

A bevezető kurzus legfontosabb témái

1.	Bevezetés, a biostatisztika helye a kutatásban
2	Matematikai alapok, jelölés rendszer áttekintése, Események: műveletek, a valószínűség axióma rendszere, relatív gyakoriság és a valószínűség, valószínűségi modellek, fontosabb valószínűségi eloszlások
3	Leíró statisztikai vizsgálatok: átlag, szórás, módus,..., grafikus ábrázolás
4.	Hipotézis vizsgálat
5.	Paraméteres próbák (szórás vizsgálatok, u és t próbák), nem-paraméteres próbák
6.	Regressziós vizsgálatok: korreláció, determinációs együttható, lineáris és nem lineáris regresszió, laboratóriumi felhasználások
7.	Variancia analízis

A jelen kurzus témái

1.	A többszörös elemzés helye az orvosi gondolkodásban és a biostatistikában
2	Vizsgálettervezés, a munka folyamata, power analízis általában
3	Folyamatos változások előrejelzése több változó hatásának együttes elemzése alapján. A többszörös lineáris regresszió
4.	Hipotézis vizsgálat
5.	Igen-nem változás előrejelzése több változó hatásának együttes elemzése alapján. A többszörös logisztikus regresszió
6.	Események időbeli előrejelzése több változó hatásának együttes elemzése alapján. A Cox regresszió
7.	Két és többirányú változás együttes elemzése. A több-szemponos variancia analízis
8.	A biotatisztikai elemzés helye az orvostudományban I. Klinikai vizsgálatok tervezése, fajtái. A bizonyítékokon alapuló orvoslás
9	A biostatisztikai elemzés helye az orvostudományban II. Laboratóriumi vizsgálatok alapvető értékelési szempontjai, ROC analízis
10.	A biotatisztikai elemzés helye az orvostudományban III. A klinikai epidemiológia és populációgenetika alapfogalmai és az alkalmazott statisztikai módszerek
11.	Hogyan olvassunk kritikusan orvosi cikkeket? A klinikai biostatisztikai munka minősége, mint az értékelés alapvető szempontja

A többszörös elemzés helye az orvosi gondolkodásban és a biostatisztikában

Füst György

Vitamin fogyasztás és a mamma carcinoma rizikója (Hunter et al. NEJM, 329, 234,1993)

- 100 000 kérdőív, adatok A, C, E vitamin felvétel, mamma cc előfordulása 8 éven belül
- Kvintilisek, trend szignifikanciája
- C-vitamin $p=0.60$
- E vitamin $p=0.07$
- A vitamin $p=0.001$
- **Számít-e, hogy három null-hipotézist vizsgáltak egy csoportból?**

Vitamin fogyasztás és a mamma carcinoma rizikója (folyt)

- A szerzők tovább osztották az adatbázist, külön értékelték az egész (1980-1988, és ezen belül az 1984-1988-as időszakot). Kétféle A vitamin fogyasztást is mértek.
- $2 \times 4 = 8$ null hipotézist vizsgáltak, de ezek közül a teljes és az ezen belüli rövidebb időszak **NEM FÜGGETLEN EGYMÁSTÓL**

Másik példa: LH változások futókban (Hetland et al, Am J. Med. 95, 53, 1993)

- LH szintek logaritmusosa $\bar{X} \pm S.E.M$
 - Nem futók 0.52 ± 0.027
 - Hobby futók 0.38 ± 0.034
 - Sportolók 0.40 ± 0.049
- Van-e különbség az egyes csoportok között?
- t próbák párosan, három összehasonlítás

MIÉRT KELL TÖBBSZÖRÖS (MULTIVARIABLE) ELEMZÉST VÉGEZNÜNK?

- Több változós világban élünk, a legtöbb eseménynek (társadalmi, politika, személyes) egyszerre több oka is van, amelyek össze is függenek egymással
- A többszörös elemzés a mindennapi orvosi gondolkodás jellemzője
- A többszörös elemzést nem helyettesítheti a páronkénti összehasonlítás

MIÉRT KELL TÖBBSZÖRÖS ELEMZÉST VÉGEZNÜNK? (folyt)

- Egy betegség kimenetelét még akkor is, ha csak egyetlen oka van (infekció) számos faktor (nem, életkor, infekció behatolási kapuja, a mikroorganizmus virulenciája, stb.) befolyásolja
- A klinikai vizsgálatok során a gyógyszerrel, ill. placebocal kezelt csoportokat randomizálják, de ez szinte sohasem sikerülhet tökéletesen

Alapfogalmak

- Kimenetel (outcome): „kemény” (időpontja pontosan ismert): halál, myocardialis infarctus, HIV fertőzés, „puha (időpontja az időben elmosódott): coronaria betegség, diabetes, stb). Függő változó
- Ok-okozati kapcsolat vs. kapcsolatos (associated) , vagy szoros viszonyban áll (related to)
- Rizikó faktor (független változó)

Multivariable Analysis

**A Practical Guide for
Clinicians**

MITCHELL H. KATZ

 **CAMBRIDGE**
UNIVERSITY PRESS

Aerobics Center Longitudinal Study

- Cél: A fizikai aktivitás és a halálozás közötti viszony tisztázása
- 25 341 ffi, 7080 nő, 1970 és 1989 között kezdeti kivizsgálás (fizikális. Labor, fitness-ség mérése
- Követés átlagosan 8,4 ill. 7.5 évig (ffi, nő)

TABLE 1.1

Baseline characteristics of survivors and decedents, Aerobics Center Longitudinal Study.

Characteristics	Men		Women	
	Survivors (n = 24,740)	Decedents (n = 601)	Survivors (n = 6,991)	Decedents (n = 89)
Age, y (SD)	42.7 (9.7)	52.1 (11.4)	42.6 (10.9)	53.3 (11.2)
Body mass index, kg/m ² (SD)	26.0 (3.6)	26.3 (3.5)	22.6 (3.9)	23.7 (4.5)
Systolic blood pressure, mm Hg (SD)	121.1 (13.5)	130.4 (19.1)	112.6 (14.8)	122.6 (17.3)
Total cholesterol, mg/dL (SD)	213.1 (40.6)	228.9 (45.4)	202.7 (40.5)	228.2 (40.8)
Fasting glucose, mg/dL (SD)	100.4 (16.3)	108.1 (32.0)	94.4 (14.5)	99.9 (25.0)
Fitness, %				
Low	20.1	41.6	18.8	44.9
Moderate	42.0	39.1	40.6	33.7
High	37.9	19.3	40.6	21.3
Current or recent smoker, %	26.3	36.9	18.5	30.3
Family history of coronary heart disease, %	25.4	33.8	25.2	27.0
Abnormal electrocardiogram, %	6.9	26.3	4.8	18.0
Chronic illness, %	18.4	40.3	13.4	20.2

Adapted with permission from Blair, S.N., et al. "Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women." *JAMA* 1996;276:205-10. Copyright 1996, American Medical Association. Additional data provided by authors.

TABLE 1.3

Stratified analysis of smoking and fitness on all-cause mortality among men, Aerobics Center Longitudinal Study.

	Deaths per 10,000 person-years	Stratum-specific relative risk (95% CI)
Smokers		
Low fitness	48.0	1.63 (1.26–2.13)
Moderate/high fitness	29.4	1.0 (ref.)
Nonsmokers		
Low fitness	44.0	2.19 (1.77–2.70)
Moderate/high fitness	20.1	1.0 (ref.)

Data supplied by Aerobics Center Longitudinal Study.

DE!!! Ha 3 változóra osztályozunk: 8 csoport, 4 változó: 16 csoport, +hat életkori csoport. 64 csoport, stb. Hány halál marad egy csoportban? TÖBBSZÖRI ÖSSZEHASONLÍTÁS HIBÁI ÖSSZEGZŐDNEK KORREKCIÓ?

TABLE 1.2

Multivariable analysis of risk factors for all-cause mortality, Aerobics Center Longitudinal Study.

Independent variable	Men		Women	
	Deaths per 10,000 person-years	Adjusted relative risk (95% CI)	Deaths per 10,000 person-years	Adjusted relative risk (95% CI)
Fitness				
Low	38.1	1.52 (1.28–1.82)	27.8	2.10 (1.36–3.26)
Moderate/High	25.0	1.0 (ref.)	13.2	1.0 (ref.)
Smoking Status				
Current or recent smoker	39.4	1.65 (1.39–1.97)	27.8	1.99 (1.25–3.17)
Past or never smoked	23.9	1.0 (ref.)	14.0	1.0 (ref.)
Systolic blood pressure				
≥140 mm Hg	35.6	1.30 (1.08–1.58)	13.0	0.76 (0.41–1.40)
<140 mm Hg	27.3	1.0 (ref.)	17.1	1.0 (ref.)
Cholesterol				
≥240 mg/dL	35.1	1.34 (1.13–1.59)	18.0	1.09 (0.68–1.74)
<240 mg/dL	26.1	1.0 (ref.)	16.6	1.0 (ref.)
Family history of coronary heart disease				
Yes	29.9	1.07 (0.90–1.29)	12.8	0.70 (0.43–1.16)
No	27.8	1.0 (ref.)	18.2	1.0 (ref.)
Body mass index				
≥27 kg/m ²	28.8	1.02 (0.86–1.22)	15.9	0.94 (0.52–1.69)
<27 kg/m ²	28.2	1.0 (ref.)	16.9	1.0 (ref.)
Fasting glucose				
≥120 mg/dL	34.4	1.24 (0.98–1.56)	29.6	1.79 (0.80–4.00)
<120 mg/dL	27.9	1.0 (ref.)	16.5	1.0 (ref.)
Abnormal electrocardiogram				
Yes	44.4	1.64 (1.34–2.01)	25.3	1.55 (0.87–2.77)
No	27.1	1.0 (ref.)	16.3	1.0 (ref.)
Chronic illness				
Yes	41.2	1.63 (1.37–1.95)	17.5	1.05 (0.61–1.82)
No	25.3	1.0 (ref.)	16.7	1.0 (ref.)

Adapted with permission from Blair, S.N., et al. "Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women." *JAMA* 1996;276:205–10. Copyright 1996, American Medical Association. Additional data provided by authors.

A rizikófaktor és a kimenetel közötti viszonyt befolyásoló más változók fajtái

- **Confounding variable:** A rizikó-faktor és a kimenetel közötti kapcsolatot befolyásoló, a kimenetellel ok-okozati kapcsolatban álló változó (gyufa a zsebben-tüdőrák)
- **Intervening variable:** a rizikófaktor által meghatározott, a kimenetelt befolyásoló tényező
- **Suppresszor variable:** a rizikófaktor és a kimenetel közötti viszonyt elnyomó változó, adjusztálás után az összefüggés kimutathatóvá válik
- **Interacting variable:** A rizikófaktor és a kimenetel közötti összefüggés mértékét egy másik függő változó befolyásolja

Példa a confounding változóra

TABLE 1.4

Bivariate association between smoking status and risk of death.

Bivariate	Nonsmokers	Former smokers	Recent quitters	Persistent smokers
Relative risk of death	1.0 (ref.)	1.08 (.92–1.26)	.56 (.40–.77)	.74 (.59–.94)

Adapted from Hasdai, D., et al. "Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization." *N. Engl. J. Med.* 1997;336:755–61.

TABLE 1.5

Association between demographic and clinical factors and smoking status.

	Nonsmokers	Former smokers	Recent quitters	Persistent smokers
Age, year \pm SD	67 \pm 11	65 \pm 10	56 \pm 10	55 \pm 11
Duration of angina, month \pm SD	41 \pm 66	51 \pm 72	21 \pm 46	29 \pm 55
Diabetes, %	21%	18%	8%	10%
Hypertension, %	54%	48%	38%	39%
Extent of coronary artery disease, %				
One vessel	50%	51%	57%	55%
Two vessels	36%	36%	34%	36%
Three vessels	14%	13%	10%	9%

Adapted from Hasdai, D., et al. "Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization." *N. Engl. J. Med.* 1997;336:755-61.

TABLE 1.6

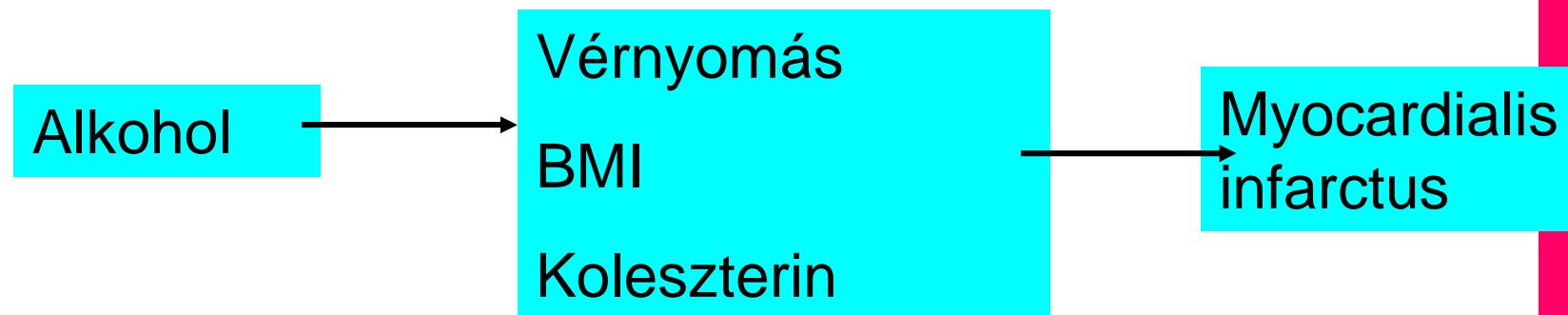
Comparison of bivariate and multivariable association between smoking status and risk of death.

	Nonsmokers	Former smokers	Recent quitters	Persistent smokers
Relative risk of death				
Bivariate	1.0 (ref.)	1.08 (.92–1.26)	.56 (.40–.77)	.74 (.59–.94)
Relative risk of death				
Multivariable	1.0 (ref.)	1.34 (1.14–1.57)	1.21 (.87–1.70)	1.76 (1.37–2.26)

Adapted from Hasdai, D., et al. "Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization." *N. Engl. J. Med.* 1997;336:755–61.

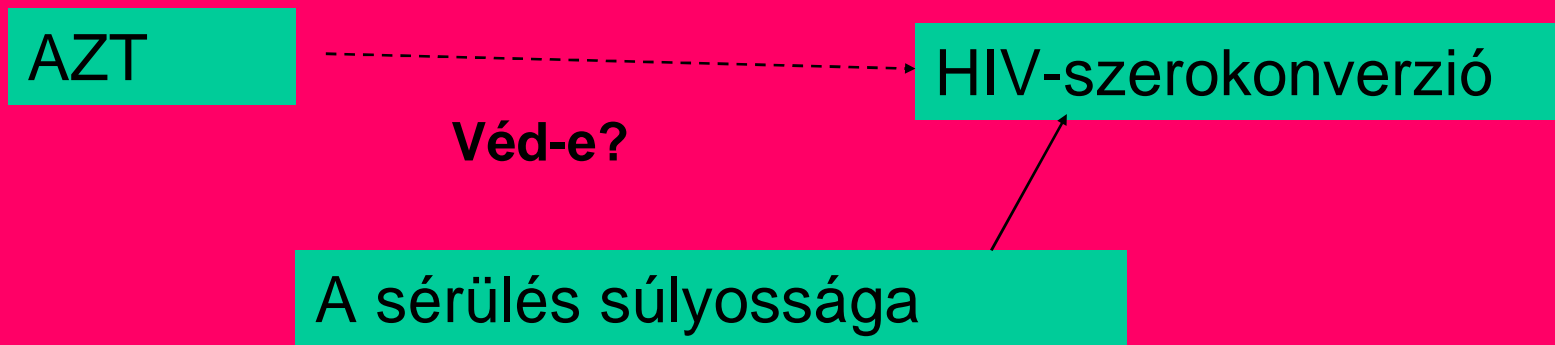
Az intervening variable

- Mérsékelt alkohol fogyasztás és a myocardialis infarctus közötti kapcsolat
- Adjusztáljunk-e a vérnyomásra, a BMI-re és a koleszterin szintre?



Ne adjusztáljunk, mert ez elnyomná a hatást!

Szuppresszor variable



Univariate analysis: OR: 0.7 (0.3-1.4)

Multivariate analysis (adjustálás a sérülés súlyosságára) OR: 0.2 (0.1-0.6, $p < 0.01$)

Interacting (interaction) variable

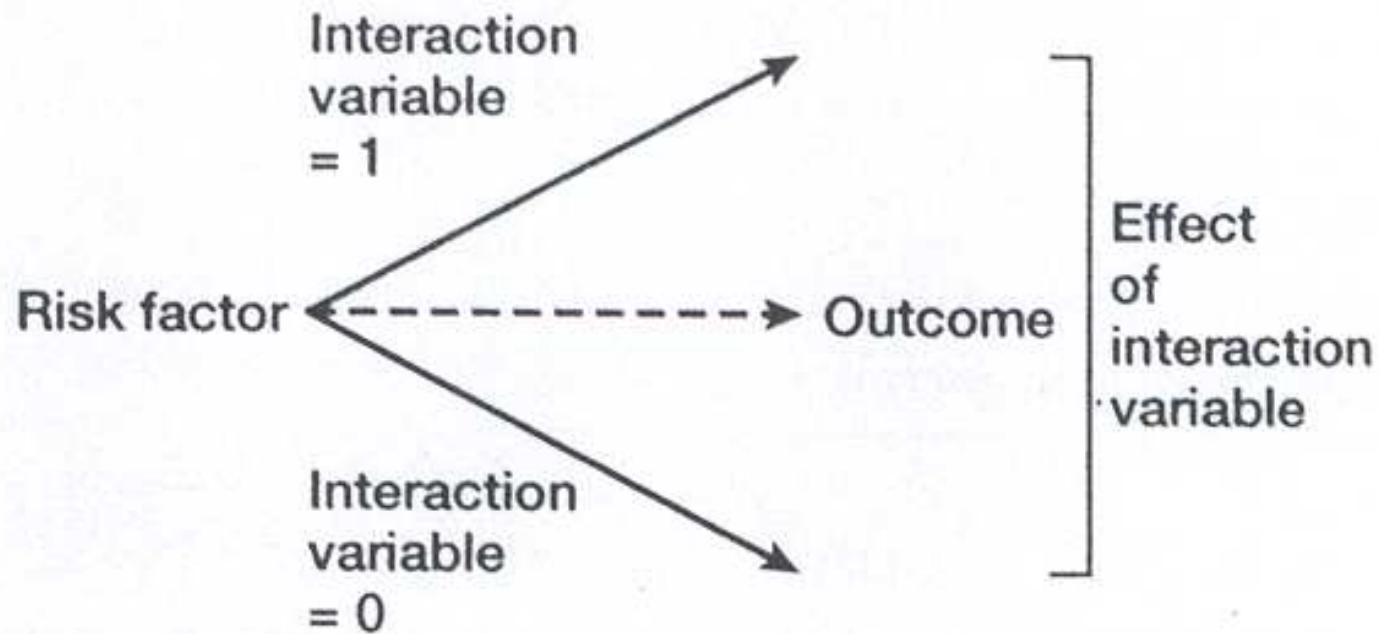


TABLE 1.7

Association of independent variables with confirmed diagnosis of acute myocardial infarction based on multiple logistic regression model.

Independent variables	Coefficients	Odds ratio
Male gender	0.4852	1.6
Age <50	0.1432	1.2
Chest pain	0.8792	2.4
Chief complaint: chest pain	0.4399	1.6
Nausea/vomiting	0.5153	1.7
Congestive heart failure	0.6759	2.0
White race	0.0987	1.1
ST elevation	2.0948	8.1
ST depression	1.2632	3.5
Q waves	0.5311	1.7
History of diabetes mellitus	0.2781	1.3
History of hypertension	0.2032	1.2
History of angina	-0.2976	0.7
History of peptic ulcers	-0.3210	0.7
Dizziness	-0.4437	0.6
Interactions		
Male gender and congestive heart failure	-0.6899	0.5
Male gender and ST elevation	-0.5187	0.6
Male gender and white race	0.5206	1.7

Adapted with permission from Zucker, D.R., et al. "Presentation of acute myocardial infarction in men and women." *J. Gen. Intern. Med.* 1997;12:79-87.

Ffi:

$$1.6 \times 8.1 \times 0.6 = 7.8$$

Nö:

$$1.0 \times 8.1 \times 1.0 = 8.1$$

A többszörös elemzés a mindennapi orvosi gondolkodás jellemzője

Pl. Valaki bejön a rendelőbe és arról panaszkodik, hogy fáj a lába. Az orvos megvizsgálja, és felveszi a státuszt és az anamnézist.

Néhány fontos adat:

A beteg férfi, a beteg túlsúlyos, a beteg lázas, a betegnek duzzadt a bal alszára, a betegnek lila elszíneződés látható a bal alszárán
A fenti megfigyelések, ill. adatok egymagukban nem vagy csak kevéssé diagnosztikus értékűek (pl. a duzzanat lehet sportsérülés eredménye, a lila szín bőrbaj jele, a láz influenza jele lehet. Az orvos azonban e jeleket egyszerre (többszörösen, komplex, szimultán módon értékeli) és a **thrombophlebitis gyanúja merül fel benne, amelyet várhatóan a további vizsgálatok is megerősítenek.**

A többszörös elemzés a klinikai orvostudományban, további példa

**Volpato, S et al: Cardiovascular Disease,
Interleukin-6 and Risk of Mortality in Older
Women. The Women's Health and Aging
Study. Circulation, 103, 947, 2001**

**620 \geq 65 éves nő, anamnézis, orvosi vizsgálat,
vérvétel, különböző gyulladáshoz köthető markerek
meghatározása: IL-6, CRP, albumin**

**3 éves követés (PROSPEKTÍV VIZSGÁLAT), a
halálozás és ennek okának regisztrálása**

Az alap szérum IL-6 szint és a 3 éves mortalitás

IL-6 szint, pg/ml	≤ 1.78	1.79-3.10	> 3.10
Meghalt (%)	17 (8)	24 (12)	54 (27)
Túlélt	197	180	148
Összesen	214	204	202

A különböző IL-6 szérumszintű betegek demográfiai és egészségügyi jellemzői

IL-6 szint, pg/ml	≤1.78	1.79-3.10	>3.10	p (trend)
>20000 USD évi jöv., %	25.2	17.6	18.3	<0.05
dohányzik, %	12.3	29.7	33.8	<0.001
BMI kg/m ²	27.6 ± 0.4	29.1 ± 0.5	29.8 ± 0.5	<0.001
CHD, %	23.4	38.7	39.6	<0.001
Diabetes, %	10.3	17.7	23.8	<0.001
atheroscl. index	1.04 ± 0.02	0.99 ± 0.01	0.94 ± 0.02	<0.001

A többszörös elemzés a klinikai orvostudományban, még egy példa

- Kovacs A et al: Determinants of HIV-1 sheddings in the genital tract of women. Lancet 358, 1593, 2001
- A HIV-1 RNS jelenlétének meghatározása 268 HIV fertőzött nő genitális secretumában. 152/268 nőben a HIV-1 RNS kimutatható. Kérdés összefügg-e HIV-1 jelenléte a női nemiszervi váladékokban az egyéb infekciókkal (humán papilloma vírus, candidiasis, bacterial vaginosis, herpes vírus infekció, stb.?)

- Azonban azt találták, hogy a HIV-1 koncentrációja a vérplazmában (viral load) befolyásolja a genitális secretumokban mérhető HIV-1 RNS mennyiségét (vérben >500 kópia/ml: 80%, <500 kópia/ml: 33%). Mivel a magasabb viral load jelzi az immunrendszer károsodását és így befolyásolja az egyéb infekciók veszélyét is, a viral load befolyásolja az egyéb lokális fertőzések és a HIV-1 shedding közötti összefüggést, a számításnál ezt figyelembe kell venni, az összefüggést kutató számítást a viral loadhoz illeszteni (adjustálni) kell.

A többszörös elemzés a klinikai orvostudományban, és még egy példa

- Tillmann et al.: Infection with the GB virus and reduced mortality among HIV-infected patients. *New Engl J Med* 345, 715, 2001
- A hepatitis G vírust (GB virus) 1995-ben fedezték fel, de eddig még nem találtak olyan betegséget, amelyet okozna. 197 HIV-fertőzöttben meghatározták a GBV fertőzöttséget. Kérdés befolyásolja-e a GBV koinfekció a HIV-fertőzöttek négyéves mortalitását. A szerológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok szerint csak a betegek 26.4%-a nem volt GBV fertőzött.

- A GBV-C RNS + betegek szignifikánsan kisebb arányban (3,7%) haltak meg AIDS-ben, mint a GBV-vel nem fertőzöttek (40%).
- DE: a nem fertőzöttek szignifikánsan öregebbek voltak, nagyobb %-ban voltak iv. kábítószeresek, kb. kétszer alacsonyabb volt a CD4+ sejtszámuk, mint a GBV RNS+-ké. Mivel mindezek a paraméterek hatnak a HIV-betegség progressziójára, a számításnál ezeket is figyelembe kell vennünk, mielőtt biztosan állítani lehetne: a GBV koinfekció csökkenti a HIV betegség letalitását.



available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/yclim



Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the *MBL2* gene [☆]

L. Jakab ^{a,1}, J. Laki ^{a,1}, K. Sallai ^b, Gy. Temesszentandrási ^a, T. Pozsonyi ^a, L. Kalabay ^c, L. Varga ^a, T. Gombos ^a, B. Blaskó ^a, A. Bíró ^a, H.O. Madsen ^d, J. Radics ^e, P. Gergely ^b, G. Füst ^{a,f,*}, L. Czirják ^e, P. Garred ^d, B. Fekete ^a

^a 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^b Central Laboratory of Immunology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^c Department of Family Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^d Tissue Typing Laboratory, Department of Clinical Immunology, Rigshospitalet Copenhagen, Denmark

^e Department of Immunology and Rheumatology, Medical School, University of Pécs, Hungary

^f Szentágotthai László Knowledge Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

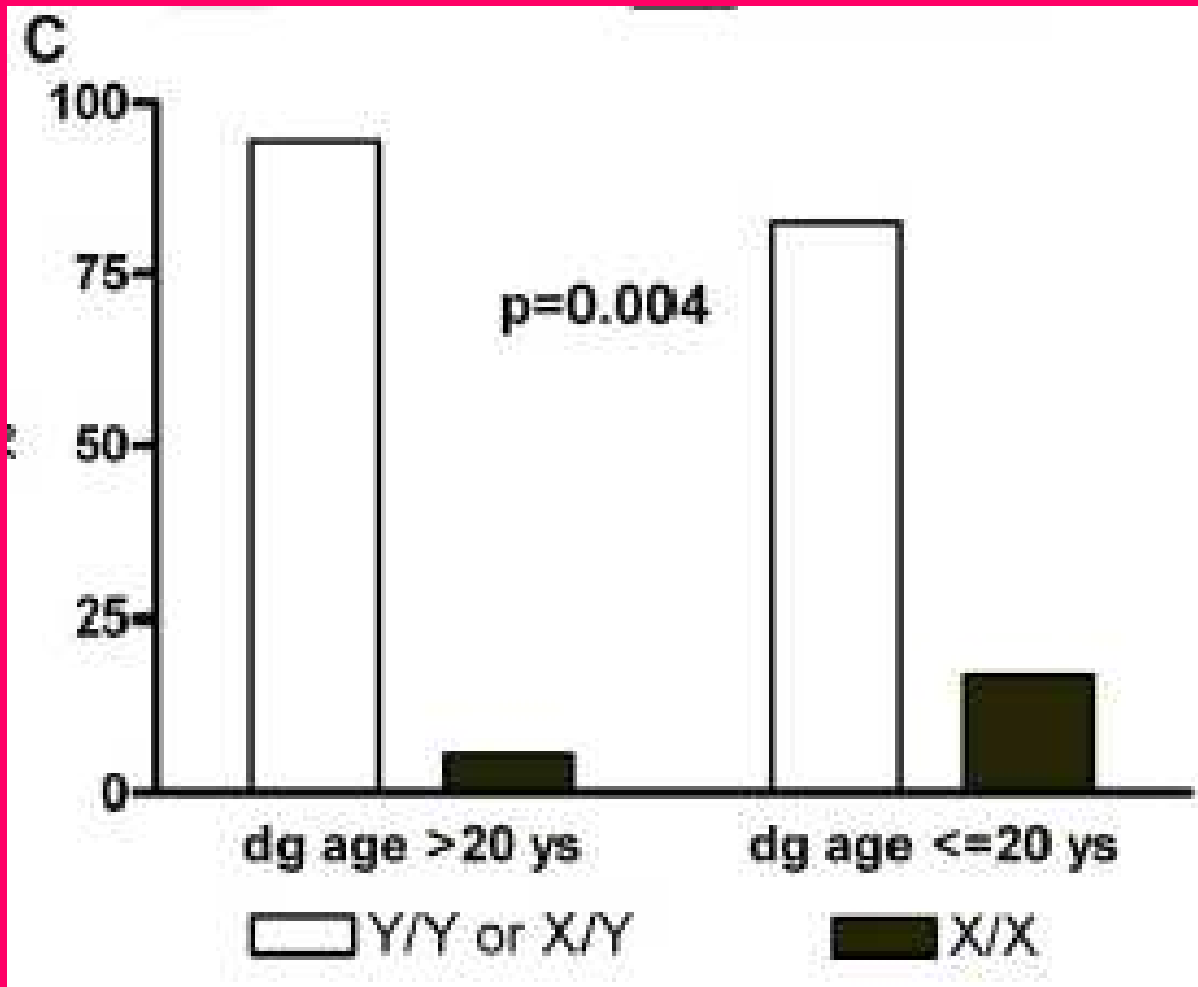


Table 3 Organ manifestations since establishment of the diagnosis in SLE patients with different *MBL2* exon 1 (A/A–A/O–O/O) and X/Y *MBL2* promoter polymorphisms

Organ manifestation	Intron 1 polymorphism				X/Y promoter SNP			
	Number of patients with (%)				Number of patients with (%)			
	A/A (140)	A/O (91)	O/O (21)	<i>p</i> value	Y/Y (154)	X/Y (79)	X/X (19)	<i>p</i> value*
Cutaneous	127 (70.6)	75 (69.4)	18 (66.7)	0.914	129 (64.2)	72 (78.3)	19 (86.4)	0.003
Arthritis	146 (81.1)	88 (81.5)	21 (77.8)	0.905	160 (79.6)	77 (83.7)	18 (81.8)	0.502
Renal	66 (36.9)	49 (45.8)	10 (37.0)	0.329	74 (36.8)	39 (42.4)	12 (54.5)	0.094
Serositis	44 (24.4)	25 (23.1)	6 (22.2)	0.950	41 (20.4)	24 (26.1)	10 (45.5)	0.013
Neuropsychiatric	68 (37.6)	36 (32.3)	12 (44.4)	0.519	74 (36.8)	32 (34.4)	10 (45.7)	0.749

* χ^2 test for trend.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the SLE patients tested

	Juvenile-onset (≤ 20 years) SLE (n=46)	Adult-onset (>20 years) SLE** (n=269)	p values	All patients (n=315)
Age at diagnosis, median (interquartile range)	16.0 (13.0–18.5)	32.0 (14.0–39.0)	–	28.0 (24.3–37.0)
Age at the study, median (interquartile range)	37.0 (29.5–44.5)	45.0 (37.0–55.0)	$<0.001^*$	44.0 (35.3–53.8)
Gender males/females	4/42 (9%/91%)	32/237 (12%/88%)	0.528**	26/279
Cutaneous manifestations since diagnosis, yes/no	35/11 (76%/24%)	185/84 (69%/31%)	0.318**	219/95
Joint manifestations since diagnosis, yes/no	43/3 (93%/7%)	212/57 (79%/21%)	0.019**	255/60
Serositis since diagnosis, yes/no	11/35 (24%/76%)	64/205 (24%/76%)	0.986**	75/240
Nephritis since diagnosis, yes/no	24/22 (52%/48%)	101/168 (41%/59%)	0.061**	125/190
Neuropsychiatric manifestations since diagnosis, yes/no	15/31 (33%/67%)	101/168 (41%/59%)	0.521**	116/199
Hematological manifestations since diagnosis, yes/no	29/17 (63%/37%)	153/116 (62%/38%)	0.434**	182/133
Antiphospholipid antibodies, yes/no	7/39 (15%/85%)	59/250 (24%/76%)	0.301**	66/249
Anti-DNA antibodies, yes/no	31/15 (67%/33%)	177/92 (72%/28%)	0.833**	208/107
SLEDAI score at the time of the study, median (interquartile range)	4.0 (2.0–5.0)	3.0 (0.0–6.0)	0.963*	3.5 (1.0–6.0)
Center A/B/C (see Materials and methods)	14/13/19 (30%/28%/41%)	51/42/176 (21%/17%/72%)	0.008**	65/55/195

Low complement C4B gene copy number predicts short-term mortality after acute myocardial infarction

Bernadett Blaskó¹, Ragnhildur Kolka², Perla Thorbjornsdottir², Sigurður Thór Sigurðarson³, Garðar Sigurðsson³, Zsolt Rónai⁴, Mária Sasvári-Székely⁴, Sigurdur Böðvarsson³, Guðmundur Thorgeirsson³, Zoltán Prohászka^{1,5}, Margit Kovács⁵, George Füst^{1,5}, Guðmundur Jóhann Arason²

¹Research Group of Inflammation Biology and Immunogenomics, Semmelweis University and Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

²Department of Immunology, Institute for Medical Laboratory Sciences and

³Department of Medicine, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland

⁴Department of Medical Chemistry, Molecular Biology and Pathobiochemistry and

⁵Szentágotthai János Knowledge Center and Third Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

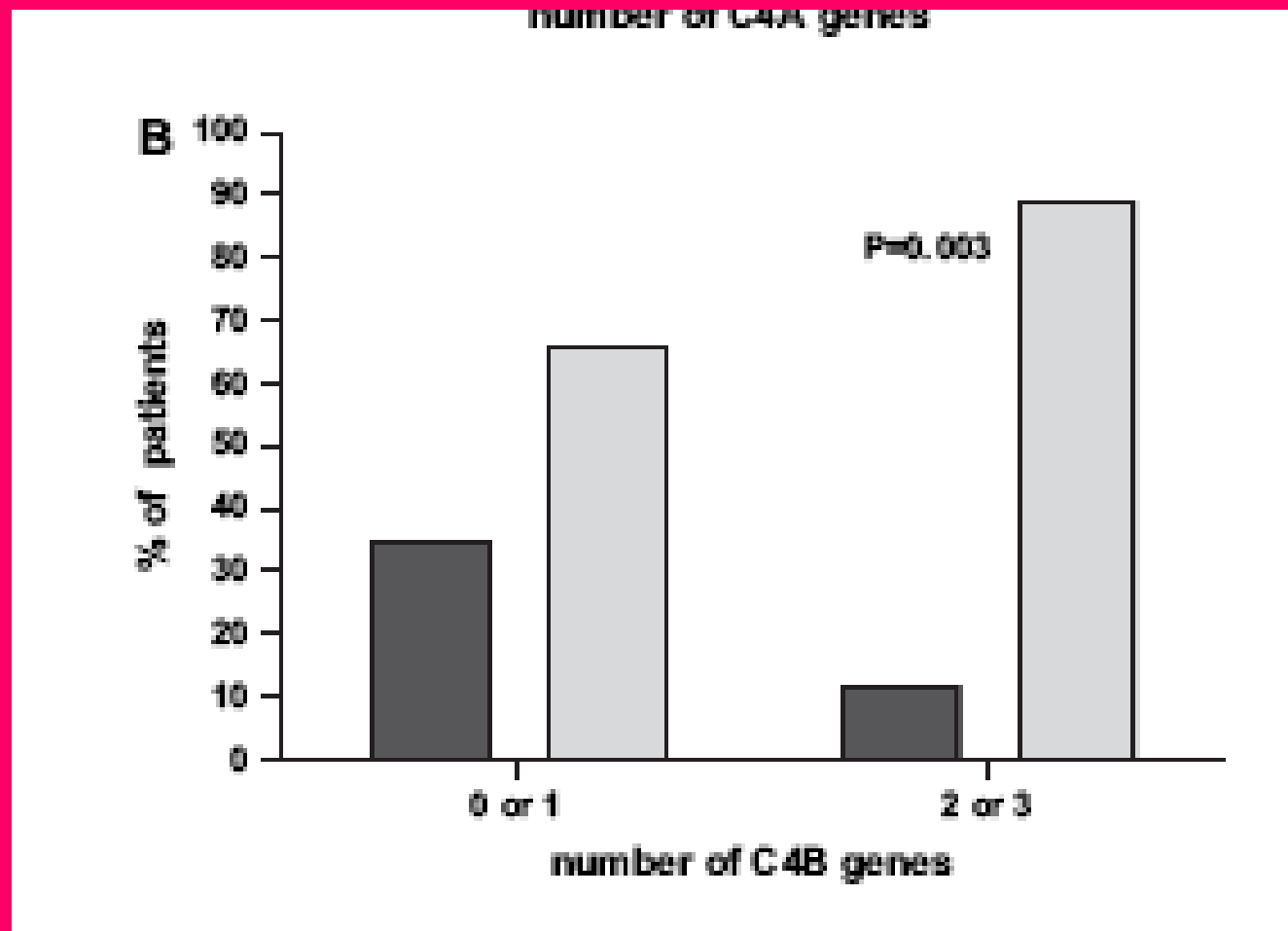


Table 1. Demographic and clinical characteristic of the Icelandic patients with AMI who died in 1 year after the development of AMI or survived this period

Variable	Lethal outcome (<i>n</i> = 24)	Survivors (<i>n</i> = 118)	<i>P</i> value	All patients (<i>n</i> = 142)
Age, median (IQ ^c range)	80.5 (66.3–83.3)	66.0 (55.0–72.0)	<0.001 ^a	67.5 (57.0–74.8)
Males/females	18/6	84/34	0.705 ^b	102/40
Cholesterol, mmol l ⁻¹ , median (IQ range)	5.65 (4.70–7.12)	5.95 (5.18–6.83)	0.586 ^a	5.90 (5.10–6.88)
Triglycerides, mmol l ⁻¹ , median (IQ range)	1.57 (1.27–2.04)	1.76 (1.27–2.52)	0.430 ^a	1.73 (1.27–2.50)
HDL cholesterol, mmol l ⁻¹ , median (IQ range)	0.93 (0.78–1.15)	0.94 (0.76–1.14)	0.844 ^a	0.94 (0.76–1.14)
LDL cholesterol, mmol l ⁻¹ , median (IQ range)	3.90 (3.25–4.60)	3.93 (3.31–4.75)	0.700 ^a	3.93 (3.30–4.71)
Smoking history				
Never	4 (16.7)	32 (27.1)	0.136 ^b	36 (25.3)
Quit	14 (58.3)	43 (36.4)		57 (40.1)
Current	6 (25.0)	43 (36.4)		49 (34.5)
Hypertension, yes (%)	15 (62.5)	67 (56.8)	0.656 ^b	82 (57.7)
Type II diabetes mellitus, yes (%)	4 (16.7)	12 (10.1)	0.476 ^b	16 (11.3)
Family history of CVD, yes (%)	13 (52.4)	76 (64.4)	0.124 ^b	89 (62.7)
Previous AMI (%)	13 (54.2)	61 (51.7)	0.825 ^b	74 (52.1)
PTCA, yes (%)	5 (20.8)	14 (11.9)	0.238 ^b	19 (13.4)
Coronary bypass operation, (%)	3 (12.5)	15 (12.7)	0.977 ^b	18 (12.7)
Maximal creatinine kinase (U ml ⁻¹), median (IQ range)	260 (63–1435)	728 (306–1723)	0.045 ^a	637 (245–1646)

^aMann-Whitney test. ^b χ^2 test. ^cinterquartile range.

Low C1-Inhibitor Levels Predict Early Restenosis After Eversion Carotid Endarterectomy

Gábor Széplaki, Lilian Varga, Judit Laki, Edit Dósa, Szabolcs Rugonfalvi-Kiss, Hans O. Madsen, Zoltán Prohászka, Andrea Kocsis, Péter Gál, Attila Szabó, György Acsády, István Karádi, László Selmeçi, Peter Garred, George Füst, László Entz

Objective—Homozygotes for the normal (A) allele of mannose-binding lectin (*MBL2*) gene have higher risks to develop an early restenosis after eversion carotid endarterectomy (CEA). Activation of the lectin pathway is regulated by C1-inhibitor (C1-INH). The objective of the present study was to determine the predictive value of C1-INH in restenosis after CEA.

Methods and Results—C1-INH and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) were determined in samples serially taken from 64 patients with CEA, who were followed-up with carotid duplex scan (CDS) examinations for 14 months. *MBL2* genotypes were also determined. Patients with >50% restenosis had lower C1-INH levels at 6 weeks ($P=0.0052$) and at 4 days ($P=0.0277$) postsurgery. C1-INH levels at 6 weeks correlated inversely with the CDS values at 14 months ($r=-0.3415$, $P=0.0058$), but only in *MBL2* A/A homozygotes ($r=-0.5044$, $P=0.0015$). Patients with low C1-INH levels (C1-INH <115%) had higher CDS values already at 7 months postsurgery. Patients with *MBL2* A/A and low C1-INH levels at 6 weeks postsurgery had 13.97 (95% CI:1.95 to 100.21, $P=0.0087$) times higher risk to develop an early restenosis. Differences in the MASP-2 concentration were not associated with restenosis.

Conclusions—Determining C1-INH levels at 6 weeks postsurgery—together with genotyping of *MBL2*—might be a useful marker in the identification of patients with high risk for early carotid restenosis. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:000-000.)

Table 2. Association of C1-INH and MASP-2 Levels to Early Restenosis at Different Time Intervals

Time of Sampling	C1-INH, % of NHS			MASP-2, mg/L		
	Restenosis, Yes* (n=10)	Restenosis, No* (n=54)	P†	Restenosis, Yes* (n=10)	Restenosis, No* (n=54)	P†
Pre-OP	102.5 (87.0–115.0)	115.0 (97.0–131.0)	0.0565	0.37 (0.18–0.63)	0.42 (0.32–0.84)	0.2754
4 days	134.0 (123.75–153.5)	158.0 (135.5–177.0)	0.0277	0.73 (0.34–1.05)	0.55 (0.37–0.90)	0.4998
6 weeks	112.5 (105.75–120.25)	131.0 (115.5–144.5)	0.0052	0.37 (0.24–0.49)	0.36 (0.26–0.65)	0.6639
14 months	135.5 (122.0–147.25)	124.0 (108.0–146.5)	0.3999	0.37 (0.26–0.89)	0.36 (0.24–0.55)	0.9117

*Restenosis was defined as >50% reduction in diameter during the CDS examination at 14 months. †Mann-Whitney nonparametric test. Values presented as absolute numbers or medians (interquartile ranges). C1-INH indicates C1-inhibitor; NHS, normal human plasma of healthy blood donors; pre-OP, preoperatively.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients With or Without Restenosis During the Follow-Up

	Patients With Restenosis (n=10)	Patients Without Restenosis (n=54)	P*
Age, years	65.5 (56.0–73.0)	67.5 (58.0–73.0)	0.9410
Sex, male/female	7/3 (70.0%/30.0%)	36/18 (66.7%/33.3%)	1.0000†
Smoking status, ever/never	4/6 (40.0%/60.0%)	24/30 (44.4%/55.6%)	1.0000†
Diabetes mellitus, yes/no	3/7 (30.0%/70.0%)	11/43 (20.4%/79.6%)	0.6775†
Hypertension, yes/no	10/0 (100.0%/0.0%)	46/8 (85.2%/14.8%)	0.3373†
CAD, yes/no	6/4 (60.0%/40.0%)	30/24 (55.6%/44.4%)	1.0000†
History of TIA/stroke, yes/no	7/3 (70.0%/30.0%)	41/13 (75.9%/24.1%)	0.7011†
Body mass index, kg/m ²	25.00 (24.75–25.00)	25.10 (22.04–27.00)	0.4404
Total cholesterol, mmol/L	6.94 (6.67–7.84)	6.15 (5.54–6.94)	0.0214
Triglycerides, mmol/L	1.75 (1.30–2.35)	1.90 (1.33–2.41)	0.7463
CRP, mg/L	4.60 (1.18–21.56)	6.45 (3.05–13.75)	0.3271

*Mann–Whitney nonparametric test, †Fisher exact test. Values presented as absolute numbers (percentages) or medians (interquartile ranges). Restenosis was defined as >50% stenosis of the operated artery at the end of the study period. CAD indicates coronary artery disease; TIA, transient ischemic attack; CRP, C-reactive protein; C1-INH, C1-inhibitor.



ELSEVIER

Journal of Reproductive Immunology 74 (2007) 163–169

JOURNAL OF
REPRODUCTIVE
IMMUNOLOGY

www.elsevier.com/locate/jreprim

Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy

Attila Molvarec^{a,*}, János Rigó Jr.^b, Bálint Nagy^b, Szilvia Walentin^c, János Szalay^a,
George Füst^d, István Karádi^d, Zoltán Prohászka^d

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Kútvölgyi Clinical Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^b 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^c Central Laboratory, Kútvölgyi Clinical Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^d 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University and Research Group on Metabolism and Atherosclerosis, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

Received 10 October 2006; received in revised form 14 November 2006; accepted 19 December 2006

Table 1

Clinical characteristics and serum Hsp70 concentrations of healthy pregnant and non-pregnant women

	Healthy pregnant women (<i>n</i> = 176)	Healthy non-pregnant women (<i>n</i> = 81)	Statistical significance (<i>p</i>)
Age (years)	30(26–32)	32 (27–36)	<0.05
BMI (kg/m ²)	21.3 (19.5–23.8) ^a	21.5 (20.1–24.4)	NS
Smokers	3(1.7%)	13 (16%)	<0.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	110(106–120)	112 (109–122)	NS
Diastolic blood pressure (mm Hg)	70(60–80)	75 (70–80)	<0.05
Primiparas	105(59.7%)	n.a.	
Gestational age at blood draw (weeks)	35(31–37)	n.a.	
Gestational age at delivery (weeks)	40(39–40)	n.a.	
Fetal birth weight (g)	3450(3100–3750)	n.a.	
Serum Hsp70 concentration (ng/ml)	0.29 (0.20–0.35)	1.27 (0.86–1.72)	<0.001

Data are presented as median (25–75 percentile) or number (percent) for categorical variables; NS, not significant; n.a., not applicable.

^a Pre-pregnancy BMI.



Journal of Reproductive Immunology 73 (2007) 172–179

JOURNAL OF
REPRODUCTIVE
IMMUNOLOGY

www.elsevier.com/locate/jreprimm

Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum α_2 -HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count

Attila Molvarec^{a,*}, Zoltán Prohászka^b, Bálint Nagy^c, László Kalabay^d,
János Szalay^a, Georg Füst^b, István Karádi^b, János Rigó Jr.^c

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Kútvölgyi Clinical Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^b 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University and Research Group on Metabolism and Atherosclerosis, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

^c 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^d Department of Family Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Received 31 May 2006; received in revised form 19 July 2006; accepted 24 July 2006

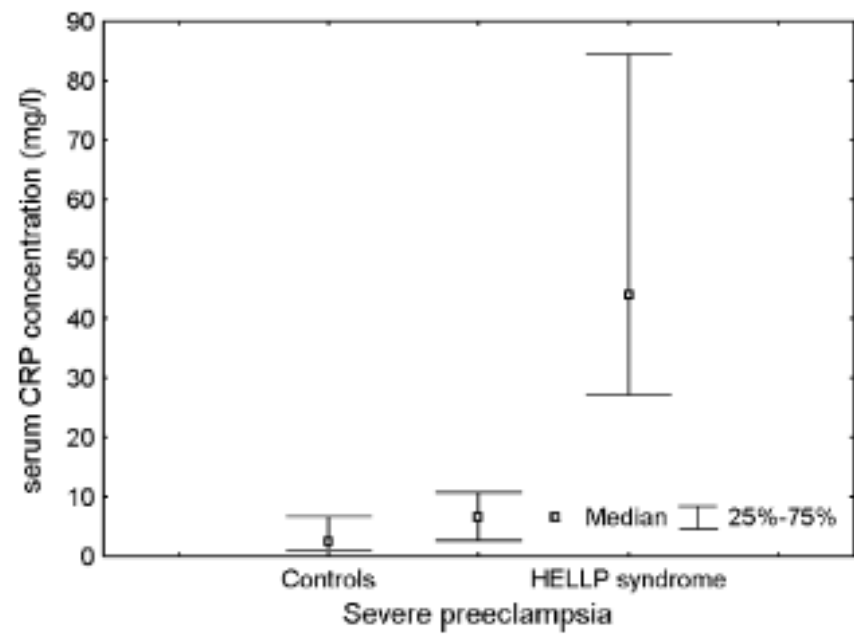
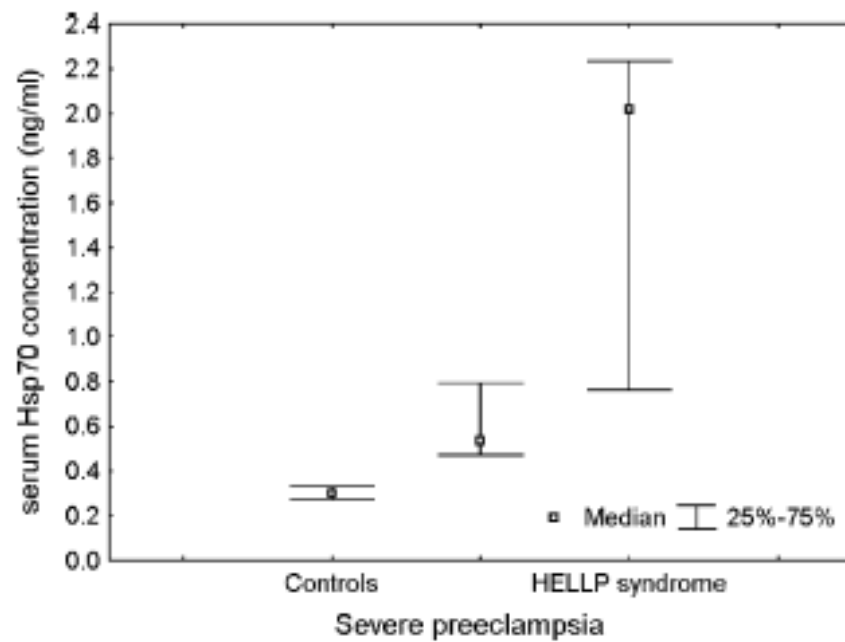


Table 1

Clinical characteristics and serum heat shock protein 70 (Hsp70), C-reactive protein (CRP), α_2 -macroglobulin and α_2 -HS glycoprotein concentration of the study groups

	Control group (<i>n</i> = 20)	Severe preeclampsia (<i>n</i> = 20)	HELLP syndrome (<i>n</i> = 11)
Age (years)	28.5 (26–32)	27 (23–32.5)	27 (26–31)
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	22.0 (19.7–24.2)	21.5 (19.7–25.5)	23.2 (20.9–25.7)
Smokers	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
Primiparas	14 (70%)	12 (60%)	9 (90%)
Systolic blood pressure (mmHg)	120 (110–120)	180 (170–190) ^b	179 (170–180) ^b
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 (70–80)	120 (110–125) ^b	115 (110–120) ^b
Gestational age at blood draw (weeks)	33 (30–35)	33 (30–34)	32.5 (29–35)
Gestational age at delivery (weeks)	39 (38–40)	33.5 (32.5–35) ^b	32.5 (30–35) ^b
Infant birth weight (grams)	3475 (3100–3650)	1665 (1160–2075) ^b	1405 (1000–2200) ^b
Fetal growth restriction	0 (0%)	10 (50%) ^b	5 (50%) ^a
Platelet count (cells/ μ l)	179 (155–221)	233 (195–285)	84 (48–120) ^b
Serum AST concentration (U/l)	20 (17–23)	17 (14–23)	133 (106–202) ^b
Serum ALT concentration (U/l)	11 (9–16)	8 (6–15)	110 (96–322) ^b
Serum LDH concentration (U/l)	149 (119–170)	189 (142–212)	839 (760–1537) ^b
Serum Hsp70 concentration (ng/ml)	0.30 (0.27–0.33)	0.54 (0.47–0.79) ^b	2.02 (0.76–2.23) ^b
Serum CRP concentration (mg/l)	2.5 (1.1–6.7)	6.5 (2.7–10.7) ^a	43.9 (27.1–84.5) ^b
Serum α_2 -macroglobulin concentration (mg/dl)	269 (211–306)	294 (231–419)	266 (217–347)
Serum α_2 -HS glycoprotein concentration (μ g/ml)	738 (666–804)	654 (576–768)	588 (492–660) ^a

Data are presented as median (25–75 percentile) or number (percent) for categorical variables. BMI: body mass index; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase.

^a *p* < 0.05 vs. the control group.

^b *p* < 0.001 vs. the control group.

Reduced Glomerular Filtration Rate and Its Association with Clinical Outcome in
Older Patients at Risk of Vascular Events: Secondary Analysis

**Ian Ford^{1*}, Vladimir Bezlyak¹, David J. Stott², Naveed Sattar³, Chris J.
Packard³, Ivan Perry⁴, Brendan M. Buckley⁴, J. Wouter Jukema⁵, Anton J. M.
de Craen⁶, Rudi G. J. Westendorp⁶, James Shepherd³**

PLoS Med. 2009 Jan

Why Was This Study Done?

- Another potential risk factor for CVD is impaired kidney (renal) function. In healthy people, the kidneys filter waste products and excess fluid out of the blood. A reduced “estimated glomerular filtration rate” (eGFR), which indicates impaired renal function, is associated with increased CVD in young and middle-aged people and increased all-cause and cardiovascular death in people who have vascular disease. But is reduced eGFR also associated with CVD and death in older people? If it is, it would be worth encouraging elderly people with reduced eGFR to avoid other CVD risk factors. In this study, the researchers determine the predictive value of eGFR for all-cause and vascular mortality (deaths caused by CVD) and for incident vascular events (a first heart attack, stroke, or heart failure) using data from the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). This clinical trial examined pravastatin's effects on CVD development among 70–82 year olds with pre-existing vascular disease or an increased risk of CVD because of smoking, hypertension, or diabetes

What Did the Researchers Do and Find?

- **The trial participants were divided into four groups based on their eGFR at the start of the study. The researchers then investigated the association between baseline CVD risk factors and baseline eGFR and between baseline eGFR and vascular events and deaths that occurred during the 3-year study. Several established CVD risk factors were associated with a reduced eGFR after allowing for other risk factors. In addition, people with a low eGFR (between 20 and 40 units) were twice as likely to die from any cause as people with an eGFR above 60 units (the normal eGFR for a young person is 100 units; eGFR decreases with age) and more than three times as likely to have nonfatal coronary heart disease or heart failure. A low eGFR also increased the risk of vascular mortality, other noncancer deaths, and fatal coronary heart disease and heart failure. Finally, pravastatin treatment reduced coronary heart disease deaths and nonfatal heart attacks most effectively among participants with the greatest degree of eGFR impairment.**
- **What Do These Findings Mean?**

Endpoints	n, HR, and p-Values	eGFR Categories (ml/min/1.73 m ²)			
		(20–40), n = 349	(40–50), n = 1,104	(50–60), n = 1,641	≥60, n = 2,702
All cause mortality	n (%)	64 (18.3%)	128 (11.6%)	150 (9.1%)	262 (9.7%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	2.04 (1.48–2.80), p < 0.0001	1.25 (0.97–1.62), p = 0.086	1.00 (0.80–1.25), p = 0.99	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	2.28 (1.66–3.12), p < 0.0001	1.37 (1.07–1.77), p = 0.014	1.04 (0.83–1.31), p = 0.72	
Cancer mortality	n (%)	12 (3.4%)	45 (4.1%)	54 (3.3%)	95 (3.5%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	1.03 (0.53–1.99), p = 0.94	1.08 (0.70–1.68), p = 0.72	0.90 (0.61–1.31), p = 0.57	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	1.13 (0.59–2.19), p = 0.71	1.21 (0.79–1.85), p = 0.39	0.98 (0.67–1.42), p = 0.90	
Vascular mortality	n (%)	37 (10.6%)	71 (6.4%)	67 (4.1%)	117 (4.3%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	2.37 (1.53–3.67), p = 0.00011	1.45 (1.01–2.07), p = 0.043	0.92 (0.65–1.29), p = 0.62	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	2.69 (1.74–4.15), p < 0.0001	1.61 (1.13–2.29), p = 0.0081	0.98 (0.70–1.37), p = 0.88	
Other mortality	n (%)	15 (4.3%)	12 (1.1%)	29 (1.6%)	50 (1.9%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	3.52 (1.78–6.96), p = 0.0003	0.83 (0.39–1.76), p = 0.63	1.42 (0.84–2.38), p = 0.19	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	3.87 (1.99–7.51), p < 0.0001	0.88 (0.43–1.81), p = 0.73	1.34 (0.80–2.24), p = 0.26	
CHD death/ nonfatal MI	n (%)	58 (16.6%)	137 (12.4%)	147 (9%)	306 (11.3%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	1.64 (1.18–2.27), p = 0.0031	1.25 (0.98–1.59), p = 0.068	0.84 (0.67–1.05), p = 0.13	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	1.76 (1.28–2.43), p = 0.00054	1.27 (1.00–1.62), p = 0.048	0.87 (0.70–1.09), p = 0.22	
Fatal or nonfatal stroke/TIA	n (%)	31 (8.9%)	74 (6.7%)	120 (7.3%)	190 (7%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	1.19 (0.77–1.83), p = 0.44	0.92 (0.67–1.27), p = 0.63	1.04 (0.80–1.35), p = 0.77	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	1.20 (0.78–1.86), p = 0.40	0.97 (0.71–1.33), p = 0.86	1.03 (0.80–1.33), p = 0.82	
Fatal or nonfatal heart failure	n (%)	32 (9.2%)	68 (6.2%)	51 (3.1%)	83 (3.1%)
	HR (95% CI), p-value (CRP)	3.31 (2.03–5.41), p < 0.0001	2.33 (1.58–3.44), p < 0.0001	1.22 (0.83–1.78), p = 0.32	Referent
	HR (95% CI), p-value (no CRP)	3.70 (2.28–6.01), p < 0.0001	2.44 (1.65–3.60), p < 0.0001	1.24 (0.84–1.82), p = 0.27	

Patients at risk, numbers and percentage of patients with events of various types, estimated hazard ratios (HRs), 95% confidence intervals (CIs), and p-values comparing each category of eGFR to eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² as the referent category (models adjusted for randomized treatment, country, sex, current smoking, age, histories of hypertension, diabetes, and vascular disease, and levels of LD-C, HDL-C, SBP, DBP glucose and body mass index. Results are given with and without adjustment for loge (CRP). CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

doi:10.1371/journal.pmed.1000016.t003

Variables	eGFR Categories (ml/min/1.73 m ²) Mean (SD) [Geometric Mean for CRP]				Total, n = 5,796	p _{un}	p _a
	(20–40), n = 349	(40–50), n = 1,104	(50–60), n = 1,641	≥60, n = 2,702			
Age (y)	77.1 (3.4) [76.6]	75.9 (3.4) [75.6]	75.3 (3.3) [75.0]	74.9 (3.2) [74.8]	75.3 (3.3)	<0.0001	<0.0001
SBP (mmHg)	154.7 (22.5) [154.1]	154.9 (21.1) [154.8]	154.5 (22.0) [155.0]	154.6 (21.9) [155.2]	154.7 (21.8)	0.97	0.82
DBP (mmHg)	82.3 (10.3) [81.8]	83.6 (11.1) [82.9]	83.7 (11.5) [83.1]	84.0 (11.6) [83.5]	83.8 (11.5)	0.055	0.067
LDL-C (mmol/l)	4.0 (0.9) [3.8]	4.0 (0.8) [3.8]	3.8 (0.8) [3.7]	3.7 (0.8) [3.7]	3.8 (0.8)	<0.0001	<0.0001
HDL-C (mmol/l)	1.26 (0.35) [1.17]	1.27 (0.35) [1.20]	1.27 (0.35) [1.23]	1.29 (0.35) [1.26]	1.28 (0.36)	0.36	<0.0001
Body mass index	27.4 (4.1) [27.3]	27.4 (4.6) [27.2]	26.7 (4.1) [26.7]	26.6 (4.1) [26.7]	26.8 (4.2)	<0.0001	0.00021
Glucose (mmol/l)	5.5 (1.5) [5.5]	5.5 (1.3) [5.5]	5.5 (1.5) [5.6]	5.3 (1.4) [5.3]	5.4 (1.4)	<0.0001	<0.0001
CRP (mg/l)	4.18 (2.94) [4.57]	3.35 (3.22) [3.71]	2.97 (3.16) [3.29]	2.94 (2.94) [3.25]	3.09 (3.06)	<0.0001	<0.0001
Sex (male)	91 (26.1) [34.4]	363 (32.9) [42.0]	790 (48.1) [56.7]	1,555 (57.5) [65.4]	2,799 (48.3)	<0.0001	<0.0001
History of hypertension	251 (71.9) [52.5]	773 (70.0) [49.2]	1,023 (62.3) [42.7]	1,538 (56.9) [39.6]	3,585 (61.9)	<0.0001	<0.0001
Diabetes	41 (11.8) [9.3]	128 (11.7) [8.4]	192 (11.8) [7.8]	373 (13.9) [9.2]	734 (12.8)	0.11	0.32
Current smoker	60 (17.2) [14.1]	221 (20.0) [13.3]	407 (24.8) [13.5]	870 (32.2) [16.3]	1,558 (26.9)	<0.0001	0.022
History of vascular disease	190 (54.4) [54.1]	519 (47.0) [62.3]	752 (45.8) [66.1]	1,100 (40.7) [71.6]	2,561 (44.2)	<0.0001	<0.0001

Mean (standard deviation [SD]) [geometric mean for CRP] are given for continuous variables and n (%) for categorical variables. p-Values are for unadjusted comparisons (p_{un}) and adjusted comparisons (p_a) among the categories. For each continuous variable, in each category, adjusted means are also given in square parentheses, adjusting for age, sex, and histories of hypertension, diabetes, smoking, vascular disease, and baseline medications (excluding where relevant the variable being studied). For categorical variables corresponding adjusted percentages are given.

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

doi:10.1371/journal.pmed.1000016.t001

**A Case-Control Study to Assess the Relationship between
Poverty and Visual Impairment from Cataract in Kenya, the
Philippines, and Bangladesh**

Hannah Kuper,^{1*} Sarah Polack,¹ Cristina Eusebio,² Wanjiku
Mathenge,^{1,3} Zakia Wadud,⁴ and Allen Foster¹

PLoS Medicine, 2008 Dec

Why Was This Study Done?

- **Because blindness may reduce earning potential, many experts believe that poverty and blindness (and, more generally, poor health) are inextricably linked. People become ill more often in poor countries than in wealthy countries because they have insufficient food, live in substandard housing, and have limited access to health care, education, water, and sanitation. Once they are ill, their ability to earn money may be reduced, which increases their personal poverty and slows the economic development of the whole country. Because of this potential link between health and poverty, improvements in health are at the heart of the United Nations Millennium Development Goals, a set of eight goals established in 2000 with the primary aim of reducing world poverty. However, few studies have actually investigated the complex relationship between poverty and health. Here, the researchers investigate the association between visual impairment from cataract and poverty among adults living in three low-income countries.**

What Did the Researchers Do and Find?

- **The researchers identified nearly 600 people aged 50 y or more with severe cataract-induced visual impairment (“cases”) primarily through a survey of the population in Kenya, Bangladesh, and the Philippines. They matched each case to a normally sighted (“control”) person of similar age and sex living nearby. They then assessed a proxy for the income level, measured as “per capita expenditure” (PCE), of all the study participants (people with cataracts and controls) by collecting information about what their households consumed. The participants' housing conditions and other assets and their self-rated wealth were also measured. In all three countries, cases were more likely to be in the lowest quarter (quartile) of the range of PCEs for that country than controls. In the Philippines, for example, people with cataract-affected vision were three times more likely than normally sighted controls to have a PCE in the lowest quartile than in the highest quartile. The risk of cataract-related visual impairment increased as PCE decreased in all three countries. Similarly, severe cataract-induced visual impairment was more common in those who owned fewer assets and those with lower self-rated wealth. However, there was no consistent association between PCE and the level of cataract-induced visual impairment.**

Characteristic	Measure	Kenya			Bangladesh			Philippines		
		Cases (n = 142)	Controls (n = 75)	p-Value	Cases (n = 216)	Controls (n = 279)	p-Value	Cases (n = 238)	Controls (n = 180)	p-Value
Economic characteristics	Consumption: PCE, US\$	24 (35)	30 (35)	—	18 (20)	25 (61)	—	23 (19)	30 (28)	—
	Consumption: Log PCE US\$ ^a	2.8 (0.8)	3.0 (0.8)	0.07	2.7 (0.6)	2.8 (0.7)	0.009	2.9 (0.6)	3.2 (0.7)	0.001
	Assets: PCA score ^a	-0.6 (2.0)	0.3 (2.6)	0.008	-0.4 (2.7)	0.2 (2.6)	0.01	-0.3 (2.5)	0.2 (2.6)	0.06
Household characteristics	Household rank ^b	3 (2-5)	4.5 (3-5)	<0.0001	4 (2-5)	5 (3-6)	0.002	4 (3-5)	5 (3-5)	0.11
	Household size ^b	3 (2-5)	4 (2-6)	0.40	5 (4-7)	5 (4-7)	0.64	4 (2-5)	4 (2-5)	0.88
	Number of dependents ^b	1.5 (0-4)	2 (0-4)	0.33	3 (2-4)	3 (2-4)	0.94	2 (2-3)	2 (2-3)	0.10
	Number of independents ^b	2 (1-2)	2 (1-2)	0.52	2 (2-3)	2 (2-3)	0.70	2 (0-3)	1 (0-2)	0.05
	Dependency ratio ^a	1.6 (2.0)	2.1 (2.5)	0.22	1.4 (0.9)	1.4 (0.8)	0.85	1.3 (0.9)	1.7 (1.4)	0.003

Data are presented as mean (SD) or median (interquartile range).

^ap-Value from t-test.

^bp-Value from Mann-Whitney test.

doi:10.1371/journal.pmed.0050244.t002

Category	Subcategory	Kenya				Bangladesh				Philippi
		Cases (n = 142)	Controls (n = 75)	OR (95% CI) Adjusted for Age, Sex, and Location	p-Value	Cases (n = 216)	Controls (n = 279)	OR (95% CI) Adjusted for Age, Sex, and Location	p-Value	Cases (n = 23)
Age (y)^a	50–59	3 (2%)	3 (4%)	Baseline	0.007	20 (9%)	38 (14%)	Baseline	<0.001	21 (9%)
	60–69	17 (12%)	17 (23%)	0.9 (0.2–5.1)	—	52 (24%)	101 (36%)	1.0 (0.5–1.9)	—	57 (24%)
	70–74	26 (18%)	20 (27%)	1.1 (0.2–6.4)	—	48 (22%)	71 (25%)	1.4 (0.7–2.7)	—	47 (20%)
	75–79	22 (15%)	15 (20%)	1.3 (0.2–7.4)	—	44 (20%)	45 (16%)	2.0 (1.0–3.9)	—	51 (21%)
	≥80	74 (52%)	20 (27%)	3.3 (0.6–18.0)	—	52 (24%)	24 (9%)	4.6 (2.2–9.8)	—	62 (26%)
Sex^b	Male	59 (42%)	32 (43%)	Baseline	0.57	88 (41%)	124 (44%)	Baseline	0.08	84 (35%)
	Female	83 (58%)	43 (57%)	1.2 (0.7–2.2)	—	128 (59%)	155 (56%)	1.4 (1.0–2.1)	—	154 (65%)
Location^c	Rural	120 (85%)	59 (79%)	Baseline	0.27	209 (97%)	275 (99%)	Baseline	0.92	194 (82%)
	Urban	22 (15%)	16 (21%)	0.7 (0.3–1.4)	—	7 (3%)	4 (1%)	1.1 (0.3–4.0)	—	44 (18%)
Marital status	Married	59 (42%)	42 (57%)	0.6 (0.3–1.1)	0.11	94 (44%)	165 (59%)	0.6 (0.4–1.0)	0.03	129 (56%)
	Unmarried	81 (58%)	32 (43%)	Baseline	—	121 (56%)	114 (41%)	Baseline	—	103 (44%)
Literacy	Reads well	13 (9%)	18 (24%)	Baseline	<0.001	3 (1%)	51 (18%)	Baseline	<0.001	125 (53%)
	Reads a little	23 (16%)	21 (28%)	1.6 (0.6–4.6)	—	15 (7%)	32 (11%)	6.4 (1.6–24.4)	—	69 (29%)
	Not literate	105 (74%)	36 (48%)	5.8 (2.1–16.1)	—	198 (92%)	196 (70%)	20.2 (6.0–68.7)	—	43 (18%)
Education	≥1 y	35 (25%)	32 (44%)	Baseline	0.007	35 (16%)	100 (36%)	Baseline	<0.001	211 (89%)
	None	104 (75%)	41 (56%)	2.7 (1.3–5.7)	—	181 (84%)	179 (64%)	3.3 (2.0–5.6)	—	26 (11%)
Job other than field	Yes	1 (1%)	6 (8%)	Baseline	0.02	18 (8%)	50 (18%)	Baseline	0.05	14 (6%)
	No	140 (99%)	69 (92%)	13.3 (1.5–120)	—	198 (92%)	229 (82%)	1.9 (1.0–3.4)	—	222 (94%)
Self-rated health	≤40	45 (32%)	15 (20%)	2.6 (1.1–6.2)	0.10	106 (49%)	65 (23%)	3.3 (2.1–5.3)	<0.001	72 (30%)
	41–50	53 (37%)	22 (29%)	2.3 (1.0–5.0)	—	30 (14%)	58 (21%)	1.0 (0.6–1.8)	—	74 (31%)
	51–60	21 (15%)	13 (17%)	1.4 (0.6–3.6)	—	26 (12%)	36 (13%)	1.5 (0.8–2.8)	—	48 (20%)
	>60	23 (16%)	25 (33%)	Baseline	—	54 (25%)	120 (43%)	Baseline	—	44 (18%)

^aAdjusted only for sex and location.

^bAdjusted only for age and location.

^cAdjusted only for age and sex.

doi:10.1371/journal.pmed.0050244.t001

The Long-Term Effects of a Peer-Led Sex Education Programme (RIPPLE): A Cluster Randomised Trial in Schools in England

Judith Stephenson^{1*}, Vicki Strange², Elizabeth Allen¹, Andrew Copas¹, Anne Johnson¹, Chris Bonell³, Abdel Babiker⁴, Ann Oakley², the RIPPLE Study Team

PLoS Medicine 2008 Dec

Why Was This Study Done?

- **Although the annual under-18 pregnancy rate in England is falling, it is still very high, and it is extremely unlikely that the main goal of the Teenage Pregnancy Strategy will be achieved. Experts are, therefore, looking for better ways to reduce both teenage pregnancy rates and the high rates of sexual transmitted diseases among teenagers. Many believe that peer-led SRE—the teaching (sharing) of sexual health information, values, and behaviours by people of a similar age or status group—might be a good approach to try. Peers, they suggest, might convey information about sexual health and relationships better than teachers. However, little is known about the long-term effectiveness of peer-led SRE. In this randomized cluster trial, the researchers compare the effects of a peer-led SRE program and teacher-led sex education given to 13- to 14-y-old pupils on abortion and live birth numbers among young women up to age 20 y. In a cluster randomized trial, participants are randomly assigned to the interventions being compared in “clusters”; in this trial, each “cluster” is a school.**

What Did the Researchers Do and Find?

- Twenty-seven schools in England (about 9,000 13- to 14-y-old pupils) participated in the RIPPLE (Randomized Intervention of PuPil-Led sex Education) trial. Each school was randomly assigned to peer-led SRE (the intervention arm) or to existing teacher-led SRE (the control arm). For peer-led SRE, trained 16- to 17-y-old peer educators gave three 1-h SRE sessions to the younger pupils in their schools. These sessions included practice with condoms, role play to improve sexual negotiating skills, and exercises to improve knowledge about sexual health. The researchers then used routine data on abortions and live births to find out how many female study participants had had an unintended pregnancy before the age of 20 y. One in 20 girls in both study arms had had one or more abortions. Slightly more girls in the control arm than in the intervention arm had had live births, but the difference was small and might have occurred by chance. However, significantly more girls in the intervention arm (11.2%) self-reported a pregnancy by age 18 than in the control arm (7.2%). There were no differences between the two arms for girls or boys in any other aspect of sexual health, including sexually transmitted diseases

Outcome Category	Outcome Detail	Control % (n)		Intervention % (n)		Unadjusted OR, Intervention Versus Control (95% CI)	
		Unweighted	Weighted	Unweighted	Weighted	Unweighted	Weighted
First sex outcomes^b % (n)	Used condom	77.78 (581)	N/A	76.54 (757)	N/A	0.92 (0.71,1.20)	N/A
	Used any contraception	84.47 (631)	N/A	86.35 (854)	N/A	1.16 (0.93,1.45)	N/A
	No regret	70.52 (488)	N/A	72.81 (680)	N/A	1.13 (0.93,1.37)	N/A
	Exerted no pressure on partner	98.88 (704)	N/A	98.94 (929)	N/A	1.06 (0.39,2.85)	N/A
	Felt under no pressure from partner	87.08 (620)	N/A	85.62 (804)	N/A	0.87 (0.69,1.09)	N/A
Other outcomes^c % (n)	Had sex since first sex	68.00 (627)	68.77	69.18 (916)	70.19	1.07 (0.87,1.30)	1.07 (0.82,1.39)
	Used condom at last sex	51.75 (325)	52.88	52.39 (483)	50.04	1.03 (0.86,1.24)	0.89 (0.71,1.11)
	Used any contraception at last sex	90.30 (577)	90.89	93.57 (873)	93.19	1.57 (1.08,2.27)	1.37 (0.91,2.05)
	Ever had a pregnancy	9.96 (93)	11.22	7.65 (103)	7.17	0.74 (0.48,1.16)	0.61 (0.35,1.06)
	Ever had unwanted pregnancy	7.56 (71)	8.55	6.71 (91)	6.09	0.88 (0.56,1.38)	0.69 (0.44,1.08)
	Ever had an abortion	5.11 (48)	5.80	3.91(53)	3.60	0.78 (0.45,1.34)	0.61 (0.34,1.09)
	Ever been to a clinic for advice/information about sex	44.37 (422)	44.07	45.12 (610)	44.09	1.02 (0.85,1.23)	1.00 (0.81,1.23)
	Ever been told by a doctor or nurse that you have an STD	4.36 (33)	4.56	3.26 (35)	3.59	0.75 (0.42,1.31)	0.78 (0.36,1.70)
	Ability to access sexual health services	75.7 (698)	74.64	73.85 (980)	71.97	0.90 (0.62,1.28)	0.85 (0.61,1.18)
	Knowledge of emergency contraception	79.33 (756)	78.19	79.03 (1089)	77.67	0.93 (0.66,1.31)	0.95 (0.67,1.34)
Mean (SD)	Enjoy time with current partner ^d	4.75 (0.48)	4.75 (0.59)	4.78 (0.44)	4.78 (0.67)	1.16 (0.86,1.57)	1.16 (0.75,1.77)
	Communication with partner ^e	4.47 (0.69)	4.49 (0.72)	4.47 (0.71)	4.47 (0.83)	-0.007 (-0.086,0.072)	-0.015 (-0.101,0.071)

^a“First sex outcomes” are adjusted for housing tenure, dislike of school, and age at first sex; “other outcomes” are adjusted for housing tenure and dislike of school.

^bFirst sex outcomes from all follow up questionnaires excluding where first sex occurred after age 19 or before baseline.

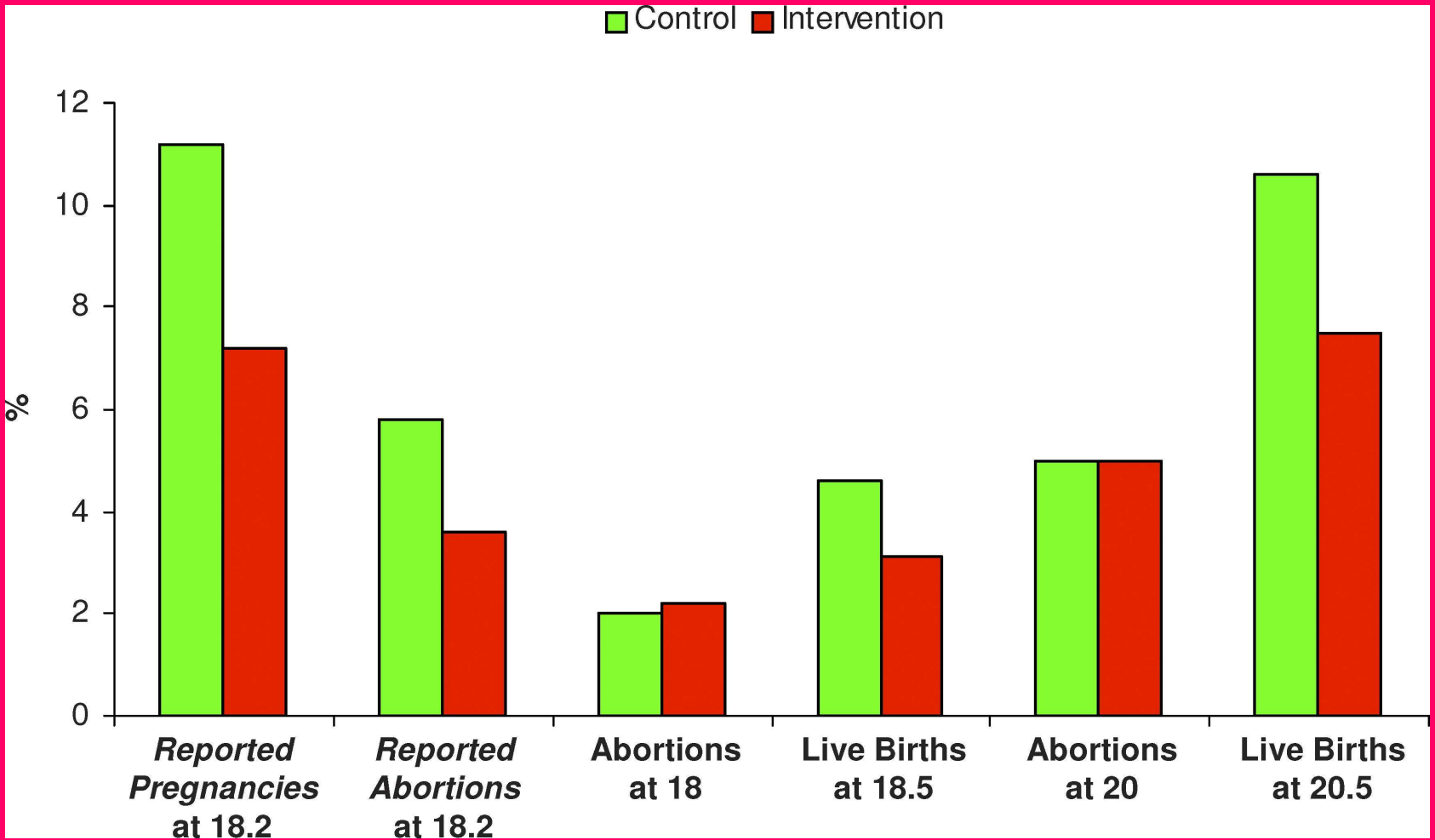
^cOutcomes from third follow up only (excluding follow up via GP).

^dOR based on assumption of proportional odds.

^eMeasure of effect is the difference in means, intervention minus control.

SD, standard deviation; N/A, not applicable.

doi:10.1371/journal.pmed.0050224.t002



A többszörös elemzésre szolgáló biometriai módszerek

- **Olyan eljárás szükséges ehhez, amely matematikai módszerekkel egy-egy ilyen faktor esetében az adatokat "kiegyenlíti", adjusztálja. Tehát megkérdezi, hogy az IL-6 szint akkor is összefüggést mutatna-e az idősebb nők rövidtávú mortalitásával, ha (1. példa) a különböző IL-6 szérumszintû egyének évi jövedelme, dohányzási szokásai, BMI-je, CHD, és diabetes morbiditása, és atherosclerosis súlyossági indexe azonos volna egymással. Erre a célra szolgál a többszörös regresszió módszere.**

KÉT VÁLTOZÓ KÖZÖTTI KAPCSOLAT MÉRÉSI MÓDJAI: A KORRELÁCIÓ ÉS A REGRESSZIÓ

- **Az alapvető kérdés: van-e kapcsolat két, ugyanabban az egyénben, állatban, kísérleti mintában, stb. mért különböző változó között?**
- **Ha csak arra vagyunk kíváncsiak, hogy ilyen kapcsolat fennáll-e, akkor korrelációt számítunk, ha arra is, hogy ha fennáll ilyen kapcsolat, akkor az egyik változó értékeiből hogyan lehet előre jelezni a másik változó értékeit, akkor regressziós, általában lineáris regressziós számítást végzünk. A korreláció és a regresszió között sok a hasonlóság, ha a korreláció mérőszáma az un. korrelációs koefficiens szignifikáns, akkor mindig szignifikáns lesz a lineáris regresszió is.**
- **A leggyakrabban használt és az orvosi irodalomban igen gyakran megtalálható eljárások.**

A determináltsági koefficiens (r^2)

- Az r^2 érték azt fejezi ki, hogy az egyik változó változásai várhatóan milyen mértékben járnak a másik változó változásaival, vagyis mennyire lehet az egyikből a másikat előre jelezni. Ha az $r=0,50$, az $r^2=0,25$, akkor 25%-ban lehet előre jelezni az egyik változóból a másikat, és fordítva (a korrelációnál a két változó felcserélhető).

Kimenetel (függő változó)	Példa a kimenetelre	A használandó többszörös analitikai módszer
Folyamatos	Vérnyomás, testsúly, hőmérséklet	Többszörös lineáris regresszió
Dichotóm (igen-nem)	Halál, rák, felvétel intenzív osztályra	Többszörös logisztikus regresszió
Az igen eseményig eltelt idő	A halálig, a rák dg-ig eltelt idő	Cox regresszió (propotional hazard analízis)

A többszörös modellek feltételezései (assumptions)

	TÖBBSZÖRÖS LINEÁRIS	TÖBBSZÖRÖS LOGISZTIKUS	PROPORCIONÁLIS HAZARD ANALÍZIS
MIT MODELLEZÜNK?	A függő változó átlaga	A függő változó egyik értéke bekövetkezése esélyének (odds) természetes logaritmusa (logit)	A relatív kockázat (hazard) logaritmusa
A FOLYAMATOS FÜGGETLEN VÁLTOZÓK VISZONYA A FÜGGŐHÖZ (KIMENETELHEZ)	A függő változó átlaga lineárisan változhat több független változóval is	A függő változó logitja lineárisan változhat több független változóval is	A relatív hazard logaritmusa lineárisan változhat több független változóval is
A SKALARIS FÜGGETLEN VÁLTOZÓK VISZONYA A FÜGGŐHÖZ (KIMENETELHEZ)	A függő változó átlaga lineárisan változhat több független változó egységnyi változásával is	A függő változó logitja lineárisan változhat több független változó egységnyi változásával is	A relatív hazard logaritmusa lineárisan változhat több független változó egységnyi változásával is
A FÜGGŐ VÁLTOZÓ ELOSZLÁSA	Normális	Binomiális	Nincs meghatározva