

## Επίπτωση και επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, βάσει των αναθεωρημένων κριτηρίων του 1987 του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας: μία συστηματική ανασκόπηση

Θ. ΜΑΡΚΑΤΣΕΛΗ<sup>1</sup>  
Π.Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ<sup>1</sup>  
Ι. ΑΛΑΜΑΝΟΣ<sup>2</sup>  
Α.Α. ΔΡΟΣΟΣ<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης: Οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί και αφορούν στην επιδημιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) παρουσιάζουν μεθοδολογικές διαφορές. Οι διαφορές αυτές έγκεινται στις μεθόδους αναγνώρισης και καταγραφής των περιστατικών (case identification και case recording), καθώς και στον υπολογισμό των δεικτών της επίπτωσης και του επιπολασμού. Επιχειρήσαμε μία συστηματική ανασκόπηση των μελετών επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ, όπως αυτή διαγιγνώσκεται και ταξινομείται βάσει των αναθεωρημένων εν έτη 1987 κριτηρίων του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας (ACR), με σκοπό να συγκρίνουμε τις μεθοδολογίες τους και να συνοψίσουμε τα αποτελέσματά τους, καθώς επίσης και για να ερευνήσουμε πιθανές γεωγραφικές διακυμάνσεις και μεταβολές κατά την πάροδο του χρόνου (changes over time) στη συχνότητα της νόσου.

Υλικό και μέθοδοι: Ξεκινήσαμε μία αναζήτηση μελετών στο Medline, δημοσιευμένων κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 1988 έως Δεκεμβρίου 2005. Όσες μελέτες αναφέρονταν στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΡΑ σε γενικό ενήλικο πληθυσμό (16-20 ετών και άνω), βάσει των κριτηρίων του ACR του 1987, θεωρήθηκαν κατάλληλες για συμμετοχή στην έρευνά μας. Από κάθε μελέτη που συμπεριελήφθηκε τελικά, απομονώσαμε τη χώρα, το έτος δημοσίευσης, τον τύπο της μελέτης (αναδρομική, προοπτική, ή συγχρονική) και τους δείκτες της επίπτωσης ή του επιπολασμού. Οι γεωγραφικές περιοχές των μελετών ομαδοποιήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες: (α) χώρες Βόρειας Αμερικής, (β) χώρες Βόρειας Ευρώπης, (γ) χώρες Νότιας Ευρώπης, και (δ) αναπτυσσόμενες χώρες. Εξετάσαμε τις γεωγραφικές διαφορές στα ποσοστά της επίπτωσης και του επιπολασμού χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία κατά Mann-Whitney και τη δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis.

<sup>1</sup> Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας και

<sup>2</sup> Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**Αποτελέσματα:** Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι συνολικά 28 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση. Οι εννέα (9) ήταν μελέτες επίπτωσης, οι δεκαεπτά (17) ήταν μελέτες επιπολασμού, ενώ δύο (2) μελέτες εστίαζαν στα ποσοστά τόσο της επίπτωσης όσο και του επιπολασμού. Μελέτες επίπτωσης από τις αναπτυσσόμενες χώρες δεν ήταν διαθέσιμες. Υπάρχει μία σημαντική διαφορά στον εκτιμώμενο επιπολασμό μεταξύ των βορείων Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών χωρών και των αναπτυσσόμενων χωρών. Οι νότιες ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζουν χαμηλότερη διάμεση τιμή των δεικτών επίπτωσης (lower median of incident rates) σε σύγκριση με τις βόρειες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες. Όσον αφορά στη διαχρονική τάση της συχνότητας της ΡΑ, μόνο τρεις μελέτες επίπτωσης παρείχαν διαχρονικά στοιχεία για την ίδια περιοχή μελέτης, βασισμένες στα κριτήρια του ACR και χρησιμοποιώντας τις ίδιες μεθόδους καταγραφής περιστατικών. Δύο από τις μελέτες αυτές καταδεικνύουν μία μειούμενη επίπτωση της ΡΑ στη Φινλανδία και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

**Συμπεράσματα:** Η συχνότητα της ΡΑ πιθανώς παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών και περιοχών του κόσμου. Πτωτική τάση έχει παρατηρηθεί σε χώρες με υψηλά ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ. Εντούτοις, ο σχετικά μικρός αριθμός μελετών από τις περισσότερες περιοχές του κόσμου και η έλλειψη μελετών επίπτωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες θέτουν ορισμένους περιορισμούς στην κατανόηση της συνολικής εικόνας της επιδημιολογίας της ΡΑ παγκοσμίως.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(2):138-150

**Όροι ευρετηρίου:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, επίπτωση, επιπολασμός, κριτήρια ACR 1987, γεωγραφικές διακυμάνσεις.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη μελέτη αυτή παρουσιάζουμε μία συστη-

ματική ανασκόπηση των μελετών επίπτωσης και επιπολασμού της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), βασισμένη μόνο στα κριτήρια του ACR, με σκοπό να εκτιμήσουμε τις μεθοδολογίες τους και να συνοψίσουμε τα αποτελέσματά τους, καθώς επίσης και για να ερευνήσουμε πιθανές γεωγραφικές διακυμάνσεις και αλλαγές κατά την πάροδο του χρόνου (changes over time) στη συχνότητα της νόσου.

Αρκετές μελέτες επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ έχουν αναφερθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, που υποδεικνύουν μία σημαντική/αξιόλογη μεταβλητότητα στη συχνότητα της νόσου μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Ορισμένες εθνικές και φυλετικές ομάδες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.<sup>1,2</sup> Ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να είναι χαμηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μελέτες από νότιες Ευρωπαϊκές χώρες υποδεικνύουν επίσης μία σχετικά χαμηλότερη συχνότητα της ΡΑ εν συγκρίσει με εκείνη στις βόρειες Ευρωπαϊκές και στις βόρειες Αμερικανικές χώρες.<sup>3</sup> Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν μία πτωτική τάση στη συχνότητα της νόσου, αν και αυτό είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί.<sup>4</sup> Εντούτοις, οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν στην περιγραφική επιδημιολογία της ΡΑ παρουσιάζουν μεθοδολογικές διαφορές. Επιπρόσθετα, τα αναθεωρημένα εν έτη 1987 κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου της Ρευματολογίας (ACR) αποτελούν τα σύγχρονα αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της ΡΑ.<sup>5</sup> Τα κριτήρια αυτά αντικατέστησαν τα προηγούμενως ισχύοντα κριτήρια (κριτήρια ταξινόμησης της Νέας Υόρκης του 1958), τα οποία όριζαν τη ΡΑ ως σαφή, πιθανή και δυνατή νόσο.<sup>6</sup>

Οι μεθοδολογικές αυτές παράμετροι μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των μελετών που συγκρίνουν τη συχνότητα της νόσου μεταξύ διαφορετικών χωρών και περιοχών, ή αυτών που ερευνούν τις διαχρονικές τάσεις της νόσου. Συνεπώς, είναι σημαντικό να συγκρίνουμε τις πληροφορίες των μελετών χρησιμοποιώντας παρόμοιες μεθόδους και κυρίως βασιζόμενοι στα

ίδια κριτήρια ταυτοποίησης των περιστατικών, με σκοπό να δημιουργήσουμε μία έγκυρη εικόνα της επιδημιολογίας της ΡΑ παγκοσμίως.

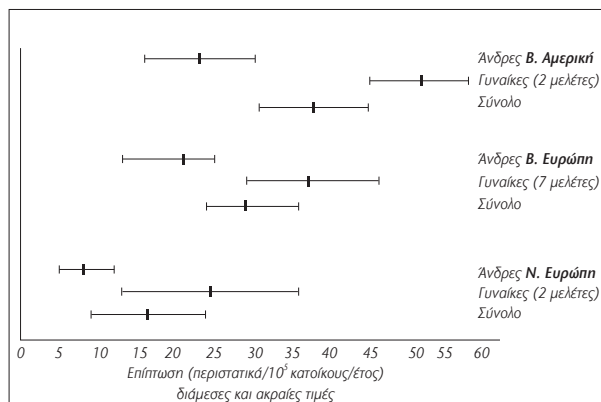
## ΜΕΘΟΔΟΙ

Ξεκινήσαμε μία αναζήτηση μελετών στο Medline, δημοσιευμένων κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 1988 έως Δεκεμβρίου 2005 (λέξεις κλειδιά: RA AND incidence and prevalence). Η στρατηγική αναζήτησης παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Επιπρόσθετα σχετικά άρθρα ευρέθηκαν χρησιμοποιώντας την επιλογή “related articles” (σχετικά άρθρα) στη βάση αναζήτησης του Medline, για τα άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα άρθρα που είχαν δημοσιευθεί πριν το 1987 δε συμπεριελήφθησαν στην αναζήτηση, καθώς αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε μόνο τις μελέτες που βασίζονται στα αναθεωρημένα το 1987 κριτήρια του ACR. Μελέτες δημοσιευμένες σε οποιαδήποτε γλώσσα και αναφερόμενες στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΡΑ σε γενικούς πληθυσμούς ενηλίκων, βασισμένες δε στα ACR κριτήρια του 1987, θεωρήθηκαν κατάλληλες για ένταξη. Όσες μελέτες είχαν πραγματοποιηθεί σε επιλεγμένους πληθυσμούς, όπως π.χ. σε εθνικές ή φυλετικές ομάδες, ή σε ηλικιακές ομάδες, αποκλείστηκαν. Ο πληθυσμός μελέτης έπρεπε να είναι γενικός πληθυσμός ενηλίκων συνιστώμενος από κατοίκους ηλικίας 16-20 ετών και άνω. Μελέτες, για τις οποίες δεν ήταν σίγουρο εάν για την ταυτοποίηση των περιστατικών χρησιμοποιήσαν αποκλειστικά τα αναθεωρημένα κριτήρια του ACR του 1987, επίσης αποκλείστηκαν, ακόμα κι αν είχαν πραγματοποιηθεί μετά το 1987. Στην περίπτωση κατά την οποία δύο δημοσιεύσεις ανέφεραν αποτελέσματα από την ίδια περιοχή μελέτης και χρησιμοποιούσαν τις ίδιες πηγές καταγραφής περιστατικών, μόνο η μία από αυτές (η πιο πρόσφατη) συμπεριελήφθη.

Από κάθε συμπεριλαμβανόμενη μελέτη, απομονώσαμε τη χώρα, το έτος δημοσίευσης, τον τύπο της μελέτης (αναδρομική, προοπτική, ή συγχρονική) και τους δείκτες της επίπτωσης ή

του επιπολασμού. Τα ποσοστά της μέσης ετήσιας επίπτωσης χρησιμοποιήθηκαν όταν στη μελέτη της επίπτωσης η περίοδος της παρακολούθησης ξεπερνούσε το ένα έτος. Στην περίπτωση που μία μελέτη αναφερόταν τόσο στους δείκτες της αδρής όσο και της προτυπωμένης επίπτωσης και του επιπολασμού, επιλέξαμε τους προτυπωμένους κατά ηλικία δείκτες. Οι περιοχές των μελετών ομαδοποιήθηκαν τελικά στις ακόλουθες κατηγορίες: (α) χώρες Βόρειας Αμερικής, (β) χώρες Βόρειας Ευρώπης, (γ) χώρες Νότιας Ευρώπης, και (δ) αναπτυσσόμενες χώρες. Στην ομάδα των αναπτυσσόμενων χωρών κατηγοριοποιήθηκαν όλες οι χώρες που ευρίσκονται εκτός Ευρώπης και παρουσιάζουν κατά κεφαλήν εισόδημα λιγότερο από 5.000 δολάρια Αμερικής. Για τη σύγκριση της επίπτωσης και του επιπολασμού μεταξύ γεωγραφικών περιοχών, οι βόρειες Αμερικανικές και οι βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες ταξινομήθηκαν μαζί λόγω παρόμοιων αποτελεσμάτων, καθώς και λόγω του μικρού αριθμού των Αμερικανικών μελετών (δύο μελέτες επίπτωσης και μία μελέτη επιπολασμού). Οι διάμεσες και οι ακραίες τιμές των δεικτών επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ, που παρατηρήθηκαν στις ομάδες των χωρών, υπολογίστηκαν κατά φύλο και για τους συνολικούς πληθυσμούς για κάθε ομάδα χωρών. Εξετάσαμε τις γεωγραφικές διαφορές των δεικτών επίπτωσης και επιπολασμού κάνοντας χρήση της δοκιμασίας κατά Mann-Whitney και της δοκιμασίας κατά Kruskal-Wallis (exact probabilities), και χρησιμοποιώντας ως στατιστική μονάδα τα αποτελέσματα από κάθε μία μελέτη.

Η διαδικασία σύνοψης (pooling process) επαναλήφθηκε μετά από αφαίρεση των προοπτικών ή των αναδρομικών μελετών, θεωρώντας την παράμετρο αυτή ως την πιο σημαντική διαφορά στην ποιότητα των μελετών. Για τις μελέτες του επιπολασμού ακολουθήθηκε η ίδια μέθοδος, διαχωρίζοντας τις μελέτες σε αναδρομικές και συγχρονικές. Συγκρίναμε επίσης τους αδρούς δείκτες με τους προτυπωμένους δείκτες που περιελήφθησαν στην ανάλυση. Χρησιμοποιήσαμε τις συγκρίσεις αυτές ως μέτρο της ετερογένειας



**Εικόνα 1.** Επίπτωση της PA σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου (διάμεσες και ακραίες τιμές των παρατηρούμενων ποσοστών επίπτωσης σε ομάδες χωρών).

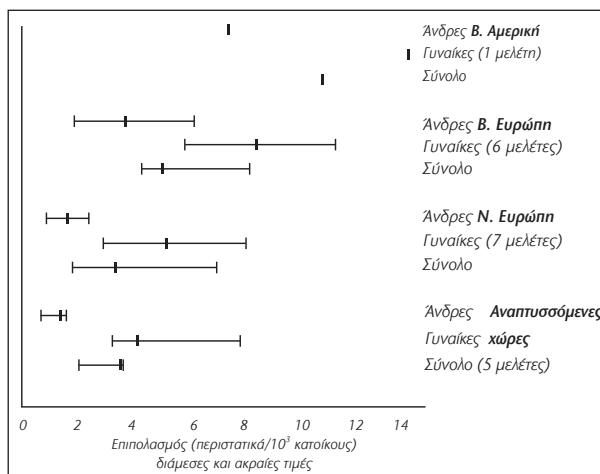
των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν στη μελέτη αυτή.

Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν δύο κατευθύνσεων, με μία τιμή  $p < 0,05$  ως όριο για τη στατιστική σημαντικότητα. Επίσης θεωρήσαμε τιμές  $p < 0,10$  ως ενδειξίς μιας τάσης, όμως μη στατιστικά σημαντικής.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ένα σύνολο 28 μελετών ευρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια ένταξης της συστηματικής ανασκόπησης. Εννέα ήταν μελέτες επίπτωσης, 17 ήταν μελέτες επιπολασμού, ενώ 2 εκτιμούσαν τους δείκτες τόσο της επίπτωσης όσο και του επιπολασμού. Όλες οι μελέτες που τελικά πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης ήταν αγγλικές δημοσιεύσεις, αν και υπήρχαν δύο γαλλικές δημοσιεύσεις και μία γερμανική ανευρεθείσες στην αρχική αναζήτηση. Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα αποτελέσματα της αναζήτησης στη Medline.<sup>7-34</sup>

Οι πίνακες 2 και 3 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα των μελετών επιπολασμού και επίπτωσης για ορισμένες περιοχές του κόσμου και ορισμένες χώρες. Οι περισσότερες από τις μελέτες επίπτωσης είχαν πραγματοποιηθεί στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες. Δεν υπήρχαν μελέτες επίπτω-



**Εικόνα 2.** Επιπολασμός της PA σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου (διάμεσες και ακραίες τιμές των εκτιμήσεων του επιπολασμού σε ομάδες χωρών).

σης από τις αναπτυσσόμενες χώρες. Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες επιπολασμού πραγματοποιηθείσες σε πολλές χώρες και ορισμένες περιοχές του κόσμου.

Η εικόνα 1 δείχνει την κατανομή των δεικτών της επίπτωσης που αναφέρονται σε ορισμένες μελέτες από διαφορετικές περιοχές του κόσμου. Οι νότιες Ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζουν χαμηλότερη επίπτωση της PA. Η διάμεση ετήσια επίπτωση για το συνολικό πληθυσμό που παρατηρείται στις νότιες Ευρωπαϊκές χώρες είναι  $16,5$  (ακραίες τιμές 9-24) περιπτώσεις ανά  $10^5$ . Για τις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες η διάμεση ετήσια επίπτωση που παρατηρήθηκε ήταν 29 (ακραίες τιμές 24-36) και για τις βόρειες Αμερικανικές χώρες ήταν 38 (range 31-45). Η συνολική κατανομή των ποσοστών επίπτωσης δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του κόσμου σύμφωνα με τη δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis ( $p = 0,09$ ). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των βόρειων και των νότιων Ευρωπαϊκών χωρών για τον ανδρικό πληθυσμό μόνο ( $8,5/10^5$  έναντι  $21/10^5$ ,  $p = 0,05$ ). Κατά τη θεώρηση των βόρειων Αμερικανικών και των βόρειων Ευρωπαϊκών χωρών ως μία ομάδα, οι διαφορές μεταξύ της ομάδας αυτής και της ομάδας των νότιων Ευρωπαϊκών χωρών παρου-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΣΤΗ MEDLINE ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΑ**

Βήματα αναζήτησης	Αριθμός δημοσιεύσεων
ΡΑ και επίπτωση και επιπολασμός, έτος δημοσίευσης 1988-2005	3232
Περιγραφικές επιδημιολογικές μελέτες της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΡΑ σε ενήλικο πληθυσμό	51
Κριτήρια του ACR	46
Γενικός πληθυσμός 16-20 ετών και άνω	28

σιάζουν στατιστική σημαντικότητα της τάξης του  $p=0,07$  για το συνολικό πληθυσμό και της τάξης του  $p=0,04$  για τον ανδρικό πληθυσμό. Οι δείκτες δε διέφεραν σημαντικά για το γυναικείο πληθυσμό ( $24,5/10^5$  έναντι  $40/10^5$ ,  $p=0,11$ ).

Η εικόνα 2 δείχνει την κατανομή των εκτιμήσεων του επιπολασμού που αναφέρονται από ορισμένες μελέτες από διαφορετικές περιοχές του κόσμου. Η διάμεση εκτίμηση του επιπολασμού για το συνολικό πληθυσμό που παρατηρήθηκε στις νότιες Ευρωπαϊκές χώρες είναι 3,3 (ακραίες τιμές 3,1-5,0) περιπτώσεις ανά  $10^3$ . Για τις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες, η διάμεση εκτίμηση του επιπολασμού που παρατηρήθηκε ήταν 5,0 (ακραίες τιμές 4,4-8,0), ενώ για τις αναπτυσσόμενες χώρες ήταν 3,5 (ακραίες τιμές 2,4-3,6). Σε μία μελέτη από τη βόρεια Αμερική ο επιπολασμός εκτιμάται ότι ισούται με 10,7 περιπτώσεις ανά  $10^3$ . Η συνολική κατανομή του επιπολασμού για το συνολικό και για τον ανδρικό πληθυσμό διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του κόσμου σύμφωνα με τη δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis ( $p=0,02$ ). Η διαφορά που παρατηρήθηκε είναι οριακά σημαντική για το γυναικείο πληθυσμό ( $p=0,11$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ βόρειων Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών χωρών (όταν θεωρούνται ως μία ομάδα) και των νότιων Ευρωπαϊκών χωρών για το γυναικείο πληθυσμό ( $p=0,05$ ) και για τους άνδρες ( $p=0,02$ ). Η διαφορά αυτή ήταν οριακά

σημαντική για το συνολικό πληθυσμό ( $p=0,07$ ). Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού διέφεραν σε ένα στατιστικά σημαντικό επίπεδο μεταξύ των βόρειων Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών χωρών (όταν θεωρούνταν ως μία ομάδα) και των αναπτυσσόμενων χωρών για το συνολικό πληθυσμό ( $p=0,003$ ) και για τους άνδρες ( $p=0,04$ ). Οι νότιες Ευρωπαϊκές χώρες δεν παρουσιάζουν σημαντικά διαφορετικό επιπολασμό από τις αναπτυσσόμενες χώρες.

Όσον αφορά στις διαχρονικές τάσεις της συχνότητας της ΡΑ, μόνο 3 μελέτες επίπτωσης παρέιχαν διαχρονικές πληροφορίες από την ίδια περιοχή μελέτης, βασισμένες στα ίδια κριτήρια του ACR, χρησιμοποιώντας τις ίδιες μεθόδους καταγραφής περιστατικών. Ο Doran και συν.<sup>9</sup> εκτίμησαν τις τάσεις στην επίπτωση της ΡΑ στο Rochester της Minnesota, για μία περίοδο σαράντα ετών. Η επίπτωση στον ενήλικο πληθυσμό μειώθηκε προοδευτικά κατά τις 4 δεκαετίες της μελέτης, από  $61,2/10^5$  το 1955-1964 σε  $32,7/10^5$  το 1985-1994. Στη μελέτη του Kairiainen-Seppanen και συν.<sup>19</sup> που πραγματοποιήθηκε σε 5 περιοχές στη Φινλανδία, εκτιμήθηκε η ετήσια επίπτωση της ΡΑ στον ενήλικο πληθυσμό για 3 χρόνια: το 1980, το 1985 και το 1990. Το 1990 παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης κατά 15% συγκριτικά με τις προηγούμενες χρονιές της μελέτης, η οποία αντανακλά κυρίως τη νόσο που χαρακτηρίζεται από αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε καθορισμένη

περιοχή της Ελλάδας από την ομάδα μας<sup>27</sup> υπολόγισε την ετήσια επίπτωση κατά την περίοδο μεταξύ 1987-1995. Οι δείκτες ετήσιας επίπτωσης κυμαίνονταν μεταξύ 15 και 36/10<sup>5</sup> κατοίκους, αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαχρονική τάση στη συχνότητα της νόσου. Όλες αυτές οι μελέτες ήταν αναδρομικές, βασισμένες σε ιατρικά αρχεία.

Οι προοπτικές μελέτες επίπτωσης δεν παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερους δείκτες επίπτωσης εν συγκρίσει με τις αναδρομικές μελέτες. Η διάμεση επίπτωση για τον συνολικό ενήλικο πληθυσμό αυξήθηκε από 29 (περιπτώσεις/10<sup>5</sup>) σε 30, μετά την αφαίρεση των προοπτικών μελετών. Οι διάμεσοι δείκτες της ειδικής κατά φύλο-επίπτωσης αυξήθηκαν από 18 σε 18,5 για τους άνδρες και από 37 σε 38,5 για τις γυναίκες. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού δεν διέφεραν σημαντικά μετά από αφαίρεση των αναδρομικών ή των συγχρονικών μελετών. Ο διάμεσος επιπολασμός για τον συνολικό ενήλικο πληθυσμό αυξήθηκε από 4,9 (περιπτώσεις/10<sup>3</sup>) σε 5,0, όταν θεωρήσαμε μόνο τις συγχρονικές μελέτες. Οι αντίστοιχες μεταβολές για τους ειδικούς κατά φύλο δείκτες ήταν από 2,2 σε 2,0 για τους άνδρες και από 6,6 σε 7,7 για τις γυναίκες. Τρεις από τις έντεκα μελέτες επίπτωσης (27,2%) και 14 από τις 19 (73,7%) μελέτες επιπολασμού παρουσίαζαν μόνο τους αδρούς δείκτες στα πρωτότυπα άρθρα. Μετά την αφαίρεση των ανδρών ή των προτυπωμένων δεικτών, που είχαν συμπεριληφθεί στην ανάλυση, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές για τα συνοπτικά αποτελέσματα στις μελέτες της επίπτωσης ή του επιπολασμού.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συστηματικής αυτής ανασκόπησης, οι μελέτες επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ, οι οποίες βασίζονται στα κριτήρια του ACR του 1987, διαφέρουν ακόμα σημαντικά στις μεθόδους τους, και καταλήγουν σε μία ευρεία διακύμανση των δεικτών επίπτωσης και των εκτιμήσεων του επιπολασμού.

Οι μεθοδολογικές διαφορές αφορούν στις

μεθόδους αναγνώρισης και καταγραφής των περιστατικών, καθώς επίσης και στον τρόπο υπολογισμού των δεικτών της επίπτωσης και του επιπολασμού. Μερικές μελέτες δεν παρουσιάζουν προτυπωμένους ως προς την ηλικία δείκτες. Επιπρόσθετα, οι μέθοδοι προτύπωσης ως προς την ηλικία διαφέρουν μεταξύ των μελετών ή δεν περιγράφονται στα άρθρα. Εντούτοις, οι μεθοδολογικές διαφορές των μελετών μόνο μερικώς θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις παρατηρούμενες διαφορές στη συχνότητα της ΡΑ μεταξύ των διαφόρων περιοχών. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν επίσης να σχετίζονται με την ιατρική κλινική πρακτική, την πρόσβαση στη θεραπεία και τις διαφορές στον επιπολασμό των περιβαλλοντικών και των γενετικών παραγόντων κινδύνου.

Οι νότιες Ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζουν χαμηλότερους δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού απ' ό,τι οι βόρειες Ευρωπαϊκές και οι βόρειες Αμερικανικές χώρες, αν και οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τον γυναικείο πληθυσμό. Εντούτοις, η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας θα μπορούσε να σχετίζεται με το μικρό αριθμό μελετών από τη νότια Ευρώπη. Επιπλέον, μερικές από τις μελέτες αυτές βασίζονται σε σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος. Έχει προταθεί ότι η ΡΑ στη νότια Ευρώπη παρουσιάζει ένα ιδιαίτερο γενετικό, επιδημιολογικό και κλινικό προφίλ.<sup>35-39</sup> Ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν ότι η ΡΑ είναι ηπιότερη, με λιγότερες εξωαρθρικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις στους πληθυσμούς της νότιας Ευρώπης. Παράγοντες περιβαλλοντικοί και σχετιζόμενοι με τον τρόπο ζωής ενδέχεται να συμβάλλουν στο διαφορετικό αυτό προφίλ. Διαιτητικοί παράγοντες όπως η κατανάλωση ελαιόλαδου και ψαριών, καθώς επίσης η Μεσογειακή διατροφή, φαίνεται να ασκούν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου και στη σοβαρότητα της νόσου.<sup>40-43</sup> Οι γενετικές συσχετίσεις της ΡΑ είναι πιθανό να είναι διαφορετικές στους πληθυσμούς της νότιας Ευρώπης, εν συγκρίσει με αυτές στη βόρεια Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ, ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ACR

Δημοσίευση	Χώρα	Τύπος μελέτης	Επίπτωση (περιπτώσεις/10 <sup>3</sup> κατοίκους)		Πληθυσμός (ηλικία)
			Σύνολο	Άνδρες Γυναίκες	
Doran 2002 <sup>9</sup>	ΗΠΑ	αναδρομική	0,5	0,3	≥18
Savolainen 2003 <sup>20</sup>	Φινλανδία	προοπτική	0,4*	0,3	≥16
Chan 1993 <sup>8</sup>	ΗΠΑ	αναδρομική	0,3	0,2	≥18
Kairiainen-Serpanen 2000 <sup>19</sup>	Φινλανδία	αναδρομική	0,3*	0,2	≥16
Riise 2000 <sup>10</sup>	Νορβηγία	αναδρομική	0,3*	0,2	≥20
Uhlig 1998 <sup>12</sup>	Νορβηγία	αναδρομική	0,3	0,1	20-79
Kairiainen-Serpanen 2001 <sup>21</sup>	Φινλανδία	αναδρομική	0,3	0,2	≥16
Drosos 1997 <sup>27</sup>	Ελλάδα	αναδρομική	0,2	0,1	≥16
Symmons 1994 <sup>14</sup>	Αγγλία	προοπτική	0,2	0,1	≥16
Soderlin 2002 <sup>16</sup>	Σουηδία	προοπτική	0,2	0,2	≥16
Guillemin 1994 <sup>23</sup>	Γαλλία	αναδρομική	0,1	0,1	20-70

\* αδρό δείκτες

(ΗΠΑ). Τα αλλήλια του «ρευματοειδούς επίτοπου» παρατηρούνται περίπου στα τρία τέταρτα των βόρειων Ευρωπαίων ασθενών, ενώ αντιθέτως τα αλλήλια αυτά παρατηρούνται στους μισούς από τους ασθενείς στη νότια Ευρώπη. Επιπρόσθετα, τα αλλήλια αυτά φαίνεται πως δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρότητα της νόσου στον ίδιο βαθμό σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν.<sup>37-39</sup>

Οι λίγες μελέτες επιπολασμού, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες και βασίζονται στα κριτήρια του ACR, δείχνουν μία σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα της νόσου συγκριτικά με τις βόρειες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες. Η χαμηλότερη αυτή παρατηρούμενη συχνότητα θα μπορούσε μερικώς να σχετίζεται με χαμηλότερη εμφάνιση της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά μπορεί επίσης να αντανακλά διαφορές στην ηλικιακή κατανομή μεταξύ των πληθυσμών που μελετήθηκαν. Επιπρόσθετα, περιπτώσεις ήπιας ΡΑ μπορεί να είναι λιγότερο πιθανό να αναγνωρισθούν στις αναπτυσσόμενες χώρες, ανάλογα με την πρόσβαση στην ιατρική φροντίδα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σχετική υποεκτίμηση της εμφάνισης της ΡΑ στις μελέτες που βασίζονται σε ιατρικά αρχεία. Η απουσία μελετών από άλλα μέρη του κόσμου όπως η Αφρική, η Ρωσία, μεγάλα μέρη της Ασίας, μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύει έναν περιορισμό στη μελέτη μας.

Όσον αφορά στις αλλαγές στην εμφάνιση της ΡΑ κατά την πάροδο του χρόνου, οι υπάρχουσες πληροφορίες είναι περιορισμένες. Μόνο η εργασία του Doran και συν.<sup>9</sup> εξέτασε την εξέλιξη της εμφάνισης της νόσου για μία μακρά χρονική περίοδο (τέσσερις δεκαετίες), εφαρμόζοντας τα κριτήρια του ACR του 1987 αναδρομικά, βασιζόμενη σε ιατρικά αρχεία, για μία καθορισμένη περιοχή των ΗΠΑ. Η εργασία αυτή καταδεικνύει μία σημαντική μείωση στην επίπτωση της ΡΑ στην καθορισμένη αυτή περιοχή τις προηγούμενες δεκαετίες. Η μελέτη του Kairiainen-Serpanen και συν.<sup>21</sup> επίσης προτείνει μία ελαφρά μείωση στην επίπτωση της ΡΑ στη Φινλανδία μεταξύ 1980 και

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΡΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ, ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ACR

Δημοσίευση	Χώρα	Τύπος μελέτης	Επιπολασμός (περιστατικά/103 κατοίκους)		Πληθυσμός (ηλικία)
			Άνδρες	Γυναίκες	
Gabriel 1999 (7)	ΗΠΑ	αναδρομική	10,7	13,7	≥35
Symmons 2002 (13)	Αγγλία	συγχρονική	8,5*	11,2	≥16
Hakala 1993 (18)	Φινλανδία	αναδρομική	8,0*	10,0	≥16
Andrianakos 2003 (28)	Ελλάδα	συγχρονική	7*	≥19	
Simmonson 1999 (17)	Σουηδία	συγχρονική	5,1*	20-74	
Saraux 1999 (24)	Γαλλία	συγχρονική	5,0	7,6	≥18
Carmona 2002 (22)	Ισπανία	συγχρονική	5*	8	≥20
Power 1999 (15)	Ιρλανδία	συγχρονική	5*		
Akar 2004 (34)	Τουρκία	συγχρονική	3,6*	7,7	≥20
Kvien 1997 (11)	Νορβηγία	συγχρονική	4,4*	6,7	20-79
Riise 2000 (10)	Νορβηγία	αναδρομική	4,3*	5,8	≥20
Pountain 1991 (33)	Ομάν	συγχρονική	3,6*	≥16	
Drosos 1997 (27)	Ελλάδα	αναδρομική	3,5	4,5	≥16
Lau 1993 (31)	Κίνα	συγχρονική	3,5*		≥16
Cimmino 1998 (26)	Ιταλία	συγχρονική	3,3*	5,1	≥16
Guillemin 2005 (25)	Γαλλία	συγχρονική	3,1	5,1	≥18
Dai 2003 (32)	Κίνα	συγχρονική	2,8	4,1	≥16
Spindler 2002 (30)	Αργεντινή	αναδρομική	2,0*	3,2	≥16
Stojacovic 1998 (29)	Γιουγκοσλαβία	συγχρονική	1,8*	2,9	≥20

\* αδροί δείκτες



1990. Εντούτοις, είναι δύσκολο να προταθεί μία γενική τάση της επίπτωσης της ΡΑ για όλες τις χώρες βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών. Καθώς έχουμε παρατηρήσει, υπάρχει μία αξιολογώσιμη διακύμανση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΡΑ μεταξύ κρατών και περιοχών του κόσμου. Η Φινλανδία και οι ΗΠΑ είναι πιθανό να παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά ΡΑ σε σύγκριση με πολλές άλλες χώρες (πίνακας 2). Ο αναδρομικός χαρακτήρας των μελετών αυτών θέτει επίσης ορισμένους περιορισμούς στην ερμηνεία των πληροφοριών τους. Συνεπώς, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από ορισμένες χώρες, τα οποία να εκπορεύονται από την έρευνα της διαχρονικής εξέλιξης της συχνότητας της νόσου σε καθορισμένες περιοχές, να βασίζονται στα κριτήρια του ACR του 1987 και να χρησιμοποιούν τις ίδιες μεθόδους και πηγές καταγραφής περιστατικών για κάθε χρονική περίοδο (44).

Η ερμηνεία της στατιστικής σύγκρισης των συνοπτικών της επίπτωσης και του επιπολασμού παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς που σχετίζονται με μεθοδολογικά θέματα των μελετών που συμπεριελήφθησαν. Οι μελέτες αυτές προέρχονται από διαφορετικά περιβάλλοντα έρευνας και χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθόδους καταγραφής περιστατικών. Όσον αφορά τις μελέτες επίπτωσης, οι περισσότερες από αυτές στηριζόταν σε αναδρομικό σχεδιασμό, βασιζόμενες σε ιατρικά αρχεία, και μόνο τρεις είχαν προοπτικό χαρακτήρα. Ο μικρός αριθμός των μελετών επίπτωσης δεν επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ αναδρομικών και προοπτικών μελετών για τις ίδιες περιοχές. Κατά τη θεώρηση όλων των μελετών μαζί, οι προοπτικές μελέτες δεν παρουσίαζαν σημαντικά διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης από τις αναδρομικές μελέτες. Εντούτοις, οι προοπτικές μελέτες επίπτωσης είναι πολύ λίγες και έχουν πραγματοποιηθεί σε περιοχές με σχετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της ΡΑ. Όσον αφορά τις μελέτες επιπολασμού, οι περισσότερες από αυτές ήταν συγχρονικές και βασιζόταν σε μελέτες πεδίου και στην εξέ-

ταση ενός δείγματος από τον γενικό πληθυσμό. Τέσσερις μελέτες επιπολασμού ήταν αναδρομικές, βασισμένες σε ιατρικά αρχεία. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο τύπων των μελετών.

Ένας άλλος περιορισμός που τίθεται είναι ότι τόσο οι μελέτες επίπτωσης όσο και οι μελέτες επιπολασμού συχνά χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθόδους προσαρμογής για την ηλικία, ενώ μερικές από αυτές δεν παρείχαν προτυπωμένους ως προς την ηλικία δείκτες. Επιλέξαμε να θεωρήσουμε προτυπωμένους ως προς την ηλικία δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού όταν αυτοί ήταν διαθέσιμοι. Κατά τη σύγκριση των αδρών δεικτών με τους προτυπωμένους δείκτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά για την επίπτωση ή τον επιπολασμό. Άλλοι περιορισμοί στην ερμηνεία των δεδομένων θα μπορούσαν να σχετίζονται με διαφορές στο μέγεθος των δειγμάτων καθώς επίσης και με διαφορετικές ηλικιακές κατανομές στον καθένα από τους πληθυσμούς μελέτης.

Υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες που επιχειρούν στατιστικές συγκρίσεις στο πλαίσιο μιας συστηματικής ανασκόπησης των περιγραφικών επιδημιολογικών μελετών. Λίγες από αυτές χρησιμοποιούν τον όρο «μετα-ανάλυση» για τη διαδικασία αυτή. Δεν υπάρχουν μεθοδολογικά άρθρα που να προτείνουν μία συγκεκριμένη διαδικασία για την εφαρμογή μετα-ανάλυσης των περιγραφικών μελετών. Οι δημοσιευμένες μελέτες-προτάσεις για την εφαρμογή μετα-ανάλυσης των επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ειδικά κριτήρια για την αξιολόγηση της ποιότητας της μεθοδολογίας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση του περιστατικού, τον τύπο της μελέτης, τον καθορισμό του πληθυσμού μελέτης και των τύπων των εκτιμώμενων δεικτών.<sup>45,46</sup> Στην ανασκόπηση αυτή θεωρήσαμε ως κριτήρια της ποιότητας της μεθοδολογίας τον τύπο της μελέτης (προοπτική, αναδρομική, συγχρονική) και τον τύπο των εκτιμώμενων δεικτών (αδρόϊ ή προτυπωμένοι).

Εντούτοις, αποφύγαμε να εξάγουμε ένα βαθμό συνολικής ποιότητας για κάθε μελέτη, καθώς νομίζουμε πως μια τέτοια διαδικασία θα μπορούσε να θεωρηθεί αυθαίρετη. Επιπρόσθετα, ορισμένα από τα προτεινόμενα κριτήρια ποιότητας, όπως η ταυτοποίηση του περιστατικού ή ο καθορισμός του πληθυσμού μελέτης, αποτελούσαν κριτήρια ένταξης για την παρούσα μελέτη. Έτσι, προχωρήσαμε σε μία ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη στον τύπο της μελέτης και στον τύπο των ποσοστών και μόνο. Εντούτοις, εξίσου σημαντικοί κατά τη σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης της ΡΑ μεταξύ διαφορετικών χωρών και περιοχών του κόσμου, είναι και οι παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΡΑ στους συμπεριλαμβανόμενους πληθυσμούς αναφοράς. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι διαφορετικές κατανομές ηλικίας και φύλου, το διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η πρόσβαση στην ιατρική φροντίδα και άλλοι.

Συμπερασματικά, η συχνότητα της ΡΑ πιθανώς παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών και περιοχών του κόσμου. Πτωτική τάση έχει παρατηρηθεί σε χώρες που χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ. Εντούτοις, ο σχετικά μικρός αριθμός μελετών από τις περισσότερες περιοχές του κόσμου, οι μεθοδολογικές διαφορές τους καθώς και η έλλειψη μελετών επίπτωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες θέτουν ορισμένους περιορισμούς στην κατανόηση της συνολικής εικόνας της επιδημιολογίας της ΡΑ παγκοσμίως.

## ABSTRACT

### **Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review**

Theodora Markatseli, Paraskevi V. Voulgari, Yannis Alamanos, Alexandros A. Drosos  
*Rheumatology Dept. And Epidemiology Dept., Medical School, University of Ioannina, 45110 Ioannina, Greece*

**Objectives:** To conduct a systematic review of incidence and prevalence studies of rheuma-

toid arthritis (RA), based on the 1987 revised American College of Rheumatology (ACR) criteria, to compare their methodologies and summarize their results, and to investigate the possible geographic variations and changes over time in the frequency of the disease.

**Methods:** We conducted a Medline search between January 1988 and December 2005. Studies reporting the incidence and prevalence of RA in adult populations (16 to 20 years and over), based on 1987 ACR criteria, were eligible for inclusion. From each study included, we extracted the country, year of publication, type of study (retrospective, prospective, or cross-sectional), and incidence or prevalence rates. The study areas were grouped into (a) North American countries; (b) north European countries; (c) south European countries; and (d) developing countries. We examined the geographical differences of prevalence and incidence rates using the Mann-Whitney and the Kruskal-Wallis tests.

**Results:** A total of 28 studies were identified meeting the inclusion criteria. Nine were incidence studies, 17 were prevalence studies, and 2 estimated both prevalence and incidence rates. Incidence studies were not available from developing countries. There is a significant difference of prevalence estimates between northern European and American countries and developing countries. South European countries have lower median incidence rates than North American and north European countries. As concerning the time trends of RA occurrence, only 3 incidence studies provided secular data from the same study area, based on ACR criteria, using the same methods of case ascertainment. Two of these studies indicate a decreasing incidence of RA in Finland and United States of America.

**Conclusions:** The occurrence of RA varies among countries and areas of the world. A decreasing trend has been observed in countries characterized by high rates of RA incidence and prevalence. However, the relatively small num-

ber of studies for most areas of the world and the lack of incidence studies for the developing countries limits the understanding of worldwide RA epidemiology.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(2):138-150

**Key words:** *rheumatoid arthritis, incidence, prevalence, ACR criteria 1987, geographic variations.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(Suppl 3):S265-272.
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:269-281.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:130-136.
4. Silman AJ. Trends in the incidence and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 32(Suppl):71-73.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
6. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958; 9:175-176.
7. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999; 42:415-420.
8. Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. Incidence of rheumatoid arthritis in central Massachusetts. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1691-1696.
9. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46:625-631.
10. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000; 27:1386-1389.
11. Kvien TK, Glennas A, Knudsdod OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:412-418.
12. Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J. Rheumatol.* 25:1078-1084, 1998.
13. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002; 41:793-800.
14. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results of the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33:735-739.
15. Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M. Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: a population based survey. *Ir J Med Sci* 1999; 168:197-200.
16. Soderlin MK, Borjeson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:911-915.
17. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scan J Rheumatol* 1999; 28:340-343.
18. Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol* 1993; 20:1674-1678.
19. Kaipiainen-Seppanen O., Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000; 27:94-100.
20. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30:2460-2468.
21. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Nikkarinen

- M. Regional differences in the incidence of rheumatoid arthritis in Finland in 1995. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:128-132.
22. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. EPISER STUDY GROUP: The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002; 41:88-95.
  23. Guillemain F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand. J Rheumatol* 1994; 23:264-268.
  24. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999; 26:2622-2627.
  25. Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1427-1430.
  26. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:315-318.
  27. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997; 24:2129-2133.
  28. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003; 30:1589-1601.
  29. Stojanovic R., Vlajinac H., Palic-Obradovic D., Janosevic S., Adanja B. Prevalence of RA in Belgrade, Yugoslavia. *Br J Rheumatol* 1998; 37:729-732.
  30. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002; 29:1166-1170.
  31. Lau E, Symmons D, Bankhead C, McGregor A, Donnan S, Silman A. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *J Rheumatol* 1993; 20:1133-1137.
  32. Dai SM, Han XH, Zhao DB, Shi YQ, Liu Y, Meng JM. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2003; 30:2245-2251.
  33. Pountain G. The prevalence of rheumatoid arthritis in the Sultanate of Oman. *Br J Rheumatol* 1991; 30:24-28.
  34. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Malisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:416-420.
  35. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992; 35:745-748.
  36. Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:147-148.
  37. Ioannidis JP, Tarassi K, Papadopoulos IA, Voulgari PV, Boki KA, Papasteriades CA, et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:361-370.
  38. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Lanchbury JS. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35:749-755.
  39. Benazet J, Reviron D, Mercier P, roux H, Roudier J. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of the shared epitope. *J Rheumatol* 1995; 22:607-610.
  40. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis* 2003; 62:208-214.
  41. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33:810-820.
  42. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A,

- Koumantaraki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish oil consumption on rheumatoid arthritis - a case control study. *Scand J Rheumatol* 1991; 20:419-426.
43. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Rheumatoid arthritis in southern Europe: epidemiological, clinical, radiological, and genetic considerations. *Curr Rheum Rev* 2005; 1:33-36.
44. Uhlig T, Kvien TK. Is rheumatoid arthritis disappearing? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:7-10.
45. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008-2012.
46. Kotsopoulos I, van Merode T, Kessels F, de Krom M, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43:1402-1409.