

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**Συνύπαρξη οστεοαρθρίτιδας και οστεοπόρωσης
και συσχέτιση με τους προδιαθεσικούς παράγοντες
και τη θεραπεία των δύο νόσων**

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2012

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1	ΣΚΕΠΤΙΚΟ	3
2	ΤΥΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	6
3	ΣΤΟΧΟΙ.....	6
4	ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ.....	6
5	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	7
6	ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ	7
7	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ - ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ	7
8	ΕΝΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	8
	8.1 Κριτήρια επιλογής.....	8
	8.2 Κριτήρια αποκλεισμού.....	8
9	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ	8
	10.1 Ορισμός μεγέθους δείγματος	8
10	ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	8
11	ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	9
12	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	9

1 ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Ι. Η οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι εκφυλιστική νόσος του σκελετού και η συχνότητα της αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Χαρακτηριστικά οκτώ στους δέκα ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών παρουσιάζουν ενδείξεις ΟΑ στις ακτινογραφίες¹. Όπως έχουν δείξει έρευνες στον ελληνικό πληθυσμό η ΟΑ προκαλεί πόνο και δυσκαμψία στις αρθρώσεις περίπου στο 13% του πληθυσμού². Προσβάλλει συχνότερα τα γόνατα (6%), τις αρθρώσεις των άκρων χειρών (2%), τα ισχία (0,9%) αλλά και διάφορες άλλες αρθρώσεις². Οι γυναίκες πάσχουν πιο συχνά από τους άνδρες αλλά υπάρχουν και άλλοι **προδιαθεσικοί παράγοντες** (ή παράγοντες κινδύνου ή risk factors) που μπορεί να προδιαθέσουν στη νόσο, όπως οι επαγγελματικές και αθλητικές καταπονήσεις, τα παλαιά τραύματα των αρθρώσεων και άλλες ασθένειες που προσβάλλουν τις αρθρώσεις (λοιμώξεις, ρευματοπάθειες κ.λ.π.)³. Ειδικότερα στον ελληνικό πληθυσμό έχουν καταγραφεί ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΟΑ γονάτων: η ηλικία ≥ 50 ετών, το γυναικείο φύλο, η παχυσαρκία, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και το κάπνισμα, για την ΟΑ ισχίου: η ηλικία ≥ 50 ετών, το γυναικείο φύλο και η παχυσαρκία, ενώ για την ΟΑ άκρων χειρών: η ηλικία ≥ 50 ετών, το γυναικείο φύλο και η εργασία γραφείου².

Η ΟΑ οφείλεται στην προοδευτική φθορά του αρθρικού χόνδρου, του ιστού δηλαδή που παρεμβάλλεται μεταξύ των οστών και παίζει ρόλο «αμορτισέρ» έτσι ώστε τα συντασσόμενα οστά να διολισθαίνουν ομαλά χωρίς μεγάλες δυνάμεις τριβής. Αυτό οφείλεται στη μοναδική κατασκευή του αρθρικού χόνδρου που του προσδίδει ελαστικές και εκτατικές ιδιότητες. Η κατασκευή αυτή στηρίζεται σε ένα εκτεταμένο δίκτυο κολλαγόνων ινών διατεταγμένο σαν αψίδα, μεταξύ των οποίων βρίσκονται μεγάλα σύμπλοκα μόρια υαλουρονικού οξέος και πρωτεογλυκανών. Όταν με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνεται η σύνθεση των πρωτεογλυκανών ο χόνδρος δεν τρέφεται σωστά, τα κύτταρα (χονδροκύτταρα) δεν μπορούν να παράγουν όλες τις απαραίτητες ουσίες, καταβολικά ένζυμα αναπτύσσουν δράση και τελικά ο χόνδρος φθείρεται και προοδευτικά καταστρέφεται⁴. Η όλη διαδικασία προάγεται με τη διέγερση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα χονδροκύτταρα και τα οστεοκύτταρα, ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης-1, παρότι γενικά η ΟΑ δεν συγκαταλέγεται στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες⁵.

Με βάση τους μηχανισμούς οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της ΟΑ έχουν αναπτυχθεί **θεραπείες** με σκοπό είτε την ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα είτε την τροποποίηση και την καθυστέρηση της εξελικτικής πορείας της νόσου. Διεθνείς θεσμικοί οργανισμοί όπως η EULAR και η OARSI συστήνουν τη χορήγηση συμπτωματικής αλλά και τροποποιητικής θεραπείας. Απλά αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (τοπικά ή/και συστηματικά) και κορτικοστεροειδή (ενδάρθρικά σε περίπτωση υδράρθρου) συστήνονται στη διάρκεια εξάρσεων της νόσου⁷⁻¹⁰, αν και η ασφάλεια των αντιφλεγμονωδών και των κορτικοστεροειδών στον αρθρικό χόνδρο είναι αμφιλεγόμενη^{11,12}. Συστήνεται επίσης η μακροχρόνια χορήγηση φαρμάκων με ενδείξεις βραδείας συμπτωματικής δράσης (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs) αλλά και τροποποιητικής της νόσου δράσης (DMOADs – disease modifying osteoarthritis drugs) και κυρίως η γλυκοζαμίνη, η θειική χονδροϊτίνη, η διασερεΐνη και το υαλουρονικό οξύ (ενδάρθρικά)⁷⁻¹⁰.

II. Η οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση (ΟΠ) είναι μία προοδευτική, συστηματική σκελετική νόσος, που χαρακτηρίζεται από εξασθένηση των οστών η οποία οδηγεί σταδιακά στην αύξηση του κινδύνου κατάγματος των οστών. Σύμφωνα με τα κριτήρια του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) θεωρείται ότι πάσχουν από οστεοπόρωση οι γυναίκες και οι άνδρες άνω των 50 ετών με χαμηλή οστική μάζα και συγκεκριμένα με T-score $\leq -2,5$ και από οστεοπενία όσοι έχουν T-score ≤ -1 έως $> -2,5$. Ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα ανεβάζουν τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης στο 28,4% των γυναικών ≥ 50 ετών και της οστεοπενίας στο 42,5%¹¹.

Η ΟΠ οφείλεται στον αυξημένο ρυθμό της οστικής ανακατασκευής (bone turnover) και για πολλά χρόνια παραμένει ασυμπτωματική νόσος. Στην περίοδο αυτή επέρχεται η μείωση της οστικής μάζας, η καταστροφή της μακρο- και μικρο-αρχιτεκτονικής του οστού και τελικά η μείωση της οστικής αντοχής με μόνο πιθανό σύμπτωμα την ελαφρά ραχιαλγία. Στην τελική φάση της ΟΠ προκαλούνται κατάγματα χαμηλής βίας (μετά από άσκηση μικρής ή μέτριας δύναμης) κυρίως στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και τον καρπό. Η συχνότητα των οστεοπορωτικών καταγμάτων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες. Έχει υπολογισθεί ότι στη λευκή φυλή μία στις δύο γυναίκες και ένας στους πέντε άνδρες άνω των 50 ετών θα υποστούν τουλάχιστον ένα οστεοπορωτικό κάταγμα στην υπόλοιπη ζωή τους¹². Οι επιπτώσεις των οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντικές και περιλαμβάνουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, οξύ ή/και χρόνιο πόνο, μακροχρόνια σωματική ανικανότητα, συναισθηματικές διαταραχές, οικονομική επιβάρυνση κ.λ.π.¹³.

Οι **προδιαθεσικοί παράγοντες** της ΟΠ είναι κληρονομικοί ή/και περιβαλλοντικοί, των οποίων η ύπαρξη εμποδίζει την απόκτηση ή/και επιταχύνει την απώλεια της οστικής μάζας. Αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση, ενώ η αναγνώριση και η τροποποίηση όσων από αυτούς έχουν σχέση με τον τρόπο ζωής μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και τη θεραπεία της ΟΠ. Ως κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την απόκτηση χαμηλής οστικής μάζας θεωρούνται: *η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η λευκή φυλή, το οικογενειακό ιστορικό, η πρώιμη εμμηνόπαυση, η καθυστερημένη εμμηναρχή, το χαμηλό σωματικό βάρος, η έλλειψη άσκησης, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου με την τροφή, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, καφέ ή τσάι κ.λ.π.*¹⁴. Αντίστοιχα ως παράγοντες κινδύνου (ανεξάρτητοι) για την πρόκληση οστεοπορωτικών καταγμάτων έχουν καταδειχθεί: *η προχωρημένη ηλικία, το ατομικό ιστορικό κατάγματος, το κληρονομικό ιστορικό οστεοπόρωσης και η χαμηλή οστική μάζα*¹⁵.

Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (NOF) θεραπεία για την ΟΠ πρέπει να χορηγείται σε όλους όσοι παρουσιάζουν T-score $\leq -2,5$ στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο (total ή neck) αλλά και στις περιπτώσεις οστεοπενίας (T-score ≤ -1 έως $> -2,5$) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες ≥ 50 ετών, οι οποίοι παρουσιάζουν έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες: *ιστορικό προηγούμενου οστεοπορωτικού κατάγματος, δευτεροπαθές αίτιο οστεοπόρωσης, 10ετή κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος (Frax) $> 20\%$ ή κατάγματος του ισχίου (Frax) $> 3\%$* ¹⁶.

Η **θεραπεία** της ΟΠ περιλαμβάνει φάρμακα και άλλα υποστηρικτικά μέτρα στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Τα φάρμακα που συνήθως χορηγούνται είναι το ασβέστιο και η βιταμίνη D, τα οιστρογόνα και τα αντιοιστρογόνα (SERMs), η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά, το στρόντιο, η παραθορμόνη και το Denosumab.

Τα διφωσφονικά είναι τα συνηθέστερα συνταγογραφούμενα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα τα οποία δρουν μειώνοντας τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Μεταξύ αυτών η αλενδρονάτη είναι το παλαιότερο και μαζί με τη ριζεδρονάτη θεωρούνται από τα ισχυρότερα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα¹⁷.

III. Συνύπαρξη οστεοπόρωσης και οστεοαρθρίτιδας

Τόσο η ΟΠ όσο και η ΟΑ είναι, όπως αναφέρθηκε, νόσοι των οποίων η επίπτωση και ο επιπολασμός αυξάνονται με την ηλικία. Σε γενικές γραμμές η ΟΠ θεωρείται νόσος του οστού ενώ η ΟΑ του αρθρικού χόνδρου. Η κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι δεν συνυπάρχουν συχνά στο ίδιο άτομο. Αλλά η ακριβής σχέση τους δεν έχει εντελώς διευκρινισθεί παρότι έχουν περάσει 40 χρόνια από τις πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές για την ύπαρξη αντίστροφης σχέσης μεταξύ των δύο νόσων¹⁸.

Τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναδεικνύουν χαμηλότερη επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με ΟΑ και συσχετίζουν την ΟΑ με μεγαλύτερη οστική πυκνότητα (BMD) δηλαδή με λιγότερη ΟΠ. Η ερμηνεία όμως των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ετερογένεια που χαρακτηρίζει την ΟΑ (είναι πιθανά διαφορετική η σχέση που χαρακτηρίζει την ΟΠ με την ΟΑ όταν η ΟΑ εκτιμάται σε διαφορετικές αρθρώσεις). Από την άλλη πλευρά μπορεί να αναδεικνύεται διαφορετική σχέση ανάλογα με το εάν η BMD προσδιορίζεται κοντά στις αρθρώσεις που πάσχουν από ΟΑ ή σε άλλες απομακρυσμένες θέσεις¹⁹.

Η ύπαρξη κοινών παθογενετικών μηχανισμών στην ανάπτυξη της ΟΑ και της ΟΠ θέτουν εξάλλου σε αμφισβήτηση την αντίστροφη σχέση των δύο νόσων. Πέραν της ύπαρξης κοινών προδιαθεσικών παραγόντων, οι οποίοι ήδη έχουν αναφερθεί, υπάρχουν και κοινές γενετικές προδιαθέσεις. Για παράδειγμα ο πολυμορφισμός των γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της βιταμίνης D αλλά και μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I έχουν αναφερθεί ως γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες τόσο για την ΟΠ²⁰ όσο και για την ΟΑ²¹.

Γενικά όμως τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της αντίστροφης σχέσης μεταξύ ΟΠ και ΟΑ²²⁻²⁴ αν και δεν λείπουν αντίθετα ευρήματα (κυρίως για την ΟΑ στα άκρα χέρια)²⁵. Σε μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη των καταγμάτων του ισχίου στις Μεσογειακές χώρες (MEDOS study) η πιθανότητα ανάπτυξης κατάγματος του ισχίου ήταν αρνητική στους ασθενείς με ΟΑ (RR: 0,68 στις γυναίκες και 0,48 στους άνδρες)²⁶. Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη πάντως αναφέρθηκε ότι άτομα με ΟΑ παρά την αυξημένη BMD δεν προστατεύονταν από οστεοπορωτικά κατάγματα (κυρίως μη σπονδυλικά), πιθανά λόγω της αυξημένης αστάθειας και της τάσης για πτώσεις που παρουσίαζαν τα άτομα με προχωρημένη ΟΑ²⁷.

Τέλος η χορηγούμενη θεραπεία για την ΟΠ ή την ΟΑ μπορεί πιθανά να επηρεάσει την εξέλιξη της άλλης νόσου. Υπάρχουν αναφορές για προστατευτική δράση της καλσιτονίνης και των διφωσφονικών στην ΟΑ^{28,29} και αντίθετα αναφορές για προστατευτική δράση της συχνής χορήγησης ΜΣΑΦ στην ΟΠ³⁰.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας συνύπαρξης της ΟΑ και της ΟΠ στο γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα καθώς και η συσχέτιση της με προδιαθεσικούς παράγοντες ή με λαμβανόμενα φάρμακα για την ΟΑ ή την ΟΠ.

2 ΤΥΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Επιδημιολογική έρευνα καταγραφής δεδομένων σε ερωτηματολόγιο (CRF) το οποίο θα συμπληρώνει ο θεράπων ιατρός.

3 ΣΤΟΧΟΙ

Η καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων ασθενών με ΟΑ ή ΟΠ ως προς την συνύπαρξη των δύο νόσων καθώς και των προδιαθεσικών παραγόντων και των λαμβανομένων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΟΑ ή της ΟΠ.

4 ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Το ερωτηματολόγιο θα καταγράψει:

α. Δημογραφικά στοιχεία:

- Φύλο
- Ηλικία
- Επάγγελμα
- Διάρκεια συμπτωματικής ΟΑ ή διαγνωσμένης ΟΠ
- Βάρος / Ύψος

β. Στοιχεία ιστορικού-παρούσας κατάστασης:

I. Παρουσία ΟΑ (συμπτωματική)

- Προσβεβλημένες αρθρώσεις στην ΟΑ (γόνατο, άκρα χέρια, ισχίο, ΟΜΣΣ)
- Παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων της ΟΑ
- Θεραπείες (προηγούμενες και παρούσες) της ΟΑ τόσο συμπτωματικές (αναλγητικά, ΜΣΑΦ συστηματικά και τοπικά, ενδοαρθρικά κορτικοστεροειδή με τη συχνότητα και τη διάρκεια λήψης των φαρμάκων), όσο και SYSADOA (γλυκοζαμίνη ή/και χονδροϊτίνη, διασερεΐνη, ενδοαρθρικά σκευάσματα υαλουρονικού με τη σειρά και τη διάρκεια λήψης των φαρμάκων).
- Παραμονή και συμμόρφωση στις προηγούμενες θεραπείες της ΟΑ

II. Παρουσία ΟΠ (οστεοπόρωση ή οστεοπενία)

- T-score καθώς και περιοχές μέτρησης της BMD
- Παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων
- Θεραπείες (προηγούμενες και παρούσες) της ΟΠ (ασβέστιο και βιταμίνη D, οιστρογόνα, SERMs, καλσιτονίνη, διφωσφονικά, στρόντιο, παραθορμόνη, Denosumab) με τη σειρά λήψης των φαρμάκων και τη διάρκεια και συχνότητα λήψης κάθε σκευάματος

- Παραμονή και συμμόρφωση στις προηγούμενες θεραπείες της ΟΠ

III. Συνύπαρξη άλλων νοσημάτων και θεραπείες

5 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Επιδημιολογική έρευνα καταγραφής δεδομένων σε γενικό πληθυσμό. Γυναίκες ≥ 50 ετών με ΟΑ ή ΟΠ οι οποίες παρακολουθούνται από ορθοπαιδικούς, ρευματολόγους, παθολόγους ή γενικούς ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας (δημόσιας ή ιδιωτικής) θα περιληφθούν στη μελέτη μέσω ερωτηματολογίου (CRF) το οποίο θα συμπληρώνει άπαξ ο θεράπων ιατρός-ερευνητής.

Οι ασθενείς θα πρέπει εφόσον πάσχουν από ΟΑ να διαθέτουν τουλάχιστον μία μέτρηση οστικής πυκνότητας (BMD) ενώ σε όσους πάσχουν από οστεοπόρωση ή οστεοπενία θα καταγραφεί η πιθανή παρουσία (τώρα ή στο παρελθόν) συμπτωματικής ΟΑ σε μία τουλάχιστον άρθρωση (γόνατο, ισχίο, άκρα χέρια, ΟΜΣΣ).

6 ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Η επιλογή των ασθενών θα ακολουθεί συγκεκριμένη περιοδικότητα, όπως για παράδειγμα κάθε δεύτερη ή τρίτη ασθενής που προσέρχεται στο ιατρείο με συμπτωματική ΟΑ ή διαγνωσμένη ΟΠ.
- Η καταγραφή του ερευνητικού φύλλου (CRF) θα γίνεται μία μοναδική φορά σε κάθε ασθενή.
- Συνολική διάρκεια στρατολόγησης ασθενών 8 μήνες (Απρίλιος 2012 μέχρι Νοέμβριος 2012).

7 ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ - ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

I. Εκατόν πενήντα (150) ιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (δημόσιας και ιδιωτικής) από όλη την Ελλάδα θα καταγράψουν τα δεδομένα 4.500 ασθενών. Κάθε ιατρός-ερευνητής θα περιλάβει τα δεδομένα 30 ασθενών γυναικών ≥ 50 ετών.

II. Η ανάλυση του πρωτοκόλλου, η εξοικείωση των ερευνητών με τα ερευνητικά εργαλεία και η ανάλυση των αποτελεσμάτων θα γίνει σε 4 επιστημονικές συναντήσεις (investigator doctors meetings), δύο στη Β. Ελλάδα και δύο στην Αθήνα, στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.

III. Η παρακολούθηση και η υποστήριξη των ερευνητών (follow up) θα γίνει τηλεφωνικά 4 φορές (ανά 2μην) από εντεταλμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό της ΕΠΕΜΥ.

8 ΕΝΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

8.1 Κριτήρια επιλογής

Για να μπορεί κάποιος ασθενής να συμμετάσχει στη μελέτη θα πρέπει να πληροί τα παρακάτω κριτήρια:

1. Να υπογράψει εγκεκριμένο έντυπο συγκατάθεσης πριν την ένταξη του στη μελέτη
2. Να είναι γυναίκα ηλικίας ≥ 50 ετών και:
 - ✓ είτε να πάσχει από συμπτωματική ΟΑ (γόνατος, άκρων χειρών, ισχίου ή ΟΜΣΣ) τώρα ή στο παρελθόν και να διαθέτει έστω μία μέτρηση οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ ή ισχίου).
 - ✓ είτε να πάσχει από ΟΠ (οστεοπόρωση ή οστεοπενία) όπως φαίνεται σε BMD (ΟΜΣΣ ή ισχίου).

8.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Δεν υπάρχουν κριτήρια αποκλεισμού.

9 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Η στατιστική μεθοδολογία που θα εφαρμοστεί θα είναι αμιγώς περιγραφικού χαρακτήρα. Στην παρούσα μελέτη, η στατιστική ανάλυση θα στηριχθεί κυρίως στα δεδομένα των ερωτηματολογίων της μελέτης. Η στατιστική μεθοδολογία που θα εφαρμοστεί θα είναι περιγραφικού χαρακτήρα και θα χρησιμοποιηθούν επιδημιολογικές μέθοδοι ανάλυσης.

9.1 Ορισμός μεγέθους δείγματος

Πρόκειται για μια επιδημιολογική μελέτη και ως εκ τούτου το μέγεθος του δείγματος δεν είναι απαραίτητο να προσδιορισθεί με τη χρήση εξειδικευμένης στατιστικής μεθοδολογίας. Αναμένεται ότι ο πληθυσμός των 4.500 ασθενών θα είναι επαρκής για την εξαγωγή ασφαλών δεδομένων.

10 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αξιολόγηση	Στρατολόγηση	Συμπλήρωση CRF
Ενημέρωση-πρόσκληση	X	
Έντυπο συγκατάθεσης		X
Δημογραφικά		X
Στοιχεία ιστορικού- παρούσας κατάστασης		X

11 ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά 202.000 € (+ ΦΠΑ 23%: 46.460 €)

Ενέργειες	Κόστος	ΦΠΑ
Αμοιβή επιστημονικού φορέα (ΕΠΕΜΥ) -Γενική επιστημονική εποπτεία <i>Διαμόρφωση πρωτοκόλλου</i> <i>Διαμόρφωση CRF και άλλων εντύπων</i> -Οργάνωση και εκπαίδευση ερευνητών <i>4 doctors meetings</i> <i>4 follow up (υποστήριξη και παρακολούθηση ερευνητών)</i> -Συλλογή και επεξεργασία δεδομένων -Αναγραφή και προώθηση επιστημονικών ανακοινώσεων -Λειτουργικά έξοδα (γραμματεία – επικοινωνίες κ.λ.π.)	17.000 €	3.910 €
Αμοιβή κύριου ερευνητή	5.000 €	1.150 €
ΣΥΝΟΛΟ	22.000 €	5.060 €

Αμοιβή ερευνητών (150 ερευνητές x 1.200 €) <u>Ανά ερευνητή:</u> απόδειξη 1.200 € (30 CRFs X 40 €) (ΦΜΥ 20%= 240 €, Καθαρό ποσό: 960 €) Πλέον ΦΠΑ 23%=276 € (συνολικό ποσό: 1.476 €)	180.000 €	41.400 €
---	------------------	-----------------

12 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al.** Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
2. **Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al.** Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol* 2006;33:2507-13.
3. **Felson DT, Zhang Y.** An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-55.
4. **Golding MB.** The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1916-26.

5. **Martell-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP.** Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci* 1999;40:1-11.
6. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J.** DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:242-8.
7. **Jordan KM, Arden NK, Doherty M,** et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
8. **Zhang W, Doherty M, Arden N,** et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.
9. **Zhang W, Doherty M, Leeb BF,** et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377-88.
10. **Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G,** et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
11. **Andrianakos A, Trontzas P.** The prevalence of osteoporosis in Greece. The ESORDIC study. [Abstract] *Scand J Rheumatol* 2000;29(Suppl 114):P109.
12. **National Osteoporosis Foundation.**
<http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm>
13. **Riggs BL, Melton LJ.** The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17(Suppl 5):505S-511S.
14. **Brown JP, Josse RG.** 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1-34.
15. **Kanis JA.** Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929-36.
16. **Dawson-Hughes B,** et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008;19:449-58.
17. **Favus MJ.** Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;363:2027-35.
18. **Foss MV, Byers PD.** Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis* 1972;31:259-64.
19. **Sambrook P, Naganathan V.** What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Bailliers Clin Rheumatol* 1997;11:695-710.
20. **Khury M.** Genetic and epidemiological approaches to the search for gene-environment interaction: The case of osteoporosis (editorial). *Am J Epidemiol* 1998;147:1-2.
21. **Spector T, Cicuttini F.** Osteoarthritis and related disorders. The genetics of osteoarthritis. In: KlippelJ, Dieppe P, eds: *Rheumatology 2nd ed.* Mosby 1998;8:7.1-4.
22. **Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y,** et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1671-80.
23. **Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD.** The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chinford study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:158-62.

24. **Nevitt MC, Lane NE, Scott JC**, et al: Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 1995;38:907-16.
25. **Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW**, et al. Appendicular bone mass and osteoarthritis of the hands in women: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1994;21:1532-6.
26. **Dequeker J, Johnell O**. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the MEDOS study experience 1993;*Bone* 14 (suppl 1): S51-S56.
27. **Jones G, Nguyen T, Sambrook PN**, et al. A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J Rheumatol* 1995;22:932-6.
28. **Manicourt D, Altman R, Williams J**, et al: Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999;42:1159-67.
29. **Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC**, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R625-33.
30. **Morton D, Barrett-Connor E, Schneider D**. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bone mineral density in older women: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1924-31.