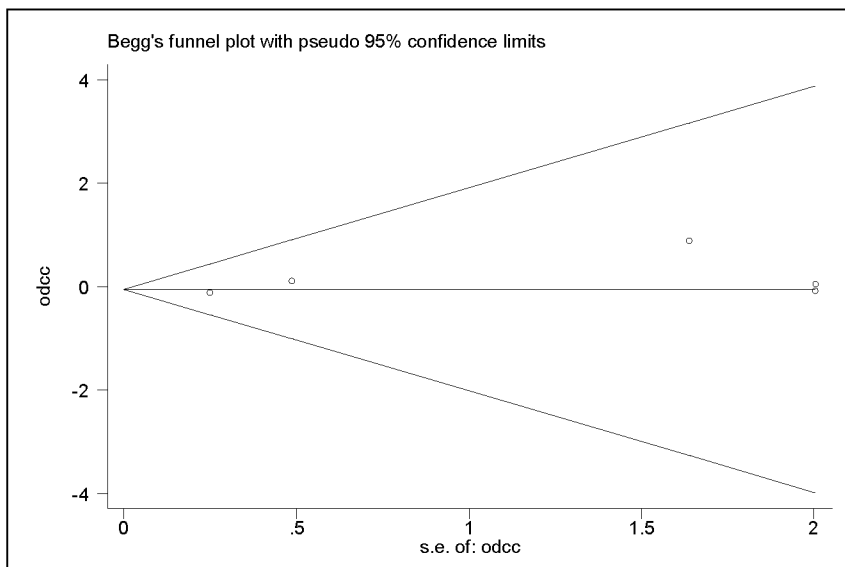
Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- metabias odcc stdcc, gr(b)

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

Πίνακας 6.61: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.



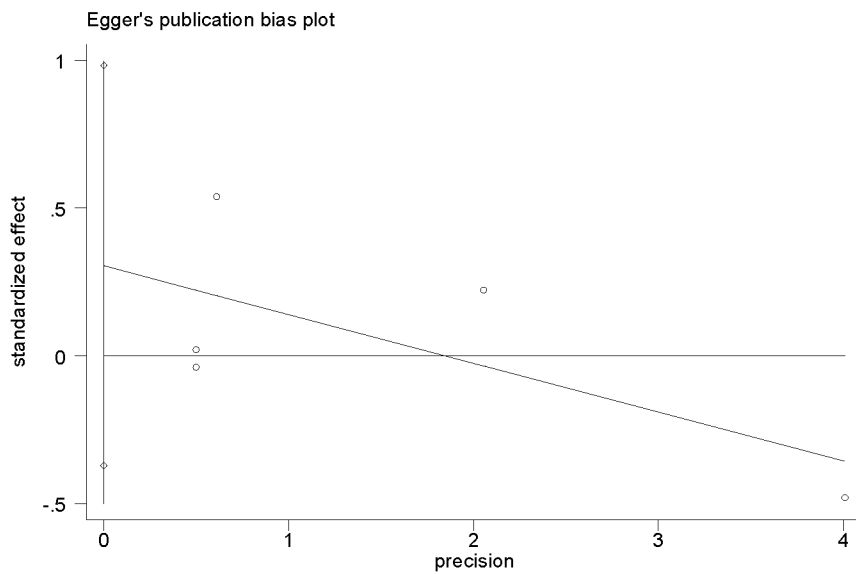
Εικόνα6.63: Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.

Έλεγχος την μέθοδο του Egger

- metabias odcc stdcc, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.1648281	.1034316	-1.59	0.209	-.4939937	.1643376
bias	.3050343	.2128192	1.43	0.247	-.3722514	.98232

πίνακας 6.62: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.



Εικόνα6.64: Το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

- `metareg odcc stdcc, level(95) wsse(stdcc)`

Iteration 1: tau ² = 0						
Meta-analysis regression			No of studies = 5			
			tau ² method = reml			
			tau ² estimate = 0			
Successive values of tau ² differ by less than 10 ⁻⁴ :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdcc	.3050343	.6712306	0.45	0.650	-1.010553	1.620622
_cons	-.164828	.3262228	-0.51	0.613	-.8042129	.4745568

Πίνακας 6.63: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο ετερογένειας με μεταπαλινδρόμηση για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.

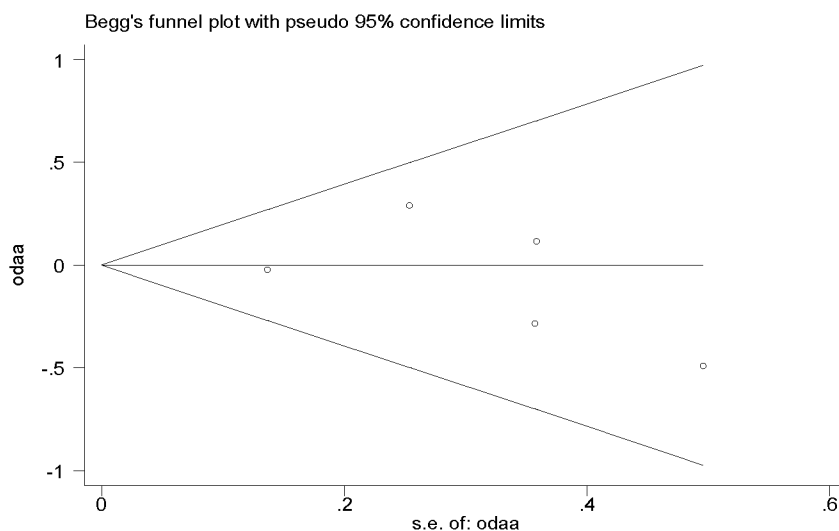
Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg

- `metabias odaa stdaa, gr(b)`

Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-4
Std. Dev. of Score =	4.08
Number of Studies =	5
Z =	-0.98
Pr > z =	0.327
Z =	0.73 (continuity corrected)
Pr > z =	0.462 (continuity corrected)

Πίνακας 6.64: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.



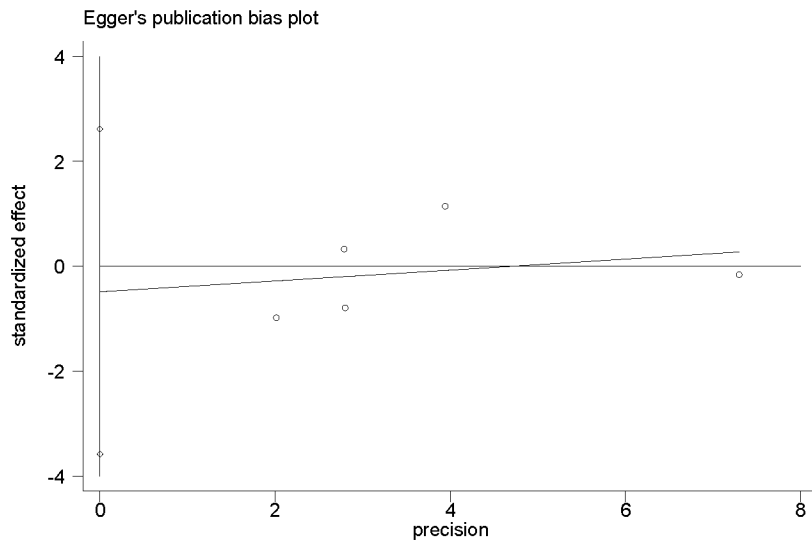
Εικόνα 6.65: Το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους AA versus +AC, IgA.

Έλεγχος την μέθοδο του Egger

- metabias odaa stdaa, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.1032296	.2317425	0.45	0.686	-.6342784	.8407377
bias	-.4883854	.9749268	-0.50	0.651	-3.591038	2.614267

πίνακας 6.65: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.



Εικόνα6.66: Το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

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

Iteration 1: tau ² = 0						
Meta-analysis regression			No of studies = 5			
					tau ² method	reml
					tau ² estimate =	0
Successive values of tau ² differ by less than 10 ⁻⁴ :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdaa	-.4883854	1.006615	-0.49	0.628	-2.461314	1.484544
_cons	.1032296	.2392748	0.43	0.666	-.3657404	.5721997

Πίνακας6.66: Τα αποτελέσματα από τον έλεγχο της ετερογένειας με μεταπαλινδρόμηση για τους γονότυπους AA versus CC+AC, IgA.

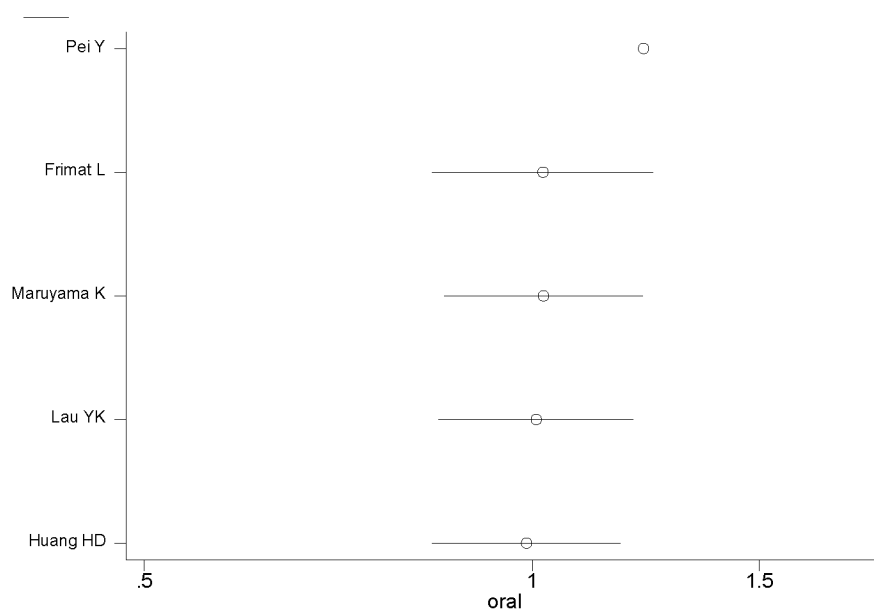
ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

- metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 5 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Pei Y	1.220	0.822	1.812	0.988	0.323
Frimat L	1.019	0.836	1.242	0.187	0.852
Maruyama K	1.021	0.855	1.219	0.225	0.822
Lau YK	1.007	0.846	1.199	0.081	0.936
Huang HD	0.990	0.836	1.172	-0.114	0.909

Πίνακας6.67: τα αποτελέσματα από την αθροιστική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, IgA.

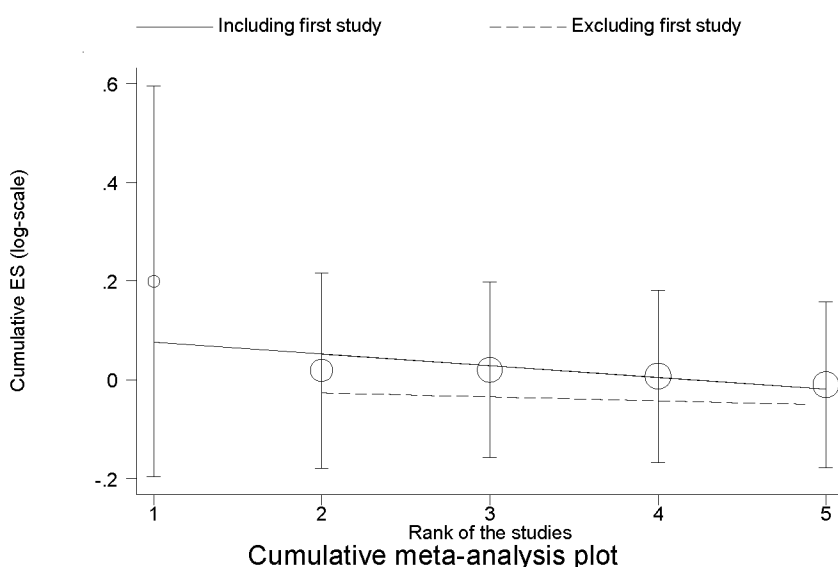


Εικόνα6.67: Το forest plot από την αθροιστική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, IgA.

- metatrend oral stdor

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis						
Number of studies: 5						
'First vs. subsequent' method						
	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]			
First study	1.2204	0.323	0.8221	1.8118		
Subsequent studies	0.9451	0.553	0.7841	1.1391		
All Studies	0.9902	0.909	0.8364	1.1723		
Test for the equality of the ESs (log-scale)						
H0: ES(first) = ES(subsequent)						
Z-value = 1.147						
P-value = 0.252						
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test						
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.02370	0.00890	0.008	-0.04114	-0.00626 -0.351	
Excluding first study	-0.00798	0.00289	0.006	-0.01364	-0.00231 -0.362	

Πίνακας 6.68: Τα αποτελέσματα από την αθροιστική μετα-ανάλυση με την εκτέλεση της εντολής metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.



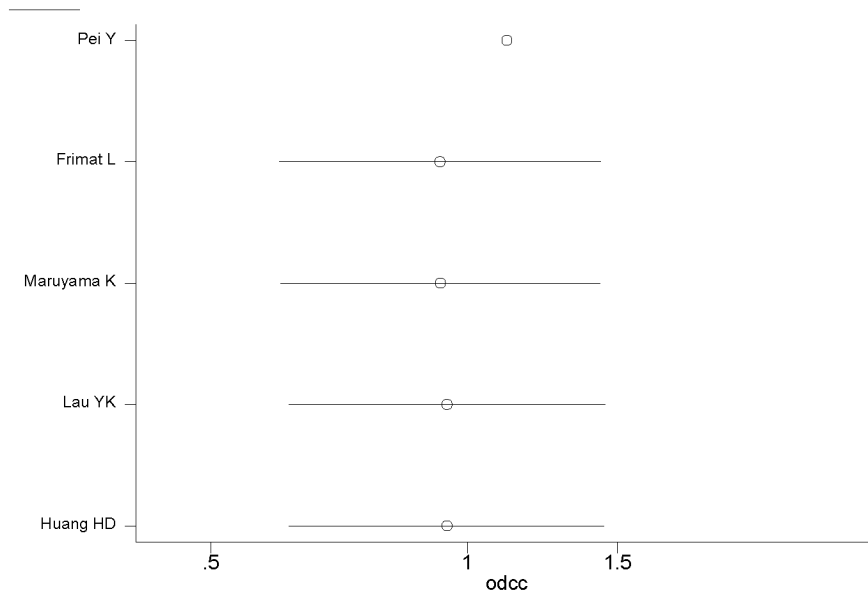
Εικόνα 6.68: Το forest plot από την αθροιστική μετα-ανάλυση για τα αλληλόμορφα C versus A, IgA.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- `metacum odcc stdcc, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 5 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Pei Y	1.114	0.429	2.893	0.222	0.824
Frimat L	0.930	0.602	1.437	-0.326	0.745
Maruyama K	0.932	0.605	1.435	-0.321	0.748
Lau YK	0.947	0.617	1.454	-0.247	0.805
Huang HD	0.947	0.619	1.450	-0.250	0.803

Πίνακας 6.69: Τα αποτελέσματα από την αθροιστική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, IgA.

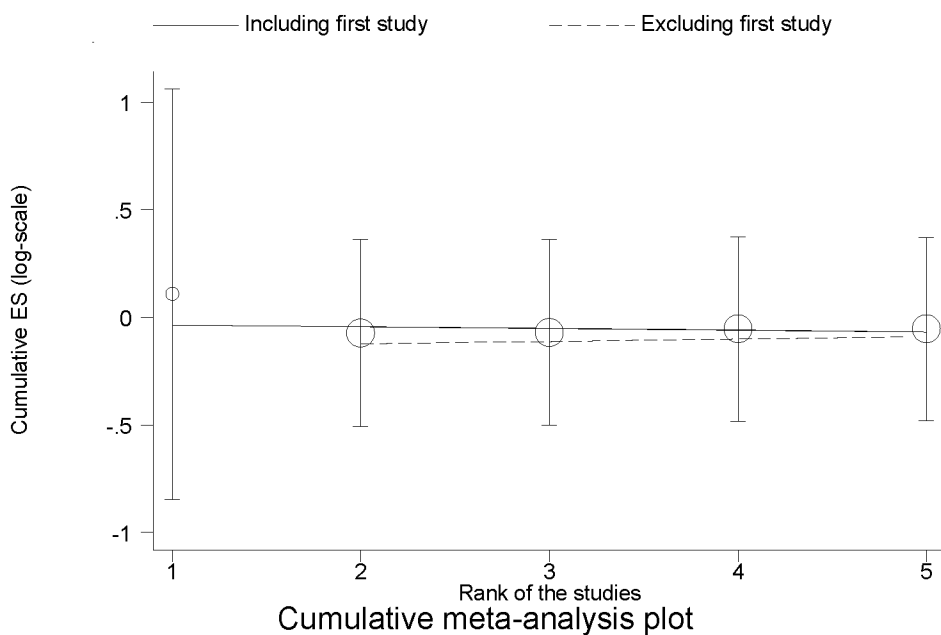


Εικόνα 6.69: Το forest plot από την αθροιστική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC με την εκτέλεση της εντολής `metacum, IgA`.

- `metatrend odcc stdcc`

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis						
Number of studies: 5						
'First vs. subsequent' method						
	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]			
First study	1.1143	0.824	0.4292	2.8932		
Subsequent studies	0.9096	0.697	0.5651	1.4643		
All studies	0.9472	0.803	0.6186	1.4502		
Test for the equality of the ESs (log-scale)						
Ho: ES(first) = ES(subsequent)						
z-value = 0.373						
P-value = 0.709						
Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test						
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.00792	0.01141	0.488	-0.03029	0.01445	-0.244
Excluding first study	0.01140	0.00065	0.000	0.01012	0.01268	-0.807

Πίνακας 6.70: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA.



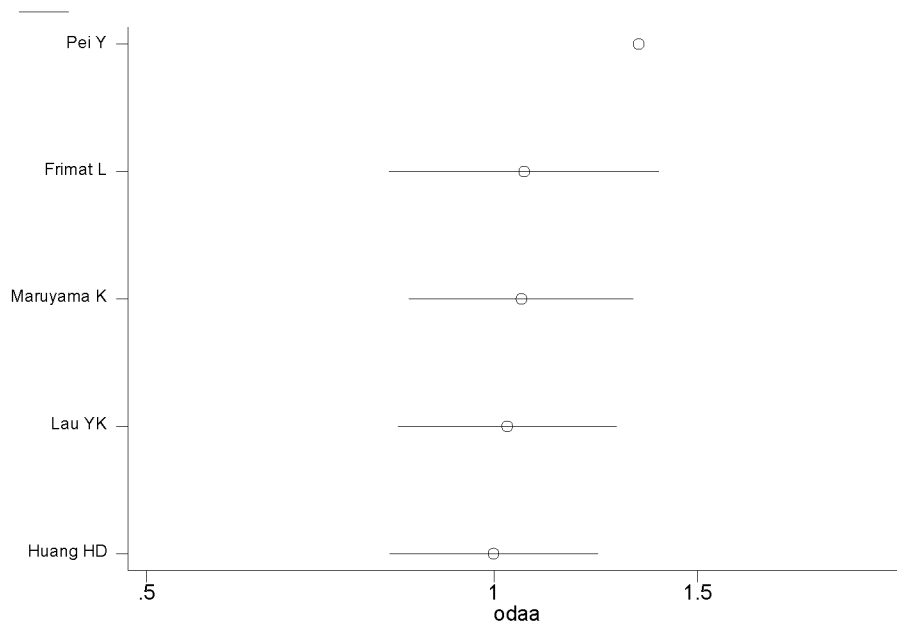
Εικόνα 6.70: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC versus AA+AC, IgA

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

- `metacum odaa stdaa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 5 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		Z	P value
		Lower	Upper		
Pei Y	1.335	0.812	2.195	1.138	0.255
Frimat L	1.062	0.811	1.390	0.434	0.664
Maruyama K	1.056	0.844	1.321	0.476	0.634
Lau YK	1.027	0.826	1.278	0.241	0.810
Huang HD	0.999	0.811	1.231	-0.007	0.994

Πίνακας 6.71: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής `metacum` για τους γονότυπους CC+AC versus AA, IgA.



Εικόνα 6.71: Το forest plot από την εκτέλεση της εντολής `metacum` για τους γονότυπους CC+AC versus AA, IgA.

- metatrend oada stdaa

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis

Number of studies: 5

'First vs. Subsequent' method

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	1.3348	0.255	0.8117	2.1951
Subsequent studies	0.9395	0.594	0.7469	1.1818
All Studies	0.9992	0.994	0.8113	1.2307

Test for the equality of the ESs (log-scale)

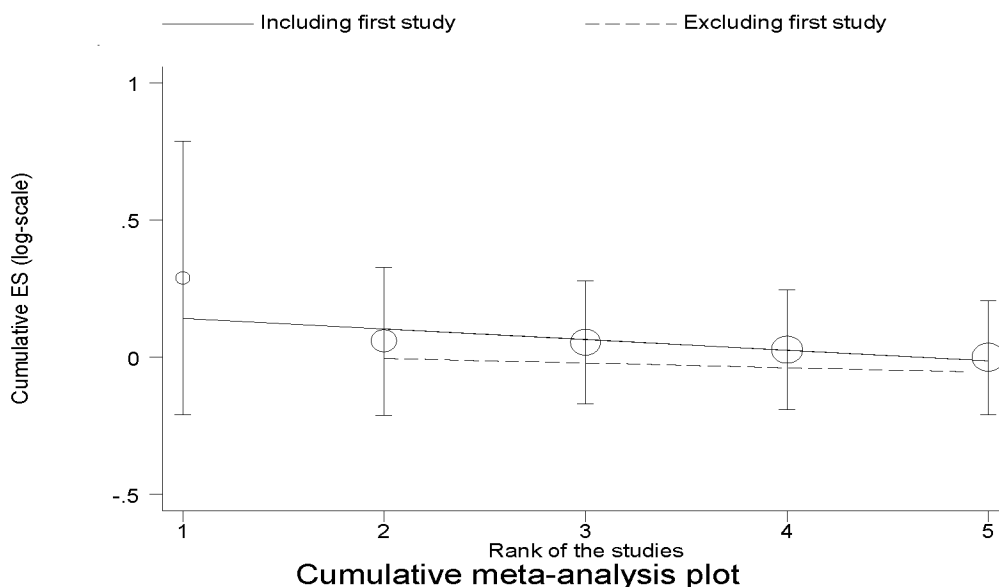
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = **1.257**
P-value = **0.209**

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	-0.03866	0.01087	0.000	-0.05996	-0.01736	-0.349
Excluding first study	-0.01682	0.00431	0.000	-0.02527	-0.00837	-0.404

Πίνακας 6.72: Τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC+AC versus AA, IgA.



Εικόνα 6.72: Το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τους γονότυπους CC+AC versus AA, IgA.

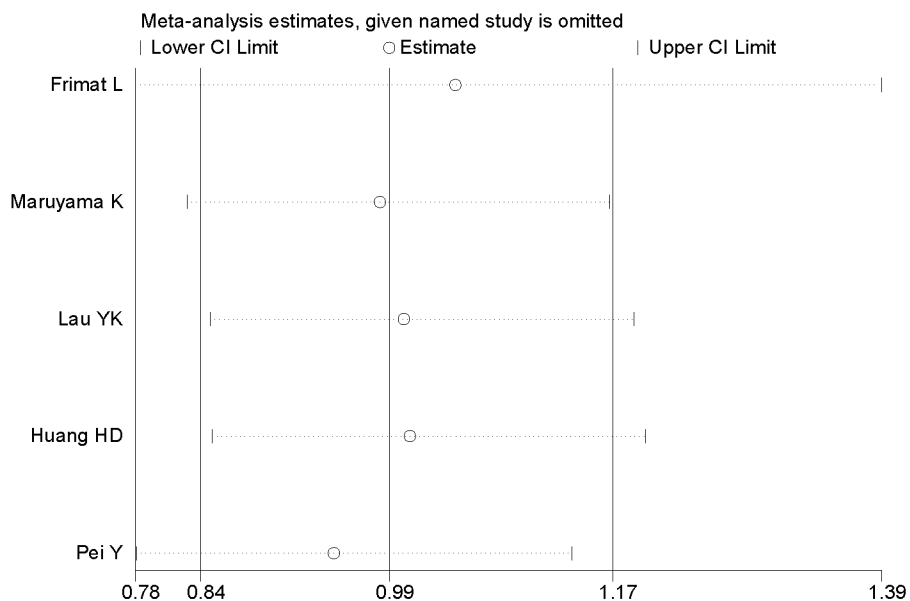
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Frimat L	1.0439745	.78295255 1.3920164
Maruyama K	.98251438	.8251307 1.1699171
Lau YK	1.0019529	.8438701 1.1896496
Huang HD	1.0072135	.846021 1.1991179
Pei Y	.94509816	.78414136 1.1390938
Combined	.99024265	.83643322 1.1723357

Πίνακας6.73: Τα αποτελέσματα από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, IgA.



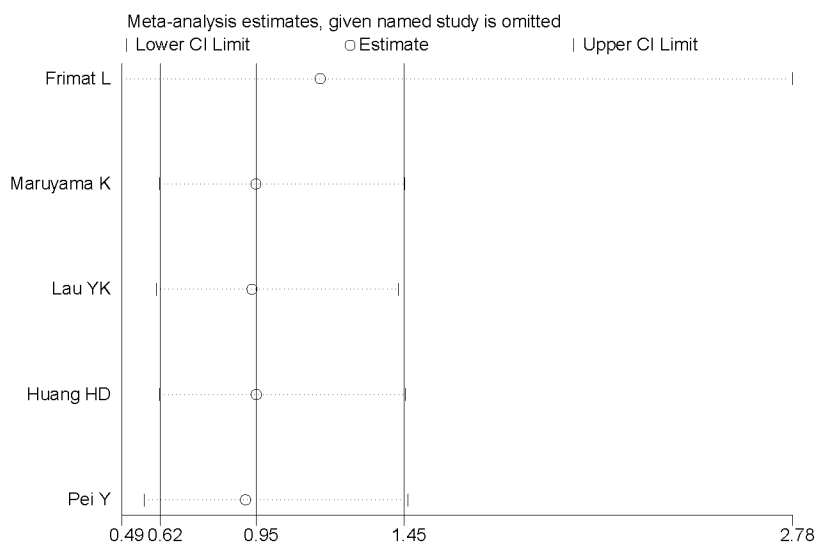
Εικόνα6.73: το forest plot από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A, IgA.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

```
metaninf odcc stdcc,random eform label(namevar=author)
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Frimat L	1.1644534	.48845479	2.7760024
Maruyama K	.94609803	.61635625	1.452247
Lau YK	.93144584	.60603958	1.4315754
Huang HD	.94745767	.61724019	1.4543382
Pei Y	.90961766	.56506592	1.4642614
Combined	.94717073	.61861508	1.4502272

Πίνακας 6.74: Τα αποτελέσματα από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, IgA.



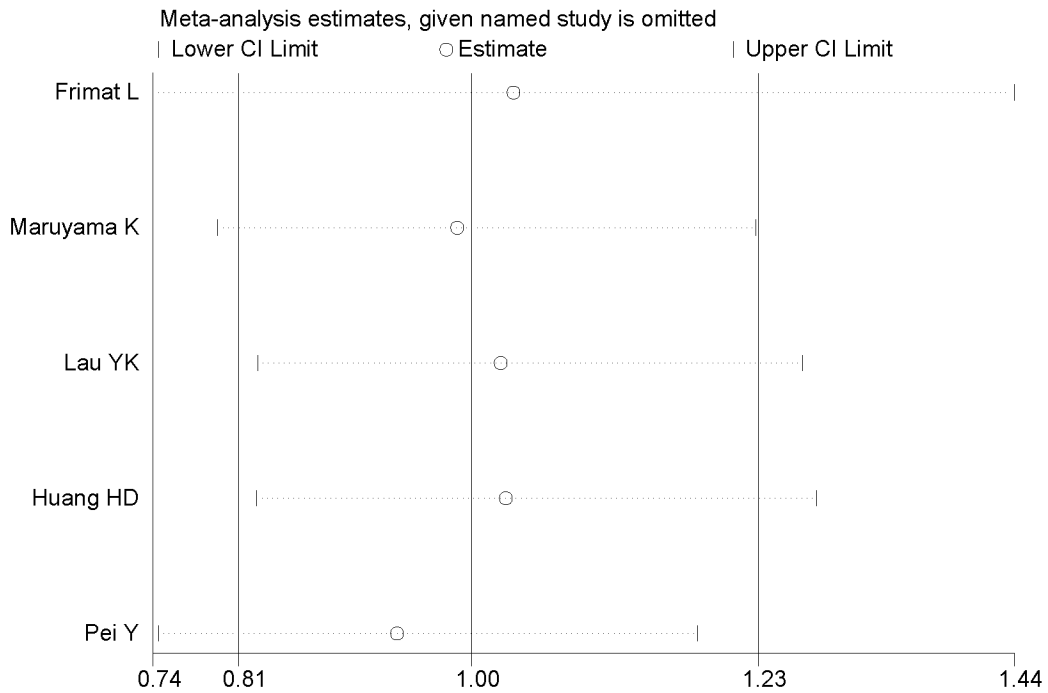
Εικόνα 6.74: το forest plot από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC versus AA+AC, IgA.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

metaninf oaaa stdaa, random eform label(namevar=author)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Frimat L	1.0332594	.74260128	1.4376827
Maruyama K	.98805064	.79438317	1.2289335
Lau YK	1.0231811	.82663494	1.2664593
Huang HD	1.0271621	.82577449	1.2776636
Pei Y	.93951601	.74688733	1.1818253
Combined	.99922564	.81129284	1.2306923

Πίνακας6.75: Τα αποτελέσματα από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC+AC versus AA, IgA.



Εικόνα6.75: Το forest plot από την αφαιρετική μετα-ανάλυση των γονοτύπων CC+AC versus AA, IgA .

Αποτελέσματα από την ισορροπία HWE για την νεφροπάθεια IgA

Genhwi 80 19 0

Genotype	observed	Expected
AA	80	80.91
Aa	19	17.18
aa	0	0.91
total	99	99.00

Allele	observed	Frequency	Std. Err.
A	179	0.9040	0.0198
a	19	0.0960	0.0198
total	198	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0092

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 1.115 Pr= 0.2909
 likelihood-ratio chi2 (1) = . Pr= .
 Exact significance prob = 0.5935

genhwi 84 10 0

Genotype	Observed	Expected
AA	84	84.27
Aa	10	9.47
aa	0	0.27
total	94	94.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	178	0.9468	0.0159
a	10	0.0532	0.0159
total	188	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0028

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.297 Pr= 0.5860
 likelihood-ratio chi2 (1) = . Pr= .
 Exact significance prob = 1.0000

genhwi 100 20 0

Genotype	Observed	Expected
AA	100	100.83
Aa	20	18.33
aa	0	0.83
total	120	120.00

Allele	observed	Frequency	Std. Err.
A	220	0.9167	0.0170
a	20	0.0833	0.0170
total	240	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0069

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.992 Pr= 0.3193
 likelihood-ratio chi2 (1) = . Pr= .
 Exact significance prob = 1.0000

genhwi 471 403 86

Genotype	Observed	Expected
AA	471	471.10
Aa	403	402.80
aa	86	86.10
total	960	960.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	1345	0.7005	0.0105
a	575	0.2995	0.0105
total	1920	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0001

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.000 Pr= 0.9877
likelihood-ratio chi2 (1) = 0.000 Pr= 0.9877
Exact significance prob = 1.0000

genhwi 56 37 7

Genotype	Observed	Expected
AA	56	55.50
Aa	37	38.00
aa	7	6.50
total	100	100.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	149	0.7450	0.0312
a	51	0.2550	0.0312
total	200	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0050

Hardy-Weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.069 Pr= 0.7934
likelihood-ratio chi2 (1) = 0.068 Pr= 0.7945
Exact significance prob = 0.7939

Πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου AGTR1 και Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση(VUR)

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

Μετα-ανάλυση

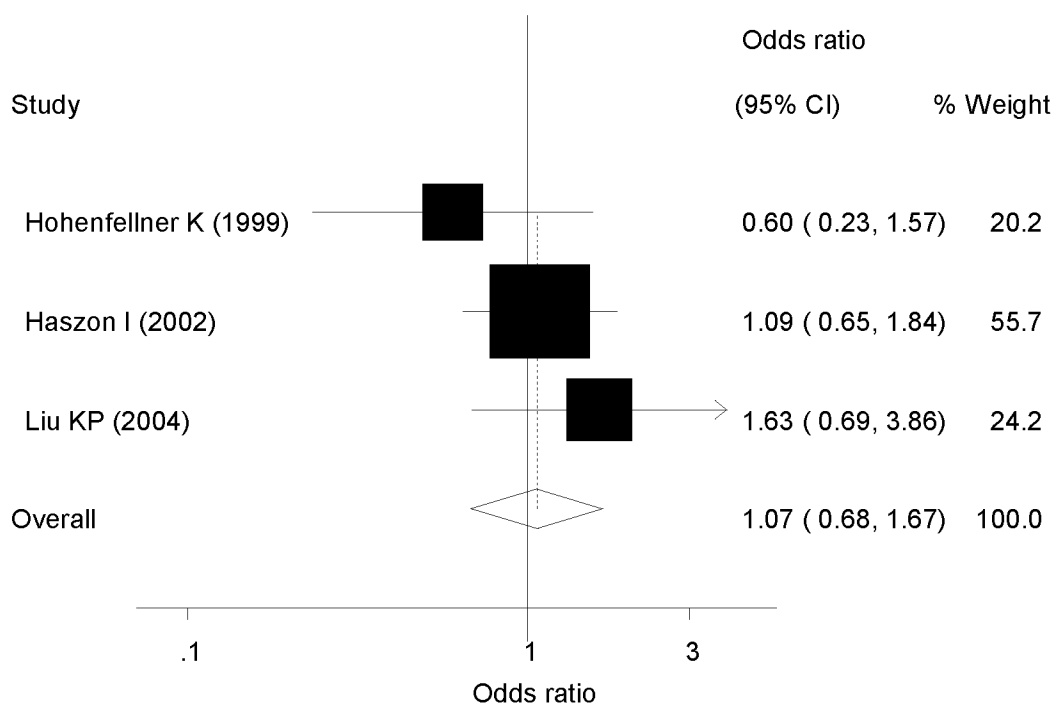
metan c1 c0 a1 a0 , or random sortby(year) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Hohenfellner K (1999)	0.604	0.233	1.567	20.17
Haszon I (2002)	1.089	0.645	1.839	55.65
Liu KP (2004)	1.628	0.687	3.856	24.17
D+L pooled OR	1.066	0.681	1.668	100.00

Heterogeneity chi-squared = **2.29** (d.f. = 2) p = **0.318**
 I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = **12.8%**
 Estimate of between-study variance Tau-squared = **0.0224**

Test of OR=1 : z= **0.28** p = **0.780**

Πίνακας 6.76: τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan για τα αλληλόμορφα C versus A του γονιδίου ATR1, VUR.

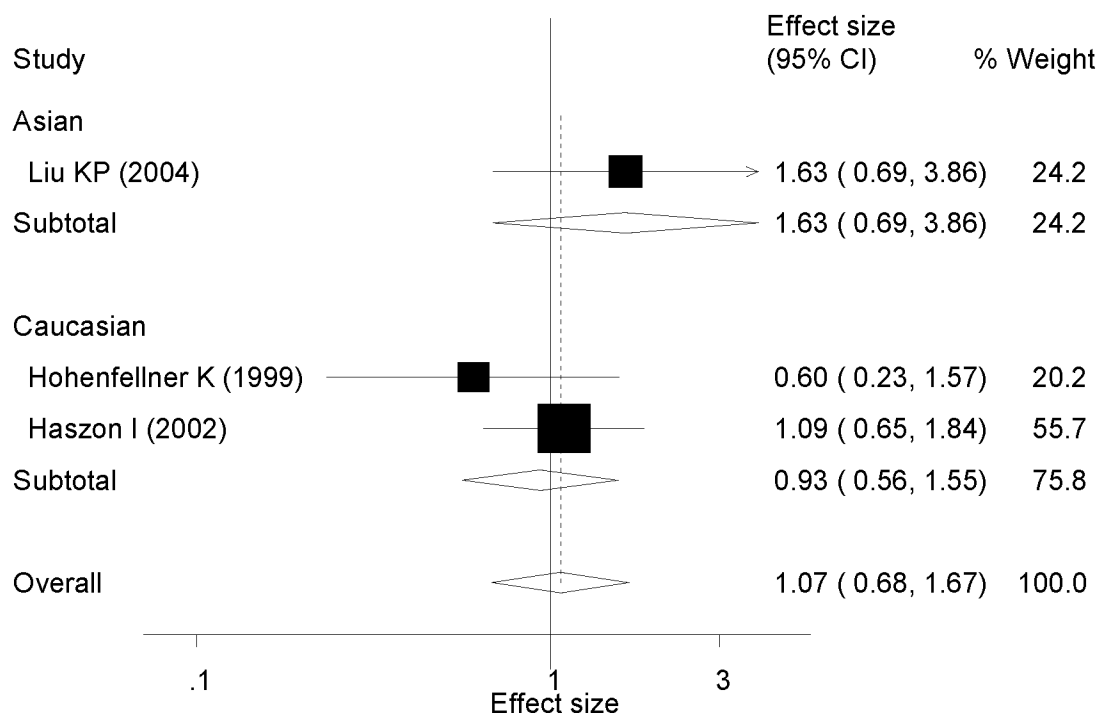


Εικόνα6.76: Το forest plot που προκύπτει από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων C versus A,VUR.

**metan oral stdor, eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0,1,1,3)**

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Asian					
Liu KP (2004)	1.628	0.687	3.856	24.17	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.628	0.687	3.856	24.17	
Caucasian					
Hohenfellner K (1999)	0.604	0.233	1.567	20.17	
Haszon I (2002)	1.089	0.645	1.839	55.65	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.933	0.562	1.551	75.83	
Overall					
D+L pooled ES	1.066	0.681	1.668	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Caucasian	1.13	1	0.288	11.3%	0.0196
Overall	2.29	2	0.318	12.8%	0.0224
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	1.17	1	0.280		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 1.11	p = 0.268			
Caucasian	z= 0.27	p = 0.790			
Overall	z= 0.28	p = 0.780			
Warning: Overall (or subgroup) effect size not fully represented graphically. Consider using xlabel()					

Πίνακας 6.77: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση μετα-ανάλυσης με διαχωρισμό φυλής για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.



Εικόνα 6.77: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης με διαχωρισμό φυλής για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

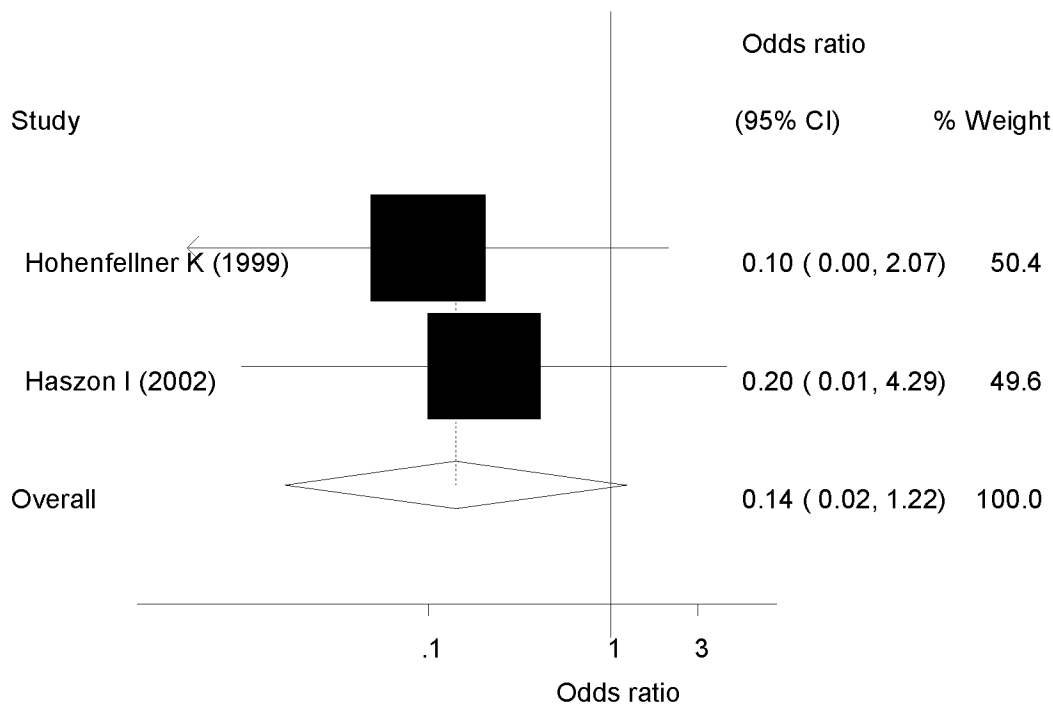
```
_metan cc1 cc0 noll1 noll0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		%weight
Hohenfellner K (1999)	0.100	0.005	2.075	50.38
Haszon I (2002)	0.203	0.010	4.288	49.62
DH pooled OR	0.142	0.017	1.221	100.00

Heterogeneity chi-squared = 0.10 (d.f. = 1) p = 0.749
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of OR=1 : z = 1.78 p = 0.075

Πίνακας 6.78: τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους CC versus AA+AC, VUR.

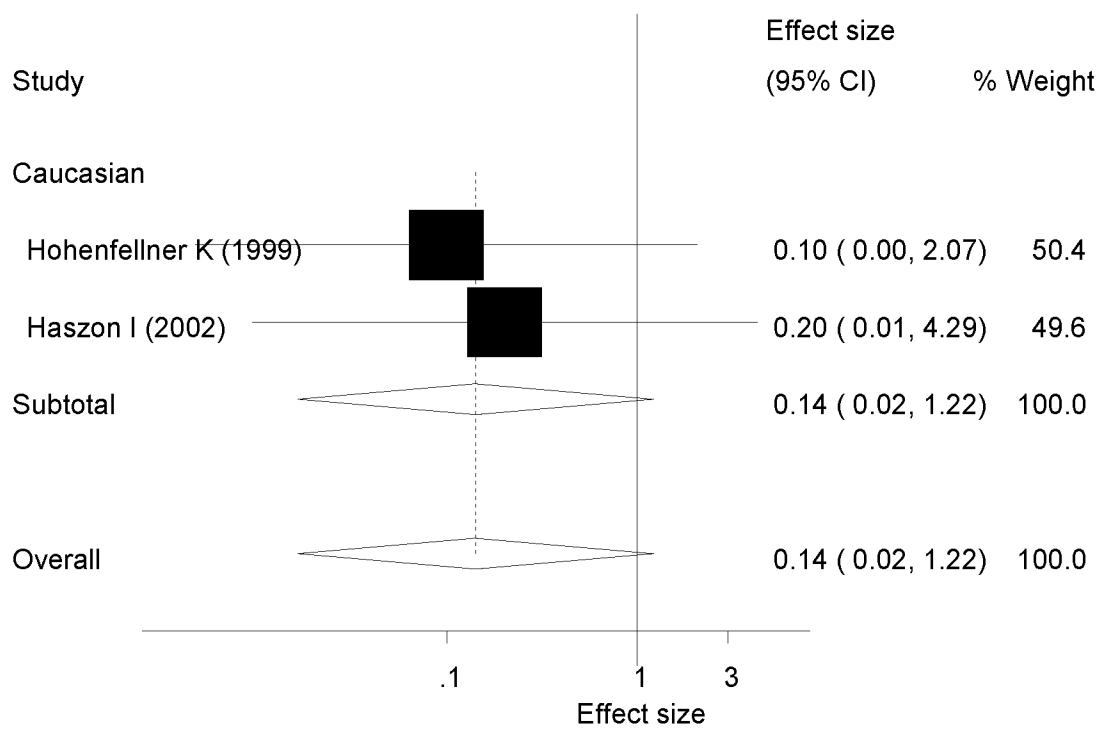


Εικόνα6.78: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους CC versus AA+AC,VUR.

metan odcc stdcc,eform random by(race)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight
Caucasian				
Hohenfellner K (1999)	0.100	0.005	2.075	50.38
Haszon I (2002)	0.203	0.010	4.288	49.62
Sub-total				
D+L pooled ES	0.142	0.017	1.221	100.00
Overall				
D+L pooled ES	0.142	0.017	1.221	100.00
Test(s) of heterogeneity:				
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**
Caucasian	0.10	1	0.749	0.0%
Overall	0.10	1	0.749	0.0%
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :				
	0.00	0	.	
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)				
Significance test(s) of ES=1				
Caucasian	z= 1.78	p = 0.075		
Overall	z= 1.78	p = 0.075		

Πίνακας6.79: τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους CC versus AA+AC,VUR.



Εικόνα6.79: το forest plot από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους CC versus AA+AC,VUR.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

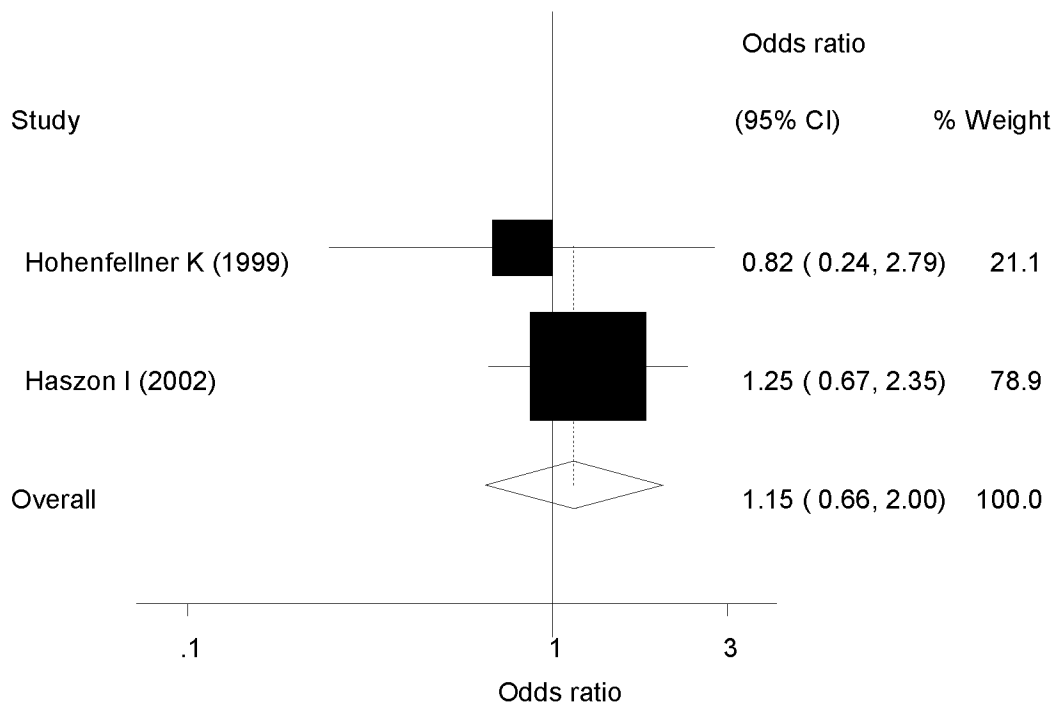
metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Hohenfellner K (1999)	0.825	0.244	2.785	21.12
Haszon I (2002)	1.251	0.667	2.349	78.88
D+L pooled OR	1.146	0.655	2.005	100.00

Heterogeneity chi-squared = 0.36 (d.f. = 1) p = 0.551
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of OR=1 : z= 0.48 p = 0.633

Πίνακας 6.80: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους AA versus CC+AC, VUR.

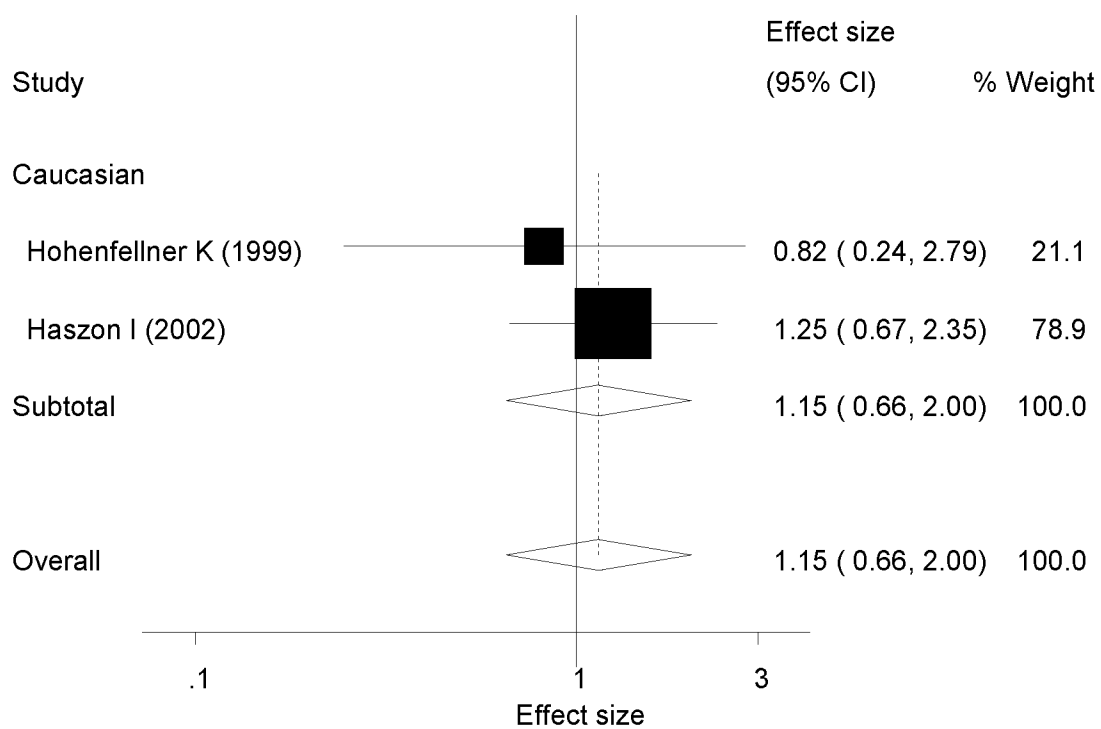


Εικόνα 6.80: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metan για τους γονότυπους AA versus CC+AC, VUR.

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Caucasian					
Hohenfellner K (1999)	0.825	0.244	2.785	21.12	
Haszon I (2002)	1.251	0.667	2.349	78.88	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.146	0.655	2.005	100.00	
Overall					
D+L pooled ES	1.146	0.655	2.005	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	0.36	1	0.551	0.0%	0.0000
Overall	0.36	1	0.551	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	0.00	0	.		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Caucasian	z= 0.48	p = 0.633			
Overall	z= 0.48	p = 0.633			

Πίνακας6.81: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους AA versus CC+AC,VUR.



Εικόνα6.81: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metan με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους AA versus CC+AC,VUR.

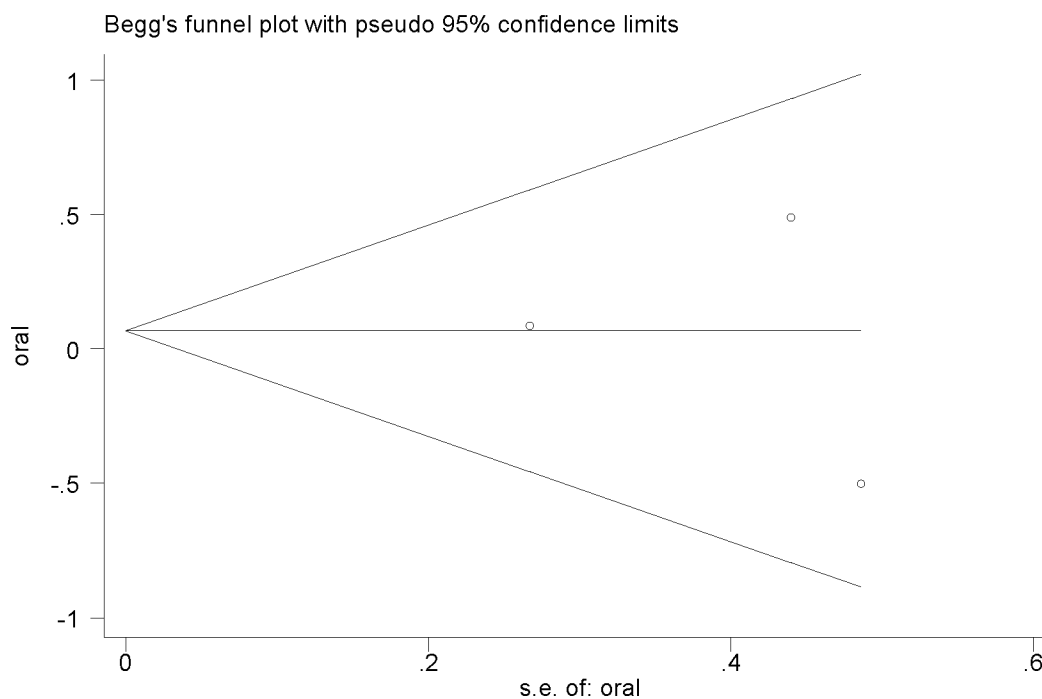
ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

metabias oral stdor, gr(b)

Tests for Publication Bias	
Begg's Test	
adj. kendall's score (P-Q) =	-1
Std. Dev. of Score =	1.91
Number of Studies =	3
Z =	-0.52
Pr > Z =	0.602
Z =	0.00 (continuity corrected)
Pr > Z =	1.000 (continuity corrected)

Πίνακας 6.82: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.

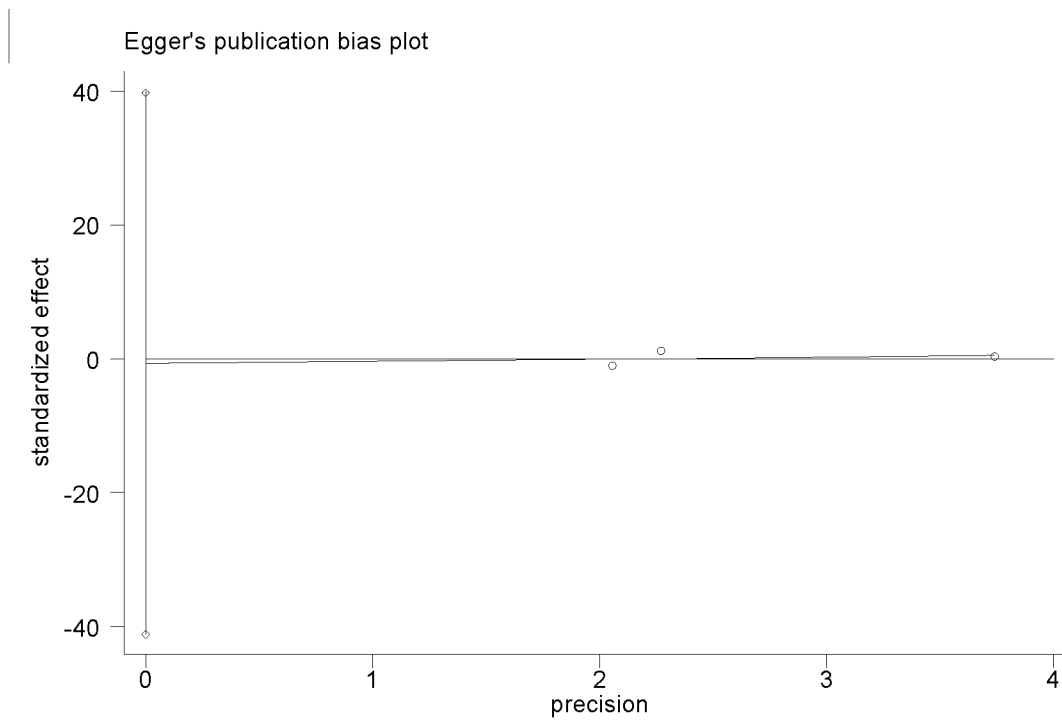


Εικόνα 6.82: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.

metabias oral stdor, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.31526	1.139182	0.28	0.828	-14.15942	14.78994
bias	-.7176625	3.181405	-0.23	0.859	-41.14124	39.70592

Πίνακας 6.83: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.



Εικόνα 6.83: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.

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

Meta-analysis regression		No of studies = 3				
		tau^2 method = reml				
		tau^2 estimate = .1798				
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdor	-.9972939	3.385442	-0.29	0.768	-7.632639	5.638051
_cons	.4233809	1.316731	0.32	0.748	-2.157364	3.004126

Πίνακας6.84:τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο παλινδρόμησης για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.

ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

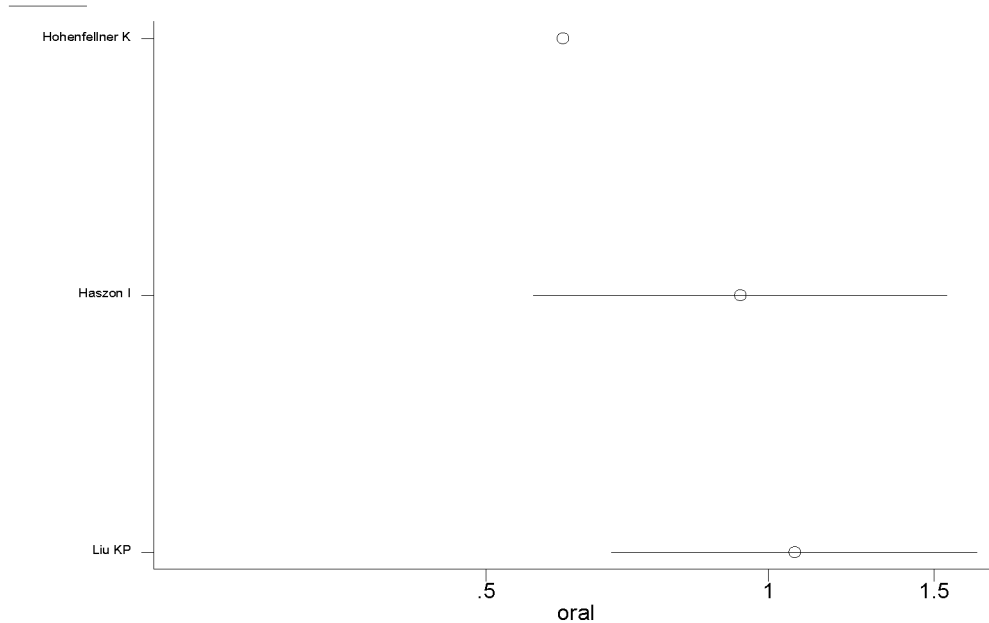
Για τα αλληλόμορφα C versus A

- metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 3 studies (exponential form)					

	Cumulative	95% CI		z	P value
Trial	estimate	Lower	Upper		
Hohenfellner K	0.604	0.233	1.567	-1.036	0.300
Haszon I	0.933	0.562	1.551	-0.266	0.790
Liu KP	1.066	0.681	1.668	0.279	0.780

Πίνακας6.85:τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metacum για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.



Εικόνα6.84: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metacum για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.

- metatrend oral stdor

```

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 3
'First vs. Subsequent' method
-----

```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	0.6044	0.300	0.2330	1.5675
Subsequent studies	1.2138	0.396	0.7757	1.8992
All Studies	1.0658	0.780	0.6811	1.6680

```

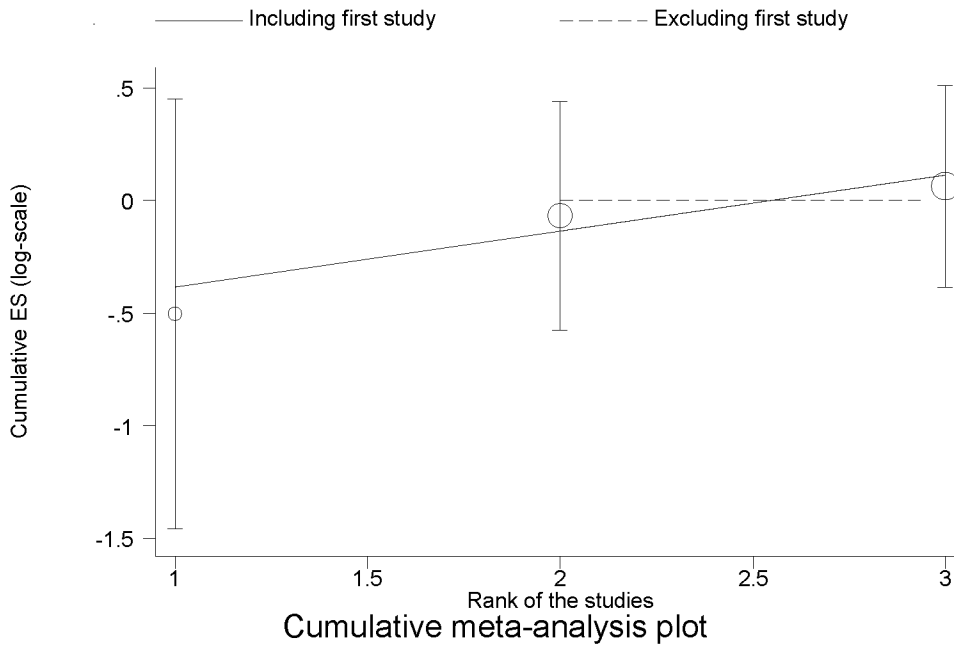
-----
Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----
Ho: ES(first) = ES(subsequent)
Z-value = -1.298
P-value = 0.194

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

```

	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.24874	0.02542	0.000	0.19892	0.29856	-0.733
Excluding first study	0.00000	0.00000	.	0.00000	0.00000	0.000

Πίνακας6.86: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metatrend για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.



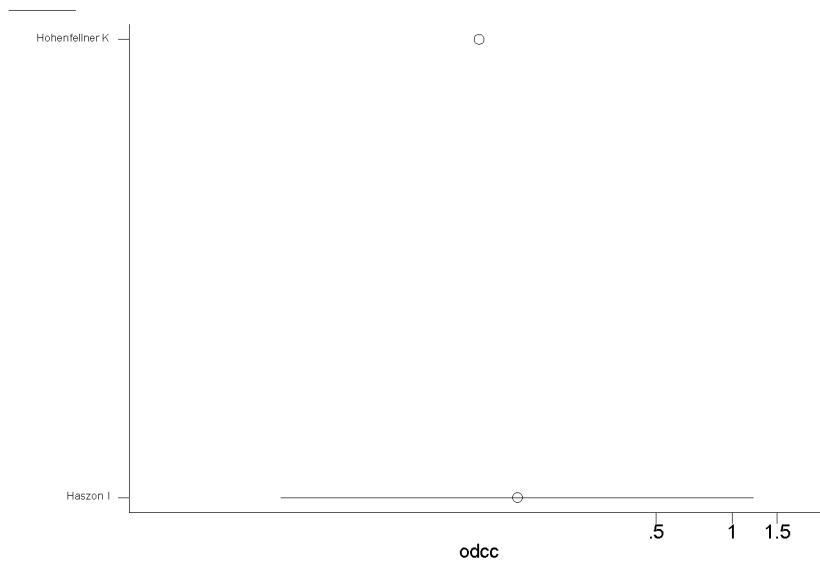
Εικόνα6.85: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metacum για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

- `metacum odcc stdcc, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`

Cumulative random-effects meta-analysis of 2 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Hohenfellner K	0.100	0.005	2.075	-1.488	0.137
Haszon I	0.142	0.017	1.221	-1.778	0.075

Πίνακας6.87: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC,VUR.



Εικόνα6.86: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC, VUR.

- metatrend odcc stdcc

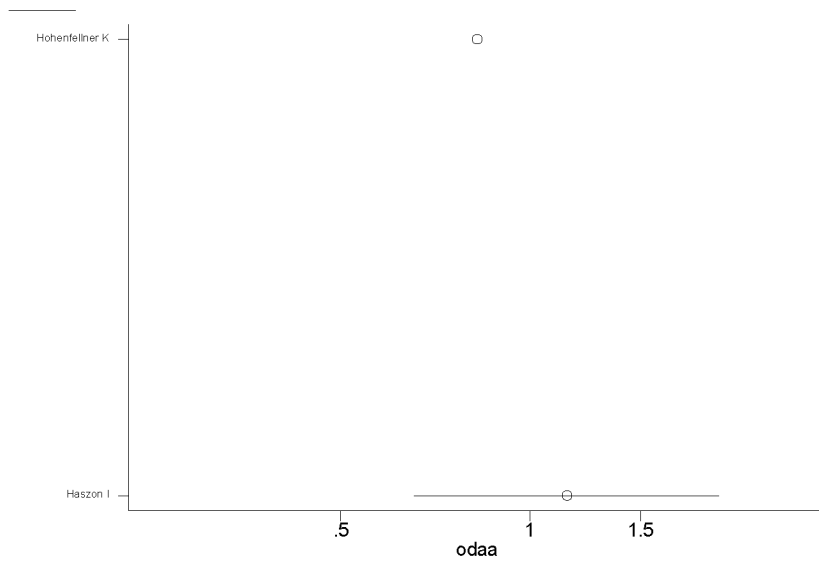
insufficient observations

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

- metacum odaa stdaa, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 2 studies (exponential form)					
Trial	Cumulative estimate	95% CI		Z	P value
		Lower	Upper		
Hohenfellner K	0.825	0.244	2.785	-0.310	0.757
Haszon I	1.146	0.655	2.005	0.478	0.633

Πίνακας6.88: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους CC versus AA+AC, VUR.



Εικόνα6.87: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metacum για τους γονότυπους AA versus CC+AC, VUR.

- metatrend odaa stdaa

insufficient observations

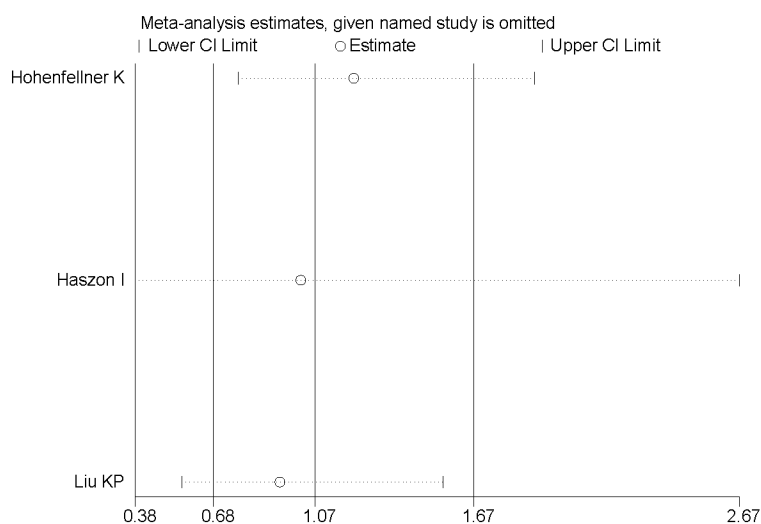
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Hohenfellner K	1.2137945	.77575028 1.8991896
Haszon I	1.0135243	.38422471 2.6735177
Liu KP	.93336344	.56171423 1.5509084
Combined	1.0658463	.68108322 1.6679728

πίνακας6.89: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.



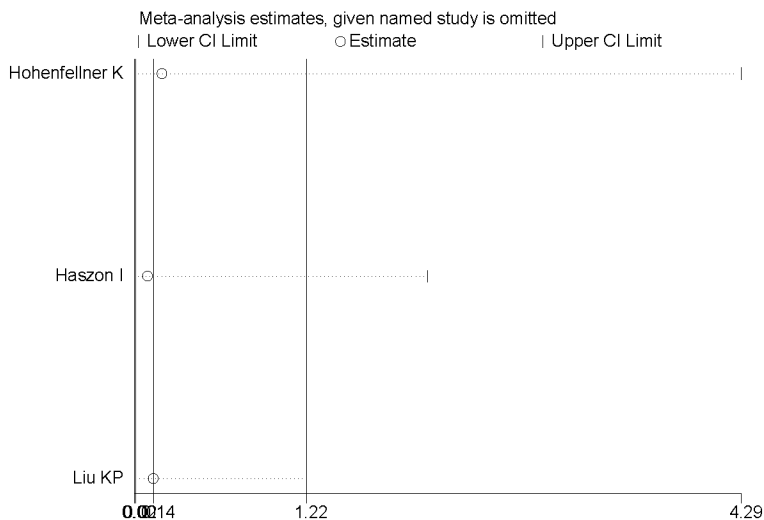
Εικόνα6.88: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τα αλληλόμορφα C versus A, VUR.

Για τους γονότυπους CC versus AA+AC

```
metaninf odcc stdcc, random eform label(namevar=author)
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Hohenfellner K	.20258066	.00956966 4.2884421
Haszon I	.10030395	.00484956 2.0745959
Liu KP	.14216487	.01655641 1.2207267
Combined	.14216487	.01655641 1.2207268

Πίνακας6.90: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής metaninf για τους γονότυπους CC versus AA+AC, VUR.



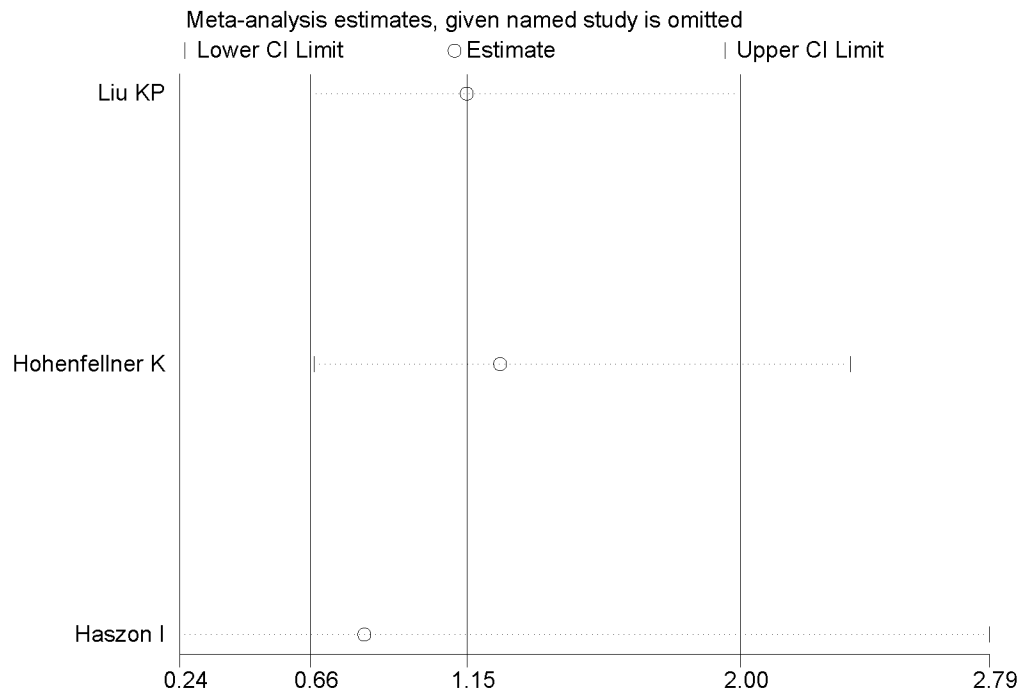
Εικόνα 6.89: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής `metaninf` για τα αλληλόμορφα C versus A,VUR.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Hohenfellner K	1.2514706	.66681206	2.3487556
Haszon I	.82499999	.24437392	2.7851787
Liu KP	1.1460418	.65518904	2.0046303
Combined	1.1460418	.65518902	2.0046303

Πίνακας 6.91: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση της εντολής `metaninf` για τους γονότυπους AA versus CC+AC ,VUR.



Εικόνα 6.90: το forest plot που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής `metaninf` για τους γονότυπους AA versus CC+AC, VUR.

Τα αποτελέσματα από την ισορροπία HWE για την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση(VUR)

genhwi 9 7 3

Genotype	observed	Expected
AA	9	8.22
Aa	7	8.55
aa	3	2.22
total	19	19.00

Allele	observed	Frequency	Std. Err.
A	25	0.6579	0.0837
a	13	0.3421	0.0837
total	38	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = 0.0409

Hardy-weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 0.626 Pr= 0.4288
 likelihood-ratio chi2 (1) = 0.616 Pr= 0.4326
 Exact significance prob = 0.6069

genhwi 46 32 2

Genotype	Observed	Expected
AA	46	48.05
Aa	32	27.90
aa	2	4.05
total	80	80.00

Allele	Observed	Frequency	Std. Err.
A	124	0.7750	0.0305
a	36	0.2250	0.0305
total	160	1.0000	

Estimated disequilibrium coefficient (D) = -0.0256

Hardy-weinberg Equilibrium Test:

Pearson chi2 (1) = 1.728 Pr= 0.1887
 likelihood-ratio chi2 (1) = 1.941 Pr= 0.1635
 Exact significance prob = 0.3329

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ A1332G ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ AGTR2 ΚΑΙ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ(VUR)

Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου G versus A

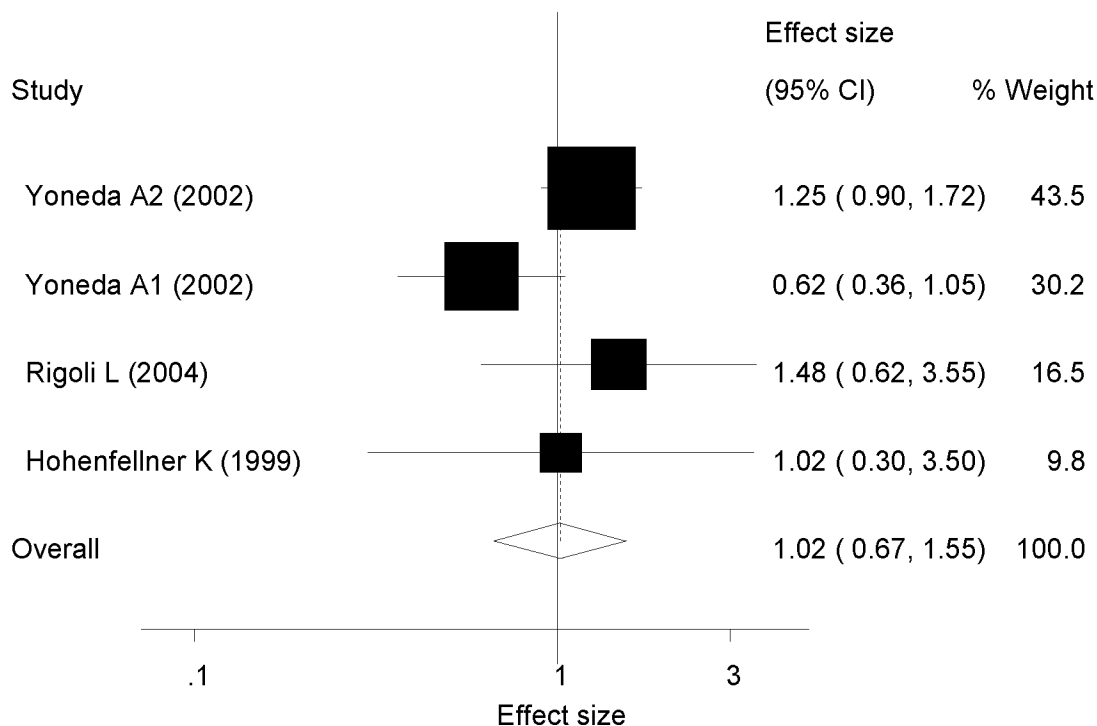
Μετα-ανάλυση

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Yoneda A2 (2002)	1.246	0.903	1.719	43.51
Yoneda A1 (2002)	0.619	0.363	1.055	30.16
Rigoli L (2004)	1.479	0.616	3.550	16.55
Hohenfellner K (1999)	1.025	0.300	3.500	9.77
D+L pooled ES	1.018	0.668	1.551	100.00

Heterogeneity chi-squared = 5.44 (d.f. = 3) p = 0.143
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 44.8%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0790
Test of ES=1 : z = 0.08 p = 0.933

Πίνακας6.92: Τα αποτελέσματα από την μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων G versus A,VUR.



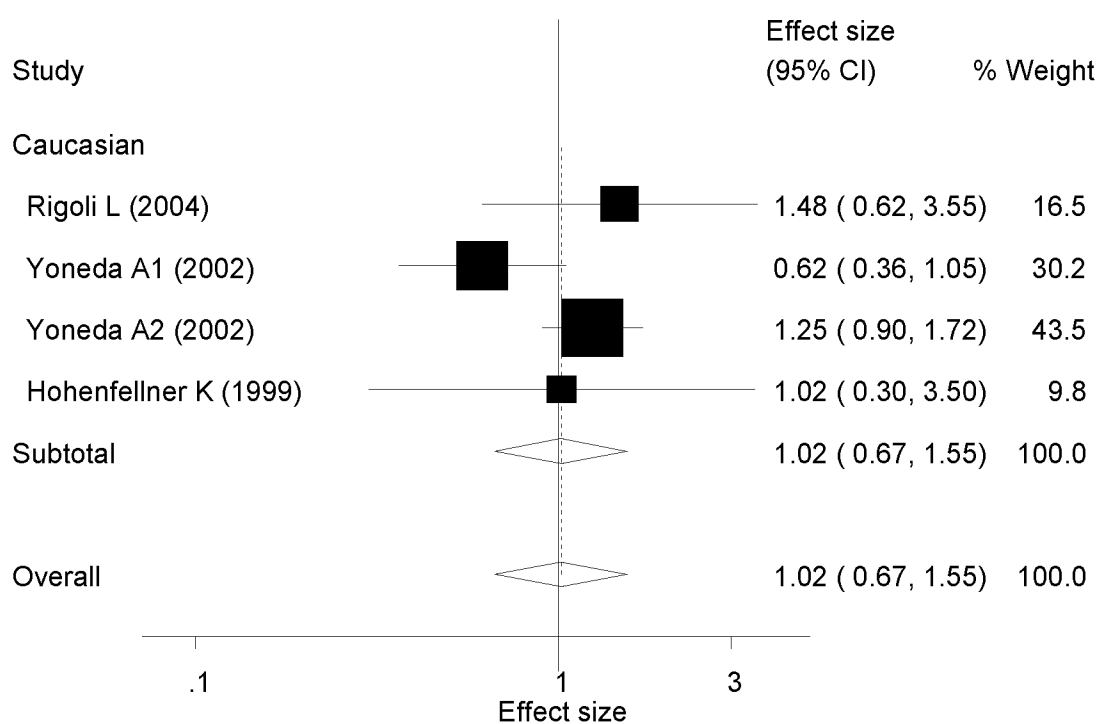
Εικόνα6.91: Το forest plot από τη μετα-ανάλυση των αλληλόμορφων G versus A,VUR.

Μετα-ανάλυση ως προς τη φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Caucasian					
Rigoli L (2004)	1.479	0.616	3.550	16.55	
Yoneda A1 (2002)	0.619	0.363	1.055	30.16	
Yoneda A2 (2002)	1.246	0.903	1.719	43.51	
Hohenfellner K (1999)	1.025	0.300	3.500	9.77	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.018	0.668	1.551	100.00	
Overall					
D+L pooled ES	1.018	0.668	1.551	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Caucasian	5.44	3	0.143	44.8%	0.0790
Overall	5.44	3	0.143	44.8%	0.0790
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	0.00	0	.		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Caucasian	z= 0.08	p = 0.933			
Overall	z= 0.08	p = 0.933			

Πίνακας 6.93: μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής των αλληλόμορφων G versus A του γονιδίου ATR2,VUR.



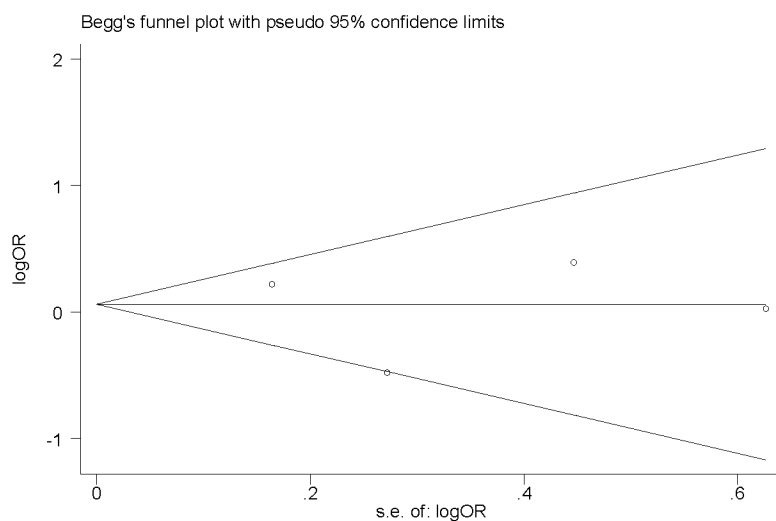
Εικόνα 6.92: το forest plot που προκύπτει από τη μετα-ανάλυση με διαχωρισμό φυλής των αλληλόμορφων G versus A, VUR.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ
Για τα αλληλόμορφα του γονιδίου C versus A

metabias oral stdor, gr(b)

Tests for Publication Bias	
Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-2
Std. Dev. of Score =	2.94
Number of Studies =	4
Z =	-0.68
Pr > Z =	0.497
Z =	0.34 (continuity corrected)
Pr > Z =	0.734 (continuity corrected)

Πίνακας 6.94: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.

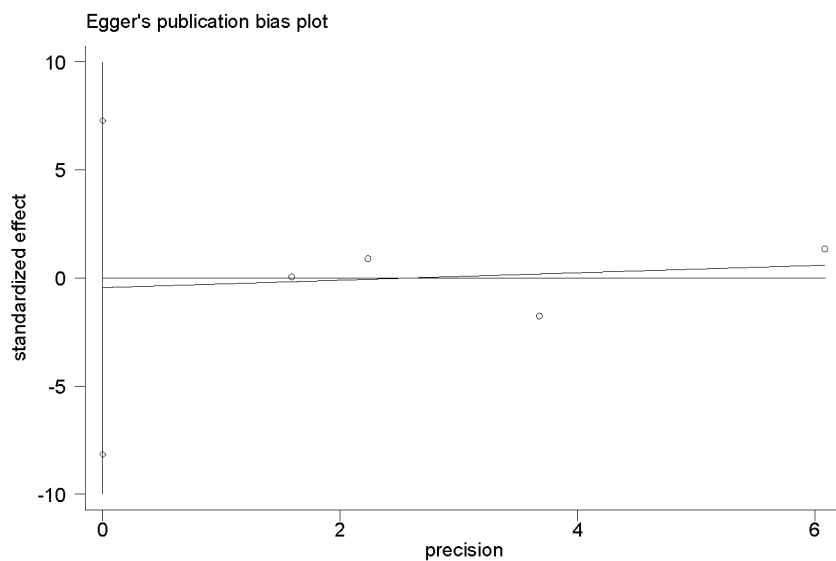


Εικόνα 6.93: το forest plot από τον έλεγχο του Begg για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.

metabias oral stdor, gr(e)

Egger's test						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.1693264	.4704585	0.36	0.753	-1.854893	2.193546
bias	-.4534489	1.793339	-0.25	0.824	-8.169564	7.262667

Πίνακας 6.95: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.



Εικόνα6.94: το forest plot από τον έλεγχο του Egger για τα αλληλόμορφα G versus A,VUR.

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

Meta-analysis regression		No of studies = 4		tau^2 method = reml	
		tau^2 estimate = .1517			
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved					
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stdor	.1892237	1.66027	0.11	0.909	-3.064846 3.443293
_cons	-.0405984	.5756339	-0.07	0.944	-1.16882 1.087623

Πίνακας6.96: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο της μεταπαλινδρόμησης για τα αλληλόμορφα G versus A,VUR.

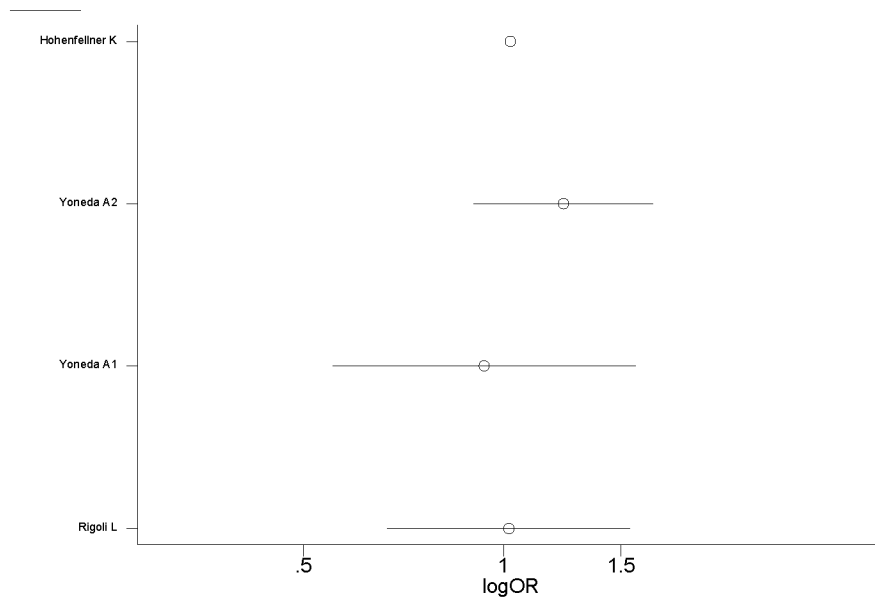
ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα C versus A

- metacum oral stdor, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform

Cumulative random-effects meta-analysis of 4 studies (exponential form)					
	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
Trial		Lower	Upper		
Hohenfellner K	1.025	0.300	3.500	0.039	0.969
Yoneda A2	1.230	0.901	1.680	1.304	0.192
Yoneda A1	0.935	0.553	1.582	-0.249	0.803
Rigoli L	1.018	0.668	1.551	0.085	0.933

Πίνακας6.97: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.



Εικόνα6.95: το forest plot που προκύπτει από την εντολή metacum για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.

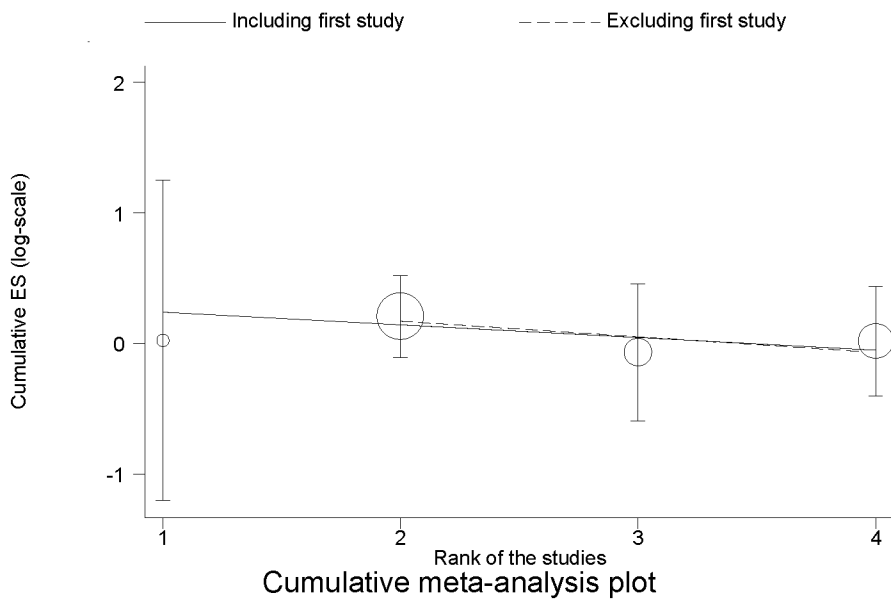
- metatrend oral stdor

```

Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 4
'First vs. Subsequent' method
-----
First study      Effect Size (ES)  P-value  [95% Conf. Interval]
Subsequent studies  1.0166          0.950    0.6084  1.6985
All Studies      1.0183          0.933    0.6685  1.5513
-----
Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----
Ho: ES(first) = ES(subsequent)
z-value = 0.012
P-value = 0.991

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
Including all studies  Coef.  Std. Err.  P-value  [95% Conf. Interval]  rho
Excluding first study -0.09763  0.01746  0.000  -0.13185  -0.06342  -0.687
Excluding first study -0.11992  0.03099  0.000  -0.18066  -0.05918  -0.580
  
```

Πίνακας6.98: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metatrend για τα αλληλόμορφα G versus A,VUR.



Εικόνα 6.96: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο διαχρονικής τάσης για τα αλληλόμορφα G versus A του γονιδίου ATR2,VUR.

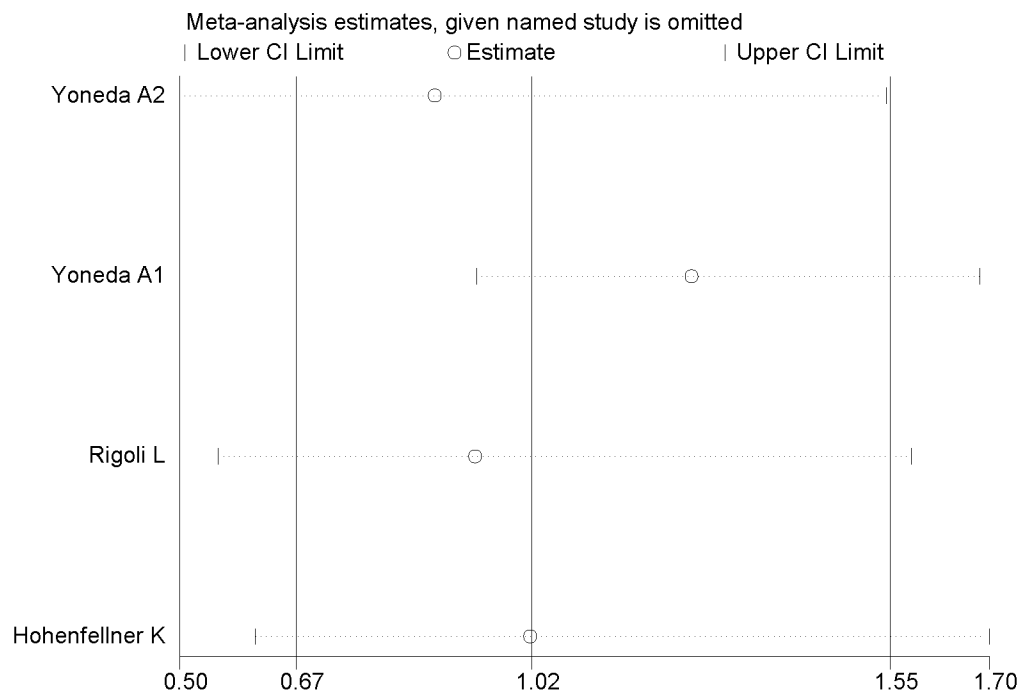
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τα αλληλόμορφα G versus A

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

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Yoneda A2	.87499774	.49541926	1.5454001
Yoneda A1	1.2559814	.93650943	1.6844351
Rigoli L	.93536693	.5530526	1.5819676
Hohenfellner K	1.0165522	.60841668	1.6984714
Combined	1.018331	.66848126	1.5512747

Πίνακας 6.99: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εντολή metaninf για τα αλληλόμορφα G versus A,VUR.



Εικόνα 6.97: το forest plot που προκύπτει από την εντολή metaninf για τα αλληλόμορφα G versus A, VUR.

Υπέρταση και νεφροπάθεια

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Υπολογίζουμε το odds ratio, όπου noss το άθροισμα των cc, ac των ασθενών και των υγιών.

- generate odaa=log((noss1*aa0)/(noss0*aa1))

Αντικαθιστούμε το odds ratio σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0

- replace
odaa=log(((0.5+noss1)*(0.5+aa0))/((0.5+noss0)*(0.5+aa1)))
if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0

Υπολογίζουμε το standard error

- generate stdaa=sqrt(1/aa1+1/noss1+1/aa0+1/noss0)

Αντικαθιστούμε το standard error σε περίπτωση που οι μεταβλητές είναι αυτές είναι 0.

- replace
stdaa=sqrt(1/(aa1+0.5)+1/(noss1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/(noss0+0.5))
if noss1==0|aa0==0|noss0==0|aa1==0

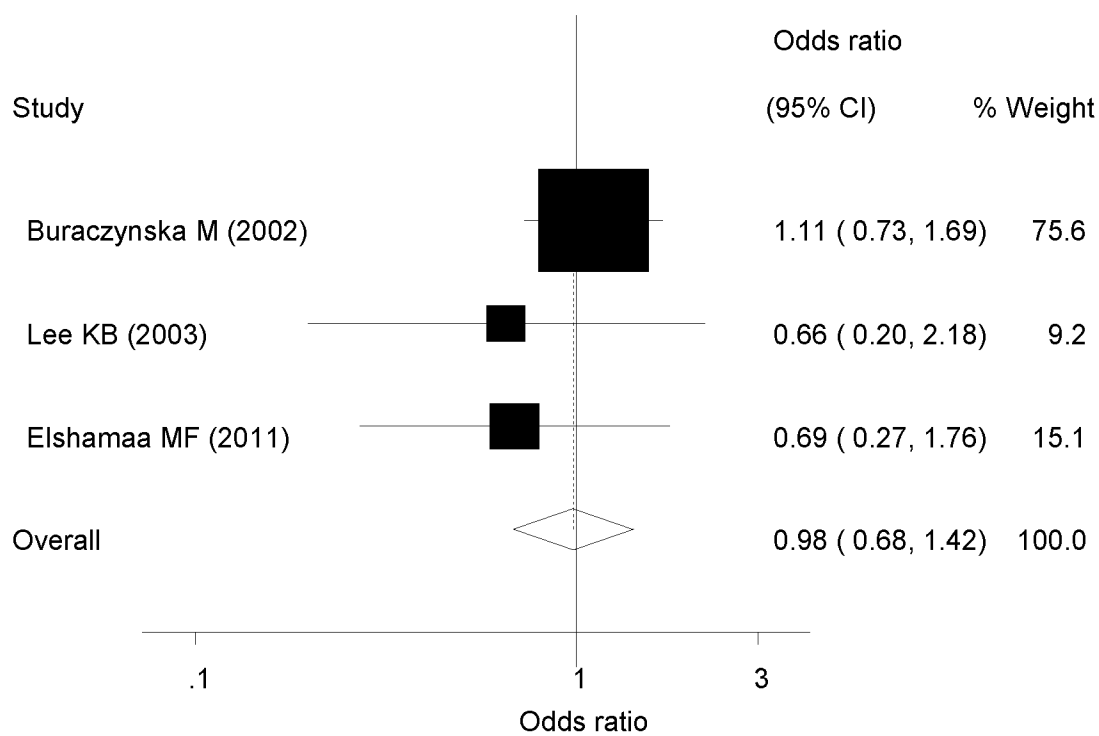
Μετά-ανάλυση

```
metan noss1 noss0 aa1 aa0 , or random sortby(year)  
label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
Buraczynska M (2002)	1.111	0.730	1.691	75.64
Lee KB (2003)	0.655	0.197	2.182	9.22
Elshamaa MF (2011)	0.690	0.270	1.764	15.15
D+L pooled OR	0.985	0.683	1.419	100.00

Heterogeneity chi-squared = 1.31 (d.f. = 2) p = 0.520
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000
Test of OR=1 : z= 0.08 p = 0.934

Πίνακας 6.100: τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.



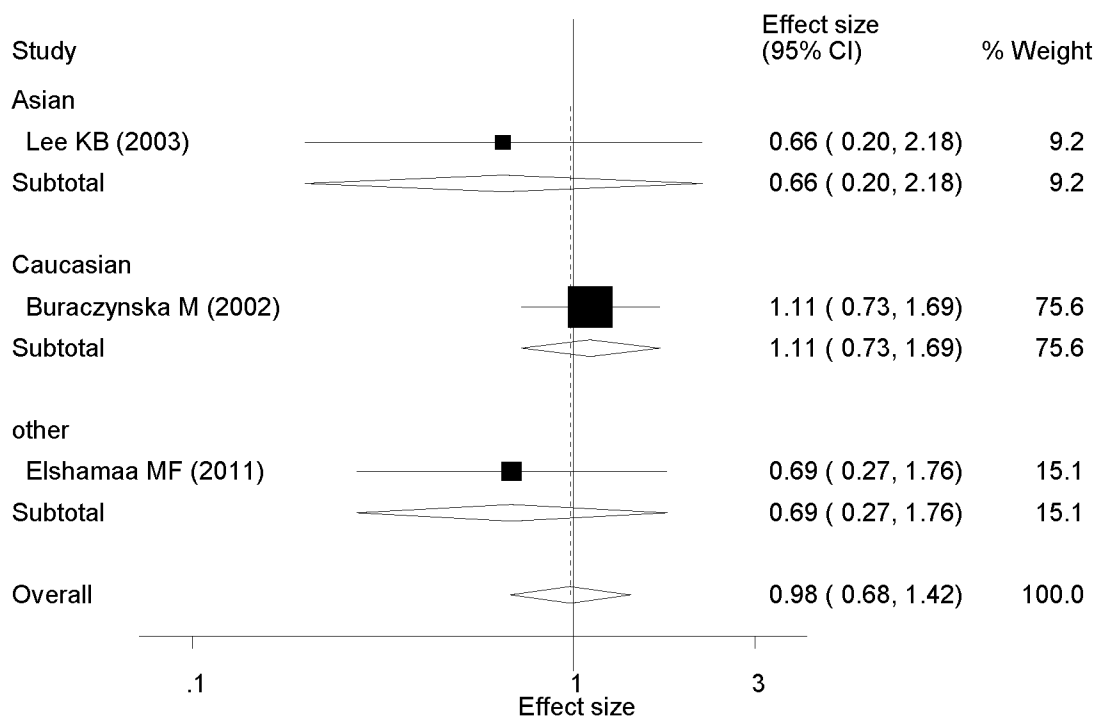
Εικόνα6.98: το forest plot από την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.

Μετά-ανάλυση ως προς την φυλή

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

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight	
Asian					
Lee KB (2003)	0.655	0.197	2.182	9.22	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.655	0.197	2.182	9.22	
Caucasian					
Buraczynska M (2002)	1.111	0.730	1.691	75.64	
Sub-total					
D+L pooled ES	1.111	0.730	1.691	75.64	
other					
Elshamaa MF (2011)	0.690	0.270	1.764	15.15	
Sub-total					
D+L pooled ES	0.690	0.270	1.764	15.15	
Overall					
D+L pooled ES	0.985	0.683	1.419	100.00	
Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Asian	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Caucasian	0.00	0	.	0.0%	0.0000
other	0.00	0	.	0.0%	0.0000
Overall	1.31	2	0.520	0.0%	0.0000
Overall Test for heterogeneity between sub-groups :					
	1.31	2	0.520		
** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)					
Significance test(s) of ES=1					
Asian	z= 0.69	p = 0.491			
Caucasian	z= 0.49	p = 0.623			
other	z= 0.77	p = 0.438			
Overall	z= 0.08	p = 0.934			

Πίνακας 6.101: τα αποτελέσματα από την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.



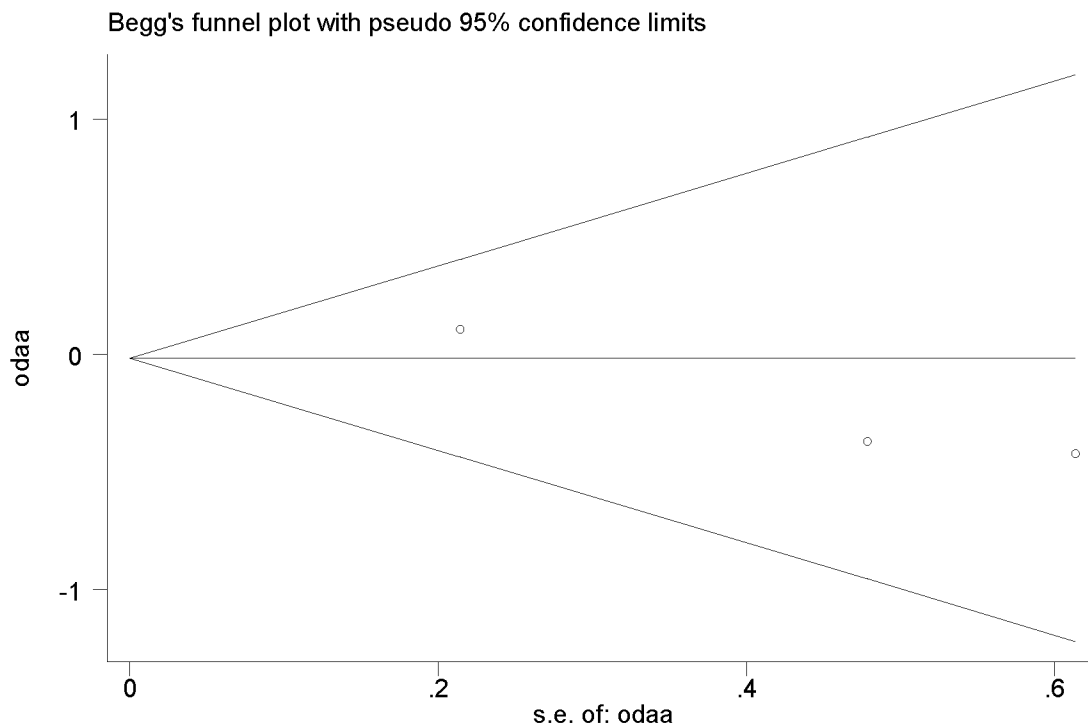
Εικόνα6.99: το forest plot από την εκτέλεση της μετα-ανάλυσης με διαχωρισμό φυλής για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.

Για τους γονότυπους CC+AC versus AA

Έλεγχος με την μέθοδο του Begg
 metabias oada stdaa, gr(b)

Tests for Publication Bias	
Begg's Test	
adj. Kendall's Score (P-Q) =	-1
Std. Dev. of Score =	1.91
Number of Studies =	3
Z =	-0.52
Pr > z =	0.602
Z =	0.00 (continuity corrected)
Pr > z =	1.000 (continuity corrected)

Πίνακας6.102: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.



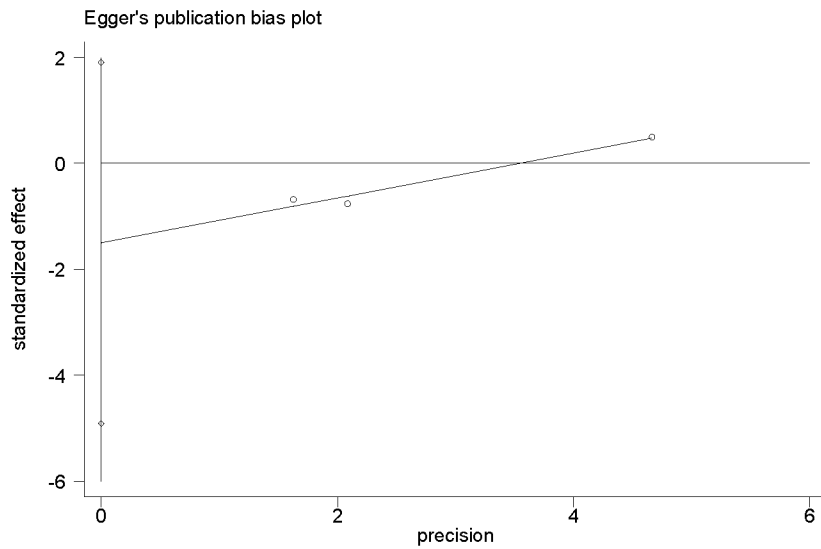
Εικόνα6.100: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Begg για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.

Έλεγχος την μέθοδο του Egger

metabias odaa stdaa, gr(e)

Egger's test						
std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.4234476	.0865423	4.89	0.128	-.6761761	1.523071
bias	-1.507371	.2681054	-5.62	0.112	-4.913973	1.899232

Πίνακας6.103: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.



Εικόνα6.101: το forest plot που προκύπτει από τον έλεγχο του Egger για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.

Έλεγχος με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης

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

Iteration 1: tau^2 = 0						
Meta-analysis regression			No of studies = 3			
			tau^2 method = reml			
			tau^2 estimate = 0			
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
stdaa	-1.507371	1.337803	-1.13	0.260	-4.129416	1.114675
_cons	.4234477	.431832	0.98	0.327	-.4229274	1.269823

Πίνακας6.104: τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον έλεγχο της μεταπαλινδρόμησης για τους γονότυπους AA versus CC+AC, hypertension.

