



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ):

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»

Πρωτόκολλο για μη παρεμβατική μελέτη (παρατήρησης) για την
Βιταμίνη D στην Οστεοπόρωση

**Protocol for a non-interventional (observational) study for Vitamin D for
Osteoporosis**

Μεταπτυχιακός Φοιτητής: Δημήτριος Ζευγαράς

A.M.: 00259

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Χρυσούλα Δοξάνη (επιβλέπουσα)

Ιωάννης Στεφανίδης

Ηλίας Ζιντζαράς

Έτος υποβολής Μ.Δ.Ε.: 2020

Ακαδημαϊκό έτος: 2019-2020

Λάρισα

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	iv
A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	v
A. ABSTRACT	vi
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Κύριος στόχος.....	3
1.2 Δευτερεύοντες στόχοι	3
Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	4
2. Σχεδιασμός μελέτης	4
2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο	5
2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.....	5
2.3 Χρονοδιάγραμμα Μελέτης.....	6
2.3.1 Προβλεπόμενη διάρκεια και χρονοδιάγραμμα της μελέτης.....	6
2.4 Κριτήρια καταλληλότητας για ένταξη στη μελέτη	6
2.4.1 Κριτήρια ένταξης	6
2.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού	7
2.4.3 Κριτήρια απόσυρσης.....	7
2.5 Πηγές Δεδομένων	7
2.5.1 Χορήγηση και συμπλήρωση των ερωτηματολογίου.....	8
2.5.2 Χορήγηση βιταμίνης D.....	8
2.5.3 Διαδικασία συλλογής δεδομένων.....	8
2.6 Μέγεθος Μελέτης.....	9
2.6.1 Αριθμός ερευνητικών κέντρων και ασθενών	10
2.7 Μετρήσεις Μελέτης.....	10
2.8 Δευτερεύουσες Μετρήσεις.....	11
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	11
3. Ανάλυση δεδομένων	11
3.1. Γενικές μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης.....	11
3.1.2 Ομάδες ανάλυσης.....	12
3.1.3 Ανάλυση κύριου στόχου/καταληκτικού σημείου και δευτερευόντων στόχων/καταληκτικών σημείων.....	12
3.1.4 Επιπρόσθετες αναλύσεις.....	13
3.2 Ποιοτικός Έλεγχος	13
3.3 Καταγραφή δεδομένων και τήρηση εγγράφων	13
3.4 Περιορισμοί των ερευνητικών μεθόδων	14

4. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ-ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	14
4.1 Εμπιστευτικότητα δεδομένων	14
4.2 Ρυθμιστική και δεοντολογική συμμόρφωση.....	15
4.3 Διαδικασίες συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης	15
5. Αντιμετώπιση και αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων/ανεπιθύμητων αντιδράσεων	15
E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	16
Στ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	17
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	19

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΔΕ	Διάστημα εμπιστοσύνης
Δ.Μ.Σ.	Δείκτης Μάζας Σώματος
Μ.Ο.Π.	Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Τ.ΟΜ.Υ.	Τοπική Ομάδα Υγείας
ANOVA	Analysis of Variance (Ανάλυση Διασποράς)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η οστεοπόρωση είναι μία σιωπηλή νόσος που «βασανίζει» παγκοσμίως εκατομμύρια άτομα με υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος. Αποτελεί στην πλειοψηφία των χωρών την πιο κοινή μεταβολική νόσο των οστών και η διάγνωσή της συνήθως πραγματοποιείται έπειτα των καταγμάτων. Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι καταλυτικός για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού.

ΣΤΟΧΟΙ: Κύριος στόχος της μελέτης, είναι η παρατήρηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Επίσης, η ασφάλεια της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με οστεοπόρωση, η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου, καθώς και βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ατόμων.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη είναι ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με οστεοπόρωση και δεν λαμβάνουν βιταμίνη D, καθώς και τα άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και κίνδυνο για εμφάνιση οστεοπόρωσης. Στην μελέτη συμμετέχουν 660 άτομα. Θα συμπληρωθεί ένα ερωτηματολόγιο από τους ασθενείς για την καταγραφή της ποιότητας ζωής των ατόμων. Επίσης, θα πραγματοποιηθούν εξετάσεις για την μέτρηση οστικής πυκνότητας και βιταμίνης D για καταγραφή της κατάστασης των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι μεταβλητές αποτελεσματικότητας, θα αναλυθούν περιγραφικά και θα εξεταστούν με paired t-test ή Wilcoxon signed rank test ανάλογα με την περίπτωση. Ο χρόνος για την απαλλαγή από τη θεραπεία θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα διαχειριστούν ηλεκτρονικά χρησιμοποιώντας αρχεία Excel 2013 για την καταγραφή των δεδομένων, καθώς και το λογισμικό IBM SPSS © έκδοση 23.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την πρόληψη των καταγμάτων σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για οστεοπόρωση, καθώς και για την καλύτερη απορρόφηση ασβεστίου και μείωση της οστικής απώλειας σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

Λέξεις Κλειδιά: Οστεοπόρωση, βιταμίνη D, Ασβέστιο, Κατάγματα, Οστική Πυκνότητα.

A. ABSTRACT

INTRODUCTION: Osteoporosis is a silent disease that “torments” millions of people worldwide at high socioeconomic costs. It is the most common bone metabolic disease in most countries and is usually diagnosed after fractures. The role of vitamin D is a catalyst for the proper functioning of the body.

OBJECTIVES: The main goal of the study is to observe the effectiveness of daily administration of vitamin D in patients with osteoporosis. Also, the safety of vitamin D administration in patients with osteoporosis, the relief of patients from the symptoms of the disease, as well as improvement in the quality of life of individuals.

METHODS: The patients in the study are patients who have been diagnosed with osteoporosis and are not taking vitamin D, as well as people with low vitamin D levels and a risk of osteoporosis. 660 people participate in the study. A questionnaire will be completed by the patients to record the quality of life of the individuals. Also, tests will be performed to measure bone density and vitamin D to record the condition of patients.

RESULTS: Efficacy variables will be descriptively analyzed and examined by paired t-test or Wilcoxon signed rank test as appropriate. The time for discharge from treatment will be analyzed using the Kaplan-Meier methodology. The results of the study will be managed electronically using Excel 2013 files for data entry, as well as the IBM SPSS © software version 23.

CONCLUSIONS: Vitamin D is important for the prevention of fractures in people at risk for osteoporosis, as well as for better calcium absorption and reduction of bone loss in people with kidney failure.

Keywords: Osteoporosis, Vitamin D, Calcium, Fractures, Bone Density.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία νόσος από την οποία πάσχουν εκατομμύρια άτομα, σε παγκόσμιο επίπεδο, με υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος. Αποτελεί για τις περισσότερες χώρες την πιο κοινή μεταβολική νόσο των οστών και η διάγνωσή της συνήθως πραγματοποιείται έπειτα των καταγμάτων. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται ως η συστηματική σκελετική νόσος, με ελαττωμένη οστική μάζα και εκφύλιση της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, αυτό έχει ως επακόλουθο την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και τον κίνδυνο στην πρόκληση καταγμάτων (Αγγελοπούλου – Σακαντάμη, 2004). Το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με οστεοπόρωση παρατηρείται συνήθως σε άτομα άνω των 60 ετών, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η νόσος αφορά κυρίως τα άτομα τρίτης ηλικίας (Πουλοπούλου – Έμκε, 1999).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια πάθηση των οστών, σύμφωνα με την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και ποιότητας τους, με αποτέλεσμα αυτά με την πάροδο του χρόνου να γίνονται πιο εύθραυστα και λεπτά (Γάτσος, 2013).

Με την πάροδο του χρόνου μειώνεται η ανθεκτικότητα και η ελαστικότητα των οστών με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος κατάγματος (σπασίματος). Πιο συχνά εμφανίζονται κατάγματα στην σπονδυλική στήλη, στον καρπό και στο ισχίο (Matzkin et.al., 2019). Πολλές φορές παρατηρείται σύγχυση της έννοιας της κορυφαίας οστικής με την ολοκλήρωση της σκελετικής ανάπτυξης ή τη σκελετική ωρίμανση. Όμως, πρόκειται για διαφορετικές λειτουργίες, αφού η σκελετική ανάπτυξη σχετίζεται βασικά με τη λειτουργία των συζευκτικών χόνδρων, ενώ η μέγιστη οστική πυκνότητα εξαρτάται αποκλειστικά από τον οστικό μεταβολισμό (Λυρίτης, 1996).

Οι παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης είναι:

1. Το χαμηλό επίπεδο της οστικής μάζας, ενός ατόμου που αποκτά στην ηλικία των 25 περίπου ετών,
2. Η οστική απώλεια που μπορεί να συμβεί μετά την ηλικία των 45-50 ετών

Το ποσό της οστικής μάζας, που έχει ένα άτομο σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι αποτέλεσμα δύο βασικών και αλληλένδετων λειτουργιών, που πραγματοποιούνται συνεχώς μέσα στα οστά σε όλη τη διάρκεια της ζωής, στα πλαίσια της λεγόμενης οστικής ανακατασκευής (Τσιάλιος, 2012).

Οι κατηγορίες, στις οποίες χωρίζεται η οστεοπόρωση είναι δύο, η γενικευμένη και η τοπική μορφή. Η γενικευμένη κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Στην πρωτοπαθή περιλαμβάνονται η μετεμμηνοπαυσιακή, σε γυναίκες μέχρι την ηλικία των 65 ετών, η γεροντική κάνει την εμφάνισή της και στα δύο φύλα από την ηλικία των 65 ετών. Η δευτεροπαθή οστεοπόρωση εμφανίζεται σε ασθενείς με ορισμένες παθήσεις, όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ο διαβήτης, η δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.ά. Επίσης δευτεροπαθή οστεοπόρωση μπορεί να

παρουσιάζεται σε ασθενείς που παίρνουν για μακρό χρονικό διάστημα ορισμένα φάρμακα, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, η θυρεοειδική ορμόνη σε αυξημένη δόση, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ή η ηπαρίνη (Συμεωνίδης, 1996).

Είναι γνωστό από τα ευρήματα πολλών μελετών ότι πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της οστεοπόρωσης παίζουν καθοριστικό ρόλο. Από τους παράγοντες αυτούς ορισμένοι δεν είναι δυνατόν να τροποποιηθούν, ενώ μερικοί άλλοι μπορεί να τροποποιηθούν γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη της οστεοπόρωσης (Liu et.al., 2019).

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση είναι:

- Πρόωρη εμμηνόπαυση (πριν από την ηλικία των 45 ετών).
- Αμηνόρροια διάρκειας μεγαλύτερης από ένα χρόνο.
- Διατροφή φτωχή σε ασβέστιο ή βιταμίνη D. Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι ουσίες απαραίτητες τόσο για την φυσιολογική ανάπτυξη των οστών όσο και για τη διατήρηση της οστικής μάζας στα φυσιολογικά επίπεδα για την ηλικία και το φύλο κάθε ατόμου. Επομένως, η ημερήσια λήψη με την τροφή ασβεστίου και βιταμίνης D σε ποσότητα μικρότερη από την απαραίτητη ανάλογα με το φύλο και την ηλικία κάθε ατόμου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση.
- Έλλειψη σωματικής άσκησης (Marcus, 1996).
- Χαμηλό σωματικό βάρος.
- Κάπνισμα (Gerdhem & Obrant, 2002).
- Μεγάλη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών (Turner, 2000).
- Λήψη ορισμένων φαρμάκων, όπως είναι π.χ. τα γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόνη) και η θυροξίνη σε δόση μεγαλύτερη από ό,τι χρειάζεται για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού.

Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση είναι:

- Γενετικοί παράγοντες (Ralston, 2002)
- Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης (National Institutes of Health, 2000)
- Ιστορικό κατάγματος
- Γυναικείο φύλο (Μάνιος, 2007)
- Ηλικία άνω των 45 ετών
- Εμμηνόπαυση
- Παθήσεις, όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κα.

Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι σημαντικός για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Επιστημονικές μελέτες έχουν παρουσιάσει, ότι υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D στον

πληθυσμό. Η έλλειψη σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση έχει συνδεθεί με την οστεοπόρωση και αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που έχουν υποστεί κάταγμα έχει χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία είναι πολύ σημαντική για την υγεία των οστών του ανθρώπινου οργανισμού. Ο ρόλος της είναι η απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το έντερο και η εναπόθεσή τους στα οστά (Burt et.al., 2019). Η βιταμίνη D βοηθά στην σωστή λειτουργία του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και στην πρόληψη ποικίλων ασθενειών, χρόνιων και αυτοάνοσων νοσημάτων (Holick, 1994). Πολύ σημαντική ηλικία για την πρόσληψή της είναι η νηπιακή και παιδική, διότι η βιταμίνη βοηθά στην ανάπτυξη του σκελετικού συστήματος ενός παιδιού. Οι βασικότερες μορφές της βιταμίνης D είναι η D2 και η D3, που περιέχονται σε λίγες τροφές μόνο, όπως είναι τα λιπαρά ψάρια, το γάλα, τα αυγά, το συκώτι κ.ά (Prosser et. al., 2004).

Η βιταμίνη D βοηθά στην καταπολέμηση πολλών ασθενειών, όπως:

- Οστεοπόρωση

Η βιταμίνη D αποκαλείται από τους επιστήμονες ως η «βιταμίνη των οστών», γιατί έχει σαν κύριο ρόλο την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο. Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την πρόληψη των καταγμάτων σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για οστεοπόρωση και για την καλύτερη απορρόφηση ασβεστίου, καθώς και μείωση της οστικής απώλειας σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Η βιταμίνη D βοηθά στην πρόληψη του διαβήτη, της παχυσαρκίας, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, κλπ. Η βιταμίνη D ρυθμίζει το επίπεδο των σακχάρων στον οργανισμό, καθώς και των συστατικών, όπως είναι ο φώσφορος και το ασβέστιο (Prosser, et. al., 2004).

1.1 Κύριος στόχος

Στόχος της παρούσας έρευνας είναι να παρατηρηθεί η αλλαγή στην ποιότητα ζωής των ατόμων με οστεοπόρωση μέσω της θεραπείας με βιταμίνη D. Επίσης, να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με οστεοπόρωση μέσω της αξιολόγησης της κλινικής εικόνας του ασθενούς (πόνος στις αρθρώσεις έπειτα από κάταγμα, χαμηλή ΜΟΠ), των δραστηριοτήτων που τους περιορίζουν από τον πόνο των αρθρώσεων τις επιπτώσεις της πάθησης, στην καθημερινότητα των ασθενών τους τελευταίους τρεις μήνες.

1.2 Δευτερεύοντες στόχοι

- Να προσδιοριστεί το ποσοστό των ασθενών με οστεοπόρωση που αξιολογούν την κατάσταση τους ως σημαντικά συμπτωματική κατά την επίσκεψη της μελέτης.
- Να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της αξιολογηθείσας από τους ιατρούς και της αναφερόμενης από τους ασθενείς παρουσίας και βαρύτητας των συμπτωμάτων της οστεοπόρωσης, κατά την επίσκεψη της μελέτης.

- Να παρατηρηθεί η μείωση/περιορισμός των συμπτωμάτων της οστεοπόρωσης μέσω της βιταμίνης D στην καθημερινότητα των ασθενών.
- Να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας, ως προς την παρουσία σημαντικής συμπτωματολογίας της οστεοπόρωσης κατά την επίσκεψη της μελέτης, μεταξύ των ιατρών και των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων και της ποιότητας ζωής βάσει του ερωτηματολογίου Qualeffo-41.
- Να αξιολογηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ή όχι σημαντικών συμπτωμάτων και των κοινωνικοδημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών.
- Να εκτιμηθεί εάν η ταυτοποίηση της παρουσίας σημαντικής συμπτωματολογίας της οστεοπόρωσης μέσω του ερωτηματολογίου και βάσει της κλινικής εκτίμησης των ιατρών κατά την επίσκεψη της μελέτης οδηγεί σε μεταβολή της θεραπευτικής στρατηγικής από τον ιατρό και να αποτυπωθούν οι εν λόγω μεταβολές.
- Να παρατηρηθεί η ασφάλεια της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με οστεοπόρωση, η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου, καθώς και βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ατόμων.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ

2. Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη, που θα πραγματοποιηθεί στην περιοχή της Θεσσαλίας. Η συγκεκριμένη μελέτη, αποσκοπεί στην εκτίμηση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ της αξιολογούμενης από τους ιατρούς, της αναφερόμενης από τους ασθενείς και της εκτιμώμενης μέσω επικυρωμένου ερωτηματολογίου παρουσίας και βαρύτητας συμπτωματολογίας της οστεοπόρωσης, καθώς και την επίδραση αυτών των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ταυτόχρονα, στοχεύει στην αποτύπωση της θεραπευτικής στρατηγικής μέσω της βιταμίνης D, καθώς και των κλινικών και κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών πασχόντων από οστεοπόρωση και που παρακολουθούνται από παθολόγους τομέα της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Η συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη θα ολοκληρωθεί σε μία επίσκεψη, η οποία πραγματοποιείται σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής.

Οι πληροφορίες θα συλλεχθούν αναδρομικά μέσω της ανασκόπησης τον ιατρικού φακέλου της ασθενούς και κατά τη διάρκεια της επίσκεψης της μελέτης μέσω κλινικής εξέτασης και συνέντευξης με την ασθενή, καθώς και μέσω της συμπλήρωσης από την ασθενή του σχετιζόμενου με την ποιότητα ζωής ερωτηματολογίου.

Ο ιατρός, έπειτα από την εξέταση, την αναζήτηση στο ιστορικό της ασθενούς και τη συνέντευξη με την ασθενή, θα εκτιμήσει την παρουσία και βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου συμπληρώνοντας ένα έντυπο που θα διατίθεται σε έγχαρτη μορφή και θα περιλαμβάνει μία ερώτηση κλειστού τύπου (Ναι/Όχι): «Σύμφωνα με την ιατρική σας κρίση, την εξέταση κατά την προφορική συνέντευξη της ασθενούς, η ασθενής έχει συμπτώματα της οστεοπόρωσης κατά την τρέχουσα επίσκεψη;». Στην θετική απάντηση

του ιατρού, θα γίνει αξιολόγηση από τον ίδιο για τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας συμπληρώνοντας μία τετραβάθμια κλίμακα τύπου Likert από "ήπια" έως "πολύ σοβαρά" συμπτώματα. Το εν λόγω έντυπο αξιολόγησης της παρουσίας και βαρύτητας της οστεοπόρωσης από τον ιατρό, θα πρέπει να συμπληρωθεί πριν από τη διενέργεια μέτρησης της οστικής πυκνότητας και τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από την ασθενή, προκειμένου να διασφαλισθεί η αποτύπωση, στο μέγιστο δυνατό βαθμό, της υποκειμενικής εκτίμησης του ιατρού και να αποφευχθεί ο επηρεασμός της απάντησής του.

Ακολούθως της ολοκλήρωσης της κλινικής εξέτασης, της συνέντευξης με την ασθενή, και της εκτίμησης εκ μέρους του ιατρού της παρουσίας και βαρύτητας συμπτωμάτων της οστεοπόρωσης, θα ζητηθεί από τον ασθενή να συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο εκτίμησης παρουσίας και βαρύτητας συμπτωμάτων, το οποίο θα περιλαμβάνει μία ερώτηση κλειστού τύπου (Ναι/Όχι) αναφορικά με την παρουσία συμπτωμάτων κατά την επίσκεψη: «Σύμφωνα με την εκτίμησή σας, έχετε συμπτώματα οστεοπόρωσης σήμερα;». Θα ζητηθεί από τον ασθενή να υποδείξει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, στην ενδεχόμενη θετική απάντηση, συμπληρώνοντας μία τετραβάθμια κλίμακα τύπου Likert κυμαινόμενη από "ήπια" έως "πολύ σοβαρά" συμπτώματα.

Όλες οι απαραίτητες πληροφορίες που αφορούν στους σκοπούς της παρούσας μελέτης θα συλλεχθούν χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό έντυπο αναφορά/καταγραφής περιστατικού.

2.1 Κύριο καταληκτικό σημείο

Ο αριθμός των ασθενών, που σύμφωνα με την εκτίμηση των ιατρών έχει επηρεαστεί στην καθημερινότητά τους και κατ' επέκταση στην ποιότητα ζωής τους από τα μέτρια έως τα πολύ σοβαρά συμπτώματα της οστεοπόρωσης και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, κατά την επίσκεψη.

2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- Ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση των ιατρών έχουν μέτρια έως πολύ σοβαρά συμπτώματα της οστεοπόρωσης κατά την επίσκεψη της μελέτης.
- Ποσοστά ασθενών με και χωρίς συμπτώματα της οστεοπόρωσης κατά την επίσκεψη της μελέτης, βάσει της κλινικής εκτίμησης των ιατρών και της αξιολόγησης των ασθενών αντίστοιχα, συνολικά και ανά βαρύτητα συμπτωματολογίας (ήπια, μέτρια, σοβαρά και πολύ σοβαρά συμπτώματα) και εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ της αξιολογηθείσας από τους ιατρούς και της αναφερόμενης από τους ασθενείς παρουσίας και βαρύτητας των συμπτωμάτων.
- Συσχέτιση των κοινωνικοδημογραφικών (ηλικία κατά την ένταξη στη μελέτη, δείκτης μάζας σώματος, φύλο, τόπος διαμονής, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακή κατάσταση, επαγγελματική κατάσταση) και κλινικών χαρακτηριστικών έναντι αυτών χωρίς σημαντική συμπτωματολογία της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη.
- Ποσοστό ασθενών με σημαντική συμπτωματολογία της οστεοπόρωσης βάσει της κλινικής εκτίμησης των ιατρών κατά την ένταξη στη μελέτη για τους οποίους οι ιατροί

αποφασίζουν αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής με τη βιταμίνη D και περιγραφή των μεταβολών στη θεραπεία.

2.3 Χρονοδιάγραμμα Μελέτης

2.3.1 Προβλεπόμενη διάρκεια και χρονοδιάγραμμα της μελέτης

Η συνολική διάρκεια της μελέτης εκτιμάται να κυμανθεί στους 6 μήνες, από τη συλλογή των δεδομένων του πρώτου συμμετέχοντος (ημερομηνία ένταξης πρώτου ασθενούς στη μελέτη) έως την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων του τελευταίου συμμετέχοντος (ημερομηνία ένταξης τελευταίου ασθενούς στη μελέτη).

Πίνακας	Προβλεπόμενο χρονοδιάγραμμα μελέτης	Προγραμματισμένη ημερομηνία
	Έναρξη συλλογής δεδομένων (ένταξη πρώτου ασθενούς στη μελέτη)	Δεκέμβριος 2020
	Ολοκλήρωση συλλογής δεδομένων (ένταξη τελευταίου ασθενούς στη μελέτη)	Μάιος 2021
	Αναμενόμενη ημερομηνία κλειδώματος βάσης δεδομένων	Αύγουστος 2021
	Αναφορά αποτελεσμάτων μη παρεμβατικής μελέτης	Δεκέμβριος 2021

2.4 Κριτήρια καταλληλότητας για ένταξη στη μελέτη

Οι ασθενείς που θα κριθούν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη πρέπει να πληρούν τα κριτήρια ένταξης και *όχι* τα κριτήρια αποκλεισμού. Τα κριτήρια ένταξης, αποκλεισμού και απόσυρσης για τη συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη παρατίθενται παρακάτω.

2.4.1 Κριτήρια ένταξης

- Ασθενείς γυναικείου φύλου, ηλικίας ≥ 45 ετών.
- Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οστεοπόρωση τους τελευταίους 2 μήνες
- Ασθενείς με τυπικά και / ή άτυπα συμπτώματα της νόσου
- Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα από τη μέτρηση οστικής πυκνότητας
- Ασθενείς που λαμβάνουν βιταμίνη D τον τελευταίο μήνα
- Ασθενείς που είναι σε θέση και επιθυμούν να παράσχουν υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και να τηρήσουν τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου της μελέτης.
- Ασθενείς που είναι σε θέση να διαβάσουν, κατανοήσουν και συμπληρώσουν το ειδικό για τη μελέτη ερωτηματολόγιο.

2.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη νόσο των οστών
- Ασθενείς που λαμβάνουν βιταμίνη D για περισσότερο από δύο μήνες
- Έγκυες ή θηλάζουσες
- Άτομα που συμμετέχουν σε άλλη μελέτη

2.4.3 Κριτήρια απόσυρσης

Οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν το δικαίωμα να διακόψουν τη συμμετοχή τους από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο, χωρίς η εν λόγω απόφαση να επηρεάσει τη μελλοντική τους περίθαλψη και θεραπεία. Η απόσυρση της συγκατάθεσης σημαίνει ότι ο ασθενής δεν επιθυμεί να συνεχίσει να συμμετέχει περαιτέρω στη μελέτη.

Οι λόγοι για τη διακοπή της συμμετοχής του ασθενούς περιλαμβάνουν τους εξής:

- Απόσυρση της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης του ασθενούς.
- Λανθασμένη ένταξη, πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής δεν πληροί των κριτηρίων καταλληλότητας για συμμετοχή στη μελέτη.

Οι λόγοι της διακοπής της συμμετοχής του ασθενούς στη μελέτη θα καταγράφονται στο αρχείο του ασθενούς και οι ασθενείς, που αποχωρούν οικειοθελώς, θα ερωτώνται για τους λόγους της διακοπής.

2.5 Πηγές Δεδομένων

Για διεξαγωγή της μελέτης τα δεδομένα θα συλλεχθούν, από ιατρικό αρχείο των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους, από τους ιατρούς της μελέτης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική και από τους συμμετέχοντες ασθενείς μέσω προφορικής συνέντευξης και συμπλήρωσης ερωτηματολογίου. Δεν θα πραγματοποιηθούν επιπλέον εργαστηριακοί έλεγχοι πέρα από αυτές που προβλέπονται από την καθημερινή κλινική πρακτική. Τα δευτερογενή δεδομένα, θα συλλεχθούν από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών και θα ληφθούν από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών.

Το ερωτηματολόγιο που ακολουθεί είναι μεταφρασμένο στην ελληνική γλώσσα και επικυρωμένο για τη συλλογή πληροφοριών αναφορικά με την αντίληψη των ασθενών για την παρουσία και βαρύτητα των σχετιζόμενων συμπτωμάτων με την οστεοπόρωση, καθώς και την επίδραση της πάθησής τους στη γενική κατάσταση της υγείας τους και στην ποιότητα ζωής. Συγκεκριμένα, η απαιτούμενη αξιολόγηση του Qualeffo-41 θα πραγματοποιηθεί κατά την πρώτη και την τελευταία ημέρα της μελέτης. Κατά την συλλογή των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων θα αξιολογηθεί η βελτίωση των συμπτωμάτων για τον κάθε ασθενή, καθώς και ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασε βελτίωση, ώστε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D.

- Η ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου το Qualeffo-41 για την οστεοπόρωση είναι μια επικυρωμένη, ευαίσθητη κλίμακα αυτοαξιολόγησης που χρησιμοποιείται για την

καταγραφή της κατάστασης υγείας των ατόμων. Οι ασθενείς καλούνται να απαντήσουν σε ερωτήματα που αφορούν τον πόνο, την ανταπόκριση των ασθενών σε καθημερινές δραστηριότητες, την κινητικότητα και την κοινωνική τους ζωή. Γενικότερα παρατίθενται ερωτήσεις που αφορούν τη γενική κατάσταση υγείας του πληθυσμού αξιολογώντας έτσι την ποιότητα ζωής των ατόμων πριν κατά τη διάρκεια αλλά και με το πέρας της μελέτης.

Οι απαντήσεις των εντύπων που θα συμπληρωθούν από τον ιατρό και τον ασθενή και τα συμπληρωμένα έντυπα θα αρχειοθετηθούν στον φάκελο του ασθενούς.

2.5.1 Χορήγηση και συμπλήρωση των ερωτηματολογίου

Το ερωτηματολόγιο θα δοθεί στους ασθενείς έπειτα από την αξιολόγηση της παρουσίας και βαρύτητας συμπτωμάτων από τους ιατρούς και την ενημέρωση των ασθενών από τον ιατρό σχετικά με την κατάσταση της νόσου του και τη θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί έπειτα από την επίσκεψη στη μελέτη. Με αυτό τον τρόπο, θα διασφαλιστεί ο επηρεασμός των απαντήσεων των ασθενών από τον θεράποντα ιατρό. Επίσης, θα παρασχεθούν οδηγίες συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου στους ασθενείς και ένας ήσυχος και άνετος χώρος για τη συμπλήρωσή του. Ο ερωτώμενος θα πρέπει να είναι μόνος κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.

Όταν ο ερωτώμενος συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο, ο ιατρός της μελέτης, θα τα ανασκοπήσει προκειμένου να βεβαιωθεί ότι έχουν απαντηθεί όλες οι ερωτήσεις. Σε περίπτωση αναπάντητων ερωτήσεων, ο ιατρός θα τις υποδείξει στον ερωτώμενο με σκοπό να συμπληρωθούν. Ωστόσο, οι ερωτώμενοι έχουν το δικαίωμα παράλειψης οποιασδήποτε ερώτησης την οποία δεν επιθυμούν να απαντήσουν.

Για την προστασία της εμπιστευτικότητας των δεδομένων των ασθενών δεν θα αναφέρεται το ονοματεπώνυμο ή άλλα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς και η ταυτοποίησή του θα πραγματοποιείται από τον μοναδικό κωδικό αριθμό ταυτοποίησης ασθενούς που του έχει ανατεθεί για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

2.5.2 Χορήγηση βιταμίνης D

Η μελέτη είναι προοπτική μελέτη παρατήρησης, μιας ομάδας ασθενών με οστεοπόρωση που θα ξεκινήσουν την θεραπεία, σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική με δισκία βιταμίνης D 1200IU μια φορά την ημέρα ή αμπούλες 25.000IU μία φορά την εβδομάδα για 3 μήνες. Κατά την παρακολούθηση θα καταγραφούν οι τιμές από την ΜΟΠ, καθώς και των επιπέδων βιταμίνης D των συμμετεχόντων.

2.5.3 Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Πρόκειται για μια μη παρεμβατική μελέτη συγχρονικού σχεδιασμού και δεν εφαρμόζονται διαδικασίες διάγνωσης και κλινικής εξέτασης πέραν αυτών που προβλέπονται από την

καθημερινή κλινική πρακτική. Κατά την ένταξη ενός ασθενή στη μελέτη, ο ιατρός θα πρέπει να ακολουθήσει τις εξής διαδικασίες:

- ✓ Ανασκόπηση τον ιατρικού ιστορικού του ασθενούς, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι πληρούνται τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού.
- ✓ Επεξήγηση του σκοπού της μελέτης στον ασθενή και λήψη υπογεγραμμένης και χρονολογημένης έγγραφης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, αφού παράσχει τον απαιτούμενο χρόνο στον ασθενή, προκειμένου να διαβάσει προσεκτικά και να κατανοήσει το έντυπο πληροφόρησης.
- ✓ Συλλογή των απαιτούμενων για τη μελέτη δεδομένων α) από τα ιατρικά αρχεία του ασθενούς, β) μέσω συνέντευξης με τον ασθενή, γ) μέσω κλινικής εξέτασης, δ) μέσω της αξιολόγησης της παρουσίας και βαρύτητας συμπτωμάτων από τον ιατρό.
- ✓ Για τους ασθενείς που αποσύρονται πρώιμα, θα πρέπει να προσδιοριστεί ο λόγος της απόσυρσης από τη μελέτη.

2.6 Μέγεθος Μελέτης

Στην Ελλάδα, έρευνες έχουν δείξει ότι άτομα άνω των 60 ετών έχουν τη νόσο αυτή, με τις γυναίκες να έχουν ποσοστό 19%, ενώ οι άνδρες 11%. Σύμφωνα με το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, το ποσοστό των 28,4% των Ελληνίδων ηλικίας 50 ετών και άνω παρουσιάζουν οστεοπόρωση, στην παρούσα μελέτη το 19% των ασθενών θα αξιολογηθεί από τους γιατρούς ως έχοντες σημαντική συμπτωματολογία. Κατά συνέπεια, για την εκτίμηση τον παραπάνω ποσοστού με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) ($p=0,19$, $\alpha=0,05$) απαιτείται η αξιολόγηση περίπου 660 ατόμων.

Ο υπολογισμός τον μεγέθους τον δείγματος βασίστηκε στον ακόλουθο τύπο:

$$n \geq \left(\frac{z_{0,05}}{d} \right)^2 * p (1 - p)$$

όπου n είναι το μέγεθος τον δείγματος, $z_{0,05}=1,96$, d είναι η απαιτούμενη ακρίβεια και p είναι το αναμενόμενο ποσοστό ασθενών με σημαντική συμπτωματολογία βάσει της αξιολόγησης των ιατρών.

Παγκοσμίως υποφέρουν από οστεοπόρωση περίπου 200 εκατομμύρια γυναίκες. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, στις Η.Π.Α. το 29% των γυναικών, δηλαδή το 1/3 περίπου και το 18% των ανδρών ηλικίας 45-79 ετών παρουσιάζουν κάποιου βαθμού οστεοπόρωση (Γιαννιού, 2014). Επίσης, η νόσος προκαλεί ένα κάταγμα κάθε 30 δευτερόλεπτα, ενώ όλα τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν 2,7 εκατομμύρια κατάγματα σε ευρωπαίους άνδρες και γυναίκες (Johnell et.al., 2005). Έχει αποδειχθεί ότι ένα κάταγμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ένα νέο κάταγμα. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος κατά 86% για οποιοδήποτε κάταγμα σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί κάταγμα (Kanis et.al., 2004). Ομοίως, οι ασθενείς με ιστορικό σπονδυλικού κατάγματος έχουν 2,3 φορές αυξημένο κίνδυνο μελλοντικού κατάγματος ισχίου και 1,4 φορές αύξηση του κινδύνου κατάγματος του περιφερικού αντιβράχιου (Melton et.al., 1999). Κατά συνέπεια, η ένταξη 660γυναικών στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης ηλικίας μεγαλύτερης

από 40 έτη και το εν λόγω μέγεθος θεωρείται επαρκές για την ανάλυση των καταληκτικών σημείων ενδιαφέροντος της παρούσας μελέτης.

Στον προαναφερόμενο υπολογισμό μεγέθους δείγματος δεν έχει συμπεριληφθεί ποσοστό απόσυρσης από τη μελέτη ή μη αξιολογήσιμων δεδομένων, καθώς λόγω τον συγχρονικού σχεδιασμού της μελέτης και της φύσης τον πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, το εν λόγω ποσοστό αναμένεται να είναι μηδενικό έως πολύ χαμηλό και να μην επηρεάσει την ακρίβεια των εκβάσεων της μελέτης.

2.6.1 Αριθμός ερευνητικών κέντρων και ασθενών

Προγραμματίζεται συνολικά η ένταξη 660 ασθενών από 40 Παθολογικά κέντρα/κλινικές και ιδιωτικά ιατρεία στη Θεσσαλία. Κάθε κέντρο της μελέτης θα εντάξει διαδοχικά τους πρώτους 10-15 ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας για ένταξη στη μελέτη, σύμφωνα με τον συμφωνηθέντα στόχο και έως ότου ολοκληρωθεί η ένταξη τον πληθυσμού-στόχου.

Η επιλογή των υποψήφιων ερευνητών θα πραγματοποιηθεί με τυχαίο τρόπο από κατάλογο νοσοκομειακών και ιδιωτών από όλη τη Θεσσαλία. Οι ερευνητές θα επιλεγθούν μέσω τεκμηριωμένης και δομημένης διαδικασίας αξιολόγησης της δυνατότητας υλοποίησης του έργου, η οποία θα λαμβάνει υπόψη, την επιστημονική κατάρτιση των ιατρών και τη δυνατότητα στρατολόγησης του απαιτούμενου αριθμού ασθενών στη μελέτη, εντός των συμφωνηθέντων χρονοδιαγραμμάτων.

2.7 Μετρήσεις Μελέτης

Κύριες μετρήσεις για την μελέτη αποτελούν οι καταγραφές των επιπέδων βιταμίνης D, καθώς και της ΜΟΠ. Οι εξετάσεις αυτές θα πραγματοποιούνται στην αρχική φάση της μελέτης. Από τις καταγραφές αυτές θα ελέγχεται η εισαγωγή των ατόμων στη μελέτη. Από τη συλλογή των δεδομένων θα γίνει μια προσπάθεια εκτίμησης του επιπολασμού της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και το βαθμό, στον οποίο αυτή μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλους βιολογικούς δείκτες αλλά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

Βιταμίνη D

- Έλλειψη: βιταμίνη D < 20ng/ml
- Ανεπάρκεια: 21 < βιταμίνη D < 29 ng/ml
- Φυσιολογικές τιμές: βιταμίνη D > 30ng/ml

DXA t Score: Η δοκιμασία χρησιμοποιεί απεικονιστικές τεχνικές με σκοπό την εκτίμηση της πυκνότητας των οστών της λεκάνης και της σπονδυλικής στήλης:

- Φυσιολογική πυκνότητα: t score > -1
- Οστεοπενία: -1 < t score < -2,4
- Οστεοπόρωση: t score < -2.5

2.8 Δευτερεύουσες Μετρήσεις

Δευτερεύουσα μέτρηση θα είναι η καταγραφή των συμπτωμάτων πριν την ένταξη των ατόμων στη μελέτη, καθώς και με την λήξη της, με βάση το Qualeffo-41, το οποίο είναι μια επικυρωμένη, ευαίσθητη κλίμακα αυτοαξιολόγησης που χρησιμοποιείται για την καταγραφή της κατάστασης υγείας των ατόμων. Οι ασθενείς καλούνται να απαντήσουν σε ερωτήματα που αφορούν τον πόνο, την ανταπόκριση των ασθενών σε καθημερινές δραστηριότητες, την κινητικότητα και την κοινωνική τους ζωή. Γενικότερα παρατίθενται ερωτήσεις που αφορούν τη γενική κατάσταση υγείας του πληθυσμού αξιολογώντας έτσι την ποιότητα ζωής των ατόμων πριν κατά τη διάρκεια, αλλά και με το πέρας της μελέτης. Συγκεκριμένα, η απαιτούμενη αξιολόγηση του Qualeffo-41 θα πραγματοποιηθεί κατά την πρώτη και την τελευταία ημέρα της μελέτης. Κατά την συλλογή των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων θα αξιολογείται η βελτίωση των συμπτωμάτων για τον κάθε ασθενή καθώς και ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασε βελτίωση, ώστε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3. Ανάλυση δεδομένων

3.1. Γενικές μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης

Η μελέτη δεν αποσκοπεί στην αποδοχή ή μη προκαθορισμένων υποθέσεων και οι στατιστικές αναλύσεις θα έχουν διερευνητικό και περιγραφικό χαρακτήρα. Οι συνεχείς μεταβλητές θα συνοψισθούν με τη χρήση περιγραφικών στατιστικών μέτρων (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος και ακραίες τιμές) και οι κατηγορικές/διακριτές μεταβλητές θα παρουσιαστούν ως πίνακες συχνοτήτων.

Σε περίπτωση που πραγματοποιηθούν διερευνητικές αναλύσεις, οι έλεγχοι που θα χρησιμοποιηθούν θα επιλεγθούν βάσει της φύσης και της κατανομής των μεταβλητών (π.χ. Mann-Whitney U, One-WayANOVA, Kruskal-Wallis). Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών θα εξετασθεί με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov test προκειμένου να προσδιοριστεί η χρήση ή μη παραμετρικών μεθόδων για την ανάλυση των δεδομένων του δείγματος. Η σχέση ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές θα εκτιμηθεί είτε με τον έλεγχο ανεξαρτησίας χ^2 (chi-square test) ή με τον ακριβή έλεγχο του Fisher, όπου απαιτείται.

Η επίδραση επιλεγμένων χαρακτηριστικών των ασθενών σε εκβάσεις ενδιαφέροντος που αποτυπώνονται ως κατηγορικές μεταβλητές θα εξετασθεί με τη χρήση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης. Όλοι οι έλεγχοι θα διενεργηθούν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,05. Οι τιμές p θα παρατίθενται ακόμη και για μη σημαντικά αποτελέσματα, με στρογγυλοποίηση σε τρία (3) δεκαδικά ψηφία, εκτός αν η τιμή p είναι μικρότερη του 0,001, όπου σε αυτή την περίπτωση θα αναφέρεται $p < 0,001$.

Θα καταρτιστεί ένα πλάνο στατιστικής ανάλυσης, το οποίο θα περιλαμβάνει εκτενή και λεπτομερή περιγραφή της στατιστικής μεθοδολογίας που θα εφαρμοστεί για τους σκοπούς των κύριων και δευτερευόντων αναλύσεων. Η στατιστική ανάλυση θα διεξαχθεί με τη χρήση επικυρωμένου στατιστικού πακέτου (π.χ. SPSS).

3.1.2 Ομάδες ανάλυσης

Σύμφωνα με τον μη παρεμβατικό και συγχρονικό σχεδιασμό της μελέτης, όλες οι αναλύσεις θα διεξαχθούν στο σύνολο των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα. Αναφορικά, με τον κύριο στόχο της μελέτης, η ανάλυση θα πραγματοποιηθεί στο σύνολο των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα ως προς την εκτιμώμενη από τον ιατρό παρουσία και βαρύτητα της συμπτωματολογίας της οστεοπόρωσης κατά την επίσκεψη της μελέτης.

Οι ασθενείς που ενδεχομένως ενταχθούν λανθασμένα στη μελέτη, χωρίς να πληρούν οποιοδήποτε από τα κριτήρια καταλληλότητας, θα εξαιρεθούν από όλες τις αναλύσεις και τυχόν αποκλίσεις από το παρόν πρωτόκολλο θα αναφερθούν λεπτομερώς στην αναφορά της μελέτης.

3.1.3 Ανάλυση κύριου στόχου/καταληκτικού σημείου και δευτερευόντων στόχων/καταληκτικών σημείων

Για την εκτίμηση του κύριου καταληκτικού σημείου θα υπολογισθεί το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση των ιατρών, αξιολογούνται ως έχοντες μέτρια έως πολύ σοβαρά συμπτώματα της οστεοπόρωσης κατά την επίσκεψη της μελέτης, καθώς και το αντίστοιχο 95% ΔΕ εκτιμώμενο με τη μέθοδο του Wald.

Στο πλαίσιο της ανάλυσης των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, θα υπολογιστεί το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι αξιολογούν τα συμπτώματα από μέτρια έως πολύ σοβαρά σύμφωνα με την τετραβάθμια κλίμακα τύπου Likert κατά την επίσκεψη της μελέτης, καθώς και το αντίστοιχο 95% ΔΕ εκτιμώμενο με τη μέθοδο του Wald.

Περιγραφικά στατιστικά μέτρα θα παρατεθούν για τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών βάσει της παρουσίας κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων. Ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς, θα εκτιμηθεί μέσω του συντελεστή συσχέτισης Cohen's kappa. Ομοίως, θα αναλυθούν τα δεδομένα αναφορικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπως προκύπτει από την τετραβάθμια κλίμακα τύπου Likert.

Η συσχέτιση της παρουσίας συμπτωματολογίας και της λήψης ή όχι θεραπείας βιταμίνης D, θα εξεταστεί με τον ακριβή έλεγχο του Fisher. Επιπρόσθετα, τα ποσοστά των ασθενών που παρουσιάζουν ή όχι σημαντικά συμπτώματα θα αποτυπωθούν μέσω πινάκων συχνότητας βάσει των επιμέρους θεραπευτικών στρατηγικών. Η συσχέτιση των δύο μεταβλητών θα εξεταστεί μέσω του ελέγχου χ^2 (chi-square test) ή με τον ακριβή έλεγχο του Fisher.

Τα δεδομένα μετά το τέλος της μελέτης θα συγκριθούν με αυτά πριν την διεξαγωγή της, για να αξιολογηθεί έτσι, η επίδραση της θεραπείας με τη χρήση T-test for paired data. Η μέση και τυπική απόκλιση θα χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν συνεχείς μεταβλητές όπως τα δημογραφικά δεδομένα ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά.

Οι κατηγορικές δημογραφικές και βασικές μεταβλητές θα συνοψιστούν, μέσω κατανομών συχνότητας, με τη δοκιμασία κατάταξης σημάτων Wilcoxon, που θα χρησιμοποιηθούν για συνεχή αποτελέσματα. Η στατιστική σπουδαιότητα υποδεικνύεται από μια τιμή $P \leq 0,05$.

Συγκεκριμένα, οι συνολικές βαθμολογίες του ερωτηματολογίου Qualeffo-41, θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία. Οι συγκρίσεις μεταξύ ομάδων για ασθενείς με ή χωρίς κινητικά προβλήματα, με ή χωρίς πόνο, με ή χωρίς προβλήματα στην διεξαγωγή καθημερινών συνηθειών θα διεξαχθούν με τη χρήση του Wilcoxonrank-sum test. Επίσης, ο χρόνος που θα χρειαστεί ο κάθε ασθενής για την ολοκλήρωση της θεραπείας θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier.

3.1.4 Επιπρόσθετες αναλύσεις

Η πιθανή συγχυτική επίδραση των κοινωνικοδημογραφικών, ανθρωπομετρικών και κλινικών χαρακτηριστικών στην παρουσία σημαντικών συμπτωμάτων της οστεοπόρωσης, ενδέχεται να εκτιμηθεί με τη χρήση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης.

3.2 Ποιοτικός Έλεγχος

Θα εφαρμοσθούν μηχανισμοί ποιοτικού ελέγχου για τη διασφάλιση της εγκυρότητας, ακρίβειας και πληρότητας των δεδομένων κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όλες αυτές οι διαδικασίες θα περιγράφονται λεπτομερώς στο ειδικό σχέδιο διαχείρισης δεδομένων και στατιστικής ανάλυσης της μελέτης.

Η διαδικασία διαχείρισης διευκρινιστικών ερωτημάτων για τα δεδομένα που συλλέγονται θα γίνεται σε πραγματικό χρόνο μέσω ενσωματωμένων ελέγχων εγκυρότητας και πληρότητας δεδομένων. Εάν προκύψουν οποιοσδήποτε ανακολουθίες ή ασυμφωνίες μεταξύ των καταγεγραμμένων δεδομένων (εκτός από αυτές που προβλέπονται στους ενσωματωμένους κανόνες εγκυρότητας) η υποβολή, απάντηση και επίλυση των ερωτημάτων θα διενεργείται διαδικτυακά. Ο στατιστικός προγραμματισμός που θα χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων, όπως επίσης, και όλα τα σχετιζόμενα έγγραφα και έντυπα θα αρχειοθετηθούν ηλεκτρονικά.

3.3 Καταγραφή δεδομένων και τήρηση εγγράφων

Ο ιατρός θα πρέπει να φυλάσσει πάντα τα έγγραφα για κάθε ασθενή της μελέτης, τα οποία μπορεί να είναι σημειώσεις σχετικά με το περιστατικό και τις επισκέψεις του (αρχεία νοσοκομείου, ιατρικό ιστορικό, ιατρικά αρχεία κλινικής), που περιλαμβάνουν δημογραφικά στοιχεία και ιατρικές πληροφορίες, καθώς και αποτελέσματα όλων των εξετάσεων. Όλες οι πληροφορίες που έχουν καταχωρηθεί στα έντυπα περιστατικού πρέπει να περιλαμβάνονται στα έγγραφα πηγές στον φάκελο του ασθενούς.

3.4 Περιορισμοί των ερευνητικών μεθόδων

Οι βασικοί προβλεπόμενοι περιορισμοί για την παρούσα μελέτη οφείλονται στον συγχρονικό σχεδιασμό της μελέτης και περιλαμβάνουν κυρίως συστηματικά σφάλματα επιλογής, πληροφορίας, ανάκλησης, ελλειπόντων δεδομένων καθώς και έλλειψη εσωτερικής εγκυρότητας.

Για τον έλεγχο και την ελαχιστοποίηση των συστηματικών σφαλμάτων επιλογής ασθενών, θα ζητηθεί από τους ιατρούς να εντάξουν διαδοχικά, συνεπώς μη επιλεκτικά, τους πρώτους ασθενείς που προσέρχονται στην κλινική/ιατρείο τους και πληρούν τα ειδικά για τη μελέτη κριτήρια καταλληλότητας. Επιπροσθέτως, θα τηρείται στο κέντρο αρχείο όλων των υποψήφιων για συμμετοχή στη μελέτη ασθενών που υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας.

Η πιθανή επίδραση των συγχυτικών παραγόντων στις εκβάσεις της παρούσας μελέτης θα ελεγχθεί στις στατιστικές αναλύσεις με τη χρήση αξιόπιστων πολυμεταβλητών αναλύσεων, εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Όσον αφορά στην εξωτερική εγκυρότητα, τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης σε έναν ευρύτερο πληθυσμό, θα καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια, ώστε ο πληθυσμός της μελέτης να είναι αντιπροσωπευτικός του συνολικού πληθυσμού ασθενών με οστεοπόρωση.

4. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ-ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

4.1 Εμπιστευτικότητα δεδομένων

Ο ερευνητής συμφωνεί να διαχειριστεί τα δεδομένα των ασθενών που θα συλλεχθούν για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης σύμφωνα με τους ισχύοντες νομούς, κανονισμούς και διατάξεις περί προστασίας του ιδιωτικού απορρήτου. Η εμπιστευτικότητα των δεδομένων του ασθενούς θα τηρείται συνεχώς και δεν θα συλλέγεται κανένα έγγραφο, το οποίο θα περιέχει το ονοματεπώνυμο ή άλλες αναγνωριστικές πληροφορίες του ασθενούς.

Με την υπογραφή τον εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, ο ασθενής αποδέχεται ότι έχει ενημερωθεί για τα εξής:

- Ποιο είναι το είδος των προσωπικών πληροφοριών (δεδομένων) που θα συλλεχθούν από τους συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη
- Ποιος θα έχει πρόσβαση στις εν λόγω πληροφορίες και για ποιον λόγο
- Ποιος θα χρησιμοποιήσει ή θα κοινοποιήσει τις εν λόγω πληροφορίες
- Ποια είναι τα δικαιώματα των συμμετεχόντων της έρευνας αναφορικά με την πιθανότητα ανάκλησης της άδειας χρήσης των προσωπικών τους δεδομένων.

Σε περίπτωση ανάκλησης της συγκατάθεσης του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη, η οποία πραγματοποιείται σε μία επίσκεψη, ο ερευνητής δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσει τυχόν πληροφορίες που

συνελέγησαν για τον συγκεκριμένο ασθενή στο πλαίσιο της μελέτης πριν από την ανάκληση.

4.2 Ρυθμιστική και δεοντολογική συμμόρφωση

Η συμμόρφωση με τα πρότυπα των ρυθμιστικών αρχών διασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευεξίας των ασθενών που συμμετέχουν σε Μη Παρεμβατικές Μελέτες (σύμφωνα με τις αρχές που πηγάζουν από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι), καθώς και την αξιοπιστία και υπεύθυνη αναφορά των δεδομένων της μελέτης.

Η μελέτη αυτή έχει σχεδιαστεί, θα πραγματοποιηθεί και θα αναφερθεί σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Ορθή Φαρμακο-επιδημιολογική Πρακτική (GPP) της Διεθνούς Εταιρείας Φαρμακο-επιδημιολογίας, τις Κατευθυντήριες Οδηγίες STROBE και τις δεοντολογικές αρχές που ορίζει η Διακήρυξη του Ελσίνκι.

4.3 Διαδικασίες συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης

Ο ιατρός πρέπει να διατηρεί το πρωτότυπο έντυπο της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης που φέρει την υπογραφή του ασθενούς στον φάκελο της μελέτης (ένα υπογεγραμμένο αντίγραφο δίνεται στον ασθενή).

Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης μπορούν να συμπεριληφθούν στη μελέτη μόνο εφόσον παράσχουν γραπτή (παρουσία μαρτύρων, όπου απαιτείται από τον νόμο ή τους κανονισμούς), συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, ή, εάν δεν είναι σε θέση να το κάνουν, μόνο εφόσον η συγκατάθεση αυτή παρασχεθεί από νόμιμα αναγνωρισμένο εκπρόσωπο τον ασθενούς. Στις περιπτώσεις, όπου η συγκατάθεση παρέχεται από τον εκπρόσωπο του ασθενούς, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τη μελέτη στον βαθμό που του επιτρέπει η αντίληψή του. Εάν ο ασθενής είναι σε θέση να το πράξει, θα πρέπει να δηλώσει τη συναίνεσή του, βάζοντας ο ίδιος υπογραφή και ημερομηνία στο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης ή σε ένα ξεχωριστό έντυπο συναίνεσης. Το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης πρέπει να ληφθεί πριν από τη συλλογή οποιωνδήποτε δεδομένων. Η διαδικασία λήψης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης θα πρέπει να καταγράφεται στο φάκελο τον ασθενούς.

Θα παρέχεται στους θεράποντες ιατρούς ή άλλους εμπλεκόμενους επαγγελματίες υγείας, ως ξεχωριστό έγγραφο, ένα προτεινόμενο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, το οποίο συμφωνεί με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις απαιτήσεις των ρυθμιστικών αρχών, και θεωρείται κατάλληλο γι' αυτή τη μελέτη.

5. Αντιμετώπιση και αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων/ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Δεν απαιτείται η καταχώρηση μεμονωμένων δεδομένων ασφάλειας για τις μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν συλλογή πρωτογενών δεδομένων χωρίς φάρμακο που να έχει προταθεί από τον ερευνητή. Ωστόσο, αν κατά τη διάρκεια της συμμετοχής στη μελέτη ο ασθενής εκδηλώσει ανεπιθύμητο συμβάν που πιθανώς συνδέεται με τη χρήση προϊόντος,

πρέπει να αναφερθεί στις τοπικές αρχές υγείας σύμφωνα με τις εθνικές ρυθμιστικές απαιτήσεις για τις αναφορές ασφάλειας μεμονωμένων περιστατικών και να γνωστοποιηθεί ως αυθόρμητη αναφορά. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εντοπίζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αναφέρονται στις τοπικές αρχές υγείας, σύμφωνα με τις εθνικές ρυθμιστικές απαιτήσεις για την αναφορά ασφάλειας μεμονωμένων περιστατικών ή στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται ως μια νόσος που δεν γίνεται άμεσα αντιληπτή από τον ασθενή, γι' αυτό είναι πολύ βασική η πρόληψη ήδη από την παιδική ηλικία. Η νόσος αυτή είναι πολύ αργή και ασυμπτωματική, ενώ γίνεται πλέον έκδηλη με το πρώτο οστεοπορωτικό κάταγμα. Πρέπει να τονισθεί πως στους ασθενείς δεν δίνεται απαραίτητη πληροφόρηση σε σχέση με το πώς μπορεί να προληφθεί η ασθένεια. Απαραίτητη για την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι η συχνή πρόσληψη της βιταμίνης D. Για επαρκείς ποσότητες βιταμίνης D επιβάλλεται η έκθεση στον ήλιο (Δαρβίρη, 2010). Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την πρόληψη των καταγμάτων σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για οστεοπόρωση, καθώς και για την καλύτερη απορρόφηση ασβεστίου και μείωση της οστικής απώλειας σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (Jozanikohan, et. al., 2010). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τονίζεται πως η έλλειψη της βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει (Szabó, 2011):

- Αυξημένη συχνότητα πτώσεων και συνοδών καταγμάτων, ειδικά στους ηλικιωμένους,
- Παχυσαρκία,
- Μυϊκή αδυναμία κλπ.

Σημαντική ωστόσο είναι η σχέση της βιταμίνης D με την παραθορμόνη του ορού. Πιο αναλυτικά, η αύξηση της μίας ουσίας στον ορό συνοδεύεται με μείωση της άλλης και αντίστροφα. Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες, όπου τονίζεται η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των δύο μορίων, καθώς και ο ρόλος τους στη υγεία των οστών (Catak, 2017). Μετά την ηλικία των 65 ετών, παρατηρείται έλλειψη ασβεστίου, πρωτεΐνης και βιταμίνης D στους ανθρώπους των ηλικιών αυτών. Μια διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D με την κατάλληλη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο πτώσης, εφόσον η ημερήσια δόση βιταμίνης D ξεπερνά τις 700 διεθνείς μονάδες (IU) και του ασβεστίου τα 1000 μιλιγραμμάρια (mgr) την ημέρα (Δαρβίρη, 2010).

Στ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Αγγελοπούλου – Σακαντάμη, Ν. (2004). *Ειδική Αγωγή: αναπτυξιακές διαταραχές & χρόνιες μειονεξίες*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Μακεδονίας.
- Burt, L. A., Billington, E. O., Rose, M. S., Raymond, D. A., Hanley, D. A., & Boyd, S. K. (2019). Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(8), 736–745. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11889>.
- Γάτσος, Γ. (2013). *Οστεοπόρωση και άσκηση στην τρίτη ηλικία*. Πτυχιακή διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Γιαννιού, Ε. (2014). *Πρόγραμμα άσκησης για TaiChi για πρόληψη της οστεοπόρωσης*. Διπλωματική εργασία, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Catak, D. K., Oozdemir, D, Berker. (2017). PTH levels in vitamin D deficiency. *In: ABSTRACTS*, E. (ed.).
- Δαρβίρη, Δ.Χ. (2010). *Προαγωγή Υγείας*, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.
- Gerdhem, P. Obrant, KJ. (2002). Effects of cigarette/smoking on bone mass as assessed by Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound. *Osteoporosis Int.* p.p. 932-936.
- Holick, M.F., McCollum. (1994). Award Lecture: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 60(4), 619-630. 2.
- Holick, M.F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.*, 19(2), 73-78. 3.
- Jozanikohan, Z., Kazemi, Saleh, D.A. (2015). Semi-experimental study to assess whether the current recommended protocol for treating vitamin D deficiency is enough?. *Iran Red Crescent Med J*, 17(7), e22779.
- Johnell O, Kanis J. (2005). Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2005 Mar;16 Suppl 2:S3-7.
- Kanis, J.A., Johnell, O., De Laet, C., Johansson, H., Oden, A., Delmas, P.D., Eisman, J.A., Fujiwara, S., Garnero, P., Kroger, H., McCloskey, E.V., Mellstrom, D., Melton, L.J., Pols, H., Reeve, J., Silman, A., Tenenhouse, A. (2004). A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35(2):375-82.
- Liu, J., Curtis, E. M., Cooper, C., & Harvey, N. C. (2019). State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *Journal of endocrinological investigation*, 42(10), 1149–1164. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01041-6>.
- Λυρίτης, Γ.Π. (1996). *Οστεοπόρωση*. Αθήνα: Εκδόσεις PressLine.

- Μάνιος, Ι. (2007). *Διατροφική αξιολόγηση-Διαιτολογικό και ιατρικό ιστορικό, σωματομετρικοί, κλινικοί και βιοχημικοί δείκτες*. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Matzkin, E. G., DeMaio, M., Charles, J. F., & Franklin, C. C. (2019). Diagnosis and Treatment of Osteoporosis: What Orthopaedic Surgeons Need to Know. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 27(20), e902–e912. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00600>
- Marcus, R. (1996). *Mechanism of exercise effects on bone*. Raisz LG, Rodan GA eds Bilezikian JP. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, p.1135-1146.
- Melton, L.J., Atkinson, E.J., Cooper, C., O'Fallon, W.M., Riggs, B.L. (1999). Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999;10:214-21
- Nagubandi, S. Kumar, R., Londowski, J.M., Corradino, R.A., Tietz, P.S. (1980). Role of vitamin D glucosiduronate in calcium homeostasis. *J Clin Invest*, 66, 1274-1280.
- National Institutes of Health. (2000). *Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy*. S.1.: NIH Consensus Development Conference Statement.
- Πουλοπούλου – Έμκε, Η. (1999). *Έλληνες Ηλικιωμένοι Πολίτες, Παρελθόν, Παρόν & Μέλλον*. Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην.
- Prosser, D.E., Jones, G. (2004). Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.*, 29(12), 664-673.
- Ralston, SH (2002). Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2460-6.
- Szabó, A. (x.x.). Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency», *Orv Hetil.*, 14; 152(33), 1312- 1319.
- Συμεωνίδης, Π. (1996) Ορθοπαιδική: Β' Έκδοση, Θεσσαλονίκη: UniversityStudioPress.
- Τσιάλιος, Π. (2012). *Μέτρηση T2* στα οστά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, για την εκτίμηση της οστεοπόρωσης με Μαγνητικό Συντονισμό*. Μεταπτυχιακή διατριβή, Πανεπιστήμιο Πατρών.
- Turner, RT. (2000). Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* p.p. 1693-1701.



Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής

Qvaleffo-41 (10 December 1997) Users of this questionnaire (and all authorized translations) must adhere to the user agreement. Please use the related Scoring Algorithm.

Α Πόνος

Οι πέντε ερωτήσεις της κατηγορίας αφορούν την κατάσταση της τελευταίας εβδομάδας.

Πόσο συχνά είχατε πόνο στην πλάτη την τελευταία εβδομάδα;	<input type="checkbox"/> Ποτέ <input type="checkbox"/> 1 ημέρα την εβδομάδα ή λιγότερο <input type="checkbox"/> 2-3 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> 4-6 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> καθημερινά
Αν είχατε πόνο στη πλάτη, για πόσο διάστημα πονούσατε κατά τη διάρκεια της ημέρας;	<input type="checkbox"/> Ποτέ <input type="checkbox"/> 1-2 ώρες <input type="checkbox"/> 3-5 ώρες <input type="checkbox"/> 6-10 ώρες <input type="checkbox"/> όλη την ημέρα
Πόσο έντονος ήταν ο χειρότερος πόνος που είχατε στην πλάτη;	<input type="checkbox"/> καθόλου <input type="checkbox"/> πόνος ήπιος <input type="checkbox"/> μέτριος <input type="checkbox"/> σοβαρός <input type="checkbox"/> ανυπόφορος <input type="checkbox"/>
Πώς είναι ο πόνος στην πλάτη σας το υπόλοιπο διάστημα;	<input type="checkbox"/> καθόλου <input type="checkbox"/> πόνος ήπιος <input type="checkbox"/> μέτριος <input type="checkbox"/> σοβαρός <input type="checkbox"/> ανυπόφορος <input type="checkbox"/>

<p>Ο πόνος στην πλάτη διατάραξε τον ύπνο σας την τελευταία εβδομάδα;</p>	<p><input type="checkbox"/> Λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα <input type="checkbox"/> μία φορά την εβδομάδα <input type="checkbox"/> δύο φορές την εβδομάδα <input type="checkbox"/> κάθε δεύτερη νύχτα <input type="checkbox"/> κάθε νύχτα</p>
--	---

QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE • WWW.IOFBONEHEALTH.ORG

B Δραστηριότητες καθημερινότητας

Οι επόμενες 4 ερωτήσεις αφορούν την παρούσα κατάσταση.

<p>Έχετε προβλήματα όταν ντύνεστε;</p>	<p><input type="checkbox"/> καμία δυσκολία <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία <input type="checkbox"/> μπορεί να χρειαστώ βοήθεια <input type="checkbox"/> αδύνατο χωρίς βοήθεια</p>
<p>Έχετε προβλήματα όταν κάνετε μπάνιο ή ντους;</p>	<p><input type="checkbox"/> καμία δυσκολία <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία <input type="checkbox"/> μπορεί να χρειαστώ βοήθεια <input type="checkbox"/> αδύνατο χωρίς βοήθεια</p>
<p>Έχετε προβλήματα όταν πηγαίνετε ή χρησιμοποιείτε την τουαλέτα;</p>	<p><input type="checkbox"/> καμία δυσκολία <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία <input type="checkbox"/> μπορεί να χρειαστώ βοήθεια <input type="checkbox"/> αδύνατο χωρίς βοήθεια</p>
<p>Πόσο καλά κοιμάστε;</p>	<p><input type="checkbox"/> ύπνος αδιατάρακτος <input type="checkbox"/> ξυπνώ κάποιες φορές ξυπνώ συχνά <input type="checkbox"/> κάποιες φορές ξαπλώνω ξύπνιος / ξύπνια για ώρες <input type="checkbox"/> κάποιες φορές δεν κοιμάμαι τις νύχτες</p>

Γ Δουλειές σπιτιού

Οι επόμενες 5 ερωτήσεις αφορούν την παρούσα κατάσταση. Αν κάποιος άλλος κάνει τις δουλειές στο σπίτι σας, παρακαλώ απαντήστε σαν εσείς να είστε υπεύθυνοι / υπεύθυνες για αυτές.

Μπορείτε να κάνετε το καθάρισμα;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να ετοιμάσετε τα γεύματα;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να πλύνετε τα πιάτα;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να κάνετε τα καθημερινά σας ψώνια;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να σηκώσετε ένα βαρύ αντικείμενο 10 κιλών (π.χ. ένα κιβώτιο με 6 μπουκάλια νερού ή ένα παιδί ενός έτους) και να το κουβαλήσετε για τουλάχιστον 10 μέτρα;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>

Δ Κινητικότητα

Οι επόμενες 8 ερωτήσεις αφορούν επίσης την παρούσα κατάσταση.

Μπορείτε να σηκωθείτε από μία καρέκλα;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> μόνο με βοήθεια <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να σκύψετε;	<input type="checkbox"/> εύκολα <input type="checkbox"/> σχετικά εύκολα <input type="checkbox"/> μετρίως πολύ <input type="checkbox"/> λίγο αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να γονατίσετε;	<input type="checkbox"/> εύκολα <input type="checkbox"/> σχετικά εύκολα <input type="checkbox"/> μετρίως πολύ <input type="checkbox"/> λίγο αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να ανεβείτε τις σκάλες ενός ορόφου;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με μικρή <input type="checkbox"/> δυσκολία με <input type="checkbox"/> τουλάχιστον μία στάση <input type="checkbox"/> με μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> αδύνατον <input type="checkbox"/>
Μπορείτε να περπατήσετε 100 μέτρα;	<input type="checkbox"/> γρήγορα χωρίς στάση αργά <input type="checkbox"/> χωρίς στάση αργά με μία <input type="checkbox"/> τουλάχιστον στάση μόνο με <input type="checkbox"/> βοήθεια αδύνατον <input type="checkbox"/>
Πόσο συχνά έχετε βγει έξω από το σπίτι την τελευταία εβδομάδα;	<input type="checkbox"/> καθημερινά <input type="checkbox"/> 5-6 ημέρες/εβδομάδα <input type="checkbox"/> 3-4 ημέρες/εβδομάδα 1-2 <input type="checkbox"/> ημέρες/εβδομάδα λιγότερο από <input type="checkbox"/> μία φορά/εβδομάδα

Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τα μέσα μαζικής μεταφοράς;	<input type="checkbox"/> χωρίς δυσκολία με <input type="checkbox"/> μικρή δυσκολία με <input type="checkbox"/> μέτρια δυσκολία με <input type="checkbox"/> μεγάλη δυσκολία <input type="checkbox"/> μόνο με βοήθεια <input type="checkbox"/>
Έχετε επηρεαστεί από τις αλλαγές που έχει υποστεί το σώμα σας εξαιτίας της οστεοπόρωσης (για παράδειγμα απώλεια ύψους, αύξηση της περιφέρειας της μέσης, σχήμα της πλάτης);	<input type="checkbox"/> καθόλου <input type="checkbox"/> λίγο <input type="checkbox"/> μέτρια <input type="checkbox"/> αρκετά <input type="checkbox"/> πάρα πολύ <input type="checkbox"/>

Ε Διασκέδαση, Κοινωνικές δραστηριότητες

Ασχολείστε με κάποιο άθλημα τώρα;	<input type="checkbox"/> ναι ναι με <input type="checkbox"/> περιορισμούς <input type="checkbox"/> καθόλου
Μπορείτε να κάνετε την κηπουρική σας;	<input type="checkbox"/> ναι ναι με <input type="checkbox"/> περιορισμούς <input type="checkbox"/> καθόλου δεν <input type="checkbox"/> υφίσταται <input type="checkbox"/>
Ασχολείστε με κάποιο χόμπι επί του παρόντος;	<input type="checkbox"/> ναι ναι με <input type="checkbox"/> περιορισμούς <input type="checkbox"/> καθόλου
Μπορείτε να πάτε στον κινηματογράφο, το θέατρο κ.τ.λ.;	<input type="checkbox"/> ναι ναι με περιορισμούς καθόλου δεν <input type="checkbox"/> υπάρχει κινηματογράφος ή θέατρο σε <input type="checkbox"/> λογική απόσταση <input type="checkbox"/>

Πόσο συχνά επισκεφθήκατε φίλους ή συγγενείς τους τελευταίους τρεις μήνες;	<input type="checkbox"/> μία φορά την εβδομάδα ή περισσότερο <input type="checkbox"/> μία ή δύο φορές τον μήνα <input type="checkbox"/> λιγότερο από μία φορά τον μήνα <input type="checkbox"/> ποτέ
Πόσο συχνά συμμετείχατε σε κοινωνικές δραστηριότητες (σύλλογοι, κοινωνικές συναντήσεις, εκκλησιαστικές δραστηριότητες, φιλανθρωπία κ.τ.λ.) τους τελευταίους τρεις μήνες;	<input type="checkbox"/> μία φορά την εβδομάδα ή περισσότερο <input type="checkbox"/> μία ή δύο φορές τον μήνα <input type="checkbox"/> λιγότερο από μία φορά τον μήνα <input type="checkbox"/> ποτέ
Ο πόνος στην πλάτη ή η ανικανότητα επηρεάζουν τις προσωπικές σας στιγμές (συμπεριλαμβανομένης και της σεξουαλικής δραστηριότητας);	<input type="checkbox"/> καθόλου <input type="checkbox"/> λίγο μέτρια <input type="checkbox"/> αρκετά δεν υφίσταται <input type="checkbox"/>

ΣΤ Γενική αντίληψη της υγείας

Για την ηλικία σας, γενικότερα, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:	<input type="checkbox"/> εξαιρετική <input type="checkbox"/> καλή <input type="checkbox"/> ικανοποιητική <input type="checkbox"/> μέτρια <input type="checkbox"/> πτωχή <input type="checkbox"/>
Πως θα βαθμολογούσατε την ποιότητα ζωής σας, συνολικά, κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας;	<input type="checkbox"/> εξαιρετική <input type="checkbox"/> καλή <input type="checkbox"/> ικανοποιητική <input type="checkbox"/> μέτρια <input type="checkbox"/> πτωχή <input type="checkbox"/>

<p>Πως θα βαθμολογούσατε την ποιότητα ζωής σας, συνολικά, σε σύγκριση με 10 χρόνια πριν;</p>	<p><input type="checkbox"/> πολύ καλύτερη τώρα <input type="checkbox"/> ελαφρώς καλύτερη τώρα <input type="checkbox"/> αμετάβλητη ελαφρώς χειρότερη τώρα <input type="checkbox"/> πολύ χειρότερη τώρα <input type="checkbox"/></p>
--	--

Ζ Νοητική λειτουργία

Οι επόμενες 9 ερωτήσεις αφορούν την κατάσταση της περασμένης εβδομάδας.

<p>Έχετε την τάση να νιώθετε κουρασμένος/κουρασμένη;</p>	<p><input type="checkbox"/> το πρωί το απόγευμα <input type="checkbox"/> μόνο το βράδυ <input type="checkbox"/> μετά από έντονη δραστηριότητα <input type="checkbox"/> σχεδόν ποτέ</p>
<p>Αισθάνεστε απογοητευμένος/απογοητευμένη;</p>	<p><input type="checkbox"/> σχεδόν κάθε μέρα <input type="checkbox"/> με 5 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> 1 ή 2 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> μία στις τόσες σχεδόν ποτέ <input type="checkbox"/></p>
<p>Αισθάνεστε μοναξιά;</p>	<p><input type="checkbox"/> σχεδόν κάθε μέρα <input type="checkbox"/> με 5 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> 1 ή 2 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> μία στις τόσες σχεδόν ποτέ <input type="checkbox"/></p>
<p>Αισθάνεστε γεμάτος / γεμάτη ενέργεια;</p>	<p><input type="checkbox"/> σχεδόν κάθε μέρα <input type="checkbox"/> με 5 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> 1 ή 2 ημέρες την εβδομάδα <input type="checkbox"/> μία στις τόσες σχεδόν ποτέ <input type="checkbox"/></p>
<p>Είστε αισιόδοξος / αισιόδοξη για το μέλλον σας;</p>	<p><input type="checkbox"/> ποτέ <input type="checkbox"/> σπάνια <input type="checkbox"/> μερικές φορές <input type="checkbox"/> σχετικά συχνά <input type="checkbox"/> πάντοτε <input type="checkbox"/></p>

<p>Αναστατώνεστε με ασήμαντες αφορμές;</p>	<p><input type="checkbox"/> Ποτέ σπάνια μερικές φορές σχετικά συχνά πάντοτε <input type="checkbox"/></p>
<p>Θεωρείτε ότι κάνετε εύκολα επαφές με άλλους ανθρώπους;</p>	<p><input type="checkbox"/> Ποτέ σπάνια μερικές φορές σχετικά συχνά πάντοτε <input type="checkbox"/></p>
<p>Έχετε καλή διάθεση το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας;</p>	<p><input type="checkbox"/> Ποτέ σπάνια μερικές φορές σχετικά συχνά πάντοτε <input type="checkbox"/></p>
<p>Φοβάστε μήπως γίνετε απόλυτα εξαρτημένος/εξαρτημένη;</p>	<p><input type="checkbox"/> Ποτέ σπάνια μερικές φορές σχετικά συχνά πάντοτε <input type="checkbox"/></p>