

ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΦΟΥΝΤΑΣ

Συσχέτιση της διάρκειας του καθημερινού ύπνου με την επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα: Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση

ΑΘΗΝΑ , 2018

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και το Τμήμα Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Κ.ΚΑΤΣΟΥΓΙΑΝΝΗ (Επιβλέπουσα)

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Α.ΜΠΟΥΡΝΕΤΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

.....

Α. ΤΟΥΛΙΑΤΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

.....

Β' Π/Θ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Γ.Ν.Α.«Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Αφιερωμένο στον πατέρα μου που μου μετέδωσε την αγάπη για τα μαθηματικά, στην οικογένειά μου, στους καθηγητές μου , στην Τζίνα και στους άυπνους εφημερεύοντες ιατρούς.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο Ύπνος

1.1 Ορισμός – Γενικές Πληροφορίες

1.2 Φυσιολογία του ύπνου

1.3 Διάρκεια και ποιότητα ύπνου

1.4 Διαταραχές του ύπνου

2. Το καρδιαγγειακό σύστημα

2.1 Η καρδιά

2.1.1 Το περικάρδιο

2.1.2 Τα τοιχώματα της καρδιάς

2.1.3 Οι καρδιακές κοιλότητες και οι καρδιακές βαλβίδες

2.1.4 Το ερεθισματοαγωγό σύστημα και ο καρδιακός ρυθμός

2.1.5 Η αιμάτωση της καρδιάς

2.1.6 Ο καρδιακός κύκλος

2.2 Τα Αιμοφόρα Αγγεία

2.2.1 Ιστολογία - Φυσιολογία

2.2.2 Συστηματική κυκλοφορία

2.2.3 Πνευμονική κυκλοφορία

3. Καρδιαγγειακές Παθήσεις

3.1 Ορισμός – Γενικές πληροφορίες

3.2 Επιδημιολογία

3.3 Αθηρωμάτωση

3.4 Παράγοντες Κινδύνου για την Αθηρωμάτωση

3.5 Η Στεφανιαία νόσος

3.5.1 Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

3.5.2 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

3.5.2.1 Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος (STEMI)

3.5.2.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI)

3.5.2.3 Ασταθής στηθάγχη

3.6 Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

3.6.1 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

3.6.2 Αιμορραγικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

4. Η Μετα-ανάλυση

4.1 Εισαγωγή

4.2 Μέγεθος επίδρασης (Effect Size)

4.2.1 Η χρήση μέσων τιμών ως εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης

4.2.1.1 Διαφορά μέσων τιμών (Raw mean difference (D))

4.2.1.2 Μέση τυποποιημένη διαφορά (Standardized Mean Difference)

4.2.2 Μέγεθος επίδρασης σε δυαδικά δεδομένα

4.2.2.1 Λόγος κινδύνων (Risk Ratio)

4.2.2.2 Σχετικός λόγος (Odds Ratio)

4.2.2.3 Διαφορά κινδύνων (Risk Difference)

4.3 Βαρύτητα (Weight) Μελετών , Μοντέλα σταθερών και μοντέλα τυχαίων επιδράσεων

4.3.1 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed-Effect Model)

4.3.2 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random-Effect Model)

4.3.3 Επιλογή μεταξύ μοντέλου σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (Fixed-Effect Model και Random-Effect Model)

4.4 Δενδρόγραμμα (Forest Plot)

4.5 Ετερογένεια

4.6 Σφάλμα Δημοσίευσης (Publication Bias)

4.6.1 Διερεύνηση ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης

4.6.2 Ποσοτικοποίηση σφάλματος δημοσίευσης

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Τίτλος

2. Εισαγωγή

3. Μέθοδος

3.1 Σχεδιασμός

3.2 Πρωτόκολλο

3.3 Αναζήτηση

3.4 Ροόγραμμα (Flowchart)

3.5 Εξαγωγή δεδομένων

3.6 Στατιστική Ανάλυση

4. Αποτελέσματα

4.1 Οι μελέτες

4.2 Εκτιμήσεις μεγέθους επίδρασης μελετών (Estimated Effect Sizes)

4.3 Κύρια Ανάλυση (Primary Analysis)

4.3.1 Μειωμένη Διάρκεια Ύπνου

4.3.2 Αυξημένη διάρκεια καθημερινού ύπνου

4.4 Εναλλακτικές Αναλύσεις

4.4.1 Μειωμένη διάρκεια ύπνου

4.4.2 Αυξημένη διάρκεια ύπνου

4.5 Ανάλυση ευαισθησίας

4.5.1 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου

4.5.1.1 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου ως προς την ενοποίηση των ομάδων αναφοράς

4.5.1.2 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου ως προς τους δείκτες έκβασης υγείας

4.5.2 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου

4.5.2.1 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου ως προς την ενοποίηση των ομάδων αναφοράς

4.5.2.2 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου ως προς τους δείκτες έκβασης υγείας

4.6 Διερεύνηση Ετερογένειας

4.6.1 Ανάλυση Υποομάδων (Subgroup Analysis)

4.6.1.1 Περιοχή προέλευσης μελετών

4.6.1.2 Έκβαση υγείας (Outcome) μελέτης

4.6.2 Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)

4.6.2.1 Διάρκεια παρολούθησης (follow-up)

4.6.2.2 Ηλικία εισαγωγής

4.6.2.3 Φύλο

4.6.3 Σύνοψη διερεύνησης ετερογένειας

5. Συμπεράσματα - Συζήτηση

6. Υπόμνημα

7. Περίληψη

8. Βιβλιογραφία

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο Ύπνος

1.1 Ορισμός – Γενικές Πληροφορίες

Ως ύπνος ορίζεται η κατάσταση μειωμένης συνειδητότητας , που χαρακτηρίζεται από την αναστολή των αισθητηριακών λειτουργιών και της λειτουργίας των σκελετικών μυών, καθώς και τη μειωμένη αλληλεπίδραση με το περιβάλλον και από την οποία το υποκείμενο μπορεί να εξέλθει μέσω ενός αισθητικού ή άλλου ερεθίσματος. Η αναστολή των ανωτέρω λειτουργιών είναι που διαφοροποιεί τον ύπνο από την κατάσταση της εγρήγορσης , ενώ διαφοροποιείται από την κατάσταση του κώματος ως προς την αναστρεψιμότητά του (Hall, 2015).

Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα , από την επιστημονική κοινότητα της εποχής ως ύπνος ορίστηκε «η ενδιάμεση κατάσταση ανάμεσα στην εγρήγορση και τον θάνατο» , με την εγρήγορση να λογίζεται η πλήρης ενεργότητα των ζωτικών και νοητικών λειτουργιών , ενώ ως θάνατος η πλήρης αναστολή τους (Kryger et al., 2017). Ο συγκεκριμένος ορισμός αναδεικνύει την αντίληψη που επιβιώνει ακόμα και στις μέρες μας ότι ο ύπνος αποτελεί μια παθητική και ανενεργή κατάσταση που μάλλον αποτελεί αναγκαίο κακό.

Η μεγάλη στροφή του ενδιαφέροντος των επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων στον ύπνο , πραγματοποιήθηκε με την έκδοση του βιβλίου «The Interpretation of Dreams» του Sigmund Freud το 1895 (Freud et al., 1958). Η νέα θεώρηση ήθελε τον ύπνο και τα όνειρα να αποτελούν μια «βαλβίδα αποσυμπίεσης» των νοητικών λειτουργιών.

Σταδιακά , οι βιολογικές και φυσιολογικές ανακαλύψεις απέδωσαν έναν πιο ενεργό ρόλο στον ύπνο. Σημείο αναφοράς είναι η ανακάλυψη της ύπαρξης ηλεκτρικής δραστηριότητας από τον εγκέφαλο (Hans Berger, 1928) και το πώς αυτή διαφοροποιεί τον ύπνο σε στάδια (Aserinsky - Kleitman, 1953).

Δεδομένη είναι η χρησιμότητα του ύπνου στην ανάπτυξη (Ohayon et al., 2004; Takahashi et al., 1968) , την εύρυθμη εγκεφαλική λειτουργία , τη μεταβολική - ενεργειακή οικονομία, την ενίσχυση του ανοσοποιητικού (Kryger et al., 2017; Hall, 2015; Czeisler et al., 1980; Elgar et al., 1988). Παρά όμως την πρόοδο στη μελέτη του φαινομένου του ύπνου , πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και αφορούν κυρίως τη χρησιμότητά του και τον πραγματικό βιολογικό του αντίκτυπο.

1.2 Φυσιολογία του ύπνου

Ο κύκλος ύπνου – εγρήγορσης υπόκειται σε έναν βιορρυθμό σχεδόν σταθερής εικοσιτετράωρης περιόδου (κirkάδιος ρυθμός) (Billiard, 2003; Czeisler et al., 1980). Ο βιορρυθμός επηρεάζεται από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα ως προς τη ρύθμιση της περιόδου του και τη μετατόπισή του (φαινόμενο χρονισμού και βιορρυθμικής μετάθεσης), αλλά διατηρείται σταθερός επί απουσίας εξωτερικών ερεθισμάτων (αποτελεί τον επονομαζόμενο ελεύθερο ρυθμό) (Kryger et al., 2017). Το κύριο εξωτερικό ερέθισμα που ρυθμίζει τον kirkάδιο ρυθμό είναι η εναλλαγή φωτός και σκότους. Άλλες παράμετροι είναι η θερμοκρασία, τα γεύματα, καθώς και κοινωνικές λειτουργίες (Hall, 2015).

Το κέντρο ρύθμισης των kirkάδιων βιορρυθμών, που λειτουργεί ως βηματοδότης, είναι ο υποθάλαμος του εγκεφάλου και πιο συγκεκριμένα ο υπερχιασματικός πυρήνας. Ο τρόπος που επιδρά το φως σε αυτό το μέρος του εγκεφάλου είναι μέσω της παραγωγής της ορμόνης μελατονίνης στο κωνάριο της επίφυσης του εγκεφάλου. Εκεί η απουσία φωτεινών ερεθισμάτων από την οπτική αισθητήρια οδό επάγει την παραγωγή της μελατονίνης, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει τη συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών (ισταμίνη, GABA), που επιδρούν στον φλοιό του εγκεφάλου προωθώντας έτσι την κατάσταση του ύπνου. Έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 30 ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις επηρεάζουν και επηρεάζονται από τον ύπνο, πολλές εκ των οποίων με γνωστή βιολογική δράση (π.χ. ιντερλευκίνη) και σε άλλα συστήματα πέραν του νευρικού (Kryger et al., 2017; Hall, 2015; Billiard, 2003).

Όπως προαναφέρθηκε, μεγάλη σημασία στη φυσιολογική μελέτη του ύπνου είχε η ανακάλυψη του εγκεφαλογραφήματος (HEΓ) (Aserinsky & Kleitman, 1953), που μελετά την παραγωγή ηλεκτρικών ερεθισμάτων από τον εγκέφαλο, και της πολυυπνογραφίας, που επιπροσθέτως μελετά την μυϊκή δραστηριότητα, τον καρδιακό ρυθμό και τις οφθαλμικές κινήσεις. Οι μέθοδοι αυτές οδήγησαν στη σημαντική ανακάλυψη ότι ο ύπνος εμφανίζει φάσεις με διακριτά χαρακτηριστικά. Έτσι, αδρά ο ύπνος χωρίζεται σε:

1. Ύπνος βραδέων κυμάτων ή Non - REM ύπνος

Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από ηλεκτροεγκεφαλογραφική διαφοροποίηση σε σχέση με την εγρήγορση και αποτελεί πάντα το πρώτο στάδιο. Ο ύπνος σε αυτό το στάδιο δεν είναι «βαθύς», καθώς δεν απουσιάζει πλήρως ο μυϊκός τόνος και υπάρχει εύκολη αφύπνιση. Δεν υπάρχουν όνειρα και διαιρείται περαιτέρω σε τέσσερα στάδια (1-4), ανάλογα με τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα και το «βάθος» του ύπνου.

2. Παράδοξος ή REM ύπνος

Το στάδιο αυτό πήρε το όνομά του από την εμφάνιση ταχέων οφθαλμικών κινήσεων που εμφανίζονται (Rapid Eye Movement) και χαρακτηρίστηκε παράδοξος λόγω της εμφάνισης ηλεκτροεγκεφαλικών ευρημάτων πανομοιότυπων με αυτά που εμφανίζει ο άνθρωπος όταν είναι ξύπνιος και σε έντονη εγρήγορση. Το REM στάδιο ακολουθεί πάντα τον NREM ύπνο και χαρακτηρίζεται από πλήρη μυϊκή ατονία, μικρή διάρκεια σε σύγκριση με τον NREM ύπνο και παρουσία ονείρων.

Βιολογικά δεν είναι γνωστό σε τί αποσκοπεί η σταδιοποίηση του ύπνου κατ'αυτόν τον τρόπο, παρότι απαντάται σε όλα τα θηλαστικά, τα πτηνά και κάποια ερπετά. Η οικονομία στην κατανάλωση ενέργειας σίγουρα δεν εξυπηρετείται κατά τη διάρκεια του REM ύπνου καθώς οι ενεργειακές απαιτήσεις του εγκεφάλου αυξάνονται κατακόρυφα (Kryger et al., 2017).

Συμπερασματικά, η μελέτη της φυσιολογίας του ύπνου έχει ακόμη ευρύ πεδίο έρευνας και είναι πραγματικά αντικείμενο άξιο προσοχής της επιστημονικής κοινότητας, δεδομένου ότι ο μέσος άνθρωπος βρίσκεται στην κατάσταση αυτή το ένα τρίτο της ζωής του.

1.3 Διάρκεια και ποιότητα ύπνου

Αν και η διάρκεια του ύπνου διαφοροποιείται από άτομο σε άτομο, γνωρίζει σοβαρές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ζωής. Σημαντικές μεταβολές επέρχονται εκτός από τη διάρκειά του και στην κατανομή του μέσα στο εικοσιτετράωρο, αλλά και την ποιότητά του (Ohayon et al., 2004). Έτσι καθώς τα παιδιά περνούν στην εφηβεία ο ύπνος αποκτά ένα μοτίβο που ομοιάζει με αυτό των ενηλίκων.

Στις ηλικίες από 6 έως 12 ετών η ημερήσια ανάγκη για ύπνο κυμαίνεται περίπου στις 10 με 11 ώρες. Συνήθως, τα παιδιά δεν περιορίζονται μόνο σε βραδινό ύπνο και καθώς αναπτύσσονται ο μεσημεριανός ύπνος μειώνεται σε διάρκεια μέχρι που εξαφανίζεται. Ενδιαφέροντα είναι και τα ποσοστά REM ύπνου, που στα νεογέννητα παιδιά φτάνει το 50% του συνολικού ύπνου, ώσπου να φτάσει στο 25% στην ενήλικη ζωή. Το γεγονός αυτό συνηγορεί υπέρ της σημαντικής συνεισφοράς του REM κύκλου στην ανάπτυξη όχι μόνο του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά όλων των συστημάτων.

Στην εφηβεία η διάρκεια του ύπνου μειώνεται στις 9-9.25 ώρες και υπό την πίεση και των κοινωνικών συνηθειών (έναρξη ύπνου αργά) είναι η πρώτη περίοδος της ζωής που παρατηρούνται διαταραχές τόσο στη διάρκεια όσο και στην ποιότητα.

Στην ενήλικη ζωή ο μέσος όρος ύπνου είναι οι 7 με 8 ώρες. Η κατανομή επηρεάζεται από διάφορους πολιτισμικούς παράγοντες και κοινωνικές συνθήκες, όπως είναι η εργασία. Ο μεσημεριανός ολιγόωρος ύπνος αποτελεί ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των ενηλίκων και έχει αποτελέσει αντικείμενο επιστημονικής έρευνας ως προς τις επιδράσεις του. Με την πάροδο των ετών εμφανίζονται μεγαλύτερες περίοδοι φάσεων βραδέων κυμάτων, μικρότερες REM ύπνου, ενώ η διάρκεια και το αίσθημα ξεκούρασης που έπεται φθίνει ιδίως μετά την ηλικία των 35 (Ohayon et al., 2004; Foley et al., 2004; Van Cauter et al., 2000; Hirshkowitz et al., 2015; Hansen et al., 2005; Carskadon et al., 1998).

Συνοψίζοντας, η δομή και η διάρκεια του ύπνου μεταβάλλονται συνεχώς κατά τη διάρκεια της ζωής, γεγονός που δυνητικά θα μπορούσε να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στη φυσιολογία και επακολούθως στην υγεία των ανθρώπων, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλεισθεί μια αντίστροφη σχέση.

1.4 Διαταραχές του ύπνου

Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν ένα ανομοιογενές σύνολο παθήσεων που σχετίζονται με τον ύπνο και τον επηρεάζουν ως προς τα ποσοτικά και ποιοτικά του χαρακτηριστικά (Verster et al., 2008). Κάποιες από αυτές αποτελούν καλοήθειες καταστάσεις, ενώ άλλες επιδρούν σημαντικά στη ψυχική και σωματική υγεία του ατόμου και επηρεάζουν την κοινωνική (Chilcott & Shapiro, 1996), πνευματική και φυσική του δραστηριότητα (McCance & Huether, 2015; Neikrug & Ancoli-Israel, 2010).

Η διεθνής κατηγοριοποίηση των διαταραχών ύπνου τις κατατάσσει κυρίως βάσει συμπτωμάτων, παθοφυσιολογικού υπόβαθρου, αλλά και των αντικειμενικών ευρημάτων που συνήθως προκύπτουν από την πολυϋπνογραφική μελέτη (Medicine & others, 2005). Έτσι προκύπτουν τρεις μεγάλες κατηγορίες:

1. Δυσυπνίες

Οι διαταραχές της κατηγορίας αυτή χαρακτηρίζονται από αϋπνία (μειωμένη διάρκεια ύπνου) ή υπερυπνία (μεγάλη διάρκεια ύπνου) και διακρίνονται περαιτέρω στις ενδογενείς, τις εξωγενείς και τις διαταραχές του κινκάρδιου ρυθμού. Οι συνηθέστερες και πιο γνωστές είναι η ψυχοφυσιολογική αϋπνία, η ναρκοληψία, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας ενηλίκων και το jet lag, όμως περιλαμβάνονται περισσότερες από 30 διακριτές οντότητες.

2. Παραϋπνίες

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει διαταραχές που σχετίζονται με αφύσικη κινητικότητα, συναισθήματα, συμπεριφορές και αντιδράσεις κατά τον ύπνο ή σε στιγμές που σχετίζονται χρονικά με αυτόν. Παραδείγματα παραϋπνιών είναι η υπνωλαλία (να μιλάει κάποιος στον ύπνο του), η υπνοβασία, ο βρουξισμός (έντονη χρήση μασητήρων μυών) και η υπνική παράλυση.

3. Διαταραχές ύπνου που σχετίζονται με νευρολογικές, ψυχιατρικές ή άλλες ιατρικές παθήσεις

Η κατηγορία περιλαμβάνει τις διαταραχές ύπνου που εμφανίζονται σε ασθενείς με υποκείμενα προβλήματα σωματικής και ψυχικής υγείας. Συνηθέστερα τέτοια προβλήματα αποτελούν οι άνοιες, οι ψυχώσεις, η νόσος του Parkinson, ο αλκοολισμός, ενώ πολλές οφείλονται και σε ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.

Εξαιτίας της ανομοιογένειας των διαταραχών, η πραγματική τους επίπτωση στον πληθυσμό είναι αδύνατον να εκτιμηθεί. Όμως, χαρακτηριστικό είναι ότι σε μετα-ανάλυση 50 μελετών η αϋπνία με επιπτώσεις στην καθημερινότητα των ασθενών εμφανίζεται περίπου στο 10% του γενικού πληθυσμού. Οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις των διαταραχών ύπνου είναι επίσης μεγάλες, χωρίς να συνυπολογίζεται η συνολική επίπτωση στην υγεία και η συνοσηρότητα που ακόμα αποτελεί αντικείμενο μελέτης (Naitoh et al., 1990; Ohayon, 2002; Neikrug & Ancoli-Israel, 2010).

Αναφορικά με τη θεραπεία, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα. Πολλές από τις διαταραχές είναι αυτοϊώμενες, κάποιες απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία της υποκείμενης

κατάστασης (ψυχολογικό stress ή άλλες ψυχοσωματικές παθήσεις), άλλες ανταποκρίνονται σε φαρμακευτικές αγωγές και τέλος υπάρχουν και αυτές χωρίς τεκμηριωμένη θεραπευτική προσέγγιση (Kryger et al., 2017).

2. Το καρδιαγγειακό σύστημα

2.1 Η καρδιά

Η καρδιά είναι το κύριο όργανο του καρδιαγγειακού συστήματος και αποτελεί μία ισχυρή αντλία που σκοπό έχει να κυκλοφορεί το αίμα προς στους περιφερικούς ιστούς και να τους τροφοδοτεί με όλα τα χρήσιμα συστατικά για την εύρυθμη λειτουργία τους (οξυγόνο, ενεργειακά ισοδύναμα κ.α.) μέσω των αρτηριών και να απομακρύνει από αυτούς μέσω των φλεβών τα προϊόντα του μεταβολισμού τους (διοξείδιο του άνθρακα, μεταβολίτες κ.α.). Έτσι, η καρδιά μαζί με τα αγγεία της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας, που θα αναλυθούν αργότερα, αποτελούν ένα κλειστό υδραυλικό σύστημα. Φυσικά, όπως τα περισσότερα όργανα στο ανθρώπινο σώμα δεν έχει μονόπλευρη λειτουργία, δηλαδή αυτή της μηχανικής αντλίας. Συμμετέχει ενεργά σε πολλαπλούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς, μέσω του πολύπλοκων νευροορμονικών σχηματισμών, η ανάλυση των οποίων κινείται πέραν του αντικειμένου του παρόντος κειμένου (Katz, 2010; Filipoiu, 2013; Standring et al., 2005).

2.1.1 Το περικάρδιο

Η καρδιά είναι ένα μυώδες όργανο που βρίσκεται στο κατώτερο μεσοθωράκιο οπισθοστερνικά. «Επιπλέει» μέσα σε έναν ινώδη σάκο που ονομάζεται περικάρδιο και το οποίο αποτελείται από δύο μεμβράνες. Μία εσωτερική, που περιβάλλει άμεσα την καρδιά και ονομάζεται σπλαγχνικό πέταλο του περικαρδίου και μία εξωτερική, πιο σκληρή σε σύσταση που ονομάζεται τοιχωματικό πέταλο του περικαρδίου. Οι δύο αυτές μεμβράνες μεταξύ τους δημιουργούν τον περικαρδιακό σάκο, ο οποίος περιέχει μικρή ποσότητα υγρού, το περικαρδιακό υγρό (Filipoiu, 2013; Standring et al., 2005).

Η λειτουργία του περικαρδίου περιλαμβάνει (Hall, 2015; Katz, 2010):

Την αποδοτική λειτουργία της καρδιάς με μειωμένες δυνάμεις τριβής, μιας και ο περικαρδιακός σάκος λειτουργεί σαν επιφάνεια απορρόφησης αυτών, λόγω του περικαρδιακού υγρού.

Την προστασία της καρδιάς από βλάβες που μπορούν να προκύψουν από παθήσεις παρακείμενων ιστών και από τραυματισμούς, όπως για παράδειγμα επινέμηση λοιμώξεων ή νεοπλασματικών ασθενειών από τους πνεύμονες .

Την ακινητοποίησή της εντός του μεσοθωρακίου και την καθήλωσή της σε συγκεκριμένη θέση ώστε να αποδίδει ανεξαρτήτως στάσεως σώματος.

2.1.2 Τα τοιχώματα της καρδιάς

Κάτω από το σπλαγχνικό πέταλο του περικαρδίου βρίσκεται το επικάρδιο, το οποίο στην ουσία, από άποψη σύστασης, αποτελεί συνέχειά του. Στο επικάρδιο

πορεύονται όλα τα μεγάλα στεφανιαία αγγεία, δηλαδή τα αγγεία που τροφοδοτούν την καρδιά με οξυγονωμένο αίμα (αρτηρίες) και αυτά που «αποχετεύουν» το αποξυγονωμένο αίμα και τα παράγωγα του μεταβολισμού (φλέβες).

Κάτωθεν του επικαρδίου βρίσκεται το μυοκάρδιο το οποίο, όπως υποδηλώνει και το όνομά του, αποτελεί το τμήμα της καρδιάς που εδράζονται τα μυοκαρδιακά κύτταρα, δηλαδή ο κύριος μηχανικός σχηματισμός της καρδιάς. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα περιέχουν τις μυοκαρδιακές ίνες, οι οποίες είναι πρωτεϊνικές δομές, που μέσω μίας πολύπλοκης μοριακής οδού υφίστανται περιοδικά βράχυνση και επιμήκυνση. Αυτή η συντεταγμένη περιοδική βράχυνση και επιμήκυνση των μυοκαρδιακών ινών είναι τελικά αυτή που παράγει, μακροσκοπικά, το μηχανισμό συστολής και διαστολής της καρδιάς (Kierszenbaum & Tres, 2015). Το μυοκάρδιο αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της μάζας των καρδιακών τοιχωμάτων (Bonow et al., 2011; Filipoiu, 2013; Standring et al., 2005).

Υποκείμενα του μυοκαρδίου και σε άμεση επαφή με το αίμα που περιέχεται εντός των κοιλοτήτων βρίσκεται το ενδοκάρδιο, που ιστολογικά αποτελείται από ένα επίπεδο ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία ανευρίσκονται και στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων.

2.1.3 Οι καρδιακές κοιλότητες και οι καρδιακές βαλβίδες

Το καρδιακό τοίχωμα, από την εμβρυϊκή κιόλας ηλικία διαμορφώνεται έτσι ώστε εντός της καρδιακής αντλίας να σχηματίζονται κοιλότητες, σαφώς διαχωρισμένες μεταξύ τους. Έτσι, η καρδιά, με βάση την πορεία του αίματος εντός αυτής, χωρίζεται στις εξής κοιλότητες:

Τον δεξιό κόλπο που δέχεται το αίμα από τη φλεβική συστηματική κυκλοφορία.

Τη δεξιά κοιλία, που δέχεται το αίμα από τον δεξιό κόλπο και το προωθεί μέσω των πνευμονικών αρτηριών στους πνεύμονες.

Τον αριστερό κόλπο, που δέχεται το αίμα από τους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών φλεβών.

Την αριστερή κοιλία, η οποία δέχεται το αίμα από τον αριστερό κόλπο και το προωθεί μέσω της αορτής στη συστηματική κυκλοφορία.

Οι τέσσερις αυτές κοιλότητες χωρίζονται μεταξύ τους και με τα μεγάλα αγγεία ως εξής:

Το μεσοκολπικό διάφραγμα διαχωρίζει τον δεξιό από τον αριστερό κόλπο.

Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα διαχωρίζει την δεξιά από την αριστερή κοιλία.

Οι δεξιές κοιλότητες (κόλπος και κοιλία) διαχωρίζονται μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας.

Οι αριστερές κοιλότητες (κόλπος και κοιλία) μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας.

Η δεξιά κοιλία διαχωρίζεται από την πνευμονική αρτηρία μέσω της πνευμονικής βαλβίδας.

Η αριστερή κοιλία διαχωρίζεται από την αορτή μέσω της αορτικής βαλβίδας.

Οι τέσσερις βαλβίδες, όπως υποδηλώνει και το όνομά τους, αποτελούν βαλβιδικούς μηχανισμούς, που αποτρέπουν την παλινδρόμηση αίματος από το ένα καρδιακό διαμέρισμα στο προηγούμενο, έτσι ώστε να υπάρχει μία συνεχής προς τα εμπρός ροή του αίματος, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (Katz, 2010; Filipoiu, 2013).

2.1.4 Το ερεθισματογωγό σύστημα και ο καρδιακός ρυθμός

Για να υπάρξει το μηχανικό αποτέλεσμα της συντονισμένης άντλησης αίματος, οι μυοκαρδιακές ίνες χρειάζονται έναν χρονικό συντονισμό διέγερσης. Η διέγερση αυτή αποτελεί ηλεκτρικό φαινόμενο και επιτυγχάνεται μέσω του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς, το οποίο αποτελείται από τις κάτωθι διακριτές δομές (Katz, 2010; Kierszenbaum & Tres, 2015):

1. Τον φλεβόκομβο, που είναι ο κύριος ρυθμιστής του καρδιακού ρυθμού και αποτελεί τον κύριο βηματοδότη. Ο φλεβόκομβος είναι μία ομάδα από εξειδικευμένα μυοκαρδιακά κύτταρα που έχουν αυτόνομη ηλεκτρική δραστηριότητα και βρίσκονται στο τοίχωμα του δεξιού κόλπου. Η παραγωγή από τον φλεβόκομβο ηλεκτρικού ερεθίσματος είναι αυτή που διαδοχικά θα διεγείρει όλο το μυοκάρδιο.
2. Τον κολποκοιλιακό κόμβο, ο οποίος βρίσκεται στο οπίσθιο και κατώτερο τμήμα του μεσοκολπικού διαφράγματος και εξυπηρετεί την αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος από τους κόλπους στις κοιλίες και την κατάλληλη καθυστέρηση ώστε να γεμίσουν με αίμα οι κοιλίες.
3. Το δεμάτιο του His που βρίσκεται στο κάτω άκρο του κολποκοιλιακού κόμβου, και πορεύεται εντός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Χορηγεί το αριστερό και το δεξιό σκέλος του δεματίου, που θα μεταφέρουν το ερέθισμα στις αντίστοιχες κοιλίες.
4. Τις ίνες Purkinje που είναι η συνέχεια των σκελών και άγουν το ερέθισμα εντός των κοιλιών.

2.1.5 Η αιμάτωση της καρδιάς

Η παροχή των δομών της καρδιάς με οξυγονωμένο αίμα γίνεται από τις στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίοι είναι κλάδοι της ανιούσης αορτής. Οι κύριες στεφανιαίες αρτηρίες είναι το στέλεχος, που εκφύεται από τον αριστερό στεφανιαίο κόλπο της αορτής και στην πορεία διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπωμένη αρτηρία και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Το στέλεχος με τους κλάδους του αιματώνει κυρίως την αριστερή κοιλία που συνιστά το μεγαλύτερο μέρος της μυοκαρδιακής μάζας, ενώ η δεξιά στεφανιαία αρτηρία τη δεξιά κοιλία.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες βρίσκονται επικαρδιακά και καθώς το αρτηριακό δίκτυο χωρίζεται σε μικρότερους κλάδους, χορηγούνται κάθετα προς το μυοκάρδιο κλαδίσκοι.

Η απορροή αίματος από το μυοκάρδιο γίνεται από τις στεφανιαίες φλέβες που εκβάλλουν στον στεφανιαίο κόλπο, ο οποίος με τη σειρά του παροχετεύει απευθείας το φλεβικό αίμα στον δεξιό κόλπο (Katz, 2010; Kierszenbaum & Tres, 2015).

2.1.6 Ο καρδιακός κύκλος

Οι παραπάνω δομές συντονίζονται κατάλληλα χρονικά ώστε να υπάρξει το μηχανικό αποτέλεσμα του καρδιακού κύκλου.

Αυτός χωρίζεται σε δύο φάσεις. Η πρώτη είναι αυτή της συστολής και αναφέρεται στη σύσπαση των κοιλιών και την εξώθηση αίματος προς την κυκλοφορία και η δεύτερη είναι αυτή της διαστολής και αναφέρεται στη χάλαση των κοιλιών και την πλήρωσή τους με αίμα.

Κατά τη συστολή η πίεση εντός των κοιλιών αυξάνεται απότομα και έτσι η διαφορά πιέσεων ανάμεσα στους κόλπους και τις κοιλίες αυξάνεται και οι κολποκοιλιακές βαλβίδες (μιτροειδής και τριγλώχινα) κλείνουν. Έτσι, το αίμα δεν παλινδρομεί και μεταφέρεται προς τη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία.

Κατά τη διαστολή, συμβαίνει χάλαση του καρδιακού μυός και οι πιέσεις εντός των κοιλιών γίνονται χαμηλότερες από αυτές των κόλπων και των μεγάλων αγγείων, με αποτέλεσμα να κλείνει η αορτική και η πνευμονική βαλβίδα και ακολούθως να ανοίγουν ξανά οι κολποκοιλιακές βαλβίδες. Ακολουθεί παθητική ροή αίματος από τους κόλπους στις κοιλίες, ενώ η φάση της διαστολής ολοκληρώνεται με τη σύσπαση των κόλπων που προωθούν περισσότερο αίμα στις κοιλίες και να ξεκινήσει ένας νέος κύκλος από την αρχή. Η συχνότητα των καρδιακών κύκλων ανά λεπτό ονομάζεται καρδιακή συχνότητα (Hall, 2015; Katz, 2010; Bonow et al., 2011).

2.2 Τα Αιμοφόρα Αγγεία

Τα αιμοφόρα αγγεία είναι οι αγωγοί που χορηγούν αίμα σε όλους τους ιστούς του σώματος, τροφοδοτώντας τους έτσι με όλα τα απαραίτητα συστατικά για την εύρυθμη λειτουργία τους, αλλά και απομακρύνοντας από αυτούς τα «άχρηστα» προϊόντα του μεταβολισμού.

Απαρτίζουν δύο οδούς κυκλοφορίας, τη συστηματική κυκλοφορία και την πνευμονική κυκλοφορία. Η πρώτη έχει σκοπό την παροχή αίματος από την αριστερή κοιλία της καρδιάς στους ιστούς μέσω των συστηματικών αρτηριών και την επιστροφή του αίματος στην καρδιά και συγκεκριμένα στο δεξιό κόλπο αυτής. Η δεύτερη αφορά στη μεταφορά του αποξυγονωμένου αίματος στους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών αρτηριών και έπειτα αφού γίνει η ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες μεταφορά στον αριστερό κόλπο της καρδιάς μέσω των πνευμονικών φλεβών, ώστε να το αποδώσει στη συστηματική κυκλοφορία, όπως προαναφέρθηκε.

2.2.1 Ιστολογία - Φυσιολογία

Τα αιμοφόρα αγγεία αποτελούνται από τρία ιστολογικά στρώματα. Τον έσω χιτώνα, που αποτελείται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ένα είδος επιθηλίου (κυττάρων που επικαλύπτουν όλες τις επιφάνειες των ιστών) το οποίο όπως προαναφέρθηκε βρίσκεται και στο ενδοκάρδιο, το υπενδοθήλιο που είναι μια στοιβάδα συνδετικού ιστού και την έσω ελαστική μεμβράνη, που αποτελείται από ίνες ελαστικού συνδετικού ιστού. Το μέσο χιτώνα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων και υποστηρικτικού συνδετικού ιστού. Τέλος, διακρίνεται ο έξω χιτώνας που αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό και διαχωρίζεται από το μέσο χιτώνα από την έξω ελαστική μεμβράνη.

Παρατηρούνται σημαντικές διαφορές ως προς τη σύσταση των διαφόρων στοιβάδων ανάμεσα στις αρτηρίες και στις φλέβες, αλλά και ανάμεσα στις αρτηρίες διαφόρων μεγεθών (ελαστικές αρτηρίες, αρτηριόλια), ανάλογα με το σκοπό που εξυπηρετούν και το φορτίο όγκου και πίεσης που δέχονται.

Τα τριχοειδή που είναι η κατάληξη του αρτηριακού δικτύου, αποτελούνται από μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και έτσι βρίσκονται σε άμεση επικοινωνία με τους υποκείμενους ιστούς ώστε να διευκολύνεται η ανταλλαγή ουσιών, π.χ. η ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες ή η ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών στο πεπτικό σύστημα (Kierszenbaum & Tres, 2015; Filipoiu, 2013).

Λειτουργικά, ο κύριος σκοπός των αιμοφόρων αγγείων είναι να μεταφέρουν αίμα στους ιστούς, άλλα διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην ομοιόσταση μέσω χημειοϋποδοχέων και τασεοϋποδοχέων που βρίσκονται διάσπαρτοι σε αυτό και που προκαλούν την παραγωγή μοριακών διαμεσολαβητών από το ενδοθήλιο ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα (Katz, 2010) (μεταβολές της πίεσης εντός των αγγείων, τραύμα, τοξίνες κ.α.).

2.2.2 Συστηματική κυκλοφορία

Η αριστερή κοιλία αποδίδει οξυγονωμένο αίμα στην αορτή και εν συνεχεία στους μεγάλους κλάδους αυτής (υποκλείδιες, καρωτίδες, λαγόνιες αρτηρίες), που ονομάζονται και ελαστικές αρτηρίες διότι η εξωτερική ελαστική μεμβράνη τους περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες ελαστικών ινών, καθιστώντας τα αγγεία αυτά ικανά να δεχθούν μεγάλες ποσότητες αίματος υπό υψηλές πιέσεις. Στη συνέχεια των μεγάλων αγγείων βρίσκονται οι μυϊκού τύπου αρτηρίες, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η ανακατανομή του αίματος στα διάφορα συστήματα. Ακολουθούν τα αρτηριόλια, που έχουν ακόμα μικρότερη διάμετρο και είναι ο κύριος ρυθμιστής της αρτηριακής πίεσης. Εν συνεχεία ακολουθούν τα τριχοειδή, των οποίων ο ρόλος αναφέρθηκε και διαδοχικά έπονται τα φλεβίδια, οι μικρές και οι μεσαίου μεγέθους φλέβες, ώστε τελικά να καταλήξουν στις μεγάλης διαμέτρου άνω και κάτω κοίλη φλέβα που εκβάλλουν απευθείας στον δεξιό κόλπο (Katz, 2010; Bonow et al., 2011; Standring et al., 2005).

2.2.3 Πνευμονική κυκλοφορία

Αντίστοιχη είναι και η πορεία της πνευμονικής κυκλοφορίας με τη βασική διαφορά ότι ξεκινά από το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας, με αυτή να περιέχει αποξυγονωμένο αίμα και τελικά μέσω των πνευμονικών φλεβών να το αποδίδει οξυγονωμένο στον αριστερό κόλπο. Η πνευμονική είναι μια κυκλοφορία χαμηλότερων αντιστάσεων σε σχέση με τη συστηματική λόγω της χαμηλής εξωθητικής ικανότητας της δεξιάς κοιλίας, γεγονός που έχει αντίκτυπο και στην ιστολογική δομή των αγγείων (Katz, 2010; Bonow et al., 2011; Standring et al., 2005).

3. Καρδιαγγειακές Παθήσεις

3.1 Ορισμός – Γενικές πληροφορίες

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν το σύνολο των παθήσεων που προσβάλλουν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, που, αν και φαινομενικά ετερογενείς, οι περισσότερες έχουν κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα (Schafer & Goldman, 2016).

Σε αυτές, συμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περιλαμβάνονται (Schafer & Goldman, 2016; Bonow et al., 2011):

1. Η Στεφανιαία Νόσος. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι παθήσεις των αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά με αίμα.
2. Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Συμβάματα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου.
3. Τα Αορτικά Σύνδρομα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι παθήσεις της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής.
4. Η περιφερική αρτηριοπάθεια. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι παθήσεις των περιφερικών αρτηριών.
5. Η ρευματική καρδιακή νόσος. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι παθήσεις της καρδιάς και των βαλβίδων που προκαλούνται από τον Ρευματικό Πυρετό, μια νόσο που οφείλεται σε στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις και ακόμα και σήμερα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες.
6. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που οφείλονται σε συμβάματα κατά την εμβρυογένεση του καρδιαγγειακού συστήματος.
7. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή, που αφορούν στο σχηματισμό θρόμβων στην φλεβική κυκλοφορία και τη μεταφορά τους στο πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο.
8. Οι καρδιακές αρρυθμίες, που αφορούν στις διαταραχές ρυθμού της καρδιάς.
9. Η καρδιακή ανεπάρκεια, ένα κλινικό σύνδρομο με ετερογενές υπόστρωμα που ως βασικό χαρακτηριστικό έχει την αδυναμία της καρδιάς να λειτουργήσει ως αντλία και να τροφοδοτήσει επαρκώς τους περιφερικούς ιστούς.

3.2 Επιδημιολογία

Θνησιμότητα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιστοιχώντας περίπου στο ένα τρίτο αυτών. Ενδεικτικά, το 2013 σε καρδιαγγειακές παθήσεις αποδόθηκαν 17 εκατομύρια θάνατοι, επί του συνόλου των περίπου 54 εκατομμυρίων θανάτων. Το 80% των καρδιαγγειακών θανάτων οφείλονται στη Στεφανιαία Νόσο και τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, ενώ το υπόλοιπο 20% αφορά στις υπόλοιπες κατηγορίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Σημαντικό

γεγονός αποτελεί η μεγάλη μείωση της θνητότητας του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της τάξης του 50% από τις αρχές του 1990, λόγω των θεραπευτικών μέσων που αναπτύχθηκαν (Abubakar et al., 2015).

Επίπτωση και Επιπολασμός

Παρά τη μείωση της θνησιμότητας ανά ηλικία, η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων παραμένει σταθερή. Έτσι, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου για έναν υγιή άνθρωπο 30 ετών, σε όλη τη διάρκεια ζωής του κυμαίνεται περίπου στο 50% , ενώ αυτό το ποσοστό μειώνεται σε πιο ηλικιωμένους υγιείς πληθυσμούς (Sheet-Populations, 2004). Όπως προαναφέρθηκε, η μεγάλη πρόοδος στις θεραπευτικές μεθόδους συνέβαλε στο να καταστούν τα οξέα καρδιαγγειακά συμβλήματα λιγότερο θανατηφόρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού στις αναπτυγμένες χώρες, τη μεγάλη αύξηση του επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με τεράστιες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις (Allender et al., 2008; Roth et al., 2015; Moran et al., 2014)(Lloyd-Jones et al., 1999).

3.3 Αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση αποτελεί περισσότερο μια παθολογική διαδικασία παρά μία πάθηση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση εντός του τοιχώματος των αρτηριών μέσου μεγέθους μακροφάγων που έχουν φαγοκυτταρώσει λιπίδια και σχηματίζουν την αθηρωματική πλάκα. Είναι η κύρια αιτία των στεφανιαίων και εγκεφαλικών συμβαμάτων.

Μετά από πολύχρονη έρευνα, πλέον η αθηρωμάτωση θεωρείται μια φλεγμονώδης διεργασία, που εξελίσσεται παρουσία υψηλών τιμών χοληστερόλης στο αίμα. Το αρχικό παθοφυσιολογικό ερέθισμα είναι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου. Γνωστά αίτια ενδοθηλιακής βλάβης είναι (Hall, 2015; Katz, 2010; Kierszenbaum & Tres, 2015: Rapsomaniki et al., 2014):

1. Η αρτηριακή υπέρταση
2. Το κάπνισμα
3. Η ίδια η υπερλιπιδαιμία
4. Η υπερομοκυστεϊναιμία
5. Διάφορες τοξίνες
6. Λοιμώδεις παράγοντες
7. Ανοσολογικές διεργασίες ,όπως αυτοάνοσες παθήσεις

Όταν επέλθει η ενδοθηλιακή βλάβη, περισσότερα λιπίδια απο την κυκλοφορία εισέρχονται εντός των τοιχωμάτων των αγγείων και ο οργανισμός απαντά με μια φλεγμονώδη απόκριση, όπως στα περισσότερα είδη «τραύματος». Εκκρίνονται ουσίες που ονομάζονται κυτοκίνες και λειτουργούν ως χημικές προσκλήσεις για εξειδικευμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τέτοιες ουσίες είναι ο TNF-α, η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) , η ιντερφερόνη γ (IFN-γ), οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση μονοκυττάρων τα

οποία υπάρχουν στην κυκλοφορία, αλλά όταν μεταβούν στους ιστούς μετατρέπονται σε μακροφάγα, δηλαδή κύτταρα που σαν σκοπό έχουν με χημικό τρόπο να αποδομήσουν τις ξένες ως προς τον ιστό ουσίες. Έτσι σχηματίζονται αφροκύτταρα, που είναι μακροφάγα που έχουν απορροφήσει μεγάλες ποσότητες λιπιδίων. Τα μακροφάγα, αν και βραχυπρόθεσμα περιορίζουν την βλάβη, μακροπρόθεσμα με την περαιτέρω απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου επιτείνουν τη φλεγμονή και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Συνεχίζοντας ο οργανισμός την απόκριση στη βλάβη και με απώτερο σκοπό την επούλωση, εκκρίνει από τους περιβάλλοντες την φλεγμονή ιστούς, αυξητικούς παράγοντες (TGF- β , FGF, αγγειοτενσίνη II) που οδηγούν στην υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και την εναπόθεση ινώδους ιστού. Μέσω αυτού του χημικού καταρράκτη το τελικό αποτέλεσμα, όπως προαναφέρθηκε, είναι ο σχηματισμός αθηρωματικών πλακών που προκαλούν διαφόρου μεγέθους στενώσεις του αυλού του αγγείου, που προοδευτικά αυξάνεται (Hammer & McPhee, 2014).

Οι αθηρωματικές πλάκες είναι ευαίσθητες σε ρήξεις, σε σχέση με τα φυσιολογικά τοιχώματα των αγγείων και όταν αυτό συμβεί ενεργοποιείται ο πηκτικός μηχανισμός του αίματος σχηματίζοντας θρόμβο αιμοπεταλίων που προκαλεί περαιτέρω στένωση του αυλού έως και την ολική του απόφραξη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ραγείσα πλάκα που επιπλέκεται με παρουσία θρόμβου, σε αντίθεση με την όλη διαδικασία σχηματισμού της που είναι ένα χρονοβόρο γεγονός, είναι ένα οξύ με παθοφυσιολογικούς όρους γεγονός. Αυτή η γνώση, αποτελεί θεμέλιο κατανόησης της παθοφυσιολογίας των στεφανιαίων και εγκεφαλικών επεισοδίων.

Οι σύγχρονες θεραπείες, στοχεύουν στη διακοπή αυτού του φαύλου κύκλου μειώνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (υπολιπιδαιμική αγωγή), αναστέλλοντας την αγγειοτενσίνη II (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης), αναστρέφοντας τους παράγοντες τραυματισμού του επιθηλίου (π.χ. αντιυπερτασική αγωγή), ή όταν συμβεί ρήξη της πλάκας, τον περιορισμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων (αντιαιμοπεταλιακή αγωγή).

3.4 Παράγοντες Κινδύνου για την Αθηρωμάτωση

Οι παράγοντες κινδύνου για αθηρωματική νόσο και κατ'επέκταση για την πλειονότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων διακρίνονται στους τροποποιήσιμους και τους μη τροποποιήσιμους. Υπάρχει και μία μεγάλη κατηγορία υποψήφιων παραγόντων κινδύνου, των οποίων η σχέση με την αθηρωμάτωση δεν έχει τεκμηριωθεί σαφώς και σε αυτούς ανήκει και η καθημερινή διάρκεια ύπνου, που είναι και το αντικείμενο μελέτης της παρούσας εργασίας (Katz, 2010; Hammer & McPhee, 2014; McCance & Huether, 2015).

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1. Υπερλιπιδαιμία: Η αύξηση της LDL και η μείωση της HDL χοληστερόλης προδιαθέτουν για ανάπτυξη αθηρωμάτωσης με το μηχανισμό που προαναφέρθηκε.
2. Σακχαρώδης Διαβήτης: Μειωμένη ηπατική απορρόφηση της LDL χοληστερόλης και αυξημένη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου του συνδετικού

ιστού με συνέπεια την αυξημένη πρόσδεση της LDL στα τοιχώματα των αγγείων.

3. Κάπνισμα: Αυξάνει τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης, πιθανόν μέσω απευθείας βλάβης του ενδοθηλίου από το εισπνεόμενο μονοξείδιο του άνθρακα.
4. Η Υπέρταση: Αυξημένη τάση στα τοιχώματα των αγγείων και τραυματισμός του ενδοθηλίου.
5. Ο Υποθυρεοειδισμός: Μειωμένη παραγωγή υποδοχέων LDL στο ήπαρ.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1. Ηλικία: Η φυσική γήρανση του ενδοθηλίου ευνοεί την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης.
2. Φύλο: Τα οιστρογόνα μειώνουν τα επίπεδα της LDL του αίματος, προστασία που χάνεται με την έλευση της εμμηνόπαυσης.
3. Οικογενειακό ιστορικό αθηρωματικής νόσου: Πιθανή δράση πολλαπλών γενετικών μηχανισμών
4. Κληρονομικές παθήσεις: Μια σειρά παθήσεων που ονομάζονται οικογενείς υπερχοληστερολαιμίες

Οι υποψήφιοι παράγοντες κινδύνου είναι αρκετοί, άλλοι πιο ισχυρά συσχετισμένοι και άλλοι λιγότερο. Ενδεικτικά, κάποιοι από αυτούς είναι η ομοκυστεϊναιμία, η παχυσαρκία, η αύξηση της λιποπρωτεΐνης α [LP(a)], η μειωμένη διάρκεια ύπνου που αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσης εργασίας (Brindle & Conklin, 2012)(Cho et al., 2015)(St-Onge et al., 2016), η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και κορεσμένων λιπαρών οξέων, οι χρόνιες συστηματικές φλεγμονώδεις νόσοι, η ατμοσφαιρική ρύπανση από PM_{2.5} και οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας.

Δεδομένης της επιδημιολογίας, του αντικειμένου της εργασίας αυτής και του κοινού παθοφυσιολογικού υπόβαθρου που είναι η αθηρωμάτωση, θα αναλυθούν η Στεφανιαία Νόσος και τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια.

3.5 Η Στεφανιαία νόσος

Ως στεφανιαία νόσος ορίζεται η αθηρωματική προσβολή των στεφανιαίων αγγείων και περιλαμβάνει τις κλινικές διαγνώσεις της Σταθερής Στεφανιαίας νόσου και των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων.

3.5.1 Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

Η Σταθερή Στεφανιαία Νόσος οφείλεται σε απόφραξη ή μερική στένωση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων από την αθηρωματική πλάκα. Οι παράγοντες που προδιαθέτουν για τη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο ταυτίζονται με αυτούς της αθηρωματικής νόσου και αναλύθηκαν ανωτέρω.

Κλινικά, η Σταθερή Στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται με τη στηθάγχη, η οποία ορίζεται ως το οπισθοστερνικό αίσθημα δυσφορίας/πόνου το οποίο συνήθως εκδηλώνεται κατά την άσκηση, το έντονο ψυχολογικό stress ή την έκθεση στο ψύχος.

Χαρακτηριστικά της σταθερής στηθάγχης είναι ο συσφικτικός της χαρακτήρας, με πιθανή αντανάκλαση στον τράχηλο, το επιγάστριο και τα άνω άκρα, η ύφεσή της με την άρση της κόπωσης μέσα σε λίγα λεπτά και η επαναληψιμότητά της. Μπορεί να συνοδεύεται από επεισόδιο εφίδρωσης. Κατά την κλινική εξέταση η Σταθερή Στεφανιαία Νόσος δεν παρουσιάζει αξιόλογα ευρήματα και η υποψία της διάγνωσης τίθεται από το ιστορικό του ασθενούς, γεγονός που επιβάλλει προσεκτική λήψη του από τον κλινικό ιατρό (Bonow et al., 2011; Hammer & McPhee, 2014; McCance & Huether, 2015).

Παθοφυσιολογικά, το αίσθημα αυτό οφείλεται στη διαφορά ανάμεσα στις ανάγκες και στην παροχή του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν. Η στένωση των στεφανιαίων αγγείων προσβάλλει μόνο την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο, ενώ υπάρχουν μια σειρά παθολογικών και φυσιολογικών καταστάσεων που αυξάνουν τη ζήτηση, όπως είναι η έντονη σωματική άσκηση, η υπέρταση, οι πνευμονικές παθήσεις και οι λοιμώξεις. Έτσι θα μπορούσαμε να πούμε ότι η εκδήλωση της σταθερής στηθάγχης είναι το σημείο που η σχέση παροχής και ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο καθίσταται οριακά διαταραγμένη.

Ο βιοχημικός έλεγχος συνεισφέρει στη διάγνωση παραγόντων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε συνθήκες ηρεμίας είναι φυσιολογικό περίπου στους μισούς ασθενείς με σταθερή νόσο, ενώ πολύ σημαντική είναι η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή κατά τη διάρκεια του επεισοδίου στηθάγχης, που μπορεί να αποκαλύψει διαταραχές του ST διαστήματος. Το υπερηχοκαρδιογράφημα ηρεμίας μπορεί να αναδείξει δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, εκδηλούμενη ως διαταραχή της συστολικής κινητικότητας και πάχυνσης αυτού, αλλά και πάλι σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είναι εντός φυσιολογικών ορίων.

Έχουν αναπτυχθεί μία σειρά από αναίμακτες μέθοδοι διάγνωσης της Σταθερής Στεφανιαίας Νόσου που διαφέρουν ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητά τους. Αυτές είναι η Δοκιμασία Κοπώσεως σε κυκλόμενο τάπητα, το Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης του Μυοκαρδίου (SPECT), η Δυναμική Υπερηχοκαρδιογραφική Μελέτη (Stress Echo), η Αξονική Στεφανιογραφία (Cardiac CT) και η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς (CMR). Η ορθή χρήση των εξετάσεων σε συγκεκριμένους πληθυσμούς είναι ένα κλινικό πρόβλημα που έχει προκύψει τα τελευταία χρόνια με την παράλληλη βελτιστοποίηση των ανωτέρω τεχνικών, όμως είναι πέραν του σκοπού της παρούσης εργασίας (Kierszenbaum & Tres, 2015; Bonow et al., 2011; Hammer & McPhee, 2014; McCance & Huether, 2015).

Ακόμα και σήμερα η χρυσή σταθερά στη διάγνωση της νόσου είναι η Στεφανιογραφία, η οποία πέραν του διαγνωστικού χαρακτήρα, δίνει και τη δυνατότητα επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη διενέργεια αγγειοπλαστικής στο πάσχον αγγείο.

Η θεραπεία της Σταθερής Στεφανιαίας Νόσου πέραν της επαναιμάτωσης μέσω της προαναφερθείσας διαδερμικής αγγειοπλαστικής ή της καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης (Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη), περιλαμβάνει πάντοτε φαρμακευτικούς χειρισμούς. Οι κατηγορίες φαρμάκων που έχουν ευρεία χρήση για

την ύφεση της συμπτωματολογίας και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την πρόληψη Οξέων Στεφανιαίων συμβαμάτων είναι τα αντιαιμοπεταλικά φάρμακα (σαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη), οι β-αναστολείς, οι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης (στατίνες), τα νιτρώδη, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs). Νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι για την αντιμετώπιση των στηθαγγικών συμπτωμάτων (π.χ. ρανολαζίνη), ενώ υπάρχει συνεχές ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νεώτερων (Bonow et al., 2011).

3.5.2 Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα διακρίνονται ανάλογα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και το βιοχημικό έλεγχο με μέτρηση τροπονίνης ορού στα εξής (Bonow et al., 2011):

1. Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος
2. Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος
3. Ασταθής στηθάγχη

Ο ορισμός του εμφράγματος του μυοκαρδίου πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει αποδεδειγμένη μυοκαρδιακή νέκρωση, σε κλινική συνθήκη συμβατή με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Έτσι, στο πιο σύνηθες κλινικό σενάριο, ως έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίζεται η αύξηση της τροπονίνης ορού (ενζυμικός δείκτης μυοκαρδιακής νέκρωσης) με συνυπάρχον τουλάχιστον ένα από τα κάτωθι:

1. Συμπτώματα ισχαιμίας μυοκαρδίου
2. Διαταραχή του ST διαστήματος στο καρδιογράφημα ή πρωτοεμφανισθέν μπλοκ αριστερού σκέλους
3. Εμφάνιση κυμάτων Q στο καρδιογράφημα
4. Απεικονιστικό εύρημα πρόσφατης απώλειας λειτουργικού μυοκαρδίου ή περιοχικής διαταραχής της κινητικότητάς του
5. Ύπαρξη ενδοστεφανιαίου θρόμβου στη στεφανιογραφία ή στη νεκροτομική έκθεση

3.5.2.1 Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI)

Το STEMI οφείλεται σε πλήρη οξεία απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου που προκαλείται από το σχηματισμό θρόμβου πάνω σε ραγείσα αθηρωματική πλάκα. Απόφραξη του αγγείου διάρκειας 15-30 λεπτών χωρίς ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας προκαλεί διατοχωματική νέκρωση του μυοκαρδίου που σαν ηλεκτροκαρδιογραφικό αποτέλεσμα συνήθως έχει την ανάσπαση του διαστήματος ST. Αποτελεί περίπου το 25% των στεφανιαίων συνδρόμων και αποτελεί κλινική κατάσταση με υψηλή θνητότητα, εάν δεν πραγματοποιηθεί ιατρική παρέμβαση.

Η συμπτωματολογία του τυπικού εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι ο οπισθοστερνικός πόνος που ομοιάζει με αυτόν της σταθερής στηθάγχης ως προς τον χαρακτήρα του, αλλά διαφέρει ως προς τη διάρκεια (συνήθως περισσότερα από 20-30 λεπτά) και την ένταση. Άλλες εκδηλώσεις του εμφράγματος είναι το καρδιογενές shock (περίπου 5% των περιπτώσεων) ή ακόμα και ο αιφνίδιος θάνατος και για αυτό το λόγο σημαντική είναι η αιμοδυναμική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενών με διαγνωσθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η αντιμετώπιση του STEMI περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, χορήγηση οξυγόνου, νιτρώδη, β-αναστολείς, α-MEA, ηπαρίνη) και τη στρατηγική επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, που είναι είτε φαρμακευτική με θρομβόλυση, είτε μηχανική με διενέργεια αγγειοπλαστικής ή σπανιότερα επείγουσας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Katz, 2010; Kierszenbaum & Tres, 2015; Bonow et al., 2011; Hammer & McPhee, 2014).

3.5.2.2 Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST διαστήματος (NSTEMI)

Η διάγνωση γίνεται με παρόμοιο τρόπο με αυτόν του STEMI (ύπαρξη αυξημένης τροπονίνης ορού σε συνδυασμό με κλινικό σύνδρομο ισχαιμίας), αλλά με τη διαφορά της μη ύπαρξης ανύψωσης του ST διαστήματος στο καρδιογράφημα. Ο διαχωρισμός γίνεται κυρίως λόγω της σημαντικής διαφοράς στην πρόγνωση των δύο οντοτήτων και ως αποτέλεσμα στην ανάγκη αμεσότερης παρέμβασης επαναιμάτωσης στο STEMI.

Παθοφυσιολογικά, οφείλεται σε μερική απόφραξη από σχηματισμό θρόμβου πάνω σε ραγείσα αθηρωματική πλάκα που δεν προκαλεί πλήρη απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου, αφορά σε νέκρωση μικρού τμήματος του μυοκαρδίου με πιθανό παράπλευρο δίκτυο αιμάτωσης που δεν επιτρέπουν τη διατοιχωματική νέκρωση. Συνήθως, αποτέλεσμα είναι η υπενδοκαρδιακή νέκρωση μυοκαρδιακού ιστού.

Θεραπευτικά, διαφέρει από το STEMI ως προς την αναγκαιότητα της άμεσης επαναιμάτωσης που μπορεί να πραγματοποιηθεί έως και 72 ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και αφού έχει προηγηθεί διαστρωμάτωση κινδύνου (Katz, 2010; Kierszenbaum & Tres, 2015; Bonow et al., 2011; Hammer & McPhee, 2014).

3.5.2.3 Ασταθής στηθάγχη

Αποτελεί την κλινική οντότητα που ομοιάζει με το NSTEMI, χωρίς να υπάρχουν δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (αύξηση τροπονίνης). Η θεραπευτική προσέγγιση δεν διαφοροποιείται.

3.6 Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Ο όρος Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια αναφέρεται σε μία ομάδα παθήσεων οι οποίες οδηγούν σε εγκεφαλική βλάβη εξαιτίας αγγειακών αιτιών. Οι κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν ανάλογα με τη θέση και την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης . Παθοφυσιολογικά διακρίνονται σε δύο αδρές κατηγορίες, τα Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια και τα Αιμορραγικά Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ομοιάζουν με αυτούς της αθηρωματικής νόσου . Παγκοσμίως, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου και η τρίτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μείωση στην επίπτωση των επεισοδίων, αλλά εξαιτίας της βελτιωμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης και της καλύτερης πρόγνωσης των ασθενών που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ο συνολικός επιπολασμός παραμένει σταθερός. Εκ του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων παγκοσμίως, το 68% αφορά σε ισχαιμικά επεισόδια ενώ το 32% σε αιμορραγικά. Το ποσοστό των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αυξάνεται έναντι των αιμορραγικών στις πιο ανεπτυγμένες χώρες φτάνοντας σε μερικές χώρες, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ακόμα και στο 87% (Schafer & Goldman, 2016; Katz, 2010).

3.6.1 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Ορίζονται τα επεισόδια εκείνα που οδηγούν σε μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Η βλάβη μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη αναλόγως με την υποκείμενη αγγειακή βλάβη. Η πλειονότητα των επεισοδίων οφείλεται σε θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας εγκεφαλικών αρτηριών. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την απόφραξη του γηγενούς αγγείου, είτε τον περιφερικό εμβολισμό αγγείου και σαν συνέπεια την ισχαιμία του εγκεφαλικού ιστού. Άλλοτε, μπορεί να συμβεί αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας και ως εκ τούτου στένωση του αυλού του αγγείου. Ένας άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ο διαχωρισμός εγκεφαλικής αρτηρίας ο οποίος παλαιότερα εθεωρείτο αρκετά σπάνιο φαινόμενο, αλλά πλέον με τις νεότερες απεικονιστικές τεχνικές αναγνωρίζεται συχνά σαν αιτία εγκεφαλικής ισχαιμίας. Τέλος, το 10 με 15% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλεται σε κολπική μαρμαρυγή και εμβολισμό εγκεφαλικών αγγείων από σχηματισμένους εντός των καρδιακών κοιλοτήτων θρόμβους. Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής.

Η συμπτωματολογία είναι συνήθως αιφνίδιας έναρξης και ,όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ποικίλλει ανάλογα με την τοπογραφία του προσβεβλημένου εγκεφαλικού ιστού. Συνηθέστερη εκδήλωση αποτελούν οι διαταραχές της κινητικότητας και της αισθητικότητας, καθώς και διαταραχές του λόγου. Η διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι κλινική και η επιβεβαίωσή της γίνεται με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία τα πρώτα εικοσιτετράωρα ενδέχεται να μην αναδείξει παθολογική εικόνα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αφορά σε θρομβόλυση με φαρμακευτικούς παράγοντες παρόμοιους με αυτούς που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο των οξέων στεφανιαίων συνδρομών, σε επιλεγμένους πληθυσμούς. Σημαντική είναι η αντιμετώπιση του υποκείμενου μηχανισμού της αθηρωμάτωσης και η χρήση

αντιπηκτικής αγωγής στις περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής, που σαν σκοπό έχουν τη δευτερογενή πρόληψη νέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Schafer & Goldman, 2016; Katz, 2010).

3.6.2 Αιμορραγικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Αφορούν περίπου το 20% όλων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Συνήθως οφείλονται σε ρήξη ανευρύσματος εγκεφαλικής αρτηρίας, ενώ λιγότερο συχνά είναι άλλα αίτια, όπως το τραύμα, ο διαχωρισμός εγκεφαλικής αρτηρίας, οι διαταραχές της πήξης και οι πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς νεοπλασματικές εντοπίσεις. Η κλινική εικόνα, όπως και στην περίπτωση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ποικίλλει ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης, όμως τα συμπτώματα είναι ταχέως εξελισσόμενα, ενώ σε αυτά στην περίπτωση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας περιλαμβάνεται και η έντονη κεφαλαλγία με σημεία μηνιγγικής προσβολής. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου, την οσφυονωτιαία παρακέντηση και με την αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου.

Η θεραπεία σε επιλεγμένους πληθυσμούς είναι χειρουργική, ενώ πολύ σημαντική είναι και η ρύθμιση πιθανών διαταραχών της αιμόστασης, με σκοπό τον περιορισμό της βλάβης (Schafer & Goldman, 2016; Katz, 2010).

4. Η Μετα-ανάλυση

4.1 Εισαγωγή

Η μέτα ανάλυση αποτελεί μέρος μιας συστηματικής ανασκόπησης η οποία ως σκοπό έχει να συνδυάσει ποσοτικά και να αξιολογήσει προηγούμενες μελέτες ώστε να εξαγάγει συμπεράσματα για την επίδραση μιας θεραπείας ή ενός παράγοντα κινδύνου με χρήση περισσότερων δεδομένων. Στόχος είναι οι εκτιμήσεις της μετά ανάλυσης να αποτελούν μια πιο ακριβή προσέγγιση της πραγματικής επίδρασης των παραγόντων αυτών. Αρχικά, η μέτα ανάλυση βασίζεται στη διατύπωση μιας επιστημονικής υπόθεσης. Βασική προϋπόθεση είναι η υπόθεση αυτή να έχει μελετηθεί στο παρελθόν και να έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας για αρκετές μελέτες οι οποίες τελικά θα συνδυαστούν (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης είναι να γνωρίζουμε την εκτίμηση της επίδρασης (effect size) από την εκάστοτε δημοσιευμένη εργασία του παράγοντα που μελετάται στην τελική έκβαση (outcome), καθώς και την ακρίβεια του υπολογισμού της, συνήθως μέσω της διακύμανσης (variance). Σκοπός είναι να υπολογιστεί συνδυαστικά μία πιο ακριβής συνολική εκτίμηση δίνοντας μεγαλύτερη βαρύτητα (weight) στις πιο ακριβείς επιμέρους εκτιμήσεις, δηλαδή π.χ. στις πιο μεγάλες μελέτες. Άρα ένας γενικός κανόνας είναι ότι όσο μικρότερο είναι το πιθανό σφάλμα της εκτίμησης μιας μελέτης, τόσο μεγαλύτερη συνεισφορά θα έχει αυτή στην τελική συνδυασμένη εκτίμηση (summary effect size). Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η μετα-ανάλυση είναι μια μελέτη της οποίας οι παρατηρήσεις είναι οι επιμέρους μελέτες (DerSimonian & Laird, 1986).

4.2 Μέγεθος επίδρασης (Effect Size)

Το μέγεθος επίδρασης, όπως αυτό υπολογίζεται από μια μελέτη, αποτελεί την εκτίμηση της επίδρασης της έκθεσης στην έκβαση υγείας. Η έκθεση μπορεί να είναι μία παρέμβαση ή έκθεση σε έναν παράγοντα του περιβάλλοντος, μια συνήθεια ή ακόμα ένα γενετικό χαρακτηριστικό. Συνήθως, οι δείκτες επίδρασης μπορεί να είναι ένας λόγος (π.χ. σχετικός λόγος (odds ratio), σχετικός κίνδυνος (relative risk)) ή μία διαφορά μέσων (mean difference). Οι δείκτες που εκφράζονται ως λόγοι συγκρίνουν τον κίνδυνο να εμφανιστεί η έκβαση σε εκτεθειμένους σε σχέση με μη εκτεθειμένους στο παράγοντα που μελετάται και επομένως η μηδενική υπόθεση είναι ότι ισούνται με τη μονάδα, ενώ όταν εξετάζονται διαφορές η μηδενική υπόθεση είναι ότι ισούνται με μηδέν.

Η ακρίβεια με την οποία υπολογίστηκε ο συνδυασμένος δείκτης επίδρασης, αντικατοπτρίζεται στο διάστημα εμπιστοσύνης του. Όσο πιο στενό είναι αυτό, τόσο πιο ακριβής είναι η εκτίμηση της μελέτης (Hedges, 1981).

Δύο είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της μελέτης που καθορίζουν την ακρίβειά της: α) Το μέγεθος του δείγματος (sample size) και β) Ο σχεδιασμός της μελέτης.

Όσο πιο μεγάλο είναι το μέγεθος του δείγματος, τόσο μικρότερη είναι η διακύμανση (variance), άρα και το τυπικό σφάλμα (standard error) και το διάστημα εμπιστοσύνης της εκτίμησης (confidence interval). Όσον αφορά το σχεδιασμό, αυτοί με την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε πληροφορία, θα παρέχουν πιο ακριβείς εκτιμήσεις. Έτσι, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή συστάδων (cluster randomized trial) ή μία μελέτη συζευγμένων δειγμάτων (matched pairs) θα δώσει εκτιμήσεις μικρότερης διακύμανσης από μια μελέτη ανεξάρτητων δειγμάτων (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

4.2.1 Η χρήση μέσων τιμών ως εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης

Όταν οι επιμέρους μελέτες παραθέτουν μέσους όρους, συνήθως το κάνουν μέσω της μη τυποποιημένης διαφοράς των μέσων (raw mean difference) και της τυποποιημένης διαφοράς μέσων (standardized mean difference), .

4.2.1.1 Διαφορά μέσων τιμών (Raw mean difference (D))

Όταν το αποτέλεσμα (outcome) μιας μελέτης μετράται με ένα ευρέως διαδεδομένο μέτρο, το οποίο ερμηνεύεται εύκολα και υπάρχει κοινή κλίμακα στις μετρήσεις των outcomes μεταξύ των μελετών, τότε η προτιμότερη αναφορά των αποτελεσμάτων γίνεται με raw mean difference.

Η παράμετρος που εκτιμάται σε κάθε μελέτη είναι η διαφορά των μέσων δύο πληθυσμών, π.χ. ασθενείς που πήραν θεραπεία και αυτοί που δεν πήραν:

$$\Delta = \mu_1 - \mu_2$$

Η διαφορά αυτή σε ανεξάρτητα δείγματα (samples) θα εκτιμάται από τη διαφορά των μέσων των δύο δειγμάτων:

$$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$$

Εάν υποθέσουμε ότι διακύμανση είναι σταθερή ανάμεσα στα δύο δείγματα, η διακύμανση της διαφοράς αυτής θα είναι:

$$V_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} S_{pooled}^2$$

Όπου n_1 και n_2 τα μεγέθη των δειγμάτων και

$$S_{pooled}^2 = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Όπου S_1^2 και S_2^2 οι αντίστοιχες διακυμάνσεις των δύο δειγμάτων.

Εάν υποθέσουμε διαφορετικές διακυμάνσεις στα δύο δείγματα, τότε έχουμε:

$$V_D = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}$$

Το τυπικό σφάλμα θα είναι:

$$SE_D = \sqrt{V_D}$$

4.2.1.2 Μέση τυποποιημένη διαφορά (Standardized Mean Difference)

Στην περίπτωση που τα αποτελέσματα των μελετών μιας μετα-ανάλυσης είναι σε διαφορετική κλίμακα (π.χ. σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης) σε κάθε μελέτη ή το αποτέλεσμα δεν είναι τόσο ερμηνεύσιμο (π.χ. το outcome να είναι ένα δύσχρηστο score), τότε χρησιμοποιείται η τυποποιημένη διαφορά, δηλαδή η διαφορά των μέσων διαιρεμένη με την τυπική απόκλιση τους (standard deviation):

$$\delta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

Όπου σ , η κοινή τυπική απόκλιση στους δύο πληθυσμούς ($\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$)

Και η εκτίμηση αυτού του μεγέθους είναι γνωστή σαν Cohen's d και είναι:

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{within}}$$

Όπου S_{within} η κοινή τυπική απόκλιση και δίδεται από τον τύπο:

$$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Η variance του d υπολογίζεται:

$$V_d = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2)}$$

Και το τυπικό σφάλμα του d:

$$SE_d = \sqrt{V_d}$$

Βασική προϋπόθεση είναι τα δύο δείγματα να είναι ανεξάρτητα.

Το 1981, ο Hedges απέδειξε ότι το d είναι μεροληπτική εκτιμήτρια του δ , και αντιπρότεινε το g ως αμερόληπτη εκτιμήτρια:

$$g = J \times d$$

Με
$$J = 1 - \frac{3}{4df-1}$$

Όπου $df = n_1 + n_2 - 2$

Η διακύμανση του g :

$$V_g = J^2 \times V_d$$

Και το τυπικό σφάλμα:

$$SE_g = \sqrt{V_g}$$

4.2.2 Μέγεθος επίδρασης σε δυαδικά δεδομένα

Όταν η μεταβολή της έκβασης των μελετών είναι η παρουσία ή η απουσία ενός συμβάντος (event), τότε μιλάμε για δυαδικά δεδομένα (binary data). Σε αυτή την περίπτωση μπορούμε να κατασκευάσουμε έναν πίνακα ανάμεσα σε δύο συγκρινόμενα δείγματα, ανάλογα με τον αριθμό της εμφάνισης της έκβασης στο καθένα από αυτά:

Πίνακας 1

	Πλήθος ατόμων που παρουσίασαν την έκβαση	Πλήθος ατόμων που δεν παρουσίασαν την έκβαση	Συνολικό πλήθος ατόμων (N)
ομαδα 1	A	B	n_1
ομαδα 2	C	D	n_2

Όταν η έκβαση και η έκθεση είναι δίτιμες μεταβλητές χρησιμοποιούνται ως δείκτες επίδρασης ένα από τα τρία μεγέθη, ο Λόγος Κινδύνου (Risk Ratio), ο Σχετικός Λόγος (Odds Ratio) και η Διαφορά Κινδύνου (Risk Difference).

4.2.2.1 Λόγος κινδύνων (Risk Ratio)

Το Risk Ratio είναι ο λόγος του «κίνδυνου» να εμφανιστεί η έκβαση σε ένα εκτεθειμένο άτομο, προς τον «κίνδυνο» να εμφανιστεί η έκβαση σε ένα μη εκτεθειμένο άτομο. Υπολογίζεται βάσει του Πίνακα 1 ως εξής:

$$RiskRatio (RR) = \frac{\frac{A}{n_1}}{\frac{C}{n_2}}$$

Σύμφωνα με την θεωρία πιθανοτήτων η ποσότητα $LogRR = \ln(RR)$ ακολουθεί κανονική κατανομή και έχει την εξής διακύμανση:

$$V_{LogRR} = \frac{1}{A} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{C} - \frac{1}{n_2}$$

Και τυπικό σφάλμα:

$$SE_{LogRR} = \sqrt{V_{LogRR}}$$

Οπότε παίρνουμε το εξής διάστημα εμπιστοσύνης:

$$(LogRR - 1.96 \times SE_{LogRR} , LogRR + 1.96 \times SE_{LogRR})$$

Και αντιλογαριθμίζοντας έχουμε:

$$RR = \exp(LogRR)$$

$$LL_{RR} = \exp(LL_{LogRR})$$

$$UL_{RR} = \exp(UL_{LogRR})$$

Όπου LL συμβολίζονται τα κατώτερα όρια και UL τα ανώτερα όρια του δαιστήματος εμπιστοσύνης.

4.2.2.2 Σχετικός λόγος (Odds Ratio)

Είναι ο λόγος των αναλογιών των συμπληρωματικών πιθανοτήτων και ονομάζεται πιο απλά σχετικός λόγος. Ενώ από την ερμηνευτική σκοπιά, ο σχετικός λόγος μοιάζει λιγότερο χρήσιμος σε σχέση με το λόγο κινδύνων, από στατιστικής πλευράς έχει πολύ χρήσιμες ιδιότητες. Όταν η πιθανότητα εμφάνισης της έκβασης είναι πολύ μικρή τότε ο σχετικός λόγος προσεγγίζει το λόγο κινδύνων. Από τον πίνακα 1 υπολογίζουμε:

$$OddsRatio(OR) = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{AD}{BC}$$

Σύμφωνα με την θεωρία πιθανοτήτων, η ποσότητα $LogOR = \ln(OR)$ ακολουθεί κανονική κατανομή και έχει την εξής διακύμανση:

$$V_{LogOR} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

Όπως και στην περίπτωση του risk ratio, οι υπολογισμοί γίνονται στην εκθετική μορφή, με εντελώς αντίστοιχο τρόπο.

4.2.2.3 Διαφορά κινδύνων (Risk Difference)

Είναι η διαφορά του κινδύνου όπως αυτός ορίστηκε ανάμεσα στα δύο δείγματα. Έτσι έχουμε:

$$RiskDifference(RD) = \left(\frac{A}{n_1}\right) - \left(\frac{C}{n_2}\right)$$

Με προσέγγιση της διακύμανσης:

$$V_{RD} = \frac{AB}{n_1^3} + \frac{CD}{n_2^3}$$

Και τυπικό σφάλμα:

$$SE_{RD} = \sqrt{V_{RD}}$$

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίζονται ανάλογα.

Η διαφορά κινδύνων δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά όσο οι άλλοι δύο δείκτες γιατί δεν αποτελεί σχετικό μέτρο και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό των γεγονότων στον πληθυσμό αναφοράς (baseline events).

4.3 Βαρύτητα (Weight) Μελετών , Μοντέλα σταθερών και μοντέλα τυχαίων επιδράσεων

Όπως προαναφέρθηκε το νόημα της μετα-ανάλυσης είναι να αποδώσει την κατάλληλη βαρύτητα (weight) σε κάθε παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης (effect size). Αν δίνονταν σε κάθε μελέτη η ίδια βαρύτητα, τότε θα υπολογίζαμε έναν μέσο όρο των μεγεθών επίδρασης, γεγονός που θα έδινε παράδοξα μεγάλη ισχύ στις μικρές μελέτες ή στις μελέτες με κακό σχεδιασμό. Για τον υπολογισμό της βαρύτητας (weight) κάθε μελέτης πρέπει να τεθούν υποθέσεις όσον αφορά στο εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης, που αντιπροσωπεύει το πραγματικό μέγεθος επίδρασης του πληθυσμού (true effect size) και το οποίο συμβολίζεται με το γράμμα θ . Αναλόγως των υποθέσεων αναγνωρίζονται δύο μοντέλα, το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed-Effect Model) και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random-Effect Model) (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

4.3.1 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed-Effect Model)

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέτουμε ότι το θ έχει μια συγκεκριμένη τιμή και όλες οι μελέτες εκτιμούν αυτήν την τιμή. Οπότε, οποιοδήποτε μέγεθος επίδρασης «απέχει» από το πραγματικό μέγεθος επίδρασης, κατά μία ποσότητα η οποία οφείλεται στο δειγματοληπτικό σφάλμα (sampling error) και μπορεί να εκφραστεί με την παρακάτω σχέση:

$$Y_i = \theta + \varepsilon_i$$

Όπου Y_i το μέγεθος επίδρασης της i -οστής μελέτης και ε_i το τυχαίο σφάλμα αυτής.

Έτσι, για να έχουμε την πιο ακριβή συνολική εκτίμηση (summary effect) θα αποδοθεί μεγαλύτερη βαρύτητα στις μελέτες με τη μικρότερη variance και η ακρίβεια της κάθε μελέτης θα είναι αντιστρόφως ανάλογη αυτής:

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}}$$

Όπου W_i η βαρύτητα του μεγέθους επίδρασης της i -οστής μελέτης και V_{Y_i} η διακύμανση του μεγέθους επίδρασης που αυτή εκτιμά.

Το συνολικό μέγεθος επίδρασης (Summary Effect Size, M) των k σε πλήθος μελετών θα είναι ο σταθμισμένος μέσος και υπολογίζεται ως εξής:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Με διακύμανση αντίστροφη του αθροίσματος των βαρυτήτων:

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Και τυπικό σφάλμα:

$$SE_M = \sqrt{V_M}$$

Οπότε και το διάστημα εμπιστοσύνης για το συνδυαστικό μέγεθος επίδρασης θα είναι:

$$(M - 1.96 \times SE_M, \quad M + 1.96 \times SE_M)$$

4.3.2 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random-Effect Model)

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων υποθέτουμε ότι το πραγματικό μέγεθος επίδρασης (true effect size) ακολουθεί και αυτό μια κατανομή με μέσο μ , είναι δηλαδή μια τυχαία μεταβλητή. Η θεώρηση πίσω από αυτό το μοντέλο είναι ότι οι μελέτες έχουν αρκετά κοινά στοιχεία ώστε να μπουν στην ίδια μετα-ανάλυση, αλλά δεν είναι όμοιες ως προς τους πληθυσμούς τους και τη μεθοδολογία τους, ώστε να θεωρήσουμε ότι προσεγγίζουν όλες μία τιμή, δηλαδή το πραγματικό μέγεθος επίδρασης. Έτσι, το κάθε μέγεθος επίδρασης που παρατηρούμε σε μία μελέτη μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$Y_i = \mu + \zeta_i + \varepsilon_i$$

Όπου μ , ο μέσος της κατανομής του θ (εκτιμώμενου από τη μελέτη μεγέθους επίδρασης)

ζ_i : η απόσταση του θ_i από το μ

ε_i : η απόσταση του παρατηρούμενου μεγέθους επίδρασης (Y_i) από το θ_i

Αυτός ο διαμελισμός της απόστασης του Y_i από το μ , έχει σκοπό να αναδείξει ότι η ακρίβεια της εκτίμησής μας, εξαρτάται από δύο διακυμάνσεις, τη διακύμανση του ε_i που είναι το τυχαίο σφάλμα και που ονομάζεται διακύμανση εντός της μελέτης (within-study variance) και είναι το προαναφερθέν V_{Y_i} και από τη διακύμανση του ζ_i που ονομάζεται διακύμανση μεταξύ των μελετών (between-studies variance) και συμβολίζεται με T^2 .

Το T^2 αποτελεί εκτίμηση της πραγματικής διασποράς του θ_i , η οποία θα συμβολίζεται με τ^2 . Η πιο γνωστή εκτίμηση του τ^2 είναι αυτή που προτάθηκε από τους DerSimonian και Laird (DerSimonian & Laird, 1986), που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο των ροπών. Έχουμε:

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

Με $Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k W_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$, $df = k - 1$, k τον αριθμό των μελετών και

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

Οι βαρύτητες στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων τροποποιούνται ώστε να συμπεριλάβουν και τη διακύμανση μεταξύ των μελετών (between-studies variance). Έτσι αυτές υπολογίζονται ως εξής:

$$W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*}$$

Με $V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + T^2$

Και το συνολικό μέγεθος επίδρασης (summary effect size) θα υπολογίζεται ως εξής:

$$M^* = \frac{\sum_{i=1}^k W_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i^*}$$

Με διακύμανση $V_{M^*} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i^*}$ και τυπικό σφάλμα $SE_{M^*} = \sqrt{V_{M^*}}$, με το οποίο υπολογίζουμε το 95% διαστήμα εμπιστοσύνης:

$$(M^* - 1.96 \times SE_{M^*}, M^* + 1.96 \times SE_{M^*})$$

4.3.3 Επιλογή μεταξύ μοντέλου σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (Fixed-Effect Model και Random-Effect Model)

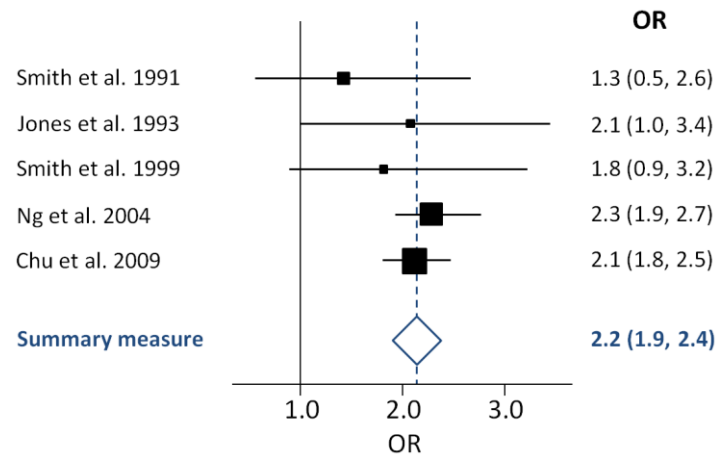
Την απόφαση με ποιο μοντέλο θα διεξάγουμε τη μετα-ανάλυση επηρεάζουν οι κάτωθι παράγοντες:

1. Ο αριθμός των μελετών: Όταν αυτός είναι μικρός τότε η εκτίμηση του τ^2 δε θα έχει μεγάλη στατιστική ισχύ. Οπότε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων προτιμότερο είναι να χρησιμοποιείται όταν ο αριθμός των μελετών είναι μεγάλος.
2. Η ομοιογένεια των μελετών: Αν τα χαρακτηριστικά των μελετών είναι όμοια και οι πληθυσμοί για τους οποίους γίνεται η συμπερασματολογία δεν διαφέρουν σημαντικά, τότε η εφαρμογή Fixed-Effect Model είναι θεωρητικά η καλύτερη επιλογή. Αν αυτές διαφέρουν ως προς διάφορες παραμέτρους, όπως είναι ο ορισμός του outcome, ο τόπος και ο χρόνος που διεξήχθησαν ή ο πληθυσμός στον οποίο αναφέρονται τότε η χρήση Random-Effect Model μοιάζει καλύτερη. Όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες μπορεί να ποσοτικοποιηθεί αλλά αυτό το στατιστικό test δε θα πρέπει να αποτελεί το απόλυτο κριτήριο για το ποιο μοντέλο θα χρησιμοποιηθεί, αφού υπόκειται σε πολλούς περιορισμούς (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

4.4 Δενδρόγραμμα (Forest Plot)

Τα μεγέθη επίδρασης (effect sizes), οι βαρύτητες (weights) αυτών και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ανά μελέτη, σε συνδυασμό με το summary effect παρουσιάζονται σε κάθε μετα-ανάλυση με ένα γράφημα που ονομάζεται δενδρόγραμμα (Forest Plot).

Γράφημα 1: Παράδειγμα δενδροδιαγράμματος μετα-ανάλυσης 5 μελετών



Με τετράγωνο συμβολίζεται το μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης. Το μέγεθος του τετραγώνου είναι ανάλογο της βαρύτητας της μελέτης. Οι γραμμές που επεκτείνονται δεξιά και αριστερά αυτού αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του μεγέθους επίδρασης. Τέλος με μορφή ρόμβου συμβολίζεται το συνολικό μέγεθος επίδρασης (summary effect), οι άκρες του οποίου είναι το διάστημα εμπιστοσύνης του.

4.5 Ετερογένεια

Η ετερογένεια (heterogeneity) είναι το μέγεθος που εκτιμά το πόσο διαφέρουν τα εκτιμώμενα μεγέθη επίδρασης ανάμεσα στις μελέτες υπό το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Όπως προαναφέρθηκε, οι διαφορές στα παρατηρούμενα μεγέθη επίδρασης οφείλονται σε δύο διακυμάνσεις, τη διακύμανση εντός της μελέτης (within-study variance) και τη διακύμανση μεταξύ των μελετών (between-studies variance). Σκοπός είναι να ποσοτικοποιήσουμε τη διακύμανση μεταξύ των μελετών ώστε να έχουμε ένα μέτρο της ετερογένειας (Higgins et al., 2003). Αυτό γίνεται σε τρία στάδια:

1. Υπολογίζουμε τη συνολική μεταβλητότητα από μελέτη σε μελέτη.
2. Εκτιμούμε πόσο θα διέφεραν τα μεγέθη επίδρασης εάν το πραγματικό μέγεθος επίδρασης (θ_i) ήταν ίδιο για όλες τις μελέτες.
3. Το «πλεόνασμα» της μεταβλητότητας αποδίδεται στις διαφορές των πραγματικών μεγεθών επίδρασης ανάμεσα στις μελέτες, και είναι στην ουσία η ετερογένεια.

Το μέγεθος με το οποίο εκτιμάται αυτό το πλεόνασμα είναι το $Q - df$, όπως αυτό το είδαμε στην εκτίμηση του τ^2 . Το T^2 αποτελεί εκτίμηση της ετερογένειας, που όμως εξαρτάται από την κλίμακα του μεγέθους επίδρασης.

Αυτό το πρόβλημα παρακάμφθηκε από τους Higgins et al., οι οποίοι πρότειναν σαν ένα περιγραφικό δείκτη ετερογένειας το I^2 , το οποίο στην ουσία είναι ο λόγος της διακύμανσης μεταξύ των μελετών προς την ολική διακύμανση. Έτσι:

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

Το I^2 αποτελεί στην ουσία ένα ποσοστό που περιγράφει τί μέρος της ετερογένειας οφείλεται στη διαφορά των πραγματικών μεγεθών επίδρασης και έχει το πλεονέκτημα ότι δεν εξαρτάται από την κλίμακα των παρατηρούμενων μεγεθών επίδρασης και από τον αριθμό των μελετών (σε αντίθεση με το Q). Μειονέκτημα του δείκτη είναι ότι δεν αντικατοπτρίζει κάποια στατιστική δοκιμασία και ως εκ τούτου δεν αποτελεί μέτρο που οδηγεί σε συμπερασματολογία (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

4.6 Σφάλμα Δημοσίευσης (Publication Bias)

Σφάλμα δημοσίευσης είναι το σφάλμα που προκύπτει στη σύνθεση μελετών με τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης λόγω του γεγονότος ότι μελέτες που δείχνουν μεγάλα μεγέθη επίδρασης έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν και ως εκ τούτου να συμπεριληφθούν στην τελική ανάλυση (Chan et al., 2004; Hopewell et al., 2009).

Πρακτικά, ο ερευνητής δεν μπορεί ποτέ να συμπεριλάβει όλες τις σχετικές με το θέμα μελέτες, ακόμα και τη σημερινή εποχή που η ηλεκτρονική αναζήτηση έχει κάνει την έρευνα στη βιβλιογραφία πιο εύκολη. Αυτό δε θα αποτελούσε πηγή συστηματικού σφάλματος αν θεωρούσαμε ότι οι μελέτες που δε θα συμμετάσχουν στη μετα-ανάλυση είναι ένα τυχαίο υποσύνολο των πραγματικά σχετικών με το θέμα. Όμως, όπως αρκετές μελέτες έδειξαν, όσο πιο μεγάλο είναι το μέγεθος επίδρασης, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα δημοσίευσης. Ακόμη, έχει δειχθεί ότι οι ερευνητές αλλάζουν πολλές φορές την έκθεση των αποτελεσμάτων τους, δίνοντας προτεραιότητα στα πιο «εντυπωσιακά» size effects, ακόμα και αν αυτά δεν προβλέπονταν να είναι το κύριο αντικείμενο της μελέτης τους. Έτσι τείνουν να μη δημοσιεύονται επιλεκτικά μελέτες που δείχνουν απουσία σχέσης, με αποτέλεσμα η συνδυασμένη επίδραση να έχει συστηματικό σφάλμα εκτίμησης και βασικά να υπερεκτιμάται.

Παρόμοιες πηγές σφάλματος που περιλαμβάνονται στον όρο Σφάλμα Δημοσίευσης είναι (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009):

1. Το σχετιζόμενο με τη γλώσσα σφάλμα (Language Bias), με τις αγγλόφωνες μελέτες να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να περιληφθούν στη μετα-ανάλυση.
2. Το σφάλμα διαθεσιμότητας και κόστους (Availability and Cost Bias), που σχετίζεται με τη δυσκολία πρόσβασης σε μερικές μελέτες που μπορεί να έχει ο ερευνητής.
3. Το σφάλμα αναδημοσίευσης (Duplication Bias), με το οποίο οι μελέτες με μεγάλα effect sizes πολλές φορές δημοσιεύονται πάνω από μια φορά.
4. Το σφάλμα αναφοράς (citation bias), όταν μία μελέτη με πολλές αναφορές έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να αποτελεί εύρημα της αναζήτησης του ερευνητή.

5. Το σφάλμα εξοικείωσης (Familiarity Bias), είναι ο όρος που περιγράφει το γεγονός κατά το οποίο ο ερευνητής είναι πιο πιθανό να περιλάβει στην ανάλυσή του μία μελέτη που είναι οικεία προς αυτόν.

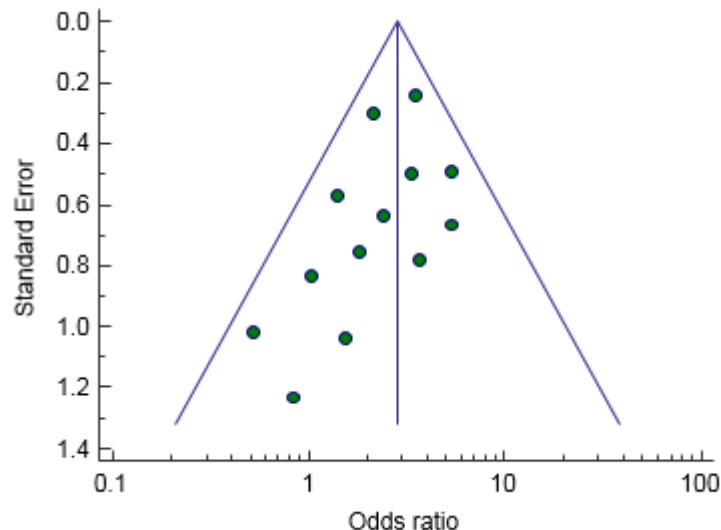
4.6.1 Διερεύνηση ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης

Όταν διερευνάται η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης πρέπει ο ερευνητής να εστιάζει στις μικρές μελέτες γιατί σε αυτή την κατηγορία μελετών υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν «χαθεί» μελέτες που είχαν αντίθετο μέγεθος επίδρασης. Άρα το πρώτο ερώτημα που καλείται κάποιος να απαντήσει είναι εάν υπάρχουν ενδείξεις σφάλματος δημοσίευσης.

Ένας αρχικός τρόπος διερεύνησης είναι η δημιουργία δένδροδιαγράμματος, στο οποίο οι μελέτες τοποθετούνται κατά φθίνουσα σειρά των βαρυτήτων. Με αυτόν τον τρόπο ο ερευνητής αποκτά μία πρώτη εντύπωση για το αν οι μικρότερες μελέτες αποκλίνουν κατά μία συγκεκριμένη κατεύθυνση από το συνολικό μέγεθος επίδρασης.

Ο πιο ευρέως διαδεδομένος τρόπος διερεύνησης ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης είναι το χωνοδιάγραμμα (Funnel Plot).

Γράφημα 2 : Παράδειγμα χωνοδιαγράμματος

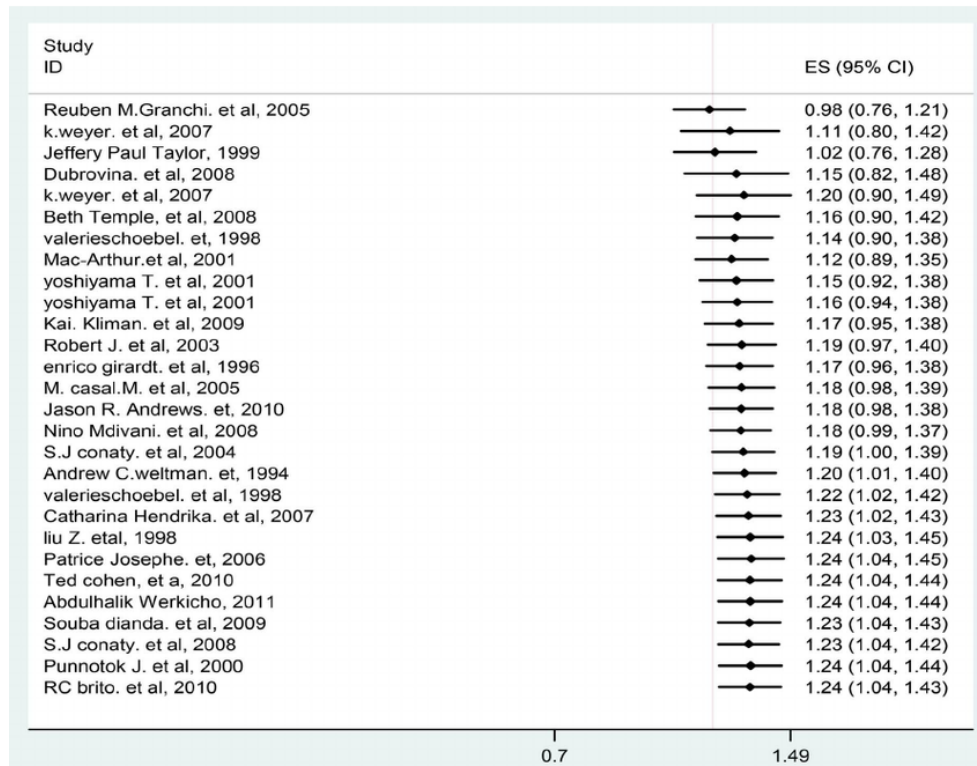


Στο γράφημα 2, που αποτελεί παράδειγμα χωνοδιαγράμματος, το κάθε σημείο συμβολίζει μία μελέτη. Στον οριζόντιο άξονα φαίνεται το μέγεθος επίδρασης (effect size) κάθε μελέτης, ενώ στον κάθετο άξονα το τυπικό σφάλμα (standard error) του μεγέθους επίδρασης. Έτσι, οι μεγάλες μελέτες βρίσκονται στο άνω μέρος του διαγράμματος και οι μικρότερες στο κάτω. Η κάθετη στον οριζόντιο άξονα γραμμή αντιπροσωπεύει το συνολικό μέγεθος επίδρασης. Αν η αύξηση του τυπικού σφάλματος του μεγέθους επίδρασης οδηγεί σε μεγέθη επίδρασης με τάση να είναι

σταθερά μικρότερα ή μεγαλύτερα από το συνολικό μέγεθος επίδρασης (δηλαδή τα σημεία του πίνακα να συγκεντρώνονται δεξιά ή αριστερά της γραμμής του συνολικού μεγέθους επίδρασης, χαμηλά στον κάθετο άξονα του διαγράμματος), τότε υπάρχει ένδειξη σφάλματος δημοσίευσης.

Ένας τρίτος τρόπος είναι ο σχεδιασμός του αθροιστικού δενδροδιαγράμματος (Cumulative Forest Plot) τοποθετώντας τις μελέτες με τη σειρά των βαρυτήτων.

Γράφημα 3: Παράδειγμα αθροιστικού δενδροδιαγράμματος



Στο γράφημα 3 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα αθροιστικού δενδροδιαγράμματος. Δίπλα σε κάθε μελέτη εμφανίζεται μία τιμή μεγέθους επίδρασης, που αποτελεί το αθροιστικό μέγεθος επίδρασης όλων των μελετών που βρίσκονται πιο πάνω. Έτσι, παρατηρώντας την «πορεία» του αθροιστικού μεγέθους επίδρασης, έχουμε μία εικόνα για την επίδραση των μικρότερων μελετών και εμμέσως για την πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης (Rosenblad, 2009; Sterne, 2009; Cooper et al., 2009).

4.6.2 Ποσοτικοποίηση σφάλματος δημοσίευσης

Το δεύτερο ζητούμενο είναι να ποσοτικοποιηθεί η πιθανή ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Αυτό μελετάται έμμεσα μέσω στατιστικών δοκιμασιών που ελέγχουν την ασυμμετρία του χωνοδιαγράμματος (funnel plot). Τέτοιες στατιστικές δοκιμασίες είναι οι κάτωθι:

1. Begg and Mazumdar Rank correlation (Begg & Mazumdar, 1994):

Σε αυτή τη δοκιμασία υπολογίζουμε την ποσότητα: $\theta_i^* = \frac{(\theta_i - M)}{\sqrt{V_i^*}}$

Όπου θ_i το μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης, M το συνολικό μέγεθος επίδρασης όπως αυτό υπολογίζεται από το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και V_i^* η διακύμανση της ποσότητας $(\theta_i - M)$.

Έπειτα, σχεδιάζουμε όλα τα πιθανά ζεύγη μελετών (i, j) και καταγράφουμε εάν τα ζεύγη (θ_i^*, V_i^*) και (θ_j^*, V_j^*) συμφωνούν ή διαφωνούν ως προς το πρόσημο.

Το στατιστικό ελέγχου είναι: $rc = \frac{c-d}{\sqrt{k(k-1)(2k+5)/18}} \sim N(0,1)$

Με c ο αριθμός των σύμφωνων ζευγαριών και d ο αριθμός των ασύμφωνων.

Όταν το στατιστικό παίρνει τιμές κοντά στο μηδέν υπάρχει απουσία ασυμμετρίας και συνεπώς ένδειξη απουσίας σφάλματος δημοσίευσης. Οι τιμές κοντά στο 1 και το -1 είναι ενδεικτικές παρουσίας ασυμμετρίας.

2. Egger's test (Egger et al., 1997):

Υπολογίζεται για κάθε μελέτη η ποσότητα:

$$z_i = \frac{\theta_i}{s_i}$$

Όπου θ_i το μέγεθος επίδρασης της μελέτης και s_i η τυπική απόκλιση.

Και η ποσότητα $q_i = \frac{1}{s_i}$ που εκφράζει την ακρίβεια της μελέτης.

Ύστερα δημιουργούμε το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης:

$$z_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot q_i$$

Τα σημεία (q_i, z_i) κατανέμονται γύρω από την ευθεία. Η στατιστική δοκιμασία $\beta_0 = 0$ αποτελεί έλεγχο ασυμμετρίας, με την τιμή του να είναι η ποσοτικοποίηση αυτής.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Τίτλος

Συσχέτιση της διάρκειας του καθημερινού ύπνου με την επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα: Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση

2. Εισαγωγή

Όπως αναδείχθηκε και από το Γενικό Μέρος της διατριβής αυτής, οι διαταραχές του ύπνου συγκαταλέγονται στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου και κατά συνέπεια καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Το πιθανολογούμενο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο αφορά στην υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος, που σαν αποτέλεσμα έχει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, με συνοδό αγγειοσύσπαση. Επιπροσθέτως, όπως έχει δείχθει από πειραματικές μελέτες, σε άτομα που υποβάλλονται σε στέρηση ύπνου, μειώνονται τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο ρυθμίζει τον τόνο των αγγείων, την τοπική κυτταρική αναπαραγωγή στο ενδοθήλιο, ενώ δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, μειώνοντας έτσι τις βλάβες που αυτές προκαλούν στα τοιχώματα των αγγείων. Τέλος, η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και η απορρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης στο αίμα που παρατηρείται στα άτομα με στέρηση ύπνου, πιθανώς να αυξάνει τη διήθηση του αρτηριακού τοιχώματος από λιπίδια. Οι τρεις προαναφερθέντες μηχανισμοί, με μηχανικό και χημικό τρόπο, έχουν σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών που θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών και δευτερευόντως στην πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Kohansieh & Makaryus, 2015; Vishnu et al., 2011; Sharma et al., 2014; Mullington et al., 2009).

Οι παραπάνω υποθέσεις οδήγησαν την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) να εκδώσει οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόληψη και την αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου. Σε αυτές δίνεται σύσταση για τουλάχιστον επτά ώρες καθημερινού ύπνου, χωρίς όμως να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί η επίδραση της σύστασης αυτής.

Πολλές μελέτες (Yang et al., 2015; Ge & Guo, 2015; Cappuccio et al., 2011; Li et al., 2016; Yang et al., 2015; Wang et al., 2016; Ge & Guo, 2015) έχουν συσχετίσει τη μειωμένη διάρκεια καθημερινού ύπνου με αυξημένη επίπτωση γνωστών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση (Shankar et al., 2010; Leng et al., 2015; Twig et al., 2016; Akinseye et al., 2016; Chiu et al., 2016; Anujmo et al., 2015; Meng et al., 2015) και ο σακχαρώδης διαβήτης (Cho et al., 2015; Wang et al., 2016; Ford, 2014; Clark et al., 2016; Petrov et al., 2014; Cheng et al., 2014; Ruiters Petrov et al., 2014), όμως παραμένει ασαφές εάν αυτή

αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα. Αντικρουόμενες μετα-αναλύσεις (Holliday et al., 2013) για την επίπτωση της διάρκειας ύπνου στα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν δημοσιοποιηθεί (Huang et al., 2013; Eguchi et al., 2012; Hamer et al., 2012; Sands et al., 2012; Dettoni et al., 2012; Brindle & Conklin, 2012; Chung & Lin, 2016; Cassidy et al., 2016; Cho et al., 2015; Kim et al., 2011; Zhang et al., 2014; St-Onge et al., 2016; Elliott & Lal, 2016). Έτσι, κρίθηκε σκόπιμη η συστηματική ανασκόπηση και η διενέργεια μετα-ανάλυσης για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της καθημερινής διάρκειας ύπνου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

3. Μέθοδος

3.1 Σχεδιασμός

Σκοπός της εργασίας ήταν να αντληθούν πρόσφατα δεδομένα για τη σχέση της διάρκειας του ύπνου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, δεδομένου ότι υπήρξαν αντικρουόμενες μετα-αναλύσεις στο παρελθόν (Holliday et al., 2013; Yang et al., 2015, Carruccio et al., 2011). Έτσι, η αναζήτηση μελετών για τη διενέργεια της μετα-ανάλυσης περιορίστηκε σε μελέτες της τελευταίας πενταετίας (από 20/12/2011 έως 20/12/2016).

Ως έκθεση (exposure) ορίστηκε η συνολική καθημερινή διάρκεια ύπνου, μετρούμενη σε ώρες. Η μέτρηση της γίνεται από απαντήσεις των συμμετεχόντων σε ερωτηματολόγια (self-reporting) σε όλες τις μελέτες. Ως φυσιολογικές τιμές, βάσει και των βιβλιογραφικών δεδομένων που παρατίθενται στο Γενικό Μέρος της διατριβής, ορίστηκαν οι έξι με οκτώ ώρες καθημερινού ύπνου, ανεξαρτήτως κατανομής αυτού μέσα στο εικοσιτετράωρο.

Έκβαση υγείας (outcome) της μετα-ανάλυσης ορίστηκε συνδυαστικά η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και αγγειακά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η επιλογή αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων έγινε διότι έχουν ως κοινό υπόστρωμα την αθηρωματική νόσο και γιατί αποτελούν περίπου το 80% των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα μελετήθηκε συνδυαστικά λόγω του μικρού αριθμού μελετών. Η επίδραση αυτής της απόφασης στον σχεδιασμό της μελέτης διερευνάται περαιτέρω στην ανάλυση ευαισθησίας.

Η μελέτη προέβλεπε την εξαγωγή συμπερασματολογίας για την επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις στον πληθυσμό με φυσιολογική διάρκεια καθημερινού ύπνου σε σύγκριση με δύο πληθυσμούς, αυτούς με καθημερινή διάρκεια ύπνου κάτω των έξι ωρών και αυτούς με διάρκεια ύπνου άνω των εννέα ωρών.

Τέλος, κρίθηκε σκόπιμο να περιληφθούν στη μετα-ανάλυση μόνο προοπτικές μελέτες παρατήρησης, ώστε να απαλειφθεί το σφάλμα ανάκλησης (recall bias), που αναμένετο να είναι υψηλό και θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντική πηγή συστηματικού σφάλματος, καθώς η περίοδος μετά απο διαγνώσεις όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζονται με διαταραχές του ύπνου (Shankar et al., 2010).

3.2 Πρωτόκολλο

Στις 20 Δεκεμβρίου 2016, κατατέθηκε στη Γραμματεία του ΠΜΣ Βιοστατιστικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το πρωτόκολλο της παρούσας διπλωματικής εργασίας όπως αυτό εμφανίζεται στο υπόμνημα και η σύνταξη του οποίου στηρίχθηκε στις αρχές σχεδιασμού, όπως αυτές αναλύθηκαν προηγουμένως.

3.3 Αναζήτηση

Η αναζήτηση μελετών έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις Medline , Embase και Cochrane Library, ανεξάρτητα από δύο μελετητές, με την κάτωθι εντολή αναζήτησης:

```
"sleep"[TITLE] AND ("coronary"[TITLE] OR "cardiovascular"[TITLE] OR  
"stroke"[TITLE]) AND ("cohort"[All Fields] OR "follow up"[All Fields] OR  
"prospective"[All Fields]) AND ("2011/12/20"[PDat] : "2016/12/20"[PDat])
```

3.4 Ροόγραμμα (Flowchart)

Διάγραμμα 4: Ροόγραμμα μελετών της μετα-ανάλυσης



3.5 Εξαγωγή δεδομένων

Οι 92 μελέτες που κρίθηκαν σε επίπεδο περίληψης αρχειοθετήθηκαν με τη χρήση software (Qiqqa) και η κρίση τους έγινε αλγοριθμικά χρησιμοποιώντας την φόρμα καλής εφαρμογής εξαγωγής δεδομένων της Cochrane Collaboration (Good practice data extraction form 2013). Με τη χρήση της συγκεκριμένης φόρμας έγινε και η εξαγωγή δεδομένων, τα οποία καταχωρήθηκαν στο πρόγραμμα Microsoft Excel για περαιτέρω επεξεργασία.

3.6 Στατιστική Ανάλυση

Διενεργήθηκαν δύο βασικές μετα-αναλύσεις με βάση τους σχετικούς στιγμιαίους κινδύνους (Hazard Ratios , HRs) που υπολογίστηκαν από κάθε μελέτη. Μία για σύγκριση του κινδύνου των πληθυσμών αναφοράς (6 με 8 ώρες καθημερινού ύπνου) με τους πληθυσμούς μειωμένου καθημερινού ύπνου (κάτω από 6 ώρες) και μία για σύγκριση με τους πληθυσμούς αυξημένου καθημερινού ύπνου (πάνω από 9 ώρες). Για κάθε εκτίμηση θα παρουσιάζονται 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και οι εκτιμήσεις ετερογένειας. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας, διερεύνηση ετερογένειας με χρήση ανάλυσης υποομάδων (subgroup analysis) και μετα-παλινδρόμηση (meta-regression), όπου αυτό κρίθηκε σκόπιμο και τέλος έλεγχος για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Ο έλεγχος σφάλματος δημοσίευσης έγινε με χρήση χωνοδιαγραμμάτων και δοκιμασιών Egger και Begg. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής ανάλυσης STATA (Version 12).

4. Αποτελέσματα

4.1 Οι μελέτες

Ακολουθεί ο πίνακας 2 με τα συνοπτικά χαρακτηριστικά των 11 μελετών που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση:

Πίνακας 2: Οι μελέτες που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση με τα βασικά τους χαρακτηριστικά. A/A: Αύξων αριθμός μελέτης, Όνομα: ο κύριος ερευνητής της μελέτης Έτος: έτος δημοσίευσης της μελέτης, Χώρα: χώρα διεξαγωγής της μελέτης, Χρόνος Παρακολούθησης: μέσος χρόνος παρακολούθησης σε έτη, Μέγεθος Δείγματος: αριθμός ατόμων που περιελήφθησαν στη μελέτη, Ηλικία: μέση ηλικία των ατόμων της μελέτης σε χρόνια, Φύλο: ποσοστό ανδρών που συμμετείχαν στη μελέτη, Έκβαση: το είδος της έκβασης κάθε μελέτης, AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΚΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος

A/A	ΟΝΟΜΑ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΕΚΒΑΣΗ
1	Song et al	2016	Κίνα	7.9	95023	51.2	63.11	Επίπτωση AEE
2	Gianfagna et al	2016	Ιταλία	17	2277	50.9	100	Επίπτωση AEE και ΣΝ
3	Strand et al	2016	Ταϊβάν	9.7	392164	40.4	48.9	Θνησιμότητα από ΣΝ
4	Leng et al	2015	Ηνωμένο Βασίλειο	9.5	9692	61.6	45.84	Επίπτωση AEE
5	Hoevenaer et al	2013	Ολλανδία	12	14639	41.45	45.5	Επίπτωση ΣΝ
6	Liu et al	2014	ΗΠΑ	20	3381	45.22	47.69	Επίπτωση ΣΝ
7	Pan et al	2014	Σιγκαπούρη	14.7	63257	56.5	44.19	Θνησιμότητα από AEE
8	Holliday et al	2013	Αυστραλία	2.3	156.902	60.44	47.2	Επίπτωση ΚΝ
9	Kim et al	2013	ΗΠΑ	12.9	135685			Θνησιμότητα από ΚΝ
10	Westerlund et al	2013	Σουηδία	13.2	41192	49.94	35.8	Επίπτωση ΚΝ
11	Sands - Lincoln et al	2013	ΗΠΑ		86329	63.3	0	Επίπτωση ΚΝ

Όλες οι μελέτες μέτρησαν την έκθεση (καθημερινή διάρκεια ύπνου) με χρήση ερωτηματολογίων, ενώ χρησιμοποίησαν για την επιβεβαίωση του δείκτη υγείας (outcome, επίπτωση ή θνησιμότητα από καρδιαγγειακές νόσους) αρχεία των εισαγωγών νοσοκομείων και τις καταγραφές θανάτων στις περιπτώσεις που αυτή αφορούσε σε θνησιμότητα. Κάποιες από αυτές διασταύρωναν τα στοιχεία αυτά με τηλεφωνική επιβεβαίωση. Τα αποτελέσματα σε όλες τις περιπτώσεις εκτιμούνταν με τον Λόγο Επιπτώσεων (Hazard Ratio , HR), από εφαρμογή μοντέλων Cox.

Όλα τα μοντέλα Cox των μελετών περιλαμβάνουν διορθώσεις (adjustments) για όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνους για καρδιαγγειακή νόσο (ηλικία,

αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμίες, σακχαρώδης διαβήτης, σωματική άσκηση). Ακολουθεί ο πίνακας 3 με τις ομάδες αναφοράς ανά μελέτη και τις διορθώσεις που έγιναν ως προς τους εκτιμώμενους Λόγους Επιπτώσεων (Holliday et al., 2013; Leng et al., 2015; Gianfagna et al., 2016; Strand et al., 2016; Song et al., 2016; Hoevenaar-Blom et al., 2014; Liu et al., 2014; Pan et al., 2014; Kim et al., 2013; Westerlund et al., 2013; Sands-Lincoln et al., 2013):

Πίνακας 3: Οι ομάδες αναφοράς και οι διορθώσεις (adjustments) ανά μελέτη. A/A: Αύξων αριθμός μελέτης, Όνομα: ο κύριος ερευνητής της μελέτης, Ομάδα Αναφοράς: η ομάδα με την αναφερόμενη διάρκεια καθημερινού ύπνου μετρημένη σε ώρες, που χρησιμοποιήθηκε σαν ομάδα αναφοράς για τις συγκρίσεις, Διορθώσεις: οι παράγοντες για τους οποίους έγινε διόρθωση (adjustment)

A/A	ΟΝΟΜΑ	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ
1	Song et al		Ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση ,αριθμός ατόμων στην οικογένεια, μηνιαίο εισόδημα, μορφωτικό επίπεδο, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, οικογενειακό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, CRP , κολπική μαρμαρυγή
2	Gianfagna et al	6 – 8 ώρες	Ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, κάπνισμα, μορφωτικό επίπεδο
3	Strand et al	6 -8 ώρες	Ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, ιστορικό καρδιαγγειακής πάθησης, Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), δυσλιπιδαιμία
4	Leng et al	6 – 8 ώρες	Ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, κάπνισμα, αλκοόλ, χρήση υπναγωγών φαρμάκων, οικογενειακό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), σωματική δραστηριότητα, καταθλιπτική συνδρομή, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, δυσλιπιδαιμία
5	Hoevenaar et al	Περισσότερες από 6 ώρες	Ηλικία, φύλο, μορφωτικό, κάπνισμα , διαιτητικές συνήθειες, αλκοόλ , σωματική δραστηριότητα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης
6	Liu et al	6 – 8 ώρες	Ηλικία, φύλο, κάπνισμα, αλκοόλ, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), διαβήτης
7	Pan et al	7 ώρες	Ηλικία, φύλο, διάλεκτος, μορφωτικό επίπεδο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), αλκοόλ, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, θερμιδική πρόσληψη, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ογκολογικό ιστορικό
8	Holliday et al	7 ώρες	Ηλικία, φύλο, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακή κατάσταση, αλκοόλ, κάπνισμα, υγειονομική ασφάλιση, εισόδημα, δείκτης μάζας σώματος (BMI), σωματική δραστηριότητα, ιατρικό ατομικό αναμνηστικό
9	Kim et al	7 ώρες	Ηλικία, φύλο, εθνικότητα, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακή κατάσταση, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, αλκοόλ, θερμιδική πρόσληψη, δείκτης μάζας σώματος (BMI), σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης

10	Westerlund et al		Ηλικία, φύλο, μορφωτικό επίπεδο, είδος εργασίας, κάπνισμα, αλκοόλ, καταθλιπτική συνδρομή, σωματική δραστηριότητα, δείκτης μάζας σώματος (BMI), διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση
11	Sands - Lincoln et al	7 ώρες	Ηλικία, φύλο, εθνικότητα, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα, κάπνισμα, δείκτης μάζας σώματος (BMI), σωματική δραστηριότητα, αλκοόλ, καταθλιπτική συνδρομή, διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, συννοσηρότητα
		7 – 8 ώρες	

4.2 Εκτιμήσεις μεγέθους επίδρασης μελετών (Estimated Effect Sizes)

Οι μελέτες συγκρίνουν διάφορες ομάδες καθημερινής διάρκειας ύπνου με την ομάδα αναφοράς. Για κάθε ομάδα αποδίδεται ο αντίστοιχος Λόγος Επίπτωσης (hazard ratio) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Ο πίνακας 4 συνοψίζει τις εκτιμήσεις του μεγέθους επίδρασης (estimated effect sizes) κάθε μελέτης.

Πίνακας 4: Οι εκτιμήσεις του μεγέθους επίδρασης (estimated effect sizes) της διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ανά μελέτη. Οι στήλες δηλώνουν τον αριθμό ωρών καθημερινού ύπνου. Τα ενοποιημένα κελιά συνιστούν μία ομάδα και κάθε αριθμός εντός τους δηλώνει τον Λόγο Επίπτωσης (Hazard Ratio) με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης, σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς που συμβολίζεται με REF. A/A: Αύξων αριθμός μελέτης, Όνομα: ο κύριος ερευνητής της μελέτης.

A/A	ONOMA	<4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	>10
1	Song et al	0.92 (0.81 , 1.05)				REF		1.29 (1.01 , 1.65)	
2	Gianfagna et al	1.14 (0.85 , 1.54)				REF		1.56 (1.10 , 2.22)	
3	Strand et al	1.36 (0.88 , 2.10)	1.03 (0.85 , 1.24)			REF		1.28 (1.05 , 1.56)	
4	Leng et al	1.18 (0.91 , 1.24)				REF		1.46 (1.08 , 1.98)	
5	Hoevenaar et al	1.28 (1.06 , 1.53)						REF	
6	Liu et al	1.35 (1.09 , 1.67)				REF		1.14 (0.82 , 1.58)	
7	Pan et al	1.25 (1.05 , 1.50)			1.01 (0.81 , 1.18)	REF	1.09 (0.95, 1.26)	1.54 (1.28 ,1.85)	
8	Holliday et al	1.03 (0.88 , 1.21)			1.06 (0.96 , 1.16)	REF	0.98 (0.91, 1.05)	0.98 (0.89 , 1.09)	1.00 (0.88 , 1.14)
9	Kim et al	1.09 (0.95 , 1.26)			1.05 (0.94 , 1.17)	REF	1.04 (0.93, 1.15)	1.23 (1.07 , 1.13)	
10	Westerlund et al	1.05 (0.88 , 1.26)			0.97 (0.86 , 1.09)	REF		1.00 (0.89 , 1.13)	
11	Sands - Lincoln et al	1.06 (0.96 , 1.16)			1.00 (0.95 , 1.06)		REF	0.95 (0.83 , 1.08)	1.23 (0.89 , 1.7)

4.3 Κύρια Ανάλυση (Primary Analysis)

Η κύρια ανάλυση διεξήχθη χρησιμοποιώντας Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων (Random Effect Model) καθώς οι μελέτες δεν αφορούν σε όμοιους πληθυσμούς. Στις δευτερεύουσες αναλύσεις πραγματοποιήθηκε ανάλυση με χρήση Μοντέλου Σταθερών Επιδράσεων (Fixed Effect Model).

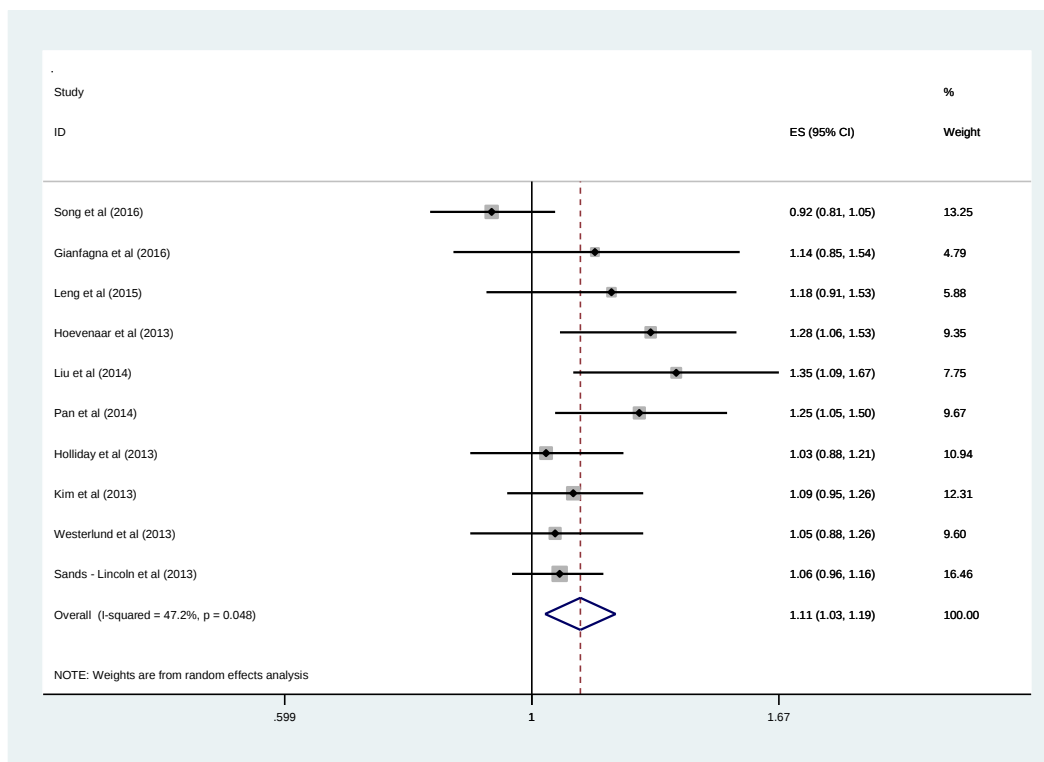
4.3.1 Μειωμένη Διάρκεια Ύπνου

Στη μετανάλυση για την επίδραση της μειωμένης διάρκειας ύπνου έγινε σύγκριση των ατόμων που είχαν 6 με 9 ώρες καθημερινού ύπνου προς τα άτομα που ανέφεραν λιγότερες από 6 ώρες καθημερινού ύπνου. Από την ανάλυση αυτή αποκλείστηκε η μελέτη 3 (Strand et al) διότι οι μειωμένες ώρες ύπνου ήταν κατατμημένες σε δύο ομάδες που δεν ήταν δυνατό να ενοποιηθούν αφού δεν υπήρχε πρόσβαση στα ανεπεξέργαστα δεδομένα (raw data). Μία ακόμη παραδοχή ήταν να θεωρηθεί ομάδα αναφοράς (reference group) τα άτομα με 6-9 ώρες καθημερινού ύπνου στις μελέτες 7, 8, 9, 10, 11, καθώς δεν εμφανίζονταν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα group των 6-7, 7-8 και 8-9 ωρών. Αυτή η παραδοχή θα ελεγχθεί και στο τμήμα της ανάλυσης ευαισθησίας (sensitivity analysis). Οι συνολικοί συμμετέχοντες στη μετα-ανάλυση είναι 608.377. Ο χρόνος παρακολούθησης κυμαίνεται από 2,3 χρόνια έως 20 χρόνια. Το ποσοστό των ανδρών στην ανάλυση ήταν 31,5%. Ακολουθεί ο πίνακας 5 με την στατιστική ανάλυση των μελετών, με χρήση Μοντέλου Τυχαίας Επίδρασης (Random Effect Model) για την εκτίμηση της μειωμένης διάρκειας ύπνου όπως αναλύθηκε ανωτέρω:

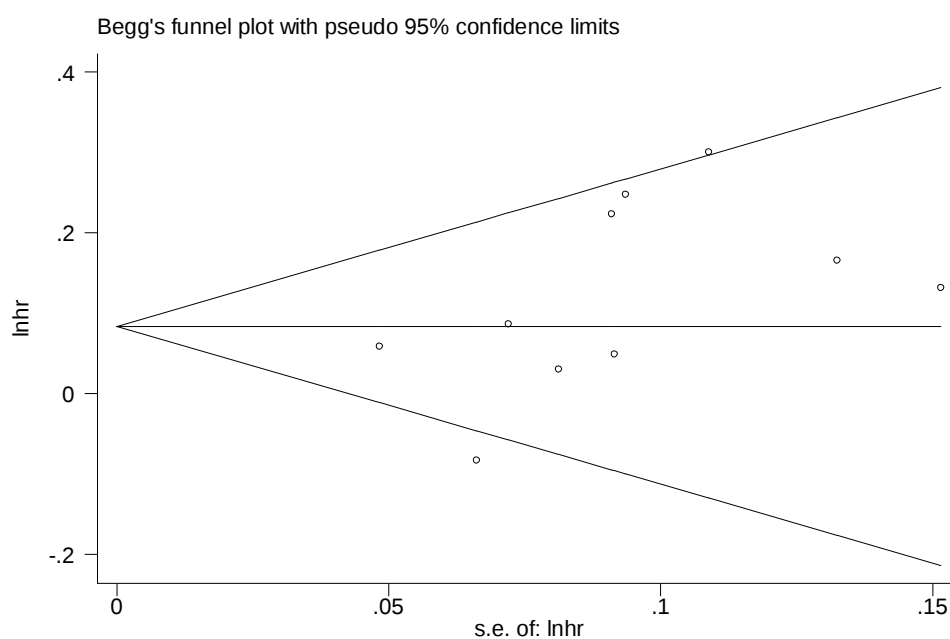
Πίνακας 5: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	0.920	0.810	1.050	13.26
Gianfagna et al (2016)	1.140	0.850	1.540	4.79
Leng et al (2016)	1.180	0.910	1.530	5.88
Hoevenaer et al (2013)	1.280	1.060	1.530	9.35
Liu et al (2014)	1.350	1.090	1.670	7.75
Pan et al (2014)	1.250	1.050	1.500	9.67
Holliday et al (2013)	1.030	0.880	1.210	10.94
Kim et al (2013)	1.090	0.950	1.260	12.31
Westerlund et al (2013)	1.050	0.880	1.260	9.60
Sands – Lincoln et al (2013)	1.060	0.960	1.160	16.46
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.106	1.028	1.190	100
Heterogeneity $\chi^2=17.05$ (p-value=0.048) , $I^2=47.2\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: z=2.71 , p=0.007				

Διάγραμμα 5: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων



Διάγραμμα 6: Χωνόγραμμα (funnel plot) της μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεν υπάρχει σοβαρή ένδειξη σφάλματος δημοσίευσης.



Από τη συνδυαστική ανάλυση των μελετών αναδεικνύεται ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου ή θανάτου από αυτή (RR=1.11 , 95%CI 1.03-1.19 , P=0.007). Απο την ανάλυση δεν αναδείχθηκε ένδειξη για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (Egger test p-value=0.248), ενώ υπήρξε μετρίου βαθμού ετερογένεια (Q=17.05 , p=0.048 , I²=47.2%), γεγονός που δικαιώνει τη χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (Mixed Effect Model).

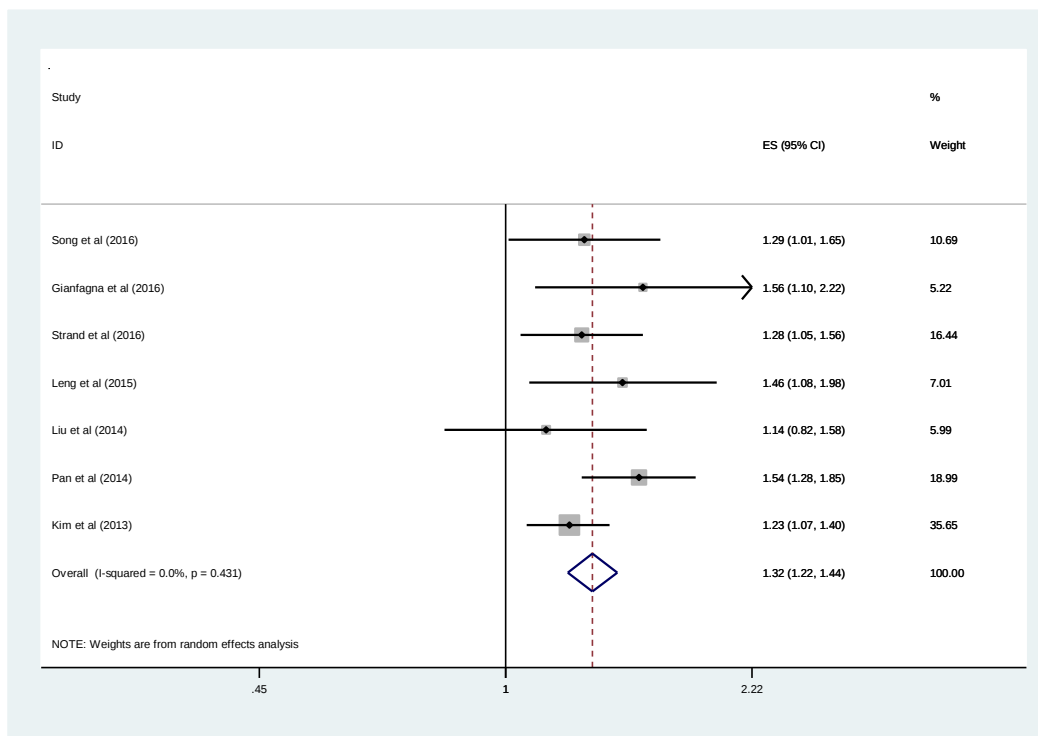
4.3.2 Αυξημένη διάρκεια καθημερινού ύπνου

Στη μετανάλυση για την επίδραση της αυξημένης διάρκειας ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, έγινε σύγκριση των ατόμων που ανέφεραν 6 με 9 ώρες καθημερινού ύπνου προς τους πληθυσμούς που ανέφεραν περισσότερες από 9 ώρες καθημερινού ύπνου. Από την κύρια ανάλυση εξαιρέθηκαν λόγω κατάρτησης της ομάδας αυξημένης διάρκειας οι μελέτες 8 (Holliday et al) και 11 (Sands - Lincoln et al), καθώς και οι μελέτες 5 (Hoenevaar et al) και 10 (Westerlund et al), λόγω μη ύπαρξης σύγκρισης και επιπροβολής της ομάδας αυξημένου ύπνου στην ομάδα αναφοράς αντίστοιχα. Έτσι, στην κύρια ανάλυση συμμετείχαν 7 μελέτες. Οι συνολικοί συμμετέχοντες στη μετα-ανάλυση είναι 608.377. Ο χρόνος παρακολούθησης κυμαίνεται από 2,3 χρόνια έως 20 χρόνια. Το ποσοστό των ανδρών στην ανάλυση ήταν 31,5%.

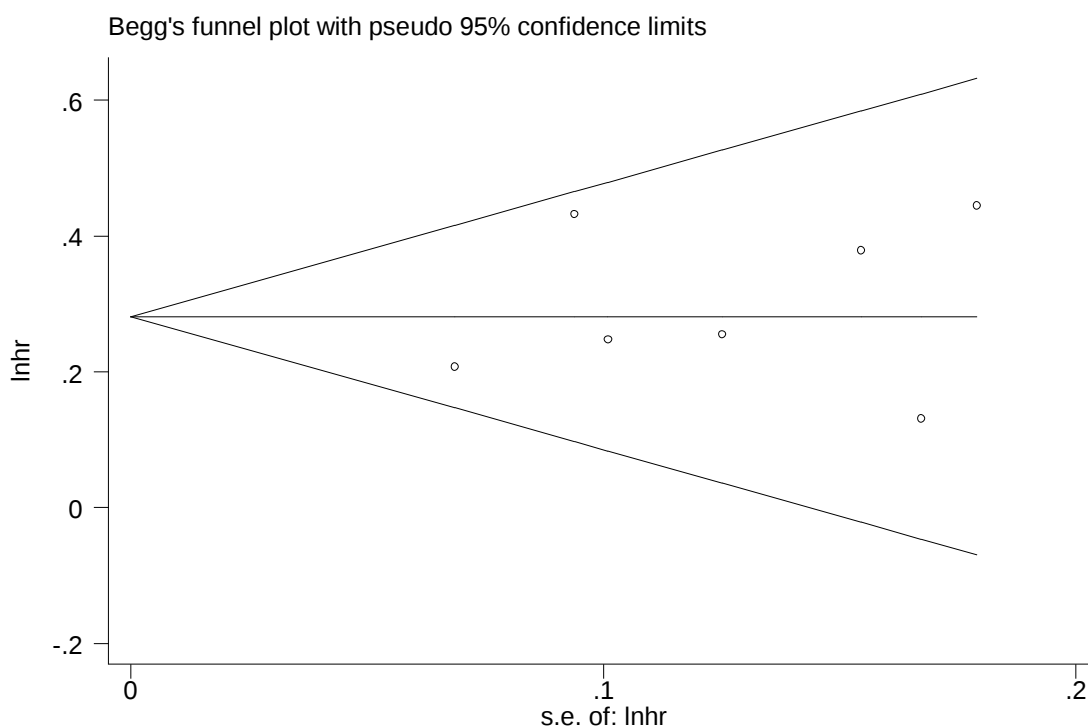
Πίνακας 6: Μετα-ανάλυση μελετών για την επίδραση της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	1.290	1.010	1.650	10.69
Gianfagna et al (2016)	1.560	1.100	2.220	5.22
Strand et al (2016)	1.280	1.050	1.560	16.44
Leng et al (2016)	1.460	1.080	1.980	7.01
Liu et al (2014)	1.140	0.820	1.580	5.99
Pan et al (2014)	1.540	1.280	1.850	18.99
Kim et al (2013)	1.230	1.070	1.400	35.65
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.325	1.223	1.435	100
Heterogeneity $\chi^2=5.93$ (p-value=0.431) , I ² =0% Δοκιμασία για pooled ES=1: z=6.78 , p<0.001				

Διάγραμμα 7: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την επίδραση της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων



Διάγραμμα 8: Χωνόγραμμα (funnel plot) των μελετών της μετα-ανάλυσης για την επίδραση της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεν υπάρχει σοβαρή ένδειξη σφάλματος δημοσίευσης.



Από τη συνδυαστική ανάλυση των μελετών αναδεικνύεται ότι η αυξημένη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ή θανάτου από αυτή (RR=1.32 , 95%CI 1.22-1.43 , P<0.001). Απο την ανάλυση δεν αναδείχθηκε ένδειξη για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (Egger test p-value=0.322) και για ύπαρξη ετερογένειας (Q=5.93 , p=0.431 , I²=0%).

4.4 Εναλλακτικές Αναλύσεις

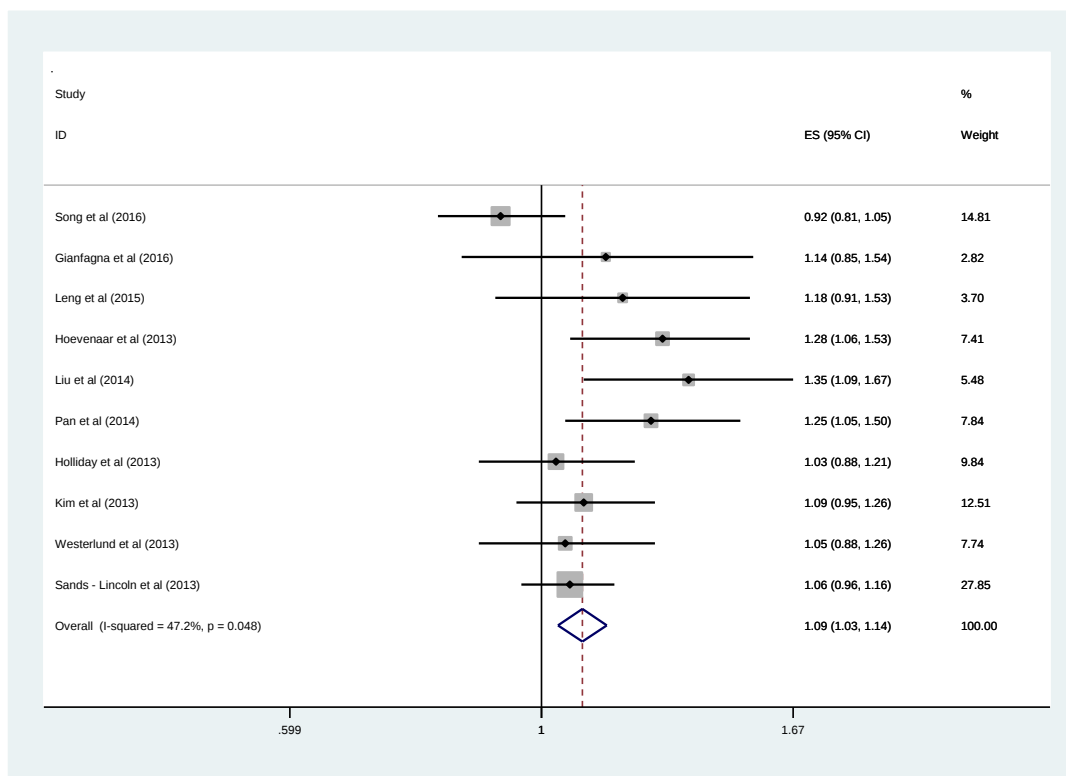
Ακολουθούν οι αναλύσεις με χρήση Μοντέλου Σταθερών Επιδράσεων (Fixed Effect Model) :

4.4.1 Μειωμένη διάρκεια ύπνου

Πίνακας 7: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου σταθερής επίδρασης, Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	0.920	0.810	1.050	14.81
Gianfagna et al (2016)	1.140	0.850	1.540	2.82
Leng et al (2016)	1.180	0.910	1.530	3.70
Hoevenaar et al (2013)	1.280	1.060	1.530	7.41
Liu et al (2014)	1.350	1.090	1.670	5.48
Pan et al (2014)	1.250	1.050	1.500	7.84
Holliday et al (2013)	1.030	0.880	1.210	9.84
Kim et al (2013)	1.090	0.950	1.260	12.51
Westerlund et al (2013)	1.050	0.880	1.260	7.74
Sands – Lincoln et al (2013)	1.060	0.960	1.160	27.85
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.106	1.028	1.190	100
Heterogeneity $\chi^2=17.05$ (p-value=0.048) , I ² =47.2% Δοκιμασία για pooled ES=1: z=3.27 , p=0.001				

Διάγραμμα 9: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου σταθερής επίδρασης



Από τη συνδυαστική ανάλυση των μελετών με χρήση μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) αναδεικνύεται ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ή θανάτου από καρδιαγγειακό σύμβαμα (RR=1.09 , 95%CI 1.03-1.14 , P=0.001). Τα αποτελέσματα δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από αυτά της κύριας ανάλυσης.

4.4.2 Αυξημένη διάρκεια ύπνου

Λόγω της πλήρους απουσίας ετερογένειας, οι δύο αναλύσεις, δηλαδή με χρήση μοντέλου σταθερών και τυχαίων επιδράσεων, ταυτίζονται.

4.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά όλων των μελετών κρίνονται ικανοποιητικά, καθώς μεθοδολογικά όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν παρόμοιους τρόπους μέτρησης της έκθεσης (μέτρηση διάρκειας ύπνου με ερωτηματολόγια) και έκβασης (επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, και θάνατος από αυτά μέσω νοσοκομειακών καταγραφών ή πιστοποιητικών θανάτου). Όλες οι μελέτες από τον σχεδιασμό της μετα-ανάλυσης είναι προοπτικές, οπότε και από αυτή τη σκοπιά δεν διαφέρουν ποιοτικά. Αυτό που χρήζει διερεύνησης είναι το κατά πόσο η ενοποίηση των ομάδων αναφοράς που περιγράφεται στην κύρια ανάλυση (μελέτες 7, 8, 9, 10, 11) και η χρήση συνδυαστικής έκβασης υγείας (επίπτωση και θνησιμότητα) επηρεάζουν τα

αποτελέσματα. Έτσι, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας στις αναλύσεις μειωμένης και αυξημένης διάρκειας ύπνου για τους δύο αυτούς παράγοντες.

4.5.1 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου

Ακολουθούν οι αναλύσεις ευαισθησίας για τη μετα-ανάλυση των μελετών που διερευνούν τη μειωμένη διάρκεια ύπνου. Εξετάζονται οι αποφάσεις να ενοποιηθούν οι ομάδες αναφοράς και να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικός δείκτης έκβασης υγείας.

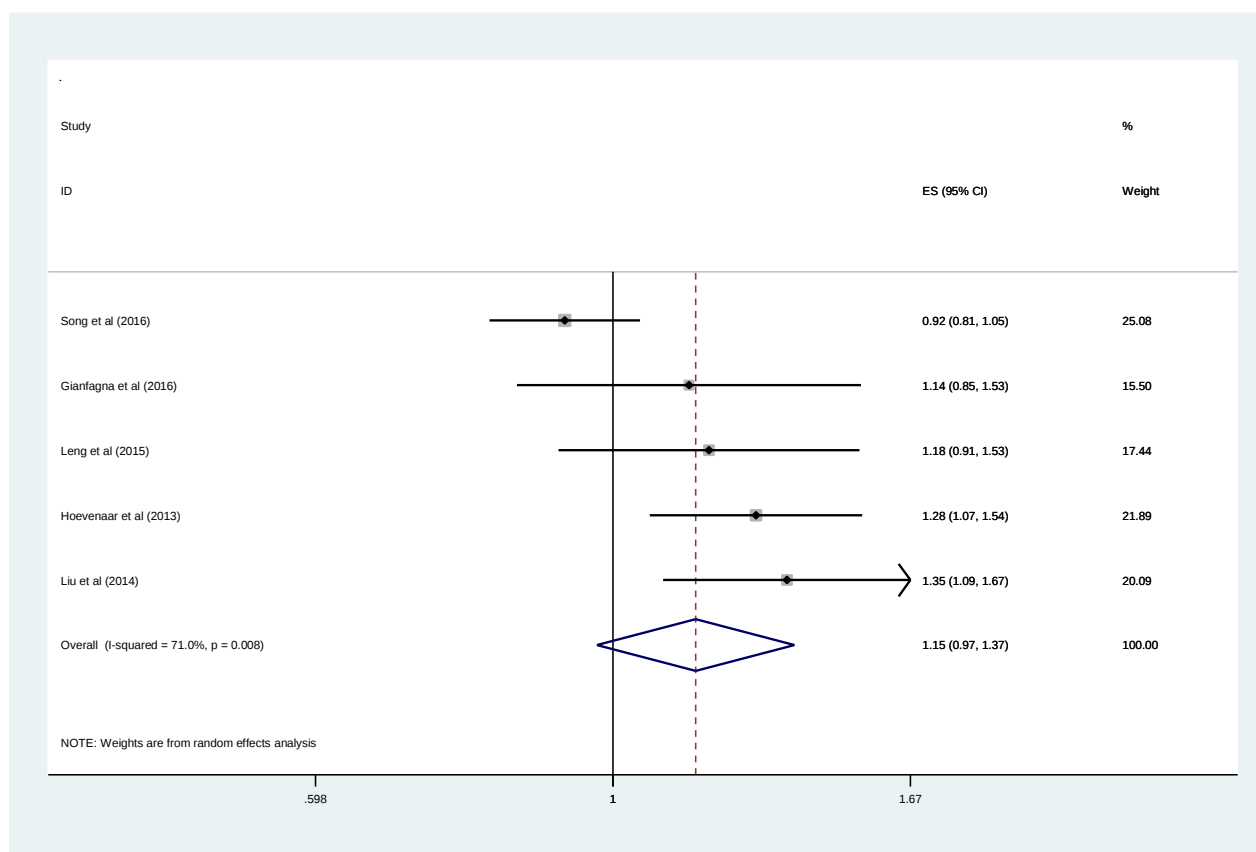
4.5.1.1 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου ως προς την ενοποίηση των ομάδων αναφοράς

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των μελετών χωρίς την παρουσία των μελετών που έγινε ένωση των κατακερματισμένων ομάδων αναφοράς (περιλαμβάνονται οι μελέτες 1, 2, 4, 5, 6).

Πίνακας 8: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε ένωση των κατακερματισμένων ομάδων αναφοράς, Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	0.920	0.810	1.050	25.05
Gianfagna et al (2016)	1.140	0.850	1.540	15.50
Leng et al (2016)	1.180	0.910	1.530	17.44
Hoevenaer et al (2013)	1.280	1.060	1.530	21.89
Liu et al (2014)	1.350	1.090	1.670	20.09
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.152	0.972	1.367	100
Heterogeneity $\chi^2=13.78$ (p-value=0.008) , $I^2=71.0\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: z=1.64 , p=0.101				

Διάγραμμα 10: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων των μελετών στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε ένωση των καρακερματισμένων ομάδων αναφοράς



Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νόσου ή θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι $RR=1.15$ ($CI:0.97,1.37$, $p=0.101$), ενώ αναδείχθηκε σημαντική ετερογένεια ($Q=13.78$, $p=0.008$, $I^2=71\%$). Τα ευρήματα δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από αυτά της κύριας ανάλυσης ($RR=1.11$), αλλά στερούνται στατιστικής ισχύος λόγω του μικρού αριθμού μελετών.

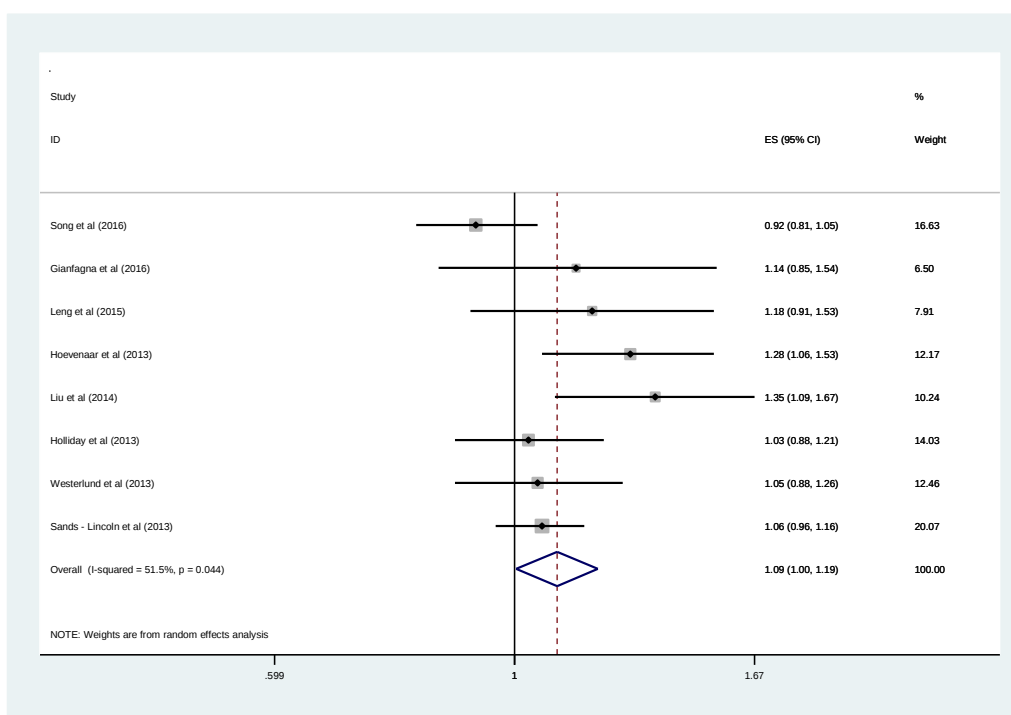
4.5.1.2 Ανάλυση ευαισθησίας για τη μειωμένη διάρκεια ύπνου ως προς τους δείκτες έκβασης υγείας

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου μόνο στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσος και σύνολο καρδιαγγειακών νοσημάτων). Εξαιρέθηκαν δηλαδή από την κύρια ανάλυση οι μελέτες 7 (Pan et al, 2014) και 9 (Kim et al, 2013), οι οποίες είχαν έκβαση υγείας τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές νόσους.

Πίνακας 9: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Ο πίνακας προέκυψε από την αφαίρεση από την κύρια ανάλυση των μελετών που είχαν δείκτη έκβασης υγείας την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά. Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	0.920	0.810	1.050	16.63
Gianfagna et al (2016)	1.140	0.850	1.540	6.50
Leng et al (2016)	1.180	0.910	1.530	7.91
Hoevenaer et al (2013)	1.280	1.060	1.530	12.17
Liu et al (2014)	1.350	1.090	1.670	10.24
Holliday et al (2013)	1.030	0.880	1.210	14.03
Westerlund et al (2013)	1.050	0.880	1.260	12.46
Sands – Lincoln et al (2013)	1.060	0.960	1.160	20.07
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.095	1.003	1.195	100
Heterogeneity $\chi^2=14.45$ (p-value=0.044) , $I^2=51.5\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: z=2.03 , p=0.043				

Διάγραμμα 11: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Περιλαμβάνονται οι μελέτες της αντίστοιχης κύριας ανάλυσης χωρίς τις μελέτες που είχαν δείκτη έκβασης υγείας τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα



Ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με μειωμένη διάρκεια καθημερινού ύπνου είναι $RR=1.09$ ($CI:1.0,1.19$, $p=0.043$), ενώ αναδείχθηκε μέτρια ετερογένεια ($Q=14.45$, $p=0.044$, $I^2=51.5\%$). Τα ευρήματα δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από αυτά της κύριας ανάλυσης ($RR=1.11$) και φαίνεται ότι η παραδοχή του συνδυαστικού δείκτη έκβασης υγείας δεν επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα.

4.5.2 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου

Ακολουθούν οι αναλύσεις ευαισθησίας για τη μετα-ανάλυση των μελετών που διερευνούν την αυξημένη διάρκεια ύπνου. Εξετάζονται οι αποφάσεις να ενοποιηθούν οι ομάδες αναφοράς και να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικός δείκτης έκβασης υγείας.

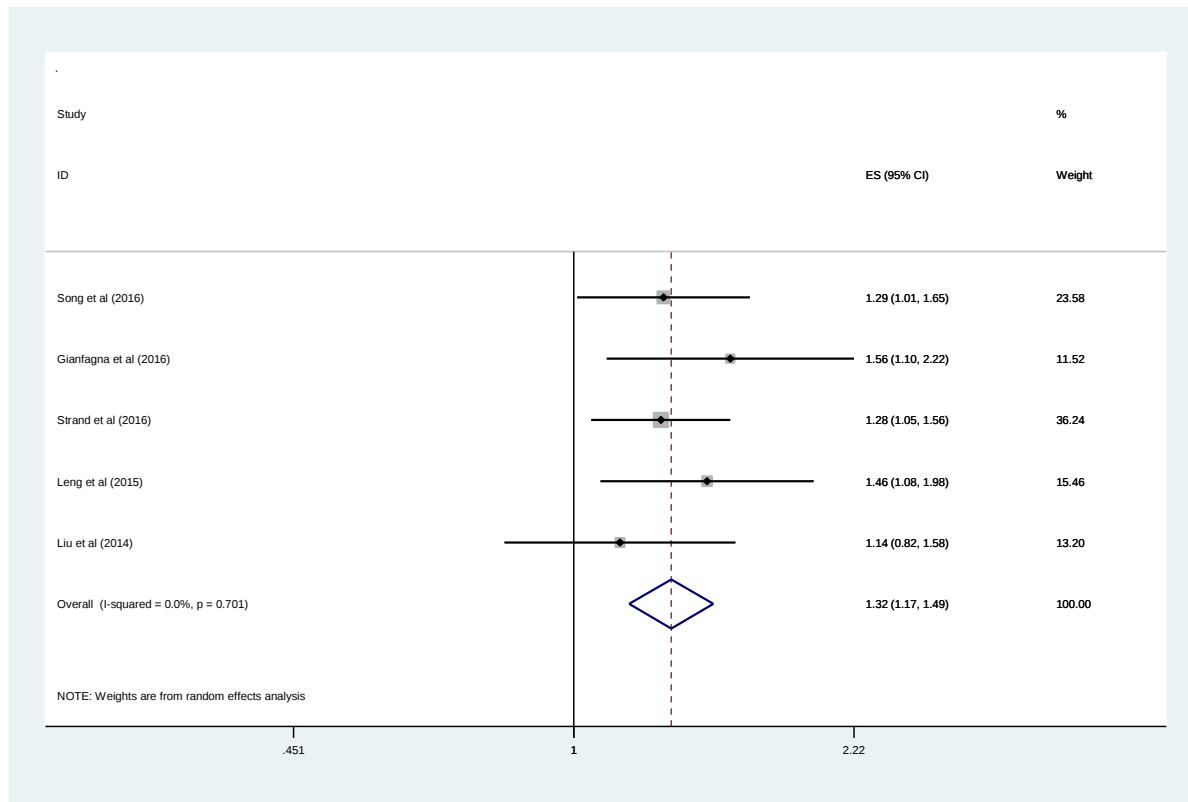
4.5.2.1 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου ως προς την ενοποίηση των ομάδων αναφοράς

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των μελετών χωρίς την παρουσία των μελετών που έγινε ένωση των κατακερματισμένων ομάδων αναφοράς (περιλαμβάνονται οι μελέτες 1, 2, 3, 4, 6).

Πίνακας 10: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου σταθερών επιδράσεων στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε ένωση των κατακερματισμένων ομάδων αναφοράς, Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	1.290	1.009	1.649	23.58
Gianfagna et al (2016)	1.560	1.098	2.216	11.52
Strand et al (2016)	1.280	1.050	1.560	36.24
Leng et al (2016)	1.460	1.078	1.977	15.46
Liu et al (2014)	1.140	0.821	1.582	13.20
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.319	1.170	1.485	100
Heterogeneity $\chi^2=2.19$ (p-value=0.701) , $I^2=0\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: $z=4.55$, $p<0.001$				

Διάγραμμα 12: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων των μελετών στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε ένωση των καρακερματισμένων ομάδων αναφοράς



Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νόσου ή θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι $RR=1.32$ ($CI:1.17,1.49$, $p<0.001$), ενώ δεν αναδείχθηκε ετερογένεια ($Q=2.19$, $p=0.701$, $I^2=0\%$). Επίσης, το αποτέλεσμα δεν δείχνει να διαφέρει σημαντικά από αυτό της κύριας ανάλυσης ($RR=1.32$).

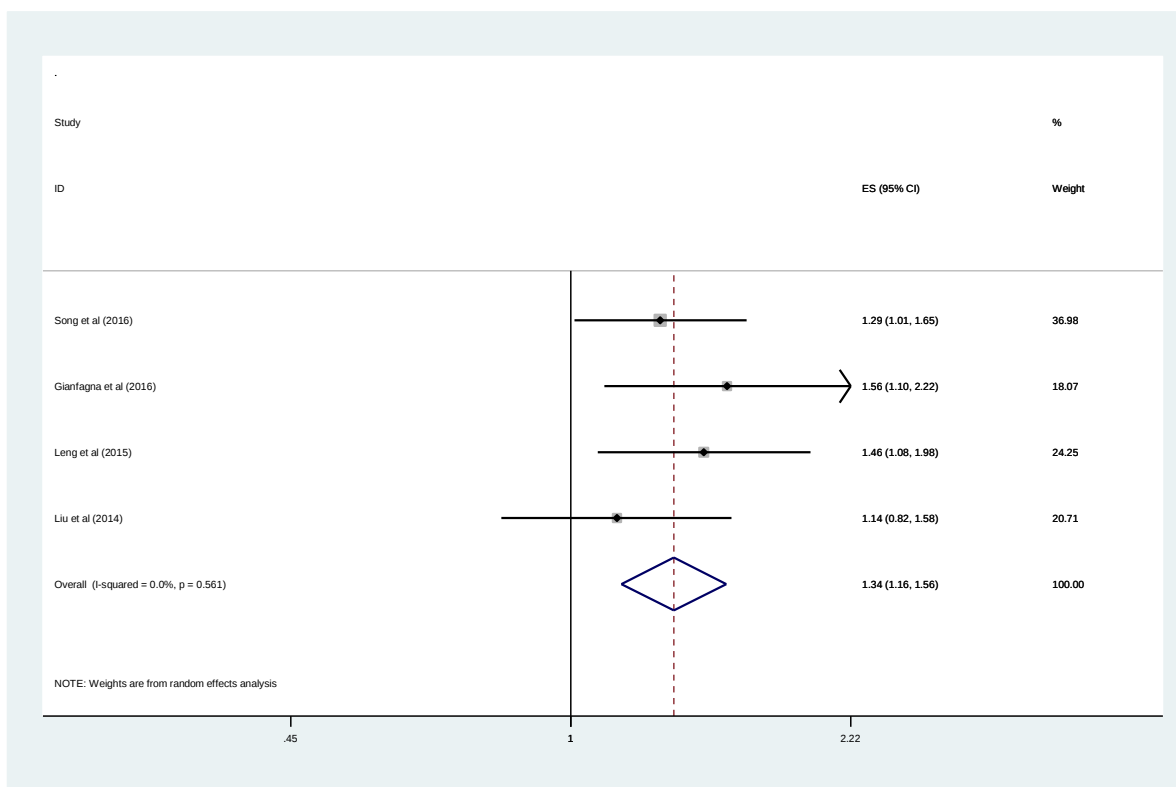
4.5.2.2 Ανάλυση ευαισθησίας για την αυξημένη διάρκεια ύπνου ως προς τους δείκτες έκβασης υγείας

Ακολουθεί η μετα-ανάλυση των μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου μόνο στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσος και σύνολο καρδιαγγειακών νοσημάτων). Εξαιρέθηκαν δηλαδή από την κύρια ανάλυση οι μελέτες 3 (Strand et al, 2016), 7 (Pan et al, 2014) και 9 (Kim et al, 2013), οι οποίες είχαν έκβαση υγείας τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές νόσους αντίστοιχα.

Πίνακας 11: Μετα-ανάλυση μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Ο πίνακας προέκυψε από την αφαίρεση από την κύρια ανάλυση των μελετών που είχαν δείκτη έκβασης υγείας την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά. Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Song et al (2016)	1.290	1.010	1.650	36.98
Gianfagna et al (2016)	1.560	1.100	2.220	18.07
Leng et al (2016)	1.460	1.080	1.980	24.25
Liu et al (2014)	1.140	0.820	1.580	20.71
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.341	1.155	1.557	100
Heterogeneity $\chi^2=2.05$ (p-value=0.561) , $I^2=0\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: z=3.85 , p<0.001				

Διάγραμμα 13: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για την εκτίμηση της επίδρασης της αυξημένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση από καρδιαγγειακά νοσήματα με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Περιλαμβάνονται οι μελέτες της αντίστοιχης κύριας ανάλυσης χωρίς τις μελέτες που είχαν δείκτη έκβασης υγείας τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα



Ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με αυξημένη διάρκεια καθημερινού ύπνου είναι RR=1.34 (CI:1.16,1.56 , p<0.001), ενώ δεν

αναδείχθηκε ετερογένεια ($Q=2.05$, $p=0.561$, $I^2=0\%$). Τα ευρήματα δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από αυτά της κύριας ανάλυσης ($RR=1.32$) και φαίνεται όπως και στην περίπτωση της ανάλυσης ευαισθησίας για την μειωμένη διάρκεια ύπνου ότι η παραδοχή του συνδυαστικού δείκτη έκβασης υγείας δεν επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα.

4.6 Διερεύνηση Ετερογένειας

Διερεύνηση ετερογένειας πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση της μειωμένης διάρκειας ύπνου με τη φυσιολογική διάρκεια ύπνου όπου διαπιστώθηκε μέτρια ετερογένεια ($Q=17.05$, $p=0.048$, $I^2=47.2\%$), ενώ δεν κρίθηκε σκόπιμη η διενέργεια ανάλυσης υποομάδων στη σύγκριση της φυσιολογικής με την αυξημένη διάρκεια ύπνου, λόγω της απουσίας ενδείξεων ετερογένειας, αλλά και του μικρού αριθμού μελετών . Αυτή θα πραγματοποιηθεί με ανάλυση υποομάδων (Subgroup Analysis) και με meta-regression.

4.6.1 Ανάλυση Υποομάδων (Subgroup Analysis)

Διερεύνηση ετερογένειας πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση των ατόμων με μειωμένη διάρκεια ύπνου, με τα άτομα με φυσιολογική διάρκεια ύπνου όπου διαπιστώθηκε μέτρια ετερογένεια ($Q=17.05$, $p=0.048$, $I^2=47.2\%$), ενώ δεν κρίθηκε σκόπιμη η διενέργεια ανάλυσης υποομάδων στη σύγκριση της φυσιολογικής με την αυξημένη διάρκεια ύπνου, λόγω της απουσίας ενδείξεων ετερογένειας, αλλά και του μικρού αριθμού μελετών .

Οι παράγοντες που θα μελετηθούν είναι η περιοχή προέλευσης των μελετών και ο τύπος του outcome (αγγειακά εγκεφαλικά ή καρδιαγγειακή νόσος συνολικά).

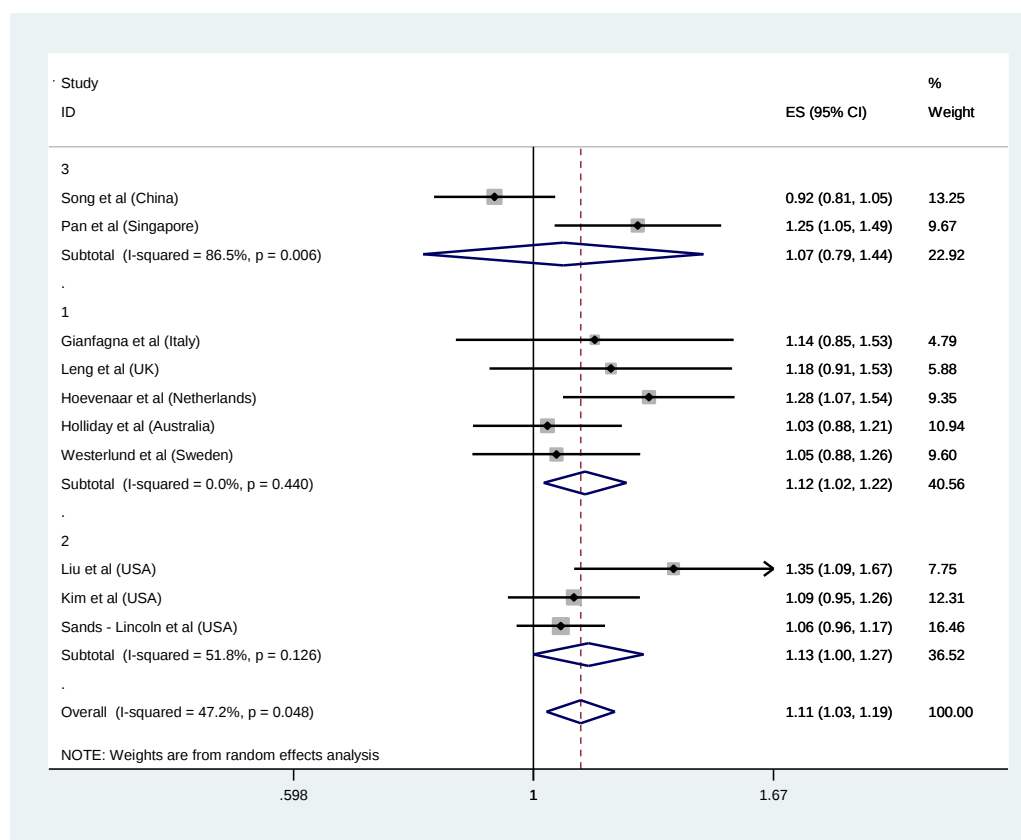
4.6.1.1 Περιοχή προέλευσης μελετών

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την περιοχή προέλευσης της μελέτης. Την πρώτη ομάδα αποτέλεσαν οι μελέτες από την Ευρώπη και την Αυστραλία (μελέτες 2, 4, 5, 8, 10). Η δεύτερη ομάδα από τις μελέτες που προέρχονταν από τις ΗΠΑ (μελέτες 6, 9 και 11), ενώ την τρίτη ομάδα οι μελέτες από την περιοχή της Ασίας (μελέτες 1 και 7).

Στην ομάδα των ευρωπαϊκών πληθυσμών έχουμε $HR=1.12(1.02,1.22)$, στις μελέτες από τις ΗΠΑ $HR=1.13(1.00,1.27)$ και στις μελέτες της Ασίας $HR=1.07(0.79,1.44)$.

Διαφαίνεται ότι η χώρα προέλευσης του πληθυσμού δεν μεταβάλλει το μέγεθος επίδρασης της διάρκειας του ύπνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

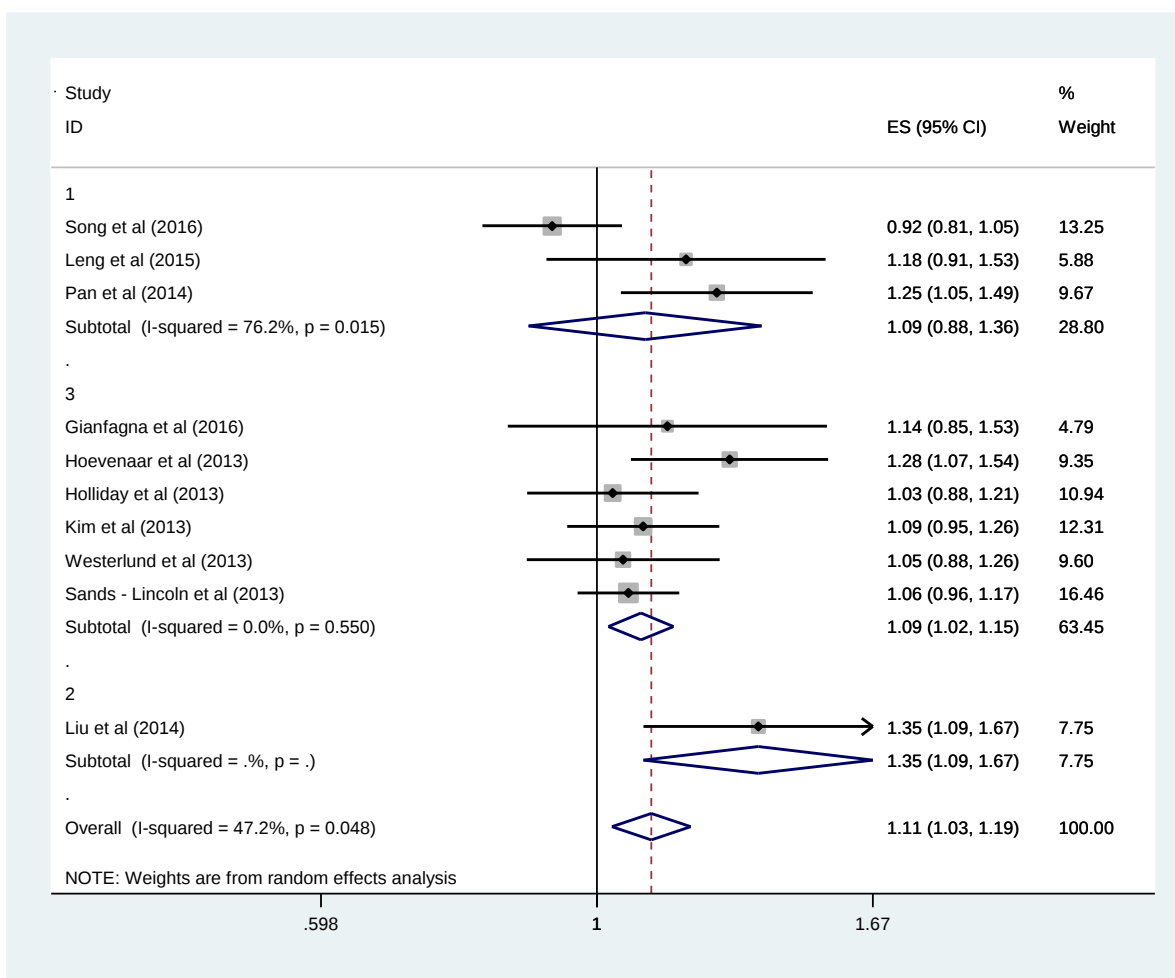
Διάγραμμα 14: Δενδροδιάγραμμα ανάλυσης υποομάδων της μετα-ανάλυσης για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με κριτήριο τις χώρες προέλευσης των μελετών. 1: μελέτες που προέρχονται από την Ευρώπη ή την Αυστραλία, 2: μελέτες προερχόμενες από τις ΗΠΑ, 3: μελέτες προερχόμενες από την Ασία



4.6.1.2 Έκβαση υγείας (Outcome) μελέτης

Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα είχε σαν έκβαση τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (επίπτωση ή θνησιμότητα), η δεύτερη ομάδα αποτελείται από μια μόνο μελέτη που διερεύνησε τη στεφανιαία νόσο (Liu et al.), ενώ η τρίτη ομάδα αποτελείται από τις μελέτες που σαν έκβαση είχαν συνολικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Διάγραμμα 15: Δενδροδιάγραμμα ανάλυσης υποομάδων της μετα-ανάλυσης για την εκτίμηση της επίδρασης της μειωμένης διάρκειας καθημερινού ύπνου στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με κριτήριο την έκβαση υγείας (outcome) των μελετών. 1: μελέτες με έκβαση τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 2: μελέτη με έκβαση τη στεφανιαία νόσο, 3: μελέτες με έκβαση το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων



Φαίνεται ότι ο δείκτης επίδρασης της μελέτης που διερεύνησε τη στεφανιαία νόσο, δηλαδή της ομάδας 2 του διαγράμματος 15 (RR=1.35, Liu et al.) διαφέρει από τους δείκτες επίδρασης των άλλων δυο ομάδων (RR=1.09 για την ομάδα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και RR=1.09 για την ομάδα της καρδιαγγειακής νόσου), αλλά ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούν να εξαχθούν αφενός διότι είναι μόνο μία μελέτη και αφετέρου διότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί υποσύνολο της καρδιαγγειακής νόσου. Άρα, οι δείκτες επίδρασης των ομάδων 2 και 3 εννοιολογικά συσχετίζονται. Ίσως ένα τμήμα της παρατηρούμενης ετερογένειας να οφείλεται στη διαφορά των αποτελεσμάτων αυτών.

4.6.2 Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)

Η διερεύνηση της ετερογένειας θα συνεχιστεί με τη διενέργεια μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η διερεύνηση αυτή θα εστιάσει όπως και προηγουμένως στην ανάλυση της μειωμένης διάρκειας ύπνου, όπου διαπιστώθηκε μέτρια ετερογένεια. Οι

παράγοντες που θα διερευνηθούν είναι η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων της μελέτης (follow-up), η μέση ηλικία εισαγωγής των πληθυσμών της κάθε μελέτης και το φύλο εκφραζόμενο ως ποσοστό ανδρών στην εκάστοτε μελέτη. Η χρονολογία έναρξης και δημοσίευσης της εργασίας από σχεδιασμό της μετα-ανάλυσης είναι παρόμοιες σε όλες τις μελέτες από τον σχεδιασμό της μετα-ανάλυσης, οπότε δε θα μελετηθεί.

Από την ανάλυση που ακολουθεί κάτωθεν προκύπτει ότι μόνο η διάρκεια της παρακολούθησης (follow-up) μπορεί να ερμηνεύσει τμήμα της παρατηρούμενης ετερογένειας.

4.6.2.1 Διάρκεια παρακολούθησης (follow-up)

Από τη μετα-παλινδρόμηση των 9 μελετών (meta-regression), για τη διάρκεια παρακολούθησης (follow-up) των ατόμων προκύπτει ο Πίνακας 12:

Πίνακας 12: Μετα-παλινδρόμηση των 9 μελετών ως προς την διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων σε κάθε μελέτη (follow-up)

	Συντελεστές Παλινδρόμησης	Τυπικό Σφάλμα	z	p- value	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Διάρκεια Παρακολούθησης (b_1)	0.0165	0.0076	2.17	0.03	0.0016	0.0315
Σταθερά (b_0)	-0.0839	0.0945	0.89	0.375	-0.2691	0.1013

Φαίνεται ότι η διάρκεια παρακολούθησης ερμηνεύει ένα τμήμα της παρατηρούμενης ετερογένειας μεταξύ των μελετών ($z=2.17$, $p=0.03$).

4.6.2.2 Ηλικία εισαγωγής

Από την μετα-παλινδρόμηση των 9 μελετών (meta-regression), για τη μέση ηλικία των ατόμων κατά την εισαγωγή τους στις μελέτες, προκύπτει ο Πίνακας 13:

Πίνακας 13: Μετα-παλινδρόμηση των 9 μελετών ως προς την μέση ηλικία των ατόμων κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη

	Συντελεστές Παλινδρόμησης	Τυπικό Σφάλμα	z	p- value	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Μέση Ηλικία (b_1)	-0.0061	0.0060	- 1.02	0.310	-0.0180	0.0057
Σταθερά (b_0)	0.4390	0.3300	1.33	0.183	-0.2078	1.0858

Η μέση ηλικία εισαγωγής των εξεταζόμενων στις μελέτες δεν ερμηνεύει τμήμα της between studies variation ($z=-1.02$, $p=0.31$).

4.6.2.3 Φύλο

Υπήρξε μία μελέτη που αφορούσε σε αντρικό πληθυσμό (Gianfagna et al.) και μια σε αποκλειστικά γυναικείο (Sands-Lincoln et al.). Από τη μετα-παλινδρόμηση (meta-regression) του φύλου προκύπτει ο πίνακας 14:

Πίνακας 14: Μετα-παλινδρόμηση των 9 μελετών ως προς την διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων σε κάθε μελέτη (follow-up)

	Συντελεστές Παλινδρόμησης	Τυπικό Σφάλμα	z	p- value	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Ποσοστό ανδρών της μελέτης (b_1)	0.0055	0.1945	0.03	0.977	-0.3757	0.3867
Σταθερά (b_0)	0.1066	0.0957	1.11	0.265	-0.0810	0.2942

Φαίνεται ότι το φύλο των συμμετεχόντων στις μελέτες δεν ερμηνεύει τμήμα της παρατηρούμενης ετερογένειας μπορεί ($z=0.03$, $p=0.97$).

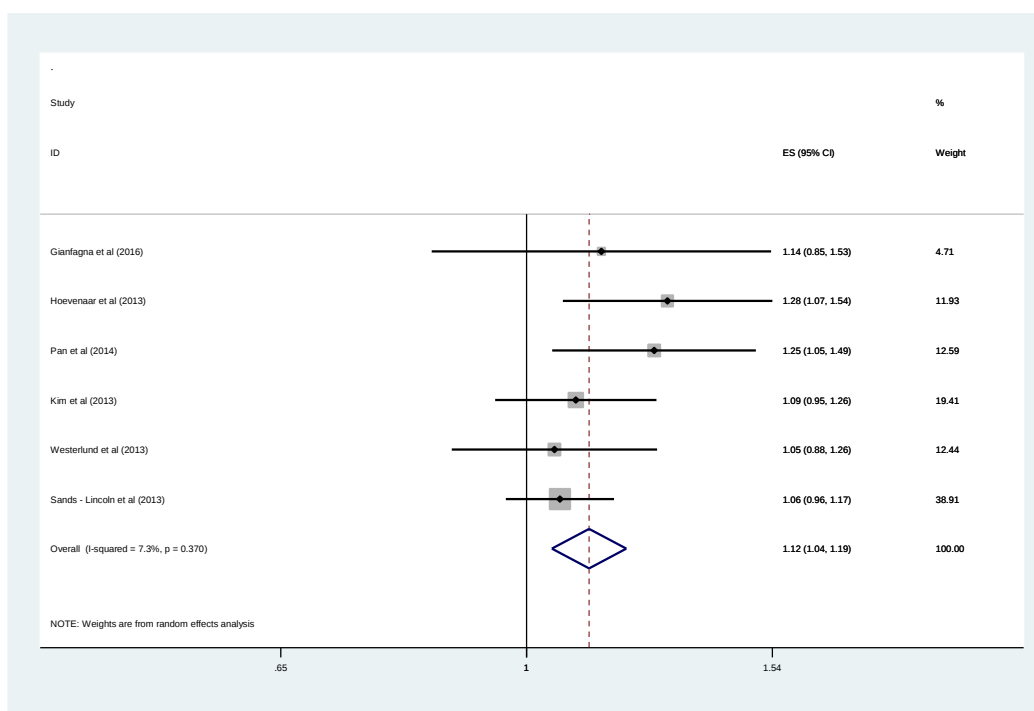
4.6.3 Σύνοψη διερεύνησης ετερογένειας

Από τη διερεύνηση ετερογένειας που προηγήθηκε με τη βοήθεια της ανάλυσης υποομάδων και της μετα-παλινδρόμησης, αναδεικνύονται το είδος της έκβασης(outcome) και η διάρκεια της παρακολούθησης (follow-up) σαν παράγοντες ετερογένειας. Ακολουθεί μετα-ανάλυση χωρίς τις μελέτες που είχαν μέσο χρόνο διάρκειας παρακολούθησης (follow-up) κάτω από 10 χρόνια (Song et al., Leng et al., Holliday et al.) καθώς και της μελέτης που σαν καταληκτικό σημείο είχε την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (Liu et al.).

Πίνακας 15: Μετα-ανάλυση μελετών για τα άτομα με μειωμένη διάρκεια ύπνου με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, χωρίς την παρουσία των μελετών με διάρκεια παρακολούθησης κάτω από 10 χρόνια (Song et al., Leng et al.) και της μελέτης τις οποίας η έκβαση (outcome) ήταν τα οξέα στεφανιαία συμβάματα (Liu et al.), Μελέτη: κύριος ερευνητής και χρονολογία μελέτης, Εκτίμηση: ο Λόγος Επίπτωσης (Hazard Ratio) της μελέτης, Βαρύτητα: η βαρύτητα (weight) της εκάστοτε μελέτης σε εκατοστιαίο ποσοστό, Heterogeneity χ^2 : δοκιμασία ετερογένειας

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ	95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ		ΒΑΡΥΤΗΤΑ(%)
Gianfagna et al (2016)	1.140	0.847	1.534	4,71
Hoevenaer et al (2013)	1.280	1.065	1.538	11.93
Pan et al (2014)	1.250	1.046	1.494	12.59
Kim et al (2013)	1.090	0.946	1.255	19.41
Westerlund et al (2013)	1.050	0.877	1.256	12.44
Sands – Lincoln et al (2013)	1.060	0.964	1.165	38.91
Συνδυασμένο Μέγεθος Επίδρασης (pooled - ES)	1.115	1.045	1.191	100
Heterogeneity $\chi^2=5.39$ (p-value=0.37) , $I^2=7.3\%$ Δοκιμασία για pooled ES=1: z=3.28, p=0.001				

Διάγραμμα 16: Δενδροδιάγραμμα μετα-ανάλυσης μελετών για τα άτομα με μειωμένη διάρκεια ύπνου σε σχέση με αυτά με φυσιολογική διάρκεια ύπνου, με χρήση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, χωρίς την παρουσία των μελετών με διάρκεια παρακολούθησης κάτω από 10 χρόνια (Song et al., Leng et al.) και της μελέτης τις οποίας η έκβαση (outcome) ήταν τα οξέα στεφανιαία συμβάματα (Liu et al.),



Παρατηρούμε ότι τα συμπεράσματα για την επίδραση της μειωμένης διάρκειας ύπνου δε διαφέρουν ($HR=1.12$, $CI: 1.04-1.19$, $p=0.001$), ενώ έχει μειωθεί αισθητά η ετερογένεια ($Q=5.39$, $p=0.37$, $I^2=7.3\%$). Άρα μέσω της άνωθεν ανάλυσης ερμηνεύθηκε το σημαντικότερο τμήμα της ετερογένειας της κύριας ανάλυσης.

5. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Από τη μετα-ανάλυση που προηγήθηκε φαίνεται ότι τόσο η μειωμένη ($RR=1.11$, $95\%CI$ $1.03-1.19$, $P=0.007$) , όσο και η αυξημένη ($RR=1.32$, $95\%CI$ $1.22-1.43$, $P<0.001$) διάρκεια καθημερινού ύπνου σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, ως επί το πλείστον στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Για τη μειωμένη διάρκεια ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι αυτός που αναλύθηκε στην εισαγωγή της ανάλυσης. Άγνωστη παραμένει η αιτιολογία της σχέσης με την αυξημένη διάρκεια, πολύ πιθανόν όμως η συσχέτιση αυτή να οφείλεται σε συνοσηρότητα, που μεταβάλλει την καθημερινή δραστηριότητα και άσκηση (γνωστοί προστατευτικοί παράγοντες), πριν ακόμα εκδηλωθεί καρδιαγγειακή νόσος. Η σχέση αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών μελετών με τις απαραίτητες διορθώσεις ως προς τη φυσική άσκηση και τη λειτουργική κατάσταση των ατόμων της έρευνας, καθώς μερικές από τις μελέτες της παρούσας μετα-ανάλυσης δεν τις περιλαμβάνουν (Πίνακας 3) .

Τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης αυτής έρχονται σε συμφωνία με μερικές από τις προηγηθείσες μετα-αναλύσεις (Yang et al., 2015)(Ge & Guo, 2015)(Cappuccio et al., 2011)(Leng et al., 2015) και σε διαφωνία με κάποιες άλλες (Holliday et al., 2013), το πλεονέκτημά της όμως ως προς το σχεδιασμό είναι ότι συμπεριελήφθησαν μόνο προοπτικές μελέτες, μειώνοντας έτσι το σφάλμα ανάκλησης και δίνοντας μεγαλύτερη αξία στη χρονική αιτιότητα των διαταραχών της διάρκειας του ύπνου.

Περαιτέρω μελέτη θα μπορούσε να διεξαχθεί στο συγκεκριμένο πεδίο διερευνώντας ποιοτικά εκτός από ποσοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου, όπως είναι η κατανομή του στη διάρκεια του εικοσιτετραώρου (ύπνος κατά τη διάρκεια της νύχτας ή της ημέρας), η επίδραση του μεσημεριανού ύπνου και η επίδραση διαταραχών ύπνου που δεν επηρεάζουν τη συνολική διάρκειά του.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα, και έχοντας κατά νου ότι η σύσταση για φυσιολογική διάρκεια καθημερινού ύπνου αποτελεί ένα μέτρο με μηδενικό κόστος για τα συστήματα υγείας, ίσως θα πρέπει να τονιστεί περισσότερο η σημασία της στην προληπτική καρδιολογία και να ενταχθεί στη συνείδηση κάθε κλινικού καρδιολόγου, ιδίως δε αυτών που διαχειρίζονται ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

6. Υπόμνημα

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Π.Μ.Σ. Βιοστατιστικής

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ.Κατσουγιάννη Κλέα

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής: κ.Μπάμια Χριστίνα , κ.Τουλιάτου Αικατερίνη

Φούντας Επαμεινώδας

Λυδίας 2 , Αθήνα , ΤΚ:11527

Τηλ: 6973022798 , 2112131791

Email: enfountas@gmail.com

Πρωτόκολλο Συστηματικής Ανασκόπησης – Μετα-ανάλυσης

Τίτλος:

« Συσχέτιση της διάρκειας του καθημερινού ύπνου με την επίπτωση και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νόσημάτων: Μετα-ανάλυση».

Εισαγωγή:

Ο ύπνος αποτελεί την κατάσταση μειωμένης αντίληψης και περιορισμένης αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον , από την οποία κάποιος εξέρχεται έπειτα από αισθητικό ή άλλο ερέθισμα. Είναι μια φυσιολογική λειτουργία που απαντάται σε όλα τα θηλαστικά ζώα και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση.

Οι φυσιολογικές επιδράσεις του ύπνου εντοπίζονται κυρίως στο νευρικό σύστημα και δευτερευόντως στα υπόλοιπα συστήματα του σώματος και παρότι η στέρηση ύπνου έχει γνωστές επιπτώσεις (ευερεθιστότητα , διαταραχές σκέψης και συμπεριφοράς) , λίγα είναι γνωστά για το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο αυτών των αποτελεσμάτων. (Hall, 2015)

Όσον αφορά στις επιδράσεις της ένδειας ύπνου στο καρδιαγγειακό σύστημα , σχετίζονται κυρίως με τη διέγερση του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας , με επακόλουθη βλάβη του ενδοθηλίου.(Mullington et al., 2009)(Kohansieh & Makaryus, 2015)

Παρά την ύπαρξη πιθανολογούμενου μηχανισμού επιβάρυνσης , στην καθημερινή κλινική πράξη και συμβουλευτική δεν έχει ενσωματωθεί η σύσταση σε ασθενείς

υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένη ημερήσια διάρκεια ύπνου. Συνεπώς , πιθανή τεκμηρίωση της μελετούμενης σχέσης θα μπορούσε να αλλάξει τον τρόπο αντιμετώπισης της πιο συχνής αιτίας θανάτου στις δυτικές κοινωνίες.

Σκοπός:

Δεδομένης της ύπαρξης αντικρουόμενων στατιστικών αναλύσεων της επίδρασης των διαταραχών ύπνου στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και κυρίως της στεφανιαίας νόσου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Holliday et al., 2013)(Yang et al., 2015)(Ge & Guo, 2015)(Carruccio et al., 2011) καθώς και του γεγονότος ότι πρόκειται για τροποποιήσιμο δυνητικό παράγοντα κινδύνου , κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια μετα-ανάλυσης των έως τώρα υπαρχόντων προοπτικών μελετών .

Τύποι μελετών που θα περιληφθούν:

Δεδομένου ότι η έκθεση είναι εν δυνάμει μεταβαλλόμενη και τα πάσχοντα άτομα εμφανίζουν διαταραχές ύπνου , θα περιληφθούν προοπτικές μελέτες παρατήρησης ώστε να εξαλειφθεί το σφάλμα ανάκλησης.

Αναζήτηση και Κριτήρια Εισαγωγής Μελέτων στην Ανάλυση:

Θα πραγματοποιηθεί αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Medline , Embase , Cochrane Library) με σκοπό την εύρεση μελετών που να πληρούν τα εξής κριτήρια εισαγωγής:

1. Να πρόκειται για προοπτικές μελέτες παρατήρησης.
2. Ως έκθεση να θεωρείται η διάρκεια καθημερινού ύπνου.
3. Ως έκβαση να μελετάται η επίπτωση και η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).
4. Η μελέτη να αναφέρεται σε ενήλικο υγιή κατα την έναρξη της μελέτης πληθυσμό.
5. Η γλώσσα της δημοσίευσης να είναι η αγγλική ή η γαλλική.
6. Οι μελέτες να έχουν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία (20/12/2011 έως 20/12/2016).

Η αναζήτηση , όπως αυτή θα πραγματοποιηθεί στη βάση MEDLINE , παρατίθεται στο υπόμνημα 1. Η αναζήτηση μπορεί να διαφοροποιηθεί αναλόγως της βάσης αναζήτησης με σκοπό να περιληφθούν όλες οι μελέτες που πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια.

Εξαγωγή δεδομένων:

Η εξαγωγή δεδομένων από κάθε μελέτη θα περιλαμβάνει:

1. Γενικές πληροφορίες (Τίτλος , χρονολογία δημοσίευσης , τύπος μελέτης , βασικός μελετητής)

2. Χαρακτηριστικά πληθυσμού (Αριθμός , μέθοδος επάνδρωσης της μελέτης , βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά , παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα)
3. Ποια ή ποιες από τις καρδιαγγειακές νόσους μελετήθηκαν ,περίοδος παρακολούθησης , μέτρα έκβασης , χρόνος μέχρι τη μέτρηση της έκβασης

Το παρόν πλάνο αποτελεί εκτίμηση της εξαγωγής δεδομένων , η οποία θα οριστικοποιηθεί με την έναρξη της μελέτης.

Θα χρησιμοποιηθεί ηλεκτρονική βάση διαχείρισης μελετών (Qiqqa) με σκοπό την καλύτερη διαχείριση των δεδομένων και της βιβλιογραφίας.

Έκβαση:

Κύρια έκβαση (primary outcome) ορίζεται η διάγνωση καρδιαγγειακής νόσου ή ο θάνατος από αυτή.

Δεν ορίζεται δευτερεύουσα έκβαση (secondary outcome).

Διερεύνηση ύπαρξης συστηματικού σφάλματος:

Η εκτίμηση ύπαρξης συστηματικού σφάλματος θα γίνει με τη βοήθεια του Cochrane Collaboration's risk of bias tool.

Θα διερευνηθεί κατά πόσο μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα που αναφέρονται ανωτέρω στην Εξαγωγή Δεδομένων και αν υπάρχει υπόνοια εκλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων και κατα πόσο αυτή επηρεάζει τα αποτελέσματα.

Η επιλογή των κατάλληλων μελετών θα γίνει από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές , ενώ η διαχείριση και η επεξεργασία των δεδομένων θα γίνει από τον κύριο μελετητή. Σε περίπτωση αμφιβολίας για την καταλληλότητα μιας μελέτης θα ζητηθεί η εκτίμηση της επιβλέπουσας την ανάλυση , ενώ περαιτέρω πληροφορίες και διευκρινήσεις πιθανόν να ζητηθούν από τους συγγραφείς.

Στρατηγική για τη Σύνθεση Δεδομένων

Θα πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση με χρήση μοντέλων τυχαίας επίδρασης. Από κάθε μελέτη θα εξαχθεί ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου για την κάθε κατηγορία διάρκειας ύπνου σε σχέση με τη φυσιολογική διάρκεια ύπνου (7-8 ώρες).

Ανάλυση Υποομάδων

Εάν υπάρχουν διαθέσιμα τα δεδομένα θα πραγματοποιηθεί ανάλυση υποομάδων ως προς τους σχετιζόμενους με την καρδιαγγειακή νόσο παράγοντες (φύλο , ηλικία , κάπνισμα , υπέρταση , δυσλιπιδαιμία , σακχαρώδης διαβήτης)

Υπόμνημα 1

"sleep"[TITLE] AND ("coronary"[TITLE] OR "cardiovascular"[TITLE] OR "stroke"[TITLE]) AND ("cohort"[All Fields] OR "follow up"[All Fields] OR "prospective"[All Fields]) AND ("2011/12/20"[PDat] : "2016/12/20"[PDat])

7. Περίληψη

Σκοπός

Να διερευνηθεί η σχέση της καθημερινής διάρκειας ύπνου με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια.

Μέθοδοι και Αποτελέσματα

Διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για την ανεύρεση προοπτικών μελετών που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 5 χρόνια και ερευνούσαν ενήλικους πληθυσμούς ελεύθερους καρδιαγγειακής νόσου. Ως έκθεση ορίστηκε η συνολική διάρκεια καθημερινού ύπνου, ενώ ως έκβαση η επίπτωση ή ο θάνατος από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο ή εν γένει καρδιαγγειακή νόσο. Συνολικά συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση 11 μελέτες. Έγινε σύγκριση των πληθυσμών μειωμένης (<6h) και αυξημένης (>9h) διάρκειας καθημερινού ύπνου με τον πληθυσμό αναφοράς (6-9h). Στην πρώτη σύγκριση συμμετείχαν οι 10 από τις 11 μελέτες, ενώ στη δεύτερη οι 7 από τις 11. Τόσο η μειωμένη όσο και η αυξημένη διάρκεια καθημερινού ύπνου σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο με $RR=1.11$ (95%CI 1.03-1.19, $P=0.007$) και $RR=1.32$ (95%CI 1.22-1.43, $P<0.001$) αντίστοιχα. Από την λοιπή ανάλυση δεν προέκυψε σφάλμα δημοσίευσης και σημαντικού βαθμού ετερογένεια. Μέτρια ετερογένεια ($Q=17.05$, $p=0.048$, $I^2=47.2\%$) παρατηρήθηκε στην ανάλυση της μειωμένης διάρκειας ύπνου, αλλά αφού αυτή διερευνήθηκε και έγιναν συμπληρωματικές αναλύσεις φάνηκε ότι δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα.

Συμπέρασμα

Οι αποκλίσεις από τη φυσιολογική διάρκεια καθημερινού ύπνου σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια.

7. Abstract

Aim

To investigate possible relationship between duration of daily sleep and morbidity or mortality from cardiovascular disease.

Methods

Systematic research through electronic databases was performed to find prospective studies that were published within last 5 years with population of interest adults without known cardiovascular disease. The exposure was duration of daily sleep and the outcome was morbidity and mortality from stroke, coronary heart disease or cardiovascular disease as a whole.

Results

11 publications were included in this meta-analysis. Two groups, one with short (<6h) and another with long (>9h) daily sleep duration were compared to the reference group (6-9h). For the first comparison, 10 out of 11 studies were included and for the second one, 7 out of 11. Both short (RR=1.11, 95%CI 1.03-1.19, P=0.007) and long (RR=1.32, 95%CI 1.22-1.43, P<0.001) sleep duration were associated with increased risk of cardiovascular disease or cardiovascular death. Neither publication bias, nor significant heterogeneity was observed. Medium scale heterogeneity was found in analysis of short sleep duration (Q=17.05, p=0.048, I²=47.2%), but after complementary analysis it proved to be non-influential to final results.

Conclusion

Any deflection from normal daily sleep duration is statistically related to increased risk of cardiovascular disease and cardiovascular death.

8. Βιβλιογραφία

- Abubakar, I., Tillmann, T. & Banerjee, A. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 385 (9963). p.pp. 117–171.
- Akinseye, O.A., Ojike, N.I., Akinseye, L.I., Dhandapany, P.S. & Pandi-Perumal, S.R. (2016). Association of sleep duration with stroke in diabetic patients: analysis of the national health interview survey. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 25 (3). p.pp. 650–655.
- Allender, S., Scarborough, P., Peto, V., Rayner, M., Leal, J., Luengo-Fernandez, R. & Gray, A. (2008). *European cardiovascular disease statistics*.
- Anujoo, K., Stronks, K., Snijder, M.B., Jean-Louis, G., Rutters, F., van den Born, B.-J., Peters, R.J. & Agyemang, C. (2015). Relationship between short sleep duration and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic cohort-the helius study. *Sleep medicine*. 16 (12). p.pp. 1482–1488.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 118 (3062). p.pp. 273–274.
- Begg, C.B. & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. p.pp. 1088–1101.
- Billiard, M. (2003). *Sleep: physiology, investigations, and medicine*. Springer.
- Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. & Libby, P. (2011). *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Brindle, R.C. & Conklin, S.M. (2012). Daytime sleep accelerates cardiovascular recovery after psychological stress. *International journal of behavioral medicine*. 19 (1). p.pp. 111–4.
- Cappuccio, F.P., Cooper, D., D'Elia, L., Strazzullo, P. & Miller, M.A. (2011). Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European heart journal*. 32 (12). p.pp. 1484–1492.
- Carskadon, M.A., Wolfson, A.R., Acebo, C., Tzischinsky, O. & Seifer, R. (1998). Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep*. 21 (8). p.pp. 871–881.
- Cassidy, S., Chau, J.Y., Catt, M., Bauman, A. & Trenell, M.I. (2016). Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233 110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ open*. 6 (3). p.p. e010038.

- Van Cauter, E., Leproult, R. & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Jama*. 284 (7). p.pp. 861–868.
- Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T., Gøtzsche, P.C. & Altman, D.G. (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Jama*. 291 (20). p.pp. 2457–2465.
- Cheng, Y., Du, C.-L., Hwang, J.-J., Chen, I.-S., Chen, M.-F. & Su, T.-C. (2014). Working hours, sleep duration and the risk of acute coronary heart disease: a case-control study of middle-aged men in Taiwan. *International journal of cardiology*. 171 (3). p.pp. 419–22.
- Chilcott, L.A. & Shapiro, C.M. (1996). The socioeconomic impact of insomnia. *Pharmacoeconomics*. 10 (1). p.pp. 1–14.
- Chiu, H.-Y., Hsieh, C.-F., Chiang, Y.-T., Tsai, Y.-W., Huang, W.-F., Li, C.-Y., Wang, T.-S. & Tsai, T.-F. (2016). Concomitant sleep disorders significantly increase the risk of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *PloS one*. 11 (1). p.p. e0146462.
- Cho, H.J., Seeman, T.E., Kiefe, C.I., Lauderdale, D.S. & Irwin, M.R. (2015). Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain, behavior, and immunity*. 46. p.pp. 319–326.
- Chung, W.-S. & Lin, H.-H. (2016). Sex Differences in the Risk of Developing Acute Coronary Syndrome in Patients With Sleep Disorders: A Population-Based Cohort Study. *American journal of men's health*. p.p. 1557988316651260.
- Clark, A.J., Salo, P., Lange, T., Jennum, P., Virtanen, M., Pentti, J., Kivimäki, M., Rod, N.H. & Vahtera, J. (2016). Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study. *Sleep*. 39 (9). p.pp. 1709–1718.
- Cooper, H., Hedges, L.V. & Valentine, J.C. (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. Russell Sage Foundation.
- Czeisler, C.A., Weitzman, E. d, Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C. & Knauer, R.S. (1980). Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science (New York, N.Y.)*. 210 (4475). p.pp. 1264–7.
- DerSimonian, R. & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 7 (3). p.pp. 177–188.
- Dettoni, J.L., Consolim-Colombo, F.M., Drager, L.F., Rubira, M.C., de Souza, S.B.P.C., Irigoyen, M.C., Mostarda, C., Borile, S., Krieger, E.M., Moreno, H. & others (2012). Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *Journal of Applied Physiology*. 113 (2). p.pp. 232–236.
- Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 315 (7109). p.pp. 629–634.

- Eguchi, K., Hoshida, S., Ishikawa, S., Shimada, K. & Kario, K. (2012). Short sleep duration and type 2 diabetes enhance the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. *Diabetes research and clinical practice*. 98 (3). p.pp. 518–23.
- Elgar, M.A., Pagel, M.D. & Harvey, P.H. (1988). Sleep in mammals. *Animal Behaviour*. 36 (5). p.pp. 1407–1419.
- Elliott, J.L. & Lal, S. (2016). Blood pressure, sleep quality and fatigue in shift working police officers: Effects of a twelve hour roster system on cardiovascular and sleep health. *International journal of environmental research and public health*. 13 (2). p.p. 172.
- Filipoiu, F.M. (2013). *Atlas of heart anatomy and development*. Springer Science & Business Media.
- Foley, D., Ancoli-Israel, S., Britz, P. & Walsh, J. (2004). Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of psychosomatic research*. 56 (5). p.pp. 497–502.
- Ford, E.S. (2014). Habitual Sleep Duration and Predicted 10-Year Cardiovascular Risk Using the Pooled Cohort Risk Equations Among US Adults. *Journal of the American Heart Association*. 3 (6). p.p. e001454.
- Freud, S., Strachey, J. & Freud, A. (1958). *The interpretation of dreams*.
- Ge, B. & Guo, X. (2015). Short and long sleep durations are both associated with increased risk of stroke: a meta-analysis of observational studies. *International Journal of Stroke*. 10 (2). p.pp. 177–184.
- Gianfagna, F., Veronesi, G., Bertù, L., Cesana, G., Grassi, G., Stranges, S., Callegari, C. & Ferrario, M.M. (2016). Influence of sleep disturbances on age at onset and long-term incidence of major cardiovascular events: the MONICA-Brianza and PAMELA cohort studies. *Sleep medicine*. 21. p.pp. 126–132.
- Hall, J.E. (2015). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences.
- Hamer, M., Batty, G.D. & Kivimaki, M. (2012). Sleep loss due to worry and future risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: the Scottish Health Survey. *European journal of preventive cardiology*. 19 (6). p.pp. 1437–1443.
- Hammer, G.D. & McPhee, S.J. (2014). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine 7/E*. McGraw Hill Professional.
- Hansen, M., Janssen, I., Schiff, A., Zee, P.C. & Dubocovich, M.L. (2005). The impact of school daily schedule on adolescent sleep. *Pediatrics*. 115 (6). p.pp. 1555–61.
- Hedges, L.V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of educational statistics*. 6 (2). p.pp. 107–128.

- Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J. & Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal*. 327 (7414). p.p. 557.
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S.M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E.S., Kheirandish-Gozal, L. & others (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 1 (1). p.pp. 40–43.
- Hoevenaer-Blom, M.P., Spijkerman, A.M., Kromhout, D. & Verschuren, W.M. (2014). Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: the MORGEN study. *European journal of preventive cardiology*. 21 (11). p.pp. 1367–1375.
- Holliday, E.G., Magee, C.A., Kritharides, L., Banks, E. & Attia, J. (2013). Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One*. 8 (11). p.p. e82305.
- Hopewell, S., Loudon, K., Clarke, M.J., Oxman, A.D. & Dickersin, K. (2009). Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *The Cochrane Library*.
- Huang, W.-S., Tsai, C.-H., Lin, C.-L., Sung, F.-C., Chang, Y.-J. & Kao, C.-H. (2013). Nonapnea sleep disorders are associated with subsequent ischemic stroke risk: a nationwide, population-based, retrospective cohort study. *Sleep medicine*. 14 (12). p.pp. 1341–1347.
- Katz, A.M. (2010). *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kierszenbaum, A.L. & Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Kim, W., Park, H.-H., Park, C.-S., Cho, E.-K., Kang, W.-Y., Lee, E.-S. & Kim, W. (2011). Impaired endothelial function in medical personnel working sequential night shifts. *International journal of cardiology*. 151 (3). p.pp. 377–378.
- Kim, Y., Wilkens, L.R., Schembre, S.M., Henderson, B.E., Kolonel, L.N. & Goodman, M.T. (2013). Insufficient and excessive amounts of sleep increase the risk of premature death from cardiovascular and other diseases: the Multiethnic Cohort Study. *Preventive medicine*. 57 (4). p.pp. 377–385.
- Kohansieh, M. & Makaryus, A.N. (2015). Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *International journal of hypertension*. 2015.
- Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. & others (2017). *Principles and practice of sleep medicine*.
- Leng, Y., Cappuccio, F.P., Wainwright, N.W., Surtees, P.G., Luben, R., Brayne, C. & Khaw, K.-T. (2015). Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke A prospective study and meta-analysis. *Neurology*. 84 (11). p.pp. 1072–1079.

- Li, W., Wang, D., Cao, S., Yin, X., Gong, Y., Gan, Y., Zhou, Y. & Lu, Z. (2016). Sleep duration and risk of stroke events and stroke mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 223. p.pp. 870–876.
- Liu, J., Yuen, J. & Kang, S. (2014). Sleep duration, C-reactive protein and risk of incident coronary heart disease-results from the Framingham Offspring Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 24 (6). p.pp. 600–605.
- Lloyd-Jones, D.M., Larson, M.G., Beiser, A. & Levy, D. (1999). Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet*. 353 (9147). p.pp. 89–92.
- McCance, K.L. & Huether, S.E. (2015). *Pathophysiology-E-Book: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. Elsevier Health Sciences.
- Medicine, A.A. of S. & others (2005). The international classification of sleep disorders—revised. *Chicago, IL*. 297.
- Meng, L.-L., Tang, Y.-Z., Ni, C.-L., Yang, M., Song, H.-N., Wang, G., Li, Y.-Z., Zhang, M. & Li, D.-Q. (2015). Impact of inflammatory markers on the relationship between sleep quality and incident cardiovascular events in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 29 (7). p.pp. 882–886.
- Moran, A.E., Forouzanfar, M.H., Roth, G., Mensah, G.A., Ezzati, M., Flaxman, A., Murray, C.J. & Naghavi, M. (2014). The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. p.p. CIRCULATIONAHA–113.
- Mullington, J.M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J.M. & Meier-Ewert, H.K. (2009). Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progress in cardiovascular diseases*. 51 (4). p.pp. 294–302.
- Naitoh, P., Kelly, T.L. & Englund, C. (1990). *Health effects of sleep deprivation*.
- Neikrug, A.B. & Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep disorders in the older adult - a mini-review. *Gerontology*. 56 (2). p.pp. 181–9.
- Ohayon, M.M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*. 6 (2). p.pp. 97–111.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C. & Vitiello, M.V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 27 (7). p.pp. 1255–1273.
- Pan, A., De Silva, D.A., Yuan, J.-M. & Koh, W.-P. (2014). Sleep duration and risk of stroke mortality among Chinese adults. *Stroke*. 45 (6). p.pp. 1620–1625.
- Petrov, M.E., Howard, V.J., Kleindorfer, D., Grandner, M.A., Molano, J.R. & Howard, G. (2014). Over-the-counter and prescription sleep medication and incident stroke: the

- REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 23 (8). p.pp. 2110–2116.
- Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., Pujades-Rodriguez, M., Shah, A.D., Denaxas, S., White, I.R., Caulfield, M.J., Deanfield, J.E., Smeeth, L. & others (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1\textperiodcentered 25 million people. *The Lancet*. 383 (9932). p.pp. 1899–1911.
- Rosenblad, A. (2009). Introduction to Meta-Analysis by Michael Borenstein, Larry V. Hedges, Julian PT Higgins, Hannah R. Rothstein. *International Statistical Review*. 77 (3). p.pp. 478–479.
- Roth, G.A., Huffman, M.D., Moran, A.E., Feigin, V., Mensah, G.A., Naghavi, M. & Murray, C.J. (2015). Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 132 (17). p.pp. 1667–1678.
- Ruiter Petrov, M.E., Letter, A.J., Howard, V.J. & Kleindorfer, D. (2014). Self-reported sleep duration in relation to incident stroke symptoms: nuances by body mass and race from the REGARDS study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 23 (2). p.pp. e123–32.
- Sands, M.R., Lauderdale, D.S., Liu, K., Knutson, K.L., Matthews, K.A., Eaton, C.B., Linkletter, C.D. & Loucks, E.B. (2012). Short sleep duration is associated with carotid intima-media thickness among men in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Stroke*. 43 (11). p.pp. 2858–2864.
- Sands-Lincoln, M., Loucks, E.B., Lu, B., Carskadon, M.A., Sharkey, K., Stefanick, M.L., Ockene, J., Shah, N., Hairston, K.G., Robinson, J.G., Limacher, M., Hale, L. & Eaton, C.B. (2013). Sleep duration, insomnia, and coronary heart disease among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Journal of women's health (2002)*. 22 (6). p.pp. 477–86.
- Schafer, A.I. & Goldman, L. (2016). *Goldman-Cecil Medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Shankar, A., Syamala, S. & Kalidindi, S. (2010). Insufficient rest or sleep and its relation to cardiovascular disease, diabetes and obesity in a national, multiethnic sample. *PLoS One*. 5 (11). p.p. e14189.
- Sharma, M., Sawhney, J. & Panda, S. (2014). Sleep quality and duration-Potentially modifiable risk factors for Coronary Artery Disease? *Indian heart journal*. 66 (6). p.pp. 565–568.
- Sheet-Populations, S.F. (2004). International cardiovascular disease statistics. *American Heart Association*.
- Song, Q., Liu, X., Zhou, W., Wang, L., Zheng, X., Wang, X. & Wu, S. (2016). Long sleep duration and risk of ischemic stroke and hemorrhagic stroke: the kailuan prospective study. *Scientific reports*. 6.

- St-Onge, M.-P., Grandner, M.A., Brown, D., Conroy, M.B., Jean-Louis, G., Coons, M. & Bhatt, D.L. (2016). Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 134 (18). p.pp. e367–e386.
- Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P. & Wigley, C. (2005). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology*. 26 (10). p.p. 2703.
- Sterne, J. (2009). *Comprar Meta-Analysis In Stata: An Updated Collection From The Stata Journal* | Jonathan Sterne | 9781597180498 | CRC PRESS. CRC PRESS.
- Strand, L.B., Tsai, M.K., Gunnell, D., Janszky, I., Wen, C.P. & Chang, S.-S. (2016). Self-reported sleep duration and coronary heart disease mortality: a large cohort study of 400,000 Taiwanese adults. *International journal of cardiology*. 207. p.pp. 246–251.
- Takahashi, Y., Kipnis, D.M. & Daughaday, W.H. (1968). Growth hormone secretion during sleep. *The Journal of clinical investigation*. 47 (9). p.pp. 2079–90.
- Twig, G., Shina, A., Afek, A., Derazne, E., Tzur, D., Cukierman-Yaffe, T., Shechter-Amir, D., Gerstein, H.C. & Tirosh, A. (2016). Sleep quality and risk of diabetes and coronary artery disease among young men. *Acta diabetologica*. 53 (2). p.pp. 261–270.
- Verster, J.C., Pandi-Perumal, S.R. & Streiner, D.L. (2008). *Sleep and quality of life in clinical medicine*. Springer.
- Vishnu, A., Shankar, A. & Kalidindi, S. (2011). Examination of the association between insufficient sleep and cardiovascular disease and diabetes by race/ethnicity. *International journal of endocrinology*. 2011.
- Wang, D., Li, W., Cui, X., Meng, Y., Zhou, M., Xiao, L., Ma, J., Yi, G. & Chen, W. (2016). Sleep duration and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 219. p.pp. 231–239.
- Westerlund, A., Bellocco, R., Sundström, J., Adami, H.-O., Åkerstedt, T. & Trolle Lagerros, Y. (2013). Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort. *European journal of epidemiology*. 28 (6). p.pp. 463–73.
- Yang, X., Chen, H., Li, S., Pan, L. & Jia, C. (2015). Association of sleep duration with the morbidity and mortality of coronary artery disease: a meta-analysis of prospective studies. *Heart, Lung and Circulation*. 24 (12). p.pp. 1180–1190.
- Zhang, S., Chang, C., Zhang, J., Song, B., Fang, H. & Xu, Y. (2014). Correlation analysis of sleep quality and youth ischemic stroke. *Behavioural neurology*. 2014.