



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Εκτίμηση λειτουργικότητας ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα  
με το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας HAQ  
(Health Assessment Questionnaire)**

Γεωργία Μπαρούτα  
Ιατρός  
Ειδικός Ρευματολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Χριστίνα Κατσιάρη, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήμα Ιατρικής ΠΘ, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Λάζαρος Σακκάς, Καθηγητής Τμήμα Ιατρικής ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Δημήτριος Μπόγδανος, Επίκουρος Καθηγητής Τμήμα Ιατρικής ΠΘ, Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής

**Λάρισα, 2015**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**Evaluation of Functional Ability using the Health Assessment  
Questionnaire (HAQ) in patients with Rheumatoid Arthritis**

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>Σελ</b>
<b>Ευχαριστίες</b>	3
<b>Περίληψη</b>	4
<b>Abstract</b>	5
<b>Εισαγωγή</b>	6
<b>Γενικό μέρος</b>	8
<b>1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</b>	8
1.1 Ιστορικά στοιχεία	8
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	8
1.3 Παράγοντες κινδύνου και πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες	9
1.4 Βασική παθογένεια	14
1.5 Κλινική εικόνα	15
1.6 Διάγνωση	17
1.7 Πορεία της νόσου και Πρόγνωση	20
1.8 Συννοσηρότητες και Θνησιμότητα	21
1.9 Εκτίμηση της νόσου	22
1.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση	23
<b>2. Επιπτώσεις Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας</b>	24
2.1 Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής	24
2.2 Επιπτώσεις στο κόστος υγείας	25
<b>3. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής στο χώρο της υγείας</b>	27
<b>4.Αξιολόγηση λειτουργικής ικανότητας στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα – Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας HAQ</b>	28
<b>Ειδικό μέρος</b>	30
<b>1. Σκοπός</b>	30
<b>2. Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος</b>	30
<b>3. Αποτελέσματα</b>	36
<b>4. Συζήτηση</b>	54
Βιβλιογραφικές Αναφορές	60
Παράρτημα1. Το ερωτηματολόγιο HAQ.φύλλο1-φύλλο2	69-70
Παράρτημα 2. Πίνακας. Αναλυτικά οι απαντήσεις στις επιμέρους ερωτήσεις του HAQ	71

## Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» .

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παθολογίας- Ρευματολογίας και μέλος της τριμελούς επιτροπής , κ. Λάζαρο Σακκά για την εμπιστοσύνη και την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα .

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Επιβλέπουσα Καθηγήτρια, κα Χριστίνα Κατσιάρη, για την καθοδήγηση , τη συμπαράσταση και την πολύτιμη βοήθειά της στην αποπεράτωση της μελέτης. Ευχαριστώ ακόμα τον Επίκουρο Καθηγητή και μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Δημήτριο Μπόγδανο για τις γενικότερες παρατηρήσεις και συμβουλές του.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Επιμελητή Β΄ της Πανεπιστημιακής Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κ. Ιωάννη Αλεξίου για τη συμβολή του στην ερευνητική διαδικασία καθώς και τους ρευματολογικούς ασθενείς που με ενδιαφέρον ανταποκρίθηκαν και συμμετείχαν στην έρευνα.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για το διδακτικό έργο και τις πολύτιμες γνώσεις που προσέφεραν τα δύο χρόνια κατά τη διάρκεια των μαθημάτων και ιδιαίτερα την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του τμήματος Ιατρικής και υπεύθυνη Μεταπτυχιακών Εργασιών του προγράμματος κα Χρύσα Χατζόγλου.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, το μεγαλύτερο στήριγμά μου, για την απεριόριστη υπομονή και τη συνεχή συμπαράσταση που έδειξαν τόσο κατά τη διάρκεια του προγράμματος όσο και κατά την εκπόνηση και συγγραφή της εργασίας.

Γεωργία Μπαρούτα  
Ιατρός  
Ειδικός Ρευματολόγος

## Περίληψη

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει τις αρθρώσεις προκαλώντας πόνο και προοδευτική αρθρική καταστροφή με δυνητικές επιπτώσεις στην κινητικότητα του ατόμου.

Σκοπός μελέτης: Η εκτίμηση του βαθμού έκπτωσης της λειτουργικότητας ασθενών με ΡΑ σε καθημερινές δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης και η εξέταση της επίδρασης συγκεκριμένων παραγόντων που σχετίζονται με την πάθηση.

Πληθυσμός: Μελετήθηκαν 173 διαδοχικοί ασθενείς του ρευματολογικού εξωτερικού ιατρείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με τα εξής χαρακτηριστικά: 90% από την περιφέρεια Θεσσαλίας, 73% γυναίκες, μέση ηλικία 60 έτη, μέση διάρκεια νόσου 10,7 έτη, 65% θετικός ρευματοειδής παράγοντας (RF), 63% θετικά αυτοαντισώματα έναντι κυκλικών κίτρουλιωμένων πεπτιδίων (anti-CCP), μέτρια μέση ενεργότητα νόσου, 82% πάνω από μία συννοσηρότητα, 42% εξωαρθρικές εκδηλώσεις, ενεργό κάπνισμα 13%.

Μέθοδοι: Χρήση του επικυρωμένου ερωτηματολογίου εκτίμησης υγείας - δείκτη ανικανότητας HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων της ΡΑ : διάρκεια νόσου, εξωαρθρικές εκδηλώσεις, δείκτης ενεργότητας νόσου, παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων. Συνεκτιμήθηκε ο αριθμός συννοσηροτήτων και η καπνιστική συνήθεια. Ακολούθησε περιγραφική και επαγωγική στατιστική ανάλυση, σύγκριση υποομάδων με Fisher's exact test και t-test, συσχετίσεις ποσοτικών μεταβλητών με δοκιμασία Pearson, μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση.

Αποτελέσματα: Το 50% των ασθενών είχε σοβαρή έκπτωση που ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε γυναίκες ( $p=0,023$ ), σε ασθενείς με εξωαρθρικές εκδηλώσεις ( $p=0,006$ ), θετικό RF ( $p=0,006$ ), θετικά anti-CCP ( $p=0,008$ ). Η αύξηση της διάρκειας, της ενεργότητας της νόσου και του αριθμού συννοσηροτήτων συσχετίστηκε γραμμικά με την αύξηση HAQ ( $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,002$  αντίστοιχα). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το HAQ είχε η ενεργότητα νόσου ( $p=0,000$ ) και ο αριθμός συννοσηροτήτων ( $p=0,002$ ).

Συμπεράσματα: Στην περιφέρεια Θεσσαλίας οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν 50% μέτρια έως πολύ σοβαρή ανικανότητα, κυρίως δε οι γυναίκες, οι οροθετικοί και όσοι έχουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Η ανικανότητα αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της ενεργότητας της νόσου και του αριθμού των συννοσηροτήτων.

Λέξεις-κλειδιά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ανικανότητα, HAQ, ενεργότητα νόσου, συννοσηρότητες

## Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disorder that affects joints causing pain and progressive joint destruction with potential detrimental effects on mobility.

Objective: To assess the degree of functional capacity in patients with RA in daily self-care activities and to evaluate the effect of disease-specific factors.

Methods: We studied 173 consecutive RA patients at the outpatient rheumatology department of Larissa University Hospital in Central Greece: 73% were women, mean age was 60 years, mean disease duration 10.7 years, 65% were rheumatoid factor (RF) positive, 63% anti-cyclic citrullinated peptides antibodies (anti-CCP) positive, mean disease activity was moderate, 82% had more than one comorbidities, 42% had extra-articular manifestations and 13% were smoking..

Functional Assessment was performed with the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) which was examined in relation to clinical and laboratory parameters of RA: disease activity, autoantibodies, disease duration, extra-articular manifestations, number of co-morbidities and smoking habits. Descriptive and inferential statistics analysis, comparing subgroups with Fisher's exact test and t-test, quantitative variables correlations with test Pearson, univariate and multi-variate analysis were performed.

Results: Severe disability was found in 50% of patients, which was more prominent among women ( $p=0.023$ ), patients with extra-articular manifestations ( $p=0.006$ ), positive RF ( $p=0.006$ ) and positive anti-CCP ( $p=0.008$ ). HAQ displayed positive linear correlations with disease duration, disease activity and number of comorbidities ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.002$  respectively). In multivariate analysis, significant correlation was found with disease activity ( $p = 0.000$ ) and number of comorbidities ( $p = 0.002$ ).

Conclusions: Rheumatoid arthritis causes 50% moderate to very severe disability in Central Greece. Disability is greater in women, seropositive patients and in severe disease. Disease activity and the number of co-morbidities were found to be independent risk factors of disability.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, disability, HAQ, disease activity, comorbidities

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ρευματικές παθήσεις, γνωστές και ως μυοσκελετικές παθήσεις, είναι οι μη τραυματικές και μη χειρουργικές παθήσεις του συνδετικού ιστού. Υπάρχουν πάνω από 200 ρευματικές παθήσεις που τυπικά επηρεάζουν τις αρθρώσεις, τους τένοντες, τους συνδέσμους, τα οστά και τους μύες. Ορισμένες από αυτές, οι λεγόμενες αυτοάνοσες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, προσβάλλουν και άλλα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού όπως τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, τα μάτια, τον εγκέφαλο κ.ά [1].

Εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από ρευματικά νοσήματα ενώ στην Ευρώπη αποτελούν τη 2<sup>η</sup> πιο κοινή αιτία ιατρικών επισκέψεων [2]. Στην Ευρώπη το 1/3 του πληθυσμού, δηλαδή 120 εκατομμύρια, θα προσβληθούν από κάποιο ρευματικό νόσημα σε κάποια στιγμή της ζωής τους και 1 στους 5 θα λάβει μακροχρόνια θεραπεία. Αποτελούν την πιο κοινή αιτία σοβαρού μακροχρόνιου πόνου και φυσικής ανικανότητας με επιπτώσεις στη ψυχική και πνευματική υγεία [3]. Τα ρευματικά νοσήματα αντιπροσωπεύουν το 25% του συνολικού κόστους υγείας στην Ευρώπη. Είναι η συνηθέστερη αιτία μακρόχρονης απουσίας από την εργασία [3]. Μέχρι και 60% των ατόμων με αναπηρική συνταξιοδότηση ή μακρόχρονη αναρρωτική άδεια δηλώνουν ως αίτιο ρευματικό νόσημα. Πρόσφατα στοιχεία οδηγούν σε εκτιμώμενες απώλειες πάνω από 2% του ΑΕΠ κάθε χρόνο [2]. Η επιβάρυνση των ρευματικών νοσημάτων στα άτομα και την κοινωνία αναμένεται να αυξηθεί δραματικά την επόμενη δεκαετία λόγω των αλλαγών στον τρόπο ζωής και του αυξανόμενου πληθυσμού που γηράσκει [3].

Στη χώρα μας από έρευνα του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογίας βρέθηκε πως η συχνότητα των ρευματικών παθήσεων στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων φθάνει σχεδόν το 27%. Η ίδια έρευνα έδειξε ότι οι ρευματικές παθήσεις είναι το πρώτο αίτιο τεσσάρων δεικτών νοσηρότητας στους ενήλικες: αποτελούν το 40% όλων των χρόνιων προβλημάτων υγείας, το 47% μακροχρόνιας λειτουργικής ανικανότητας, το 26% βραχυχρόνιου περιορισμού δραστηριοτήτων και το 20% όλων των ιατρικών επισκέψεων [4].

Στις ρευματικές παθήσεις ανήκουν οι διάφορες μορφές Αρθρίτιδας (Α) οι παθήσεις δηλαδή που προσβάλλουν κυρίως τις αρθρώσεις. Η Α γενικά προκαλεί πόνο, δυσκαμψία και πρήξιμο μέσα ή γύρω από την άρθρωση.

Η Α αποτελεί σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας. Στις ΗΠΑ 1 στα 5 άτομα πάσχουν από Α και είναι η πιο κοινή αιτία ανικανότητας στους ενήλικες ασθενείς [5]. Λειτουργικοί περιορισμοί σε συνηθισμένες δραστηριότητες είναι συνήθεις στα άτομα με Α. Περίπου 40% αναφέρουν ότι «είναι πολύ δύσκολο» ή «δεν μπορούν να κάνουν» τουλάχιστον 1 από 9 σημαντικές καθημερινές δραστηριότητες. Ο περιορισμός αυτός επηρεάζει την ικανότητα τους να εργαστούν, να λειτουργήσουν στην κοινότητα ή να φροντίσουν την οικογένειά τους. Προβλέπεται πως μέχρι το έτος

2030, 25% των ενηλίκων στις ΗΠΑ θα έχουν Α και ένα 37% εξ'αυτών (περίπου 25εκατομύρια) θα έχουν περιορισμό δραστηριοτήτων. Περίπου οι μισοί ενήλικες με Α έχουν τουλάχιστον άλλη μία πάθηση . Επιπλέον πάνω από τους μισούς ενήλικες με καρδιακή νόσο ή διαβήτη και πάνω από το 1/3 με υπέρταση ή παχυσαρκία έχουν επίσης Α [5].

Μία από τις πιο συχνές αρθρίτιδες που συναντάμε στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ποιοι παράγοντες τον επηρεάζουν.



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια φλεγμονώδης συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που προσβάλλει τις αρθρώσεις αλλά συχνά και άλλα όργανα. Αποτελεί το συχνότερο φλεγμονώδες ρευματικό νόσημα. Οι ασθενείς υποφέρουν από χρόνιο αρθρικό πόνο, ανικανότητα και αυξημένη θνησιμότητα. Οι αρθρώσεις που προσβάλλονται είναι συνήθως πολλές και συμμετρικές με κύρια εντόπιση τις άκρες χείρες και άκρους πόδες. Αν δεν ελεγχθεί με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή η ΡΑ οδηγεί σταδιακά με την πάροδο των χρόνων σε καταστροφή και μόνιμη παραμόρφωση των αρθρώσεων λόγω διάβρωσης του χόνδρου και του οστού. Αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της κινητικότητας της άρθρωσης, η μη αναστρέψιμη λειτουργική ανικανότητα, η έκπτωση της παραγωγικότητας και της ποιότητας ζωής. Η νόσος απαιτεί μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση και κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας, την πρόληψη των παραμορφώσεων και τη διατήρηση της λειτουργικότητας των ασθενών [1].

#### 1.1.Ιστορικά στοιχεία

Τυπικές διαβρώσεις και αλλοιώσεις ΡΑ έχουν βρεθεί σε σκελετούς ιθαγενών ινδιάνων στο Τενεσσί, την Αλαμπάμα και την Κεντρική Αμερική που χρονολογούνται χιλιάδες χρόνια πριν. Αντίθετα σε αρχαίους σκελετούς από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αφρική δεν προκύπτουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ΡΑ ενώ υπάρχουν ευδιάκριτα στοιχεία άλλων ρευματικών παθήσεων όπως η Οστεοαρθρίτιδα, η Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα και η Ουρική Αρθρίτιδα [6].

Η πρώτη περιγραφή ασθενών με ΡΑ στην Ευρώπη αναφέρεται στη διατριβή του Γάλλου Landré-Beauvais το 1800 [7]. Η πάθηση πιθανώς να μετανάστευσε από την Αμερική προς την Ευρώπη με την ανάπτυξη του εμπορίου και των εξερευνήσεων. Το κάπνισμα εισήχθη στην Ευρώπη την ίδια περίοδο και ίσως συνέβαλε στην ανάπτυξη της νόσου ως περιβαλλοντικός παράγοντας [6].

#### 1.2.Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ΡΑ έχει παγκόσμια κατανομή και επηρεάζει όλες τις φυλετικές ομάδες. Η μέση ετήσια επίπτωση της ΡΑ κυμαίνεται από 16.5 (Νότιες Ευρωπαϊκές χώρες) μέχρι 38 ανά 100.000 κατοίκους (Βόρειες Αμερικανικές χώρες) [8]. Αυξάνει με την ηλικία μέχρι τα 75 έτη και είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες με εξαίρεση τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες [9]. Η επίπτωση της ΡΑ αν και παρουσίασε μείωση τις προηγούμενες δεκαετίες (1955 με 1994) φαίνεται να αυξάνεται τα τελευταία έτη. Στις ΗΠΑ από το 1995 έως το 2007, 41 ανά 100.000 άτομα διαγιγνώσκονταν με ΡΑ κάθε χρόνο. Η επίπτωση στις γυναίκες αυξάνονταν κατά 2.5 % ετησίως ενώ μειώνονταν ελαφρώς (0.5 %) στους άνδρες [10]. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 0.5 και 1% από μελέτες στην Ευρώπη, Β.

Αμερική, Ασία και Ν.Αφρική. Χαμηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στην αγροτική Αφρική (0.1%) και στην Κίνα (0.3%) ενώ υψηλότερος (5%) σε συγκεκριμένες φυλές Ινδιάνων της Β.Αμερικής (Pima,Chippewa) [8]. Στην Αμερική το 2005 εκτιμώνταν πως 1.5 εκατομμύριο ενήλικες άνω των 18 ετών είχαν ΡΑ [11,12] .

Η πάθηση είναι 2-3 φορές συχνότερη στις γυναίκες. Ο επιπολασμός στις γυναίκες άνω των 65 ετών φθάνει το 5%. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και σε παιδιά, με την κορύφωση της εμφάνισης μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής [12,14]. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της νόσου από έρευνα σε αστικές, ημιαστικές και αγροτικές περιοχές της Βόρειας, Κεντρικής και Νότιας Ελλάδας βρέθηκε 0.67% και η συχνότητα ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες [15]. Παρόμοιο ήταν το αποτέλεσμα από πρόσφατη έρευνα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στην περιφέρεια της Μαγνησίας στην Κεντρική Ελλάδα όπου ο επιπολασμός της ΡΑ βρέθηκε 0.57 % και ήταν 2,3 φορές πιο συχνή στις γυναίκες [16]. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ στους ενήλικες είναι 3.6% (1 στις 28) για τις γυναίκες και 1.7% (1 στους 59) για τους άνδρες [17].

### **1.3 Παράγοντες κινδύνου και πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες**

Τα αίτια που προκαλούν τη ΡΑ παραμένουν άγνωστα. Πιστεύεται πως είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

#### **Παράγοντες σχετιζόμενοι με το φύλο**

Ο τρόπος που το φύλο επηρεάζει την επιδεκτικότητα στη ΡΑ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι γυναίκες έχουν από δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ΡΑ σε σχέση με τους άνδρες. Η επίδραση γυναικείων ορμονικών παραγόντων στο ανοσολογικό σύστημα θα μπορούσε να εξηγήσει την επιρροή του φύλου. Έχει βρεθεί πως η οιστραδιόλη μειώνει την απόπτωση Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη αυτοαντιδραστικών κλώνων. Η χορήγηση οιστρογόνων σε ζωικά μοντέλα της νόσου μπορεί να διεγείρει ή να καταστείλει την ανοσιακή απάντηση από τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ανάλογα με το χρόνο και τη δόση χορήγησης [18]. Επίσης υποδοχείς οιστρογόνων βρίσκονται σε κύτταρα του υμένα της άρθρωσης και η διέγερσή τους αυξάνει την παραγωγή ειδικών ενζύμων και φλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγώντας σε οστική βλάβη [6]. Συνολικά, αν και οι ακριβείς μοριακές επιδράσεις των οιστρογόνων παραμένουν υπό μελέτη φαίνεται πως το ορμονικό περιβάλλον μπορεί να επιδρά σημαντικά σε κύτταρα που συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ [20].

Άλλοι αναπαραγωγικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην αιτιολογία της ΡΑ καθώς έχει παρατηρηθεί πως ο κίνδυνος αυξάνεται σε άτοκες γυναίκες ενώ μπορεί να μειωθεί με τον παρατεταμένο θηλασμό ( $\geq$  ένα έτος) [6,20]. Επιπλέον κατά την κύηση σε ποσοστό 75 % των ασθενών παρατηρείται παροδική ύφεση της νόσου που ακολουθείται από έξαρση βδομάδες μετά τον τοκετό [18]. Σε άνδρες με ΡΑ έχουν βρεθεί χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα ανδρογόνων

(τεστοστερόνης και δευδροεπιανδροστερόνης ) και υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης αλλά δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτό σχετίζεται αιτιολογικά με τη PA ή είναι αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής [21,22].

### **Γενετικοί παράγοντες**

Γενετικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου. Ο κίνδυνος εμφάνισης PA σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με PA είναι 1.5 φορές υψηλότερος από το γενικό πληθυσμό. Από μελέτες σε διδύμους το ποσοστό αντιστοιχίας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε μονοζυγωτικούς συγκριτικά με διζυγωτικούς ( 12-15% έναντι 3.5% αντίστοιχα). Αυτό υποδεικνύει πως τόσο γενετικοί όσο και κοινói περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην εκδήλωση PA . Εκτιμάται πως ο γενετικός παράγοντας συμβάλλει από 50 έως 65% στον κίνδυνο ανάπτυξης PA [18].

Η ισχυρότερη σύνδεση της PA με γενετικό παράγοντα είναι με συγκεκριμένα αλληλία του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC) ή αλλιώς συστήματος HLA (Human Leukocyte Antigen) των αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων. Η νόσος σχετίζεται με συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή των HLA-DR β- αλυσών που ονομάστηκε «κοινός επίτοπος». Άτομα με αυτή την αλληλουχία αμινοξέων (λευκίνη-γλουταμίνη-λυσίνη-αργινίνη-αλανίνη στις θέσεις 67, 70, 71, 72, και 74) παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση και επιπολασμό PA από άτομα που δεν τη φέρουν [23]. Η αλληλουχία αυτή βρίσκεται στις DR4, DR14 και κάποιες DR1β-αλυσούς. Γενετική συσχέτιση έχει φανεί σε πληθυσμούς Βόρειο-Δυτικής Ευρώπης, Ισπανίας, Ισραήλ, Ινδίας και Κορέας και δεν ισχύει γενικά για όλους τους πληθυσμούς. Πολλοί υγιείς άνθρωποι φέρουν τον κοινό επίτοπο αλλά δεν εκδηλώνουν PA [6]. Στον ελληνικό πληθυσμό δεν έχει φανεί ισχυρή συσχέτιση [24].

Επιπλέον διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων έχουν συσχετιστεί με τη PA (γονίδιο της φωσφατάσης πρωτεΐνης τυροσίνης N22 -PTPN22, προαγωγός TNF-α, αλληλίο της γονιδιακής θέσης PTPRC γνωστής ως CD45 [6,25].

### **Ρόλος της αυτοανοσίας**

Αυτοανοσία είναι η διαδικασία με την οποία το επίκτητο ανοσιακό σύστημα αναγνωρίζει ως ξένα δικά του αντιγόνα (αυτοαντιγόνα) και παράγει αυτοαντισώματα με αποτέλεσμα ιστική βλάβη ή λειτουργική ανεπάρκεια. Παραδείγματα αυτοάνοσων νόσων είναι η νόσος Graves του θυρεοειδούς αδένος, η μυασθένεια Gravis, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ινσουλινο-εξαρτώμενος), ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) κ.ά. [26].

Οι ρευματοειδείς παράγοντες (Rheumatoid Factors-RFs) είναι αυτοαντισώματα (κυρίως IgM, σπανιότερα IgG και IgA) έναντι του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG που ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με PA συχνά (75-80%) [26]. Η έγχυση RF σε άρθρωση προσβεβλημένη με PA οδηγεί σε αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση [27]. B- λεμφοκύτταρα απομονωμένα από αρθρικό υμένα ασθενών με PA μπορούν να εκκρίνουν RF υποδεικνύοντας πως το αυτοαντίσωμα παράγεται τοπικά στην

άρθρωση [18]. Ωστόσο RF μπορεί να ανιχνεύονται και σε χρόνιες λοιμώξεις, κακοήθειες, άλλα ρευματικά νοσήματα όπως σύνδρομο Sjogren, ΣΕΛ, συστηματική σκλήρυνση, σε ηλικιωμένα άτομα (10% >70 ετών), καθώς και σε 1-4% υγιών ατόμων [18,26]. Στον ορό ασθενών με ΡΑ ανιχνεύονται επίσης συχνά (75%) αυτοαντισώματα έναντι κιτρουλινωμένων πρωτεϊνών ή πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibodies – ACPA) [26]. Η κιτρουλλίνη είναι ένα αμινοξύ που δεν υπάρχει φυσιολογικά αλλά γεννάται από την απαμίνωση υπολειμμάτων αργινίνης (φυσικού αμινοξέως) στις πρωτεΐνες από ειδικά ένζυμα (πεπτιδυλαργινίνη-απαμινάσες). Τα ACPA παρουσιάζουν παρόμοια ευαισθησία (70%) αλλά ανώτερη ειδικότητα (90%) από τον RF (έως 80%) για τη ΡΑ. Ασθενείς με θετικά ACPA και θετικό RF έχουν πάνω από 95% πιθανότητα να έχουν ΡΑ. Τα ACPA μπορεί να εμφανιστούν και σε άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως ψωριασική αρθρίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πνευμονική φυματίωση [18]. Τόσο ο RF όσο και τα ACPA σχετίζονται με σοβαρότερη μορφή ΡΑ και πιο επιθετική νόσο [18, 28]. Ο RF και τα ACPA μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό έως και 10 χρόνια πριν την εκδήλωση αρθρίτιδας [6,29,30]. Τα ACPA εμφανίζονται μερικά χρόνια νωρίτερα από τον RF [6]. Η ανάπτυξη των προαναφερθέντων αντισωμάτων στον ορό μπορεί να θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για τη μετέπειτα ανάπτυξη της ΡΑ. Ο συνδυασμός των ACPA με τους γενετικούς δείκτες, τον κοινό επίτοπο και τον πολυμορφισμό του αλληλίου PTPN22 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ [31].

#### **Λοιμογόνοι παράγοντες (Βακτήρια, Ιοί)**

Διάφοροι λοιμογόνοι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την έναρξη της ΡΑ ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ξεκάθαρη αιτιολογική συσχέτιση. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως τα βακτηριακά προϊόντα και το γενετικό υλικό ιών που ανιχνεύονται σε αρθρώσεις ΡΑ μάλλον δεν αποτελούν μέρος μιας ενεργού φλεγμονώδους διαδικασίας αλλά συμμετέχουν έμμεσα στην αρθρίτιδα σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα διεγείροντας τη φυσική ανοσία που μπορεί ακολούθως να ενισχύσει την επίκτητη ανοσία. Σημαντικός είναι ο ρόλος συγκεκριμένων υποδοχέων που ονομάζονται Toll-like receptors (TLRs) στην ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας και την έναρξη αρθρίτιδας. Οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζουν δομές βακτηρίων και άλλων λοιμογόνων παραγόντων, οδηγούν στην απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής όπως κυτταροκινών, την ενεργοποίηση αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων και την ενίσχυση της επίκτητης ανοσίας. Πολλοί TLRs εκφράζονται από ιστό αρθρικού υμένα ΡΑ. Βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες σε ιστούς υμένα ΡΑ μπορούν να ενεργοποιούν TLRs [6].

Άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται περιλαμβάνει μια νέα δομή που ονομάζεται “φλεγμονόσωμα”. Το φλεγμονόσωμα είναι σύμπλοκο πρωτεϊνών που αναγνωρίζει «σήματα κινδύνου» και παθογόνους μικροοργανισμούς. Κεντρικό συστατικό του αποτελεί η κρυοπυρίνη που βρίσκεται άφθονη στον αρθρικό υμένα ΡΑ. Η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη -1 και -18 που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΡΑ [6].

Βακτήρια που έχουν συσχετιστεί με τη ΡΑ είναι κυρίως το μυκόπλασμα, μυκοβακτηρίδια και εντερικά βακτηρίδια [6] ενώ πιο πρόσφατα στοιχεία συσχετίζουν την περιοδοντική νόσο με την έναρξη της ΡΑ αλλά και τη σοβαρότητά της [32,33,34]. Το κύριο βακτήριο που ευθύνεται για την περιοδοντίτιδα είναι η Πορφυρομονάδα των ούλων ( *Porphyrromonas gingivalis*). Περιέχει πρωτεΐνες όπως το ένζυμο πεπτιδυλ-αργινίνη απαμινάση που οδηγεί στο σχηματισμό κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων *in vivo*. Σε γενετικά επιδεκτικό άτομο η παρουσία τέτοιων πεπτιδίων μπορεί να οδηγεί στην απώλεια της ανοχής έναντι ενδογενών κιτρουλλινιωμένων αντιγόνων, την παραγωγή ΑCPA και την ανάπτυξη ΡΑ [32,33,34].

Διάφοροι ιοί έχουν μελετηθεί ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες ΡΑ. Ο ιός Epstein-Barr (EBV) έχει συσχετισθεί με τη ΡΑ σε αρκετές μελέτες. Ο EBV ενεργοποιεί πολυκλωνικά τα Β-λεμφοκύτταρα και αυξάνει την παραγωγή ρευματοειδούς παράγοντα. Ασθενείς με ΡΑ φέρουν αυξημένο φορτίο του ιού και γενετικό υλικό του ιού εκφράζεται στον αρθρικό υμένα ΡΑ. Πρωτεΐνη του ιού φέρει την ίδια αλληλουχία αμινοξέων που υπάρχει και στον κοινό επίτοπο. Τέτοιες πρωτεΐνες μπορούν να ενεργοποιήσουν την αυτοανοσία μέσω μιας διαδικασίας που είναι γνωστή ως «μοριακή μίμηση», κατά την οποία ο οργανισμός αντιδρά ανοσολογικά εναντίον ενδογενών πεπτιδίων που έχουν ομοιότητες στις αλληλουχίες με εξωγενή πεπτιδία παθογόνων. Αντικρουόμενα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με την αιτιολογική συσχέτιση της ΡΑ με τον παρβοϊό Β19 (Parvovirus B19). Αν και γενετικό υλικό του ιού ανιχνεύεται πιο συχνά σε αρθρώσεις ατόμων με ΡΑ απ'ότι σε μη πάσχοντες, στοιχεία πρόσφατης λοίμωξης από τον ιό υπάρχουν σε ποσοστό μόνο 5 % κατά την αρχική διάγνωση της ΡΑ. Υπάρχουν επίσης μελέτες που συσχετίζουν εξωγενείς ρετροϊούς (HIV, HTLV-I) με τη ΡΑ όμως δεν αποδεικνύεται σαφής αιτιολογική συσχέτιση [17]. Υπό μελέτη είναι ο ρόλος των ανθρώπινων ενδογενών ρετροϊών (Human Endogenous Retroviruses -HERVs) ως αιτιολογικός παράγοντας στη ΡΑ. Οι HERVs είναι απολιθωμένοι ιοί που άρχισαν να ενοποιούνται με το ανθρώπινο γονιδίωμα 30 - 40 εκατομμύρια χρόνια πριν και τώρα αποτελούν το 8 % του ανθρώπινου γενετικού υλικού. Οι μηχανισμοί με τους οποίους πιστεύεται πως οι HERVs μπορούν να προκαλούν νόσο περιλαμβάνουν την μοριακή μίμηση και την απορύθμιση του ανοσολογικού συστήματος [35].

### **Υπεραντιγόνα και Πρωτεΐνες Θερμικού Shock**

Τα υπεραντιγόνα είναι αντιγόνα που ενεργοποιούν μεγάλο αριθμό Τ λεμφοκυττάρων (1-10%) σε σχέση με τα συνήθη αντιγόνα που ενεργοποιούν μόνο λίγα Τ λεμφοκύτταρα (1 στα 10.000) [26]. Παραδείγματα υπεραντιγόνων είναι οι σταφυλοκοκκικές ενδοτοξίνες και οι πρωτεΐνες θερμικού στρες (heat shock proteins-HSPs). Οι HSPs είναι ενδοκυττάρια πρωτεΐνες που επάγονται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως θερμότητα, λοιμογόνους παράγοντες, οξειδωτική βλάβη. Η πρώτη πιθανή σύνδεση ανάμεσα σε HSPs, λοίμωξη και ΡΑ ήταν το εύρημα πως το συστατικό του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης που χρησιμοποιούνταν με το ανοσοενισχυτικό Freund's για να προκαλέσει αρθρίτιδα σε ποντίκια ήταν μια 65 kD πρωτεΐνη θερμικού στρες [36]. Αυτή η πρωτεΐνη

ενεργοποιεί λεμφοκύτταρα από ασθενείς με PA [37]. Πιστεύεται πως τέτοιες πρωτεΐνες μοιράζονται ίδια αντιγονικά στοιχεία με πρωτεΐνες του ξενιστή και οδηγούν μέσω της μοριακής μίμησης στη δημιουργία διασταυρούμενων αντισωμάτων προκαλώντας στη συνέχεια αυτοάνοση απάντηση. Η πρωτεΐνη dnaJ του βακτηριδίου *Escherichia coli* (E-coli) είναι μια HSP που φέρει τον κοινό επίτοπο και είναι ισχυρά αντιγονική. Σε άτομα που φέρουν το HLA-DR4 αλληλίο, λοίμωξη από E-coli πιθανώς να δημιουργεί αντισώματα έναντι του κοινού επιτόπου της πρωτεΐνης dnaJ που δρουν και ως αυτοαντισώματα με υψηλή συγγένεια έναντι του κοινού επιτόπου του HLA-DR4 προκαλώντας συστηματική αυτοάνοση απάντηση και αυτό-διαιωνίζοντας τη διαδικασία της αρθρίτιδας [38].

### **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για PA ιδίως σε άτομα με γενετική προδιάθεση (που φέρουν τον κοινό επίτοπο) [39]. Από μελέτες φαίνεται να υπάρχει ισχυρότερη συσχέτιση με τα έτη καπνίσματος παρά με τον αριθμό των καπνισμένων τσιγάρων ανά ημέρα [40,41,42]. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης PA σε καπνιστές αυξάνει από 2-6 φορές σε άτομα που φέρουν τον κοινό επίτοπο σε σχέση με μη καπνιστές και είναι ακόμα ψηλότερος (6-16 φορές) σε άτομα επιπλέον θετικά για τον RF [43]. Το κάπνισμα σχετίζεται επίσης με σοβαρότερη νόσο (οροθετικότητα, ρευματικά οζίδια, ακτινολογικές διαβρώσεις) [44]. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης PA θετικής σε ACPA. Ο εισπνεόμενος καπνός προκαλεί φλεγμονή και ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας στον αεραγωγό με συνέπεια την κιτρουλινοποίηση των πεπτιδίων. Σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα τα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα από το χρόνια κάπνισμα και η χρόνια έκθεση σε κιτρουλινωμένα πεπτίδια μπορεί να οδηγεί στην παραγωγή ACPA και την έναρξη της PA [45,46].

### **Επαγγελματική Έκθεση**

Η επαγγελματική έκθεση σε σκόνη και ίνες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης PA. Η έκθεση σε πυρίτιο αύξησε τον κίνδυνο σε άνδρες ανεξάρτητα από το κάπνισμα [47]. Προηγούμενη μετα-ανάλυση 10 μελετών είχε δείξει ότι η έκθεση σε πυρίτιο συσχετίζεται σημαντικά με τη PA. (σχετικός κίνδυνος 3,43%) [48].

Άλλες επαγγελματικές εκθέσεις που έχουν συσχετιστεί με PA είναι οι ηλεκτρολογικές εργασίες, οι ξυλουργικές εργασίες και εργασίες όπου υπάρχει έκθεση σε άσβεστο [49].

### **Άλλοι πιθανοί παράγοντες**

Το αυξημένο βάρος γέννησης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού και το υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο PA [39,50].

Η παχυσαρκία μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην εκδήλωση PA [51] ενώ η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος δεν αυξάνει τον κίνδυνο PA [39]. Επίσης η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να έχει αιτιολογική συσχέτιση με την εκδήλωση PA αλλά αυτό είναι ακόμα υπό διερεύνηση [52]. Ο ρόλος

των αντισυλληπτικών παραμένει αμφίβολος καθώς μελέτη από τη Δανία συσχετίζει τη χρήση τους με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ θετικής με ΑCPA σε άτομα που φέρουν τον κοινό επίτοπο [45] ενώ σε πρόσφατη μελέτη από την Κίνα δεν βρέθηκε συσχέτιση [50].

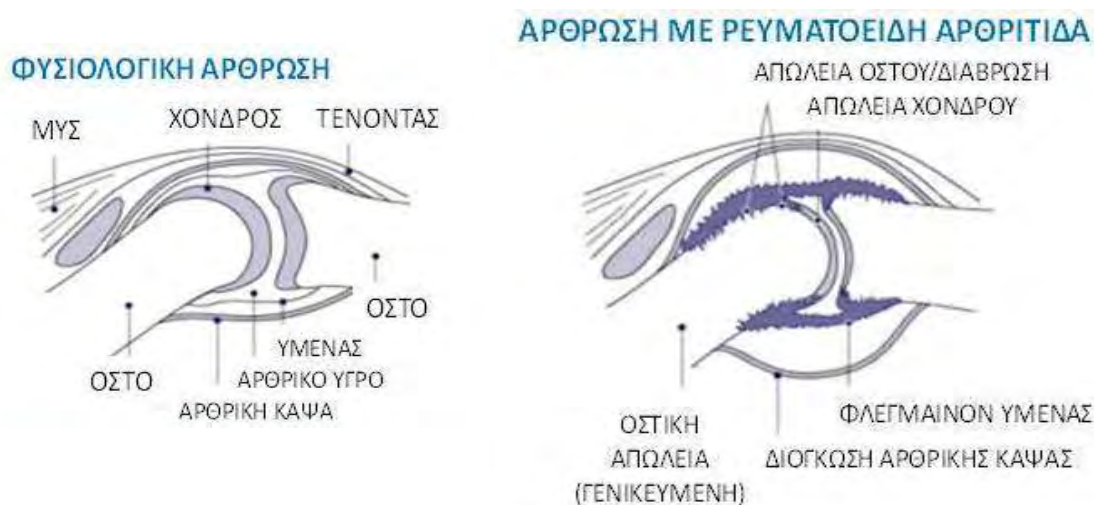
#### 1.4 Βασική παθογένεια

Η παθογένεια της ΡΑ είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ο υμένας της άρθρωσης είναι η κύρια θέση της φλεγμονής της νόσου (Εικόνα 1). Η φυσική και η επίκτητη ανοσία αλληλεπιδρούν και συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ (Εικόνα 2). Η ιστολογική εικόνα του αρθρικού υμένα στη ΡΑ είναι αποτέλεσμα μιας δυναμικής διαδικασίας που περιλαμβάνει συνεργαζόμενα μοριακά σήματα (χημειοκίνες, μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες) και κυτταρικές διεργασίες (απόπτωση, πολλαπλασιασμός, μετανάστευση κυττάρων, επιβίωση). Στον αρθρικό υμένα υπάρχει υπερπλασία υμενοκυττάρων, μονοπύρηνων, ινοβλαστών, αγγείων και διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα κ.ά. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10) και πρωτεολυτικά ένζυμα που παράγονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα σε συνεργασία με ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και οστεοκλάστες συμμετέχουν στην καταστροφή της άρθρωσης. Προεξοχές του υμένα (λάχνες) μέσα στην αρθρική κοιλότητα εισβάλλουν στον υποκείμενο χόνδρο και οστό. Ο υπερπλαστικός ιστός καλείται «πάννος». Το αρθρικό υγρό που φυσιολογικά υπάρχει στην άρθρωση για τη λίπανση των αρθρικών επιφανειών, στη ΡΑ μπορεί να αυξηθεί δραματικά λόγω αυξημένης διαπερατότητας της μικροαγγείωσης του υμένα. Τα κύτταρα που υπερτερούν στο υγρό είναι πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα [6,18].

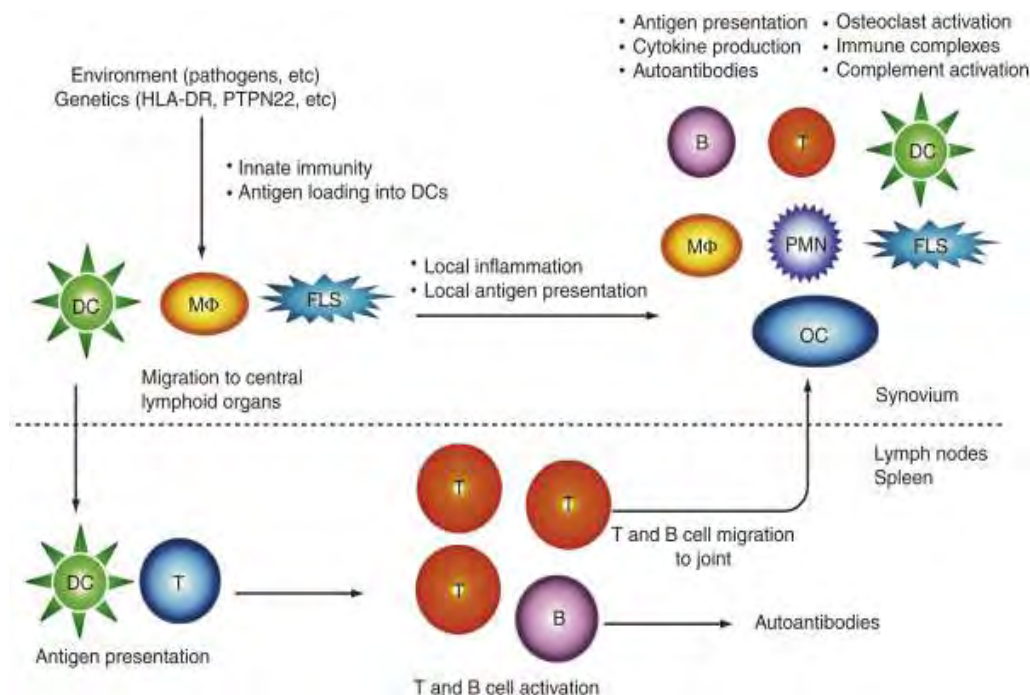
#### Εικόνα 1. Διάγραμμα προσβολής άρθρωσης με ΡΑ.

**Σχήμα Αριστερά:** Φυσιολογική άρθρωση **Σχήμα Δεξιά:** Προσβολή άρθρωσης από ΡΑ με πρωταρχική βλάβη στον αρθρικό υμένα.

Αναδιαμόρφωση από [http://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid\\_arthritis](http://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis), 23/8/2014







**Εικόνα 2. Σχηματικό διάγραμμα πιθανών παθογενετικών μηχανισμών στη ΡΑ .** Ανατύπωση από Firestein G, Budd R, Harris E, McInnes I, Ruddy S, Sargent J. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8<sup>th</sup> Edition, Volume II, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009.

Η έμφυτη ανοσία ενεργοποιεί κύτταρα-ινοβλάστες του αρθρικού υμένα (FLS), δενδριτικά κύτταρα (DC), και μακροφάγα (MΦ) στα πρώιμα στάδια σε άτομα με υποκείμενη ανοσολογική υπεραντιδραστικότητα, όπως αποδεικνύεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Απαιτούνται η γενετική προδιάθεση του ατόμου, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας ορισμένων πολυμορφισμών στα γονίδια που ρυθμίζουν ανοσοαποκρίσεις και περιβαλλοντικές εκθέσεις. DC μεταναστεύουν στις κεντρικά λεμφικά όργανα, παρουσιάζουν αντιγόνα και ενεργοποιούν τα T κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούν τα B κύτταρα. Αυτά τα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν πίσω στον αρθρικό υμένα και να ενισχύσουν την απάντηση της επίκτητης ανοσίας στο όργανο-στόχο. Επιπλέον, η επανειλημμένη ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας μπορεί να οδηγήσει άμεσα σε χρόνια φλεγμονή και πιθανώς σε παρουσίαση αντιγόνου στον αρθρικό υμένα. Στα επόμενα στάδια της νόσου, διάφοροι τύποι κυττάρων ενεργοποιούν οστεοκλάστες (OC), μέσω του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NPKB)/ του ενεργοποιητή του υποδοχέα του NFκB συνδέτη (RANK / RANKL) συστήματος, αν και FLS και T κύτταρα παρέχουν πιθανά τη μεγαλύτερη διέγερση. Αυτόνομη ενεργοποίηση των FLS επίσης μπορεί να συμβάλει στη διαδικασία αυτή.

## 1.5 Κλινική εικόνα

### Αρθρικές εκδηλώσεις

Η ΡΑ είναι μια ετερογενής νόσος που η έναρξη και η πορεία της μπορούν να ποικίλουν από άτομο σε άτομο. Η τυπική «κλασική» ΡΑ έχει σταδιακή έναρξη με πόνο, δυσκαμψία και πρήξιμο πολλών αρθρώσεων (πολυαρθρίτιδα) που μπορεί να διαρκούν από εβδομάδες μέχρι μήνες. Μπορεί να συνυπάρχουν γενικά συμπτώματα όπως χαμηλός πυρετός, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης, μυαλγίες, ανορεξία [6,18].

Η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί πάνω από μία ώρα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΡΑ. Οι ασθενείς δυσκολεύονται να κινηθούν τις αρθρώσεις όταν σηκώνονται από το κρεβάτι ή αφού μείνουν στην ίδια θέση για πολλή ώρα. Μπορεί να ξυπνούν μία ως 2 ώρες νωρίτερα απ'ότι συνήθως



για να υπάρχει χρόνος να χαλαρώνουν οι αρθρώσεις ή να πλένουν τα χέρια τους με χλιαρό νερό το πρωί για να διευκολύνουν τις κινήσεις τους. Δυσκολεύονται σε καθημερινές δραστηριότητες όπως να πιάσουν πόμολα από πόρτες, να ανοίξουν βάζα, να κουμπώσουν κουμπιά από ρούχα λόγω του πόνου και του πρηξίματος των καρπών και των μικρών αρθρώσεων των χεριών [18].

Η ΡΑ προσβάλλει τις περιφερικές αρθρώσεις σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Στην αρχή της νόσου τυπικά προσβάλλονται οι μετακαρπιοφαλαγγικές (ΜΚΦ) και εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές (ΕΦΦ) αρθρώσεις των δαχτύλων των χεριών, οι καρποί, οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των αντίχειρων, και οι μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ) αρθρώσεις των δαχτύλων των ποδιών. Καθώς προχωράει η νόσος μπορεί να προσβληθούν μεγαλύτερες αρθρώσεις όπως οι ποδοκνημικές, οι αγκώνες, τα γόνατα και οι ώμοι. Λιγότερο συχνά προσβάλλονται οι κροταφογναθικές, οι στερνοκλειδικές αρθρώσεις και η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ). Οι άπω φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις και η θωρακοσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης δεν προσβάλλονται από τη ΡΑ. Η αρθρική συμμετοχή είναι κλασικά συμμετρική, δηλαδή προσβάλλονται οι ίδιες αρθρώσεις και από τις δύο πλευρές του σώματος. Αυτό μπορεί να μην είναι πάντα από τη αρχή της νόσου έκδηλο [18].

### **Εξωαρθρικές εκδηλώσεις**

Η ΡΑ μπορεί να προσβάλει και άλλα όργανα εκτός από τις αρθρώσεις (Πίνακας 1). Αυτό συνήθως συμβαίνει αργότερα στην πορεία της νόσου έως και 50%. Η πιο κοινή (έως 35%) εξωαρθρική εκδήλωση είναι το σύνδρομο Sjogren που εκδηλώνεται με ξηροφθαλμία και ξηροστομία. Τα ρευματικά οζίδια συναντώνται σε ποσοστό 25 -50% και αναπτύσσονται σε θέσεις πίεσης όπως αγκώνες, Αχίλλειοι τένοντες, δάχτυλα. Τα οζίδια συνδέονται με οροθετική ΡΑ. Περίπου 50% των ασθενών εμφανίζουν πάχυνση υπεζωκότα σε αυτοψίες (συνήθως ασυμπτωματικές). Πλευριτική συλλογή και πλευρίτιδα μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη σε ποσοστό 25% των περιπτώσεων. Εκδηλώνεται με δυσκολία στην αναπνοή και θωρακικό πόνο. Ποσοστό έως και 30 % των ασθενών αναπτύσσουν παρεγχυματική πνευμονική νόσο με πνευμονικά οζίδια (συνήθως ασυμπτωματικά) και/ή διάχυτη διάμεση πνευμονική νόσο που μοιάζει με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, βρογχεκτασίες ή αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (BOOP). Η ΡΑ μπορεί να κάνει επίσης περικαρδίτιδα (συλλογή υγρού στο περικάρδιο) αλλά σπάνια είναι συμπτωματική. Αγγειίτιδα μικρών αγγείων είναι σχετικά ασυνήθης και γενικά περιορίζεται στα δάχτυλα και στην κοίτη των ονύχων. Μπορεί όμως να προκαλέσει και περιφερική νευροπάθεια και/ή πολλαπλή μονονευρίτιδα που παρουσιάζεται με πτώση άκρας χειρός ή ποδός [18].

**Πίνακας 1. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με PA, Ανατύπωση από Klippel J, Stone J, Crofford L, White P, Primer on the Rheumatic Diseases, 13<sup>th</sup> edition, New York, USA, Springer, 2008**

Όργανο / Σύστημα	Εκδήλωση / Σχόλια
Δέρμα	Υποδόρια ρευματικά οζίδια (25%-50%).
Αιματολογικές εκδηλώσεις	Νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία (25-30%), θρομβοκυττάρωση, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Σύνδρομο Felty	Σπληνομεγαλία με ουδετεροπενία, θρομβοπενία, μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα. Εκδήλωση προχωρημένης νόσου
Ηπατικές	Μη ειδική τρανσαμινασαιμία
Πνευμονικές εκδηλώσεις	Πάχυνση υπεζωκότα, Πλευριτικές συλλογές, Πνευμονικά οζίδια, Διάχυτη Διάμεση πνευμονική νόσος, Σύνδρομο Caplan, Βρογχιεκτασίες Αποφρακτική βρογχιολίτιδα, Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (BOOP), πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συρρικνωμένος πνεύμονας
Καρδιακές εκδηλώσεις	Περικαρδίτιδα , σπάνια ρευματοειδή οζίδια στις βαλβίδες που μπορεί να οδηγήσουν σε ρήξη και οξεία ανεπάρκεια των βαλβίδων, αθηροσκληρυντική νόσος
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	Ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα (10-15%), επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, διατηρητική σκληρομαλάκυνση
Νευροπάθεια	Συνήθως συμπίεστική και σπάνια αγγειακής αιτιολογίας, αυχενική μυελοπάθεια
Αγγειίτιδα	Συχνότερα δερματική αγγειίτιδα με καφέ κηλίδες στην κοίτη των ονύχων, παρονύχια, ράγες δακτύλων. Σπάνια δερματικά έλκη, γάγγραινα δακτύλων, πολυνευρίτιδα, πολλαπλή μονονευρίτιδα, σπλαχνικά έμφρακτα
Λεμφαδενοπάθεια	Όχι πολύ συχνή
Αμυλοείδωση	Με αμυλοειδές Α, όψιμη επιπλοκή, σε νεφρούς, γαστρεντερικό σύστημα και σπάνια σε πνεύμονες
Μυικές	Μυϊκή ατροφία, σπάνια φλεγμονώδη μυοσίτιδα

## 1.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της PA βασίζεται στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων.

### Ευρήματα από τη φυσική εξέταση του μυοσκελετικού

Στην αρχή της νόσου τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονής των αρθρώσεων είναι ο πόνος και η διόγκωση. Ο πόνος αναγνωρίζεται κλινικά ως τοπική ευαισθησία κατά την πίεση της άρθρωσης ή ως πόνος κατά την κίνηση της άρθρωσης. Η διόγκωση μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονώδη υπερτροφία του αρθρικού υμένα (υμενίτιδα) ή/και σε συλλογή υγρού στην άρθρωση. Η θερμότητα και η ερυθρότητα που είναι άλλα δύο γνωρίσματα της φλεγμονής γενικότερα, μπορεί να υπάρχουν στην

προσβεβλημένη άρθρωση. Η παραμόρφωση, το υπεξάρθρωμα, η απόκλιση είναι ενδεικτικά της οστικής βλάβης και συμβαίνουν αργότερα στην εξέλιξη της νόσου.

Τα κύρια σημεία της ΡΑ συναντώνται συνήθως στα χέρια. Η ατρακτοειδής διόγκωση των ΕΦΦ αρθρώσεων είναι από τα πρωϊμότερα ευρήματα (Εικόνα 3). Συχνά ανιχνεύεται πάχυνση των παλαμιαίων τενόντων που οφείλεται σε υμενίτιδα των ελύτρων των τενόντων (τενοντοϋμενίτιδα). Οζίδια μπορεί να σχηματιστούν κατά μήκος των ελύτρων των τενόντων εμποδίζοντας την ελεύθερη κίνηση του τένοντα και την πλήρη κάμψη ή έκταση των δαχτύλων. Η τενοντοϋμενίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη τενόντων, ιδίως του μακρού εκτείνοντα του αντίχειρα. Η μειωμένη δύναμη σύσφιξης της γροθιάς είναι ακόμη ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζονται με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα λόγω πίεσης του μέσου νεύρου από υμενίτιδα ή συλλογή υγρού στον καρπό. Με την πάροδο του χρόνου η προσβολή των αρθρώσεων οδηγεί σε ατροφία των παρακειμένων μυών που είναι εμφανής στους μεσόστεους μυς των άκρων χειρών. Οι χαρακτηριστικές παραμορφώσεις της ΡΑ στα χέρια βρίσκονται σε πιο εγκατεστημένη και χρόνια ΡΑ και είναι αποτέλεσμα της φθοράς του οστού και του χόνδρου και της προσβολής των τενόντων. Αυτές είναι η μη ανατάξιμη ωλένια απόκλιση των δαχτύλων, το ραχιαίο υπεξάρθρωμα των ΜΚΦ αρθρώσεων, η υπερέκταση των ΕΦΦ με σύγκαμψη των ΑΦΦ (σημείο λαιμού κύκνου), η σύγκαμψη των ΕΦΦ με υπερέκταση των ΑΦΦ (σημείο κουμπότρυπας), η «γραμμή Ζ» του αντίχειρα καθώς και η κάμψη των δαχτύλων προς τα κάτω λόγω ρήξης των εκτεινόντων τενόντων και αδυναμία έκτασης των δαχτύλων (Εικόνα 3) [18].



**Εικόνα 3. Παραδείγματα παραμορφώσεων στις άκρες χείρες στη ΡΑ.** Ανατύπωση από Firestein G, Budd R, Harris E, McInnes I, Ruddy S, Sargent J. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8<sup>th</sup> Edition, Volume II, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009. **Αριστερά. Α.** πολυαρθρίτιδα με ατρακτοειδή διόγκωση των ΕΦΦ αρθρώσεων. **Β.** Ωλένια απόκλιση των ΜΚΦ αρθρώσεων. **Δεξιά. Α** Σημείο λαιμού κύκνου **Β.** Σημείο κουμπότρυπας.

### **Εργαστηριακά ευρήματα**

Αύξηση της ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP (C-reactive protein) υπάρχουν συνήθως στην έξαρση της νόσου και χρησιμοποιούνται ως δείκτες της δραστηριότητας της νόσου. Περίπου 25 % των ασθενών παρουσιάζουν νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής. Μπορεί να υπάρχει αναιμία από έλλειψη σιδήρου λόγω απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό ιδίως αν οι ασθενείς χρησιμοποιούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Αύξηση αιμοπεταλίων είναι συχνή και αντανακλά την ένταση της φλεγμονής. Σπάνια λευκοπενία ή θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται σε σύνδρομο Felty (λευκοπενία με σπληνομεγαλία σε μακρόχρονη ΡΑ) ή σε φάρμακα [18].

Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) και τα αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων-ACPA ή αλλιώς anti-CCP στο σύνηθες μικροβιολογικό εργαστήριο) είναι δύο βασικά αυτοαντισώματα που αναζητώνται πάντα σε ασθενείς με πιθανή ΡΑ. Ανιχνεύονται σε > 2/3 ασθενών με ΡΑ. Περίπου 50 % είναι θετικοί το πρώτο εξάμηνο της νόσου και 85 % γίνονται θετικοί στα πρώτα 2 χρόνια. Υψηλοί τίτλοι RF και anti-CCP είναι προγνωστικοί για πιο επιθετική νόσο και περισσότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις [18].

Το αρθρικό υγρό είναι φλεγμονώδες με κύτταρα πάνω από 2000/ mm<sup>3</sup> και υπερχή των ουδετεροφίλων. Το πλευριτικό υγρό παρουσιάζει μέτρια αύξηση των λευκοκυττάρων, χαμηλή γλυκόζη, αυξημένη γαλακτική δευδρογενάση και υψηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών. Περιέχει πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα με ενδοκυτταρικά έγκλειστα IgM (ραγοκύτταρα) [18,26].

### **Απεικονιστικά ευρήματα**

Τα πρώτα ευρήματα είναι η περιαρθρική οστεοπενία και το οίδημα των μαλακών μορίων. Πιο τυπικές αλλοιώσεις είναι οι διαβρώσεις στα όρια της άρθρωσης και η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος που φαίνονται στους πρώτους 6 με 12 μήνες της νόσου [18]. Μέχρι το τέλος του 2<sup>ου</sup> χρόνου σε ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία η επίπτωση των διαβρώσεων είναι 90% [53,54]. Υπεξαρθρήματα στις μετακαρπιοφαλαγγικές και μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις είναι ευρήματα της χρόνιας ΡΑ. Για την εκτίμηση της προσβολής της ΑΜΣΣ ζητείται πλάγια ακτινογραφία ΑΜΣΣ με κάμψη του αυχένα όπου το υπεξάρθρημα Α1-Α2 φαίνεται ως αυξημένη απόσταση μεταξύ του Α2 και του πρόσθιου τόξου του Α1 (>3 mm).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και ο υπερηχογραφικός έλεγχος (US) είναι πιο ευαίσθητες μέθοδοι από την απλή ακτινογραφία στην ανίχνευση οστικών διαβρώσεων ειδικά στην αρχή της νόσου. Μπορούν να ανιχνεύσουν τη φλεγμονή ακόμη και σε αρθρώσεις που κλινικά δεν παρουσιάζουν ούτε ευαισθησία ούτε διόγκωση. Σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα η MRI ανιχνεύει διαβρώσεις στις ΜΚΦ και ΕΦΦ αρθρώσεις έως και 7 φορές περισσότερο από την απλή ακτινογραφία[55]. Το αυξημένο κόστος της MRI περιορίζει τη χρήση της στην κλινική πράξη. Η υπερηχοτομογραφία είναι επίσης αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση υμενίτιδας και διαβρώσεων. Η χρήση του έγχρωμου Doppler

επιτρέπει την εκτίμηση της ενεργού φλεγμονής της νόσου με συγκρίσιμη αξιοπιστία σε σχέση με την MRI [56]. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με το έγχρωμο Doppler αποτελεί χρήσιμο και φτηνό εργαλείο για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου στην καθημερινή πρακτική και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο από τους ρευματολόγους.

### Κριτήρια ταξινόμησης

Για ερευνητικούς σκοπούς είχαν αναπτυχθεί από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) το 1987 κριτήρια κατάταξης της ΡΑ (Πίνακας 2). Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2010 από το ACR και τον Ευρωπαϊκό Σύνδεσμο έναντι του Ρευματισμού (EULAR) (Πίνακας 3) με στόχο την δυνατότητα διάγνωσης της νόσου σε πολύ αρχικά στάδια.

**Πίνακας 2: Κριτήρια ταξινόμησης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας κατά ACR 1987.**

1.Πρωινή δυσκαμψία >1 ώρα	5.Ρευματικά οζίδια	Τα 1,2,3,4 θα πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Απαραίτητα 4 από τα 6 κριτήρια
2.Αρθρίτιδα σε $\geq 3$ αρθρώσεις	6.Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό	
3.Αρθρίτιδα των άκρων χειρών	7.Ακτινολογικές αλλοιώσεις	
4.Συμμετρική αρθρίτιδα		

**Πίνακας 3 .Τα Νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 2010 κατά ACR και EULAR . Οριστική ΡΑ όταν 6/10 κριτήρια από τα πεδία Α-Δ .Ανατύπωση από Σακκάς Λ.Ι,ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2010**

<b>Α. Προσβολή άρθρωσης</b>	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις	2
4-10 μικρές αρθρώσεις	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
<b>Β. Αυτοαντισώματα</b>	
Αρνητικός RF και αρνητικό ACPA	0
Θετικός με χαμηλό τίτλο RF ή ACPA	1
Θετικός με υψηλό τίτλο RF ή ACPA	2
<b>Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης</b>	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική TKE	0
Υψηλή CRP ή TKE	1
<b>Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων</b>	
<6 εβδομάδες	0
>6 εβδομάδες	1

### 1.7 Πορεία της νόσου και Πρόγνωση

Η κλινική πορεία της ΡΑ ποικίλει με τουλάχιστον τρεις πιθανές διαφοροποιήσεις [57].

Α. Μονοκυκλική: ένα επεισόδιο που υφίσταται εντός 2-5 ετών.

Β. Πολυκυκλική: η ενεργότητα της νόσου παρουσιάζει διακυμάνσεις.

Γ. Προοδευτική: η νόσος συνεχίζει να αυξάνει σε σοβαρότητα και δεν υφίσταται ύφεση.

Σε μελέτη με δεκαετή παρακολούθηση μόνο 10% των ασθενών είχαν αποδρομή της νόσου. Συνήθως η νόσος ακολουθεί πορεία προοδευτικά επιδεινούμενη με αργό ή γρήγορο ρυθμό (70%) . Περίπου 20% των ασθενών έχουν διαλείπουσα πορεία με υφέσεις και εξάρσεις. Ο ρυθμός της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου είναι ταχύς τα πρώτα 1-2 έτη (70%) και επιβραδύνεται αργότερα με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται με το χρόνο οι βλάβες στις αρθρώσεις [26].

Η έκβαση της ΡΑ εξαρτάται από το βαθμό της οστικής βλάβης, τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, την ψυχολογική κατάσταση και την παρουσία άλλων παθολογικών προβλημάτων. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ΡΑ αποτελούν: πρώιμες ακτινολογικές διαβρώσεις, γυναικείο φύλο, θετικός RF ή ACPA, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, εμμένουσα υμενίτιδα, πολυαρθρική συμμετοχή, εξωαρθρικές εκδηλώσεις, παρουσία HLA-DR4 «κοινού επιτόπου», χαμηλή λειτουργική ικανότητα, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ύπαρξη συννοσηροτήτων [58].

### **1.8 Συννοσηρότητες και Θνησιμότητα**

Ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα άλλων σοβαρών παθολογικών καταστάσεων. Η ΡΑ σχετίζεται με δευτεροπαθή οστεοπόρωση καθώς και με επακόλουθα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα [58]. Οι λοιμώξεις (ιογενείς, βακτηριακές, σπάνια ευκαιριακές) κυρίως δερματικές, πνευμονικές και αρθρικές είναι επίσης αυξημένες στη ΡΑ. Αυτό οφείλεται στην ανοσοκαταστολή που προκαλεί η ίδια η πάθηση ή τα φάρμακα [58]. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν τη νοσηλεία των ασθενών. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος και καρκίνου του πνεύμονα [59]. Οι νεφροί μπορεί να προσβληθούν από τη ΡΑ σπάνια λόγω δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση [58]. Η ΡΑ σχετίζεται με αρτηριοσκλήρυνση και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως οξύ ισχαιμικό έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Ασθενείς με ΡΑ έχουν διπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου [60]. Γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και επακόλουθες αιμορραγίες μπορεί να συμβούν λόγω χρόνιας χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Η ΡΑ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ίδιας ηλικίας και φύλου όπως φαίνεται σε διάφορες μελέτες. Έχει φανεί πως ασθενείς με ΡΑ έχουν 50% αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας και πως το προσδόκιμο ζωής μειώνεται από 3 έως 10 έτη [61]. Η θνησιμότητα συνδέεται ισχυρά με τη σοβαρότητα της νόσου, την ενεργότητά της και το βαθμό ανικανότητας του ασθενούς. Μηχανισμοί πρόωρης θνησιμότητας λόγω της ίδιας της πάθησης περιλαμβάνουν την καρδιακή προσβολή, την αμυλοείδωση, τη διατομή νωτιαίου μυελού λόγω αστάθειας της ΑΜΣΣ, την αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω πνευμονικής ίνωσης. Περισσότερο κοινά

αίτια θανάτου σχετίζονται με συννοσηρότητες όπως καρδιαγγειακή νόσο, λοιμώξεις, λεμφώματα και γαστρεντερικές αιμορραγίες. Οι κύριες αιτίες θανάτου σε PA ασθενείς είναι το OEM και το AEE [62]. Αναμένεται πως ο καλύτερος έλεγχος της νόσου και η πρόωπη έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής θα βελτιώσουν το προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς με PA τα επόμενα έτη.

### 1.9 Εκτίμηση της νόσου

Βασικές αρχές για την εκτίμηση των ασθενών με PA περιλαμβάνουν: 1) την αντικειμενική εκτίμηση σε τακτική βάση της δραστηριότητας της νόσου μέσω της κλινικής εξέτασης και της μέτρησης των δεικτών φλεγμονής, 2) τη μέτρηση των αυτοαντισωμάτων (RF και Anti-CCP) στην αρχή της διάγνωσης και αργότερα αν αρχικά ήταν αρνητικά, 3) την πρόωπη ανίχνευση διαβρώσεων με απλή ακτινογραφία - συμπληρωματικά αν χρειάζεται με υπέρηχο ή μαγνητική-και τον περιοδικό έλεγχο της δομικής βλάβης, 4) την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, του λιπιδαιμικού προφίλ, του δείκτη μάζας σώματος, της γλυκόζης ορού και καταγραφή του οικογενειακού καρδιαγγειακού ιστορικού, 5) εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για άλλες επιπλοκές όπως σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθεια, κατάγματα ευθραυστότητας και γαστρεντερική αιμορραγία 6) εκτίμηση της λειτουργικότητας, της επαγγελματικής κατάστασης και της οικογενειακής φροντίδας του ασθενούς 7) φροντίδα για την εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την πάθησή του όσο γίνεται νωρίτερα [58].

Καθώς η PA οδηγεί σε σοβαρή αρθρική καταστροφή και λειτουργική ανικανότητα είναι απαραίτητη η εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου ανά τακτά σύντομα χρονικά διαστήματα (1-3 μήνες) και η επακόλουθη τροποποίηση της θεραπείας όπου χρειάζεται για τον καλύτερο έλεγχο της νόσου. Έχει φανεί πως η τακτική παρακολούθηση και ρύθμιση της αγωγής οδηγεί σε ακτινολογική και λειτουργική βελτίωση των ασθενών[63,64].

Η εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου γίνεται με τη μέτρηση των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, την εκτίμηση του ασθενούς και του ιατρού για τη συνολική δραστηριότητα της νόσου μέσω οπτικής αναλογικής κλίμακας (visual analogue scale-VAS), την εκτίμηση της έντασης του πόνου από τον ασθενή σε κλίμακα VAS, τη μέτρηση των δεικτών φλεγμονής (TKE και CRP), την μέτρηση της φυσικής ανικανότητας του ασθενούς μέσω αυτό-απαντούμενων ερωτηματολογίων. Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι ποσοτικοί δείκτες που συνδυάζουν τις παραπάνω μεμονωμένες μετρήσεις σε ένα συνολικό σκορ μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου. Τέτοιος σύνθετος μαθηματικός δείκτης και συχνότερα χρησιμοποιούμενος στην κλινική πρακτική και σε μελέτες είναι το σκορ ενεργότητας της νόσου-28 (Disease Activity Score-28, DAS28) που λαμβάνει υπ'όψη τις ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις από σύνολο 28 αρθρώσεων[58].

### 1.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί θεραπεία για την μόνιμη ίαση της νόσου, ωστόσο η έγκαιρη και κατάλληλη αγωγή τροποποιεί την πορεία της νόσου. Στους κύριους στόχους της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΡΑ περιλαμβάνονται:

- Πλήρης ύφεση, δηλ. σταμάτημα, της νόσου (κύριος στόχος) .
- Ανακούφιση από τον πόνο και γενικά έλεγχος όλων των συμπτωμάτων της νόσου.
- Πρόληψη των βλαβών των αρθρώσεων και επομένως πρόληψη των παραμορφώσεων , των λειτουργικών κινητικών διαταραχών και της αναπηρίας .
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών .

Παράγοντες που αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχία αυτών των θεραπευτικών στόχων είναι: η έγκαιρη διάγνωση, η πρόωπη και ορθή θεραπευτική παρέμβαση, η τακτική παρακολούθηση από εξειδικευμένο ιατρό, η εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς, η εκπαίδευση και συμμόρφωση του ασθενούς [58].

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανήκουν σε πέντε κατηγορίες: αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόνη), τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (που τροποποιούν τη φυσική πορεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας αναστέλλοντας την εξέλιξή της) όπως η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνόμide κ.ά., και τα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα όπως ινφλιξimάμπη, ριτουξimάμπη, τοσιλιζουmάμπη κ.ά.[58]. Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ΡΑ και η εξέλιξη της βιοτεχνολογίας επέτρεψαν την παρασκευή και εισαγωγή των βιολογικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων στη θεραπεία της ΡΑ, που αποτελεί διαχρονικά μια από τις σημαντικότερες θεραπευτικές εξελίξεις στη Ρευματολογία. Τα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα είναι ακριβά φάρμακα που εξουδετερώνουν τις κυτταροκίνες ή ορισμένα κύτταρα που παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Με την κατάλληλη χρησιμοποίηση σε κάθε ασθενή των κλασικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων ή/και των βιολογικών τροποποιητικών φαρμάκων είναι σήμερα εφικτή η επίτευξη των προαναφερόμενων θεραπευτικών στόχων.

Μη φαρμακευτικά μέσα περιλαμβάνουν την εκπαίδευση του ασθενούς, την ψυχολογική υποστήριξη, την ανάπαυση κατά την οξεία φάση των συμπτωμάτων, την κατάλληλη άσκηση, τη φυσικοθεραπεία, την εργοθεραπεία, τη διαιτητική συμβουλευτική, παρεμβάσεις για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. διακοπή καπνίσματος) και την πρόληψη της οστεοπόρωσης, τον εμβολιασμό για τη μείωση των λοιμωδών επιπλοκών λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, διορθωτικά μέσα όπως νάρθηκες και υποδήματα για την πρόληψη των παραμορφώσεων και την όσο το δυνατό καλύτερη διατήρηση του εύρους των κινήσεων των αρθρώσεων [58].



Χειρουργική αντιμετώπιση γίνεται σε αρθρώσεις με σοβαρό λειτουργικό περιορισμό και έντονο άλγος όπως η αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου. Σε μεγάλη παρεκτόπιση των A1-A2 σπονδύλων μπορεί να χρειασθεί αρθρόδεση [26].

Σε ότι αφορά την εναλλακτική ιατρική σε ανασκόπηση φάνηκε πως ο βελονισμός, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η θεραπεία με παλμικό ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, ο βελονισμός με δηλητήριο μέλισσας ή τα δήγματα μέλισσας μπορεί να βοηθούν στην ανακούφιση από τον πόνο της ΡΑ [65]. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα μέχρι σήμερα που να υποστηρίζουν τη συμβολή της εναλλακτικής ιατρικής στη θεραπεία της ΡΑ [66].

## **2.Επιπτώσεις Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

### **2.1 Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής**

Οι επιπτώσεις της ΡΑ στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Η ΡΑ προκαλεί σημαντικό πόνο και αρθρική καταστροφή με προοδευτική παραμόρφωση, απώλεια της κινητικότητας των αρθρώσεων και επακόλουθη λειτουργική ανικανότητα. Μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη καταστροφή των αρθρώσεων που χρήζει χειρουργικής επέμβασης. Η λειτουργική ανικανότητα οφείλεται κατά κύριο λόγο σε φλεγμονώδη υμενίτιδα κατά το αρχικό στάδιο της νόσου, απώλεια της δομικής ακεραιότητας των αρθρώσεων σε προχωρημένο στάδιο και ανάλογα με το επίπεδο της δραστηριότητας της νόσου σε ένα συνδυασμό και των δύο για το υπόλοιπο της πορείας της νόσου [67,68].

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολία να διεκπεραιώσουν απλές καθημερινές δραστηριότητες, να αυτοεξυπηρετηθούν σε βασικές ανάγκες και να χρειάζονται βοήθεια από άλλο άτομο στην καθημερινότητά τους. Η λειτουργική ανικανότητα σχετίζεται σημαντικά με το γυναικείο φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και την ενεργότητά της [58]. Ασθενείς με ΡΑ έχουν χειρότερη λειτουργική ικανότητα από ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και άτομα χωρίς αρθρίτιδα [5,69]. Σε μελέτη για την αυτό-αναφερόμενη ποιότητα ζωής ασθενείς με ΡΑ είχαν χειρότερες μετρήσεις στη γενική υγεία, στη φυσική κατάσταση, στην ψυχική υγεία, στον περιορισμό δραστηριοτήτων, στον πόνο, στον ύπνο και στο να αισθάνονται υγιείς και γεμάτοι ενέργεια σε σχέση με άτομα χωρίς αρθρίτιδα. Στην ίδια μελέτη οι ασθενείς με ΡΑ είχαν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα να δηλώσουν φτωχή γενική υγεία, 30 % μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειάζονται βοήθεια για την προσωπική φροντίδα και διπλάσια πιθανότητα να έχουν περιορισμένη δραστηριότητα λόγω της κατάστασης της υγείας σε σχέση με άτομα χωρίς αρθρίτιδα [70]. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε επίσης πως η ποιότητα ζωής σε άτομα με ΡΑ είναι φτωχή και συγκρίσιμη με αυτή άλλων χρόνιων καταστάσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική νόσος τελικού σταδίου [71].

Η ΡΑ επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργικότητα σε κάθε τομέα των ανθρώπινων δραστηριοτήτων συμπεριλαμβανομένων της εργασίας, του ελεύθερου χρόνου και των κοινωνικών σχέσεων

[72]. Υψηλός βαθμός λειτουργικής ανικανότητας επηρεάζει αρνητικά την ψυχολογική, οικογενειακή και κοινωνική ζωή του ασθενούς. Ο πόνος και η ανικανότητα είναι δύο παράμετροι που συνδέονται σταθερά με ψυχική θλίψη. Η απώλεια της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών έχει ως αποτέλεσμα να αισθάνονται συναισθηματικά και ψυχικά αδύναμοι και να εμφανίζουν έλλειψη αυτοσεβασμού. Η αυξημένη λειτουργική ανικανότητα σχετίζεται με κατάθλιψη και μειωμένη ικανότητα αντιμετώπισης της ακόμα και σε πρώιμα στάδια της ΡΑ. Η συσχέτιση της ΡΑ με την κατάθλιψη επηρεάζει τη γενικότερη φροντίδα και περίθαλψη του ασθενούς. Η κόπωση είναι ακόμη ένα σημαντικό συχνό εξουθενωτικό πρόβλημα σε άτομα με ΡΑ. Μετρήσεις της κόπωσης είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με ΡΑ από ότι σε υγιή άτομα και αυξάνουν όταν υπάρχει ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής. Η κόπωση μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην εργασία, προσωπικούς τραυματισμούς, μειωμένη ικανότητα για συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης και δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις [58].

## **2.2 Επιπτώσεις στο κόστος υγείας**

Σημαντική είναι η οικονομική επιβάρυνση που επιφέρει η ΡΑ. Όπως έχει αναφερθεί η ΡΑ είναι χρόνια νόσος που απαιτεί μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή και ιατρική παρακολούθηση. Αυτό μπορεί να συνεπάγεται σημαντική επιβάρυνση του προϋπολογισμού υγείας κάθε χώρας καθώς η φροντίδα του ασθενούς διαρκεί για το σύνολο της ζωής του. Στο άμεσο κόστος της νόσου ανήκουν δαπάνες που σχετίζονται άμεσα με την παροχή υπηρεσιών υγείας και αφορούν στην αντιμετώπιση της νόσου και των συμπτωμάτων της. Οι δαπάνες αυτές μπορεί να προέρχονται από το σύστημα υγείας ή και τον ίδιο τον ασθενή. Στο έμμεσο κόστος ή κόστος παραγωγικότητας περιλαμβάνονται οι οικονομικές απώλειες που επέρχονται στον ασθενή και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο εξαιτίας της αδυναμίας του να ανταποκριθεί στον εργασιακό και κοινωνικό του ρόλο (Πίνακας 4) [73].

Σημαντικότερο είναι το έμμεσο κόστος της ΡΑ που προκύπτει από την απώλεια λειτουργικής ικανότητας που οδηγεί σε μείωση της παραγωγικότητας ή/και ολική απώλεια της ικανότητας για εργασία και πρόωρη συνταξιοδότηση. Πολλοί ασθενείς με ΡΑ αντιμετωπίζουν προβλήματα στη φροντίδα του εαυτού τους και χρειάζονται προσωπική φροντίδα στο σπίτι γεγονός που επιβαρύνει και την οικογένεια τους [73]. Ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν ανικανότητα για εργασία έως και 54 % ενώ σε διάστημα ενός έτους κατά μέσο όρο 66 % βιώνουν απώλεια από την εργασία λόγω της ΡΑ και με μέση διάρκεια 39 μέρες. Η μεγαλύτερη ηλικία, η πιο σοβαρή ΡΑ και η εργασία που απαιτεί σωματική δραστηριότητα είναι παράγοντες που προδικάζουν την επακόλουθη ανικανότητα για εργασία [74]. Κατά μέσο όρο 20-40% εργαζόμενων ασθενών με ΡΑ γίνονται μόνιμα ανίκανοι για εργασία στα πρώτα 2 χρόνια από τη διάγνωση και το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 40-80% μέσα σε 5 έως 20 έτη [75]. Σε σχέση με άτομα χωρίς αρθρίτιδα ασθενείς με ΡΑ είναι περισσότερο πιθανό να αλλάξουν επάγγελμα (3,3 % έναντι 0%), να μειώσουν τις ώρες εργασίας (12,2% έναντι 1,7%), να

χάσουν την εργασία τους (3,3 % έναντι 0%), να συνταξιοδοτηθούν πρόωρα (26,3% έναντι 5,2%) και να δυσκολεύονται στην εύρεση εργασίας (15,3% έναντι 5,2%) [5].

**Πίνακας 4: Οι κυριότεροι τομείς άμεσου και έμμεσου κόστους που σχετίζονται με τη ΡΑ.** Ανατύπωση από Καρόκης Α, Λ. Κατσή, Η μέτρηση του κόστους της ρευματοειδούς αρθρίτιδας Μεθοδολογικά ζητήματα και διεθνής πρακτική, ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ, Αρχεία ελληνικής Ιατρικής 2008-Προσαρμογή από Merkesdal et al, 2001

<b>1. Δαπάνες φροντίδας υγείας</b>
<b>1.1. Δαπάνες εξωτερικών ιατρείων</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Επισκέψεις σε ιατρούς (διαφόρων ειδικοτήτων)</li><li>▪ Χειρουργική επέμβαση σε εξωτερικά ιατρεία</li><li>▪ Νοσηλεία στην εντατική</li><li>▪ Χρήση μη ιατρικών υπηρεσιών (φυσιοθεραπεία, εργοθεραπεία, κοινωνικός λειτουργός, ψυχολογική θεραπεία)</li><li>▪ Φαρμακευτική αγωγή</li><li>▪ Διαγνωστικές/θεραπευτικές διαδικασίες και εξετάσεις (ακτινολογικές εξετάσεις, εργαστηριακές εξετάσεις)</li><li>▪ Ειδικές συσκευές και βοηθήματα</li></ul>
<b>1.2. Νοσοκομειακές δαπάνες</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Νοσηλεία (χωρίς χειρουργική επέμβαση)</li><li>▪ Νοσηλεία (με χειρουργική επέμβαση)</li><li>▪ Παραμονή σε μη νοσοκομειακές εγκαταστάσεις (κέντρο αποκατάστασης, nursing homes)</li></ul>
<b>2. Άλλες μη ιατρικές δαπάνες που σχετίζονται με τη νόσο</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>2.1. Μετακινήσεις</li><li>2.2. Υπηρεσίες φροντίδας σπιτιού</li><li>2.3. Μετατροπές σπιτιού</li><li>2.4. Ιατρικός εξοπλισμός (χωρίς συνταγογράφηση)</li><li>2.5. Εναλλακτικές θεραπείες</li><li>2.6. Χρόνος ασθενούς</li></ul>
<b>3. Κόστη παραγωγικότητας</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>3.1. Απώλεια παραγωγικότητας σε εργαζόμενους ασθενείς (άδεια ασθενείας, ανικανότητα εργασίας)</li><li>3.2. Κόστη ευκαιρίας (απώλεια παραγωγικότητας εξαιτίας της απώλειας χρόνου για τη φροντίδα άρρωστων μελών της οικογένειας, δυσκολίες στη φροντίδα του σπιτιού και σε άλλες καθημερινές δραστηριότητες)</li><li>3.3. Απώλεια εισοδημάτων από την εργασία</li></ul>

Σε πρόσφατη μελέτη από τη Σουηδία το μέσο ετήσιο κόστος συμπεριλαμβανομένου του κόστους παραγωγικότητας, του κόστους νοσοκομειακής φροντίδας και του κόστους φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ και το μέσο μηνιαίο κόστος σε νέους διαγνωσμένους ασθενείς με ΡΑ ήταν 2 με 3 φορές υψηλότερο από το γενικό πληθυσμό [76].

Από μελέτες έχει φανεί πως η επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας οδηγεί σε σημαντική αύξηση του κόστους της παρεχόμενης υγειονομικής φροντίδας [77,78].

Αντίθετα η αποτροπή της επιδείνωσης και η βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να επιφέρουν μείωση του κόστους φροντίδας. Τα ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years-QALYs) που αποτελούν μέτρο των ετών με πλήρη υγεία που κερδίζονται και χρησιμοποιούνται διεθνώς για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης και θεραπείας αυξάνονται όσο βελτιώνεται η λειτουργικότητα. Η διατήρηση της υγείας και της φυσικής

λειτουργικότητας του ασθενούς σε καλό επίπεδο μπορεί να συμβάλει στη μείωση του συνολικού κόστους παρά την ενδεχόμενη αύξηση του κόστους της φαρμακευτικής αγωγής από τη χρήση των νεότερων βιολογικών παραγόντων. Ο καλύτερος έλεγχος της PA σε κλινικό, λειτουργικό και δομικό επίπεδο σχετίζεται με βελτίωση της βραχύχρονης και μακρόχρονης σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής, βελτίωση του πόνου, της κόπωσης και των σχετιζόμενων με την παραγωγικότητα-εργασία παραμέτρων [79]. Φαίνεται πως την τελευταία δεκαετία η λειτουργική κατάσταση ατόμων με PA και η γενικότερη υγεία παρουσιάζουν βελτίωση και αυτό ίσως οφείλεται στην πρόσβαση σε καλύτερες και πιο επιθετικές θεραπείες[80].

### **3. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής στο χώρο της υγείας**

Η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και η πρόοδος της Ιατρικής επιφέρουν παράταση της ζωής ατόμων με αναπηρίες και χρόνια προβλήματα υγείας. Αυτό το φαινόμενο αποτελεί κίνητρο για την ανάπτυξη μεθόδων εκτίμησης όχι μόνο της διάρκειας αλλά και της ποιότητας της επιβίωσης. Η ποιότητα ζωής έχει πολυδιάστατο χαρακτήρα με αντικειμενική διάσταση που εκφράζεται ως «ανάγκες» και υποκειμενική διάσταση που αφορά τις επιθυμίες των ανθρώπων. Η Ιατρική εστιάζεται στη διερεύνηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (Health related quality of life, HRQoL). Ο ορισμός του παγκόσμιου οργανισμού υγείας για την ποιότητα ζωής «η υποκειμενική αντίληψη που έχουν οι άνθρωποι για τη θέση τους στη ζωή, μέσα στα πλαίσια των πολιτισμικών χαρακτηριστικών και του συστήματος αξιών της κοινωνίας στην οποία ζουν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες τους» τονίζει την υποκειμενική διάσταση του όρου [81]. Οι κλασικοί κοινωνικοοικονομικοί δείκτες ποιότητας ζωής δεν αρκούν στο χώρο της υγείας όπου σχεδιάστηκαν ειδικοί δείκτες και ειδικά εργαλεία εκτίμησης. Η αντίληψη των ίδιων των ασθενών για την κατάσταση της υγείας τους και το πώς αυτή επηρεάζει τη ζωή τους διαφοροποιείται σημαντικά από τις παρατηρήσεις των ιατρών. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά εργαλεία για την εκτίμηση των υποκειμενικών διαστάσεων της HRQoL. Στο επίπεδο του πληθυσμού η εκτίμηση της HRQoL ζωής εφαρμόζεται στην αξιολόγηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού καθώς και των επιπτώσεων διαφόρων μέτρων πολιτικής υγείας. Στο επίπεδο της ομάδας ή του ατόμου οι εφαρμογές της HRQoL είναι πολλές όπως η εκτίμηση των προσωπικών αναγκών υγείας, η ανίχνευση ψυχοκοινωνικών προβλημάτων, η διάγνωση της έκτασης και της βαρύτητας της αρρώστιας, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας, η σύγκριση εναλλακτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι κλινικές δοκιμές, η ανάλυση κόστους-οφέλους [82]. Η επιλογή των εργαλείων εκτίμησης HRQoL εξαρτάται από το στόχο της εκτίμησης και η επιτυχία συναρτάται με τη λειτουργικότητα, την αξιοπιστία και την ευαισθησία τους σε συνδυασμό με την καταλληλότητα για τη συγκεκριμένη ομάδα και τη γνώση των πιθανών σφαλμάτων και προβλημάτων εφαρμογής [82].

Η HRQoI είναι ένα μέτρο έκβασης που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Διάφορα γενικά και ειδικά ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα γενικά ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται σε ποικίλους πληθυσμούς και παρεμβάσεις όπως το Ερωτηματολόγιο Σύντομης Μορφής 36 (Short Form-36, SF36) που είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο για την εκτίμηση της HRQoI. Τα ειδικά ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες παθήσεις και προβλήματα υγείας π.χ. ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ινομυαλγίας. Τα μέτρα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική εξασφαλίζουν ότι οι αξιολογήσεις και η θεραπεία επικεντρώνεται στον ασθενή παρά στην πάθηση [83].

#### **4. Αξιολόγηση λειτουργικής ικανότητας στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα - Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας HAQ**

Η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας ορίζεται ως η μέτρηση του επιπέδου ανικανότητας ενός ασθενούς. Ανικανότητα είναι η κατάσταση ενός ατόμου να παρουσιάζει φυσικό περιορισμό στις σωματικές λειτουργίες του με συνέπεια αλλαγές σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο [84].

Η λειτουργική ικανότητα είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της φυσικής ιστορίας της ΡΑ και είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Πολλά εργαλεία για την αξιολόγηση του ασθενούς έχουν αναπτυχθεί. Οι προσπάθειες έχουν γίνει για την ταξινόμηση και βαθμονόμηση της λειτουργικής ικανότητας με βάση την ικανότητα του ασθενούς να πραγματοποιεί τις καθημερινές δραστηριότητες στο σπίτι, στην εργασία, ή κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου. Ο περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας, η χρήση βοηθημάτων και συσκευών, η βοήθεια από άλλο άτομο και το επίπεδο της ανεξαρτησίας λαμβάνονται υπόψη σε μια ευρέως χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση (Πίνακας 5). Οι δείκτες λειτουργικής ανικανότητας της ΡΑ βασίζονται επίσης σε αυτό-απαντούμενα γενικά ερωτηματολόγια εκτίμησης υγείας τα οποία έχουν επικυρωθεί όπως το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας του Stanford (Health Assessment Questionnaire -HAQ) [85].

**Πίνακας 5. Κατάταξη της λειτουργικής ικανότητας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα,** Ανατύπωση από Venables PJW, Maini RN, R O'Dell J, Romain P. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. www.uptodate 2013, πρόσβαση 23/8/2014

**Τάξη I:** Πλήρης δυνατότητα να φέρνει εις πέρας όλα τα συνήθη καθήκοντα χωρίς προβλήματα

**Τάξη II:** Επαρκής για συνήθειες δραστηριότητες παρά το μειονέκτημα της δυσφορίας ή περιορισμένης κίνησης σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις

**Τάξη III:** Περιορισμένη μόνο σε λίγα ή κανένα από τα καθήκοντα του συνήθους επαγγέλματος ή της αυτοφροντίδας

**Κλάση IV:** Ανάπηρος σε μεγάλο βαθμό ή εξ ολοκλήρου. Κλινήρης ή περιορίζεται σε αναπηρικό καρότσι, λίγο ή καθόλου φροντίδα του εαυτού.

Το ερωτηματολόγιο HAQ και οι οδηγίες για τη χρήση του είναι διαθέσιμες από το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Stanford στο διαδίκτυο για τους ερευνητές : <http://www.aramis.stanford.edu/HAQ.html> [86]. Το HAQ αναπτύχθηκε αρχικά το 1978 από τον ιατρό James F.Fries και τους συνεργάτες του στο πανεπιστήμιο του Stanford της Καλιφόρνια των ΗΠΑ. Αντιπροσωπεύει το μοντέλο της ασθενοκεντρικής αξιολόγησης αποτελεσμάτων. Έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της έκβασης της υγείας ως ένα μετρήσιμο, αξιόπιστο, υπεύθυνο και έγκυρο γραπτό δεδομένο. Έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες ρευματικών παθήσεων, σε ασθενείς με HIV/AIDS ,σε υγιείς ομάδες ηλικιωμένων και σε πληθυσμιακές μελέτες. Στη Ρευματολογία έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες παθήσεις όπως η ΡΑ, η οστεοαρθρίτιδα, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρελάτης, ο λύκος, το σκληρόδερμα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ινομυαλγία και η ψωριασική αρθρίτιδα [87]. Έχει χορηγηθεί από το ιατρικό σύστημα πληροφόρησης του Stanford για την Αρθρίτιδα, το Ρευματισμό και τη Γήρανση πάνω από 200.000 φορές για την εκτίμηση της κλινικής κατάστασης, της αποτελεσματικότητας σε μελέτες κλινικές και παρατήρησης και στη μέτρηση της έκβασης της υγείας. Έχει καθιερωθεί από το Αμερικανικό κολλέγιο Ρευματολογίας για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας στη ΡΑ. Είναι διαθέσιμο σε πάνω από 60 γλώσσες και υποστηρίζεται από βιβλιογραφία με πάνω από 500 αναφορές [87].

Επειδή γεννήθηκε από το πεδίο της Ρευματολογίας έχει μερικές φορές χαρακτηριστεί ως ειδικό για συγκεκριμένη ασθένεια εργαλείο χωρίς να έχει κριθεί στη βάση της δομής, του περιεχομένου και του ιστορικού της χρήσης του. Το HAQ έχει και συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε διάφορες ειδικότητες και διάφορους πολιτισμούς με σωστά σχεδιασμένες προσαρμογές που δεν επηρεάζουν τη εγκυρότητα και την αξιοπιστία του. Θα πρέπει να θεωρείται ως ένα γενικό εργαλείο καθώς εκτιμά τις διαστάσεις του θανάτου, της ανικανότητας, των φαρμακευτικών επιδράσεων, της δυσφορίας και του οικονομικού κόστους, καμία από τις οποίες δεν είναι ασθενο-ειδικές [87].

Το HAQ χρησιμοποιείται σε δύο μορφές. Η πλήρης μορφή συλλέγει στοιχεία για 5 γενικές-ασθενοκεντρικές διαστάσεις υγείας: 1) ανικανότητα, 2) δυσφορία, 3) τοξικότητα φαρμάκων, 4) χρήση φροντίδας υγείας και κόστος, 5) θάνατος. Περιλαμβάνει συμπληρωματικά στοιχεία για τα δημογραφικά, τον τρόπο ζωής και συμπεριφορές υγείας. Ωστόσο η μορφή που έχει λάβει την ευρύτερη προσοχή, τη συχνότερη χρήση και που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ευρέως ως «ο HAQ» είναι η σύντομη μορφή των δύο σελίδων που περιλαμβάνει τον δείκτη ανικανότητας HAQ (HAQ-Disability Index, HAQ-DI), την αναλογική οπτική (Visual Analog Scale-VAS) κλίμακα του HAQ για τον πόνο και το VAS του ασθενούς για την γενική υγεία του [87]. Ως δείκτης ανικανότητας ο HAQ-DI με σκορ από 0 έως 1 αντιστοιχεί σε ήπια έως μέτρια δυσκολία, από 1 έως 2 σε μέτρια προς σοβαρή ανικανότητα και από 2 έως 3 δείχνει σοβαρή προς πολύ σοβαρή ανικανότητα [87].

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας Ελλήνων ασθενών με ΡΑ χρησιμοποιώντας το διεθνώς αποδεκτό ερωτηματολόγιο HAQ και επιπλέον η διερεύνηση της επίδρασης παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου, η ενεργότητα της νόσου, η οροθετικότητα, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις, το κάπνισμα, οι συννοσηρότητες στη λειτουργική κατάσταση αυτών των ασθενών.

### 2.ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

#### Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν διαδοχικοί ασθενείς που προσέρχονταν στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Ν.Λ ) και ήταν διαγνωσμένοι με ΡΑ. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη συμφώνησαν να συμμετέχουν. Συμπεριλήφθησαν συνολικά 173 ασθενείς, 47 άνδρες (27%) και 122 γυναίκες (73%). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη ( $\pm 11,09$ ). Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 64 έτη ( $\pm 10,2$ ) και η μέση ηλικία των γυναικών 60 έτη ( $\pm 11,1$ ) ενώ ο νεαρότερος ασθενής ήταν γυναίκα 24 ετών (ηλικιακό εύρος γυναικών 24-83 έτη) και ο μεγαλύτερος άντρας 85 ετών ( ηλικιακό εύρος ανδρών 39-85 έτη, Πίνακας 6). Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς προέρχονταν από την περιφέρεια της Θεσσαλίας (90,5%) , κυρίως από το νομό Λάρισας (45,8%, 77 ασθενείς). Από το νομό Τρικάλων προέρχονταν 27 ασθενείς (16%), από το νομό Μαγνησίας 27 ασθενείς (16%) , από το νομό Καρδίτσας 21 ασθενείς (12,5%) ενώ από τη Μακεδονία προέρχονταν 7 άτομα (3 Πιερία, 2 Κοζάνη, 1 Γρεβενά, 1 Καβάλα) και από τη Λαμία 9 άτομα (Πίνακας 7).

#### Πίνακας 6. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ (%)	ΗΛΙΚΙΑ σε έτη	
		μέση τιμή $\pm$ SD	εύρος
Άνδρες	47 (27,16)	64 $\pm$ 10,2	39-85
Γυναίκες	127 (73,41)	60 $\pm$ 11,1	24-83
ΣΥΝΟΛΟ	173 (100)	61 $\pm$ 11,09	24-85

SD: τυπική απόκλιση

**Πίνακας 7.** Στοιχεία τόπου προέλευσης ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (%)
ΛΑΡΙΣΑ	77 (45,8)
ΤΡΙΚΑΛΑ	27 (16,1)
ΜΑΓΝΗΣΙΑ	27 (16,1)
ΚΑΡΔΙΤΣΑ	21 (12,5)
ΛΑΜΙΑ	9 (5,4)
ΓΡΕΒΕΝΑ	1 (1,7)
ΚΑΒΑΛΑ	1 (1,7)
ΠΙΕΡΙΑ	3 (5,0)
ΚΟΖΑΝΗ	2 (3,4)
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ	152 (90,5)
ΣΥΝΟΛΙΚΑ	
ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ ΣΥΝΟΛΙΚΑ	7 (4,2)

## ΜΕΘΟΔΟΣ

### Συλλογή δεδομένων

Ασθενείς με διάγνωση ΡΑ που επισκέπτονταν το εξωτερικό Ρευματολογικό ιατρείο του Π.Ν.Α. για έλεγχο ερωτώνταν αν θέλουν να συμμετέχουν σε μελέτη για τη ΡΑ και να απαντήσουν σε ερωτηματολόγιο. Παράλληλα τους εξηγούνταν εν συντομία οι σκοποί της μελέτης. Σε όσους ασθενείς απάντησαν θετικά γινόταν με προσωπική συνέντευξη οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου HAQ (βλ. Παράρτημα 1) και καταγράφονταν οι απαντήσεις. Δίνονταν επεξηγήσεις όταν οι ασθενείς δυσκολεύονταν να απαντήσουν και σε όσους είχαν κάποια συγκεκριμένη απορία. Ο χρόνος που χρειάζονταν για τη συμπλήρωση του κάθε ερωτηματολογίου ήταν περίπου 5-7 λεπτά. Οι ασθενείς ρωτώνταν επίσης για την ηλικία και τον τόπο προέλευσης τους. Παράλληλα συλλέχθηκαν κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών.



## Ερωτηματολόγιο HAQ

Το ερωτηματολόγιο HAQ αποτελείται από συνολικά 20 ερωτήσεις και περιλαμβάνει 8 κατηγορίες λειτουργικότητας: ντύσιμο και καθαριότητα, έγερση, φαγητό, περπάτημα, υγιεινή, άπλωμα χεριού, σφίξιμο χεριού, δραστηριότητες (Πίνακας 8, Παράρτημα 1). Σε κάθε κατηγορία αντιστοιχούν δύο ή τρεις ερωτήσεις. Για την κάθε ερώτηση το επίπεδο δυσκολίας καταγράφεται από 0 έως 3: 0= ο ασθενής μπορεί να επιτελεί την πράξη χωρίς καμία δυσκολία, 1= με κάποια δυσκολία, 2= με πολύ δυσκολία, 3= ανίκανος να επιτελέσει τη πράξη. Οι απαντήσεις ζητούνται από τον ασθενή να δοθούν με βάση την κατάστασή του την προηγούμενη εβδομάδα. Ο μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας στις ερωτήσεις της κάθε κατηγορίας δίνει το συνολικό σκορ για τη συγκεκριμένη κατηγορία που κυμαίνεται από 0 έως 3. Για παράδειγμα αν μία ερώτηση έχει σκορ 1 και η άλλη 2 τότε το σκορ για την κατηγορία είναι 2. Στο ερωτηματολόγιο ζητείται επίσης από τον ασθενή να απαντήσει αν χρειάζεται συνήθως βοήθεια από άλλο άτομο για την κάθε μία κατηγορία χωριστά και αν χρησιμοποιεί συνήθως βοήθημα ή εξοπλισμό για τις δραστηριότητές του (π.χ. μπαστούνι). Συγκεκριμένα υπάρχουν 13 βοηθήματα-εξοπλισμοί από τα οποία καλείται να επιλέξει ο ασθενής αλλά μπορεί να προσδιορίσει και κάποιο άλλο που δεν αναφέρεται στο ερωτηματολόγιο. Τα βοηθήματα αντιστοιχούν σε συγκεκριμένη κατηγορία του ερωτηματολογίου (Πίνακας 9). Όταν ο ασθενής χρειάζεται βοήθεια από άλλο άτομο ή χρησιμοποιεί βοήθημα-εξοπλισμό το σκορ στην αυτή κατηγορία πρέπει να είναι τουλάχιστον 2. Αν είναι ήδη 2 ή περισσότερο με βάση τις ερωτήσεις της κατηγορίας τότε το σκορ δε μεταβάλλεται, αν είναι όμως μικρότερο από 2 (π.χ. 0 ή 1) τότε μετατρέπεται σε 2. Τα 8 σκορ από τις 8 κατηγορίες αθροίζονται και διαιρούνται δια 8. Το αποτέλεσμα είναι ο δείκτης ανικανότητας HAQ (HAQ Disability Index-HAQ-DI) που κυμαίνεται από 0 έως 3. Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης τόσο μεγαλύτερος είναι και ο βαθμός δυσκολίας του ασθενούς στη λειτουργικότητά του. Βάση του δείκτη HAQ η λειτουργικότητα ορίζεται ως φυσιολογική (HAQ= 0-0,25), με ήπια έκπτωση (HAQ= 0,25-0,5), με μέτρια έκπτωση (HAQ= 0,5-1) και με σημαντική έκπτωση (HAQ >1). Ως δείκτης ανικανότητας ο HAQ-DI με σκορ από 0 έως 1 αντιστοιχεί σε ήπια έως μέτρια δυσκολία, από 1 έως 2 σε μέτρια προς σοβαρή ανικανότητα και από 2 έως 3 σε σοβαρή προς πολύ σοβαρή ανικανότητα. Για τον κάθε ασθενή υπολογίστηκε ο συνολικός δείκτης HAQ και καταγράφηκαν οι απαντήσεις στις επιμέρους ερωτήσεις και κατηγορίες του HAQ καθώς και η χρήση βοηθημάτων ή βοήθειας από άλλο άτομο.

## Πίνακας 8. Οι κατηγορίες και οι επιμέρους ερωτήσεις του ΗΑQ

<p><b>1. ΝΤΥΣΙΜΟ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ντύνεστε μόνος σας καθώς και να δένετε τα κορδόνια των παπουτσιών και να κουμπώνετε τα κουμπιά;</li> <li>• Λούζεστε;</li> </ul> <p><b>2. ΉΓΕΡΣΗ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σηκωθείτε από μία κανονική καρέκλα;</li> <li>• Ξαπλώσετε ή να σηκωθείτε από το κρεβάτι;</li> </ul> <p><b>3. ΦΑΓΗΤΟ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κόβετε το κρέας;</li> <li>• Σηκώνετε ένα γεμάτο φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα σας;</li> <li>• Ανοίξετε ένα νέο κουτί γάλα;</li> </ul> <p><b>4. ΠΕΡΠΑΤΗΜΑ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Περπατάτε εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους;</li> <li>• Να ανεβαίνετε πέντε σκαλιά;</li> </ul>	<p><b>5. ΥΓΙΕΙΝΗ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πλένετε και να στεγνώνετε το σώμα σας;</li> <li>• Κάνετε μπάνιο;</li> <li>• Κάθεστε και να σηκώνεστε από την τουαλέτα;</li> </ul> <p><b>6. ΑΠΛΩΜΑ ΧΕΡΙΟΥ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Απλώσετε το χέρι και να κατεβάσετε ένα αντικείμενο 2,5 κιλών (π.χ. τσάντα με πατάτες) που είναι πάνω απ' το κεφάλι σας;</li> <li>• Σκύψετε και να μαζέψετε ρούχα από το πάτωμα;</li> </ul> <p><b>7. ΣΦΙΞΙΜΟ ΧΕΡΙΟΥ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανοίγετε τις πόρτες αυτοκινήτου;</li> <li>• Ανοίγετε βαζάκια που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως;</li> <li>• Ανοίγετε και κλείνετε βρύσες;</li> </ul> <p><b>8. ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ</b></p> <p>Μπορείτε να:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πάτε για ψώνια;</li> <li>• Μπείτε και να βγείτε από ένα αυτοκίνητο;</li> <li>• Κάνετε δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο;</li> </ul>
---	--

### Πίνακας 9. Αντιστοιχία βοηθημάτων/ εξοπλισμών με τις υποκατηγορίες του ΗΑQ.

Ντύσιμο και καθαριότητα: Βοηθήματα που χρησιμοποιούνται για το ντύσιμο (για τα κουμπιά, το τράβηγμα του φερμουάρ, μακρύ κόκαλο παπουτσιών κλπ)

Έγερση: Ειδικά προσαρμοσμένη καρέκλα

Φαγητό: Ειδικά προσαρμοσμένα σκεύη (π.χ. για φαγητό και μαγείρεμα)

Περπάτημα: Μπαστούνι, Πατερίτσες, Βοηθητικό Πλαίσιο Βάδισης, Αναπηρική πολυθρόνα

Υγιεινή: Αнуψωμένο κάθισμα τουαλέτας, Λαβή μπανιέρας, Κάθισμα μπανιέρας, Συσκευές με μακρύ χερούλι στο μπάνιο (π.χ. βούρτσα με μακρύ χερούλι)

Άπλωμα χεριού: Συσκευές με μακρύ χερούλι για την προσέγγιση αντικειμένων

Σφίξιμο χεριού: Ανοιχτήρι βάζων για βάζα που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως

### Κλινικοεργαστηριακά δεδομένα

Οι ασθενείς εκτιμώνταν επίσης κλινικά για την ενεργότητα της PA. Η εκτίμηση περιελάμβανε την πλήρη φυσική εξέταση των ασθενών, τον προσδιορισμό και την καταγραφή των ευαίσθητων και των διογκωμένων αρθρώσεων, την εκτίμηση της δύναμης σύσφιξης γροθιάς. Επίσης ζητούνταν από τους ασθενείς να προσδιορίσουν το επίπεδο του πόνου από τη PA την προηγούμενη εβδομάδα πάνω σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκ (Visual Analogue Scale-VAS) και αυτό καταγράφονταν στα πλησιέστερα χιλιοστόμετρα δίνοντας ένα σκορ από 0 έως 100. Η εργαστηριακή εκτίμηση των ασθενών ήταν επίσης μέρος του ελέγχου τους και είτε έφερναν μαζί τους πρόσφατες εξετάσεις είτε γινόταν αιμοληψία στο νοσοκομείο την ίδια μέρα. Ιδιαίτερη σημασία δίνονταν στους εργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας της PA, την TKE ή τη CRP.

**Δείκτης DAS-28.** Ο αριθμός των ευαίσθητων, ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων, η TKE ή η CRP και το VAS σκορ χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28 με τη χρήση ειδικού μικρού υπολογιστικού μετρητή. Ο δείκτης DAS-28 είναι ένας σύνθετος μαθηματικός δείκτης που χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική του εξωτερικού ρευματολογικού ιατροείου για την εκτίμηση της ενεργότητας της PA. Το σκορ του DAS-28 καταγράφηκε για τον κάθε ασθενή και χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο της ενεργότητας της νόσου. Σύμφωνα με τα κριτήρια του πανευρωπαϊκού συνδέσμου κατά του ρευματισμού (EULAR) ασθενείς με  $DAS-28 \leq 2,6$  καταγράφηκαν σε ύφεση, ασθενείς με DAS-28 μεταξύ 2,6 και  $\leq 3,2$  σε χαμηλή ενεργότητα, μεταξύ 3,2 και  $\leq 5,1$  σε μέτρια και με  $> 5,1$  σε υψηλή ενεργότητα νόσου.

**Αυτοαντισώματα.** Για την εκτίμηση της πιθανής επίδρασης των αυτοαντισωμάτων της PA στην λειτουργικότητα των ασθενών αναζητήθηκαν από τους φακέλους που διατηρούνται στο εξωτερικό

ιατρείο στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη ή όχι αυτοαντισωμάτων της PA, ειδικότερα του ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και των αντισωμάτων έναντι κυκλικών- κιτροκλινωμένων πεπτιδίων (anti-CCP) για τον κάθε ασθενή. Στους περισσότερους ασθενείς βρέθηκαν στοιχεία και για τα δύο (139), σε κάποιους μόνο για τον RF ή μόνο για τα anti-CCP, και σε κάποιους δεν υπήρχαν σχετικές πληροφορίες στο φάκελο. Η ύπαρξη RF και /ή anti-CCP καταγράφηκε ως οροθετικότητα για τη PA και η απουσία RF και anti-CCP ως οροαρνητικότητα.

**Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.** Σχετικά με την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου αναζητήθηκαν στοιχεία εξωαρθρικών εκδηλώσεων PA (όπως πνευμονική ίνωση, ρευματικά οζίδια, σύνδρομο Sjogren) τόσο κατά την κλινική εκτίμηση των ασθενών όσο και από προηγούμενα καταγεγραμμένα στοιχεία στους φακέλους τους. Καταγράφηκε η παρουσία ή όχι εξωαρθρικών εκδηλώσεων καθώς και το είδος αυτών.

**Διάρκεια νόσου.** Η διάρκεια της νόσου των ασθενών αναζητήθηκε επίσης στα στοιχεία των φακέλων του εξωτερικού ιατρείου και επιβεβαιώθηκε κατά τη συνέντευξη των ασθενών. Ανάλογα με τη διάρκεια νόσου οι ασθενείς ορίστηκαν ως πάσχοντες από πρόωμη PA (διάρκεια <2 έτη), εγκατεστημένη PA (2 -10 έτη), παλιά PA (<10 έτη).

**Συννοσηρότητα.** Επίσης καταγράφηκαν οι συνυπάρχουσες παθήσεις των ασθενών που αποτελεί μέρος της τακτικής τους παρακολούθησης ενώ επιπλέον στοιχεία όπως προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, ιστορικό κακοήθειας, προέκυψαν από τους φακέλους και συνυπολογίστηκαν στις συννοσηρότητες. Καταγράφηκε το είδος και υπολογίστηκε ο συνολικός αριθμός των συννοσηροτήτων για τον κάθε ασθενή.

**Κάπνισμα.** Οι ασθενείς ρωτήθηκαν για τις καπνιστικές τους συνήθειες: αν κάπνιζαν ή όχι τη δεδομένη περίοδο ή αν υπήρξαν καπνιστές στο παρελθόν. Το πρώην κάπνισμα καταγράφηκε ως θετική απάντηση στην περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων.

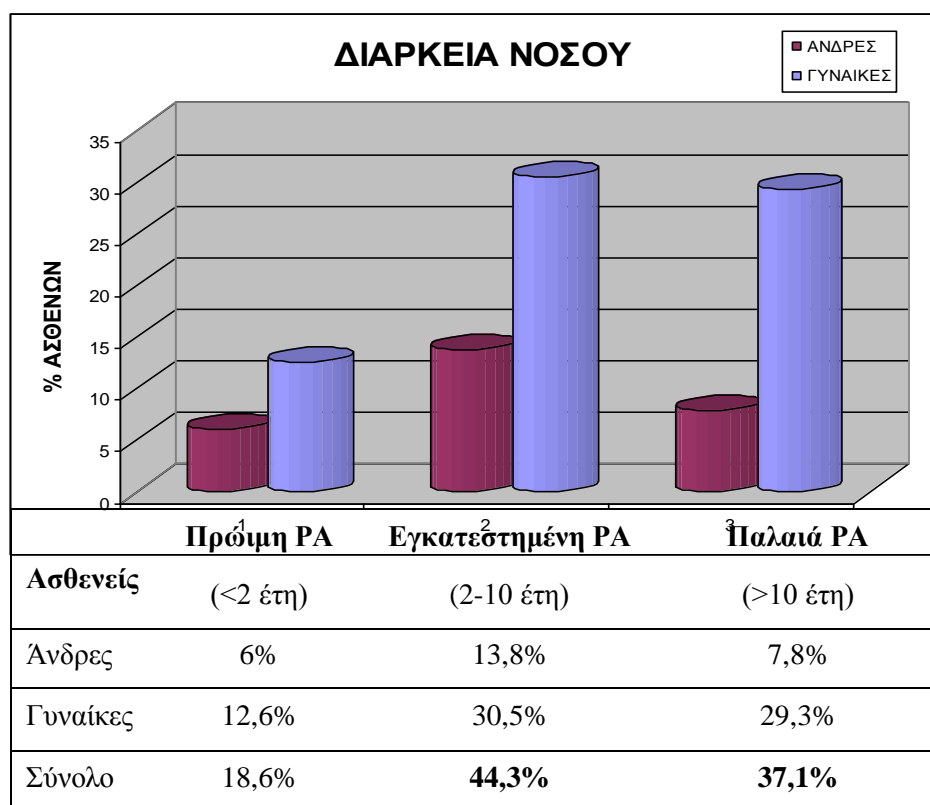
## Στατιστική ανάλυση

Έγινε περιγραφική και επαγωγική στατιστική ανάλυση. Προηγήθηκε έλεγχος κανονικότητας με Shapiro-Wilk. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση υποομάδων με Fisher's exact test και t-test και ακολούθησαν συσχετίσεις μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών με τη δοκιμασία Pearson. Εφαρμόστηκε αρχικά μονομεταβλητή ανάλυση και στη συνέχεια οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τη βαθμολογία HAQ εντάχθηκαν στην πολυμεταβλητή ανάλυση. Αυτή πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή γενικευμένου γραμμικού μοντέλου. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητάς ορίστηκε σε  $p=0.05$ . Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 22.0 (IBM, Chicago). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD).

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### Χαρακτηριστικά ασθενών

Η μέση διάρκεια νόσου για το σύνολο των ασθενών ήταν 10,7 έτη . Οι άνδρες είχαν μέση διάρκεια νόσου 9,5 έτη ( $\pm 10$ ) και οι γυναίκες 11,2 έτη ( $\pm 109$ ). Η μικρότερη διάρκεια νόσου στο σύνολο ήταν 3 μήνες και η μεγαλύτερη 50 έτη και καταγράφηκε στις γυναίκες. Στους άντρες η μικρότερη διάρκεια νόσου ήταν 1 έτος και η μεγαλύτερη 43 έτη . Από τους 173 ασθενείς 18,6 % είχαν πρώιμη PA με διάρκεια μικρότερη των 2 ετών, 44,3% είχε εγκατεστημένη PA με διάρκεια από 2 έως 10 έτη και 37,1% είχε παλαιά PA με διάρκεια νόσου άνω των 10 ετών . Τα ποσοστά για τα δύο φύλα ήταν για τις γυναίκες 12,6% πρώιμη, 30,5% εγκατεστημένη, 29,3% παλαιά και για τους άνδρες 6%, 13,8% και 7,8% αντίστοιχα (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Διάρκεια νόσου ασθενών

#### Αυτοαντισώματα PA: σχέση με ηλικία και διάρκεια νόσου

Από την αναζήτηση των αυτοαντισωμάτων σχετικά με την οροθετικότητα των ασθενών προέκυψαν τα κάτωθι δεδομένα: Στοιχεία από τους φακέλους των ασθενών για τον RF βρέθηκαν για 161 ασθενείς από του οποίους 104 είχαν παρουσία RF στον ορό ( 64,6% ). Ο μέσος όρος ηλικίας των RF-θετικών ήταν 62 έτη ( $\pm 10,3$ ) και κυμαίνονταν από 32 έως 85 έτη και ο μέσος όρος ηλικίας των RF-αρνητικών ήταν 59 έτη ( $\pm 11,9$ ) και κυμαίνονταν από 24 έως 78 έτη. Η μέση διάρκεια νόσου για τους RF-

θετικούς ήταν 12,4 έτη ( $\pm 11,2$ ) και κυμαίνονταν από 3 μήνες έως 50 έτη ενώ η μέση διάρκεια νόσου για τους RF-αρνητικούς ήταν 7,9 έτη ( $\pm 9,4$ ) και κυμαίνονταν από 3 μήνες έως 43 έτη. Η μέση διάρκεια νόσου ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στους RF-θετικούς ( $p=0.01$ ) ενώ ο μέσος όρος ηλικίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p>0.05$ ) (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10. Προφίλ ασθενών ως προς το ρευματοειδή παράγοντα (RF).**

Παρουσία RF	Αριθμός ασθενών (%)	Ηλικία σε έτη μέση τιμή $\pm$ SD (εύρος)	Διάρκεια Νόσου σε έτη μέση τιμή $\pm$ SD (εύρος)
OXI	57 (35,4)	59 $\pm$ 11,9 (24-78)	7,9 $\pm$ 9,4 (0.25-43)
NAI	104 (64,6)	62 $\pm$ 10,3 (32-85)	12,4 $\pm$ 11,2 (0.25-50)
<i>P</i>		<i>p=0.1</i>	<i>p=0.01</i>

SD: τυπική απόκλιση

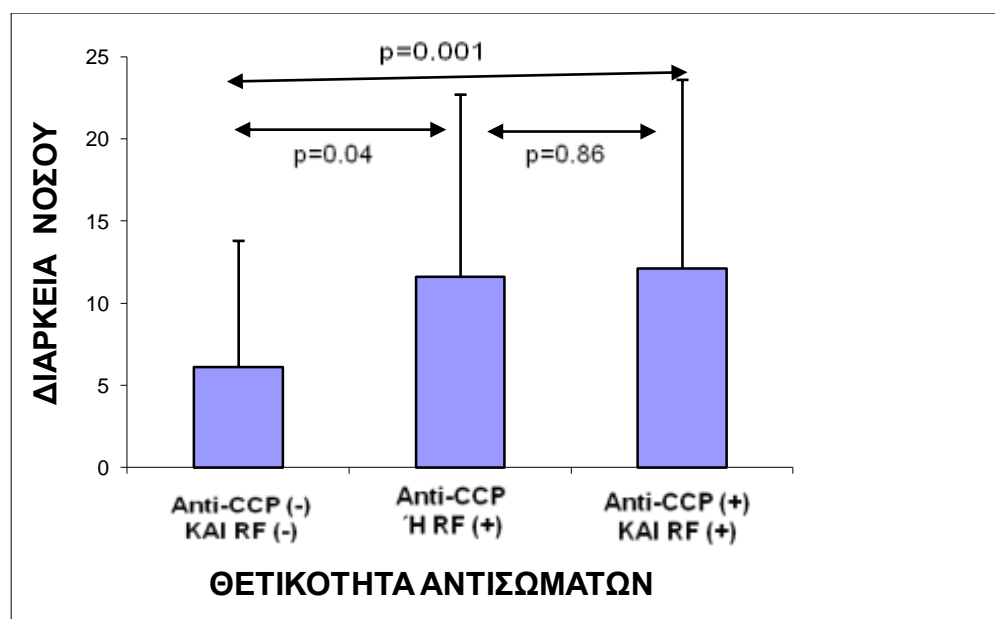
Σε ότι αφορά την παρουσία των anti-CCP βρέθηκαν στοιχεία για 145 ασθενείς από τους οποίους 91 είχαν anti-CCP στον ορό (ποσοστό 62,8%). Ο μέσος όρος ηλικίας των θετικών για anti-CCP ασθενών ήταν 62 έτη ( $\pm 10,9$ ) με μικρότερη ηλικία τα 32 έτη και μεγαλύτερη τα 85 έτη και η μέση διάρκεια νόσου ήταν 12 έτη ( $\pm 11,2$  έτη) και κυμαίνονταν από 3 μήνες έως 50 έτη. Η μέση ηλικία των anti-CCP αρνητικών ασθενών ήταν 61 έτη ( $\pm 10,9$ ) με μικρότερη τα 24 έτη και μεγαλύτερη τα 78 έτη, και η μέση διάρκεια νόσου ήταν 7,7 έτη ( $\pm 9,2$  έτη) και κυμαίνονταν από 3 μήνες έως 40 έτη. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια νόσου ( $p=0.013, <0.05$ ) μεταξύ των anti-CCP θετικών και των anti-CCP αρνητικών ασθενών ενώ ο μέσος όρος ηλικίας δεν διέφερε σημαντικά (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11. Προφίλ ασθενών ως προς τα anti-CCP αντισώματα.**

Παρουσία anti-CCP	Αριθμός ασθενών (%)	Ηλικία σε έτη μέση τιμή +/- SD (εύρος)	Διάρκεια Νόσου σε έτη μέση τιμή +/- SD (εύρος)
OXI	54 (37.2)	61 +/-10.9 (24-78)	7,7 +/- 9.2 (0.25 μήνες- 40 έτη)
NAI	91 (62.8)	62 +/- 10.9 (32-85)	12 +/- 11.2 (0.25 μήνες – 50 έτη)
<i>p</i>		<i>p</i> =0.07	<i>p</i> =0.013

SD: τυπική απόκλιση

Δεδομένα τόσο για τον RF όσο και για τα anti-CCP υπήρχαν σε 139 ασθενείς από τους οποίους διπλά θετικοί για τον RF και για τα anti-CCP ήταν 77 ασθενείς (55,4%), διπλά αρνητικοί ήταν 40 ασθενείς (28,8%), θετικοί για τον RF και αρνητικοί για τα anti-CCP ήταν 9 ασθενείς (6,5%) ενώ θετικοί για τα anti-CCP και αρνητικοί για τον RF ήταν 13 ασθενείς (9,4%). Σύνολο μονά οροθετικών (είτε RF είτε anti-CCP) ήταν 22 ασθενείς με ποσοστό 15,8%. Ο μέσος όρος ηλικίας στους διπλά θετικούς ήταν 62 έτη (+/- 10,8), στους διπλά αρνητικούς 60 έτη (+/-11,7) και στους μονά θετικούς (RF ή anti-CCP) 62 έτη (+/-10). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν αντίστοιχα 12,1 έτη (+/-11,5), 6,1 έτη (+/-7,7) και 11,6 (+/- 11.1). Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια νόσου μεταξύ των διπλά οροθετικών και των διπλά αρνητικών ασθενών ( $p=0.001$ ) καθώς και μεταξύ των διπλά αρνητικών και των μονά θετικών ασθενών ( $p=0.04$ ) ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των διπλά θετικών και των μονά θετικών ασθενών ( $p=0.86$ ) (Εικόνα 5).



**Εικόνα 5. Σχέση θετικότητας αντισωμάτων (RF, anti-CCP) και διάρκειας νόσου (έτη)**

### Αυτοαντισώματα και φύλο

Από τους 145 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για τα anti-CCP, οι 91 ήταν θετικοί από τους οποίους οι 62 ήταν γυναίκες (68,1%) και οι 29 άνδρες (31,9%). Από τους υπόλοιπους 54 που ήταν αρνητικοί οι 43 (79,6%) ήταν γυναίκες και οι 11 άνδρες (20,4%). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά τη θετικότητα για anti-CCP ( $p=0.179$ ).

Από τους 161 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για τον RF, οι 104 ήταν θετικοί για RF από τους οποίους οι 72 (69,2%) ήταν γυναίκες και οι 32 (30,8%) άνδρες. Από τους υπόλοιπους 57 που ήταν αρνητικοί για RF, οι 44 (77,2%) ήταν γυναίκες και οι 13 (22,8%) άνδρες. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα και τη θετικότητα RF ( $p=0.359$ ).

Από τους 139 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα και για τα δύο αυτοαντισώματα, RF και anti-CCP, διπλά οροθετικοί ήταν 28 άνδρες και 49 γυναίκες, διπλά οροαρνητικοί 10 άνδρες και 30 γυναίκες και μονά οροθετικοί 1 άνδρας και 20 γυναίκες (Πίνακας 12). Συγκρίνοντας τους μονά οροθετικούς ασθενείς με τους διπλά οροθετικούς ασθενείς φάνηκε πως υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα με τους άνδρες ασθενείς να εμφανίζουν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι διπλά οροθετικοί για τον RF και τα anti-CCP έναντι των γυναικών ( $p=0.0057$ ).

**Πίνακας 12. Παρουσία RF και anti-CCP σε σχέση με το φύλο**

Αυτοαντισώματα	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
Αρνητικά RF και anti-CCP	10	30	40
Θετικά μόνο RF ή μόνο anti-CCP	1	20	21
Θετικά RF και anti-CCP	28	49	77*

\*  $p=0.0057$  συγκριτικά με τους μονά οροθετικούς ασθενείς

### Ενεργότητα νόσου ασθενών

Σε ότι αφορά την ενεργότητα νόσου των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη όπως αυτή εκφράζεται με τον αριθμό των ευαίσθητων, τον αριθμό των διογκωμένων, την ΤΚΕ, το σκόρ στην οπτική κλίμακα για τον πόνο VAS, και το δείκτη DAS-28 οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 9 ευαίσθητες αρθρώσεις και 5 διογκωμένες από σύνολο 28 αρθρώσεων, η μέση τιμή της ΤΚΕ ήταν 29,



η μέση τιμή VAS ήταν 40 και η μέση τιμή για το DAS-28 ήταν 4,6 που αντιστοιχεί σε μέτρια ενεργότητα νόσου (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13. Δείκτες ενεργότητας της νόσου ασθενών με PA**

	TKE mmHg	Ευαίσθητες αρθρώσεις	Διογκωμένες αρθρώσεις	VAS (0-100mm)	DAS-28
Μέση τιμή $\pm$ SD	29 $\pm$ 20	9 $\pm$ 8	5 $\pm$ 6	40 $\pm$ 22.3	4,60 $\pm$ 1,57
(Εύρος)	(2-96)	(0-28)	(0-23)	(0-90)	(1,25-8,16)

Με βάση την τιμή DAS-28 σε ύφεση (DAS-28 < 2,6) βρισκόταν το 10,6% των ασθενών, σε χαμηλή ενεργότερα νόσου (DAS-28 > 2,6 και  $\leq$  3,2) το 12,9% των ασθενών, σε μέτρια ενεργότητα νόσου (DAS-28 > 3,2 και  $\leq$  5,1) το 36,5% των ασθενών και σε υψηλή ενεργότερα νόσου (DAS-28 > 5,1) ποσοστό 40%. Η χαμηλότερη τιμή DAS-28 ήταν 1,25 και η μεγαλύτερη 8,16 (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14. Ενεργότητα PA των ασθενών με βάση το δείκτη DAS-28**

Δραστηριότητα Νόσου	DAS-28	Ασθενείς (%)
Ανενεργός PA	<2.6	18 (10.6)
Χαμηλή ενεργότητα PA	>2.6 - $\leq$ 3.2	22 (12.9)
Μέτρια ενεργότητα PA	>3.2 - <5.1	62 (36.5)
Υψηλή ενεργότητα PA	>5.1	68 (40)

### Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Από δεδομένα 165 ασθενών εξωαρθρικές εκδηλώσεις είχαν 69 άτομα από τα οποία 46 γυναίκες και 23 άνδρες με αναλογία 2:1. Τα υπόλοιπα 96 άτομα που δεν είχαν εξωαρθρικές εκδηλώσεις 75 ήταν γυναίκες και 21 άνδρες με αναλογία 3,57:1. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή των εξωαρθρικών εκδηλώσεων στις γυναίκες ( $p=0.11$ ). Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς ήταν συχνότερα η πνευμονική ίνωση, τα ρευματικά οζίδια, το σύνδρομο Sjogren, το φαινόμενο Raynaud, η πλευρίτιδα και τα πνευμονικά οζίδια. Σπανιότερα ήταν

επισκληρίτιδα, έλκος κερατοειδούς, έλκος ρινικού διαφράγματος και υπογλωττιδική στένωση τραχείας.

### **Συννοσηρότητες**

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (95,18%) είχε κάποια συννοσηρότητα ενώ μόνο το 4,8% των ασθενών δεν παρουσίαζε καμία συννοσηρότητα. Οι συννοσηρότητες στους ασθενείς κυμαίνονταν από 1 έως 9. Το 60,3% των ασθενών είχαν από 2 έως 4 συννοσηρότητες. Περισσότερες από 5 συννοσηρότητες είχε το 16,8% των ασθενών ενώ μόνο μία συννοσηρότητα είχε το 18,1 % των ασθενών. Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η δυσλιπιδαιμία (50,3%), η αρτηριακή υπέρταση (43,9%), η οστεοπόρωση (28,9%), η θυρεοειδοπάθεια (16,3%), διαταραχές ανώτερου πεπτικού (οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (10,8%), σακχαρώδης διαβήτης (9,9%), κατάθλιψη (6%), στεφανιαία νόσος (6%), υπερουριχαιμία (5,4%),κακοήθειες (4,2%), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (3%), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3%) και άλλες (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, ανεύρυσμα αορτής, κήλες αυχενικής ή οσφυικής μοίρας σπονδυλικής στήλης), ινομυαλγία ,χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) σε ποσοστό <3% (Πίνακας 15).

### **Καπνιστική συνήθεια**

Από δεδομένα 167 ασθενών οι 22 (13,17%) ήταν καπνίζοντες από τους οποίους 11 άνδρες και 11 γυναίκες , 114 (68,26%) μη καπνίζοντες από τους οποίους 7 άνδρες και 107 γυναίκες , και 31 (18,56%) ήταν πρώην καπνιστές από τους οποίους 29 άνδρες και 2 γυναίκες. Σε σύνολο 47 ανδρών οι καπνιστές στο παρόν ή στο παρελθόν ήταν 40 (85,1%) και σε σύνολο 119 γυναικών οι καπνίστριες είτε στο παρόν είτε στο παρελθόν ήταν 13 (10.9%). Η στατιστική ανάλυση έδειξε πως οι άνδρες καπνίζοντες (νυν και πρώην) ήταν περισσότεροι από τις γυναίκες καπνίζοντες (νυν και πρώην) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p<0.0001$ ) (Πίνακας 16).

### **Κάπνισμα και anti-CCP προφίλ**

Από δεδομένα 142 ασθενών σε σύνολο 48 καπνιζόντων (νυν και πρώην) οι 35 ήταν anti-CCP θετικοί και σε σύνολο 94 μη καπνιζόντων οι 56 ήταν anti-CCP θετικοί. Η αναλογία καπνιζόντων anti-CCP θετικών προς καπνιζόντων anti-CCP αρνητικών (35/13) ήταν 2,69:1, και η αναλογία μη καπνιζόντων anti-CCP θετικών προς μη καπνίζοντες anti-CCP αρνητικούς ήταν 1,47:1. Η σχέση καπνίσματος με την anti-CCP θετικότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο δείγμα ( $p=0,1406$ ). Περαιτέρω ανάλυση για την εκτίμηση πιθανών διαφορών μεταξύ των δύο φύλων έδειξε πως από 40 άνδρες , οι 36 ήταν καπνιστές εκ των οποίων 26 anti-CCP θετικοί (72%) και από τους 4 μη καπνιστές οι 3 ήταν anti-CCP θετικοί (75%). Αντίστοιχα από 102 γυναίκες οι 12 κάπνιζαν και από αυτές οι 9 είχαν anti-CCP θετικά (75%). Από τις 90 μη καπνίστριες 53 ήταν anti-CCP θετικές (58,88%) . Η αναλογία μεταξύ καπνιζόντων γυναικών anti-CCP θετικών και καπνιζόντων anti-CCP αρνητικών (9/3) ήταν

3:1. Όμως η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και anti –CCP θετικότητας στις γυναίκες ( $p=0.36$  ).

**Πίνακας 15. Είδος συννοσηροτήτων στους ασθενείς με ΡΑ κατά σειρά συχνότητας**

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (%)
Δυσλιπιδαιμία	83 (50,3%)
Αρτηριακή υπέρταση	73 (43,9%)
Οστεοπόρωση	38 (28,9%)
Θυρεοειδοπάθεια	27 (16,3%)
Οισοφαγίτιδα – γαστρίτιδα – έλκος – ΓΟΠ	18 (10,8%)
Σακχαρώδης διαβήτης	16 (9,9%)
Αρθροπλαστικές (γόνατα-ισχία)	16 (9,6%)
Κατάθλιψη	10 (6,0%)
Στεφανιαία νόσος	10 (6,0%)
Υπερουριχαιμία	9 (5,4%)
Κακοήθειες	7 (4,2%)
ΧΑΠ	5 (3,0%)
ΑΕΕ	5 (3,0%)
Άλλη (π.χ. ΚΑ, ΧΝΑ, ανεύρυσμα αορτής, κήλες ΑΜΣΣ ή ΟΜΣΣ, ινομυαλγία)	1-4 (<3,0%)

ΓΟΠ: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, ΑΜΣΣ: Αυχενική Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ΟΜΣΣ: Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής στήλης

**Πίνακας 16. Καπνιστική συνήθεια ασθενών.**

Κάπνισμα	Άνδρες N=47	Γυναίκες N= 120	Σύνολο (%)
Ναι παρόν	11	11	22 (13.2)
Πρώην	29	2	31 (18.56)
Σύνολο Ναι (παρόν και πρώην)	40 (85,1%)	13 (10,9%)	53 (31.74)
Όχι	7 (14,9%)	107 (89,1%)	114 (68.26)

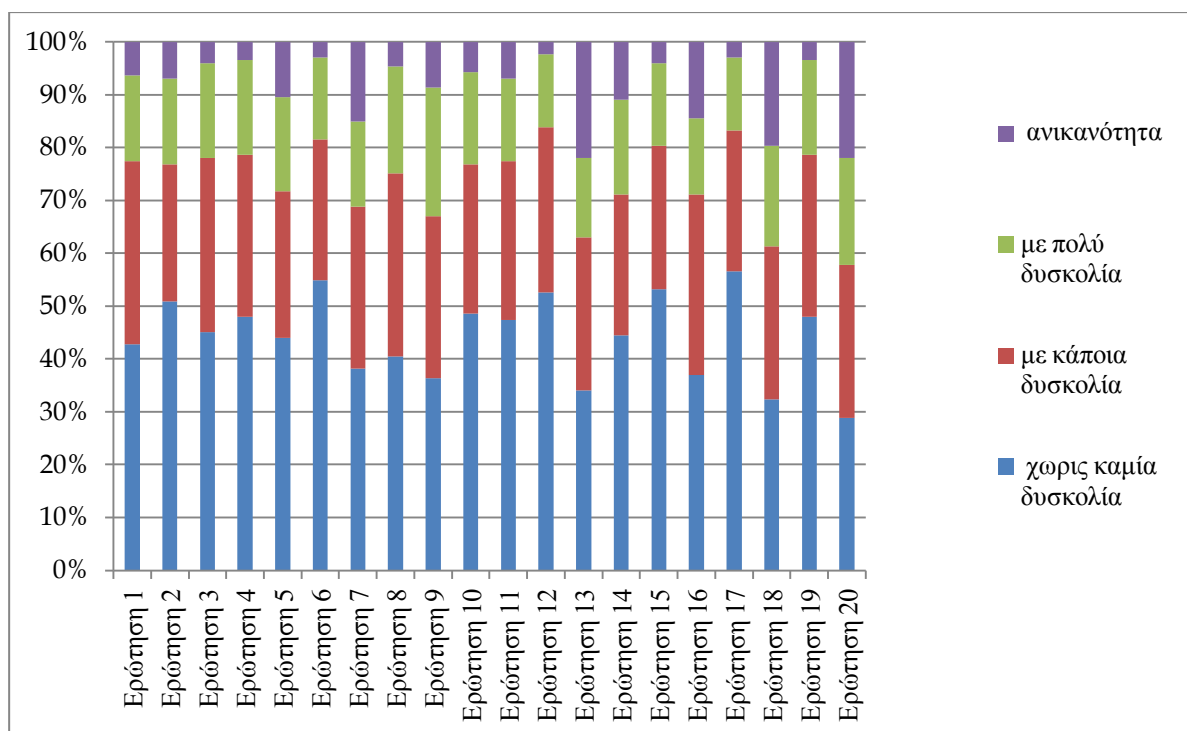
#### **Αποτελέσματα στις επιμέρους ερωτήσεις του ΗΑQ**

Αναλυτικά σε κάθε ερώτημα οι απαντήσεις των ασθενών παραθέτονται στο Παράρτημα 2. Σε όλες τις ερωτήσεις το ποσοστό των ασθενών που απάντησαν συνολικά χωρίς καμία δυσκολία ή με κάποια δυσκολία ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό των ασθενών που απάντησαν με πολύ δυσκολία ή ανικανότητα (Εικόνα 6). Χωρίς δυσκολία απάντησαν από 50 (28,90%) έως 98 (56,65%) ασθενείς. Με κάποια δυσκολία απάντησαν από 45 (26,01%) έως 60 (34,68%) ασθενείς. Με πολύ δυσκολία απάντησαν από 24 (13,87%) έως 42 (24,28%) ασθενείς. Ανικανότητα να επιτελέσουν δραστηριότητες απάντησαν από 4 (2,31%) έως 38 (21,97%) ασθενείς.

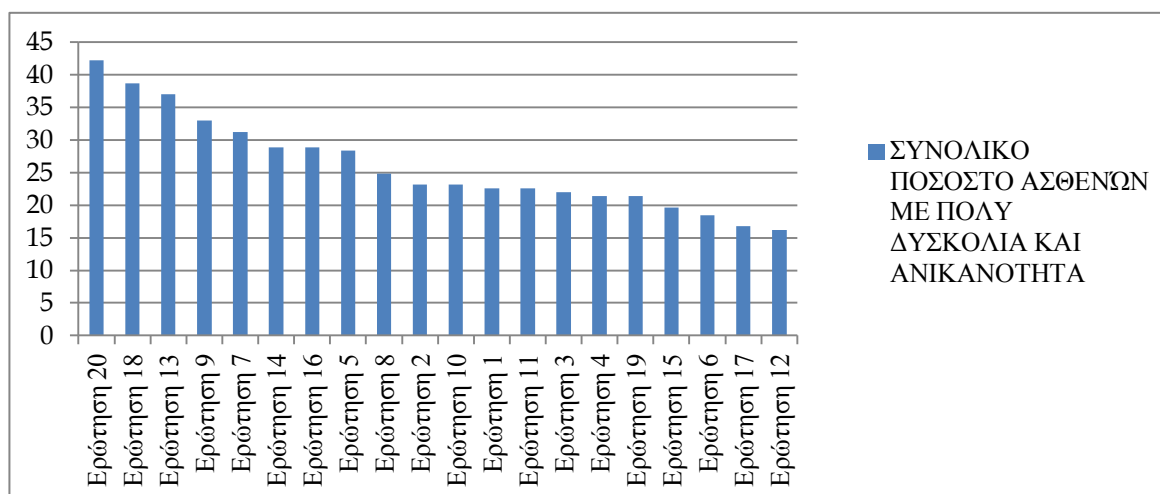
Η δραστηριότητα που οι περισσότεροι ασθενείς απάντησαν πως έκαναν χωρίς καμία δυσκολία (ποσοστό 56,65%) ήταν το να ανοίγουν και να κλείνουν βρύσες (ερώτηση 17- κατηγορία σφίξιμο χεριού). Οι δραστηριότητες που οι περισσότεροι ασθενείς απάντησαν πως έκαναν με κάποια δυσκολία ήταν να ντύνονται μόνοι τους (ποσοστό 34,68%, ερώτηση 1-κατηγορία ντύσιμο και καθαριότητα) και να περπατούν εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους (ποσοστό 34,68%, ερώτηση 8-κατηγορία περπάτημα). Η δραστηριότητα που οι ασθενείς απάντησαν περισσότερο πως έκαναν με πολύ δυσκολία (ποσοστό 24,28%) ήταν να ανέβουν πέντε σκαλιά (ερώτηση 9-κατηγορία περπάτημα). Οι δραστηριότητες που οι περισσότεροι ασθενείς απάντησαν πως ήταν ανίκανοι να επιτελέσουν ήταν το άπλωμα χεριού για να κατεβάσουν ένα βαρύ αντικείμενο (ποσοστό 21,97% , ερώτηση 13-κατηγορία άπλωμα χεριού) και να κάνουν δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο (ποσοστό 21,97% ερώτηση 20-κατηγορία δραστηριότητες). Ακολουθούσαν η ανικανότητα να πάνε για ψώνια (19,65%), να ανοίξουν ένα νέο κουτί γάλα (15,03%) να ανοίξουν βαζάκια που έχουν ήδη ανοιχθεί (14,45%) , να

κόψουν το κρέας (10,40%), να ανέβουν πέντε σκαλιά ( 8,67%), να λουστούν (6,94%),να κάνουν μπάνιο (6,94%), να ντυθούν μόνοι τους (6,36%), να πλυθούν μόνοι τους (5,78%),να περπατήσουν εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους( 4,62%), να σηκωθούν από μία καρέκλα (4,05%),να ανοίξουν τις πόρτες αυτοκινήτου (4,05%),να ξαπλώσουν ή να σηκωθούν από το κρεβάτι (3,47%), να μπουν ή να βγούν από ένα αυτοκίνητο (3,47%), να σηκώσουν ένα γεμάτο φλιτζάνι ως το στόμα τους (2,89%), να ανοίξουν και να κλείσουν βρύσες (2,89%), να καθίσουν ή να σηκωθούν από την τουαλέτα (2,31%).

Συνολικά με πολύ δυσκολία και ανικανότητα απάντησαν στις επιμέρους ερωτήσεις ποσοστό ασθενών από 16,18% (28 ασθενείς) έως 42,20% (73 ασθενείς). Τα μεγαλύτερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στην ερώτηση 20 (δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στο κήπο) 42,2%, στην ερώτηση 18 (να πάνε για ψώνια) 38,73% και στην ερώτηση 13 (να απλώσουν και κατεβάσουν ένα βαρύ αντικείμενο που είναι πάνω από το κεφάλι) 36,99%. Αναλυτικότερα τα ποσοστά των απαντήσεων με πολύ δυσκολία και ανικανότητα συνολικά σε όλες τις ερωτήσεις κατά σειρά συχνότητας φαίνονται στην Εικόνα 7.



**Εικόνα 6.** Ποσοστά ασθενών ανά απάντηση σε κάθε ερώτηση του HAQ



**Εικόνα 7. Ποσοστό ασθενών με πολύ δυσκολία και ανικανότητα στις δραστηριότητες κατά φθίνουσα σειρά.**

Από τους 173 ασθενείς βοήθεια από άλλο άτομο απάντησαν ότι χρειάζονται στο ντύσιμο και την καθαριότητα 37 άτομα (21,39%), στην έγερση 23 (13,29%), στο φαγητό 43 (24,86%), στο περπάτημα 27 (15,61%), στην υγιεινή 32 (18,50%), στο σφίξιμο και άνοιγμα αντικειμένων 65 (37,60%), στο άπλωμα χεριού 51 (29,48%), και στα ψώνια και οικιακές εργασίες 86 άτομα (49,70%) (Πίνακας 17).

**Πίνακας 17. Ασθενείς που χρειάζονταν βοήθεια από άλλο άτομο**

Βοήθεια από άλλο άτομο	Ασθενείς (ποσοστό%)	Βοήθεια από άλλο άτομο	Ασθενείς (ποσοστό%)
Ντύσιμο και καθαριότητα	37 (21,39%),	Υγιεινή	32 (18,50%),
Έγερση	23 (13,29%),	Σφίξιμο και άνοιγμα αντικειμένων	<b>65 (37,60%)</b>
Φαγητό	43 (24,86%),	Άπλωμα χεριού	51 (29,48%),
Περπάτημα	27 (15,61%)	Ψώνια και οικιακές εργασίες	<b>86 (49,70)</b>

Από τα βοηθήματα ή εξοπλισμούς που ρωτήθηκαν αν χρησιμοποιούν οι ασθενείς συνήθως στις δραστηριότητές τους, από τα 173 άτομα 16 χρησιμοποιούσαν μπαστούνι, 5 χρησιμοποιούσαν βοηθητικό πλαίσιο βάδισης, 3 πατερίτσες, 2 αναπηρική πολυθρόνα, 2 ανυψωμένο κάθισμα

τουαλέτας, 3 λαβή μπανιέρας, 8 κάθισμα μπανιέρας, 1 ανοιχτήρι βάζων για βάζα που έχουν ανοιχθεί προηγουμένως και 4 βούρτσα με μακρύ χερούλι στο μπάνιο. Ενώ βοηθήματα για το ντύσιμο, ειδικά προσαρμοσμένα σκεύη φαγητού, ειδικά προσαρμοσμένη καρέκλα και συσκευές με μακρύ χερούλι για την προσέγγιση αντικειμένων ή κάποιο άλλο βοήθημα γενικά δεν χρησιμοποιούσε κανένας ασθενής (Πίνακας 18).

**Πίνακας 18. Χρήση βοηθημάτων ή εξοπλισμών από τους ασθενείς**

Βοήθημα ή εξοπλισμός	Ασθενείς N=173	Βοήθημα ή εξοπλισμός	Ασθενείς N=173
Μπαστούνι	16 (9,25%)	Ανυψωμένο κάθισμα τουαλέτας	2 (1,15%)
Βοηθήματα που χρησιμοποιούνται για το ντύσιμο (για τα κουμπιά, το τράβηγμα του φερμουάρ, μακρύ κόκαλο παπουτσιών κλπ)	0	Λαβή μπανιέρας	3 (1,73%)
Βοηθητικό πλαίσιο βάδισης	5 (2,89%)	Κάθισμα μπανιέρας	8 (4,62%)
Ειδικά προσαρμοσμένα σκεύη (π.χ. για φαγητό και μαγείρεμα)	0	Συσκευές με μακρύ χερούλι για την προσέγγιση αντικειμένων	0
Πατερίτσες	3 (1,73%)	Ανοιχτήρι βάζων για βάζα που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως	1 (0,58%)
Ειδικά προσαρμοσμένη καρέκλα	0	Συσκευές με μακρύ χερούλι στο μπάνιο (π.χ. βούρτσα με μακρύ χερούλι)	0
Αναπηρική πολυθρόνα	2 (1,15%)	Άλλο	0

#### **Αποτελέσματα στις επιμέρους κατηγορίες του ΗΑQ**

Το σκόρ των ασθενών στις επιμέρους κατηγορίες του ερωτηματολογίου συνυπολογίζοντας τη χρήση βοηθήματος/εξοπλισμού ή τη βοήθεια από άλλο άτομο ήταν ως εξής:

Στην πρώτη υποκατηγορία που αναφέρεται στο ντύσιμο και στην καθαριότητα από τους 173 ασθενείς 72 (41,62%) είχαν συνολικό σκορ 0 (χωρίς καμία δυσκολία), 53 (30,64%) είχαν σκορ 1 (με κάποια δυσκολία), 34 (19,65%) είχαν σκορ 2 (με πολύ δυσκολία) και 14 (8,09%) είχαν σκορ 3 (ανικανότητα). Οι ασθενείς που είχαν ανικανότητα και πολύ δυσκολία στην υποκατηγορία αυτή ήταν συνολικά 48 (27,75%) . Τα ποσοστά των ασθενών που απάντησαν συνολικά πολύ δυσκολία και

ανικανότητα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ερωτήσεων της κατηγορίας αυτής (ντύσιμο 22,54% και λούσιμο 23,12%).

Στη δεύτερη υποκατηγορία που αναφέρεται στην έγερση 71 ασθενείς (41,04%) είχαν σκορ 0, 56 ασθενείς (32,37%) είχαν σκορ 1, 39 ασθενείς (22,54%) είχαν σκορ 2, και 7 ασθενείς (4,05%) είχαν σκορ 3. Οι ασθενείς που είχαν ανικανότητα και πολύ δυσκολία στην υποκατηγορία αυτή ήταν συνολικά 46 (26,59%). Τα ποσοστά των ασθενών που απάντησαν συνολικά πολύ δυσκολία και ανικανότητα δεν διέφεραν μεταξύ τους στις επιμέρους ερωτήσεις της κατηγορίας (έγερση από την καρέκλα 21,97%, έγερση ή ξάπλωμα στο κρεβάτι 21,39%).

Στην τρίτη υποκατηγορία που σχετίζεται με το φαγητό 60 ασθενείς (34,68%) είχαν σκορ 0, 56 ασθενείς (32,37%) είχαν σκορ 1, 30 ασθενείς (17,34%) είχαν σκορ 2 και 27 ασθενείς (15,61%) είχαν σκορ 3. Συνολικά οι ασθενείς με πολύ δυσκολία και ανικανότητα στην κατηγορία αυτή ήταν 57 (32,95%). Από αυτούς τους ασθενείς περισσότεροι απάντησαν πως είχαν πολύ δυσκολία και ανικανότητα στο να ανοίξουν ένα νέο κουτί γάλα (31,21%), ακολούθως στο να κόψουν κρέας (28,32%) και λιγότεροι (18,50%) να σηκώσουν ένα φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα τους.

Στην τέταρτη υποκατηγορία που αναφέρεται στο περπάτημα 50 ασθενείς (28,90%) είχαν σκορ 0 (καμία δυσκολία), 57 ασθενείς (32,95%) είχαν σκορ 1 (κάποια δυσκολία), 51 ασθενείς (29,48%) είχαν σκορ 2 (πολύ δυσκολία) και 15 ασθενείς (8,67%) είχαν σκορ 3 (ανικανότητα). Συνολικά οι ασθενείς με σκορ 2 και 3 ήταν 66 (38,15%). Στην κατηγορία αυτή περισσότεροι ασθενείς απάντησαν πως δυσκολεύονται πολύ ή είναι ανίκανοι να ανέβουν πέντε σκαλιά (32,95%) και λιγότεροι να περπατήσουν εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους (24,86%).

Στην πέμπτη κατηγορία που έχει θέμα την υγιεινή 70 ασθενείς (40,46%) είχαν συνολικό σκορ 0, 50 ασθενείς (28,90%) είχαν σκορ 1, 40 ασθενείς (23,12%) είχαν σκορ 2 και 12 ασθενείς (6,94%) είχαν σκορ 3. Συνολικά 52 ασθενείς (30,06%) είχαν πολύ δυσκολία και ανικανότητα (σκορ 2 και 3). Σε αυτή την κατηγορία περισσότεροι δυσκολεύονταν πολύ ή ήταν ανίκανοι να πλυθούν και να στεγνώσουν το σώμα τους καθώς και να κάνουν μπάνιο (23,12% και 22,54% αντίστοιχα) και λιγότερο να καθίσουν και να σηκωθούν από την τουαλέτα 16,18%).

Στην έκτη κατηγορία με θέμα το άπλωμα χεριού 51 ασθενείς (29,48%) είχαν σκορ 0, 50 ασθενείς (28,90%) είχαν σκορ 1, 34 ασθενείς (19,65%) είχαν σκορ 2 και 38 ασθενείς (21,96%) είχαν σκορ 3. Συνολικά 72 ασθενείς (41,62%) είχαν πολύ δυσκολία ή ανικανότητα. Οι περισσότεροι (36,99%) δυσκολεύονταν πολύ ή ήταν ανίκανοι να απλώσουν το χέρι και να κατεβάσουν ένα αντικείμενο πάνω από το ύψος του κεφαλιού και λιγότεροι (28,90%) να σκύψουν και να μαζέψουν ρούχα από το πάτωμα.

Στην έβδομη κατηγορία που αναφέρεται στο σφίξιμο του χεριού από τους 173 ασθενείς, 58 (33,53%) είχαν σκορ 0, 42 (24,28%) είχαν σκορ 1, 47 (27,17%) είχαν σκορ 2 και 26 (15,03%) είχαν σκορ 3. Συνολικά 73 άτομα (42,20%) είχαν πολύ δυσκολία και ανικανότητα στην κατηγορία αυτή. Αυτό που

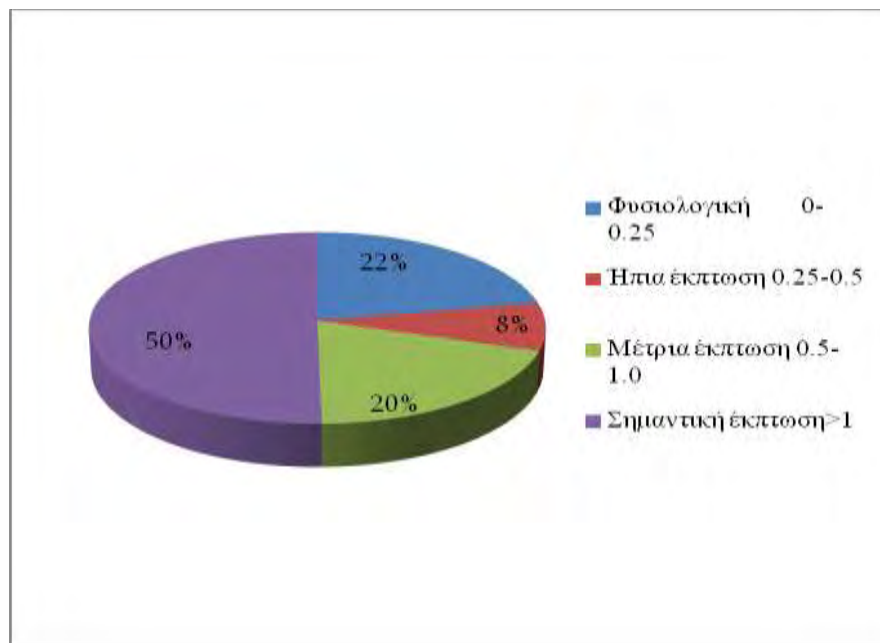


έκαναν με πολύ δυσκολία ή δεν μπορούσαν καθόλου να κάνουν ήταν να ανοίξουν βάζα που ήταν ήδη ανοιγμένα (28,90%), ακολούθως να ανοίξουν πόρτες αυτοκινήτου (19,65%) και λιγότερο να ανοίξουν και να κλείσουν βρύσες (16,76%).

Στην τελευταία κατηγορία των δραστηριοτήτων 41 ασθενείς (23,70%) είχαν συνολικό σκορ 0, 37 ασθενείς (21,39%) είχαν σκορ 1, 52 ασθενείς (30,06%) είχαν σκορ 2 και 43 ασθενείς (24,86%) είχαν σκορ 3. Συνολικά 95 άτομα (54,91%) είχαν πολύ δυσκολία ή ανικανότητα. Οι περισσότεροι ασθενείς (42, 20%) δυσκολεύονταν πολύ ή ήταν ανίκανοι κάνουν δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο, να πάνε για ψώνια (38, 73%) και λιγότερο να μπουν ή να βγούν από ένα αυτοκίνητο (21,39%).

### Αποτελέσματα στο γενικό σκορ του HAQ

Η μέση τιμή στο γενικό σκορ του ερωτηματολογίου HAQ στον πληθυσμό μας ήταν 1,16 ( $>1$ ) με τυπική απόκλιση 0.88. Η μικρότερη τιμή ήταν 0 και η μεγαλύτερη τιμή 3. Με βάση την τιμή του γενικού σκορ στο HAQ, φυσιολογική λειτουργικότητα με τιμή HAQ να κυμαίνεται από 0 έως 0,25 είχαν 38 ασθενείς (21,96%), ήπια έκπτωση λειτουργικότητας με HAQ από 0,25 έως 0,5 είχαν 14 ασθενείς (8,09%), μέτρια έκπτωση με HAQ από 0,5 έως 1 είχαν 34 ασθενείς (19,65%) και σημαντική έκπτωση με τιμή HAQ  $>1$  είχαν 87 ασθενείς (50,29%) (Εικόνα 8). Σκορ από 0 έως 1 είχαν 86 (49,71%) ασθενείς, από 1 έως 2 53 (30,64%) ασθενείς και από 2 έως 3 34 ασθενείς (19,65%) που αντιστοιχούν σε ήπια προς μέτρια ανικανότητα, σε μέτρια προς σοβαρή και σε σοβαρή προς πολύ σοβαρή ανικανότητα (Πίνακας 19).



Εικόνα 8. Η λειτουργικότητα των ασθενών με βάση το δείκτη HAQ

**Πίνακας 19. Ανικανότητα ασθενών με βάση το δείκτη HAQ**

Ανικανότητα	Δείκτης HAQ	Ασθενείς (ποσοστό)
Ήπια προς μέτρια	0-1	86 (49,71%)
Μέτρια προς σοβαρή	1-2	53 (30,64%)
Σοβαρή προς πολύ σοβαρή	2-3	34 (19,65%)

**Διαφορές HAQ μεταξύ υποομάδων και συσχετίσεις**

Φύλο: Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μέση τιμή HAQ στις γυναίκες ( $1,27 \pm 0,84$ ) από ότι στους άνδρες ( $HAQ = 0,87 \pm 0,92$ ) με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p = 0,023$ ). (Πίνακας 20).

Κάπνισμα: Οι ασθενείς που κάπνιζαν είτε στο παρελθόν είτε κατά την συλλογή των δεδομένων είχαν κατά μέσο όρο μικρότερο HAQ ( $0,93 \pm 0,83$ ) από τους ασθενείς που δεν κάπνιζαν ( $HAQ = 1,28 \pm 0,86$ ) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,021 < 0,05$ ) (Πίνακας 20).

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις: Οι ασθενείς που είχαν εξωαρθρικές εκδηλώσεις είχαν μεγαλύτερο HAQ ( $1,36 \pm 0,96$ ) από αυτούς που δεν είχαν καμία εξωαρθρική εκδήλωση ( $HAQ = 0,98 \pm 0,80$ ) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,006 < 0,05$ ) (Πίνακας 20).

Αυτοαντισώματα RA: Οι ασθενείς με παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι κυκλικών κιτρουλινωμένων πεπτιδίων (anti-CCP) στον ορό είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή HAQ ( $1,31 \pm 0,25$ ) από τους anti-CCP αρνητικούς ( $HAQ = 0,93 \pm 0,82$ ). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0,008 < 0,05$ ) (Πίνακας 20).

Οι ασθενείς που είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF) στον ορό είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή HAQ ( $1,27 \pm 0,87$ ) από αυτούς που δεν είχαν ρευματοειδή παράγοντα ( $0,88 \pm 0,82$ ) και η διαφορά ήταν επίσης στατιστικά σημαντική ( $p = 0,006 < 0,05$ ) (Πίνακας 20).

Συνολικά οι γυναίκες, οι μη καπνιστές, όσοι είχαν εξωαρθρικές εκδηλώσεις, θετικό RF και θετικό ACCP είχαν και σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία HAQ (Πίνακας 20).

**Πίνακας 20. Διαφορές στη βαθμολογία HAQ ανάλογα με το φύλο, τη καπνιστική συνήθεια και την παρουσία αυτοαντισωμάτων RA**

	HAQ (Μέση τιμή ± SD)	Κριτήριο t	Βαθμοί ελευθερίας	p
ΦΥΛΟ				
Άνδρες ( N=47)	0,87±0,92	-2,303	156	0,023
Γυναίκες (N=122)	1,27±0,84			
ΚΑΠΝΙΣΜΑ				
ΝΑΙ (N=53)	0,93±0,83	-2,340	163	0,021
ΟΧΙ ( N=114)	1,28±0,86			
ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ				
ΝΑΙ( N=69)	1,36±0,96	2,767	162	0,006
ΟΧΙ( N=96)	0,98±0,80			
Anti-CCP				
ΝΑΙ( N=91)	1,31±0,25	2,684	142	0,008
ΟΧΙ( N=54)	0,93±0,82			
RF				
ΝΑΙ( N=104)	1,27±0,87	2,775	157	0,006
ΟΧΙ( N=57)	0,88±0,82			

Anti-CCP: αντισώματα έναντι κυκλικών κυτρουλινωμένων πεπτιδίων, RF: ρευματοειδής παράγοντας

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ όλων των εξεταζόμενων ποσοτικών μεταβλητών: η αύξηση της διάρκειας νόσου, του DAS και της συννοσηρότητας συσχετίζονταν γραμμικά με την αύξηση HAQ ( $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,002$  αντίστοιχα). Σημειώνεται ότι η ηλικία παρουσίασε ενδεικτική συσχέτιση ( $p=0,076$ ). Στον Πίνακα 21 παρατίθενται τα στοιχεία της στατιστικής ανάλυσης και στην Εικόνα 9 απεικονίζονται οι γραμμικές συσχετίσεις του HAQ ανά εξεταζόμενη ποσοτική παράμετρο.

**Πίνακας 21. Στατιστική ανάλυση κατά Pearson correlation μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών HAQ, αριθμού συννοσηροτήτων, DAS-28 και ηλικία.**

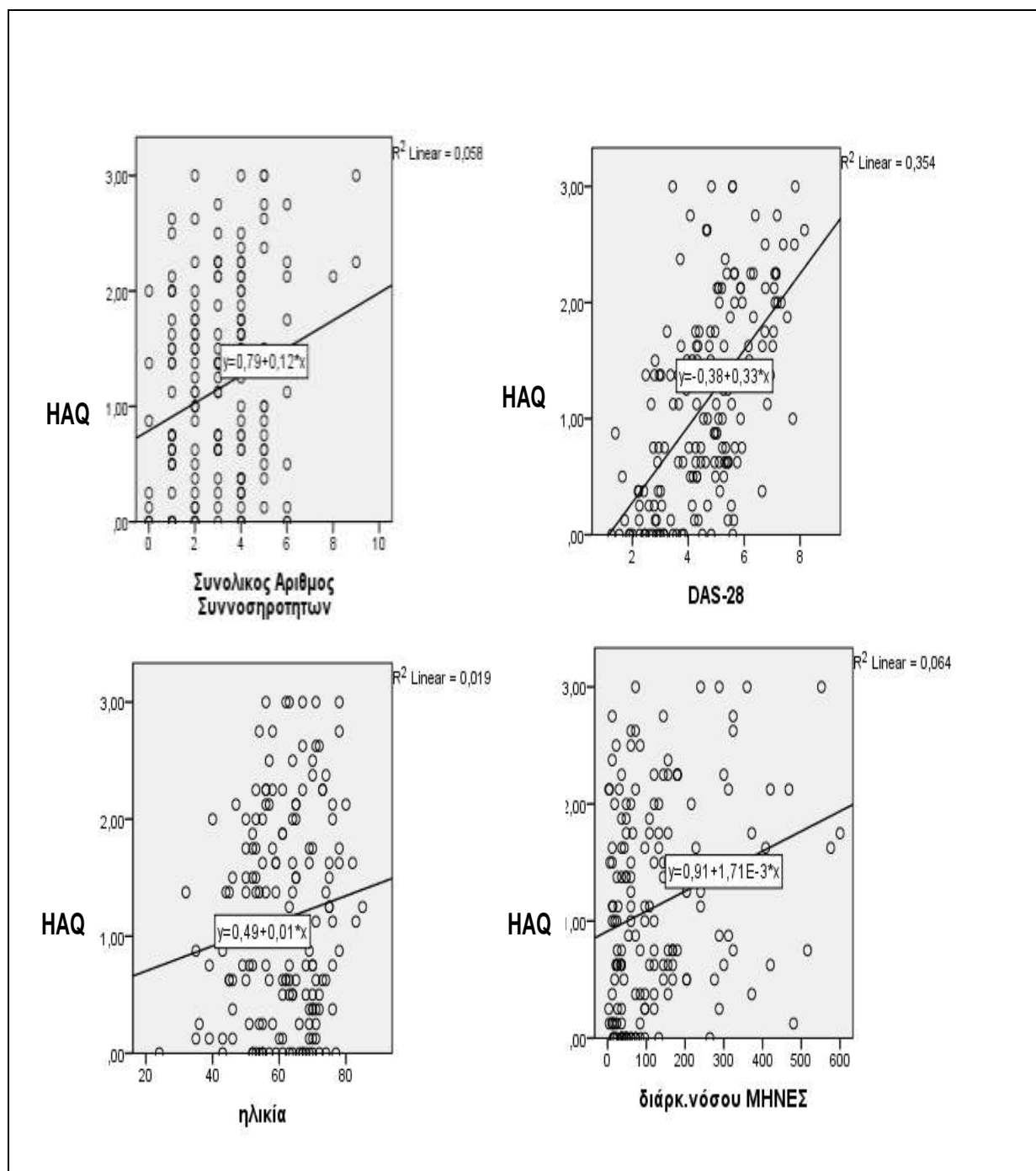
		Συνολικός Αριθμός Συννοσηροτήτων	DAS-28	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια νόσου (μήνες)
HAQ	Pearson Correlation (r )	<b>,241**</b>	<b>,595**</b>	<b>,136</b>	<b>,252**</b>
	p	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,076</b>	<b>,001</b>
	N	<b>166</b>	<b>170</b>	<b>173</b>	<b>167</b>
Συνολικός Αριθμός Συννοσηροτήτων	Pearson Correlation (r )		,092	,362**	,142
	p		,243	,000	,070
	N		163	165	164
DAS-28	Pearson Correlation (r )			,072	,053
	p			,356	,498
	N			166	166
Ηλικία	Pearson Correlation (r )				,179*
	p				,021
	N				167

DAS-28: δείκτης ενεργότητας RA

Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι το HAQ συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το DAS-28 ( 95% διάστημα εμπιστοσύνης ΔΕ 1,249-1,436,  $p=0,000$  ) , τον αριθμό συννοσηροτήτων ( 95% ΔΕ 1,040-1,190,  $p=0,002$  ) και τη διάρκεια νόσου ( 95% ΔΕ 1,000-1,002,  $p=0,005$  ).

Για κάθε μονάδα DAS-28 η βαθμολογία HAQ αυξάνεται κατά 0,292, για κάθε μονάδα συννοσηρότητας κατά 0,107 και για κάθε μήνα κατά 0,001. Ωστόσο, επειδή πρακτικά η τιμή 1 περιλαμβάνεται στο διάστημα εμπιστοσύνης για τη διάρκεια νόσου, η κύρια επίδραση οφείλεται στο DAS και στη συννοσηρότητα. Έτσι, για συννοσηρότητα =X1 και DAS-28=X2,  $HAQ = - 0,477 + 0,292X1 + 0,107X2$ . Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται ικανή συννοσηρότητα και /ή βαθμολογία DAS, προκειμένου να επηρεαστεί το HAQ.

Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του HAQ με το φύλο, την ηλικία, τη θετικότητα στον RF και το κάπνισμα ενώ η συσχέτιση με τα anti-CCP ήταν οριακή ( $p=0,051$ ) (Πίνακας 22).



**Εικόνα 9. Γραμμικές συσχετίσεις HAQ με αριθμό συνοσηροτήτων, DAS-28, ηλικία και διάρκεια νόσου**

**Πίνακας 22. Πολυμεταβλητή ανάλυση**

Παράμετρος	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test			Exp(B)	95% ΔΕ Exp(B)	
			Lower	Upper	Wald Chi- Square	Df	p		Κατώτερο	Ανώτερο
Σταθερά	-0,477	0,3667	-1,196	0,242	1,693	1	0,193	0,621	0,302	1,273
Άνδρες	-0,094	0,1931	-0,472	0,285	0,236	1	0,627	0,910	0,624	1,329
Γυναίκες	0	.	.	.	.	.	.	1	.	.
<b>Anti-CCP θετικά</b>	<b>0,310</b>	<b>0,1587</b>	<b>-0,001</b>	<b>0,621</b>	<b>3,817</b>	<b>1</b>	<b>0,051</b>	1,364	0,999	1,861
Anti-CCP αρνητικά	0	.	.	.	.	.	.	1	.	.
RF θετικός	-0,009	0,1609	-0,324	0,306	0,003	1	0,956	0,991	0,723	1,359
RF αρνητικός	0	.	.	.	.	.	.	1	.	.
ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	-0,022	0,1839	-0,382	0,339	0,014	1	0,905	,978	0,682	1,403
ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	0	.	.	.	.	.	.	1	.	.
<b>Συννοσηρότητα</b>	<b>0,107</b>	<b>0,0345</b>	<b>0,039</b>	<b>0,174</b>	<b>9,575</b>	<b>1</b>	<b>0,002</b>	1,113	1,040	1,190
<b>DAS-28</b>	<b>0,292</b>	<b>0,0355</b>	<b>0,223</b>	<b>0,362</b>	<b>67,651</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	1,339	1,249	1,436
<b>Διάρκεια νόσου</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>7,734</b>	<b>1</b>	<b>0,005</b>	1,001	1,000	1,002
Ηλικία	-0,006	0,0059	-0,017	0,006	0,933	1	0,334	0,994	0,983	1,006

Anti-CCP: αντισώματα έναντι κυκλικών κυτρουλινωμένων πεπτιδίων, RF:ρευματοειδής παράγοντας, DAS-28:δείκτης ενεργότητας RA

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΡΑ είναι χρόνια νόσος με δυνητικές επιπτώσεις στην κινητικότητα των ατόμων λόγω της προσβολής των αρθρώσεων και του συνυπάρχοντος πόνου. Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε η επίπτωση της ΡΑ στην ποιότητα ζωής Ελλήνων ασθενών και ο τρόπος που επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους σε καθημερινές δραστηριότητες. Επιπλέον εξετάστηκε η επίδραση συγκεκριμένων παραγόντων που σχετίζονται με τη ΡΑ στο βαθμό έκπτωσης της λειτουργικότητας των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας HAQ (Health Assessment Questionnaire), συγκεκριμένα η σύντομη μορφή του των δύο σελίδων- δείκτης ανικανότητας HAQ (HAQ Disability Index- HAQ-DI) που είναι από τα πρώτα εργαλεία που αναπτύχθηκαν για τη μέτρηση αποτελεσμάτων αναφερόμενων από τους ασθενείς. Χρησιμοποιείται εδώ και 35 έτη στο χώρο της υγείας γενικά και της Ρευματολογίας ειδικότερα ως αξιόπιστο, υπεύθυνο και έγκυρο γραπτό δεδομένο [87]. Στην Ελλάδα έχει επικυρωθεί η χρήση της ελληνικής έκδοσης του HAQ σε ρευματικά νοσήματα [88].

Η μελέτη συμπεριέλαβε 173 άτομα με ΡΑ προερχόμενα κατά 90% από την περιφέρεια της Θεσσαλίας που ήταν 73% γυναίκες και 27% άνδρες με μέση ηλικία τα 61 έτη και μέση διάρκεια νόσου 10,7 έτη. Η μέση τιμή του δείκτη HAQ ήταν 1,16 ( $>1$ ) που αντιστοιχεί σε σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας. Με βάση τη βαθμολόγηση του HAQ 78% των ασθενών της μελέτης είχαν από ήπια έως σοβαρή έκπτωση: ήπια έκπτωση είχε το 8%, μέτρια έκπτωση το 20%, ενώ 50% των ασθενών παρουσίαζαν σημαντική έκπτωση. Μόνο το 22% των ασθενών δεν είχε καθόλου περιορισμό στις δραστηριότητες με βάση το δείκτη HAQ. Εξετάζοντας τους ασθενείς ως προς τη βαθμολόγηση της ανικανότητας ( $HAQ > 1$ ), το 1/3 των ασθενών παρουσίαζε μέτρια προς σοβαρή ανικανότητα ( $HAQ > 1$  και  $\leq 2$ ) ενώ σοβαρή προς πολύ σοβαρή ανικανότητα ( $HAQ > 2$  και  $\leq 3$ ) είχε το 20% των ασθενών.

Από τις 20 ερωτήσεις του HAQ αυτό που απάντησαν οι περισσότεροι πως ήταν ανίκανοι να κάνουν (22%) ήταν να απλώσουν το χέρι και να κατεβάσουν ένα βαρύ αντικείμενο πάνω από το ύψος του κεφαλιού, να κάνουν δουλειές σπιτιού ή εξωτερικές (22%) και να πάνε για ψώνια. Με πολύ δυσκολία ήταν να ανέβουν πέντε σκαλιά (24%), να περπατούν εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους (20%) και να κάνουν δουλειές σπιτιού ή εργασίες στον κήπο (20%). Αντίθετα οι δραστηριότητες που οι περισσότεροι έκαναν ευκολότερα ήταν να ανοίξουν και να κλείσουν βρύσες (57%) και να σηκώσουν ένα γεμάτο φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα τους (55%). Συνολικά κατά μέσο όρο το 26% των ασθενών δυσκολεύονταν πολύ ή ήταν ανίκανοι να επιτελέσουν τις δραστηριότητες που αναφέρονται στο ερωτηματολόγιο. Όσον αφορά στις επιμέρους κατηγορίες του HAQ, στο ντύσιμο και την καθαριότητα, στην έγερση, στο φαγητό, στο περπάτημα, στην υγιεινή, στο άπλωμα χεριού, στο σφίξιμο χεριού και στις δραστηριότητες περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν από κάποια έως πολύ δυσκολία και στις 8 κατηγορίες. Τα μεγαλύτερα ποσοστά της πολύ δυσκολίας και ανικανότητας

συνολικά, σημειώθηκαν στην κατηγορία δραστηριότητες (55%) και ακολούθως στο σφίξιμο (42%) και στο άπλωμα χεριού (42%). Το μεγαλύτερο ποσοστό ανικανότητας καταγράφηκε στην κατηγορία δραστηριότητες (25%) και το μικρότερο στην κατηγορία της έγερσης (4%).

Βοήθεια από άλλο άτομο χρειάζονταν στις επιμέρους κατηγορίες του HAQ κατά μέσο όρο το 26% των ασθενών. Περισσότερη βοήθεια χρειάζονταν στα ψώνια και οικιακές εργασίες (περίπου ο μισοί ασθενείς) και ακολούθως στο σφίξιμο και άνοιγμα αντικειμένων (37,6%). Βοηθήματα και εξοπλισμούς στις δραστηριότητες χρησιμοποιούσε το 1/4 του πληθυσμού μελέτης με συχνότερο βοήθημα το μπαστούνι (9,25% επί του συνολικού πληθυσμού). Στο περπάτημα χρησιμοποιούσε βοηθήματα το 15% του πληθυσμού. Στην υγιεινή χρησιμοποιούσαν βοηθήματα περίπου το 10% των ασθενών ενώ στο σφίξιμο χεριού μόνο το 0,58%. Για το ντύσιμο και καθαριότητα, την έγερση, το φαγητό και το άπλωμα χεριού δε σημειώθηκε κανένα βοήθημα. Γενικά στην Ελλάδα δεν είναι τόσο διαδεδομένη η χρήση ειδικών βοηθημάτων/εξοπλισμών από ασθενείς με ΡΑ. Φαίνεται πως στην ελληνική περιφέρεια είναι προτιμότερη η αναζήτηση βοήθειας από άλλο άτομο παρά η χρήση ειδικών εργαλείων ειδικά για το ντύσιμο, την έγερση, το φαγητό και το άπλωμα χεριού.

Στον πληθυσμό της μελέτης η μέση βαθμολογία HAQ (=1,16) ήταν παρόμοια με αυτή που έχει αναφερθεί για τη ΡΑ (=1,2) και ανώτερη από αυτή που έχει καταγραφεί σε γενικό πληθυσμό (=0,49) και σε πληθυσμό οστεοαρθρίτιδας (=0,8) [87]. Στη μελέτη καταγράφηκε μεγαλύτερη συνολικά έκπτωση λειτουργικότητας (78% από ήπια έως σοβαρή) σε σχέση με αυτό που είχε καταγραφεί ως λειτουργική κατάσταση κατά ACR από II έως IV (ήπιος έως σοβαρός περιορισμός των δραστηριοτήτων αυτοφροντίδας, επαγγελματικών και ελεύθερου χρόνου) σε παλαιότερη επιδημιολογική μελέτη για τη ΡΑ στην Ελλάδα το 2006 (49%) [15]. Παρόμοιο υψηλό ποσοστό ασθενών με ήπια έως σοβαρή έκπτωση (86%) έχει περιγραφεί σε Σουηδική μελέτη 168 ατόμων με ΡΑ [89]. Το ποσοστό των ασθενών του δείγματος με μέτρια και σοβαρή έκπτωση λειτουργικότητας (70%) ήταν μεγαλύτερο από αυτό που περιγράφηκε στην ίδια Σουηδική μελέτη (58%) [89]. Η μέση τιμή HAQ ήταν επίσης μεγαλύτερη από αυτή που έχει καταγραφεί σε πληθυσμό συνολικά 300 ατόμων από αστικό κέντρο της Ελλάδας (Αθήνα, HAQ=0,3) και μεγαλύτερη από το μέσο όρο HAQ όπως αυτές καταγράφηκαν σε διεθνή πολυκεντρική μελέτη για τη ΡΑ (μέσος όρος HAQ=0,9) [90]. Μικρότερη μέση τιμή HAQ (<1) στη ΡΑ έχει επίσης καταγραφεί στις ΗΠΑ, στις Σκανδιναβικές χώρες, Βόρεια Ευρώπη, Γαλλία, Αγγλία, Γερμανία, Ισπανία, Τουρκία, Βραζιλία [90,91,92]. Σημαντικός περιορισμός λειτουργικότητας με δείκτη HAQ>1 έχει καταγραφεί και σε άλλες χώρες των Βαλκανίων (Σερβία, Κόσοβο, Κροατία) [90,93], σε άλλες χώρες της Κεντρικής Ευρώπης (Πολωνία, Ουγγαρία), της Βόρειο-Ανατολικής Ευρώπης (Ρωσία, Εσθονία, Λετονία, Λιθουανία) και στην Αργεντινή [90].

Στον πληθυσμό της μελέτης οι γυναίκες, οι μη καπνιστές, οι ασθενείς με εξωαρθρικές εκδηλώσεις και οι ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα της ΡΑ (anti-CCP,RF) είχαν σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας (μέση τιμή HAQ>1) σε σχέση με τους άνδρες, τους καπνιστές, όσους δεν είχαν



εξωαρθρικές εκδηλώσεις και όσους δεν είχαν αυτοαντισώματα PA αντίστοιχα (μέση τιμή HAQ<1). Οι παραπάνω διαφορές στις τιμές του HAQ και αντίστοιχα στη λειτουργικότητα ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των υποομάδων ( $p<0.05$ ). Το γυναικείο φύλο έχει συσχετιστεί με χειρότερη λειτουργική έκπτωση στη PA σε αρκετές μελέτες [90,94,95,96,97]. Έχει παρατηρηθεί πως οι γυναίκες δίνουν χειρότερες απαντήσεις σε διάφορα ερωτηματολόγια μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής όπως και στο HAQ [90]. Οι γυναίκες έχουν μειωμένη σωματική δύναμη σε σχέση με τους άνδρες από τη φύση τους και αυτό επηρεάζει τη λειτουργική κατάσταση τόσο ασθενών με PA όσο και υγιών ατόμων. Μυοσκελετικές παθήσεις όπως η PA φαίνεται πως επιδρούν περισσότερο επιβαρυντικά στις γυναίκες από ότι στους άνδρες ακόμα και αν η πάθηση έχει την ίδια βαρύτητα στα δύο φύλα [90,97]. Από την άλλη αν και η επίδραση των γυναικείων ορμονών στη PA είναι διχασμένη, στις περισσότερες μελέτες οι γυναίκες έχουν σοβαρότερη νόσο όπως αυτή μετράται με διάφορους δείκτες και αυτό επηρεάζει περισσότερο τη λειτουργικότητά τους [90,95,97]. Τα θετικά αυτοαντισώματα σχετίζονται επίσης με σοβαρότερη νόσο και ο θετικός RF έχει συσχετιστεί με χειρότερο HAQ σκορ ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου [94]. Από την άλλη οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις σχετίζονται γενικά με σοβαρότερη νόσο [58] γεγονός που επηρεάζει και τη λειτουργικότητα των ασθενών.

Στον πληθυσμό της μελέτης η αύξηση της διάρκειας της νόσου, της ενεργότητας της νόσου όπως εκφράστηκε με το δείκτη DAS-28 και του αριθμού των συννοσηροτήτων συσχετίστηκε γραμμικά με την αύξηση του HAQ με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $p<0.01$ ). Η ισχυρότερη συσχέτιση ήταν με το δείκτη DAS-28 ( $p=0.000$ ). Ισχυρή συσχέτιση του HAQ με την ενεργότητα της PA έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες [67,68,90,94,95,96,97,98,99,100] και είναι λογικό καθώς αυξημένη ενεργότητα σημαίνει περισσότερος πόνος, περισσότερες διογκωμένες και ευαίσθητες αρθρώσεις και συνεπώς μεγαλύτερος περιορισμός λειτουργικότητας. Η διάρκεια της νόσου έχει επίσης συσχετιστεί με χειρότερη έκπτωση λειτουργικότητας στη βιβλιογραφία [93,96,101] ακόμα και όταν υπάρχει κλινική ύφεση [101]. Έχει φανεί πως ένα μέρος του HAQ σχετίζεται με τη χρονιότητα της νόσου και όχι με την ενεργότητα (μη αντιστρεπτό τμήμα HAQ) [100]. Οι μόνιμες και μη αναστρέψιμες παραμορφώσεις των αρθρώσεων που συμβαίνουν στην πορεία της νόσου με την πάροδο του χρόνου οδηγούν σε μεγαλύτερη έκπτωση και ανικανότητα όπως αυτή εκφράζεται με χειρότερα HAQ σκορ. Ο αριθμός των συννοσηροτήτων σχετίζεται με χαμηλότερη λειτουργικότητα στη PA, ειδικά σε ηλικιωμένους πληθυσμούς όπως αυτός του δείγματος, και αυτό αναφέρεται σε αρκετές μελέτες [100,102,103,104].

Η αύξηση της ηλικίας σχετίστηκε ενδεικτικά με αύξηση του HAQ στη μελέτη χωρίς η συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.076$ ). Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πως η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με έκπτωση της λειτουργικότητας σε πληθυσμούς PA ασθενών [93,94,96,103]. Η πρόοδος της ηλικίας και η φερόμενη γήρανση του οργανισμού είναι αναμενόμενο να συνοδεύεται από

έκπτωση της λειτουργικότητας στο γενικό πληθυσμό όσο και στη PA. Σε μελέτη έχει φανεί πως σε άτομα άνω των 70 ετών η πρόοδος της ανικανότητας σε πληθυσμό PA και σε γενικό πληθυσμό εξηγούνταν κατά μεγάλο μέρος από την πρόοδο της ηλικίας [92].

Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε πως η ενεργότητα της νόσου (DAS-28), ο αριθμός των συννοσηροτήτων και η διάρκεια της νόσου είναι ανεξάρτητοι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν το HAQ ( $p=0.000$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.005$  αντίστοιχα) ενώ η συσχέτιση με τα θετικά anti-CCP ήταν οριακή ( $p=0.051$ ). Για κάθε μονάδα DAS-28 η βαθμολογία HAQ αυξάνεται κατά 0,292, για κάθε μονάδα συννοσηρότητας κατά 0,107 και για κάθε μήνα κατά 0,001. Ωστόσο, επειδή πρακτικά η τιμή 1 περιλαμβάνεται στο διάστημα εμπιστοσύνης για τη διάρκεια νόσου, η κύρια επίδραση οφείλεται στο DAS και στη συννοσηρότητα. Έτσι, για συννοσηρότητα = X1 και DAS =X2:  $HAQ = - 0,477 + 0,292X1 + 0,107X2$ . Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται ικανή συννοσηρότητα και /ή βαθμολογία DAS, προκειμένου να επηρεαστεί το HAQ.

Από τη μελέτη προέκυψαν κάποια επιπλέον συμπεράσματα σχετικά με την οροθετικότητα. Ο πληθυσμός του δείγματος ήταν θετικός για τα αυτοαντισώματα της PA σε ποσοστό 64,6% για RF και 62,8% για anti-CCP, παρόμοιο με αυτό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία [18,58], με αυτό που είχε καταγραφεί για τον RF στη μελέτη Ανδριανάκου (68%) [15] και μεγαλύτερο από αυτό που καταγράφηκε για τον RF σε αστικό κέντρο της Ελλάδας (52,1%) όπου ο πληθυσμός είχε και καλύτερο επίπεδο λειτουργικότητας [90]. Ο μέσος όρος ηλικίας μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών δεν παρουσίαζε διαφορά στο δείγμα ενώ η μέση διάρκεια νόσου ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους οροθετικούς. Η οροθετικότητα είτε μονή (RF ή anti-CCP) είτε διπλή (RF και anti-CCP) επηρέαζε στατιστικά σημαντικά τη διάρκεια νόσου σε σχέση με τη διπλή οροαρνητικότητα (RF και anti-CCP αρνητικά). Αυτό σημαίνει πως η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων σχετίζεται με νωρίτερη έναρξη της PA στο δείγμα. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα σε σχέση με την οροθετικότητα. Όμως οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη στατιστικά πιθανότητα να είναι διπλά οροθετικοί έναντι των γυναικών.

Όσον αφορά τη σχέση καπνίσματος και θετικών anti-CCP αντισωμάτων που υπάρχει στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο κάπνισμα δε φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά στο δείγμα του πληθυσμού με τη θετικότητα έναντι των anti-CCP τόσο στο σύνολο όσο και επιμέρους στα δύο φύλα αν και το ποσοστό anti-CCP θετικότητας υπερείχε στις γυναίκες καπνίστριες (75%) έναντι αυτού των μη καπνιζόντων γυναικών (57%). Στους άνδρες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν παρόμοια (72% και 75% αντίστοιχα). Τα anti-CCP αντισώματα και το κάπνισμα έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη PA κυρίως σε γενετικά επιδεκτικά άτομα, που φέρουν τον κοινό επίτοπο HLA-DRβ1 [46,105]. Στον ελληνικό πληθυσμό ο κοινός επίτοπος ανιχνεύεται σε μικρό ποσοστό ασθενών με PA [24] γεγονός που ερμηνεύει εν μέρει τη μη σχέση καπνίσματος και anti-CCP θετικότητας στο δείγμα. Ασθενής συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ανάπτυξης anti-CCP αντισωμάτων φάνηκε και σε μεγάλη μελέτη

με 2476 άτομα στη Β. Αμερική [106]. Επίσης ο πληθυσμός μελέτης αποτελούνταν κυρίως από γυναίκες (73%) που στην πλειοψηφία τους δεν κάπνιζαν (89,1%) ενώ οι άνδρες στους οποίους το ποσοστό καπνίσματος ήταν αυξημένο (85%) ήταν και λιγότεροι στο σύνολο του πληθυσμού (27%). Επιπλέον οι ασθενείς είχαν πολλές συννοσηρότητες και πιθανώς να ήταν και αυτός ένας λόγος που απέφευγαν το κάπνισμα. Βέβαια υπάρχει πάντα η περίπτωση του μεθοδολογικού σφάλματος. Υπάρχει πιθανότητα ασθενείς που κάπνιζαν ή ήταν πρώην καπνιστές να μην το δήλωσαν.

Στους περιορισμούς της μελέτης αναφέρεται επιπλέον το γεγονός πως στον πληθυσμό του δείγματος πάνω από το 1/3 των ατόμων (37,1%) είχε παλιά ΡΑ με διάρκεια νόσου άνω των 10 ετών. Αυτό σημαίνει πρακτικά πως είχαν ήδη εγκατεστημένη νόσο με σημαντικές και μόνιμες παραμορφώσεις. Πιθανώς οι περισσότεροι εξ'αυτών δεν πρόλαβαν να λάβουν έγκαιρα σε προϋμότερα στάδια της νόσου νεώτερες και πιο δραστικές θεραπείες κατά της ΡΑ που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη την τελευταία 15ετία. Είναι γνωστό πως η ΡΑ με τη πάροδο του χρόνου αν δεν ελεγχθεί με την κατάλληλη αγωγή οδηγεί σε μη αντιστρεπτή αρθρική βλάβη και πως οι ακτινολογικές διαβρώσεις συμβαίνουν ήδη από τον 1<sup>ο</sup> χρόνο της νόσου [53,54,107]. Αυτό ίσως επηρέασε τα ποσοστά της λειτουργικής ανικανότητας και του σημαντικού περιορισμού στον πληθυσμό. Επίσης η συντριπτική πλειοψηφία του πληθυσμού (95,18%) είχε κάποια συννοσηρότητα, με ποσοστό 60% να έχει από 2 έως 4 συννοσηρότητες και 17% πάνω από 5 συννοσηρότητες που επηρέασε αρνητικά τη λειτουργικότητα. Από την άλλη η ύπαρξη των συννοσηροτήτων όπως και η μεγαλύτερη ηλικία (> 70 ετών) περιορίζει συχνά τις θεραπευτικές επιλογές της ΡΑ σε λιγότερο επιθετικές και λιγότερο αποτελεσματικές θεραπείες προς αποφυγή παρενεργειών ή αποφυγή επιδείνωσης ήδη υπαρχόντων νοσηρών καταστάσεων (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια).

Φάνηκε επιπλέον πως οι ασθενείς βρίσκονταν κατά μέσο όρο όχι σε ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα αλλά σε μέτρια ενεργότητα (μέση τιμή DAS28=4,6) και ένα σημαντικό ποσοστό (40%) είχε υψηλή ενεργότητα (DAS28>5,1). Επίσης οι γυναίκες που ήταν και το 73% του πληθυσμού είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ενεργότητα από τους άνδρες. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία πως το γυναικείο φύλο σχετίζεται με σοβαρότερη νόσο στη ΡΑ [58,90,95,97]. Το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης ήταν κατά 76% σε μέτρια και σοβαρή ενεργότητα νόσου εξηγείται κατά ένα μέρος από το ότι οι γυναίκες που είχαν και σοβαρότερη νόσο ήταν η πλειοψηφία του πληθυσμού καθώς και από τα λοιπά χαρακτηριστικά του πληθυσμού: την υπεροχή της οροθετικότητας, του αυξημένου ποσοστού εξωαρθρικών εκδηλώσεων (42%) και των αυξημένων συννοσηροτήτων, χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τη σοβαρότητα και την έκβαση της ΡΑ [58,102]. Επίσης επρόκειτο για νοσοκομειακούς ασθενείς και συνήθως στο νοσοκομείο προσέρχονται περιστατικά με σοβαρότερη, δυσρhythμιστη ΡΑ και περισσότερες συννοσηρότητες. Η αυξημένη ενεργότητα της νόσου στο δείγμα επηρέασε σημαντικά τα ποσοστά έκπτωσης της λειτουργικότητας.

Τέλος είναι αξιοσημείωτο ότι στο δείγμα που εξετάστηκε, οι καπνιστές RA ασθενείς (νυν και πρώην) είχαν καλύτερη λειτουργικότητα από τους μη καπνιστές. Όμως το συνολικό ποσοστό των ασθενών που ήταν ενεργοί καπνιστές ήταν μόνο 13% και το υπόλοιπο 87% ήταν μη καπνίζοντες κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Επίσης ο πληθυσμός είχε πολλές συννοσηρότητες και ίσως να ήταν και αυτός ένας λόγος που οι μη καπνίζοντες να ήταν λιγότεροι. Γενικά το κάπνισμα σχετίζεται στο γενικό πληθυσμό με χειρότερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερη ανικανότητα [108]. Στη μελέτη το κάπνισμα δε φάνηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας που να επηρεάζει το HAQ κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση ( $p=0.905$ ). Σύμφωνα και με προηγούμενη βιβλιογραφικά δεδομένα στη RA το κάπνισμα δεν φαίνεται να είναι από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και το HAQ [109].

Η περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων θα επιτρέψει τη σύγκριση της λειτουργικότητας μεταξύ επιμέρους ηλικιακών ομάδων, ομάδων αριθμού συννοσηροτήτων, ομάδων ενεργότητας, ομάδων χρονιότητας και οροθετικότητας της RA και τη διεξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά η RA επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητα των ασθενών στην περιφέρεια της Θεσσαλίας όπως φάνηκε από το δείκτη ανικανότητας HAQ. Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει από ήπιο έως σοβαρό περιορισμό στην τέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων αυτοφροντίδας και αυτοεξυπηρέτησης. Ποσοστό ασθενών από 13% έως 50% χρειάζεται βοήθεια από άλλο άτομο. Μεγαλύτερη έκπτωση παρατηρήθηκε στο γυναικείο φύλο, στους οροθετικούς και σε όσους έχουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Η μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου, ο μεγαλύτερος αριθμός των συννοσηροτήτων, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου αυξάνει το βαθμό ανικανότητας. Ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τη λειτουργικότητα είναι ο δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS-28 και ο αριθμός των συννοσηροτήτων. Χρειάζεται έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με RA στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και πρόωμη παραπομπή σε ειδικούς για τη ρύθμιση και τον καλύτερο έλεγχο της νόσου με σκοπό την επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας ώστε να διατηρείται όσο το δυνατό καλύτερο το επίπεδο λειτουργικότητας αυτών των ασθενών. Έτσι οι ασθενείς θα μπορούν να διατηρούν την αυτοεκτίμηση τους, να παραμένουν περισσότερο παραγωγικοί και πιο ενεργά μέλη της κοινωνίας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ανδριανάκος Α. Ρευματικές παθήσεις. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας. 25/10/2014 από <http://www.elire.gr/pathiseis.php>
2. Rheumatic diseases: A major burden for the European population. EULAR and the European Union. 25/10/2014 από [http://www.eular.org/index.cfm/framePage=/eu\\_affairs.cfm](http://www.eular.org/index.cfm/framePage=/eu_affairs.cfm)
3. The burden of rheumatic diseases. EULAR 2014. European League Against Rheumatism Annual Congress Rheumatic diseases factsheet. 25/10/2014 από [http://www.eular.org/congress/press\\_releases/Rheumatic\\_diseases\\_factsheet.pdf](http://www.eular.org/congress/press_releases/Rheumatic_diseases_factsheet.pdf)
4. Andrianakos A, Miyakis S, Trontzas P, Kaziolas G, Christoyannis F, Karamitsos D, Karanikolas G and Dantis P, for the ESORDIG study group. The burden of the rheumatic diseases in the general adult population of Greece: the ESORDIG study. Rheumatology (Oxford). 2005 Jul;44(7):932-8.
5. Διαθέσιμο σε [http://www.cdc.gov/arthritis/data\\_statistics/disabilities-limitations.htm](http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/disabilities-limitations.htm) πρόσβαση 23/8/2014
6. Firestein G, Budd R, Harris E, McInnes I, Ruddy S, Sargent J. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8<sup>th</sup> Edition, Volume II, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009:1035-1143.
7. Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Joint Bone Spine. 2001 Mar;68(2):130-43.
8. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Semin Arthritis Rheum. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. 2006 Dec;36(3):182-8.
9. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, Rheumatology, 4<sup>th</sup> edition, Volume 1, Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:756.
10. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum 2010; 62:1576.
11. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008 Jan;58(1):15-25.
12. Διαθέσιμο σε <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>, πρόσβαση 23/8/2014
13. Drosos A. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Autoimmune Rev 2004;3(suppl1):S20-S22.
14. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. Br J Rheumatol. 1994 Aug;33(8):735-9

15. Andrianakos A<sup>1</sup>, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolia Z, Tavaniotou E, Georgountzos A, Krachtis P, ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*.2006 Dec;45(12):1549-54.
16. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou A, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas L, The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey.*BMC Musculoskeletal Disorders* 2010, 11:98.
17. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:633.
18. Klippel J, Stone J, Crofford L, White P, Primer on the Rheumatic Diseases,13<sup>th</sup> edition, New York,USA,Spinger,2008:122-132.
19. Cutolo M, Capellino S, Straub RH. Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47,Suppl 3.
20. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3458
21. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism.. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:285.
22. Tengstrand B, Carlström K, Felländer-Tsai L, Hafström I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J Rheumatol* 2003; 30:2338.
23. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* 2002; 46:921.
24. Boki K, Drosos A, Tzioufas G et al, Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 1993,52:517.
25. Cui J, Saevardottir S, Thomson B, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1849.
26. Σακκάς Α, Σταθάκης Ν. Διαταραχές του Ανοσιακού συστήματος και ρευματικά νοσήματα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2004:28-128.

27. Rawson AJ, Hollander JL, Quismorio FP, Abelson NM. Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum anti-immunoglobulin factors. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 168:188.
28. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):511-3.
29. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345:e5244.
30. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:383. .
31. Rantapää-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:272.
32. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:905.
33. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9:38.
34. Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? *J Rheumatol* 2010; 37:1083.
35. Tugnet N,<sup>\*,1</sup> Paul Rylance,<sup>2</sup> Denise Roden,<sup>3</sup> Malgorzata Trela,<sup>3</sup> and Paul Nelson<sup>3</sup> Human Endogenous Retroviruses (HERVs) and Autoimmune Rheumatic Disease: Is There a Link? *Open Rheumatol J*. 2013; 7: 13–21.
36. van Eden W, Thole JE, van der Zee R, et al. Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* 1988; 331:171. 74
37. Bahr GM, Rook GA, al-Saffar M, et al. Antibody levels to mycobacteria in relation to HLA type: evidence for non-HLA-linked high levels of antibody to the 65 kD heat shock protein of *M. bovis* in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1988; 74:211.
38. Albani S, Carson DA. A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1996; 17:466.
39. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279.
40. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42:910.
41. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996; 39:732.

42. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1163.
43. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3085.
44. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:463. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:630.
45. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1446.
46. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54:38.
47. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:582.
48. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health* 2002; 17:307.
49. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol* 2008; 35:950.
50. Adab P, Jiang CQ, Rankin E, Tsang YW, Lam TH, Barlow J, Thomas GN, Zhang WS, Cheng KK. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):860-6.
51. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R133.
52. Gatenby P<sup>1</sup>, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25(2):184-91.
53. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:26.



54. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585.
55. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:521.
56. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2434.
57. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am.* 1993 Feb;19(1):123-51.
58. Bijlsma J, Da Silva JA, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F. *EULAR Textbook of Rheumatic diseases*, 1<sup>st</sup> edition, London, BMJ Group, 2012:206-254 :
59. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S, A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R45.
60. Maradit-Kremers, H., Crowson, C. S., Nicola, P. J., Ballman, K. V., Roger, V. L., Jacobsen, S. J. and Gabriel, S. E. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, 2005;52: 402–411.
61. Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:379.
62. Venables PJW, Maini RN, R O'Dell J, Romain P. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. [www.uptodate](http://www.uptodate) 2013, πρόσβαση 23/8/2014
63. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381.
64. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631.
65. Efthimiou P, Kukar M, Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities. *Rheumatology international* (2010). 30 (5): 571–86.
66. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ "Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review". *Rheumatology (Oxford)* (2011). 50 (9): 1672–83.
67. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9): 1854-60.

68. Wolfe F.A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 Dec;43 (12):2751-61.
69. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM, Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with non arthritic controls. *J Rheumatol*.1997;24(1):43-8.
70. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *HealthQualLifeOutcomes*. 2004;2(1):5
71. Ambriz Murillo Y, Menor Almagro R, Campos-González ID, Cardiel MH. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico. *Reumatol Clin*. 2014 May 7. pii: S1699-258X(14)00082-5.
72. Yelin E, Lubeck D, Holman H, Epstein W. The impact of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: the activities of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared to controls. *J Rheumatol*. 1987;14(4):710-7.
73. Καρόκης Α, Λ. Κατσή, Η μέτρηση του κόστους της ρευματοειδούς αρθρίτιδας Μεθοδολογικά ζητήματα και διεθνής πρακτική, *OIKONOMIKA THΣ YTEΙΑΣ*, Αρχεία ελληνικής Ιατρικής 2008, 25(2):231-243,
74. Burton W, Morrison A, Maclean R, Ruderman E, Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis, *Occup Med (Lond)* (January 2006) 56 (1): 18-27.
75. Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H et al. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum* 2004;51:488-97
76. Eriksson JK<sup>1</sup>, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204080.
77. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson and Jonsson B, "Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden", *Arthritis Rheum* 1999, 42:347-356.
78. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based in the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1174-9.
79. Emery P, Kavanaugh A, Bao Y, Ganguli A, Mulani P, comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis?, *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-10.

80. Uhlig T, Heiberg T, Mowinckel P, Kvien TK. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in patients with rheumatoid arthritis 1994-2004. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1710-5.
81. THE WHOQOL GROUP, The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the Health Organization. *Soc Sci Med* 1995, 41:1403-1409.
82. Νάκου Σ. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής στο χώρο της υγείας, εφαρμογές στην παιδιατρική, Ανασκόπηση, αρχεία ελληνικής ιατρικής 2001, 18(3):254-266.
83. Garip Y. Functional assessment measures in rheumatologic disorders, Review, *World J Rheumatol* 2014 July 12; 4(2): 6-13.
84. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:827-840.
85. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, et al. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15:1480.
86. Διαθέσιμο σε <http://www.aramis.stanford.edu/HAQ.html>, πρόσβαση 23/8/2014.
87. Bruce B, Fries F.J, The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications, Review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003,I:20.
88. Chatzitheodorou D, Kabitsis C, Papadopoulos N, Galanopoulou V. Assessing disability in patients with rheumatic diseases: translation, reliability and validity testing of a Greek version of the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rheumatol Int* (2008)28:1091-1097
89. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:1055.
90. Sokkat T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, Skakic V, Badsha H, Peets T, Baranauskaite A, Géher P, Újfalussy I, Skopouli F, Mavrommati M, Alten R, Pohl C, Sibia J, Stancati A, Salaffi F, Romanowski W, Zarowny-Wierzbinska D, Henrohn D, Bresnihan B, Minnock P, Knudsen LR, Jacobs WG J, Calvo-Alen J, Lazovskis J, Pinheiro G, Karateev D, Andersone D, Rexhepi S, Yazici Y, Pincus T for the QUEST-RA Group, Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
91. Hakkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-kautainen M, Sokka T. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Jan;64(1):59-63.

92. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Pincus T. Changes in health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum.*2006 Oct;54(10):3113-8.
93. Perić P, Curković B, Babić-Naglić D. Functional outcome in rheumatoid arthritis patients (article in Croatian) *Reumatizam.*1998;46(2):1-9
94. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9): 2009-17.
95. Thompson PW,Pegley FS/A comparison of disability measured by theStanford Health Assessment Questionnaire disability scales (HAQ) in male and female rheumatoid out patients. *Br J Rheumatol.*1991 Aug;30(4):298-300.
96. Norton S, Fu B, Scott DL, Deighton C, Symmons DP, Wailoo AJ, Tosh J, Lunt M, Davies R, Young A, Verstappen SM. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheym.*2014 Oct;44(2):131-44.
97. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Mäkinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assesement Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Jan;65(1):40-4.
98. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui B.P., Keystone E.C, Bykerk VP, Pope JE, for CATCH Investigators. The relationship between function and Disease Activity as measured by the HAQ and DAS28 Varies Over Time and by Rheumatoid Factor Status in Early Inflammatory Arthritis (EIA).Results from the CATCH Cohort. *The Open Rheumatology Journal*,2013,7:58-63.
99. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3): 328-34.
100. Hakkinen A, Arkela-Kautiainen M, Sokka T, Hannonen P, et al. Self-report functioning according to the ICF model in elderly patients with rheumatoid arthritis and in population controls using the multidimensional health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 2009 36(2):246-53.
101. Aletaha D, SmolenJ, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.*2006 Sep;54(9):2784-92.

102. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Rasmussen C, Jensen DV, Hetland ML. What factors influence the health status of patients with rheumatoid arthritis measured by the SF-12v2 Health Survey and the Health assessment questionnaire? *J Rheumatol* 2009 Oct;36(10):2183-9.
103. Michaud K, Wallenstein G, Wolfe F. Treatment and non treatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):366-72.
104. Talamo J, A Frater, S Gallivan and A Young Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (1997) 36 (4): 463-469.
105. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:366.
106. Lee HS, Irigoyen P, Kern M, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1745.
107. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Gradual HK, Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* .1998 Aug;41(8):1470-80.
108. McCarthy WJ, Zhou Y, Hser Y, Collins C. To smoke or not to smoke: impact on disability, quality of life, and illicit drug use in baseline polydrug users. *J Addict Dis*. 2002;21(2):35-54.
109. Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum* 2003;48 (1): 59-63.

## Παράρτημα 1.Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας ΗΑQ, φύλλο 1

### Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας (ΗΑQ)

Σε αυτό το σημείο ενδιαφερόμαστε να μάθουμε πώς επηρεάζει η νόσος την ικανότητά σας να εκτελείτε τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Παρακαλώ επιλέξτε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την ικανότητά σας για τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ:

Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία	Με ΚΑΠΟΙΑ δυσκολία	Με ΠΟΛΥ δυσκολία	ΑΝΙΚΑΝΟ- ΤΗΤΑ
----------------------------	--------------------------	------------------------	------------------

#### ΝΤΥΣΙΜΟ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑ

Μπορείτε να:

- Ντύνεστε μόνος σας, καθώς και να δένετε τα κορδόνια των παπουτσιών & να κουμπώνετε τα κουμπιά;
- Λούζεστε;


#### ΕΓΕΡΣΗ

Μπορείτε να:

- Σηκωθείτε από μια κανονική καρέκλα;
- Ξαπλώσετε ή να σηκωθείτε από το κρεβάτι;


#### ΦΑΓΗΤΟ

Μπορείτε να:

- Κόβετε το κρέας;
- Σηκώνετε ένα γεμάτο φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα σας;
- Ανοίξετε ένα νέο κουτί γάλα;


#### ΠΕΡΠΑΤΗΜΑ

Μπορείτε να:

- Περπατάτε εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους;
- Να ανεβαίνετε πέντε σκαλιά;


Παρακαλώ επιλέξτε ένα από τα ακόλουθα ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ή ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ που χρησιμοποιείτε συνήθως στις δραστηριότητες που αναφέρονται ανωτέρω:

- ☐ Μπαστούνι
- ☐ Βοηθήματα που χρησιμοποιούνται για το ντύσιμο (για τα κουμπιά, το τράβηγμα του φερμουάρ, μακρύ κόκαλο παπουτσιών κλπ.)
- ☐ Βοηθητικό πλαίσιο βάδισης
- ☐ Ειδικά προσαρμοσμένα σκεύη (π.χ. για φαγητό και μαγείρεμα)
- ☐ Πατερίτσες
- ☐ Ειδικά προσαρμοσμένη καρέκλα
- ☐ Αναπηρική πολυθρόνα
- ☐ Άλλα (παρακαλώ προσδιορίστε:)

Παρακαλώ επιλέξτε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες κατηγορίες για τις οποίες χρειάζεστε συνήθως ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΑΤΟΜΟ:

- ☐ Ντύσιμο και καθαριότητα
- ☐ Έγερση
- ☐ Φαγητό
- ☐ Περπάτημα

## Παράρτημα 1. Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας HAQ, φύλλο 2

Παρακαλώ επιλέξτε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την ικανότητά σας για τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ:

Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία	Με ΚΑΠΟΙΑ δυσκολία	Με ΠΟΛΥ δυσκολία	ΑΝΙΚΑΝΟ- ΤΗΤΑ
----------------------------	--------------------------	------------------------	------------------

### ΥΓΙΕΙΝΗ

Μπορείτε να:

- Πλένετε και να στεγνώνετε το σώμα σας;
- Κάνετε μπάνιο;
- Κάθεστε και να σηκώνεστε από την τουαλέτα;


### ΑΠΛΩΜΑ ΧΕΡΙΟΥ

Μπορείτε να:

- Απλώσετε το χέρι και να κατεβάσετε ένα αντικείμενο 2,5 κιλών (π.χ. τσάντα με πατάτες) που είναι πάνω απ' το κεφάλι σας;
- Σκύψετε και να μαζέψετε ρούχα από το πάτωμα;


### ΣΦΙΞΙΜΟ ΧΕΡΙΟΥ

Μπορείτε να:

- Ανοίγετε τις πόρτες αυτοκινήτου;
- Ανοίγετε βαζάνια που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως;
- Ανοίγετε και να κλείνετε βρύσες;


### ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Μπορείτε να:

- πάτε για ψώνια;
- μπειτε και να βγείτε από ένα αυτοκίνητο;
- κάνετε δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο;


Παρακαλώ επιλέξτε ένα από τα ακόλουθα ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ ή ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ που χρησιμοποιείτε συνήθως στις δραστηριότητες που αναφέρονται ανωτέρω:

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Ανυψωμένο κάθισμα τουαλέτας  |
| <input type="checkbox"/> | Λαβή μπανιέρας   |
| <input type="checkbox"/> | Κάθισμα μπανιέρας  |
| <input type="checkbox"/> | Συσκευές με μακρύ χερούλι για την προσέγγιση αντικειμένων            |
| <input type="checkbox"/> | Ανοιχτήρι βάζων (για βάζα που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως)       |
| <input type="checkbox"/> | Συσκευές με μακρύ χερούλι στο μπάνιο (π.χ. βούρτσα με μακρύ χερούλι) |
| <input type="checkbox"/> | Άλλα: (παρακαλώ προσδιορίστε:)                                       |

Παρακαλώ επιλέξτε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες κατηγορίες για τις οποίες χρειάζεστε συνήθως ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΑΤΟΜΟ:

- |                          |                                  |
|--------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Υγιεινή                          |
| <input type="checkbox"/> | Σφίξιμο και άνοιγμα αντικειμένων |
| <input type="checkbox"/> | Απλωμα χεριού                    |
| <input type="checkbox"/> | Ψώνια και οικιακές εργασίες      |

## Παράρτημα 2.

### Πίνακας. Αναλυτικά οι απαντήσεις στις επιμέρους ερωτήσεις του ΗΑQ

Ερώτηση	Μπορείτε να:	Απάντηση χωρίς καμία δυσκολία	Απάντηση με κάποια δυσκολία	Απάντηση με πολύ δυσκολία	Απάντηση ανικανότητα	Απάντηση πολύ δυσκολία και ανικανότητα συνολικά
Ερώτηση 1	Ντύνεστε μόνος σας καθώς και να δένετε τα κορδόνια των παπουτσιών και να κουμπώνετε τα κουμπιά;	74 (42,77%)	<b>60 (34,68%)</b>	28 (16,18%)	11(6,36%)	39 (22,54%)
Ερώτηση 2	Λούξετε;	88 (50,87%)	45 (26,01%)	28 (16,18%)	12 (6,94%)	40 (23,12%)
Ερώτηση 3	Σηκωθείτε από μία κανονική καρέκλα;	78 (45,09%)	57 (32,95%)	31 (17,92%)	7 (4,05%)	38 (21,97%)
Ερώτηση 4	Ξαπλώσετε ή να σηκωθείτε από το κρεβάτι;	83 (47,98%)	53 (30,64%)	31 (17,92%)	6 (3,47%)	37 (21,39%)
Ερώτηση 5	Κόβετε το κρέας;	76 (43,93%)	48 (27,75%)	31 (17,92%)	18 (10,40%)	49 (28,32%)
Ερώτηση 6	Σηκώνετε ένα γεμάτο φλιτζάνι ή ποτήρι έως το στόμα σας;	95 (54,91%)	46 (26,59%)	27 (15,61%)	5 (2,89%)	32 (18,50%)
Ερώτηση 7	Ανοίξετε ένα νέο κουτί γάλα;	66 (38,15)	53 (30,64%)	28 (16,18%)	26 (15,03%)	54 (31,21%)
Ερώτηση 8	Περπατάτε εκτός σπιτιού επί ισόπεδου εδάφους;	70 (40,46%)	<b>60 (34,68%)</b>	35 (20,23%)	8 (4,62%)	43 (24,86%)
Ερώτηση 9	Να ανεβαίνετε πέντε σκαλιά;	63 (36,42%)	53 (30,64%)	<b>42 (24,28)</b>	15 (8,67%)	57 (32,95%)
Ερώτηση 10	Πλένετε και να στεγνώνετε το σώμα σας;	84 (48,55%)	49 (28,32%)	30 (17,34%)	10 (5,78%)	40 (23,12%)
Ερώτηση 11	Κάνετε μπάνιο;	82 (47,40%)	52 (30,06%)	27 (15,61%)	12 (6,94%)	39 (22,54%)
Ερώτηση 12	Κάθεστε και να σηκώνεστε από την τουαλέτα;	91 (52,60%)	54 (31,21%)	24 (13,87%)	4 (2,31%)	28 (16,18%)
Ερώτηση 13	Απλώσετε το χέρι και να κατεβάσετε ένα αντικείμενο 2,5 κλών (π.χ. τσάντα με πατάτες) που είναι πάνω απ' το κεφάλι σας;	59 (34,10%)	50 (28,90%)	26 (15,03)	<b>38 (21,97%)</b>	64 (36,99%)
Ερώτηση 14	Σκύψετε και να μαζέψετε ρούχα από το πάτωμα;	77 (44,51%)	46 (26,59%)	31 (17,92%)	19 (10,98%)	50 (28,90%)
Ερώτηση 15	Ανοίγετε τις πόρτες αυτοκινήτου;	92 (53,18%)	47 (27,17%)	27 (15,61%)	7 (4,05%)	34 (19,65%)
Ερώτηση 16	Ανοίγετε βαζάκια που έχουν ήδη ανοιχθεί προηγουμένως;	64 (36,99%)	59 (34,10%)	25 (14,45%)	25 (14,45%)	50 (28,90%)
Ερώτηση 17	Ανοίγετε και κλείνετε βρύσες;	<b>98 (56,65%)</b>	46 (26,59%)	24 (13,87%)	5 (2,89%)	29 (16,76%)
Ερώτηση 18	Πάτε για ψώνια;	56 (32,37%)	50 (28,90%)	33 (19,08%)	34 (19,65%)	67 (38,73%)
Ερώτηση 19	Μπείτε και να βγείτε από ένα αυτοκίνητο;	83 (47,98%)	53 (30,64%)	31 (17,92%)	6 (3,47%)	37 (21,39%)
Ερώτηση 20	Κάνετε δουλειές όπως ξεσκόνισμα και εργασίες στον κήπο;	50 (28,90%)	50 (28,90%)	35 (20,23%)	<b>38 (21,97%)</b>	<b>73 (42,20%)</b>