



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**‘ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ
ΆΛΛΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ’**

Εμμανουέλα Γιαννοπούλου
Διατροφολόγος – Διαιτολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος Π., Αν. Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων
Νοσημάτων, ΠΘ, Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Επ. Καθηγητής Νευρολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επ. Καθηγήτρια Δερματολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**



**‘INVESTIGATION OF DIET INFLAMMATORY INDEX
MARKERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND
OTHER AUTOIMMUNE DISEASES’**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1ο Κεφάλαιο: Αυτοάνοσα νοσήματα – γενικά	9
1.1 Η έννοια της ανοσολογικής ανοχής.....	9
1.2 Μηχανισμοί καταστροφής ιστών.....	11
1.3 Φλεγμονή και αυτοάνοσα νοσήματα	11
2ο Κεφάλαιο: Ρευματοειδής αρθρίτιδα	14
2.1. Επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	14
2.2 Παθοφυσιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας	15
2.3 Στάδια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	15
2.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	16
2.5 Συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	17
2.6 Επιπτώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	19
2.7 Διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	20
2.8 Παρακολούθηση της πορείας της νόσου	22
2.9 Αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας	23
Διατροφή και αντιμετώπιση της RA	25
Συμπεράσματα	28
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	30
Σκοπός της έρευνας	30
Πληθυσμός μελέτης και μεθοδολογία έρευνας.....	30
Συλλογή δεδομένων.....	30
Αναλύσεις - Υπολογισμοί.....	33
Δείγμα	41
Περιγραφικά στοιχεία δείγματος	42
Δείκτης ‘Dietary Inflammatory Index’	44
Στατιστικές αναλύσεις	45
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των Ρευματολογικών κλινικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.) και στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ.Ν.Θ.) «Ιπποκράτειο», καθώς και όλους τους συμμετέχοντες, για την πολύτιμη συνεργασία και βοήθειά τους στην συλλογή των δεδομένων της παρούσας διπλωματικής. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος Γεωπονίας ΑΠΘ, δρ. Αλεξάνδρα - Μαρία Μιχαηλίδου, και την ερευνητική της ομάδα, με ιδιαίτερη αναφορά στην υποψήφια Διδάκτορα Φωτεινή Τσακουμάκη, για την άμεση και πολύτιμη παραχώρηση του ερωτηματολογίου της παρούσας διπλωματικής, καθώς και για την αναντικατάστατη συμβολή τους στο ερευνητικό της μέρος. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω και τον συνάδελφο και υποψήφιο Διδάκτορα Εμμανουήλ Μπούρα για την καταλυτική βοήθεια και συμβουλές του στο ερευνητικό και στατιστικό μέρος της παρούσας εργασίας.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους τον Επίκουρο Καθηγητή Ρευματολογίας του τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ, δρ. Θεόδωρο Δημητρούλα για την άμεση συνεργασία και βοήθειά του καθ'όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής, καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Θεσσαλίας κι Επιβλέποντα Καθηγητή δρ. Δημήτριο Π. Μπόγδανο, του οποίου η καθοδήγηση και στήριξη ήταν καθοριστική για την εκπόνηση και ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη στην εκπόνηση της διπλωματικής.

Σας ευχαριστώ όλους θερμά!

Εμμανουέλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί ένα από τα συχνότερα αυτοάνοσα νοσήματα, με την φλεγμονή των αρθρώσεων και τα επακόλουθά της να αποτελούν βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της. Διάφορα μέσα, φαρμακευτικά και μη, έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της ΡΑ, με την διατροφή να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, πιθανώς μέσω της ευεργετικής επίδρασής της στη καταστολή της φλεγμονής.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει την σχέση μεταξύ του δυναμικού φλεγμονής της διατροφής και της έντασης των συμπτωμάτων και ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ, μέσω του υπολογισμού του διατροφικού δείκτη ‘Dietary inflammatory index’ που εξετάζει την συνολική ποιότητα της διατροφής ως προς το φλεγμονώδες φορτίο της (μέγιστο αντιφλεγμονώδες έως μέγιστο προφλεγμονώδες).

Μεθοδολογία: Το δείγμα αποτέλεσαν 38 συμμετέχοντες με ΡΑ ($N_{\text{ανδρών}} = 10$, $N_{\text{γυναικών}}=28$), κάτοικοι δύο ευρύτερων περιοχών της Ελλάδας (Κεντρική Ελλάδα, $N=25$, Κεντρική Μακεδονία, $N=13$). Ο υπολογισμός του δείκτη πραγματοποιήθηκε μέσα από την ποσοτική αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών, ενώ πραγματοποιήθηκε καταγραφή κι αξιολόγηση των εργαστηριακών (C-RP, TKE, RF, ANA, anti-CCP), κλινικών (δείκτης DAS-28, ερωτηματολόγιο HAQ) και ακτινολογικών (ύπαρξη διάβρωσης στις αρθρώσεις) παραμέτρων της νόσου, καθώς και ανθρωπομετρικών δεικτών για τους συμμετέχοντες.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ορολογικού δείκτη της ΡΑ ‘αντι-κιτρουλλινικά αντισώματα’, και του διατροφικού δείκτη ($p = .016$), ενώ παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τιμή του δείκτη μεταξύ των κατοίκων Κεντρικής Ελλάδας και Κεντρικής Μακεδονίας ($p = .008$), με τους τελευταίους να ακολουθούν μία περισσότερο αντι-φλεγμονώδη διατροφή. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη με τα ακτινολογικά (ύπαρξη διάβρωσης στις αρθρώσεις), κλινικά (δραστηριότητα της νόσου, επίπεδο λειτουργικότητας των ασθενών) και τα λοιπά εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου (C-RP, TKE, RF, ANA), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ του σωματικού βάρους.

Συμπεράσματα: Ο δείκτης DII δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τα κλινικά κι ακτινολογικά χαρακτηριστικά της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, καθώς και με το μεγαλύτερο σύνολο των εργαστηριακών της παραμέτρων, με εξαίρεση τα αντι-κιτρουλλινικά αντισώματα., συσχέτιση που ίσως υποδηλώνει τη σχέση του δείκτη με την ανοσοδιαταραχή και την φλεγμονώδη αυτοδραστικότητα της νόσου. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την διερεύνηση των συσχετίσεων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, διατροφή, φλεγμονή, δείκτης

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune diseases, with joint inflammation and its consequences being its basic pathophysiological element. Various means, including pharmaceutical and non pharmaceutical, have been proposed for RA treatment, with nutrition playing an important role, possibly through its beneficial effect on suppressing inflammation.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the relationship between dietary inflammatory potential and symptoms` intensity and disease activity of RA patients, by calculating the "Dietary inflammatory index", an index that examines the overall inflammatory potential of a diet (maximum anti-inflammatory to maximum pro-inflammatory).

Methodology: The sample consisted of 38 RA participants (Nmen = 10, Nwomen = 28), residents of two Greek regions (Central Greece, N = 25, Central Macedonia, N = 13). The index was calculated by quantitative assessment of dietary habits, whereas the participants` laboratory (C-RP, ESR, RF, ANA, anti-CCP), clinical (DAS-28 index, questionnaire HAQ), and radiological (joint erosion) disease parameters, as well as anthropometric indicators, were recorded and assessed.

Results: A statistically significant correlation was observed between the RA serological marker 'anti-CCP antibodies' and dietary index ($p = .016$), while statistically significant differences were observed in the index value between the residents of Central Greece and the ones of Central Macedonia ($p = .008$), with the latter following a more anti-inflammatory diet. No statistically significant correlations were observed between the index and radiological (joint erosion), clinical (disease activity, patients` functionality level) and other laboratory disease characteristics (C-RP, ESR, RF, ANA), as well as between the index and body weight.

Conclusions: The DII does not appear to correlate with the clinical and radiological characteristics of Rheumatoid Arthritis, as well as with most laboratory parameters, with the exception of anti-citrullinated antibodies. This correlation may indicate the relationship of the dietary index with the immune disorder and the inflammatory disease autoactivity. Further research is required to investigate these correlations.

Key words: Rheumatoid Arthritis, diet, inflammation, index

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία από τις συχνότερες αυτοάνοσες ασθένειες και αποτελεί μία συστηματική φλεγμονώδη νόσο στην οποία προκαλούνται βλάβες στην εσωτερική επιφάνεια των αρθρώσεων μετά από λανθασμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν πρήξιμο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και πόνο, τα οποία δυσχεραίνουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επί του παρόντος, η ΡΑ δεν αποτελεί ιάσιμη νόσο, με αποτέλεσμα οι θεραπείες να στοχεύουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της και στην επίτευξη ύφεσης της δραστηριότητας της νόσου (Smolen, et al., 2018).

Διάφοροι λόγοι έχουν προταθεί για την εμφάνιση της ΡΑ, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Smolen, et al., 2018), ενώ η διατροφή φαίνεται επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο. Μέχρι στιγμής, έχει εξετασθεί η επίδραση, τόσο μεμονωμένων διατροφικών συστατικών (π.χ. ω-3 λιπαρά οξέα, κουρκουμίνη, ρεσβερατρόλη κ.ά), όσο και διαφόρων προτύπων διατροφής, (π.χ. Μεσογειακή Διατροφή) στην εμφάνιση κι αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κι επιπλοκών της ΡΑ (Dahan, Segal, & Shoenfeld, 2017, Hagen, Byfuglien, Falzon, Olsen & Smedslund, 2009), ενώ έχει προταθεί ότι ένας πιθανός μηχανισμός δράσης όλων των προαναφερθέντων διαιτητικών παραγόντων είναι η επίδρασή τους στην φλεγμονή, η οποία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας της ασθένειας. Αν κι έχει φανεί ότι κάποια μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά μπορεί να βοηθούν στην αντιμετώπιση της φλεγμονής, εν τούτοις χρειάζεται να ληφθεί υπ' όψιν ότι τα συστατικά αυτά δεν λαμβάνονται μεμονωμένα στα πλαίσια μίας καθημερινής διατροφής, αλλά συνδυαστικά, με αποτέλεσμα η ποσότητά τους, η βιοδιαθεσιμότητά τους, καθώς κι η τελική αποτελεσματικότητά τους στα επίπεδα φλεγμονής να ποικίλλει.

Για την αξιολόγηση επομένως της συνολικής διατροφής ενός ατόμου και την επίδρασή της στην φλεγμονή, δημιουργήθηκε ένας νέος διατροφικός δείκτης, ο οποίος ονομάζεται 'Dietary Inflammatory Index' (DII). Συγκεκριμένα, ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της συνολικής ποιότητας της διατροφής σχετικά με το δυναμικό φλεγμονής και αξιολογεί τη διατροφή ενός ατόμου σε ένα συνεχές που εκτείνεται από το μέγιστο αντιφλεγμονώδες έως το μέγιστο προ-φλεγμονώδες. Ο DII εξετάζει την επίδραση 45 διαιτητικών παραμέτρων σε 6 δείκτες φλεγμονής (IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, TNF-α, C-RP) και, ανάλογα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ποσοτική αξιολόγηση του προτύπου διατροφής, εκτιμάται το δυναμικό φλεγμονής του (Shivappa, Steck, Hurley, Hussey, & Hébert, 2014).

Ο δείκτης αυτός έχει εξετασθεί σε πλήθος ασθενειών που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή, όπως ο καρκίνος (Fowler & Akinoyemiju, 2017), τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το μεταβολικό σύνδρομο (Ruiz-Canela, Bes-Rastrollo, & Martínez-González, 2016) κ.ά. Μέχρι

στιγμής, ο δείκτης δεν έχει εξετασθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, όπως η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα.

Ο σκοπός επομένως της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του διατροφικού δείκτη DII και της έντασης των συμπτωμάτων και ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται να συμπληρώσουν την υπάρχουσα ερευνητική βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην συνολική συμπτωματολογία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1ο Κεφάλαιο: Αυτοάνοσα νοσήματα – γενικά

Ένα από τα κυριότερα οργανικά συστήματα σε κάθε ζώντα οργανισμό αποτελεί το ανοσοποιητικό σύστημα. Η πρωταρχική λειτουργία του ιδιαίτερου και πολύπλοκου αυτού συστήματος θεωρείται η προστασία του οργανισμού/ξενιστή από τους ποικίλους μολυσματικούς παράγοντες κι η προάσπιση της ομοιοστασίας του ανθρώπινου οργανισμού και της υγείας του. Όπως όμως και σε όλα τα συστήματα του οργανισμού, έτσι και σε αυτό υπάρχει κίνδυνος για ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων. Δύο είναι οι κύριες εμφανίσεις παθολογικών καταστάσεων του ανοσοποιητικού συστήματος: πρώτον, τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας λόγω της δυσλειτουργίας του, τα οποία χαρακτηρίζονται από την αδυναμία ενός ή περισσότερων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος να ανταποκρίνονται με προστατευτικό τρόπο σε παθογόνα ερεθίσματα, και δεύτερον η αναγνώριση έμφυτων στοιχείων του οργανισμού ως ξένα δηλαδή ως εν δυνάμει παθογόνα. Η λανθασμένη αυτή αναγνώριση των έμφυτων στοιχείων του οργανισμού ως δυνητικά παθογόνα ορίζεται ως αυτο-ανοσία, ενώ τα νοσήματα που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα αυτής ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα (Wang, et al., 2015).

Αν και στο παρελθόν, τα αυτοάνοσα νοσήματα θεωρούνταν ως σπάνιες κλινικές οντότητες, εν τούτοις τα τελευταία χρόνια μέσω αυστηρών επιδημιολογικών μελετών έχει αποδειχθεί ο μεγάλος επιπολασμός τους, σε ποσοστό που προσβάλλει το 3-5% του παγκόσμιου πληθυσμού και το 12-17% του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών. Αυτοάνοσες ασθένειες όπως εκείνες που προσβάλλουν τον θυροειδή (αυτοάνοσες θυροειδίτιδες) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I αποτελούν τα συχνότερα σε εμφάνιση αυτοάνοσα νοσήματα. Παρ' όλα αυτά, τονίζεται ότι στη σημερινή εποχή, ως αυτοάνοσα χαρακτηρίζονται περίπου 100 διακριτά νοσήματα, με διαφορετική εξειδικευμένη παθοφυσιολογία και συμπτώματα (Wang, et al., 2015). Σε κάθε όμως αυτοάνοση ασθένεια, η βάση των ανοσολογικών παθολογικών μηχανισμών είναι ίδια, με τις επιμέρους διαφορές να εμφανίζονται στα διάφορα στάδιά τους.

1.1 Η έννοια της ανοσολογικής ανοχής

Όπως προαναφέρθηκε, τα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από την αναγνώριση των 'ίδιων' στοιχείων του οργανισμού ως 'ξένα', με αποτέλεσμα την επαγωγή διαφόρων μηχανισμών για την αδρανοποίηση και την εξάλειψή τους. Η αναγνώριση βασικών στοιχείων του οργανισμού ως πιθανά ξένα (παθογόνα) αποτελεί αποτυχία μίας έμφυτης διαδικασίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της ανοσολογικής ανοχής. Ως ανοσολογική ανοχή (immunological tolerance) ορίζεται η μη αντιδραστικότητα σε αντιγόνα στα οποία ο οργανισμός έχει ήδη εκτεθεί (ανοσογόνα, tolerogens). Η ανοχή στα αντιγόνα του ίδιου του

οργανισμού αποτελεί βασική ιδιότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και ονομάζεται εαυτή ανοχή (self-tolerance).

Η ανοσολογική ανοχή πραγματοποιείται μέσω δύο κύριων μηχανισμών – την κεντρική ανοχή και την περιφερική ανοχή. Ως κεντρική ανοχή, ή αλλιώς αρνητική επιλογή (negative selection) ορίζεται η διαδικασία εξάλειψης των πρώιμων λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού (εαυτά αντιγόνα, self-antigens) ως ξένα. Κατά τη διαδικασία αυτή, τα πρώιμα λεμφοκύτταρα με αυτή τη δυνητική αντιδραστικότητα επιλέγονται αρνητικά και διαγράφονται πριν ολοκληρωθεί η ωρίμανσή τους και διακινηθούν στην κυκλοφορία. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στα κεντρικά λεμφικά όργανα, δηλαδή στον θύμο αδένα (όργανο ωρίμανσης των Τ-λεμφοκυττάρων) και στο μυελό των οστών (τόπος ωρίμανσης των Β-λεμφοκυττάρων).

Για τη περαιτέρω διασφάλιση της απομάκρυνσης των δυνητικών αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων, μετά τον μηχανισμό της κεντρικής ανοχής ακολουθεί ο μηχανισμός της περιφερικής ανοχής. Ως περιφερική ανοχή (peripheral tolerance) ορίζεται ο μηχανισμός αδρανοποίησης ή/και απομάκρυνσης των ώριμων πλέον λεμφοκυττάρων που έχουν διακινηθεί στους περιφερικούς ιστούς και αντιδρούν προς τα εαυτά αντιγόνα (αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα) ή αναγνωρίζουν λανθασμένα τα αντιγόνα της αυτοκυτταρικής επιφάνειας ως ξένα (αυτοαντιδραστικά Β κύτταρα). Η διαδικασία της περιφερικής ανοχής είναι δευτερεύουσα και συμπληρωματική της κεντρικής ανοχής (Wang, et al., 2015).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ωστόσο ότι, ακόμη και υπό την αυστηρή επαγρύπνηση της κεντρικής και περιφερειακής ανοχής, ένας μικρός αριθμός δυνητικά αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων (Τ ή/και Β-λεμφοκύτταρα) μπορεί ακόμα να «διαρρεύσει» στους περιφερικούς ιστούς, ακόμη και σε άλλα κανονικά άτομα, και να επάγει την παραγωγή δυνητικά επιβλαβών αυτο-αντισωμάτων. Η ύπαρξη όμως των λεμφοκυττάρων αυτών, καθώς κι η ικανότητα τους να παράγουν αυτοαντισώματα, δεν οδηγεί απαραίτητα σε κάποια παθολογική κατάσταση (Salinas, et al., 2013). Κατά συνέπεια, η αυτοανοσία μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να χαρακτηριστεί ως «φυσιολογική» και «παθολογική» (Avrameas & Selmi, 2013). Η φυσιολογική αυτοανοσία είναι συνήθως παροδική και δεν αποτελεί απόδειξη κλινικής νόσου μια και δεν οδηγεί σε καταστροφή ιστών ή οργάνων. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από την παρουσία των αποκαλούμενων ‘φυσικών αυτοαντισωμάτων’ (Panda & Ding, 2015), τα οποία βοηθούν στην εξάλειψη των υποβαθμισμένων αντιγόνων (αυτοαντιδραστικών και ξένων) για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Ως ένα άλλο παράδειγμα, συχνά παρατηρούνται δύο από τα πιο κοινά αυτοαντισώματα, αντιπυρηνικά αντισώματα και ρευματοειδής παράγοντας, σε υγιή άτομα, με την συχνότητά τους να αυξάνεται με την ηλικία,

χωρίς να συνδέονται με την εμφάνιση διακριτής αυτοάνοσης πάθησης. Όταν όμως επηρεάζεται δυσμενώς η ανοσολογική ανοχή, τα αυτοαντισώματα και τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στο μηχανισμό της φλεγμονής, με συνέπεια να αναπτύσσεται η παθολογική αυτοανοσία. Η παθολογική αυτοανοσία χαρακτηρίζει τα αυτοάνοσα νοσήματα, και οδηγεί σε διάφορες δυσμενείς επιδράσεις στον οργανισμό, όπως η προαγωγή διαφόρων προ-φλεγμονωδών διαδικασιών, καταστροφή κυτταρικών πληθυσμών-στόχων και κατά συνέπεια σε βλάβη διαφόρων ιστών στον οργανισμό (Wang, et al., 2015).

1.2 Μηχανισμοί καταστροφής ιστών

Η καταστροφή των ιστών που επάγεται από τη μείωση/εξάλειψη της ανοσολογικής ανοχής στα αυτοάνοσα νοσήματα εξαρτάται σε είδος ανάλογα με την φύση του εκάστοτε αυτοάνοσου νοσήματος και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάφορες μορφές. Για παράδειγμα, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, καταστρέφονται από αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα τα β-κύτταρα στο πάγκρεας, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης και διαταράσσεται η ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), η καταστροφή αυτή είναι στοχευμένη προς τον αρθρικό υμένα μίας ή περισσότερων αρθρώσεων στο σώμα (Elbalkhi & Saag, 2014). Η καταστροφή των ιστών αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των αυτοάνοσων νοσημάτων, ενώ επιφέρει αντίστοιχα διάφορες δυσμενείς επιπτώσεις στη γενικότερη υγεία των ασθενών, ανάλογα με την ιστική βλάβη και την ενεργότητα της νόσου.

Η παρουσία αυτο-αντισωμάτων στον ορό αίματος αποτελεί ένα βασικό μεσολαβητικό στοιχείο μεταξύ της μειωμένης ανοσιακής ανοχής και την τελική καταστροφή των ιστών (Damoiseaux, et al., 2015). Ειδικότερα, ένας μεγάλος αριθμός αυτο-αντισωμάτων επιδρά δυσμενώς κατά των διάφορων λειτουργικών δομών του κυττάρου (νουκλεϊκά οξέα, πυρηνικά μόρια, υποδοχείς ή άλλα λειτουργικά κυτταρικά συστατικά) μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η καταστροφή των δομών αυτών, η δημιουργία παθογόνων συμπλόκων με αυτά, καθώς κι η παραγωγή διαφόρων προ-φλεγμονωδών ουσιών, κυρίως κυτοκινών. Το αποτέλεσμα των μηχανισμών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βλάβη ιστών στα αυτο-άνοσα νοσήματα. (Wang, et al., 2015).

1.3 Φλεγμονή και αυτοάνοσα νοσήματα

Η φλεγμονή αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό των αυτο-άνοσων νοσημάτων. Η φλεγμονή αυτή, η οποία προκαλείται λόγω λανθασμένης αντίδρασης του οργανισμού, προκαλεί ένα πλήθος μηχανισμών, οι οποίοι οδηγούν στην καταστροφή των ιστών και στην εμφάνιση διαφόρων παθολογικών συμπτωμάτων.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η φλεγμονή αποτελεί έναν φυσιολογικό αμυντικό μηχανισμό του ξενιστή, που έχει ως στόχο την προστασία του από τις διάφορες λοιμώξεις και άλλες εξωγενείς προσβολές (πχ έκθεση σε τοξικούς παράγοντες). Οι μηχανισμοί της φλεγμονής στοχεύουν αρχικά στην εξάλειψη των παθογόνων μικροοργανισμών και στη συνέχεια στην αποκατάσταση των ιστών και της ομοιόστασης σε μολυσμένες ή κατεστραμμένες περιοχές. Η φλεγμονή οργάνων ή δομών όπως το δέρμα ή η άρθρωση χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, πρήξιμο, θερμότητα, πόνο και απώλεια της λειτουργικότητας και περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλών κυτταρικών τύπων, καθώς και την παραγωγή και ανταπόκριση σε έναν μεγάλο αριθμό χημικών μεσολαβητών.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ανθρώπινος οργανισμός παρουσιάζει ανοχή σε μικρόβια και άλλα περιβαλλοντικά συστατικά που δεν αποτελούν απειλή για αυτόν. Η ανοχή αυτή περιλαμβάνει μόνο μια περιορισμένη απόκριση αυτο-αντιδραστικής φύσεως ή μια ενεργή απόκριση, η οποία όμως ελέγχεται, μέσω των μηχανισμών της ανοσιακής ανοχής. Όταν υπάρχει μία φλεγμονώδης απόκριση, υπό φυσιολογικές συνθήκες η ρύθμισή της γίνεται με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε να μην προκαλεί υπερβολική βλάβη στον ξενιστή, να περιορίζεται αυτομάτως και να αντιμετωπίζεται γρήγορα. Αυτή η αυτορρύθμιση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση μηχανισμών αρνητικής ανάδρασης όπως η έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, την αναστολή των μηχανισμών προ-φλεγμονώδους σηματοδότησης, την εξάλειψη διαφόρων υποδοχέων για φλεγμονώδεις μεσολαβητές, καθώς και την ενεργοποίηση ρυθμιστικών κυττάρων. Ως εκ τούτου, όταν πραγματοποιείται σωστός έλεγχος, οι ρυθμισμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις είναι απαραίτητες για την προάσπιση της υγείας και τη διατήρηση της ομοιόστασης.

Η παθολογική φλεγμονή συνεπάγεται απώλεια της αυτο-ανοχής ή/και των ευεργετικών ρυθμιστικών διεργασιών. Όταν η φλεγμονή είναι έντονη, μπορεί να προκληθεί ανεπανόρθωτη βλάβη στους ιστούς του ξενιστή, με τελική την εμφάνιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Τυπικά, τέτοιες καταστάσεις στις οποίες η αιτία της φλεγμονής είναι επαρκώς διαγεγνωσμένη και αναγνωρισμένη υποβάλλονται σε θεραπεία με γενικά ή ειδικά αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά σκευάσματα (Calder & et. al., 2009).

Οι διάφοροι τύποι φλεγμονής μπορούν να διακριθούν σε 4 κατηγορίες, οι μηχανισμοί των οποίων αλληλοεπιπικαλύπτονται έως ένα βαθμό: την φλεγμονή που προκαλείται από έμφυτη και επίκτητη ανοσία έναντι μολυσματικών παραγόντων, την φλεγμονή που προκαλείται από διαφορετικούς εισπνεόμενους παράγοντες («ερεθιστικά») όπως σωματίδια καυσαερίων και ενδοτοξίνη, την φλεγμονή λόγω αλλεργικής αντίδρασης και την φλεγμονή στην οποία μεσολαβεί το νευρικό σύστημα. Σε κάθε τύπο φλεγμονής, παρατηρείται αρχικά η φάση στην οποία το παθογόνο ερέθισμα ανιχνεύεται από τους αρμόδιους ανοσορρυθμιστικούς

μηχανισμούς του ξενιστή, ενώ στη συνέχεια ενεργοποιείται η φλεγμονώδης απόκριση για την εξάλειψη του ερεθίσματος αυτού.

Ανεξάρτητα από την αιτία της φλεγμονής, η φλεγμονώδης απόκριση περιλαμβάνει 4 σημαντικούς μηχανισμούς:

1. Αυξημένη παροχή αίματος στο σημείο της φλεγμονής.
2. Αυξημένη τριχοειδής διαπερατότητα που προκαλείται από την διαταραχή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό επιτρέπει σε μεγαλύτερου μεγέθους μόρια, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι ικανά λόγω μεγέθους να εισέλθουν στο ενδοθήλιο, να εισέλθουν και να διοχετεύσουν ορισμένους διαλυτούς μεσολαβητές στη θέση της φλεγμονής.
3. Μετανάστευση λευκοκυττάρων από τα τριχοειδή αγγεία στον περιβάλλοντα ιστό, και στη συνέχεια η διοχέτευση αυτών στο σημείο της φλεγμονής.
4. Απελευθέρωση διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα λευκοκύτταρα στη θέση φλεγμονής. Στους μεσολαβητές αυτούς, μπορεί να περιλαμβάνονται: μεσολαβητές λιπιδίων (π.χ. λευκοτριένια), μεσολαβητές πεπτιδίων (π.χ. κυτοκίνες), δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS, π.χ. υπεροξειδίο), παράγωγα αμινοξέων (π.χ. ισταμίνη) και ένζυμα (π.χ. πρωτεάσες). Η απελευθέρωση των μεσολαβητών αυτών εξαρτάται από τη φύση του φλεγμονώδους ερεθίσματος, την ανατομική θέση της φλεγμονής, καθώς και την φάση της φλεγμονώδους απόκρισης (π.χ. οξεία φλεγμονή – χρόνια φλεγμονή).

Η παραγωγή των φλεγμονωδών μεσολαβητών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προάσπιση της υγείας του ξενιστή ενώ, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η δράση τους είναι ωφέλιμη κι όχι επιβλαβής για τον ξενιστή. Όταν όμως παρουσιάζονται διαταραχές στην παραγωγή και τη ρύθμισή τους, μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στους ιστούς του ξενιστή, οδηγώντας στην εμφάνιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων (Calder & et. al., 2009).

Στην περίπτωση των αυτοάνοσων ασθενειών, η μειωμένη ανοσιακή ανοχή οδηγεί στην παρουσίαση φλεγμονής (π.χ. υπερπαραγωγή φλεγμονωδών ουσιών, όπως προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών), σε έναν ή περισσότερους ιστούς του σώματος. Εάν η φλεγμονή αυτή, καθώς και τα αίτιά της, δεν αντιμετωπιστούν άμεσα, η χρόνια αυτή κατάσταση φλεγμονής οδηγεί στην προοδευτική καταστροφή του ιστού αυτού (π.χ. β-κύτταρα του παγκρέατος στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1), η οποία σε αρκετές περιπτώσεις είναι μη αναστρέψιμη κι αντιμετωπίσιμη. Για τον λόγο αυτό, η φλεγμονή διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς και στην εμφάνιση των δυσμενών επιδράσεών τους.

Επί του παρόντος, οι λόγοι που συμβάλλουν στην ανάπτυξη κι εμφάνιση των αυτο-άνοσων νοσημάτων δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως, ενώ τα αυτο-άνοσα νοσήματα στην πλειονότητά τους δεν είναι ιάσιμα χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι στόχοι των θεραπειών σε όλο το φάσμα των αυτο-άνοσων νοσημάτων είναι η αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων τους, καθώς κι η επίτευξη ύφεσης της ενεργότητας της εκάστοτε αυτο-άνοσης νόσου (Cassell & Rose, 2003).

Τα πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν η αυτο-άνοση θυρεοειδίτιδα κι ο αυτο-άνοσος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, με τις αυτο-άνοσες ρευματικές παθήσεις να εμφανίζουν επίσης σημαντικό ποσοστό επίπτωσης. Από το σύνολο των αυτο-άνοσων ρευματικών νοσημάτων, η ΡΑ αποτελεί το πιο συχνό σε εμφάνιση νόσημα, με ιδιαίτερες επιπτώσεις στη γενικότερη κατάσταση υγείας των πασχόντων.

2^ο Κεφάλαιο: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ΡΑ αποτελεί μία χρόνια συστηματική φλεγμονώδη νόσο στην οποία προκαλούνται βλάβες στην εσωτερική επιφάνεια των αρθρώσεων μετά από την αυτοδραστική απόκριση κατά των αρθρικών ιστών του ανοσοποιητικού συστήματος. Η χρόνια αυτή ασθένεια χαρακτηρίζεται από αυτο-αντισώματα έναντι της ανοσοσφαιρίνης G, τα οποία αποτελούν ο Ρευματοειδής Παράγοντας (Rheumatoid Factor – RF), κι αυτο-αντισώματα έναντι των κιτρουλλινικών πρωτεϊνών, τα οποία αποτελούν τα αντι-κιτρουλλινικά πρωτεϊνικά αντισώματα (Anti-citrullinated protein antibodies – anti-CCP). Εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, η ΡΑ μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση βλάβης των αρθρώσεων και μη αναστρέψιμης αναπηρίας.

Η ΡΑ είναι μια ετερογενής ασθένεια, με μεταβλητή και ποικίλη κλινική παρουσίαση και παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ των πασχόντων. Στη νόσο αυτή, ο κύριος ιστός που καταστρέφεται από την παθολογική αυτο-ανοσία είναι ο αρθρικός υμένας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφόρων δυσμενών συμπτωμάτων. Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει την ταυτόχρονη επίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Malmström, et al., 2017).

Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν πρήξιμο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και πόνο. Επί του παρόντος, η ΡΑ δεν αποτελεί ιάσιμη νόσο, με αποτέλεσμα οι θεραπείες να στοχεύουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της (ανακούφιση του πόνου και της δυσκαμψίας, βελτίωση της ικανότητας μετακίνησης).

2.1. Επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ΡΑ πλήττει περίπου το 1 % του παγκόσμιου πληθυσμού (Smolen, et al., 2018). Στην Ελλάδα, η εκτίμηση του επιπολασμού της ΡΑ έχει υπολογισθεί στο 0,67 % του πληθυσμού

(Andrianakos, et al., 2006), ενώ στην Κεντρική Ελλάδα, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 0,57 % του αντίστοιχου πληθυσμού (Anagnostopoulos, et al., 2016).

2.2 Παθοφυσιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Στην ΡΑ, υπάρχουν τρεις ανεξάρτητες, αλλά αλληλεπιδρώσες παθολογικές διεργασίες που πραγματοποιούνται συμμετρικά στις αρθρώσεις. Τις διεργασίες αυτές αποτελούν η χρόνια φλεγμονή, η υπερπλασία του αρθρικού υμένα και η αυξημένη οστεοκλασματογονική δραστηριότητα, με τον κυριότερο ιστό που εμπλέκεται κι επηρεάζεται να αποτελεί ο αρθρικός υμένας (Smolen, et al., 2018).

Η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στην ΡΑ χαρακτηρίζεται από διείσδυση κυρίως μονοπύρηνων κυττάρων που περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα στην αρθρική μεμβράνη. Η διείσδυση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της μεμβράνης αυτή σε δευτεροειδές λεμφοειδές όργανο με την παρουσία (ως επί το πλείστον των περιπτώσεων) διαφόρων βλαστικών κέντρων όπου παράγονται τα αυτο-αντισώματα RF και anti-CCP. Ως εκ τούτου, παρατηρείται μία αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών, οι οποίες συμβάλλουν στη δέσμευση κυττάρων και στην προοδευτική βλάβη των αρθρώσεων. Τα κύτταρα στο φλεγμονώδες διήθημα ενεργοποιούν τη διαδικασία της οστεοκλασματογένεσης, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη διαδικασία απορρόφησης οστού και προκαλεί την παράπλευρη οστεοπενία και εμφάνιση διάβρωσης στις αρθρώσεις (Scott, et al., 2010) (Rindfleisch & Muller, 2005).

2.3 Στάδια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Η ΡΑ μπορεί να διαχωρισθεί σε 2 στάδια: στο στάδιο της προ-κλινικής νόσου και στο στάδιο της πρώιμης κι επιβεβαιωμένης νόσου.

Προ-κλινική ΡΑ

Στους περισσότερους ασθενείς, η παθογένεση της ΡΑ ξεκινά χρόνια πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα, αν και είναι επίσης δυνατή η οξεία έναρξη της νόσου που αντανακλά την άμεση ανοσολογική διαταραχή. Επομένως, η ΡΑ θεωρείται ότι είναι ένα ‘συνεχές’ που αρχίζει από ένα στάδιο υψηλού κινδύνου ή ευαισθησίας, που βασίζεται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες, και συνεχίζεται μέσω της προκλινικής ΡΑ πριν αναπτυχθεί η αρθρική φλεγμονή (πρώιμη ΡΑ). Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στην πορεία αυτού του ‘συνεχούς’. Τελικά, η εγκατεστημένη ΡΑ αναπτύσσεται στους ασθενείς όπου δεν αυτο-επιδιορθώθηκαν οι παθολογικοί αυτο-άνοσοι μηχανισμοί.

Η ανάπτυξη της ΡΑ καθορίζεται από έναν προδιαγεγραμμένο γονότυπο, στον οποίο επιδρούν περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες ώστε τελικά να οδηγήσουν στην φλεγμονώδη και

καταστροφική αρθρική απόκριση. Ο τρόπος με τον οποίο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην ασθένεια δεν είναι πλήρως κατανοητοί (Smolen, et al., 2018).

Πρώιμη κι εδραιωμένη ΡΑ

Η πρώιμη ΡΑ χαρακτηρίζεται από αρθρική φλεγμονή που βασίζεται στη διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων, η οποία κυριαρχείται από CD4 + T κύτταρα και μακροφάγα, μαζί με την πρώιμη ενεργοποίηση στρωματικών κυττάρων. Η περαιτέρω αρθρική φλεγμονή σωρεύεται και εν τέλει μπορεί να συντελέσει στα διάφορα κλινικά συμπτώματα της νόσου (π.χ. διάβρωση στις αρθρώσεις, πόνος, δυσκαμψία κ.ά.) (Smolen, et al., 2018)

2.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για την εμφάνιση της ΡΑ. Η ερευνητική βιβλιογραφία έχει καταδείξει διάφορους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ΡΑ, καθώς και να δυσχεραίνουν την πορεία εξέλιξης της νόσου. Οι κυριότεροι από τους παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

Γενετικοί παράγοντες: Οι γενετικοί παράγοντες πιθανόν να ευθύνονται για το 60% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου (MacGregor, 2000). Η ΡΑ αποτελεί μία πολυγονιδιακή πάθηση, καθώς φαίνεται να εμπλέκεται μεγάλος αριθμός γονιδίων στην παθοφυσιολογία και την τελική εμφάνισή της. Η ερευνητική βιβλιογραφία έχει καταδείξει ένα σημαντικό αριθμό των σχετικών αυτών γονιδίων, όπως τα γονίδια HLA-DRB1, IL2RA, DKK1, GRZB, MMP9 και SPAG16 (Smolen, et al., 2018). Παρ'όλα αυτά, ο ακριβής αριθμός γονιδίων που εμπλέκονται στη νόσο, καθώς κι ο ακριβής μηχανισμός τους, δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως.

Γυναικείο φύλο: Οι γυναίκες έχουν διπλάσια ή τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν ΡΑ σε σχέση με τους άνδρες, ενώ αντίστοιχα ο επιπολασμός εμφάνισης της είναι αντίστοιχα αυξημένος στις γυναίκες. Έχει προταθεί ότι η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ΡΑ στις γυναίκες αποδίδεται, εν μέρει, στις διεγερτικές επιδράσεις των οιστρογόνων στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ωστόσο, ο ρόλος των ορμονικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΡΑ παραμένει αμφιλεγόμενος (Alpizar-Rodriguez, et al., 2017).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αν κι οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται συμβάλλουν στο 60% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου (MacGregor, 2000), εν τούτοις για την κλινική εμφάνιση της νόσου εμπλέκονται στενά και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, για την κλινική εμφάνιση της νόσου, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες χρειάζεται να 'συνεργαστούν' με το γενετικό υπόστρωμα για να εκδηλωθεί η νόσος. Ως επί το πλείστον, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες

είναι τροποποιήσιμοι και αντιμετώπισιμοι. Ως εκ τούτου, η ρύθμιση των παραγόντων αυτών φαίνεται να διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο, τόσο στην πρόληψη της εμφάνισης PA, όσο και στην αντιμετώπισή της (Smolen, et al., 2018).

Οι κυριότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της PA είναι οι εξής:

Κάπνισμα: Το κάπνισμα αποτελεί ίσως το σημαντικότερο τροποποιήσιμο περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση PA, καθώς αποτελεί τον μοναδικό περιβαλλοντικό παράγοντα ο οποίος επιβεβαιωμένα συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου αυτού. Ειδικότερα, οι ενεργοί καπνιστές (20 πακέτα τσιγάρων/έτος) διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σε σχέση με τους μη καπνιστές (Sugiyama, 2010, Vesperini, 2013). Το κάπνισμα συνδέεται επίσης με χειρότερη πρόγνωση και πορεία εξέλιξης της νόσου (Smolen, et al., 2018).

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία αποτελεί επίσης έναν σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση PA. Ειδικότερα, η παχυσαρκία έχει φανεί ότι συσχετίζεται σταθερά και ανεξάρτητα με μια μέτρια αύξηση του κινδύνου μεταγενέστερης PA, με λόγο πιθανότητας (odd ratio) 1,45 στα άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ σε σύγκριση με τα άτομα με ΔΜΣ $<25 \text{ kg/m}^2$ (Ljung & Rantapaa-Dahlqvist, 2016).

Διατροφή: Η διατροφή κι οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται να παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης PA. Ειδικότερα, η μακροχρόνια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει δείξει μικρή σχέση με τον μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (Lu, et al., 2014). Παράλληλα, η υψηλή κατανάλωση αλατιού φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της PA, μέσω της επαγωγής διαφόρων προ-φλεγμονωδών μηχανισμών (ενεργοποίηση προφλεγμονωδών μακροφάγων M1, κυττάρων Th17 και μείωση των κυττάρων T-reg) που αποτελούν κρίσιμους μηχανισμούς παθογένεσης της PA (van der Meer & Netea, 2013). Ένα επίσης αξιοσημείωτο εύρημα αποτελεί η σχέση της Μεσογειακής Διατροφής και την εμφάνιση της νόσου, με την πρώτη να ασκεί μία πιθανή προστατευτική δράση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Johansson, et al., 2018), πιθανώς λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς της σε ω-3 λιπαρά οξέα, ελαιόλαδο, φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες κ.ά. Τα ευρήματα όμως αυτά παραμένουν αμφιλεγόμενα, καθώς τα αποτελέσματα των έως τώρα ερευνών είναι αντικρουόμενα (Emery, 2015).

2.5 Συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν πρήξιμο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και πόνο, με συνέπεια τη μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων και τη γενικότερη απώλεια κινητικότητας. Ειδικότερα η πρωινή δυσκαμψία αποτελεί ένα

χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ενεργής PA, λόγω της οποίας οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δυσκολία κίνησης των αρθρώσεων μετά το πρωινό ξύπνημα, δυσκολία να σηκωθούν από το κρεβάτι, καθώς και αδυναμία άμεσης εκτέλεσης των πρωινών δραστηριοτήτων τους. Παράλληλα, οι αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν: πόνο, οίδημα, ερύθημα (ερυθρότητα) και ευαισθησία στις αρθρώσεις. Το οίδημα μπορεί να είτε στους μαλακούς ιστούς γύρω από την άρθρωση, είτε στην ίδια την άρθρωση και αποτελεί επακόλουθο της φλεγμονής. Η αρθρική φλεγμονή οφείλεται για την απώλεια κινητικότητας (π.χ. μειωμένο εύρος κίνησης) και την μειωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών με PA (Elbalkhi & Saag, 2014).

Χρειάζεται να σημειωθεί ότι τα προαναφερθέντα συμπτώματα μπορεί να ποικίλλουν σε είδος κι ένταση ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς με PA, αν και φαίνεται ότι, όσο πιο ενεργή είναι η νόσος, τόσο πιο έντονα είναι τα συμπτώματα αυτά. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολύ ενεργό νόσημα, η αδυναμία, η κόπωση, η απώλεια βάρους, η ανορεξία, ακόμη κι ο χαμηλού βαθμού πυρετός φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σύννηθη (Elbalkhi & Saag, 2014). Ακόμα, ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της PA αποτελεί η συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων, δηλαδή τα κλινικά συμπτώματα αφορούν τις αρθρώσεις και στις δυο πλευρές του σώματος.

Εάν τα συμπτώματα αυτά δεν αντιμετωπισθούν άμεσα, η PA μπορεί να οδηγήσει σε παραμορφώσεις και οστικές καταστροφές των αρθρώσεων και των γύρω δομών μαλακών ιστών σε πολλούς ασθενείς (Elbalkhi & Saag, 2014), με αποτέλεσμα την συσσωρευτική καταστροφή των αρθρώσεων και τη μη αναστρέψιμη σωματική αναπηρία. Με την πρόοδο όμως της έρευνας και της τεχνολογίας, η εμφάνιση των τελευταίων καταστάσεων έχει μειωθεί σε σημαντικό βαθμό, ενώ σε αρκετούς ασθενείς έχει γίνει εφικτή η επίτευξη της ύφεσης των γενικότερων συμπτωμάτων της PA (Smolen, et al., 2018).

Πέραν όμως από τα σημαντικά αυτά κλινικά χαρακτηριστικά που οφείλονται στη νόσο της PA, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν και συμπτώματα σε άλλες περιοχές εκτός των αρθρώσεων. Μερικές από τις συνηθέστερες εξω-αρθρικές εκδηλώσεις της PA αποτελούν τα ρευματοειδή οζίδια, τα έλκη δέρματος λόγω αγγειίτιδας (φλεγμονή των αγγείων), διάφορες οφθαλμολογικές παθήσεις (π.χ. επισκληρίτιδα ή σκληρίτιδα), καθώς και πνευμονολογικές παθήσεις (διάμεση και υπεζωκοτική ασθένεια των πνευμόνων). Παράλληλα, οι ασθενείς με PA είναι πιθανόν να εμφανίσουν συμπτώματα και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως το σύνδρομο Sjogren, το οποίο εμφανίζεται ως ξηροφθαλμία και ξηροστομία.

Τέλος, οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν συχνά κι άλλα συνοδά νοσήματα, που δυσχεραίνουν ακόμη περισσότερο την ήδη επιβαρυσμένη κατάσταση υγείας των ασθενών. Τα πιο συχνά συνοδά νοσήματα περιλαμβάνουν την αύξηση των λοιμώξεων, τα καρδιαγγειακά νοσήματα,

διαφόρων ειδών νεφροπάθειες (Elbalkhi & Saag, 2014) Ειδικότερα, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία πρόωρου θανάτου στους ασθενείς αυτούς, ενώ τα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας να αναφέρονται σε ποσοστό 18,6% και 9,9% αντίστοιχα (Radner, et al., 2017).

2.6 Επιπτώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ΡΑ είναι μία νόσος με σημαντικές επιπτώσεις στους ασθενείς. Οι επιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν την επιβαρυνόμενη ποιότητα ζωής, την μειωμένη εργασιακή ικανότητα, καθώς και το αυξημένο οικονομικό κόστος.

Ποιότητα ζωής

Η ΡΑ επηρεάζει βαθιά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life - HRQOL) (Strand, et al., 2009). Συγκεκριμένα, η ΡΑ μειώνει το HRQOL σε όλους τους τομείς σωματικής και διανοητικής υγείας των ασθενών με ΡΑ, με μικρότερη τη μείωση που παρατηρείται στη ψυχική υγεία από ότι στη σωματική λειτουργικότητα, αν και η κόπωση και η κατάθλιψη εμφανίζονται σε αυξημένο ποσοστό (Hewlett, et al., 2005).

Η ανάλυση της επίδρασης της θεραπείας της ΡΑ στην HRQOL των ασθενών βασίζεται σε δεδομένα που συλλέχθηκαν σε περίοδο 20 ετών μέσα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, η πλειοψηφία των οποίων περιελάμβανε τα αυτο-αναφερόμενα αποτελέσματα των ασθενών, καθώς και τα μέτρα συμμετοχής και παραγωγικότητας τους στην εργασία (Smolen, et al., 2018). Το σύνολο των δεδομένων αυτών έχουν δείξει ότι η HRQOL αυξάνεται με τη βελτίωση της ασθένειας (Scott, et al., 2016).

Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΡΑ, έχουν αναπτυχθεί αρκετά εργαλεία HRQOL που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική. Κάποια από αυτά αποτελούν η Επίδραση ΡΑ της Κλίμακας Νοσημάτων (RA Impact of Disease Scale - RAID), η Αξιολόγηση Ρουτίνας των δεδομένων δείκτη του ασθενή 3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3- RAPID3), καθώς και το Ερωτηματολόγιο Πολυδιάστατης Αξιολόγησης της Υγείας (Multidimensional Health Assessment Questionnaire - MDHAQ). Το τελευταίο περιλαμβάνει τη συνολική αξιολόγηση και τον αντιλαμβανόμενο πόνο που αισθάνονται οι ασθενείς, τόσο σε οπτικές αναλογίες κλίμακας 100 mm, όσο με ερωτήσεις σχετικά με τη σωματική λειτουργικότητα. Τα ερωτηματολόγια αυτά δεν διερευνούν συγκεκριμένα την κούραση, η οποία είναι μια σημαντική εκδήλωση της ΡΑ, αλλά τον πόνο, την κόπωση και τους περιορισμούς στις σωματικές δραστηριότητες (Smolen, et al., 2018).

Κόστος της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Μία επίσης σημαντική επίπτωση της ΡΑ αποτελεί το συνολικό οικονομικό κόστος ασθένειας με το οποίο επιβαρύνονται, τόσο οι ασθενείς, όσο και το οικογενειακό τους περιβάλλον. Το

κόστος ασθενείας περιλαμβάνει τις άμεσες ιατροφαρμακευτικές δαπάνες (π.χ. οικονομικό κόστος της φαρμακευτικής αγωγής, ιατρική παρακολούθηση), τις έμμεσες δαπάνες (π.χ. απώλεια παραγωγικότητας, ανεργία λόγω ενεργής ασθένειας) και τις μη υλικές δαπάνες (π.χ. πόνος, μειωμένη ποιότητα ζωής). Οι έμμεσες δαπάνες, όπως η απώλεια παραγωγικότητας, αποτελούν σημαντικό μέρος του συνολικού κόστους της PA. Στις δαπάνες αυτές χρειάζεται να συμπεριλαμβάνονται διάφορες πτυχές της παραγωγικότητας, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων αναγκών για αναρρωτικές άδειες (δηλαδή, του οικονομικού κόστους ενός εργαζόμενου που λείπει από την εργασία λόγω της ασθένειάς του), αλλά και της παρουσίας (δηλαδή της μειωμένης παραγωγικότητας ενός εργαζόμενου λόγω της ασθένειας κατά την εργασία) (Smolen, et al., 2018).

Χρειάζεται όμως να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα αυτά ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της πορείας της νόσου, καθώς και μεταξύ των ασθενών με PA, ακόμη κι αν εμφανίζουν τον ίδιο υπότυπο PA (Smolen, et al., 2018).

2.7 Διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η διάγνωση της PA αποτελεί μία περίπλοκη διαδικασία, τόσο λόγω της ιδιαίτερης παθοφυσιολογίας κι εμφάνισης της συμπτωματολογίας της νόσου, όσο και της μεγάλης ποικιλίας συμπτωμάτων. Σε αντίθεση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η PA δεν εμφανίζεται με σαφή, διαχωρισμένο και σταθερό τρόπο για όλους τους ασθενείς, ενώ μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια εξειδικευμένη εργαστηριακή εξέταση η οποία να δείχνει σίγουρα την εμφάνισή της (π.χ. στον ΣΔ τύπου 1 η διάγνωση γίνεται μέσω της μέτρησης του σακχάρου και της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης) (Smolen, et al., 2018)

Η διάγνωση της PA περιλαμβάνει τρεις τύπους εξέτασης: την εξέταση εργαστηριακών ευρημάτων, την εξέταση κλινικών ευρημάτων, καθώς και την εξέταση ακτινολογικών ευρημάτων. Στον πίνακα παρουσιάζονται τα κριτήρια διάγνωσης, τα οποία έχουν προταθεί από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση κατά των Ρευματικών Νοσημάτων. Η διάγνωση της PA πραγματοποιείται όταν η συνολική βαθμολογία είναι ≥ 6 (Aletaha, et al., 2010).

Πίνακας 1: Κριτήρια διάγνωσης της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Μεταβλητές

Βαθμολογία

A. Προσβολή άρθρωσης (0-5 βαθμοί) :

Αυτή η μεταβλητή περιλαμβάνει οποιαδήποτε διογκωμένη ή ευαίσθητη άρθρωση (με εξαίρεση τις άπω φαλαγγικές αρθρώσεις άκρων χειρών, την 1η καρπο-μετακάρπια και 1η μετατάρσια άρθρωση) κατά την κλινική εξέταση, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα στοιχεία από τη μαγνητική τομογραφία ή την υπερηχογραφία για τον εντοπισμό πρόσθετης προσβολής αρθρώσεων.

- | | |
|--|---|
| • 1 μεγάλη άρθρωση (ώμος, αγκώνας, ισχίο, γόνατο ή αστράγαλος) | 0 |
| • 2-10 μεγάλες αρθρώσεις | 1 |
| • 1-3 μικρές αρθρώσεις: καρπός, μετα-καρποφαλαγγική (1-5), εγγύς φαλαγγική, μετα-ταρσοφαλαγγική (2-5) άρθρωση. Όχι η άπω φαλαγγική (1-5), η 1η καρπο-μετακάρπια, η 1η μετατάρσια άρθρωση | 2 |
| • 4-10 μικρές αρθρώσεις | 3 |
| • > 10 αρθρώσεις (εκ των οποίων το ≥ 1 είναι μικρή άρθρωση) | 5 |

B. Ορολογικά ευρήματα – Αυτοαντισώματα (0-3 βαθμοί)¹

- | | |
|--|---|
| • Αρνητικός RF και αρνητικό ACPA ² | 0 |
| • Θετικός με χαμηλό τίτλο RF ή ACPA ³ | 2 |
| • Θετικός με υψηλό τίτλο RF ή ACPA ⁴ | 3 |

Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης (0-1 βαθμοί)

- | | |
|---------------------------------------|---|
| • Φυσιολογική CRP και φυσιολογική TKE | 0 |
| • Υψηλή CRP ή TKE | 1 |

Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων (0-1 βαθμοί)

- | | |
|----------------|---|
| • <6 εβδομάδες | 0 |
| • >6 εβδομάδες | 1 |

¹ Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του ρευματοειδούς παράγοντα βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο, ² Ίσο ή μικρότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του αντίστοιχου εργαστηρίου, ³ Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε χαμηλό τίτλο: <3x ανώτερο φυσιολογικό όριο, ⁴ Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε υψηλό τίτλο: >3x ανώτερο φυσιολογικό όριο. RF: Ρευματοειδής Παράγοντας, ACPA: Αντικιτρουλλινικά πρωτεϊνικά αντισώματα, CRP: c-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη, TKE: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (Aletaha, et al., 2010)

Αναλυτικότερα, τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν:

1. Ακτινολογικά ευρήματα της ΡΑ: ο αριθμός και το είδος των αρθρώσεων που έχουν προσβληθεί (μικρή-μεγάλη άρθρωση)
2. Ορολογικά ευρήματα: η ύπαρξη αρνητικών ή θετικών τιμών αυτο-αντισωμάτων, ειδικών για την ΡΑ. Τα αυτο-αντισώματα αυτά περιλαμβάνουν τον Ρευματοειδή Παράγοντα (Rheumatoid Factor – RF), καθώς και τα Αντικιτρουλλινικά Πρωτεϊνικά Αντισώματα (Anti -Citruillinated Protein Antibodies – ACPA ή anti-CCP).
3. Πρωτεΐνες Οξείας Φάσης: η ύπαρξη αρνητικών ή θετικών τιμών των γενικών (μη εξειδικευμένων) δεικτών φλεγμονής c-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (C-Reactive Protein – CRP) και Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (TKE)

Όπως προαναφέρθηκε, η ύπαρξη θετικών αυτο-αντισωμάτων ειδικών για την RA αποτελούν ένα βασικό διαγνωστικό κριτήριο της νόσου, καθώς αποτελούν δείκτες της παθολογικής αυτοανοσίας. Αν και το εύρημα αυτό είναι χαρακτηριστικό για την RA και την διαχωρίζει από άλλες νόσους (θετική τιμή αυτο-αντισωμάτων: οροθετική RA), εν τούτοις ένα ποσοστό ασθενών δεν εμφανίζουν ACPA/anti-CCP, με την RA να κατηγοριοποιείται στην περίπτωση αυτή ως οροαρνητική. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι οροαρνητικοί RA ασθενείς συνήθως δεν παρουσιάζουν διάβρωση στις αρθρώσεις και έχουν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση της νόσου (Elbalkhi & Saag, 2014), σε αντίθεση με τους οροθετικούς ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν πιο δυσμενή πορεία νόσου και χειρότερη πρόγνωση (Aletaha, et al., 2010)

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι κάποια από τα συμπτώματα της νόσου είναι εμφανή ακόμη και 10 χρόνια πριν την κλινική εμφάνισή της. Για παράδειγμα, η συστηματική φλεγμονή κι η αυτοανοσία ανιχνεύονται χρόνια προτού ξεκινήσει η κλινικά εμφανής φλεγμονή των αρθρώσεων. Τα ACPA/anti-CCP μπορούν επίσης να εμφανιστούν πολλά έτη πριν την κλινική σημειολογία και συμπτωματολογία. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η RA προάγεται αρχικά εξωτερικά των αρθρώσεων (Demouelle, et al., 2014), ενώ καταδεικνύει την πιθανότητα επίτευξης της πρόληψης της εμφάνισης της νόσου πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων της, μέσα από την κατάλληλη τροποποίηση των περιβαλλοντικών παραγόντων, σε ένα στάδιο που καλείται 'παράθυρο της ευκαιρίας, window of opportunity'.

2.8 Παρακολούθηση της πορείας της νόσου

Η παρακολούθηση του ασθενούς ως προς την πορεία της νόσου είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της θεραπείας της RA. Τα ηχογραφικά αποτελέσματα και η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό έχουν αποδειχθεί αξιόπιστα εργαλεία για την εκτίμηση της δραστηριότητας ή της βλάβης της νόσου σε κλινικό επίπεδο. Παράλληλα, για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου, χρησιμοποιούνται κι άλλα εργαλεία κατά την κλινική εξέταση, που περιλαμβάνουν τα αναφερόμενα συμπτώματα της νόσου από τον εκάστοτε ασθενή (π.χ. πρωινή δυσκαμψία, αντιλαμβανόμενος πόνος, μειωμένη λειτουργική ικανότητα κ.ά.). Τα εργαλεία αυτά αποτελούν επίσης σημαντικά εργαλεία εκτίμησης της δραστηριότητας της νόσου, αλλά υπόκεινται σε ορισμένους περιορισμούς. Ως εκ τούτου, στη σημερινή εποχή, χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον σύνθετοι δείκτες δραστηριότητας της νόσου, οι οποίοι περιλαμβάνουν μετρήσεις κι εκτίμηση των προσβεβλημένων αρθρώσεων και αποτελούν πιο αξιόπιστα εργαλεία για τη συνολική κατανόηση της δραστηριότητας αυτής (Smolen & Aletaha, 2011). Κάποια από τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα εργαλεία για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου αποτελούν ο Απλουστευμένος δείκτης δραστηριότητας της νόσου (Simplified Disease Activity Index – SDAI), ο Δείκτης Δραστηριότητας της κλινικής νόσου (Clinical Disease Activity Index - CDAI) και η

Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου (Disease Activity Score - DAS), που λαμβάνουν υπ' όψιν τους τόσο εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP κι η ΤΚΕ), κλινικά ευρήματα (αριθμός διογκωμένων κι ευαίσθητων αρθρώσεων), καθώς και την αναφορά αντιλαμβανόμενης υγείας του ασθενούς. Τέλος, οι τακτικές βιοχημικές εξετάσεις είναι απαραίτητες για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής, καθώς και της συνολικής κατάστασης υγείας των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και των συμπτωμάτων των συνοδών νοσημάτων (Smolen & Aletaha, 2011) (Smolen, et al., 2018).

2.9 Αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ΡΑ, όπως και όλα τα αυτο-άνοσα νοσήματα, αποτελεί μία μη ιάσιμη νόσο. Ο στόχος της συνολικής θεραπείας (ιατροφαρμακευτική, συμπληρωματική) αποτελεί η μείωση της δραστηριότητας της νόσου και της έντασης των συμπτωμάτων της, ενώ οι απότεροι κι επιθυμητοί στόχοι περιλαμβάνουν την επίτευξη ύφεσης της δραστηριότητας της νόσου και ιδεατά της απαλλαγής των ασθενών από την φαρμακευτική αγωγή.

Η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης, καθώς κι η ανάπτυξη της ερευνητικής βιβλιογραφίας και της διαθέσιμης τεχνολογίας έχουν καταστήσει πλέον την ΡΑ από μία ασθένεια με υψηλό βαθμό αναπηρίας, για την οποία παλαιότερα δεν υπήρχαν αποτελεσματικές θεραπείες, σε μια διαταραχή η οποία σε πολλές περιπτώσεις να μπορεί να ελεγχθεί, με πολλούς ασθενείς να επιτυγχάνουν την ύφεση (Smolen, et al., 2018).

Φαρμακευτική αγωγή

Στη σημερινή εποχή, οι διαθέσιμες θεραπευτικές αγωγές για την ΡΑ εστιάζονται στη μείωση της φλεγμονής των αρθρώσεων με αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν την χρήση αντιρευματικών φαρμάκων – τροποποιητικών της νόσου (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDs), την χρήση αναλγητικών φαρμάκων, γλυκοκορτικοειδών καθώς και την χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Η παρεμπόδιση της φλεγμονώδους διαδικασίας απαιτεί την χρήση DMARDs, τα οποία διακρίνονται σε συνθετικά DMARDs (δηλαδή μικρά χημικά φάρμακα) και σε βιολογικά DMARDs (δηλαδή, μονοκλωνικά αντισώματα ή, λιγότερο συχνά, δομήματα υποδοχέα). Τα βιολογικά DMARDs στοχεύουν στις διαλυτές εξωκυτταρικές και κυτταρομεμβρανικές πρωτεΐνες με υψηλή εξειδίκευση. Τα συνθετικά DMARDs μπορούν να διαχωριστούν σε συμβατικούς συνθετικούς παράγοντες (όπως μεθοτρεξάτη), των οποίων οι μηχανισμοί δράσης δεν έχουν αποσαφηνισθεί, και σε στοχευμένα συνθετικά DMARDs, τα οποία αναπτύχθηκαν για να στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια εντός των κυττάρων.

Η χρήση αναλγητικών και ΜΣΑΦ, αν και βελτιώνουν συμπτώματα της νόσου (π.χ. αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος λόγω αναστολής της σύνθεσης σύνθεσης προσταγλανδίνης), εν τούτοις δεν τροποποιούν την υποκείμενη διαδικασία και κατά συνέπεια δεν παρεμβαίνουν στους μηχανισμούς που οδηγούν σε βλάβη των αρθρώσεων. Τέλος, τα γλυκοκορτικοειδή έχουν δραστικότητα τροποποίησης της νόσου, αλλά λόγω των δυσμενών επιπτώσεών τους (π.χ. οστεοπόρωση, διαταραχή της ανοχής γλυκόζης, αρτηριακή υπέρταση κ.ά.) δεν χορηγούνται για μακροχρόνια χρήση. Ωστόσο, δεδομένης της ταχείας αντιφλεγμονώδους δραστηριότητάς τους, μπορούν να χορηγηθούν για περιορισμένο χρονικό διάστημα μαζί με συμβατικά συνθετικά DMARDs, έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί η ωφέλιμη δράση των τελευταίων (Smolen & Aletaha, 2016).

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κάποιο είδος φαρμακευτικής αγωγής που να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα με σίγουρη επιτυχία σε όλους τους υποτύπους ασθενών με ΡΑ. Αντίθετα, αν και σε κάποιους ασθενείς, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα, μία μερίδα ασθενών δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με την ομοιότητα των ποσοστών ανταπόκρισης στις διάφορες στοχευμένες θεραπείες, αποτελεί ένα από τα κυρίαρχα ερωτήματα της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φαρμακευτική θεραπεία στην πρόιμη περίοδο της νόσου οδηγεί σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, και πιθανώς και σε ύφεση της δραστηριότητας της νόσου, ενώ αντίθετα οι ασθενείς με την υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου εμφανίζουν την χαμηλότερη ανταπόκριση στις διάφορες μορφές θεραπευτικής αγωγής. Τονίζεται ότι η πρόβλεψη της βέλτιστης θεραπείας για τον εκάστοτε ασθενή με βάση τους διαθέσιμους βιοδείκτες δεν είναι ακόμη εφικτή. Συνεπώς, η τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία βασίζεται σε μια προσέγγιση ‘δοκιμής και σφάλματος’, με την συνεχή παρακολούθηση του ασθενούς, την ανταπόκρισή του στη θεραπεία και την απαραίτητη τροποποίηση όπου είναι επιθυμητή να είναι απαραίτητη καθ’ όλη την πορεία της νόσου. Για τους λόγους αυτούς, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τη σύνδεση των γενετικών, επιγενετικών, περιβαλλοντικών και θεραπευτικών παραγόντων της ΡΑ, έτσι ώστε να επιτευχθεί η εύρεση αποτελεσματικότερων και διαχρονικότερων θεραπευτικών ή προληπτικών θεραπειών (Smolen, et al., 2018).

Για την βέλτιστη αντιμετώπιση της ΡΑ και την πρόληψη της βλάβης στις αρθρώσεις, είναι πολύ πιθανό οι παρεμβάσεις πριν από την έναρξη της φλεγμονής των αρθρώσεων να είναι αναγκαίες. Δυστυχώς, ένας σημαντικός περιορισμός στην ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών στρατηγικών για την ΡΑ αποτελεί η έλλειψη ικανότητας ανίχνευσης και ταξινόμησης των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, καθώς και περιορισμοί στις υπάρχουσες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς ανάπτυξης της ασθένειας,

συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού της χρονικής έναρξης της PA και της ανατομικής περιοχής της έναρξης αυτής (Demoruelle, et al., 2014).

Η τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση της PA επιδιώκει επίσης να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες όχι μόνο λαμβάνοντας υπόψη τις ειδικές ιδιότητες και πιθανές παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και προσαρμόζοντας τη θεραπεία στον ασθενή με βάση και τις υπάρχουσες συννοσηρότητες, όπως οι χρόνιες νεφροπάθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης ή οι προηγούμενες λοιμώξεις (Smolen, et al., 2018). Η αντιμετώπιση των συνοδών αυτών νοσημάτων μπορεί να οδηγήσει στην περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Συμπληρωματική θεραπεία

Στη σημερινή εποχή, η πιο αποτελεσματική θεραπεία της PA αποτελεί η χρήση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Παρ'όλα αυτά, οι θεραπείες κι η τροποποίηση των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων της νόσου πιθανόν να δρουν συμπληρωματικά στη θεραπεία αυτή. Κάποια μέτρα συμπληρωματικής θεραπείας που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνουν την διακοπή του καπνίσματος, την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και την τροποποίηση της διατροφής, καθώς έχει φανεί ότι ασκούν κάποια ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση αυτή.

Διατροφή και αντιμετώπιση της PA

Ο ρόλος της διατροφής στην PA αποτελεί ένα μείζον θέμα της ερευνητικής βιβλιογραφίας τα τελευταία χρόνια, με σημαντικό αριθμό ερευνών να αναπτύσσονται γύρω από αυτό. Ο λόγος είναι ότι η διατροφή αποτελεί ένα περιβαλλοντικό παράγοντα που μπορεί δυνητικά να επηρεάσει, τόσο την πρόληψη εμφάνισης της νόσου, όσο και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της και των συνοδών νοσημάτων.

Μεμονωμένα διατροφικά συστατικά, όπως τα ω-3 λιπαρά οξέα, η κουρκουμίνη, η ρεσβερατρόλη κ.ά. έχει φανεί ότι σχετίζονται με καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της PA (Dahan, Segal, & Shoenfeld, 2017), ενώ και διάφορα πρότυπα διατροφής, όπως η Μεσογειακή Διατροφή, έχει επίσης φανεί ότι σχετίζεται με αυτά (Hagen , Byfuglien , Falzon , Olsen , & Smedslund , 2009). Έχει προταθεί ότι ένας πιθανός μηχανισμός δράσης όλων των προαναφερθέντων είναι η επίδρασή τους στην φλεγμονή, η οποία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας της ασθένειας. Κάποιοι από τους μηχανισμούς με τους οποίους η διατροφή επιδρά στις φλεγμονώδεις διαδικασίες, και κατά συνέπεια στην PA, είναι οι εξής:

1. Μειωμένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών εικοσανοειδών

Τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν την περιεκτικότητα λιπιδίων των μεμβρανών των φωσφολιπιδίων, τα οποία με τη σειρά τους μεταβολίζονται σε εικοσανοειδή,

που αποτελούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές (Dwyer, et al., 2004) (Norris & Dennis, 2012). Αυτοί οι δύο τύποι λιπαρών οξέων έχουν αντίθετα αποτελέσματα μεταξύ τους: τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχει φανεί ότι μειώνουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ αντίθετα τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα ότι την διεγείρουν (Whelan, 1996). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα προέρχονται κυρίως από λιπαρά ψάρια, αλλά και πουλερικά, καρύδια και μούρα [11] (Raper, et al., 1992). Τα συμπληρώματα λιπαρών ψαριών και ιχθυελαίων περιέχουν δύο τύπους μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρών οξέω (εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαξεοϊνικό οξύ) τα οποία δεν συντίθενται στον ανθρώπινο οργανισμό και ως εκ τούτου προσλαμβάνονται μόνο μέσω της διατροφής. Αντίθετα, το αραχιδονικό οξύ (ω-6 λιπαρό οξύ) παράγεται κυρίως από ζωικά λίπη της διατροφής. Οι φυτικές τροφές δεν περιέχουν αραχιδονικό οξύ. Επομένως, η αποκλειστική κατανάλωση φυτικών τροφών (π.χ. χορτοφαγική δίαιτα) μειώνει τα επίπεδα κατανάλωσης εξωγενούς αραχιδονικού οξέος, γεγονός που αναμένεται να μειώσει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών εικοσανοειδών προερχομένων από αραχιδονικό οξύ.

Παράλληλα τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα ψάρια έχουν διάφορες ανοσορυθμιστικές δραστηριότητες, όπως η αναστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών, η μείωση της παραγωγής αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) από τα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, καθώς κι η αναστολή του πολλαπλασιασμού των T κυττάρων και της παραγωγής IL-2 (Tedeschi & Costenbader, 2016, Miles & Calder, 2012).

Πράγματι, η αύξηση της πρόσληψης ωμέγα-3 σε σχέση με την πρόσληψη ωμέγα-6 στη φλεγμονή έχει φανεί ότι μπορεί να ασκήσει κάποια προστατευτική επίδραση στην RA (Navarini, et al., 2017). Παρ'όλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτά είναι αντικρουόμενα.

2. Επίδραση του μικροβιώματος και των μεταβολιτών του στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων

Τα τελευταία χρόνια, η επίδραση του μικροβιώματος στην ανάπτυξη της αυτο-ανοσίας αποτελεί ένα μείζον θέμα της ερευνητικής βιβλιογραφίας, καθώς έχει φανεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι η παραγωγή πιθανών αντιφλεγμονωδών μεταβολιτών από την πέψη διαιτητικών ινών. Συγκεκριμένα, τα βακτήρια του μικροβιώματος εμπλέκονται στην πέψη των φυτικών ινών και άλλων τροφίμων και τα διασπούν σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (Short-Chain Fatty Acids - SCFA), τα οποία συγκαταλέγονται μεταξύ των κυρίαρχων μεταβολιτών του μικροβιώματος (Thorburn, et al., 2014). Τα παραγόμενα αυτά SCFA διαχέονται στη συνέχεια στη κυκλοφορία και έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, με τελικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (Trompette A, 2014). Ειδικότερα, τα SCFA έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η ιντερφερόνης-γάμμα

(Vinolo, et al., 2011), καθώς και ότι υποβοηθούν την παραγωγή και λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων (T-regs), τα οποία με τη σειρά τους προάγουν την αυτο-ανοχή (Agraia N, 2013).

3. *Αύξηση του λιπώδους ιστού και φλεγμονή*

Μία διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που προάγει την παχυσαρκία, γεγονός που οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση λευκού λιπώδους ιστού (White Adipose Tissue - WAT) και συστηματικής φλεγμονής. Ο WAT δεν είναι ένας αδρανής ιστός του οποίου ο σκοπός περιορίζεται μόνο στην αποθήκευση ενέργειας, αλλά θεωρείται πλέον ως «ενδοκρινικό όργανο» που απελευθερώνει πληθώρα προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως TNF-α, IL-6, λεπτίνη, αντισταστίνη και c- Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (Ouchi N, 2011). Αυτές οι "αντιποκίνες" αντιπροσωπεύουν μια χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού στα παχύσαρκα άτομα, ενώ τα φλεγμονώδη αυτά σήματα μπορεί να επηρεάσουν τους διάφορους μηχανισμούς ανοσιακής ανοχής (Manzel, et al., 2014).

Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνισθεί ακόμη πλήρως, ενώ ασαφής παραμένει ακόμη ο ρόλος διάφορων θρεπτικών συστατικών στους μηχανισμούς αυτούς. Διάφορες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για την επιβεβαίωση και την επεξήγηση, τόσο των σχέσεων αυτών, όσο και των επιδράσεων διάφορων άλλων διατροφικών συστατικών, στην PA. Αναλυτικότερα, μία συστηματική ανασκόπηση του 2016 με συμπεριλαμβανόμενες 23 έρευνες έδειξε ότι υπάρχουν αποδείξεις για ένα μέτριο όφελος των ω-3 PUFAs ιχθύων στα συμπτώματα της PA, όπως το οίδημα και ο πόνος των αρθρώσεων, η διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, η συνολική εκτίμηση του πόνου και της ασθένειας, καθώς κι η χρήση ΜΣΑΦ (Miles & Calder, 2012). Ένα άλλο μεμονωμένο διατροφικό συστατικό με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την PA αποτελεί η κουρκουμίνη. Ειδικότερα, η κουρκουμίνη φαίνεται να επιδρά θετικά στα συμπτώματα της PA, πιθανόν μέσω της επίδρασής της στο εντερικό μικροβίωμα (Nelson, et al., 2017). Παράλληλα, η αυξημένη κατανάλωση αλατιού έχει συνδεθεί με αύξηση προ-φλεγμονωδών μηχανισμών και ουσιών (Dahan, et al., 2017) (Manzel, et al., 2014), ενώ η αυξημένη κατανάλωσή του έχει συνδεθεί με περισσότερο αρνητικά συμπτώματα της νόσου (Dahan, et al., 2017). Η βιταμίνη D, η βιταμίνη E όπως και τα φλαβονοειδή επίσης έχουν φανεί ότι πιθανώς να διαδραματίζουν θετικό ρόλο στη διαχείριση των συμπτωμάτων της PA (Calder & et. al., 2009).

Πέραν όμως από την κατανάλωση μεμονωμένων διατροφικών συστατικών, η τήρηση διάφορων προτύπων διατροφής φαίνεται να διαδραματίζει επίσης κάποιο ρόλο στην PA. Η Μεσογειακή διατροφή έχει μελετηθεί εκτενώς ως προς την σχέση της στην PA, με τα αποτελέσματα να είναι αντικρουόμενα. Ειδικότερα, η επίδρασή της έχει φανεί σε κάποιες ότι είναι σημαντική και θετική προς τα συμπτώματα της νόσου (Hagen, et al., 2009) Στον

αντίποδα, μία διαίτα Δυτικού τύπου έχει χαρακτηριστεί ότι μπορεί να επάγει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών μηχανισμών και παραγωγή ουσιών (Manzel, et al., 2014), γεγονός που μπορεί να συνδέεται αρνητικά με τα συμπτώματα της ΡΑ. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης, για την περαιτέρω αποσαφήνιση των ιδιαίτερων μηχανισμών

Συμπεράσματα

Η ΡΑ αποτελεί το πιο συχνό αυτο-άνοσο ρευματικό νόσημα, με πολύπλοκη παθοφυσιολογία και πολυποίκιλη κλινική εικόνα, ενώ η χρόνια φλεγμονή αποτελεί την βάση της νόσου αυτής. Για την εμφάνιση της ΡΑ έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί. Αν και οι γενετικοί παράγοντες ευθύνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό για την εμφάνιση της νόσου, εν τούτοις η τελική κλινική εμφάνιση μπορεί να οφείλεται και στην επίδραση των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων. Τέτοιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν το κάπνισμα, η ρύθμιση του σωματικού βάρους κι η διατροφή. Αν και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου πραγματοποιείται μόνο με την χρήση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, εν τούτοις η τροποποίηση κάποιων περιβαλλοντικών παραγόντων πιθανόν να συμβάλλει στην αντιμετώπιση αυτή. Ειδικότερα, η διατροφή φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.

Οι ακριβείς λόγοι για τους οποίους η διατροφή επηρεάζει την ΡΑ δεν έχουν αποσαφηνισθεί ακόμα πλήρως. Παρ'όλα αυτά, καθώς η ΡΑ αποτελεί μία αυτοάνοση μη ιάσιμη νόσο, η επίδραση και τα δυνητικά οφέλη ή βλάβες της διατροφής μπορεί να οφείλονται λόγω στην επίδρασή διατροφικών παραγόντων (άμεσα ή έμμεσα) στη φλεγμονή. Ένα σημαντικό μέρος ερευνών έχουν καταδείξει την σχέση αυτή, τόσο μέσω συγκεκριμένων προτύπων διατροφής, όσο και μέσω της κατανάλωσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών στη φλεγμονή, μέσω της επίδρασής τους σε διάφορους φλεγμονώδεις δείκτες.

Όσον αφορά τη διατροφή και την επίδρασή της γενικότερα με μηχανισμούς φλεγμονής, μέχρι στιγμής έχει εξετασθεί κι έχει αποδειχθεί η επίδραση διαφόρων μεμονωμένων διατροφικών συστατικών. Η πρόσληψη συστατικών, όπως ω-3 λιπαρά οξέα, φλαβονοειδή, βιταμίνη Ε κ.ά. μπορεί να βοηθήσει στην μείωση των επιπέδων φλεγμονής (Calder, et. al., 2009). Τα συστατικά αυτά όμως δεν λαμβάνονται μεμονωμένα στα πλαίσια μίας καθημερινής διατροφής, αλλά συνδυαστικά, με αποτέλεσμα η ποσότητά τους, η βιοδιαθεσιμότητά τους, καθώς κι η τελική αποτελεσματικότητά τους στα επίπεδα φλεγμονής να ποικίλλει. Για τον λόγο αυτό, η μελέτη του συνόλου της διατροφής των ασθενών με ΡΑ πιθανώς να είναι πιο ωφέλιμη στην εξαγωγή πιο σίγουρων κι έγκυρων αποτελεσμάτων, για την συσχέτιση του προτύπου διατροφής και την ένταση των συμπτωμάτων, τόσο της νόσου, όσο και γενικά της υποκείμενης φλεγμονής. Η αντιμετώπιση της φλεγμονής, τόσο σε επίπεδο πρόληψης (πριν

την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων του αυτο-άνοσου νοσήματος), όσο και σε επίπεδο αντιμετώπισης, πιθανόν να σχετίζεται αντίστοιχα με την πρόληψη και την αντιμετώπιση του νοσήματος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της έρευνας

Κύριος σκοπός: η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του προτύπου διατροφής (φλεγμονώδης – αντιφλεγμονώδης διατροφή) και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων σε ασθενείς με ΡΑ.

Δευτερεύοντες: η διερεύνηση πιθανών διαφορών στο φλεγμονώδες δυναμικό της διατροφής με βάση το φύλο, την περιοχή διαμονής και το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων

Πληθυσμός μελέτης και μεθοδολογία έρευνας

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε σε δύο δημόσια Ελληνικά Νοσοκομεία:

- Στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.)
- Στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ.Ν.Θ.) «Ιπποκράτειο»

Το δείγμα αποτέλεσαν συμμετέχοντες οι οποίοι επισκέφθηκαν τις Ρευματολογικές κλινικές κατά την προγραμματισμένη επίσκεψή τους στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της εκάστοτε κλινικής ή κατά την προγραμματισμένη επίσκεψή τους για θεραπεία με χρήση ειδικών φαρμακευτικών σκευασμάτων (πχ βιολογικοί παράγοντες) κατά την περίοδο Μάρτιος 2018 με Ιούνιος 2018. Οι συμμετέχοντες οι οποίοι επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.) είναι κάτοικοι της ευρύτερης περιοχής της Κεντρικής Ελλάδας, ενώ οι συμμετέχοντες οι οποίοι επισκέφθηκαν το Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ.Ν.Θ.) «Ιπποκράτειο» είναι κάτοικοι της ευρύτερης περιοχής της Κεντρικής Μακεδονίας.

Τα δεδομένα της έρευνας συλλέχθηκαν μέσω γραπτών ερωτηματολογίων, τα οποία περιελάμβαναν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στην έρευνα. Στο έντυπο αυτό, αναφέρονταν οι σκοποί της έρευνας, η μεθοδολογία, ενώ δόθηκαν εγγυήσεις για την εμπιστευτικότητα των απαντήσεων και την χρήση των δεδομένων που θα προέκυπταν από αυτές μόνο για τους σκοπούς της έρευνας.

Συλλογή δεδομένων

Για τη συλλογή των δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν οι εξής διαδικασίες:

1. Καταγραφή των δημογραφικών δεδομένων, καθώς και συνηθειών υγείας

Αρχικά, δόθηκαν ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά δεδομένα των συμμετεχόντων (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, τύπος κατοικίας), καθώς και καταγραφή των

συνηθειών υγείας τους (κάπνισμα, ώρες ύπνου/ημέρα, φυσική δραστηριότητα, είδος και συχνότητα φυσικής δραστηριότητας).

2. Καταγραφή του ιατρικού ιστορικού του δείγματος

Στη συνέχεια, καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά του ιατρικού ιστορικού του εκάστοτε συμμετέχοντα του δείγματος. Ειδικότερα, καταγράφηκε το ιστορικό ασθενειών του συμμετέχοντα (είδος ασθένειας – χρονική διάρκεια ασθένειας), καθώς και το είδος κι η δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο εκάστοτε συμμετέχοντας για την εκάστοτε νόσο.

3. Καταγραφή των διατροφικών συνηθειών του δείγματος

Στη συνέχεια, για την καταγραφή των διατροφικών συνηθειών του δείγματος, καθώς και για τη μετέπειτα διερεύνηση του προτύπου διατροφής του, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο: *'Development and Validation of a Mediterranean Oriented Culture-Specific Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire'* (Athanasiadou, et al., 2016). Πρόκειται για ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο διατροφικής καταγραφής που δημιουργήθηκε για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών ατόμων που διαμένουν σε κάποια χώρα της Μεσογείου. Αποτελείται από ερωτήσεις για ένα σύνολο 221 τροφίμων και γευμάτων (22 κατηγορίες), τα οποία απαντώνται συχνά σε Μεσογειακές Χώρες, καθώς και από ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα και τη ποσότητα κατανάλωσής τους.

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχει ελεγχθεί ως προς την ακρίβεια και την εγκυρότητά του και αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για την παρακολούθηση των διαιτητικών προσλήψεων των κατοίκων ειδικά στην περιοχή της Μεσογείου.

3. Καταγραφή και μέτρηση των ανθρωπομετρικών δεικτών του δείγματος

Για την διερεύνηση του επιπέδου παχυσαρκίας των συμμετεχόντων του δείγματος, πραγματοποιήθηκε καταγραφή και υπολογισμός των ανθρωπομετρικών δεικτών τους. Ειδικότερα, καταγράφηκε το ύψος των συμμετεχόντων (m), ενώ μετρήθηκε το σωματικό βάρος (kg) και το ποσοστό λιπώδους ιστού (%) με τη χρήση του Ζυγού Λιπομετρητή 'Tanita BC 545N', καθώς και οι περιφέρειες μέσης (cm) και ισχίων (cm) με τη χρήση αριθμημένης μετροταινίας 150 cm.

4. Καταγραφή των συμπτωμάτων της νόσου

Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν οι τιμές των πιο πρόσφατων βιοχημικών εξετάσεων του εκάστοτε συμμετέχοντα. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν οι τιμές των εξετάσεων που αφορούσαν:

- τους δείκτες φλεγμονής (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών - mm/1h, CRP - mg/L)
- τις ανοσολογικές παραμέτρους (ρευματοειδής παράγοντας, αντικιτρολλινικά αντισώματα, αντιπυρηνικά αντισώματα)

ενώ για κάθε παράμετρο καταγράφηκαν και τα όρια τιμών που έχει ορίσει το εκάστοτε ιατρικό εργαστήριο, με σκοπό τη μετέπειτα αξιολόγησή του εκάστοτε συμπτώματος της νόσου.

Η καταγραφή λάμβανε χώρα την ημέρα συμμετοχής στην έρευνα του εκάστοτε ενδιαφερόμενου, κατά την προσκόμιση των εργαστηριακών τους εξετάσεων στο θεράποντα Ρευματολόγο της εκάστοτε Κλινικής. Σε περιπτώσεις όπου κρίθηκε απαραίτητο (π.χ. μη προσκόμιση των εργαστηριακών εξετάσεων, ελλιπή δεδομένα), οι λοιπές πληροφορίες καταγράφηκαν από τον ιατρικό φάκελο του κάθε ασθενούς στη Ρευματολογική κλινική του αντίστοιχου Νοσοκομείου, με τη συγκατάθεση και παρουσία του αρμόδιου ιατρικού προσωπικού.

5. Καταγραφή των ακτινολογικών χαρακτηριστικών του δείγματος

Για την πληρέστερη καταγραφή των ιατρικών χαρακτηριστικών του δείγματος, για κάθε συμμετέχοντα καταγράφηκε η ύπαρξη διαβρώσεων σε κάποια άρθρωση.

6. Καταγραφή των δοκιμασιών αξιολόγησης της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Τέλος, για τη συλλογή των απαραίτητων δεδομένων της παρούσας έρευνας, πραγματοποιήθηκε καταγραφή των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αξιολόγησης για την πρόοδο της νόσου. Οι δοκιμασίες αυτές περιελάμβαναν:

- την Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου (DAS 28) για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου στους ώμους, τους αγκώνες, τους καρπούς, τα δάχτυλα και τα γόνατα.
- το Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας (HAQ) για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών.

Αναλύσεις - Υπολογισμοί

Έπειτα από τη συλλογή των απαραίτητων δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν οι εξής αναλύσεις για τη διερεύνηση των ερωτημάτων της παρούσας έρευνας:

1. Υπολογισμός των επιμέρους θρεπτικών συστατικών της διατροφής του δείγματος

Όπως προαναφέρθηκε, για την καταγραφή των διατροφικών συνηθειών του δείγματος, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο: ‘Development and Validation of a Mediterranean Oriented Culture-Specific Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire’ (Athanasiadou, et al., 2016). Για τον επιμέρους υπολογισμό των ακριβών ποσοτήτων των θρεπτικών συστατικών που απαρτίζουν τη διατροφή του εκάστοτε συμμετέχοντα του δείγματος, χρησιμοποιήθηκε η αντίστοιχη ‘Διατροφική Βάση Δεδομένων’ που δημιουργήθηκε για τους σκοπούς του ερωτηματολογίου αυτού. Ειδικότερα, οι απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το είδος, την ποσότητα και τη συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων που απαρτίζουν το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο εισήχθησαν στην αντίστοιχη ηλεκτρονική φόρμα καταγραφής και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν οι απαραίτητοι υπολογισμοί των επιμέρους διατροφικών συστατικών μέσω των πληροφοριών σύνθεσης του εκάστοτε τροφίμου/γεύματος που περιέχονται στη βάση αυτή.

Όπως προαναφέρθηκε, το ερωτηματολόγιο αποτελείται από ερωτήσεις για 221 τρόφιμα και γεύματα, καλύπτοντας αποτελεσματικά το φάσμα των συνήθων διατροφικών συνηθειών των κατοίκων της Μεσογείου. Για τις ανάγκες όμως της παρούσας έρευνας, εισήχθησαν 4 νέα τρόφιμα στη διατροφική βάση δεδομένων λόγω της μεγάλης συχνότητας κατανάλωσής τους στο δείγμα της παρούσας έρευνας, τα οποία δεν περιλαμβάνονταν στην ήδη υπάρχουσα μορφή της. Η διαδικασία εισαγωγής των 4 αυτών νέων τροφίμων στην ήδη υπάρχουσα διατροφική βάση δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με την υπεύθυνη ερευνητική ομάδα του ερωτηματολογίου και ακολούθησε την ίδια διαδικασία εισαγωγής των πληροφοριών σύνθεσης των τροφίμων, για την εξαγωγή πιο έγκυρων και ομοιογενών αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής Διατροφικές Βάσεις Δεδομένων, που παρέχουν πληροφορίες για την ακριβή σύνθεση διαφόρων τροφίμων:

- National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26
- Πίνακες Σύνθεσης Τροφίμων και Ελληνικών Φαγητών
- Πίνακες Σύνθεσης Ελληνικών Τροφίμων του Πανεπιστημίου Κρήτης και του Τμήματος Διατροφής του ΑΤΕΙΘ
- Πίνακες Σύνθεσης Τροφίμων στην Ευρώπη

Αφού ελέγχθηκαν οι συγκεκριμένες βάσεις δεδομένων, επιλέχθηκαν οι κατάλληλες πληροφορίες για τη σύνθεση των επιθυμητών τροφίμων και εισάχθηκαν στην υπάρχουσα βάση δεδομένων. Τέλος, υπολογίσθηκαν οι επιμέρους ποσότητες των θρεπτικών συστατικών που καταναλώνει κατά μέσο όρο ο κάθε συμμετέχοντας, τα οποία περιελάμβαναν μακροθρεπτικά συστατικά (π.χ. υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος), όσο και μικροθρεπτικά συστατικά (π.χ. βιταμίνες, ιχνοστοιχεία κ.ά.).

2. Εκτίμηση της έντασης των συμπτωμάτων της νόσου

Όπως προαναφέρθηκε, οι τιμές των εξετάσεων των συμπτωμάτων της νόσου και τα εργαστηριακά τους όρια καταγράφηκαν για κάθε συμμετέχοντα. Για την εκτίμηση της έντασης των συμπτωμάτων της νόσου, ακολουθήθηκαν οι εξής διαδικασίες για τον εκάστοτε παράγοντα:

Δείκτες φλεγμονής:

- CRP: Η CRP αποτελεί έναν από τους πιο ευρέως διαδεδομένους δείκτες φλεγμονής, ενώ η τιμή της αποτελεί, τόσο κριτήριο διάγνωσης της ΡΑ, όσο και δείκτη παρακολούθησης της πορείας της νόσου. Για το λόγο αυτό, η μέτρηση της τιμής της αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της θεραπείας της νόσου.

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, καταγράφηκε η απόλυτη τιμή του πιο πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και τα όρια τιμών του εκάστοτε εργαστηρίου. Έπειτα, με βάση τις τιμές αυτές, δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, στην οποία η απόλυτη τιμή της CRP χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική ή ως αυξημένη.

- Φυσιολογική τιμή CRP: Η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.
- Αυξημένη τιμή CRP: Η τιμή είναι αυξημένη σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.

Μία αυξημένη τιμή της CRP υποδηλώνει την ύπαρξη οξείας φλεγμονώδους απάντησης. Επομένως, μία αυξημένη τιμή της CRP υποδηλώνει ένα θετικό χαρακτηριστικό της ενεργότητας της νόσου.

- Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ): Η Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αποτελεί έναν επίσης έναν από τους πιο ευρέως διαδεδομένους δείκτες φλεγμονής, ενώ η τιμή της αποτελεί επίσης, τόσο κριτήριο διάγνωσης της ΡΑ, όσο και δείκτη παρακολούθησης της πορείας της νόσου. Για το λόγο αυτό, η μέτρηση της τιμής της αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της θεραπείας της νόσου.

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, καταγράφηκε η απόλυτη τιμή του πιο πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και τα όρια τιμών του εκάστοτε εργαστηρίου. Έπειτα, με βάση τις τιμές αυτές, δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, στην οποία η απόλυτη τιμή της ΤΚΕ χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική ή ως αυξημένη.

- Φυσιολογική τιμή ΤΚΕ: Η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.
- Αυξημένη τιμή ΤΚΕ: Η τιμή είναι αυξημένη σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.

Μία αυξημένη τιμή της ΤΚΕ υποδηλώνει την ύπαρξη φλεγμονώδους απάντησης. Επομένως, μία αυξημένη τιμή της ΤΚΕ υποδηλώνει ένα θετικό χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου.

Ανοσολογικές παράμετροι:

- Ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid Factor - RF):

Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) αποτελεί μία ομάδα των βασικότερων αντισωμάτων που παρατηρούνται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΡΑ. Η μέτρηση RF αποτελεί ένα χρήσιμο διαγνωστικό κριτήριο της νόσου της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, καταγράφηκε η απόλυτη τιμή του πιο πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και τα όρια τιμών του εκάστοτε εργαστηρίου. Έπειτα, με βάση τις τιμές αυτές, δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, στην οποία η απόλυτη τιμή RF χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική (αρνητική) ή ως αυξημένη.

- Αρνητική τιμή RF: Η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.
- Αυξημένη τιμή RF: Η τιμή είναι αυξημένη σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.

Μία αυξημένη τιμή RF υποδηλώνει την ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών στον οργανισμό και την ύπαρξη επιβεβαιωμένης νόσου της ΡΑ. Επομένως, μία αυξημένη τιμή RF υποδηλώνει ένα θετικό χαρακτηριστικό της νόσου.

- Αντιπυρηνικά Αντισώματα (Antinuclear Antibodies – ANAs)

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) αποτελούν επίσης μία ομάδα αντισωμάτων που παρατηρούνται συχνά σε άτομα με ΡΑ.

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, καταγράφηκε η απόλυτη τιμή του πιο πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και τα όρια τιμών του εκάστοτε

εργαστηρίου. Έπειτα, με βάση τις τιμές αυτές, δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, στην οποία η απόλυτη τιμή της ANA χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική (αρνητική) ή ως αυξημένη.

- Αρνητική τιμή ANA: Η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.
- Αυξημένη τιμή ANA: Η τιμή είναι αυξημένη σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.

Μία αυξημένη τιμή της ANA υποδηλώνει την ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών στον οργανισμό, καθώς και την αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης επιβεβαιωμένης νόσου. Επομένως, μία αυξημένη τιμή ANA υποδηλώνει ένα πιθανό θετικό εύρημα της νόσου. Σημειώνεται ότι όλα τα παραπάνω (CRP, ΤΚΕ, RF, ANA) δεν είναι νοσοειδικά ευρήματα, δηλαδή παράμετροι που μπορούν να βρεθούν θετικοί/αυξημένοι μόνο στην ΡΑ, σε αντίθεση με τα anti-CCP αντισώματα.

- Αντικιτρουλλινικά Αντισώματα (anti-citrullinated protein antibodies – anti-CCP)

Τα αντικιτρουλλινικά αντισώματα (anti-CCP) αποτελούν επίσης μία ομάδα των βασικότερων αντισωμάτων που παρατηρούνται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΡΑ. Η μέτρηση των anti-CCP, μαζί με την μέτρηση RF, αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό κριτήριο της ΡΑ.

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, καταγράφηκε η απόλυτη τιμή του πιο πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και τα όρια τιμών του εκάστοτε εργαστηρίου. Έπειτα, με βάση τις τιμές αυτές, δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, στην οποία η απόλυτη τιμή της anti-CCP χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική (αρνητική) ή ως αυξημένη.

- Αρνητική τιμή anti-CCP: Η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.
- Αυξημένη τιμή anti-CCP: Η τιμή είναι αυξημένη σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια που έχει θεσπίσει το εκάστοτε εργαστήριο.

Μία αυξημένη τιμή των anti-CCP υποδηλώνει την ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών στον οργανισμό και την ύπαρξη επιβεβαιωμένης νόσου της ΡΑ. Επομένως, μία αυξημένη τιμή anti-CCP υποδηλώνει ένα θετικό χαρακτηριστικό της ΡΑ.

Δείκτες ενεργότητας της νόσου:

- Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου (Disease Activity Score 28 - DAS 28)

Η Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου (DAS 28) αποτελεί έναν από τους πιο διαδομένους δείκτες για την αξιολόγηση της ενεργότητας της ΡΑ. Συγκεκριμένα, ο

δείκτης DAS 28 αξιολογεί την ενεργότητα της νόσου σε 28 αρθρώσεις, που περιλαμβάνουν τις αρθρώσεις στους ώμους, στους αγκώνες, στους καρπούς, στα δάχτυλα και στα γόνατα.

Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς, τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων, την τιμή της ΤΚΕ, καθώς και την εκτίμηση της γενικής κατάστασης υγείας των ασθενών (General Health - GH) ή την Παγκόσμια Ενεργότητα της Νόσου (Global Disease Activity), οι οποίες μετρώνται μέσω οπτικής αναλογικής κλίμακας (Visual - Analogue Scale - VAS) 100 mm.

Αναλόγως με το σκορ του δείκτη αυτού, η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως εξής:

- $DAS\ 28 \leq 2,6$: Ύφεση – Όχι δραστηριότητα νόσου
- $DAS\ 28 = 2,6 - 3,2$: Χαμηλή δραστηριότητα νόσου
- $DAS\ 28 = 3,2 - 5,1$: Μέτρια δραστηριότητα νόσου
- $DAS\ 28 > 5,1$: Υψηλή δραστηριότητα νόσου

Μία τιμή του δείκτη DAS 28 που υποδηλώνει ύφεση αποτελεί ένα αρνητικό σύμπτωμα της νόσου, ενώ αντίθετα μία τιμή του δείκτη DAS 28 που υποδηλώνει κάποιο βαθμό δραστηριότητας της νόσου (χαμηλή, μέτρια, υψηλή) αποτελεί ένα θετικό σύμπτωμα της νόσου.

- Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας (Health Assessment Questionnaire - HAQ)

Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με την ικανότητα του συμμετέχοντα να εκτελέσει καθημερινές δραστηριότητες και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με ΡΑ. Η απάντηση στην κάθε ερώτηση σταθμίζεται αναλόγως (0: καθόλου δυσκολία στην εκτέλεση της δραστηριότητας, 1: λίγη δυσκολία στην εκτέλεση της δραστηριότητας, 2: πολύ δυσκολία στην εκτέλεση της δραστηριότητας, 3: ανικανότητα εκτέλεσης της δραστηριότητας) και προκύπτει η τελική βαθμολογία της ικανότητας εκτέλεσης του εκάστοτε συμμετέχοντα του συνόλου των δραστηριοτήτων. Η τελική αυτή βαθμολογία μετατρέπεται μέσω ειδικού αλγόριθμου στην βαθμολογία της λειτουργικότητας των ασθενών και με βάση την βαθμολογία αυτή, η λειτουργικότητα του ασθενούς αξιολογείται ως εξής:

- $<0,25$ - 'Φυσιολογική λειτουργικότητα'
- $0,25-2,5$ - 'Ήπια έκπτωση λειτουργικότητας'
- $0,5-1$ - 'Μέτρια έκπτωση λειτουργικότητας'
- >1 - 'Σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας'

Μία τιμή του δείκτη HAQ που υποδεικνύει κάποιο βαθμό μείωσης της λειτουργικότητας του εκάστοτε συμμετέχοντα (ήπια, μέτρια ή σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας) αποτελεί ένα θετικό εύρημα της νόσου.

Τέλος, καταγράφηκε η ύπαρξη ή μη διάβρωσης σε κάποια άρθρωση, το οποίο αποτελεί ένα ακτινολογικό χαρακτηριστικό της ΡΑ.

4. Διερεύνηση του δυναμικού φλεγμονής της διατροφής του δείγματος - Διερεύνηση του προτύπου διατροφής

Για την αξιολόγηση της συνολικής διατροφής, κι όχι μεμονωμένα των συστατικών που την απαρτίζουν, και την επίδρασή της στην φλεγμονή, χρησιμοποιήθηκε ο διατροφικός δείκτης *'Dietary Inflammatory Index'* (DII). Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της συνολικής ποιότητας της διατροφής σχετικά με το δυναμικό φλεγμονής και αξιολογεί τη διατροφή ενός ατόμου σε ένα συνεχές που εκτείνεται από το μέγιστο αντιφλεγμονώδες έως το μέγιστο προ-φλεγμονώδες. Ο DII εξετάζει την επίδραση 45 διαιτητικών παραμέτρων, όπως ω-3 λιπαρά οξέα, βιταμίνη D, φυτικές ίνες κ.ά., σε 6 δείκτες φλεγμονής (IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, TNF-α, CRP) και, αναλόγως με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την αξιολόγηση του προτύπου διατροφής που εξετάζεται κάθε φορά, εκτιμάται το δυναμικό φλεγμονής (inflammatory potential) που έχει το πρότυπο αυτό (Shivappa, Steck, Hurley, Hussey, & Hébert, 2014).

Η δημιουργία του δείκτη αυτού βασίζεται σε μία εκτεταμένη ανασκόπηση της ερευνητικής βιβλιογραφίας που έχει δημοσιευτεί την περίοδο 1950 έως 2010 σχετικά με την επίδραση της διαίτας στην φλεγμονή. Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό του δείκτη αυτού βαθμολογήθηκαν ανάλογα το εάν κάθε διαιτητική παράμετρος που εξετάζαν προκαλούσε αύξηση ή μείωση σε 6 φλεγμονώδεις δείκτες (IL-1β, IL-4, IL-10, TNF-α και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). Συγκεκριμένα, σε κάθε διατροφική παράμετρο δόθηκε ένα σκορ, ανάλογα με την επίδρασή της στους προαναφερθηκαν: +1 εάν προκαλεί αύξηση στους φλεγμονώδεις δείκτες, -1 εάν προκαλεί μείωση στους φλεγμονώδεις δείκτες ή 0 εάν δεν προκαλεί καμία αλλαγή στους φλεγμονώδεις δείκτες.

Συνολικά, ο δείκτης DII υπολογίζεται από μία λίστα 45 διατροφικών παραμέτρων. Η λίστα αυτή παρουσιάζεται αναλυτικά στον πίνακα 2:

Πίνακας 2: Λίστα των διατροφικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του δείκτη DII	
1. Αλκοόλ (g)	23. PUFA ² (g)
2. Βιταμίνη Β12 (μg)	24. Ριβοφλαβίνη (mg)
3. Βιταμίνη Β6 (mg)	25. Κρόκος Κοζάνης (g)
4. β-Καροτίνη (μg)	26. Κορεσμένα λιπαρά (g)
5. Καφεΐνη (g)	27. Σελήνιο (μg)
6. Υδατάνθρακες (g)	28. Θειαμίνη (mg)
7. Χοληστερόλη (g)	29. Trans λιπαρά (g)
8. Ενέργεια (kcal)	30. Κουρκουμάς (mg)
9. Ευγενόλη (mg)	31. Βιταμίνη Α (RE)
10. Συνολικό λίπος (g)	32. Βιταμίνη C (mg)
11. Φυτικές ίνες (g)	33. Βιταμίνη D (μg)
12. Φυλλικό οξύ (μg)	34. Βιταμίνη Ε (mg)
13. Σκόρδο (g)	35. Ψευδάργυρος (mg)
14. Τζίντζερ (g)	36. Πράσινο/μαύρο τσάι (g)
15. Σίδηρος (mg)	37. Φλαβον-3-όλη (mg)
16. Μαγνήσιο (mg)	38. Φλαβόνες (mg)
17. MUFA ¹ (g)	39. Φλαβονόλες (mg)
18. Νιασίνη (mg)	40. Φλαβονόνες (mg)
19. ω-3 λιπαρά οξέα (g)	41. Ανθοκυανιδίνες (mg)
20. ω-6 λιπαρά οξέα (g)	42. Ισοφλαβόνες (mg)
21. Σκόρδο (g)	43. Πιπέρι (g)
22. Πρωτεΐνες (g)	44. Θυμάρι/ρίγανη (g)
	45. Δεντρολίβανο (g)

¹ MUFA: Μονο-ακόρεστα λιπαρά οξέα, ² PUFA: Πολυ-ακόρεστα λιπαρά οξέα

Ο υπολογισμός του δείκτη ακολουθεί την εξής διαδικασία:

- Αρχικά, τα δεδομένα της διατροφικής πρόσληψης συνδέονται με την παγκόσμια βάση δεδομένων που είναι αντιπροσωπευτική για την συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού (συνολικά: 11 παγκόσμιες βάσεις δεδομένων), η οποία παρέχει μία ισχυρή εκτίμηση του μέσου όρου και της τυπικής απόκλισης της κάθε παραμέτρου για την αντίστοιχη γεωγραφική περιοχή. Ουσιαστικά, τα δεδομένα αυτά συνδέονται με τα αντίστοιχα ενός πρότυπου πληθυσμού, με σκοπό την μετέπειτα αξιολόγησή τους ως προς τους φλεγμονώδους δείκτες.
- Στη συνέχεια, υπολογίζονται τα z-scores και τα κεντρικά εκατοστημόρια για κάθε διαιτητική παράμετρο με βάση το μέσο όρο και την τυπική απόκλιση του πρότυπου πληθυσμού που επιλέχθηκε. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος κι η τυπική απόκλιση γίνονται οι πολλαπλασιαστές που εκφράζουν την έκθεση ενός ατόμου προς τον «μέσο όρο του πρότυπου πληθυσμού» ως Z-score. Αυτό επιτυγχάνεται αφαιρώντας τον «μέσο όρο του πρότυπου πληθυσμού» από την ποσότητα που καταναλώνει το

εκάστοτε άτομο και διαιρώντας μετά την τιμή αυτή με την αντίστοιχη τυπική απόκλιση.

- Έπειτα, η τιμή του κεντρικού εκατοστημορίου που έχει προκύψει από την αναγωγή της διατροφής του ατόμου με βάση τον πρότυπο πληθυσμό πολλαπλασιάζεται με την αντίστοιχη τιμή του κεντρικού εκατοστημορίου της «συνολικής βαθμολογίας της φλεγμονώδους επίδρασης της διαιτητικής παραμέτρου», που αποτελεί ουσιαστικά την αντίστοιχη βαθμολογία της επίδρασης της εκάστοτε διατροφικής παραμέτρου στους φλεγμονώδους δείκτες. Με την διαδικασία αυτή, προκύπτει η ειδική βαθμολογία DII για την εκάστοτε διατροφική παράμετρο.
- Τέλος, όλες οι επιμέρους τιμές DII για την κάθε διαιτητική παράμετρο αθροίζονται και προκύπτει η συνολική τιμή DII για το κάθε άτομο.

Ουσιαστικά, για τον υπολογισμό του δείκτη, πραγματοποιείται μία αναγωγή της πρόσληψης της κάθε διατροφικής παραμέτρου ενός ατόμου με βάση έναν πρότυπο πληθυσμό (προτυποποίηση της πρόσληψης). Στη συνέχεια, η πρόσληψη της εκάστοτε διατροφικής παραμέτρου σταθμίζεται ανάλογα με το συντελεστή βαρύτητάς της που έχει προκύψει από την επισκόπηση της βιβλιογραφίας και προκύπτει το σκορ DII των επιμέρους διατροφικών παραμέτρων. Τέλος, όλα τα σκορ DII των επιμέρους διατροφικών παραμέτρων αθροίζονται και προκύπτει η συνολική βαθμολογία DII του κάθε ατόμου.

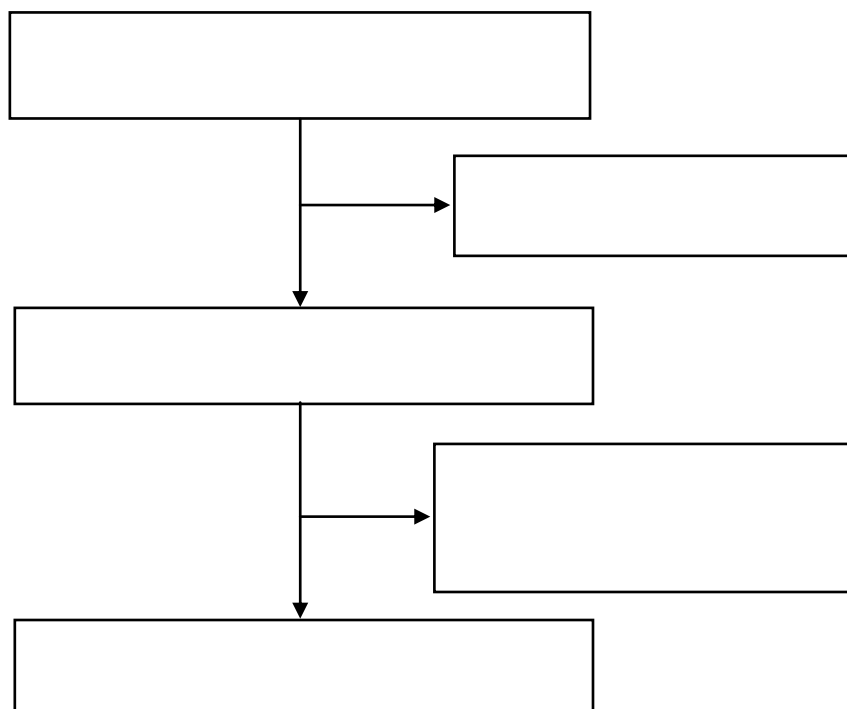
Η βαθμολογία DII θα μπορούσε να κυμαίνεται από -8,87 (μέγιστο αντιφλεγμονώδες) έως +7,98 (μέγιστο προ-φλεγμονώδες). Όσο μεγαλύτερη είναι η βαθμολογία DII, τόσο πιο προ-φλεγμονώδης είναι η διαίτα, ενώ αντίθετα οι περισσότεροι αρνητικές τιμές αντιπροσωπεύουν περισσότερο αντιφλεγμονώδεις δίαιτες, δηλαδή όσο μικρότερη είναι η βαθμολογία DII, τόσο πιο αντιφλεγμονώδης είναι μία διαίτα.

Όπως προαναφέρθηκε, το σκορ του δείκτη DII υπολογίζεται μέσα από 45 διαιτητικές παραμέτρους. Στην παρούσα εργασία, το σκορ του δείκτη DII για το δείγμα υπολογίστηκε μέσα από 32 διαιτητικές παραμέτρους, ενώ δεν συμπεριλήφθηκαν οι εξής 13 διατροφικές παράμετροι: ευγενόλη, σκόρδο, τζίντζερ, κρεμμύδι, κρόκος Κοζάνης, κουρκουμάς, πράσινο/μαύρο τσάι, φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβονόνες, πιπέρι, θυμάρι/ρίγανη, δεντρολίβανο, καθώς δεν υπήρχαν πληροφορίες για την κατανάλωσή τους από τις υπάρχουσες διατροφικές τους συνήθειες. Το εύρημα αυτό παρατηρήθηκε και σε άλλες έρευνες σχετικά με τον δείκτη, χωρίς όμως να αποτελεί αποτρεπτικό εύρημα για την εφαρμογή του στο εκάστοτε δείγμα (Ramallal, et al., 2015).

Δείγμα

Το δείγμα της παρούσας εργασίας αποτέλεσαν 46 συμμετέχοντες, οι οποίοι επισκέφθηκαν τις Ρευματολογικές κλινικές των αντίστοιχων Νοσοκομείων κατά την περίοδο: Μάρτιος 2018 με Ιούνιος 2018. Στον πίνακα παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων του δείγματος που συμπεριλήφθηκαν στις στατιστικές αναλύσεις της εργασίας:

Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων του δείγματος

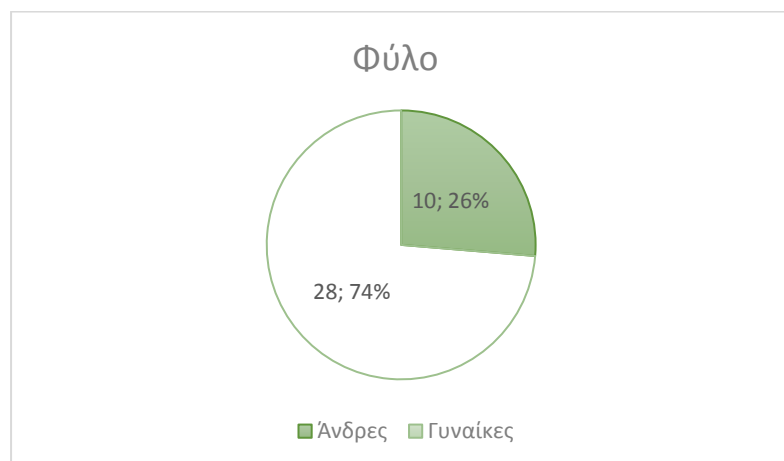


* Οι συγκεκριμένοι συμμετέχοντες δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις λόγω αδυναμίας εύρεσης των φακέλων ιατρικού ιστορικού τους κατά την διεξαγωγή της έρευνας, με αποτέλεσμα αδυναμία καταγραφής των παραμέτρων έντασης της νόσου

ΡΑ: Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Περιγραφικά στοιχεία δείγματος

Το τελικό δείγμα της παρούσας έρευνας που συμπεριλήφθηκε στις στατιστικές αναλύσεις αποτέλεσαν 38 συμμετέχοντες με διαγεγνωσμένη ΡΑ. Ειδικότερα, 10 συμμετέχοντες ήταν άνδρες (26,32 %), ενώ 28 ασθενείς γυναίκες (73,68 %), με μέσο όρο ηλικίας 62,79 έτη (S.D. = ±. 13,52).



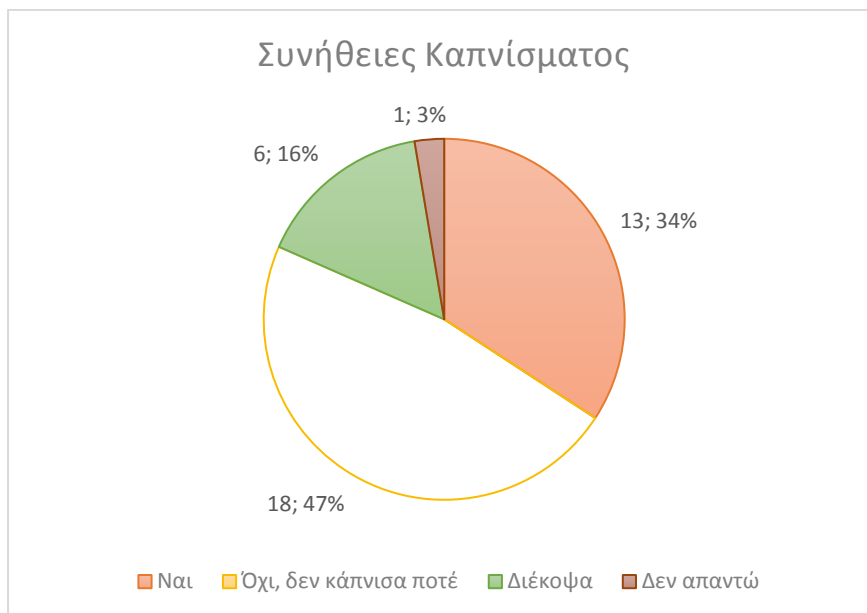
Σχήμα 1: Κατανομή του φύλου του δείγματος

Όπως προαναφέρθηκε, η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε στα Νοσοκομεία: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.) και Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ.Ν.Θ.) «Ιπποκράτειο», με τους συμμετέχοντες που επισκέφθηκαν το Π.Γ.Ν.Λ. να αποτελούν κατοίκους της ευρύτερης περιοχής της Κεντρικής Ελλάδας (N = 25), ενώ οι συμμετέχοντες οι οποίοι επισκέφθηκαν το Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ.Ν.Θ.) «Ιπποκράτειο» να αποτελούν κάτοικους της ευρύτερης περιοχής της Κεντρικής Μακεδονίας (N = 13).



Σχήμα 2: Κατανομή του δείγματος ως προς την περιοχή διαμονής τους

Στα πλαίσια της παρούσας έρευνας, οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν ως προς τις συνήθειες καπνίσματός τους. Από τους συμμετέχοντες του δείγματος, το 34 % αποτελούν ενεργούς καπνιστές, το 47 % αποτελούν μη καπνιστές, το 16 % αποτελούν πρώην καπνιστές, ενώ 1 άτομο δεν απάντησε (3 %).



Σχήμα 3 : Κατανομή του δείγματος ως προς τις συνήθειες καπνίσματος

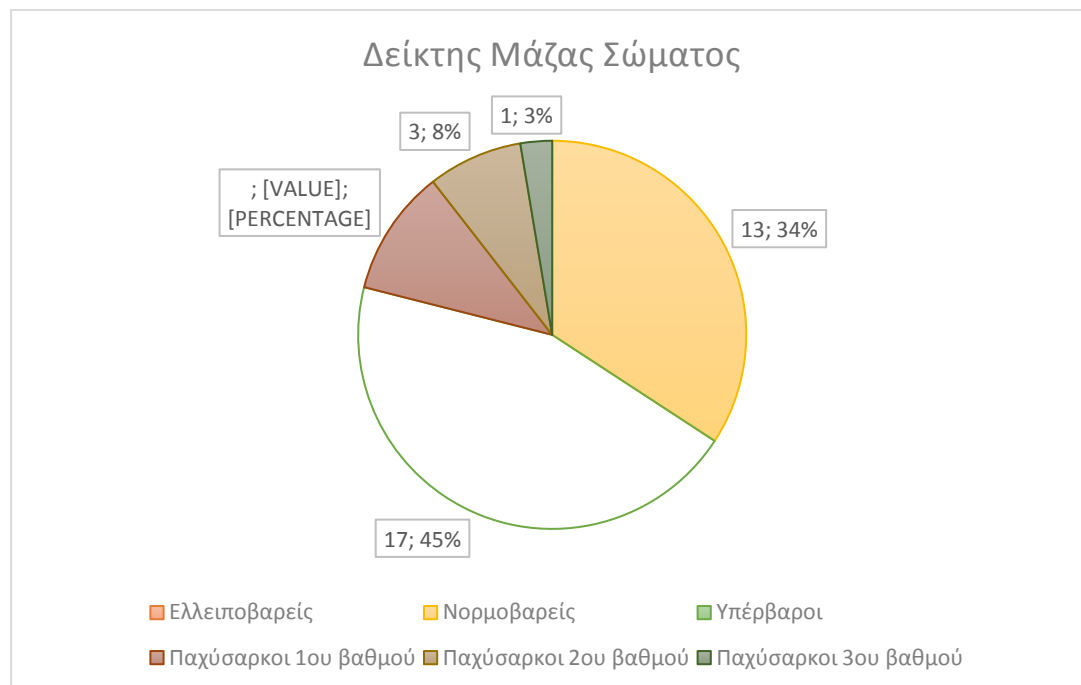
Για την αξιολόγηση του επιπέδου παχυσαρκίας του δείγματος, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος για τον εκάστοτε συμμετέχοντα. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίζεται ως εξής:

$$\Delta.Μ.Σ. = \text{Βάρος} / \text{Υψος}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Με βάση τα όρια που έχει θεσπίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για την αξιολόγηση των ατόμων ως προς το σωματικό τους βάρος (World Health Organisation, 1995), ο κάθε συμμετέχοντας αξιολογήθηκε με βάση τις παρακάτω κατηγορίες:

- $\Delta.Μ.Σ. < 18,5 \text{ kg/m}^2$: Ελλειποβαρής
- $\Delta.Μ.Σ. = 18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$: Νορμοβαρής
- $\Delta.Μ.Σ. = 25 - 30 \text{ kg/m}^2$: Υπέρβαρος
- $\Delta.Μ.Σ. = 30 - 35 \text{ kg/m}^2$: Παχύσαρκος 1^{ου} βαθμού
- $\Delta.Μ.Σ. = 35 - 40 \text{ kg/m}^2$: Παχύσαρκος 2^{ου} βαθμού
- $\Delta.Μ.Σ. > 40 \text{ kg/m}^2$: Παχύσαρκος 3^{ου} βαθμού

Από τους συμμετέχοντες του δείγματος, το 34,2 % ήταν νορμοβαρείς, 44,7 % ήταν υπέρβαροι, παχύσαρκοι 1^{ου} βαθμού ήταν 10,5 %, παχύσαρκοι 2^{ου} βαθμού ήταν 7,9 % και παχύσαρκοι 3^{ου} βαθμού ήταν 2,6 %, ενώ δεν υπήρχε κανένας ελλειποβαρής συμμετέχοντας.



Σχήμα 4: Κατανομή του δείγματος ως προς τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.)

Δείκτης ‘Dietary Inflammatory Index’

Το σκορ του δείκτη DII υπολογίστηκε με βάση την προτεινόμενη μεθοδολογία για όλους τους συμμετέχοντες του δείγματος. Ο μέσος όρος της τιμής DII που υπολογίστηκε για το δείγμα ήταν 2,31 (S.D. = ±1,46), με την χαμηλότερη τιμή του δείγματος να είναι -,41, ενώ η υψηλότερη να είναι 5,05 (εύρος τιμών: 5,46).

Όπως προαναφέρθηκε, το σκορ του δείκτη DII μπορεί να κυμανθεί από 7,98 (ισχυρά προ-φλεγμονώδες) έως -8,87 (ισχυρά αντιφλεγμονώδες). Επομένως, αφού ο μέσος όρος της τιμής DII του δείγματος ισούται με 2,31 (S.D. = ±1,46), τότε η διατροφή του δείγματος της παρούσας έρευνας εμπίπτει στο προ – φλεγμονώδες φάσμα. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι κατά μέσο όρο, η διατροφή του δείγματος έχει προ – φλεγμονώδες δυναμικό.

Για την μετέπειτα στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της έρευνας, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS 17.0.

Στατιστικές αναλύσεις

1) Δείκτης DII και φύλο - περιοχή διαμονής

Αρχικά, πραγματοποιήθηκαν 2 t-test ανεξαρτήτων δειγμάτων για να βρεθεί εάν υπάρχουν διαφορές στη τιμή του δείκτη DII ως προς το φύλο των συμμετεχόντων και ως προς την περιοχή διαμονής των συμμετεχόντων του δείγματος. Για τον έλεγχο της ισότητας των διακυμάνσεων μεταξύ των εκάστοτε ομάδων χρησιμοποιήθηκε το τεστ του Levene. Τα αποτελέσματα του τεστ ήταν τα εξής:

Διαφορές λόγω φύλου: Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ανδρών (N = 10, M.O. = 1,5920, S.D. = ±1,45504) και των γυναικών (N = 28, M.O. = 2,5636, S.D. = ±1,39448) του δείγματος ($t = -1,871$, $df = 36$, $p = .07$).

Διαφορές λόγω περιοχής διαμονής: Ανάλογα με το νοσοκομείο το οποίο επισκέφθηκαν οι συμμετέχοντες κατά την συμμετοχή τους στην έρευνα, το δείγμα διαχωρίστηκε σε κατοίκους Κεντρικής Ελλάδας (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας - Π.Γ.Ν.Λ.) και σε κατοίκους Κεντρικής Μακεδονίας (Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κατοίκων Κεντρικής Ελλάδας (N = 25, M.O. = 2,7464, S.D. = ±1,47460) και των κατοίκων Κεντρικής Μακεδονίας (N = 13, M.O. = 1,4646, S.D. = ±1,01137) του δείγματος ($t = 2.801$, $df = 36$, $p = .008$).

Επομένως, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή του δείκτη DII ως προς το φύλο των συμμετεχόντων του δείγματος ($p = .07$). Αντίθετα, παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στη τιμή του δείκτη DII ως προς την περιοχή διαμονής των συμμετεχόντων του δείγματος ($p = .008$).

2) Έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών

Στη συνέχεια, εξετάστηκε εάν το δείγμα ακολουθεί κανονική κατανομή ως προς τον DII, έτσι ώστε να βρεθεί εάν θα ακολουθηθούν στη συνέχεια παραμετρικοί ή μη παραμετρικοί έλεγχοι. Χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον έλεγχο της κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών του δείγματος.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα των ελέγχων κανονικότητας της μεταβλητής του DII

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p	Statistic	df	p
DII τιμή	.097	38	.200 *	.969	38	.358 *

* $p > .05$

Όσον αφορά τον δείκτη DII, η μεταβλητή ακολουθεί κανονική κατανομή, αφού $p > .05$ και στους δύο ελέγχους.

Έπειτα, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι κανονικότητας και για τις μεταβλητές των απόλυτων τιμών των συμπτωμάτων της νόσου, που περιελάμβαναν τις τιμές: c-RP, TKE, RF, ANA, anti-ccp, DAS 28 και HAQ, καθώς και της απόλυτης τιμής του Δ.Μ.Σ. Τα αποτελέσματα των ελέγχων κανονικότητας συνοψίζονται στον πίνακα.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα των ελέγχων κανονικότητας των μεταβλητών: : c-RP, TKE, RF, ANA, anti-ccp, DAS 28, HAQ και Δ.Μ.Σ.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	N	p	Statistic	N	p
TKE τιμή	.145	35	.061	.922	35	.016
c-RP τιμή	.386	37	.000	.352	37	.000
RF τιμή	.277	32	.000	.616	32	.000
Anti-ccp τιμή	.294	28	.000	.562	28	.000
ANA τιμή	.302	32	.000	.753	32	.000
HAQ τιμή	.218	30	.001	.790	30	.000
DAS 28 τιμή	.081	30	.200 *	.976	30	.701 *
ΔΜΣ τιμή	.158	38	.018	.916	38	.008

* $p > .05$

Όσον αφορά τις μεταβλητές: TKE, c-RP, RF, anti-ccp, ANA, HAQ και Δ.Μ.Σ. δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, αφού $p < 0,05$. Αντίθετα, η μεταβλητή DAS 28 ακολουθεί την κανονική κατανομή, αφού $p > 0.05$.

Επομένως, για τις μεταβλητές DII και DAS 28 χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικοί έλεγχοι, αφού ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ για τις μεταβλητές: TKE, c-RP, RF, anti-ccp,

ANA, HAQ και Δ.Μ.Σ. χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικοί έλεγχοι, αφού δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

3) Διερεύνηση της σχέσης του δείκτη DII και των συμπτωμάτων της νόσου

Έπειτα, για τη διερεύνηση της σχέσης του δείκτη DII και των συμπτωμάτων της νόσου, θα πραγματοποιηθούν αναλύσεις συσχέτισης. Αναλόγως με το είδος των συμπτωμάτων της νόσου, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής μεταβλητές:

Εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες φλεγμονής και ρευματολογικές παράμετροι)

- **CRP**: Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή αξιολόγησης της τιμής CRP του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (φυσιολογική τιμή – αυξημένη τιμή)
- **TKE**: Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή αξιολόγησης της τιμής TKE του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (φυσιολογική τιμή – αυξημένη τιμή)
- **RF**: Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή αξιολόγησης της τιμής RF του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (αρνητική τιμή – αυξημένη τιμή)
- **ANA**: Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή αξιολόγησης της τιμής ANA του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (αρνητική τιμή – αυξημένη τιμή)
- **anti-CCP**: Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή αξιολόγησης της τιμής anti-ccp του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (αρνητική τιμή – αυξημένη τιμή)

Για τις αναλύσεις συσχετίσεων μεταξύ του δείκτη DII και των διχότομων μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Spearman's rho.

Κλινικά ευρήματα (δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS 28 και δείκτης της εκτίμησης λειτουργικότητας των ασθενών HAQ)

Δείκτης της εκτίμησης λειτουργικότητας των ασθενών HAQ:

Αρχικά, το δείγμα χωρίστηκε σε 4 κατηγορίες, ανάλογα με την τιμή του δείκτη HAQ, που αποτελεί δείκτη της λειτουργικότητας των συμμετεχόντων (1: Φυσιολογική λειτουργικότητα, 2: Ήπια έκπτωση λειτουργικότητας, 3: Μέτρια έκπτωση λειτουργικότητας, 4: Σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας). Έπειτα, για να βρεθεί εάν υπάρχουν διαφορές στην τιμή του δείκτη DII μεταξύ των κατηγοριών αυτών, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος ανάλυσης της διακύμανσης (ANOVA). Λόγω όμως του γεγονότος ότι για κάποιες κατηγορίες παρατηρήθηκε μικρή συχνότητα παρατηρήσεων (π.χ. στην κατηγορία: 'Μέτρια έκπτωση λειτουργικότητας' παρατηρήθηκαν μόνο 3 περιπτώσεις συμμετεχόντων), ενώ υπήρχαν σημαντικός αριθμός ελλিপών δεδομένων (9 περιπτώσεις συμμετεχόντων χωρίς την τιμή του δείκτη HAQ), το post-hoc του Scheffe δεν ήταν δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την επιμέρους διερεύνηση τυχόν διαφορών μεταξύ των ομάδων. Ως αποτέλεσμα, οι κατηγορίες

του δείκτη HAQ που αφορούσαν την ύπαρξη μειωμένης λειτουργικότητας των ασθενών (κατηγορίες 2,3 και 4) ενοποιήθηκαν σε μία κατηγορία και δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή, που αφορούσε την ύπαρξη μειωμένης λειτουργικότητας των ασθενών γενικά.

Επομένως, για τη διερεύνηση της σχέσης του δείκτη DII και του δείκτη HAQ, χρησιμοποιήθηκε η νέα μεταβλητή αξιολόγησης της λειτουργικότητας του εκάστοτε συμμετέχοντα με βάση το δείκτη HAQ, η οποία ήταν διχότομη (φυσιολογική λειτουργικότητα συμμετέχοντα – μειωμένη λειτουργικότητα συμμετέχοντα). Για την ανάλυση της συσχέτισης αυτής, χρησιμοποιήθηκε επίσης ο έλεγχος Spearman's rho.

Δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS 28

Η μεταβλητή της απόλυτης τιμής του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS 28 ακολουθεί την κανονική κατανομή (βλ. πίνακα), όπως και η μεταβλητή του δείκτη DII (βλ. πίνακα). Επομένως, για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη DII και του δείκτη DAS 28, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος της ανάλυσης συσχέτισης του Pearson.

Ακτινολογικά ευρήματα (ύπαρξη ή μη διάβρωσης στις αρθρώσεις)

Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του δείκτη DII και της ύπαρξης ή μη διάβρωσης στις αρθρώσεις, χρησιμοποιήθηκε η αντίστοιχη μεταβλητή του εκάστοτε συμμετέχοντα, η οποία ήταν διχότομη (ύπαρξη διάβρωσης στις αρθρώσεις – όχι ύπαρξη διάβρωσης στις αρθρώσεις). Για την ανάλυση της παρούσας συσχέτισης, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Spearman's rho

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων συσχέτισης μεταξύ του δείκτη DII και των διχότομων μεταβλητών (TKE, CRP, RF, ANA, anti-CCP, HAQ, διάβρωση στις αρθρώσεις) συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5: Αποτελέσματα της ανάλυσης συσχετίσεων των διχότομων μεταβλητών

	DII (N = 38)	p	N
TKE	.029	.863	38
CRP	-.089	.621	33
RF	.32	.859	33
ANA	.163	.373	32
Anti - ccp	.442*	.016*	29
HAQ	.137	.462	31
Διάβρωση στις αρθρώσεις	-.278	.101	36

* p < .05

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μόνο μεταξύ της τιμής του δείκτη DII και της μεταβλητής αξιολόγησης της τιμής των anti-CCP αντισωμάτων, αφού $p < .05$. Αντίθετα, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη DII και των μεταβλητών αξιολόγησης των τιμών: TKE, CRP, RF, ANA, HAQ και διάβρωσης στις αρθρώσεις.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχετίσεων των συνεχών μεταβλητών DII και DAS 28 με τον έλεγχο του Pearson παρουσιάζονται στον πίνακα :

Πίνακας 6: Αποτελέσματα της ανάλυσης συσχετίσεων των συνεχών μεταβλητών DII και DAS 28

	DII (N = 38)	p	N
DAS 28	.174	.358	30

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη DII και της απόλυτης τιμής του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS 28, αφού $p > .05$ ($p = .358$).

4) Δείκτης DII και Δ.Μ.Σ.

Αρχικά, το δείγμα διαχωρίστηκε σε 6 κατηγορίες με βάση την τιμή του Δ.Μ.Σ. (1: Ελλειποβαρείς, 2: Νορμοβαρείς, 3: Υπέρβαροι, 4: Παχύσαρκοι 1^{ου} βαθμού, 5: Παχύσαρκοι 2^{ου} βαθμού, 6: Παχύσαρκοι 3^{ου} Βαθμού). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) για τη διερεύνηση τυχόν διαφορών στη τιμή του δείκτη DII μεταξύ των κατηγοριών αυτών. Λόγω όμως της μικρής συχνότητας παρατηρήσεων σε κάποιες κατηγορίες (π.χ. στην κατηγορία: 'Παχύσαρκοι 3^{ου} βαθμού' εντάχθηκε μόνο ένας συμμετέχοντας, στις κατηγορίες 'Παχύσαρκοι 1^{ου} βαθμού' και 'Παχύσαρκοι 2^{ου} βαθμού' παρατηρήθηκαν μόνο 4 και 3 περιπτώσεις συμμετεχόντων αντίστοιχα, ενώ στην κατηγορία 'Ελλειποβαρείς' δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση), το post-hoc του Scheffe δεν ήταν δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την επιμέρους διερεύνηση τυχόν διαφορών μεταξύ των ομάδων. Ως αποτέλεσμα, οι 3 κατηγορίες που αφορούσαν κάποιο βαθμό παχυσαρκίας (Παχύσαρκοι 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού) ενοποιήθηκαν σε 1 κατηγορία, κι επομένως, δημιουργήθηκε 1 νέα μεταβλητή, που ονομάστηκε 'Παχύσαρκοι', με βάση την τιμή του Δ.Μ.Σ. Επιπλέον, αφαιρέθηκε η μεταβλητή που αφορούσε την κατηγορία 'Ελλειποβαρείς' αφού δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση συμμετέχοντα.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ξανά ο έλεγχος της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA) μεταξύ των 3 κατηγοριών (1: Νορμοβαρείς, 2: Υπέρβαροι, 3: Παχύσαρκοι). Λόγω όμως μικρής συχνότητας παρατηρήσεων στην κατηγορία των 'Παχύσαρκοι' (8 συμμετέχοντες), το post-hoc του Scheffe δεν κατέστη ξανά δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την επιμέρους διερεύνηση τυχόν διαφορών μεταξύ των ομάδων. Επομένως, οι κατηγορίες 'Υπέρβαροι' και

‘Παχύσαρκοι’ ενοποιήθηκαν εκ νέου σε 1 καινούρια κατηγορία, που αναφερόταν στους συμμετέχοντες με ‘Αυξημένο Σωματικό Βάρος’.

Μεταξύ των τελικών 2 κατηγοριών Δ.Μ.Σ. (Νορμοβαρείς – Συμμετέχοντες με αυξημένο Σωματικό Βάρος), πραγματοποιήθηκε t-test ανεξαρτήτων δειγμάτων για να βρεθεί εάν υπάρχουν διαφορές στη τιμή του δείκτη DII ως προς την κατηγορία Δ.Μ.Σ. των συμμετεχόντων. Για τον έλεγχο της ισότητας των διακυμάνσεων μεταξύ των ομάδων αυτών χρησιμοποιήθηκε το τεστ του Levene.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του τεστ του Levene, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των νορμοβαρών συμμετεχόντων (N = 13, M.O. = 1,9308, T.A. = 1,51293) και των συμμετεχόντων με Αυξημένο Σωματικό Βάρος (N = 25, M.O. = 2,5040, T.A. = 1,41767) του δείγματος ($t = -1,156$, $df = 36$, $p = .255$).

Επομένως, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην τιμή του δείκτη DII ως προς το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων (Φυσιολογικό σωματικό βάρος – Αυξημένο σωματικό βάρος), με βάση τις κατηγορίες του Δ.Μ.Σ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ο βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του προτύπου διατροφής (φλεγμονώδης – αντιφλεγμονώδης διατροφή) και της έντασης των συμπτωμάτων σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ παράλληλα ελέγχθηκαν πιθανές διαφορές στο φλεγμονώδες δυναμικό της διατροφής με βάση το φύλο, την περιοχή διαμονής και το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, η διατροφή του δείγματος έχει προ-φλεγμονώδες δυναμικό, δηλαδή θεωρείται προ-φλεγμονώδης, με βάση την αξιολόγηση του δυναμικού φλεγμονής της μέσω του δείκτη ‘Dietary Inflammatory Index’ (DII). Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές στην τιμή του δείκτη DII, και κατά συνέπεια στο δυναμικό φλεγμονής της διατροφής, μεταξύ των ανδρών και των γυναικών του δείγματος, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της περιοχής διαμονής του δείγματος (κάτοικοι Κεντρικής Ελλάδας – κάτοικοι Κεντρικής Μακεδονίας), με τους τελευταίους να ακολουθούν μία περισσότερο αντι-φλεγμονώδη διατροφή. Όσον αφορά την συσχέτιση του δείκτη DII και των συμπτωμάτων της νόσου, ως επί το πλείστον του συνόλου των συμπτωμάτων αυτών (κλινικά συμπτώματα/σημεία, ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρύματα) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Εξάιρεση αποτέλεσε η ύπαρξη θετικών Αντικιτρουλλινικών συμπτωμάτων, που αποτελεί εργαστηριακό ανοσολογικό χαρακτηριστικό της νόσου και έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη DII. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων με φυσιολογικό σωματικό βάρος και των συμμετεχόντων με αυξημένο σωματικό βάρος και στην τιμή του δείκτη DII.

Σχολιασμός του σκορ του δείκτη του δείγματος

Αναλυτικότερα, όσον αφορά το εύρημα ότι το δείγμα της παρούσας εργασίας ακολουθεί κατά μέσο όρο μία προ – φλεγμονώδη διατροφή έρχεται σε αντίθεση με την ερευνητική υπόθεση. Οι λόγοι είναι το γεγονός ότι το δείγμα της παρούσας έρευνας αποτελεί κατοίκους Μεσογειακής Χώρας κι αναμενόταν η διατροφή τους να ακολουθεί το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως περισσότερο αντιφλεγμονώδες (Sureda, et al., 2018). Έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του δείκτη DII και της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, καθώς η τήρηση μίας Μεσογειακής Διατροφής έχει συνδεθεί με πιο αρνητική τιμή του δείκτη, και κατά συνέπεια, την αύξηση του φλεγμονώδους δυναμικού της συνολικής διατροφής (Murphy, et al., 2017, Hodge, et al., 2018). Παρ’όλα αυτά, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία αλλαγή του προτύπου διατροφής των κατοίκων Μεσογειακών χωρών, με μία μεγαλύτερη υιοθέτηση της διατροφής ‘Δυτικού’ τύπου

(Kyriacou, et al., 2015), η οποία έχει χαρακτηριστεί ως προ – φλεγμονώδης (Manzel, et al., 2014).

Μία πιθανή ερμηνεία του ευρήματος αυτού θα μπορούσε να αποτελεί η μεθοδολογία εκτίμησης των διατροφικών συνηθειών του δείγματος και ο επακόλουθος υπολογισμός της τιμής του δείκτη DII. Όπως προαναφέρθηκε, το σκορ του δείκτη DII υπολογίζεται μέσα από 45 διαιτητικές παραμέτρους. Στον υπολογισμό του δείκτη όμως στην παρούσα έρευνα δεν συμπεριλήφθηκαν οι εξής 13 διατροφικές παράμετροι: ευγενόλη, σκόρδο, τζίντζερ, κρεμμύδι, κρόκος Κοζάνης, κουρκουμάς, πράσινο/μαύρο τσάι, φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβονόνες, πιπέρι, θυμάρι/ρίγανη, δεντρολίβανο, καθώς δεν υπήρχαν πληροφορίες για την κατανάλωσή τους. Οι διατροφικές αυτές παράμετροι όμως έχουν συσχετισθεί με αντιφλεγμονώδη επίδραση και επιδρούν στην συνολική τιμή του δείκτη μειώνοντάς την (Shivappa, et al., 2014). Ως αποτέλεσμα, η έλλειψη πληροφοριών για την κατανάλωση των συγκεκριμένων διαιτητικών παραγόντων, κι ο επακόλουθος αποκλεισμός τους κατά τον υπολογισμό του δείκτη DII του εκάστοτε συμμετέχοντα της παρούσας έρευνας, πιθανόν να ευθύνεται σε κάποιο βαθμό για την γενικότερα αυξημένη τιμή του δείκτη, γεγονός που υποδεικνύει ένα πιο υψηλό προ-φλεγμονώδες δυναμικό της διατροφής τους.

Ένα άλλο γεγονός που πιθανόν να επηρέασε τα αποτελέσματα του δείκτη DII στο δείγμα της παρούσας εργασίας αποτελεί η χρονική περίοδος που έλαβε η χώρα η συλλογή δεδομένων. Η διαδικασία αυτή διήρκεσε από τον Μάρτιο 2018 έως τον Ιούνιο 2018, με ένα μεγάλο μέρος του δείγματος να συμμετέχει στην έρευνα, είτε κατά την περίοδο της Σαρακοστιανής Νηστείας (Μάρτιος – Απρίλιος 2018), είτε μετά την περίοδο της Εορτής του Πάσχα. Οι συμμετέχοντες μετά την περίοδο της Εορτής του Πάσχα ανέφεραν αυξημένη κατανάλωση γευμάτων και τροφίμων όπως γλυκά, κόκκινο κρέας, αλκοολούχων ποτών κ.ά. τα οποία είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά όπως κορεσμένα λιπαρά, θερμίδες, αλκοόλ κ.ά. Τα συστατικά όμως αυτά επηρεάζουν την συνολική τιμή του δείκτη, καθώς θεωρούνται ως προ-φλεγμονώδη και αυξάνουν την τελική τιμή DII (Shivappa, et al., 2014). Ως αποτέλεσμα, η αυξημένη τιμή του δείκτη DII του δείγματος της παρούσας έρευνας πιθανόν να οφείλεται και στην παροδική αλλαγή των διατροφικών συνηθειών λόγω της χρονικής περιόδου στην οποία πραγματοποιήθηκε η καταγραφή. Για τον λόγο αυτό, πιθανόν το εύρημα αυτό να μην αντανακλά πλήρως τις πραγματικές διατροφικές συνήθειες του δείγματος καθ' όλη την διάρκεια του έτους. Η ερμηνεία του ευρήματος αυτού χρειάζεται να πραγματοποιηθεί με προσοχή.

Σχολιασμός των διαφορών μεταξύ περιοχής διαμονής, καθώς και την έλλειψη διαφορών ανδρών γυναικών

Ο αριθμός των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν μεγαλύτερος από ότι ο αντίστοιχος αριθμός των ανδρών ($N_{\text{γυναικών}} = 28$, $N_{\text{ανδρών}} = 10$). Παρ'όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών του δείγματος ως προς την τιμή του δείκτη DII, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν διαφορές στο πρότυπο διατροφής των ανδρών και των γυναικών του δείγματος ως προς το δυναμικό φλεγμονής του.

Αντίθετα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τιμή του δείκτη DII μεταξύ κατοίκων Κεντρικής Ελλάδας ($N = 25$) και Κεντρικής Μακεδονίας ($N = 13$). Το εύρημα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι στιγμής στην ερευνητική βιβλιογραφία, ενώ, σύμφωνα με τις στατιστικές αναλύσεις, φάνηκε ότι η τιμή του δείκτη DII των κατοίκων Κεντρικής Μακεδονίας είναι πιο μειωμένος (Μ.Ο. τιμής DII = 1,4646. S.D. = $\pm 1,01137$) σε σχέση την τιμή του DII των κατοίκων Κεντρικής Ελλάδας (Μ.Ο. τιμής DII = 2,7464, S.D. = $\pm 1,47460$). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι οι κάτοικοι Κεντρικής Μακεδονίας ακολουθούν μία διατροφή με πιο αρνητικό δυναμικό φλεγμονής (πιο αντιφλεγμονώδης διατροφή) σε σχέση με τους κατοίκους Κεντρικής Ελλάδας (πιο προ-φλεγμονώδης διατροφή). Οι λόγοι για τους οποίους οφείλεται το εύρημα αυτό δεν είναι γνωστοί και πιθανώς να εξηγούνται από τις διαφορές των δημογραφικών τους χαρακτηριστικών. Για την αποσαφήνιση των λόγων αυτών η περαιτέρω διερεύνηση κρίνεται απαραίτητη.

DII κι εργαστηριακά ευρήματα της νόσου

Όσον αφορά την διερεύνηση της συσχέτισης του δείκτη DII με τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου στο δείγμα της παρούσας εργασίας (c-RP, TKE, RF, ANA, anti-ccp), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής CRP και TKE, καθώς και μεταξύ των ανοσολογικών παραμέτρων RF και ANA, και της τιμής του δείκτη DII. Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής DII και της ύπαρξης θετικής τιμής anti-CCP.

Η σχέση του δείκτη DII και της τιμής CRP αποτελεί ένα σχετικά αμφιλεγόμενο θέμα στην ερευνητική βιβλιογραφία, καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών έως τώρα έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σύμφωνα με τις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί έως την τρέχουσα χρονική στιγμή, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ DII και CRP (Na, et al., 2018) (Wirth, et al., 2014), εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με το αντίστοιχο εύρημα της παρούσας εργασίας. Αντίθετα, το εύρημα της παρούσας εργασίας έρχεται σε συμφωνία με μία μόνο έρευνα (Shivappa, et al., 2015). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την έλλειψη σίγουρων κι έγκυρων δεδομένων σχετικά με την ακριβή σχέση του δείκτη DII και της τιμής CRP και την

ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης για την αποσαφήνιση της σχέσης αυτής και την εξαγωγή καλύτερων συμπερασμάτων. Ένας ακόμη λόγος για τη μη παρατήρηση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών αυτών στην παρούσα εργασία πιθανόν να αποτελεί ο περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων ($N = 38$), καθώς και η αδυναμία καταγραφής και ποσοτικής αξιολόγησης της τιμής CRP για μία μερίδα ασθενών του δείγματος ($N = 3$). Το εύρημα της παρούσας εργασίας χρειάζεται προσοχή κατά την ερμηνεία του.

Ένα ακόμα εύρημα της παρούσας εργασίας αποτελεί το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη DII και του δείκτη φλεγμονής της Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ). Η συσχέτιση αυτή δεν έχει ερευνηθεί μέχρι στιγμής στην παγκόσμια βιβλιογραφία, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής έγκυρων συμπερασμάτων, ενώ το εύρημα αυτό να χρειάζεται να ερμηνευθεί με προσοχή.

Σχετικά με την σχέση του δείκτη DII και τα εξειδικευμένα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου PA, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας δεν παρουσίασαν σημαντικά στατιστική συσχέτιση ως προς την ύπαρξη θετικής τιμής RF και ANA. Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη DII και της θετικής τιμής anti-CCP. Μέχρι στιγμής, ο δείκτης DII δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ή άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, με αποτέλεσμα τα ευρήματα αυτά να μην δύναται να συγκριθούν με αποτελέσματα παρόμοιων ερευνών. Οι λόγοι για τους οποίους παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να προσδιορισθούν με σιγουριά, καθώς οι ακριβείς μηχανισμοί και φυσιολογικός ρόλος των αντισωμάτων αυτών δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Εάν και κατά πόσο το εύρημα αυτό υποδηλώνει τη σχέση του DII με τη διαταραχή της ανοσοανοχής εκφρασμένη μέσω της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων χρήζει περαιτέρω έρευνας. Αξίζει να ειπωθεί ότι τα anti-CCP αποτελούν, μαζί με τον RF, βασικά διαγνωστικά κριτήρια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (Aletaha, et al., 2010), ενώ η ύπαρξη θετικών αντισωμάτων RF και anti-CCP έχουν συσχετισθεί με χειρότερη πορεία και πρόγνωση της νόσου (Aletaha, et al., 2010). Για την αποσαφήνιση των ευρημάτων αυτών, καθώς και της ακριβούς σχέσης του προτύπου διατροφής με τα εργαστηριακά αυτά συμπτώματα της νόσου PA, η περαιτέρω διερεύνηση κρίνεται απαραίτητη.

DII και κλινικά ευρήματα

Όσον αφορά τη συσχέτιση του δείκτη DII και των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (ενεργότητα της νόσου – δείκτης DAS-28, επίπεδο λειτουργικότητας των ασθενών – δείκτης HAQ), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρούσα εργασία. Το εύρημα αυτό είναι καινούριο στην έως τώρα ερευνητική βιβλιογραφία, ενώ οι λόγοι για την ερμηνεία του είναι ποικίλλοι και όχι σαφείς. Οι κυριότεροι λόγοι θα μπορούσαν να είναι η εκτίμηση κι

ο υπολογισμός των κλινικών συμπτωμάτων, καθώς κι η ιδιαίτερη και μεταβλητή κλινική δραστηριότητα της νόσου η οποία εκτιμάται από τους δείκτες αυτούς.

Ειδικότερα, η παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου PA αποτελεί μία περίπλοκη διαδικασία, τόσο λόγω της ιδιαίτερης παθοφυσιολογίας κι εμφάνισης της συμπτωματολογίας της νόσου, όσο και της μεγάλης ποικιλίας συμπτωμάτων της. Σε αντίθεση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, η PA δεν εμφανίζεται με σαφή, διαχωρισμένο και σταθερό τρόπο για όλους τους ασθενείς, ενώ μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια εξειδικευμένη εργαστηριακή εξέταση η οποία να δείχνει σίγουρα την εμφάνισή της (π.χ. στον ΣΔ τύπου 1 χρησιμοποιείται η τιμή της γλυκόζης αίματος) (Smolen, et al., 2018). Για τον λόγο αυτό, έως τώρα δεν είναι ακόμη δυνατή η έγκυρη συσχέτιση των διαφόρων δεικτών της κλινικής εικόνας των ασθενών με άλλες πιο διακριτές μεταβλητές.

Παράλληλα, ένας άλλος πιθανός λόγος είναι ότι ο δείκτης DII έχει εφαρμοσθεί και συσχετισθεί περισσότερο με εργαστηριακά ευρήματα ασθενειών των οποίων η δραστηριότητα της νόσου μπορεί να εκτιμηθεί με σαφείς και διακριτούς τρόπους (π.χ. ΣΔ τύπου 1), παρά με κλινικά ευρήματα άλλων νοσημάτων με πιο πολύπλοκη κλινική εικόνα, όπως είναι η PA. Λαμβάνοντας υπ'όψιν την φύση και τον τρόπο μέτρησης των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου PA, που περιλαμβάνει την αυτο-αναφερόμενη υποκειμενική εκτίμηση της υγείας των ασθενών, την κλινική αξιολόγηση από τον εκάστοτε Ρευματολόγο, την αξιολόγηση των υπάρχοντων ακτινολογικών χαρακτηριστικών και τον συνυπολογισμό των εργαστηριακών δεικτών γενικότερης φλεγμονής (CRP ή/και ΤΚΕ), είναι εμφανές ότι η συσχέτιση του δείκτη DII με τα κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα όπως τους ανοσολογικούς δείκτες αποτελεί μία διαδικασία που επηρεάζεται από ποικιλία παραγόντων, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής σίγουρων συμπερασμάτων. Η περαιτέρω διερεύνηση είναι ζωτική για την αποσαφήνιση της σχέσης αυτής.

DII κι ακτινολογικά ευρήματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη DII με την ύπαρξη ή μη διάβρωσης στις αρθρώσεις του δείγματος. Η συσχέτιση αυτή δεν έχει ελεγχθεί μέχρι στιγμής στην παγκόσμια βιβλιογραφία, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής έγκυρων συμπερασμάτων. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η διάβρωση των αρθρώσεων στην PA αποτελεί συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής στον αρθρικό υμένα, ενώ έχει προταθεί η πρόληψη κι η πρόωπη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων φλεγμονής για την αποτροπή της εμφάνισης διάβρωσης σε αυτόν. Η διατροφή πιθανόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην αντιμετώπιση της γενικότερης φλεγμονής. Ακόμα, μία μερίδα ασθενών στην PA δεν εμφανίζει διάβρωση στις αρθρώσεις, γεγονός που καταδεικνύει

για ακόμη μία φορά την πολυποίκιλλη και μεταβλητή κλινική εικόνα της ασθένειας. Για τον λόγο αυτό, χρειάζονται περισσότερες έρευνες ώστε να αποσαφηνισθεί η σχέση αυτή.

DII και σωματικό βάρος

Τέλος, στην παρούσα εργασία, ο δείκτης DII δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων με φυσιολογικό σωματικό βάρος και των ατόμων με αυξημένο σωματικό βάρος. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ερευνητική βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία μία αυξημένη τιμή του δείκτη DII, που υποδηλώνει την τήρηση μίας πιο προ-φλεγμονώδους διατροφής, σχετίζεται με το αυξημένο σωματικό βάρος (Ruiz-Canela, et al., 2015). Λόγω όμως του περιορισμένου αριθμού δείγματος στην παρούσα εργασία (N = 38), η εξαγωγή ενός σίγουρου συμπεράσματος δεν κρίνεται ορθή.

ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί την πρώτη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής η οποία επιχείρησε να συσχετίσει τον δείκτη DII, και κατά συνέπεια, το φλεγμονώδες δυναμικό του συνόλου μίας διατροφής με την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, και γενικά με κάποιο αυτοάνοσο ρευματικό φλεγμονώδες νόσημα. Δεδομένου του γεγονότος ότι η φλεγμονή αποτελεί ένα κύριο χαρακτηριστικό, τόσο της ΡΑ, όσο και των αυτο-άνοσων νοσημάτων γενικά, η αντιμετώπισή της νόσου πιθανόν να επωφελείται από την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων φλεγμονής. Στην αντιμετώπιση αυτή, η διατροφή και το φλεγμονώδες δυναμικό της πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

Η παρούσα έρευνα είναι η πρώτη μέχρι στιγμής που επιχείρησε να εξετάσει το δυναμικό φλεγμονής της διατροφής ασθενών με ΡΑ στην Ελλάδα, ενώ συνέκρινε τις διαφορές του δυναμικού αυτού μεταξύ δύο διαφορετικών περιοχών της Ελλάδας, με διαφορετικά δημογραφικά στοιχεία. Παράλληλα, είναι η πρώτη έρευνα έως τώρα που διερεύνησε την σχέση του δυναμικού φλεγμονής με τα εργαστηριακά, κλινικά κι ακτινολογικά συμπτώματα της ΡΑ. Η έρευνα αυτή έρχεται να συμπληρώσει τη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την πιθανή σχέση του δυναμικού φλεγμονής του συνόλου της διατροφής και των συμπτωμάτων της ΡΑ, κι όχι της σχέσης των επιδράσεων μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, για την οποία τα ερευνητικά δεδομένα μέχρι στιγμής είναι αντικρουόμενα. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω μελλοντική διερεύνηση.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αρχικά, ένας περιορισμός της παρούσας έρευνας αποτελεί το δείγμα των συμμετεχόντων. Το τελικό δείγμα συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία είναι περιορισμένο σε αριθμό ($N = 38$), με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής σίγουρων συμπερασμάτων, ενώ δεν συστήνεται η γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών. Παράλληλα, διάφοροι μεθοδολογικοί περιορισμοί επηρέασαν την συλλογή των δεδομένων της έρευνας, όπως η απουσία δεδομένων σχετικά με τα κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά συμπτώματα της νόσου σε μερίδα συμμετεχόντων του δείγματος (π.χ. αδυναμία εύρεσης των φακέλων ιατρικού ιστορικού των ασθενών, απουσία αποτελεσμάτων για διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις σε κάποιους συμμετέχοντες). Λόγω των περιορισμών αυτών, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας χρειάζεται να ερμηνευθούν με προσοχή.

Τελικά συμπεράσματα

Ο δείκτης DII, και κατά συνέπεια το δυναμικό φλεγμονής μίας διατροφής, δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τα κλινικά κι ακτινολογικά συμπτώματα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, καθώς και με το μεγαλύτερο σύνολο των εργαστηριακών της συμπτωμάτων, με εξαίρεση τα αντι-κιτρουλλινικά αντισώματα. Παράλληλα, ο δείκτης DII δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο και το σωματικό βάρος του δείγματος, αλλά αντίθετα τέτοιες διαφορές παρουσιάστηκαν ως προς την περιοχή διαμονής. Λόγω όμως του περιορισμένου αριθμού δείγματος και των έλλειψη δεδομένων, η γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών δεν ενδείκνυται. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την διερεύνηση των συσχετίσεων αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aletaha, D. και συν., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.. *Arthritis Rheum*, 62(9), pp. 2569-81.
- Alpizar-Rodriguez, D. και συν., 2017. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Τόμος 56, p. 254–1263.
- Anagnostopoulos, I. και συν., 2016. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey.. *BMC Musculoskelet Disord*, 11(98).
- Andrianakos, A. και συν., 2006. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study.. *Rheumatology (Oxford)*, 45(12), pp. 1549-54.
- Arpaia N, C. C. F. X. e. a., 2013. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation.. *Nature*, 504(7480), pp. 451-5.
- Athanasiadou, E. και συν., 2016. Development and Validation of a Mediterranean Oriented Culture-Specific Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire.. *Nutrients*, 8(9).
- Avrameas, S. & Selmi, C., 2013. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system.. *J Autoimmun*, Τόμος 41, pp. 46-9.
- Calder , P. & et. al., 2009. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition.. *Br J Nutr.*, pp. 1-45.
- Cassell, D. K. & Rose, N., 2003. *The Encyclopedia of Autoimmune Diseases*. s.l.:s.n.
- Dahan, S., Segal, Y. & Shoenfeld, Y., 2017. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy?. *NATURE REVIEWS / RHEUMATOLOGY*.
- Damoiseaux, J., Andrade, L., Fritzler, M. & Shoenfeld, Y., 2015. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention.. *Autoimmun Rev*, 14(6), pp. 555-63.
- Demoruelle, M. K., Deane, K. D. & Holers, V. M., 2014. When and Where Does Inflammation Begin in Rheumatoid Arthritis?. *Curr Opin Rheumatol*, 26(1), p. 64–71.
- Dwyer, J. και συν., 2004. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis.. *N Engl J Med*, 350(1), pp. 29-37.

- Elbalkhi, A. & Saag, K. G., 2014. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features. Στο: I. Mackay, N. Rose, B. Diamond & A. Davidson, επιμ. *Encyclopedia of Medical Immunology - Autoimmune Diseases*. New York: Springer Science+Business Media, pp. 977-987.
- Emery, P., 2015. *Atlas of Rheumatoid Arthritis*. London: Springer Healthcare Ltd.
- Hagen , K. και συν., 2009. Dietary interventions for rheumatoid arthritis.. Issue 1.
- Hewlett, S. και συν., 2005. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored.. *Arthritis Rheum*, 53(5), pp. 697-702.
- Hodge, A. και συν., 2018. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality.. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28(5), pp. 461-469.
- Johansson, K., Askling, J., Alfredsson, L. & Di Giuseppe, D., 2018. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Research & Therapy*, 20(175).
- Kyriacou, A., Evans, J. M., Economides, N. & Kyriacou, A., 2015. Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: a systematic review. *European Journal of Public Health*, 25(6), p. 1012–1018.
- Ljung, L. & Rantapaa-Dahlqvist, S., 2016. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis — a nested case-control study.. *Arthritis Res. Ther*, 18(277).
- Lu, B., Solomon, D. & Costenbader, K., 2014. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study.. *Arthritis Rheumatol.*, 66(8), pp. 1998-2005.
- MacGregor, A. J. e. a., 2000. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.*, Τόμος 43, p. 30–37.
- Malmström, V., Catrina, A. & Klareskog, L., 2017. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting.. *Nat Rev Immunol*, 17(1), pp. 60-75.
- Manzel, A. και συν., 2014. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*, 14(1), p. 404.
- Miles, E. & Calder, P., 2012. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis.. *Br J Nutr.*, 107(2), pp. S171-84.
- Murphy, K. J. και συν., 2017. Adherence to a Mediterranean Diet (MedDiet) for 6 months improves dietary quality and dietary inflammatory index in a western population: results from the

- Mediterranean diet for cognition and cardiovascular health in the elderly (MedLey) study. *The FASEB Journal*, 31(10).
- Navarini, L., Afeltra, A., Gallo Aflitto, G. & Margiotta, D., 2017. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis?. *Lipids Health Dis*, 16(1), p. 197.
- Na, W., Kim, M. & Sohn, C., 2018. Dietary inflammatory index and its relationship with high-sensitivity C-reactive protein in Korean: data from the health examinee cohort. *J Clin Biochem Nutr*, 62(1), p. 83–88.
- Nelson, K. και συν., 2017. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin.. *J Med Chem*, 60(5), pp. 1620-1637.
- Norris, P. & Dennis, E., 2012. Omega-3 fatty acids cause dramatic changes in TLR4 and purinergic eicosanoid signaling.. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(22), pp. 8517-22.
- Ouchi N, e. a., 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), p. 85–97.
- Panda, S. & Ding, J., 2015. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity.. *J Immunol*, 194(1), pp. 13-20.
- Radner, H., Lesperance, T., Accortt, N. & Solomon, D., 2017. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis.. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(10), pp. 1510-1518.
- Ramallal, R. και συν., 2015. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One*, 10(9), p. e0135221.
- Raper, N., Cronin, F. & Exler, J., 1992. Omega-3 fatty acid content of the US food supply.. *J Am Coll Nutr*, 11(3), pp. 304-8.
- Rindfleisch, J. & Muller, D., 2005. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis.. *Am Fam Physician*, Τόμος 72, p. 1037–47.
- Ruiz-Canela, M., Zazpe, I. & Shivappa, N. e. a., 2015. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr*, 113(6), pp. 984-95.
- Salinas, G. F. και συν., 2013. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clinical Immunology*, 146(1), pp. 34-45.
- Scott, D., Wolfe, F. & Huizinga, T., 2010. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, Τόμος 376, p. 1094–108.

- Scott, I. C. και συν., 2016. Impact of intensive treatment and remission on health-related quality of life in early and established rheumatoid arthritis. *RMD Open*, Τόμος 2, p. e000270.
- Shivappa, N. και συν., 2015. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study.. *Br J Nutr.*, 113(4), pp. 665-71.
- Shivappa, N. και συν., 2014. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*, 17(8), p. 1689–1696.
- Smolen, J. S. & Aletaha, D., 2011. Monitoring rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, Τόμος 23, p. 252–258.
- Smolen, J. S. & Aletaha, D., 2016. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388(10055), pp. 2023-2038.
- Smolen, J. S. και συν., 2018. Rheumatoid arthritis. *NATURE REVIEWS / DISEASE PRIMERS*, Τόμος 4.
- Strand, V. και συν., 2009. Use of “spydergrams” to present and interpret SF-36 health-related quality of life data across rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 68(12), p. 1800–1804.
- Sugiyama, D. e. a., 2010. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.*, Τόμος 69, p. 70–81.
- Sureda, A. και συν., 2018. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients*, 10(1), p. E62.
- Tedeschi, S. & Costenbader, K., 2016. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis?. *Curr Rheumatol Rep*, 18(5).
- Thorburn, A., Macia, L. & Mackay, C., 2014. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases.. *Immunity*, 40(6), pp. 833-42.
- Trompette A, G. E. Y. K. e. a., 2014. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis.. *Nat Med*, 20(2), pp. 159-66.
- van der Meer, J. & Netea, M., 2013. A salty taste to autoimmunity.. *N Engl J Med*, 368(26), pp. 2520-1.
- Vesperini, V. e. a., 2013. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res.*, Τόμος 65, p. 1899–1906.
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T. & Curi, R., 2011. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*, 3(10), p. 858–876.

- Wang, L., Wang, F.-S. & Gershwin, M. E., 2015. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*, 278(4), pp. 369-95.
- Whelan, J., 1996. Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids.. *J Nutr.*, Τόμος 126, pp. 1086S-91S.
- Wirth, M. και συν., 2014. Association of a Dietary Inflammatory Index with Inflammatory Indices and the Metabolic Syndrome among Police Officers. *J Occup Environ Med*, 56(9), p. 986–989.