



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διατροφή και Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Rheumatoid arthritis and diet

Νίκη Αδάμ (3519097)

Βιργινία Καπαρουνάκη (3519117)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Γεώργιος Μέτσιος, καθηγητής κλινικής εργοφυσιολογίας

Τρίκαλα, 2023

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1 1: DAS28 (Πηγή: Chauhan και συν., 2023).....	11
Εικόνα 3 1: Evidence-based-medicine-pyramid (Πηγή Golden και Bass, 2013).....	18
Εικόνα 4 1: Τομείς κινδύνου μεροληψίας (Πηγή: robvis-visualization tool).....	27
Σχήμα 4 1: Διάγραμμα ροής	20

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλουμε να ευχαριστήσουμε τον επιβλέποντα καθηγητή μας Γεώργιο Μέτσιο, για την καθοδήγηση που μας προσέφερε αλλά και το χρόνο που διέθεσε δίνοντας μας συμβουλές, για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΣΧΗΜΑΤΩΝ	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT	4
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
1.1 Ορισμός ρευματοειδούς αρθρίτιδας	5
1.2 Παθοφυσιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	6
1.3 Αιτιολογία.....	7
1.4 Πολυεπιστημονική προσέγγιση διαχείρισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας	10
1.4.1 Φαρμακευτική αγωγή	13
1.4.2 Άσκηση	14
1.4.3 Διατροφή	14
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	17
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	17
3.1 Λέξεις κλειδιά	17
3.2 Φίλτρα.....	18
3.3 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.....	18
3.4 Κατηγορίες αποτελεσμάτων	19
3.5 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών	20
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	20
4.1 Επιλογή μελετών	20
4.2 Χαρακτηριστικά μελετών.....	21
4.3 Συμμόρφωση συμμετεχόντων	21
4.4 Αποτελέσματα μελετών.....	22
4.5 Πηγές μεροληψίας.....	25
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	27
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	31
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	35

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διερευνά την επίδραση της διατροφής στην ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ειδικότερα, η νόσος αποτελείται από χρόνια φλεγμονή που προκαλεί δυσμενή συμπτώματα στις αρθρώσεις και γενικότερα υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εκτός από την φαρμακολογική θεραπεία και την άσκηση, η διατροφή μπορεί δυνητικά να συμβάλει στην αντιμετώπιση της νόσου ώστε να αποφευχθεί κάθε είδους υποτροπής προσλαμβάνοντας τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Γι αυτό είναι σημαντικό να μελετηθεί με ποιον τρόπο μία διατροφική προσέγγιση μπορεί να βελτιώσει και να ανακουφίσει αυτόν τον πληθυσμό από τα συμπτώματα. Χρησιμοποιήθηκε βάση δεδομένων για να συλλεχθούν πληροφορίες σχετικά με το θέμα, καταλήγοντας σε 35 τυχαιοποιημένες μελέτες για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Σημαντικές αλλαγές σημειώθηκαν τόσο στα μέτρα δραστηριότητας της νόσου όσο και σε παραμέτρους που σχετίζονται με συννοσηρότητες. Η μεσογειακή διατροφή και η κατανάλωση τροφών με αντιοξειδωτικά μειώνουν την δραστηριότητα της νόσου βελτιώνοντας τους δείκτες φλεγμονής και παράλληλα το λιπιδαιμικό προφίλ. Θετικά αποτελέσματα σημειώθηκαν και στις υπόλοιπες διατροφικές παρεμβάσεις, δηλαδή στην στοιχειακή δίαιτα, την νηστεία, την χορτοφαγική και vegan διατροφή, ωστόσο είχαν μεγαλύτερη δυσκολία στην εφαρμογή και τα αποτελέσματα ήταν περισσότερο εξατομικευμένα. Συνεπώς είναι σημαντικό να τονιστεί η επικουρική δράση της διατροφής στον πληθυσμό αυτόν, ενώ παράλληλα απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε αυτό το πεδίο για να ισχυροποιηθούν οι ήδη υπάρχουσες γνώσεις.

ABSTRACT

This systematic review explores the impact of diet on rheumatoid arthritis. Specifically, the disease consists of chronic inflammation that causes adverse symptoms in the joints and, more broadly, impairs the quality of life of patients. In addition to pharmacological treatment and exercise, diet potentially plays a role in managing the disease to prevent any relapse by providing the necessary nutrients. Accordingly, it is important to investigate how a dietary approach can improve and alleviate symptoms in this population. A database was used to gather information on the subject, resulting in 35 randomized studies to extract the results. Significant changes were observed both in disease activity measures and in parameters related to comorbidities. The Mediterranean diet and the consumption of antioxidant-rich foods reduce disease activity, improve inflammatory markers, and simultaneously enhance the lipid profile. Positive results were also noted in other dietary interventions, such as elemental diets, fasting, vegetarian and vegan diets. However, they faced greater challenges in implementation, and

outcomes were more individualised. Therefore, it is important to emphasise the complementary role of nutrition in this population, while further research in this field is required to strengthen the existing knowledge.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει τις αρθρώσεις και επιφέρει πόνο και περιορισμένη κινητικότητα. Παρά την παγκόσμια διαδικασία έρευνας η ακριβής αιτία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παραμένει ακόμα ασαφής. Ωστόσο, οι επιστημονικές έρευνες έχουν αποδείξει πως η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση και την πορεία της νόσου. Ειδικότερα, αποτελεί ένα παράγοντα που μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την φλεγμονή αλλά και τη γενική ευεξία των ατόμων που πάσχουν από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η κατανόηση του πως η διατροφή μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένες στρατηγικές διαχείρισης και αντιμετώπισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και στην πρόσληψη επιπλοκών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Για την παρούσα μελέτη, θα πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας που αφορά τη σχέση ανάμεσα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διατροφή. Θα αναλυθούν επίσης επιλεγμένες κλινικές μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση συγκεκριμένων τροφικών συστατικών ή διαιτητικών προτύπων στη νόσο αυτή. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών θα αξιολογηθούν και θα αναλυθούν για να διαπιστωθεί η συνολική επίδραση της διατροφής. Ελπίζουμε ότι αυτή η πτυχιακή εργασία θα συμβάλει στην αύξηση της ευαισθητοποίησης γύρω από τη σημασία της διατροφής στη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στην προαγωγή μιας υγιούς και βιώσιμης ζωής.

1.1 Ορισμός ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια νόσος όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στον εαυτό του, προκαλώντας φλεγμονώδη αρθρίτιδα και προσβολή σε άλλα μέρη του σώματος. Πρόκειται για μια μακροχρόνια φλεγμονώδη διαταραχή που προκύπτει από τον συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις (Chauhan και συν., 2023). Σύμφωνα με γενετικές μελέτες φαίνεται πως η γενετική προδιάθεση και οι αλλαγές που συμβαίνουν σε επίπεδο DNA σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επιπλέον, ορισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, οι ορμόνες του φύλου, τα φάρμακα και οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου (Lin και συν., 2020). Τα τελευταία χρόνια η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί μία διαχειρίσιμη ασθένεια λόγω των νεότερων θεραπευτικών επιλογών που έχουν βρεθεί. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 0,4% έως 1,3% ανάλογα το φύλο, διότι φαίνεται πως εμφανίζεται 2-3 φορές

συχνότερα σε γυναίκες από ότι σε άνδρες και ανάλογα την ηλικία με την συχνότητα των νέων περιστατικών ρευματοειδούς αρθρίτιδας να φτάνει στο ανώτατο σημείο στην έκτη δεκαετία της ζωής (Lin και συν., 2020). Συνήθως αρχίζει με φλεγμονή σε μικρές αρθρώσεις και αν δεν αντιμετωπιστεί, εξαπλώνεται σε άλλες αρθρώσεις συμμετρικά. Η φλεγμονή των αρθρώσεων με την πάροδο του χρόνου οδηγεί στην καταστροφή τους, με απώλεια χόνδρου και αποδόμηση των οστών. Όταν τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από 6 μήνες, αναφερόμαστε σε πρώιμη ΡΑ. Ενώ όταν υπάρχουν για πάνω από 6 μήνες, θεωρείται εγκατεστημένη ΡΑ (Chauhan και συν., 2023). Οι ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη νόσο αναφέρουν πόνο και πρήξιμο στο σημείο της άρθρωσης και αυτό συμβαίνει διότι στα σημεία αυτά υπάρχει φλεγμονή (Lin και συν., 2020). Σε πρώιμο στάδιο της ασθένειας παρατηρείται επίσης κόπωση, αίσθημα γρίπης και πρωινή δυσκαμψία. Τα αποτελέσματα από την ιατρική εξέταση, η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό, η ανίχνευση ειδικών για την νόσο αυτοαντισωμάτων και η αξιολόγηση των εργαστηριακών δεικτών είναι σημαντικά βήματα για να προσδιοριστεί το στάδιο της νόσου και να σχεδιαστεί η βέλτιστη θεραπεία για τον ασθενή (Lin και συν., 2020). Η ΡΑ, εάν δεν αντιμετωπιστεί προχωρά προοδευτικά και μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για την υγεία. Προκαλεί αυξημένη νοσηρότητα και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Chauhan και συν., 2023).

1.2 Παθοφυσιολογία και βιολογικά μονοπάτια

Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα οι γενετικοί ή οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι υπεύθυνοι για το ξεκίνημα μιας φλεγμονώδους κατάστασης του αρθρικού υμένα που τελικά οδηγεί σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του οστού. Η φλεγμονή της άρθρωσης δημιουργείται από μία αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών κυττάρων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των Β και Τ λεμφοκυττάρων τα οποία με την σειρά τους παράγουν κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1, η ιντερλευκίνη 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου. Το χρόνιο αυτό φλεγμονώδες περιβάλλον επιβαρύνει την άρθρωση και δημιουργεί οίδημα της αρθρικής μεμβράνης (Lin και συν., 2020).

Υπάρχουν πολλά βιολογικά μονοπάτια στον οργανισμό μας και η εξέτάσή τους μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για μεμονωμένα μόρια και ουσίες που ενδεχομένως εμπλέκονται σε μία φλεγμονώδη κατάσταση. Η μελέτη τους θα ενισχύσει την κατανόηση της λειτουργίας τους ώστε να υπάρξουν οι κατάλληλες διατροφικές παρεμβάσεις για την βελτίωση των συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Τα ω3 λιπαρά οξέα είναι ένα στοιχείο απαραίτητο για τον ανθρώπινο οργανισμό καθώς συμβάλλει σημαντικά στην καλή λειτουργία του. Συμβάλλουν στην φυσιολογική ανάπτυξη,

αποτελούν δομικό συστατικό του εγκεφάλου, προστατεύουν την καρδιά και φαίνεται πως έχουν αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Επίσης άλλο ένα χαρακτηριστικό τους είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των προσταγλανδινών (Simopoulos, 2002). Οι προσταγλανδίνες ανήκουν στην κατηγορία των εικοσανοειδών και παράγονται κατά την διάσπαση του αραχιδονικού οξέος (ω_6 λιπαρό οξύ). Η κατανάλωση ω_3 λιπαρών οξέων φαίνεται πως μειώνει την παραγωγή μεταβολιτών προσταγλανδίνης και άλλων εικοσανοειδών όπως την θρομβοξάνη A2 (το οποίο είναι ένα αγγειοσυσταλτικό) και τον σχηματισμό λευκοτριενίων. Οι ουσίες αυτές παράγονται ως ενζυμικά παράγωγα από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης κατά την παρουσία φλεγμονής άρα έχουν άμεση σχέση με την κατάσταση μιας φλεγμονώδους πάθησης. Κατά την αλληλεπίδραση ανοσοποιητικών και φλεγμονωδών κυττάρων συμμετέχουν κι άλλα μόρια που ονομάζονται κυτοκίνες (Simopoulos, 2002). Οι κυτοκίνες που παράγονται από μακροφάγα και μονοκύτταρα είναι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και σε αυτές περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου. Η ιντερλευκίνη 1 και ο TNF- α σε κατάλληλες ποσότητες έχουν θετική επίδραση για τον οργανισμό, όμως μία ανισορροπία ή υπερπαραγωγή αυτών οδηγεί στη συμμετοχή φλεγμονής και καταστροφή ιστών. Τα ω_3 λιπαρά οξέα φαίνεται μέσα από δοκιμές ότι δυνητικά μπορούν να καταστείλουν την ικανότητα των μονοκυττάρων να συνθέτουν ιντερλευκίνη 1 και TNF- α (Simopoulos, 2002).

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια που υπάρχουν φυσιολογικά στον οργανισμό μας. Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα όμως, παράγονται σε περισσότερη ποσότητα και το γεγονός αυτό ενισχύει την φλεγμονώδη κατάσταση. Οι ελεύθερες ρίζες, όταν βρίσκονται στη δραστική τους μορφή και πραγματοποιείται αδιάκοπη υπερβολική έκφραση, μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των οστών και των χόνδρων (Abdollahzad, 2016). Υπάρχουν διατροφικά αντιοξειδωτικά που λαμβάνει ο άνθρωπος από την διατροφή του διότι δεν μπορεί να τα συνθέσει ο οργανισμός του και ασκούν την αντιοξειδωτική τους δράση προλαμβάνοντας τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Τέτοια αντιοξειδωτικά είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το β καροτένιο, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος. Τα επίπεδα αυτών των ουσιών σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι χαμηλότερα από ότι σε υγιή άτομα (Abdollahzad, 2016). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου πυροδοτούν την έκφραση κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου τα οποία όπως προαναφέρθηκε εμπλέκονται σε φλεγμονή. Ορισμένες μελέτες φανερώνουν μία ευεργετική δράση των αντιοξειδωτικών στην κλινική κατάσταση και στους ιστούς των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Abdollahzad, 2016).

1.3 Αιτιολογία

Η αιτιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει σημαντική γενετική βάση δηλαδή συνδέεται με το γενετικό υλικό του ατόμου. Θεωρείται ότι προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονοτύπων των ασθενών και του περιβάλλοντος. Σε μια πανεθνική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο αποδείχθηκε πως η κληρονομικότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι περίπου 40 έως 65% για την οροθετική και 20% για την οροαρνητική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει συσχετιστεί με τα αλληλόμορφα HLA-DRB1 που αποτελούν μέρος του συστήματος κύριας συμβατότητας των ανθρώπινων ιστών, γνωστό ως συμπλέγματα HLA (Human Leukocyte Antigen) (Chauhan και συν., 2023). Τα αλληλόμορφα HLA-DRB1 που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι:

1. HLA-DRB1*04
2. HLA-DRB1*01
3. HLA-DRB1*

Η τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της αλυσίδας HLA-DRB1 περιέχει ένα τμήμα από μια διατηρημένη αλληλουχία 5 αμινοξέων, το οποίο αναγράφεται ως 'κοινός επί τόπος' (Shared Epitope-SE). Ο SE είναι μια ειδική ακολουθία που εμφανίζεται σε ορισμένα αλληλόμορφα του HLA-DRB1 γονιδίου. Η παρουσία του SE στα αλληλόμορφα HLA-DRB1 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία του SE δεν είναι απόλυτη ένδειξη για την ανάπτυξη της νόσου, αλλά αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής της. Άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο ανάπτυξης RA (Chauhan και συν., 2023). Η επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομικές αλλαγές που συμβαίνουν χωρίς να επηρεάζεται η αλληλουχία του DNA. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να υπάρχουν στη χρωματίνη ή στο DNA και περιλαμβάνουν την μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση της ιστόνης και τη ρύθμιση μέσω του μη κωδικοποιητικού RNA. Το RA-FLS (αρθρικά κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες) υπερεκφράζει την τυροσινοφωσφατάση SHP-2 που κωδικοποιείται από το γονίδιο PTPN11, σε σύγκριση με τα αρθρικά κύτταρα από ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Αυτό προάγει την επεμβατική φύση του RA-FLS, δηλαδή την ικανότητά τους να επηρεάζουν αρνητικά τις αρθρώσεις. Η ενισχυτική περιοχή του εσωνίου του γονιδίου PTPN11 περιέχει 2 υπερμεθυλιωμένες θέσεις, με αποτέλεσμα την ανώμαλη επιγενετική ρύθμιση του γονιδίου και την αλλαγή της λειτουργίας του RA-FLS. Αυτό σημαίνει πως οι υπερμεθυλιωμένες θέσεις στην εν λόγω περιοχή του DNA προκαλούν μια μη φυσιολογική ρύθμιση του γονιδίου PTPN11, που έχει ως αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η λειτουργία των RA-FLS και να προάγεται η αρθριτική διαδικασία. Αυτές οι επιγενετικές μεταβολές μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη

και την πρόοδο ορισμένων ασθενειών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Chauhan και συν., 2023).

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους ισχυρότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που καπνίζουν έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ του γονιδίου του κοινού επιτόπου (SE) και του καπνίσματος σε άτομα με θετικά αντισώματα αντικιτρολινωμένης πρωτεΐνης (anti-CCP). Η κιτρολινωμένη πρωτεΐνη είναι μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αυτοάνοση διαδικασία που συμβαίνει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Chauhan και συν., 2023). Τα θετικά αντισώματα συνδέονται συχνά με την πρόκληση και την πρόοδο της νόσου. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε άτομα με θετικά αντισώματα anti-CCP πρωτεΐνης και παράλληλα επιδρά με το γονίδιο του κοινού επιτόπου (SE) αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο. Αυτό υποδηλώνει ότι η συνδυαστική επίδραση του καπνίσματος και των γενετικών παραγόντων μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση και εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Συνολικά οι έρευνες και οι μελέτες σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου επισημαίνουν τη σημαντικότητα της υγειονομικής ενημέρωσης για την πρόληψη για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης, ειδικά σε άτομα με γενετική προδιάθεση (όπως το SE) και θετικά αντισώματα anti-CCP (Chauhan και συν., 2023).

Επιπλέον περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να παίξουν ρόλο ως ενεργοποιητές για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιαίτερα σε σχέση με την οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν το πυρίτιο, τον αμίαντο, την σκόνη υφασμάτων και το *P. gingivalis*, ένα μικροβιακό παθογόνο που συνδέεται με περιοδοντίτιδα (νόσος των ούλων). Η έκθεση σε αυτά τα αντιγόνα που συχνά συμβαίνει σε μέρη του οργανισμού πολύ μακριά από τις αρθρώσεις (όπως πνεύμονες, στοματοφάρυγγα και γαστρεντερικό σωλήνα) μπορεί να προκαλέσει μια αυτοάνοση φλεγμονώδη απόκριση στις αρθρώσεις. Αυτό συμβαίνει επειδή ορισμένες περιβαλλοντικές ουσίες μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις που μοιάζουν με την αυτοάνοση αντίδραση της άρθρωσης. Σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου έχουν διεξαχθεί μεγάλες μελέτες που συσχετίζουν τις αλλαγές στη σύνδεση και λειτουργία του με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν συχνά μειωμένη ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί αύξηση στα γένη *Actinobacteria*, *Collinsella*,

Eggerthalia και Faeclibacterium, με το Collinsella να έχει συσχετιστεί με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την ιδέα ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αν και απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να κατανοήσουμε ακριβώς τον μηχανισμό αυτής της συσχέτισης (Chauhan και συν., 2023).

1.4 Πολυεπιστημονική προσέγγιση διαχείρισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτεί ολοκληρωμένη κλινική προσέγγιση, προκειμένου να πραγματοποιηθεί έγκαιρη διάγνωση και να αποτραπούν η εξάντληση και η καταστροφή των αρθρώσεων. Πιο αναλυτικά, ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας για τους ασθενείς με RA είναι να επιτευχθεί η μακροχρόνια κλινική αποσταθεροποίηση και η βελτίωση της ποιότητας ζωής, ώστε να απουσιάζουν τα συμπτώματα που συνδέονται με τη φλεγμονώδη νόσο. Εάν δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί η κλινική ύφεση, μια αποδεκτή εναλλακτική λύση είναι η διατήρηση χαμηλής δραστηριότητας της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι παρά την παρουσία συμπτωμάτων, η νόσος δεν προκαλεί σημαντική επιδείνωση ή καθημερινή επιρροή στον ασθενή. Σε περιπτώσεις ασθενών με μέτρια έως σοβαρή δραστηριότητα της νόσου, είναι σημαντικό να αξιολογείται η νόσος κάθε μήνα προκειμένου να παρακολουθείται η πρόοδό της και να προσαρμόζει τη θεραπεία κατάλληλα. Η δραστηριότητα τις περισσότερες φορές αξιολογείται κάθε 3 έως 6 μήνες, αν και αυτό μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την κρίση του ιατρού. Οι αξιολογήσεις αυτές βοηθούν στην παρακολούθηση της προόδου της νόσου για την προσαρμογή της θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (Chauhan και συν., 2023).

Έχουν αναπτυχθεί πολλά εργαλεία κλινικής αξιολόγησης για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να προσδιορίσουν τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μια ενημερωμένη σύσταση από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας το 2019 προτείνει τη χρήση των ακόλουθων εργαλείων αξιολόγησης, καθώς πληρούν τα ελάχιστα πρότυπα αξιολόγησης σύμφωνα με τη σύστασή τους:

1. DAS28 (Disease Activity Score Calculator for RA): το DAS28 είναι ένα σύνολο κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου (εικόνα 1). Βασίζεται στην αξιολόγηση των αρθρικών εξετάσεων, του αναλογικού πόνου και της προσωπικής αυτοαξιολόγησης του ασθενούς.

2. CDAI (Clinical Disease Activity Index for RA): το CDAI είναι ένα εργαλείο αξιολόγησης που λαμβάνει υπόψη τον αριθμό των αρθρώσεων που είναι φλεγμονώδεις καθώς και της βαθμολογίας πόνου και λειτουργικότητας του ασθενούς.

Enter Patient ID (for printing):

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ ESR:
mm/hr

☐ CRP:
mg/l

☒ Patient Global Health: mm

0 - Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints

Swollen Joints

Click affected joints

Clear all

Clear all

Εικόνα 1 1: DAS28 (Πηγή: Chauhan και συν., 2023)

3. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3): το RAPID3 είναι ένα εργαλείο αυτοαξιολόγησης που βασίζεται σε ερωτήσεις που απευθύνονται στον ασθενή σχετικά με το πόνο, την κατάσταση της αρθρίτιδας και την καθημερινή του λειτουργία.

Ο συνδυασμός αυτών των εργαλείων αξιολόγησης παρέχει ολοκληρωμένη πληροφορία για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία. Είναι εύκολο στη χρήση και συνοδεύεται από πληροφορίες από τον ασθενή, τον ιατρό και τα εργαστηριακά αποτελέσματα (Chauhan και συν., 2023).

Λόγω της ποικίλης εικόνας και της έλλειψης ενός καθολικού διαγνωστικού τεστ για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η διάγνωση αυτής της νόσου μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, ιδίως στα πρώιμα στάδια της. Τα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας του 2010 και του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματισμών (ACR/EULAR) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα περιγράφονται παρακάτω. Περιέχει 4 διαφορετικούς τομείς οι οποίοι είναι οι εξής:

1. Αριθμός και μέγεθος εμπλεκόμενων αρθρώσεων
 - 2 έως 10 μεγάλες αρθρώσεις=1 πόντο (ώμοι, αγκώνες, γοφοί, γόνατα και αστράγαλοι)

- 1 έως 3 μικρές αρθρώσεις= 2 πόντοι (μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις, εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, δεύτερη έως πέμπτη μεταρσοφαλαγγική άρθρωση, μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, αντίχειρας και καρποί)
 - 4 έως 10 μικρές αρθρώσεις = 3 πόντοι
 - Περισσότερες από 10 αρθρώσεις (συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον 1 μικρής άρθρωσης)= 5 βαθμοί
2. Ορολογικός έλεγχος για ρευματοειδή παράγοντα ή αντίσωμα αντι-κιτρολινωμένου πεπτιδίου / πρωτεΐνης
 - Χαμηλό θετικό = 2 βαθμοί
 - Υψηλό θετικό = 3 βαθμοί
 3. Αυξημένη αντίδραση οξείας φάσης ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) = 1 βαθμός
 4. Διάρκεια συμπτώματος τουλάχιστον έξι βδομάδες = 1 βαθμός

Μια συνολική βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση με 6 κατατάσσει τον βαθμό σοβαρότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας του ασθενή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προσβολή της άρθρωσης αφορά οποιοδήποτε πρησμένη ή ευαίσθητη άρθρωση κατά την κλινική εξέταση. Επίσης αξίζει να σημειωθεί πως αυτά τα κριτήρια μπορούν να εφαρμοστούν μόνο σε ασθενείς όπου η προσβολή της άρθρωσης δεν μπορεί να εξηγηθεί καλύτερα από άλλες φλεγμονώδεις νόσους όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή η ψωρίαση. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η διενέργεια ειδικών εξετάσεων για να εξαιρεθούν αυτές οι ασθένειες ως αιτίες της προσβολής των αρθρώσεων. Τα νέα κριτήρια έχουν επισημανθεί για να βελτιώσουν την πρόληψη και την πιθανότητα εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας και παρουσιάζουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: έχουν την ίδια ευαισθησία όπως τα προηγούμενα κριτήρια για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Chauhan και συν., 2023). Αυτό σημαίνει ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά στην ανίχνευση πραγματικών θετικών κρουσμάτων της νόσου. Η ευαισθησία είναι ένας δείκτης που δείχνει την ικανότητα του τεστ να ανιχνεύει πραγματικές θετικές περιπτώσεις. Παράλληλα, έχουν υψηλότερη ειδικευση. Αυτό σημαίνει ότι είναι πιο αποτελεσματικά στο να αποκλείουν τα ψευδώς θετικά κρούσματα, δηλαδή τις περιπτώσεις που το τεστ δίνει θετικό αποτέλεσμα αλλά ο ασθενής δεν έχει πραγματικά τη νόσο. Τέλος, παρουσιάζουν υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία. Αυτό σημαίνει ότι όταν το τεστ δείχνει αρνητικό αποτέλεσμα, η πιθανότητα να πάσχει το άτομο είναι μηδαμινή. Οι βελτιώσεις αυτές έχουν σαν στόχο να βοηθήσουν στην πιο ακριβή διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και

στην πρόβλεψη της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου πιο αποτελεσματικά (Chauhan και συν., 2023).

1.4.1 Φαρμακευτική αγωγή

Σχετικά με τη θεραπεία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, απαιτείται τόσο φαρμακολογική όσο και μη φαρμακολογική προσέγγιση. Σήμερα το πρότυπο φροντίδας εστιάζει στην έγκαιρη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα.

Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs), τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, περιλαμβάνουν την μεθοτρεξάτη, την υδροξυχλωροκίνη, την σουλφασαζίνη και τη λεφλουνομίδη. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να επιβραδύνουν την πρόοδο της νόσου και να προστατεύσουν τις αρθρώσεις και άλλους ιστούς από μόνιμη βλάβη. Ωστόσο πρέπει να λάβουμε υπόψη πως υπάρχουν πιθανές παρενέργειες που ποικίλουν ανάλογα με το φάρμακο και το άτομο. Ορισμένες από αυτές τις παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν βλάβη στο ήπαρ, καταστολή του μυελού των οστών και πνευμονικές λοιμώξεις. Συνολικά η χρήση των DMARDs αποτελεί σημαντική προσέγγιση στη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι ατομικά προσαρμοσμένη και να λαμβάνει υπόψη το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε φαρμάκου (Chauhan και συν., 2023).

Εκτός από τα αντιρρευματικά φάρμακα, υπάρχουν επίσης τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα οποία μπορούν να ανακουφίσουν τον πόνο και να μειώσουν τη φλεγμονή, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση σε τροποποίηση της νόσου. Υπάρχουν περίπου 20 τέτοια φάρμακα, τα οποία είναι όλα αποτελεσματικά σε πλήρεις δόσεις. Ωστόσο υπάρχει ποικιλία στις παρενέργειες και στις τοξικότητες τους. Η επιλογή ενός συγκεκριμένου ΜΣΑΦ εξαρτάται από τον ασθενή, τις συννοσηρότητες του και την εξοικείωση του ιατρού με το συγκεκριμένο φάρμακο. Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη και τα ιατρικά ιστορικά του ασθενούς ή άλλες παράλληλες παθήσεις που ενδέχεται να έχει, καθώς και οι προσωπικές προτιμήσεις του ασθενούς. Κάθε ΜΣΑΦ μπορεί να έχει διαφορετικά πλεονεκτήματα και περιορισμούς, οπότε η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες (Chauhan και συν., 2023).

Ταυτόχρονα, τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου απαιτείται η λήψη κορτικοστεροειδών. Για παράδειγμα σε ένα νέο ασθενή με έντονη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προσωρινή θεραπεία κατά την έναρξη της

θεραπείας με DMARDs. Ορισμένες ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει πως η πρόωπη χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα βελτιώνει τα αποτελέσματα και έχει επιδράσεις στην τροποποίηση της νόσου συμπεριλαμβανομένης της προόδου που εμφανίζεται στις ακτινογραφίες των αρθρώσεων. Όμως, υπάρχει και μια άλλη μελέτη που δεν απέδειξε μακροπρόθεσμα οφέλη από τη χρήση κορτικοστεροειδών ως προσωρινή θεραπεία. Σε περιπτώσεις με ήπιες εξάρσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών. Τα ενδοαρθρικά κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση εξάρσεων μονής άρθρωσης. Περίπου το 50% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα χρειάζονται χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για να διατηρήσουν τον έλεγχο της νόσου. Η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών συνδέεται με πολλαπλές τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του σωματικού βάρους, της οστεοπόρωσης και του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων. Αυτά αποτελούν πιθανά αρνητικά αποτελέσματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αντιμετώπιση των ασθενών με κορτικοστεροειδή, ειδικά σε μακροχρόνια χρήση (Chauhan και συν., 2023).

Είναι σημαντικό για όλους τους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, να υποβληθούν σε έλεγχο για ηπατίτιδα Β και C, καθώς και για φυματίωση. Σύμφωνα με τις συστάσεις του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας, πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει επίσης να εμβολιαστούν κατά του πνευμονόκοκκου, της ηπατίτιδας, της γρίπης, του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), του ιού έρπη ζωστήρα (HZV) και του COVID-19 (Chauhan και συν., 2023).

1.4.2 Άσκηση

Παράλληλα με τη φαρμακολογική θεραπεία η μη φαρμακολογική προσέγγιση περιλαμβάνει ασκήσεις και κινησιοθεραπεία για να ανακουφίσουν τον πόνο και να βελτιώσουν την κινητικότητα των αρθρώσεων. Επιπλέον, η συμβουλευτική και η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη διαχείριση της νόσου, τον υγιεινό τρόπο ζωής και τις πρακτικές αυτοφροντίδας είναι ζωτικές για την επίτευξη θετικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, παρά τη θεραπεία πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να διαθέτουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα και να υποφέρουν από σημαντικές επιπλοκές καθώς περνά ο χρόνος (Chauhan και συν., 2023).

1.4.3 Διατροφή

Μία ισορροπημένη υγιεινή διατροφή μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο όπλο για την πρόληψη ή ακόμα και την βελτίωση μίας ασθένειας. Η διατροφή συμβάλλει στην εξέλιξη και στην έκβαση μίας νόσου, όπως συμβαίνει και με την ρευματοειδή αρθρίτιδα (Cutolo και Nikiphorou, 2018).

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που στόχο είχαν να αξιολογήσουν διάφορους διατροφικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί να εμπλέκονται με την νόσο.

Συγκεκριμένα ένα αποδεδειγμένο σχήμα διατροφής με άφθονα θρεπτικά συστατικά και οφέλη για την υγεία είναι αυτό της Μεσογειακής διατροφής. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι η αυξημένη κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών και η υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου. Ταυτόχρονα, προτείνεται μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριού, μέτρια κατανάλωση πουλερικών, γαλακτοκομικών και αυγών και τέλος χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γλυκών. Προτείνεται επίσης μαζί με τα γεύματα η μέτρια, καθημερινή κατανάλωση κρασιού. Γενικά, αποτελεί μία μη περιοριστική δίαιτα με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και καρδιοπροσταυτικές ιδιότητες (Philippou και συν., 2021). Από ορισμένες μελέτες φαίνεται πως η Μεσογειακή διατροφή η οποία περιέχει αρκετά τρόφιμα με αντιοξειδωτική δράση μπορεί δυνητικά να βελτιώσει τα υποκειμενικά μέτρα της δραστηριότητας της νόσου RA, όπως είναι η συνολική αξιολόγηση του ασθενούς, η βαθμολογία πόνου και η πρωινή δυσκαμψία (Philippou και συν., 2021). Σε μελέτη που ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ακολούθησαν ένα Κρητικό μεσογειακό σχήμα, το οποίο περιλαμβάνει τις τροφές και τα οφέλη όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φάνηκε πως καταστέλλει τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με μέτρια αλλά σταθερή ρευματοειδή αρθρίτιδα και βοήθησε στο να αποκτήσουν καλύτερη σωματική λειτουργία και να αυξήσουν τη ζωτικότητά τους. Τα αντιοξειδωτικά που περιέχονται σε αυτές τις τροφές που εντάσσονται στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής περιορίζουν τις παθολογικές πτυχές της απόκρισης που προκαλείται από τις κυτοκίνες στη φλεγμονή (Sköldstam και συν., 2003).

Υπάρχουν βέβαια και άλλα διατροφικά σχήματα ή δίαιτες που αναφέρουν πιθανά μία βελτίωση στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αλλά δεν έχουν μελετηθεί ακόμα εκτενέστερα, γι αυτό και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία. Η στοιχειακή δίαιτα για παράδειγμα είναι ένα από αυτά τα σχήματα που δείχνουν έμμεσα ορισμένες θετικές επιδράσεις ωστόσο δεν έχει αναλυθεί αρκετά για να χρησιμοποιηθεί ως σύσταση προς τα άτομα που πάσχουν από RA (Kavanaghi και συν., 1995). Πιο συγκεκριμένα στην στοιχειακή δίαιτα συμπεριλαμβάνονται οι τροφές στην απλούστερη μορφή τους, δηλαδή περιλαμβάνονται τα αμινοξέα από τις πρωτεΐνες, η γλυκόζη από τους υδατάνθρακες και τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου από τα λίπη, οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία (Kavanaghi και συν., 1995). Στην μελέτη των Kavanaghi και συν (1995) φάνηκε πως μετά την περίοδο τεσσάρων εβδομάδων υπήρχε αύξηση στη δύναμη λαβής, μείωση στη βαθμολογία Ritchie και απώλεια βάρους στην ομάδα που ακολούθησε την δίαιτα. Σημειώθηκε επίσης διαφορά στην τιμή της CRP αλλά δεν ήταν

στατιστικά σημαντική. Η απώλεια σε αυτή την μελέτη ήταν μεγάλη γεγονός που αποδεικνύει ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα στο πεδίο αυτό για να δοθούν καλά σχεδιασμένες οδηγίες για τους ασθενείς. Άλλο μία περίπτωση δίαιτας που φαίνεται πολλά υποσχόμενη είναι αυτή με χαμηλούς υδατάνθρακες. Στην μελέτη των Strath και συν (2020) συμπεριέλαβαν άτομα με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, μία πάθηση στην οποία υπάρχει φθορά ή και καταστροφή του χόνδρου της άρθρωσης. Όπως και στην ρευματοειδή αρθρίτιδα έτσι και στην οστεοαρθρίτιδα είναι σημαντικό να εξεταστεί πώς η διατροφή μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση αυτών των ασθενών. Τα άτομα στην ομάδα με τη δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες σημείωσαν σημαντικές βελτιώσεις στο βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος, στον πόνο και στην ποιότητα ζωής (Strath και συν., 2020).

Η νηστεία και η χορτοφαγική διατροφή είναι ακόμη δύο πιθανά ευεργετικά σχήματα που εγείρουν το ενδιαφέρον για την μείωση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η νηστεία φαίνεται ότι ενδεχομένως επηρεάζει στην κατάσταση αυτών των ασθενών. Ύστερα από νηστεία 7 ημερών παρατηρήθηκε μείωση στην κλινική φλεγμονή των αρθρώσεων αλλά και του δείκτη καθίζησης ερυθροκυττάρων καθώς και απώλεια βάρους με μέσο όρο τα 5 κιλά (Uden και συν., 1983). Ο συνδυασμός κάποιων ημερών νηστείας ακολουθούμενη από χορτοφαγική διατροφή, φαίνεται πως έχει επίσης θετική επίδραση (Kjeldsen-Kragh και συν., 1991). Μετά από την περίοδο νηστείας γίνεται προσθήκη ενός νέου τροφίμου για να εξεταστεί τυχόν επιπλοκή στα συμπτώματα. Κατά την περίοδο της χορτοφαγικής διατροφής παρατηρήθηκε δυσκολία στην κάλυψη ορισμένων διατροφικών αναγκών όμως μπορεί να γίνει εξατομίκευση ώστε να σχεδιαστεί ένα πρόγραμμα για κάθε ασθενή που να είναι ανεκτό χωρίς να επιδεινώνει την κατάστασή τους. Η αύξηση της δύναμης λαβής και η μείωση αρκετών κλινικών δεικτών φανερώνουν πως το διατροφικό αυτό σχήμα μπορεί δυνητικά να βοηθήσει τους ασθενείς με ΡΑ (Kjeldsen-Kragh και συν., 1991).

Σε αντίθεση με μια χορτοφαγική διατροφή που η βάση της είναι τα φυτικά τρόφιμα, η παλαιολιθική διατροφή έχει βάση τα ζωικά προϊόντα. Στην παλαιολιθική εποχή ο άνθρωπος ήταν κυνηγός-τροφοσυλλέκτης και εξασφάλιζε τρόφιμα όπως το κρέας, τα ψάρια, τους καρπούς και τα φρούτα. Τα δημητριακά, τα γαλακτοκομικά, τα άλευρα και γενικότερα οι επεξεργασμένες τροφές δεν υπήρχαν στη διατροφή του. Σε μία μελέτη των Zamanli και συν η παλαιολιθική διατροφή κατά το 3^ο τρίμηνο μείωσε το άγχος, την κατάθλιψη και το στρες σε υγιή άτομα, συμπτώματα που εμφανίζονται και στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σημειώνεται ότι μπορεί αυτό το διατροφικό σχήμα να σχετίζεται με ψυχολογικές διαταραχές και το οξειδωτικό στρες και μέσα από τους μηχανισμούς δράσης να φανεί η προστατευτική της

δράση. Εφόσον στηρίζεται στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων που περιέχουν αντιοξειδωτικά ίσως να έχει αντιοξειδωτικές ικανότητες βελτιώνοντας την φλεγμονή (Zamani και συν., 2023). Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την επίδρασή της σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά επειδή δυνητικά θα μπορούσε να προσφέρει οφέλη ίσως πραγματοποιηθεί μία παραλλαγή της και να εφαρμοστεί μελλοντικά (Singh και Singh, 2023).

Σύμφωνα με τα τρέχοντα στοιχεία δεν υπάρχει ακόμη μία συγκεκριμένη διατροφική παρέμβαση που να στοχεύει αποκλειστικά στη βελτίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Γενικά όμως, συνίσταται η τήρηση μίας υγιεινής ισορροπημένης διατροφής στην οποία ο ασθενής θα λαμβάνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά αποφεύγοντας έτσι και την πιθανότητα εμφάνισης ρευματοειδούς καχεξίας (Cutolo και Nikiphorou, 2018). Η διατροφή έχει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη και στην έκβαση της νόσου, αφού κάθε επιλογή έχει αντίκτυπο στο βάρος, στη σύνθεση του σώματος και γενικότερα στη ψυχική υγεία του ατόμου (Gwinnett και συν., 2022). Παρόλα αυτά, επειδή τα περισσότερα που έχουν μελετηθεί έγιναν σε χαμηλό αριθμό δείγματος και δεν υπήρξαν ισχυρές συσχετίσεις είναι ανάγκη να σχεδιαστούν περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθούν οι επιδράσεις που μπορεί να έχει ένα διατροφικό στοιχείο στα συμπτώματα και στη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Philippou και συν., 2021).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να εξετάσει και να αναλύσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και πως αυτή μπορεί να επιδράσει βελτιώνοντας την κατάσταση των ασθενών. Πρόκειται για μια εκτενή ανασκόπηση της υπάρχουσας επιστημονικής βιβλιογραφίας και των ερευνητικών ευρημάτων που αφορούν την επίδραση της διατροφής στη φλεγμονή, την εξέλιξη των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Η μελέτη αυτή μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες και γνώσεις για την αλληλεπίδραση ανάμεσα στη διατροφή και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

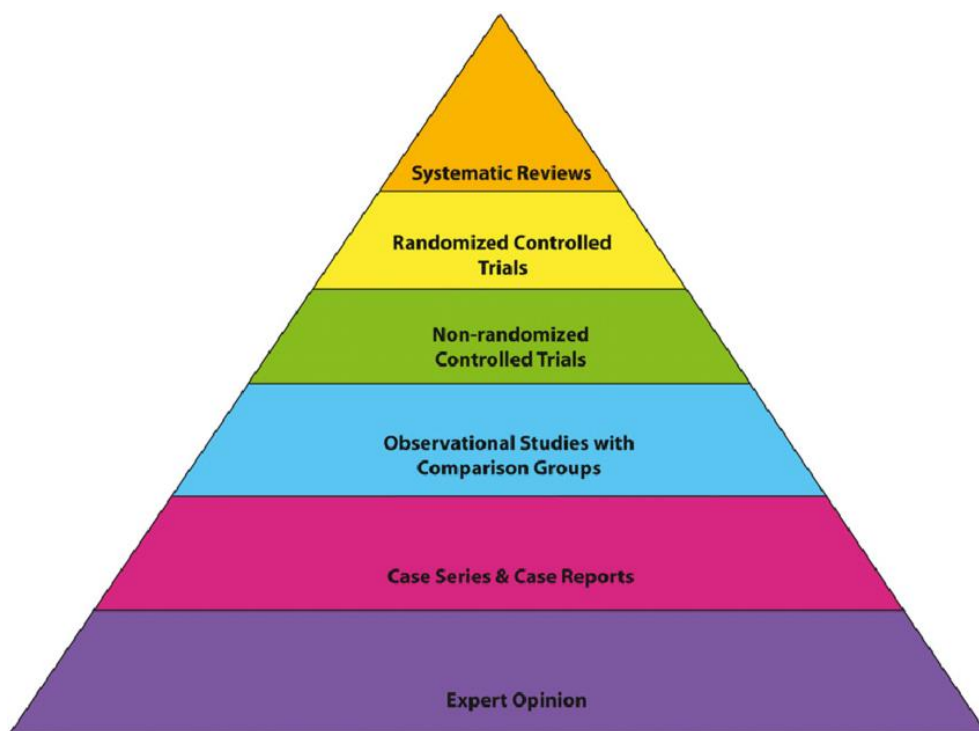
3.1 Λέξεις κλειδιά

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σχετίζονταν με την διαιτητική ή διατροφική παρέμβαση σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αναζήτηση έγινε μέσω της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων Pubmed και χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-κλειδιά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, χορτοφαγική διατροφή, γαλακτο-χορτοφαγική διατροφή, vegan διατροφή, μεσογειακή διατροφή, νηστεία, πειραματική, στοιχειακή, δίαιτα Atkins,

σαρκοφαγική, παλαιολιθική, δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη και τέλος δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη (παράρτημα 1).

3.2 Φίλτρα

Οι μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs). Οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αλλά και οι quasi RCTs εντάχθηκαν επίσης στην μελέτη. Επιλέχθηκε αυτή η κατηγορία, διότι σε αυτές υπάρχει η σχέση αιτίου αιτιατού και αυξάνουν την ποιότητα της συστηματικής ανασκόπησης σε σχέση με τις υπόλοιπες που βρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες στην πυραμίδα (εικόνα 2). Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από μελέτες οι οποίες είχαν δημοσιευθεί μέχρι τον Δεκέμβριο του 2022.



Εικόνα 3 1: Evidence-based-medicine-pyramid (Πηγή Golden και Bass, 2013)

3.3 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού

Ο πληθυσμός ήταν άτομα με διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα είτε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου της Αμερικής (ACR) είτε με τα εκάστοτε κριτήρια που όρισε κάθε μελέτη. Οι ασθενείς αυτοί, ανεξαρτήτως φύλου, εθνικότητας αλλά και κοινωνικοοικονομικού υπόβαθρου, με πρώιμη ή μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα λαμβάνοντας οποιαδήποτε θεραπεία, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα αντιρρευματικά φάρμακα και τη κορτιζόνη ήταν επιλέξιμα για αυτήν την μελέτη. Οι μελέτες που

περιλάμβαναν ένα μεικτό δείγμα ασθενών στις οποίες τα αποτελέσματα για την RA δεν ήταν εφικτό να διαχωρισθούν δεν συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Η παρέμβαση μπορούσε να πραγματοποιηθεί είτε σε άτομα που είναι χωρισμένα σε ομάδες, είτε σε κλινική, σε σπίτι ή ακόμα και διαδικτυακά. Μελέτες με παρεμβάσεις στην αλλαγή της συμπεριφοράς, είτε πρόσωπο με πρόσωπο, είτε διαδικτυακά, συνδυαστικά με διατροφή που ανέφεραν ότι δυνητικά μπορούν να επηρεάσουν ευεργετικά τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Αποκλείστηκαν ακόμη, μελέτες με συμπληρώματα και τεχνητά τρόφιμα αλλά και προγράμματα αυτοδιαχείρισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν είχαν την διαιτητική ή διατροφική παρέμβαση ως στόχο. Τέλος, τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη και ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης συγκρίθηκαν με αυτά που ανήκαν είτε σε ομάδα χωρίς παρέμβαση, σε ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο ή μία σύνθετη φροντίδα ή σε ομάδα που δίνονταν διαιτητική ή διατροφική συμβουλή.

3.4 Κατηγορίες αποτελεσμάτων

Τα πρωταρχικά αποτελέσματα που λήφθηκαν υπόψιν ήταν η δραστηριότητα της νόσου (Disease Activity Score 28-DAS28) που είναι μία μέτρηση η οποία περιλαμβάνει την αξιολόγηση 28 αρθρώσεων. Ειδικότερα οι ασθενείς καταγράφουν ποιες αρθρώσεις αισθάνονται ευαίσθητες και πρησμένες. Στο DAS28 περιλαμβάνονται οι φλεγμονώδεις δείκτες c-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (C-Reactive Protein-CRP, Erythrocyte Sedimentation Rate-ESR) με τα οποία γίνεται εκτίμηση της φλεγμονής και γενική αξιολόγηση της υγείας σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (Pineda-Juárez και συν., 2022). Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που διερευνήθηκαν ήταν η ποιότητα ζωής, ο πόνος, η κινητικότητα, η κόπωση, η ανεξαρτησία, ο ύπνος, το άγχος και η κατάθλιψη διότι πολλοί ασθενείς αντιμετωπίζουν προβλήματα σχετικά με αυτά. Η έγκαιρη διάγνωση προτού η χρόνια φλεγμονή εγκατασταθεί μπορεί να βελτιώσει τα παραπάνω αποτελέσματα. Ορισμένα κλινικά αποτελέσματα που λήφθηκαν υπόψιν ήταν η λειτουργική ικανότητα καθώς και η σοβαρότητα της νόσου μέσω ενός ερωτηματολογίου αξιολόγησης υγείας (Health Assessment Questionnaire-HAQ) που συνήθως συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τις καθημερινές τους δραστηριότητες (Pineda-Juárez και συν., 2022). Ένα άλλο αυτοαναφερόμενο μέτρο υγείας είναι η σύντομη έρευνα υγείας (Short Form Health Survey-SF-36) που περιλαμβάνει ένα γενικό σύνολο μέτρων ποιότητας ζωής. Επίσης διερευνήθηκαν κλινικά στοιχεία για την δομική βλάβη των αρθρώσεων αλλά και για τον κίνδυνο συννοσηροτήτων διότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία συστηματική νόσος και

μπορεί να επηρεάσει επιπλέον μέρη του σώματος. Τέλος οι αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν στους ασθενείς λήφθηκαν υπόψιν.

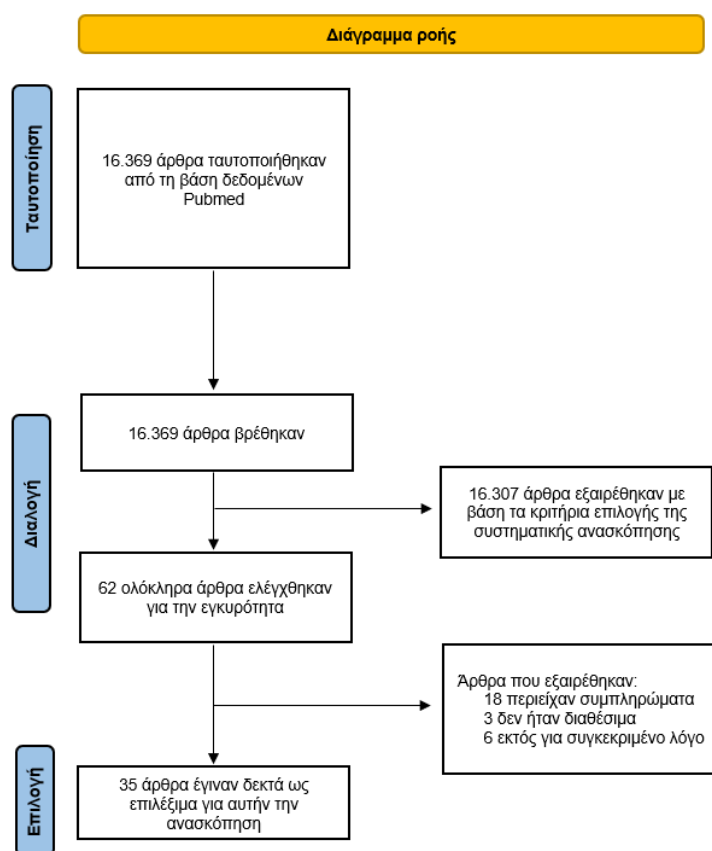
3.5 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών βασίστηκε στο αναθεωρημένο εργαλείο για τον κίνδυνο μεροληψίας σε τυχαιοποιημένες δοκιμές (Risk of Bias tool 2). Εξετάστηκαν οι εξής κατηγορίες μεροληψίας: η διαδικασία τυχαιοποίησης, οι αποκλίσεις από την προβλεπόμενη παρέμβαση, η ελλιπής αναφορά των δεδομένων, η μέτρηση του αποτελέσματος και η επιλεκτική αναφορά των αποτελεσμάτων.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Επιλογή μελετών

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1 εντοπίστηκαν 16.369 άρθρα από την βάση δεδομένων Pubmed. Από αυτά, τα 16.307 εξαιρέθηκαν διότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής οπότε απέμειναν 62 άρθρα για πλήρη ανάγνωση. Τα 35 πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση για την εξαγωγή δεδομένων.



Σχήμα 4 1: Διάγραμμα ροής

4.2 Χαρακτηριστικά μελετών

Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στο παράρτημα 2. Υπήρχε μεγάλο εύρος στον αριθμό των συμμετεχόντων καθώς κυμαίνονταν από 12-154 ασθενείς με την πλειοψηφία να περιέχουν 29-66 συμμετέχοντες. Ποικιλία υπήρχε επίσης και στις απώλειες των συμμετεχόντων κατά την διάρκεια των μελετών. Ορισμένες δεν είχαν καμία απώλεια και πρόκειται για τις μελέτες των Sundqvist και συν (1982), Magaro και συν (1988) και Sadeghi και συν (2022). Οι περισσότερες αποχωρήσεις σημειώθηκαν στις μελέτες των Pineda-Juárez και συν (2022) και Hansen και συν (1996) με 22 και 28 συμμετέχοντες αντίστοιχα να εγκαταλείπουν. Οι υπόλοιπες μελέτες είχαν απώλειες της τάξης των 5-19 συμμετεχόντων. Όσον αφορά το φύλο, στις περισσότερες μελέτες υπήρχε ένα μικτό δείγμα και σε ένα μικρό αριθμό μελετών συμμετείχαν μόνο γυναίκες. Η ηλικία των ασθενών στις μισές μελέτες είχε μέσο όρο τα 50-60 έτη, καθώς στις υπόλοιπες υπήρχε ένα εύρος από 18 έως και τα 75 έτη. Τέλος, 9 από τις 35 τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν διασταυρούμενες δοκιμές.

Οι περισσότερες μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης μελετούν την επίδραση της χορτοφαγικής-vegan (ορισμένες συνδυαστικά με νηστεία) (n=12 μελέτες) και της Μεσογειακής (n=11 μελέτες) διατροφής. Επίσης συμπεριλήφθηκαν μελέτες με στοιχειακή διατροφή (n=3 μελέτες) και νηστεία (n=2). Ένα διατροφικό σχήμα που αναφέρεται ως πειραματική διατροφή μελετήθηκε (n=2) και ήταν μία δίαιτα χωρίς πρόσθετα, συντηρητικά, φρούτα, κόκκινο κρέας, βότανα και γαλακτοκομικά προϊόντα στην μία περίπτωση και μια πειραματική δίαιτα υψηλή σε ακόρεστα λιπαρά, χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά με υποαλλεργικά τρόφιμα στην άλλη. Μια μελέτη αναφέρει δύο δίαιτες με διαφορετική σύνθεση λιπαρών οξέων (n=1). Τα υπόλοιπα άρθρα (n=4) πραγματοποίησαν μία διαφορετική παρέμβαση. Στο ένα από αυτά οι συμμετέχοντες έπρεπε να καταναλώσουν ορισμένα γεύματα που περιλάμβαναν μπλε μύδια ενώ στις υπόλοιπες οι παρεμβάσεις είχαν συγκεκριμένα ποσοστά μακροθρεπτικών συστατικών που έπρεπε να ακολουθήσουν τα άτομα των ομάδων.

4.3 Συμμόρφωση συμμετεχόντων

Η συμμόρφωση των συμμετεχόντων αναφέρεται σε ορισμένες μελέτες, ενώ στις περισσότερες δεν γίνεται καμία αναφορά. Υπάρχουν λοιπόν αναφορές, που αποδεικνύουν υψηλές αποδόσεις στην τήρηση των παρεμβάσεων. Στην μελέτη των Turesson Wadell και συν (2021) οι περίοδοι δίαιτας ολοκληρώθηκαν με καλή συμμόρφωση, δηλαδή σημείωσαν ποσοστό 91% ύστερα από τηλεφωνική επικοινωνία που πραγματοποιήθηκε. Το ίδιο ποσοστό επιτυχίας παρουσιάζεται και στην μελέτη των Vadell και συν (2020). Συμμόρφωση 96% στην ομάδα παρέμβασης και 87%

στην ομάδα ελέγχου πέτυχαν οι συμμετέχοντες της έρευνας των Hulander και συν (2021). Από τις συνολικές θερμίδες που κατανάλωναν οι ασθενείς στην μελέτη των Panush και συν (1983), >94% ήταν από τροφές που δόθηκαν στις οδηγίες. Υψηλό ποσοστό σημειώθηκε επίσης στην έρευνα των Sadeghi και συν (2022), στην οποία οι ασθενείς είχαν >80% συμμόρφωση στην διαδικασία. Τέλος, μεγάλες απώλειες υπήρχαν στην μελέτη των Kavanaghi και συν (1995) αφού μόλις το 38% ολοκλήρωσε την μελέτη, πιθανόν λόγω δυσκολίας στην τήρηση της δίαιτας.

4.4 Αποτελέσματα μελετών

Συνολικά από τις 35 τυχαιοποιημένες μελέτες οι 30 σημείωσαν θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε διάφορες παραμέτρους. Η δραστηριότητα της νόσου μειώθηκε στους ασθενείς σε 6 μελέτες (Sköldstam και συν., 2003, Ghaseminasab-Parizi και συν., 2022, Hänninen και συν., 2000, Lindqvist και συν., 2018, Sadeghi και συν., 2022, Elkan και συν., 2008). Οι δύο κύριοι δείκτες που σχετίζονται άμεσα με την φλεγμονή, δηλαδή η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) βελτιώθηκαν ύστερα από την μείωση των τιμών τους ομοίως σε 6 μελέτες (Hafström και συν., 2001, Sköldstam και συν., 2003, Kjeldsen-Kragh και συν., 1991, Kjeldsen-Kragh, 1999, Sarzi-Puttini και συν., 2000, Sadeghi και συν., 2022). Οι υπόλοιπες 5 από το σύνολο, δεν ανέφεραν κάποια σημαντική διαφορά μετά την διατροφική παρέμβαση που ακολουθήθηκε. Είναι σημαντικό να αναφερθεί εν κατακλείδι, πως υπήρξαν αλλαγές τόσο σε αντικειμενικά όσο και σε υποκειμενικά μέτρα.

Στις μελέτες που περιλάμβαναν Μεσογειακή διατροφή υπάρχουν ορισμένες που αναφέρουν ένα διατροφικό σχήμα παρέμβασης ως αντιφλεγμονώδη διατροφή. Οι τροφές που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες πλαισιώνουν εκείνο του Μεσογειακού τύπου διατροφής, δηλαδή περιλαμβάνουν ψάρια, όσπρια, γαλακτοκομικά, ξηρούς καρπούς, όπως και κάποιες τροφές με αντιφλεγμονώδη δράση, για παράδειγμα το ρόδι και τα βατόμουρα. Το DAS28-ESR αλλά και το DAS28-CRP σημείωσαν βελτίωση με τις αλλαγές να είναι στατιστικά σημαντικές στην ομάδα δίαιτας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε ένα Σουηδικό πρότυπο διατροφής (Vadell και συν., 2020). Βελτιώσεις και στο καρδιαγγειακό προφίλ σημειώθηκαν με την αύξηση της HDL και τη μείωση των τριγλυκεριδίων έπειτα από αντιφλεγμονώδη δίαιτα (Hulander και συν., 2021). Παρόμοια δίαιτα σε συνδυασμό με την κατανάλωση λιναρόσπορου, μείωσε τον πόνο, την πρωινή δυσκαμψία καθώς επίσης το HAQ και την ποιότητα ζωής (Ghaseminasab-Parizi και συν., 2022). Συνεχίζοντας με την αντιφλεγμονώδη δίαιτα που ακολουθεί τον τύπο της μεσογειακής διατροφής στην μελέτη των Hulander και συν (2022) συγκρινόμενη με ένα δυτικό πρότυπο παρατηρήθηκε βελτίωση στην σύνθεση σώματος σε

δείκτες όπως η λιπώδης μάζα. Από την άλλη, η αντιφλεγμονώδης διαίτα φαίνεται πως δεν είχε καμία επίδραση μεταξύ των ομάδων στο HAQ, SF-36v2, στον πόνο, την κόπωση και την πρωινή δυσκαμψία (Turesson Wadell και συν., 2021). Οι μελέτες με την Μεσογειακή διατροφή γενικά παρουσίασαν βελτιώσεις σε δείκτες όπως το βάρος, η περιφέρεια μέσης, η ποιότητα ζωής, το ESR και το DAS28. Σε μία μελέτη με Κρητική Μεσογειακή διατροφή παρά την αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσια σε αντιοξειδωτικά, δεν υπήρχαν αλλαγές στα αντιοξειδωτικά πλάσματος (Hagfors και συν., 2003). Συγκρινόμενη με ένα δυτικό τρόπο ζωής, η μεσογειακή διατροφή ύστερα από αναλύσεις ευαισθησίας φάνηκε ότι μείωσε το ESR ενώ η CRP δεν είχε κάποια αλλαγή (Hulander και συν., 2021). Τα θετικά αποτελέσματα σε κάποιες μελέτες φάνηκαν μετά από 3 μήνες παρέμβασης ή στο τέλος της παρέμβασης.

Στην περίπτωση της στοιχειακής διαίτας, η οποία περιλαμβάνει αμινοξέα, λιπαρά οξέα και σάκχαρα, οι δύο μελέτες περιλάμβαναν ένα υγρό διάλυμα για τα άτομα της ομάδας παρέμβασης ενώ η τρίτη εκτός από την διαίτα περιλάμβανε την αργή επανεισαγωγή των τροφίμων. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ακολουθούσαν κατά βάση μία κανονική διατροφή. Σημειώθηκαν ορισμένες βελτιώσεις στο HAQ, τις πρησμένες αρθρώσεις, τον πόνο, την αλβουμίνη και την τρανσφερίνη όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικές οι αλλαγές (Holst-Jensen και συν., 1998). Στη μελέτη με την επανεισαγωγή τροφίμων μειώθηκε ο δείκτης Ritchie και το βάρος, τα οποία είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Kavanaghi και συν., 1995). Η στοιχειακή διαίτα μείωσε το HAQ και τον δείκτη Ritchie με τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά (Podas και συν., 2007).

Η μελέτη που διερεύνησε την διαφορετική σύνθεση λιπαρών οξέων είχε ορισμένες βελτιώσεις στον δείκτη Ritchie, στην πρωινή δυσκαμψία, στη δύναμη λαβής και στην χημειοφωταύγεια των ουδετερόφιλων. Οι αλλαγές συνέβησαν όμως μόνο στην ομάδα των λιπαρών οξέων που λάμβαναν συμπληρωματικά και κάψουλες, ενώ στην ομάδα με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή (Magaro και συν., 1988).

Υπήρχαν μελέτες στις οποίες οι ομάδες παρέμβασης λάμβαναν διατροφή χωρίς κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο. Σημαντικές διαφορές υπήρχαν στο HAQ και στο SF-36 καθώς επίσης υπήρχαν μειώσεις στην τρανσφερίνη, τα ουδετερόφιλα και τα λευκοκύτταρα έπειτα από διατροφή χωρίς κρέας, γλουτένη και λακτόζη (Guagnano και συν., 2021). Σε μελέτη που τα άτομα της παρέμβασης κατανάλωναν 1:1 κορεσμένα:ακόρεστα λιπαρά οξέα και λάμβαναν την πρωτεΐνη της διατροφής από λαχανικά και ψάρια είχαν λιγότερες πρησμένες αρθρώσεις, χωρίς να σημειώσουν κάποια άλλη σημαντική αλλαγή (Hansen και συν., 1996). Σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε διατροφή με μπλε μύδια ή γεύματα με κρέας υπήρχαν στατιστικά σημαντικές

διαφορές στη γενική υγεία, το DAS28-CRP, τον πόνο, την κόπωση και το SF-36 στην ομάδα που την ακολούθησε σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου (Lindqvist και συν., 2018). Αυξήθηκαν τέλος και τα ω_3 λιπαρά οξέα (Lindqvist και συν., 2019).

Η χορτοφαγική και η vegan διατροφή εστιάζουν σε μια διατροφή χωρίς κρέας, ψάρι και πουλερικά με την διαφορά ότι η vegan δίαιτα είναι πιο αυστηρή. Η διατροφή όμως και των δύο επικεντρώνεται σε φυτικά τρόφιμα, όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, όσπρια, ξηρούς καρπούς καθώς και φυτικές πρωτεΐνες, τα οποία έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Ειδικότερα, η vegan διατροφή χωρίς γλουτένη σε αντίθεση με την ισορροπημένη μη vegan διατροφή έδειξε βελτίωση στα συμπτώματα της ρευματοειδούς μέσα από την μείωση των αντισωμάτων γλιαδίνης IgG (anti-gliadin IgG), β-λακτογλοβουλίνης IgG (IgG anti-β-lactoglobulin), γλιαδίνης IgA (IgA anti-gliadin) και β-λακτογλοβουλίνης IgA (IgA anti-β-lactoglobulin) στα αντιγόνα των τροφίμων (Hafstrom και συν., 2001). Παράλληλα, μια χορτοφαγική δίαιτα σε συνδυασμό με νηστεία και κατανάλωση μόνο αφεψημάτων, έδειξε μειώσεις στον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων, στον αρθρικό δείκτη Ritchie, στον αριθμό των πρησμένων αρθρώσεων, στον πόνο, στη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας και στο ESR, στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (Kjeldsen-Kragh και συν., 1991). Ακόμη, βελτιώσεις υπήρχαν από μια δίαιτα vegan χωρίς γλουτένη, στην οποία έχει προηγηθεί νηστεία 10 ημερών και στη συνέχεια ακολουθήθηκε γαλακτοφορτοφαγική διατροφή-lactovegetarian, (επιτρέπεται η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ενώ εξαιρείται το κρέας, το ψάρι και τα πουλερικά). Πιο αναλυτικά η διατροφική παρέμβαση μείωσε τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τον αριθμό των λευκοκυττάρων, την καλπροτεκτίνη, την ολική IgC στον ρευματοειδή παράγοντα IgM (RF), τα προϊόντα ενεργοποίησης του C3 και τα συστατικά του συμπληρώματος C3 και C4 (β σφαιρίνες που βοηθούν στο ανοσοποιητικό σύστημα) μετά από ένα μήνα θεραπεία (Kjeldsen-Krang και συν., 1995). Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ενώ κατανάλωναν τροφές οι οποίες περιείχαν αντιοξειδωτικά συστατικά, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στη διάρκεια της ακαμψίας, του HAQ, της δύναμης πρόσφυσης, του αρθρικού δείκτη Ritchie ή των διογκωμένων αρθρώσεων και καμία σημαντική διαφορά στην αιμοσφαιρίνη και στην αλβουμίνη (Kjeldsen-Kragh και συν., 1999). Επιπρόσθετα, βελτιώθηκαν δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά η ολική και LDL χοληστερόλη αλλά και τα φωσφολιπίδια ορού έπειτα από αυστηρή άψητη vegan δίαιτα (Agren και συν., 2001). Τέλος, μια μελέτη που εστίασε στην μικροβιακή χλωρίδα κοπράνων και στη δραστηριότητα της ασθένειας κατά τη διάρκεια μιας vegan διατροφής, διαπίστωσε πως το 27.8% των συμμετεχόντων είχε στατιστικά

σημαντική διαφορά σε κλινικές παραμέτρους της δραστηριότητας της νόσου (Peltonen και συν., 1997).

Στην περίπτωση της νηστείας, χορηγείται τροφή σε υγρή μορφή με περιορισμένες θερμίδες. Στην μελέτη των Sundqvist και συν (1982), οι ασθενείς νήστευαν για 10 ημέρες, με ημερήσια παροχή ενέργειας περίπου 800 kJ, που ελήφθη από 3 λίτρα χυμούς φρούτων και λαχανικών. Αμέσως μετά τη νηστεία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γαλακτοφορτοφαγική δίαιτα για 10 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα από την κλινική βαθμολογία είδαν σημαντική βελτίωση στις πρησμένες αρθρώσεις. Παράλληλα η συγκέντρωση οροσωματοειδούς μειώθηκε μετά από τη νηστεία (Sundqvist και συν., 1982). Στη μελέτη των Wallentin και συν. (1980), οι ασθενείς ακολούθησαν μια νηστεία και μια πλούσια παροχή υγρών. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων στο πλάσμα μειώθηκαν κατά μέσο όρο 21 και 11% αντίστοιχα με βάση μια μέση μείωση 27% αυτών των λιπιδίων στο κλάσμα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Υπήρξε επίσης, στο μεγαλύτερο μέρος, μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεϊνών στο κλάσμα λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (Wallentin και συν., 1980).

Όσο αναφορά την πειραματική δίαιτα είναι μια προσέγγιση, που δεν ακολουθεί κάποιο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο. Στην μελέτη των Panush και συν. (1983), η πειραματική δίαιτα αποτελούνταν από λίγο κρέας, καθόλου ψάρι και περιστασιακά πουλερικά, χωρίς φρούτα, βότανα ή μπαχαρικά, γαλακτοκομικά, αλκοολούχα ποτά και τέλος χωρίς πρόσθετα και συντηρητικά. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε ομάδα απώλειας βάρους έχασαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο βάρος σε σχέση με την άλλη ομάδα. Παράλληλα υπήρξαν αλλαγές και στις διογκωμένες αρθρώσεις, στην πρωινή δυσκαμψία, στο περπάτημα και στη δύναμη λαβής αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Panush και συν., 1983). Στη μελέτη των Sarzi-Puttini και συν. (2000), σχεδιάστηκαν δύο δίαιτες για να διατηρούν ή να οδηγούν τα άτομα στο ιδανικό τους βάρος που κυμαίνονταν από 1400 έως 2000 kcal. Η πειραματική δίαιτα περιείχε κοινά υποαλλεργικά τρόφιμα, ενώ στερήθηκε αλλεργιογόνων τροφών και επιτρέπονταν μόνο άπαχα κομμάτια κόκκινου κρέατος. Περιείχε επίσης αναλογία ακόρεστων προς κορεσμένα 2:1. Στα αποτελέσματα παρατηρήθηκε βελτίωση στη δραστηριότητα της PA σύμφωνα με τα σύνθετα συμπτώματα της μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας δίαιτας. Ταυτόχρονα, οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν μια θετική συνολική κρίση για την κλινική αποτελεσματικότητα, καθώς υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της πειραματικής δίαιτας στις ευαίσθητες αρθρώσεις και στο ESR (Sarzi- Puttini και συν., 2000).

4.5 Πηγές μεροληψίας

Η ποιότητα και ο κίνδυνος μεροληψίας των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, παρουσιάζονται στην εικόνα 3. Στις περισσότερες μελέτες δεν υπήρχαν αρκετές πληροφορίες σχετικά με την διαδικασία τυχαιοποίησης με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται από μέτριο βαθμό κινδύνου. Όσον αφορά τις αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν από την προβλεπόμενη παρέμβαση αλλά και τα ελλιπή δεδομένα από τα αποτελέσματα, το μεγαλύτερο μέρος των ερευνών είχε υψηλό κίνδυνο μεροληψίας σε αντίθεση με τις μεθόδους για την μέτρηση του αποτελέσματος που είχε χαμηλό. Ο κίνδυνος μεροληψίας για την επιλογή αναφοράς των αποτελεσμάτων ήταν μέτριος για τις περισσότερες μελέτες. Συνολικά, οι 34 μελέτες χαρακτηρίζονται από υψηλό κίνδυνο μεροληψίας και η 1 από μέτριο βαθμό κινδύνου.

Το 1/3 μόνο των μελετών είναι δημοσιευμένο μετά το έτος 2018 με τις περισσότερες μελέτες να είναι παλαιότερες δημοσιεύσεις. Ο αντίκτυπος από το δεδομένο αυτό φαίνεται μόνο σε μελέτες που ίσως δεν διέθεταν τα απαραίτητα εργαλεία για να ισχυροποιήσουν τα αποτελέσματα τους και να αυξήσουν την ποιότητα τους. Επίσης, είναι σημαντικό να υπολογίζεται ο αριθμός των συμμετεχόντων (power calculation), που είναι απαραίτητος για την διεξαγωγή μιας έρευνας διότι έτσι θα ερμηνευτούν σωστά τα ευρήματα ώστε να προσαρμοστούν στη διάγνωση ή την θεραπεία των ασθενών. Αυτό δεν αναφέρονταν σε όλες τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, με αποτέλεσμα να συμπεριλαμβάνεται μικρό δείγμα ατόμων σε ορισμένες. Απουσίαζε ακόμη, από τις περισσότερες έρευνες, η αξιολόγηση των ατόμων (intention-to-treat analysis) που συμμετείχαν στη δοκιμή, ανεξάρτητα τις αλλαγές που μπορεί να συνέβησαν στην πορεία (αποχώρηση, συμμόρφωση, αλλαγές στη παρέμβαση).

Study	Risk of bias domains						Overall
	D1	D1b	D2	D3	D4	D5	
Hulander a et al, 2021	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Panush et al, 1983	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Sarzi-Putini et al, 2000	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Sadeghi et al, 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Garcia-Morales et al, 2020	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕
Tureson Wadell et al, 2021	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Peltonen et al, 1997	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Hafstrom et al, 2001	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Sköldstam et al, 2002	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Vadel et al, 2020	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Pineda-Juárez et al, 2020	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Kjeldsen-Kragh a et al, 1995	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
Haugen et al, 1994	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊕
Kjeldsen-Kragh et al, 1991	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Kjeldsen-Kragh b et al, 1995	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Ågren et al, 2001	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Ghaseminasab-Parizi et al, 2022	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Hagfors et al, 2003	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
Hänninen, 2000	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Haugen et al, 1993	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Holst-Jensen M Pfeiffer-Jensen M, 1998	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Kavanagh et al, 1995	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Nenonen et al, 1998	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Lindqvist et al, 2019	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Wallén & Sköldstam, 1980	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Elkan et al, 2008	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Guagnano et al, 2021	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕
Hulander et al, 2022	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
Lindqvist et al, 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Magaro et al, 1988	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Sundqvist et al, 1982	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Podas et al, 2007	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕
Hansen et al, 1996	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
Hulander b et al, 2021	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Kjeldsen-Kragh et al, 1999	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D1b: Bias arising from the timing of identification and recruitment of individual participants in relation to timing of randomization.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊕ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Εικόνα 4 1: Τομείς κινδύνου μεροληψίας (Πηγή: robvis-visualization tool)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διατροφή, σύμφωνα με τα δεδομένα, μπορεί να μειώσει τους δείκτες φλεγμονής αλλά και να βελτιώσει τα συμπτώματα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που διερεύνησαν διάφορα διατροφικά σχήματα. Γενικά μία μεσογειακή διατροφή με τροφές που έχουν αντιοξειδωτική δράση αποτελεί μία ισορροπημένη επιλογή βελτιώνοντας παράλληλα το λιπιδαιμικό προφίλ. Η στοιχειακή δίαιτα, η νηστεία σε συνδυασμό με χορτοφαγία και η vegan διατροφή μπορεί να έχουν ορισμένους περιορισμούς και δυσκολία στην χρήση τους, όμως παρατηρήθηκαν εξίσου σημαντικές βελτιώσεις στην δραστηριότητα της νόσου.

Αρχικά, οι έρευνες με την μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζονται από τροφές πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες και αντιοξειδωτικά μιας και περιέχουν ομάδες τροφίμων

όπως τα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά, τα όσπρια και τα έλαια. Φαίνεται πως τα συστατικά αυτού του διατροφικού σχήματος μπορούν δυνητικά να βελτιώσουν την κατάσταση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όμως υπάρχουν και δεδομένα που δεν αποδεικνύουν κάποια σημαντική αλλαγή παρά το συνολικό όφελος που προσφέρει η δίαιτα αυτή. Σε μελέτη που η μεσογειακή διατροφή συνδυάστηκε με άσκηση φάνηκε πως στην ομάδα που ακολουθούσε αποκλειστικά την δίαιτα υπήρχε μείωση του βάρους και της περιφέρειας μέσης, όμως τελικά σημειώθηκαν αρκετές απώλειες και τα άτομα που συμμετείχαν ήταν μόνο γυναίκες (Pineda-Juárez και συν., 2022). Παρόμοια, σε άλλη έρευνα που είχε μικρότερο ποσοστό απώλειας αλλά πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες, η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε στην ομάδα που υπήρχε συνδυασμός διατροφής και άσκησης (García-Morales και συν., 2020). Ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες μελέτες υπήρχαν δύο που διερεύνησαν την επίδραση της διατροφής σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Ορισμένα αποτελέσματα όπως το DAS28, το ESR και το VAS σημείωσαν σημαντικές αλλαγές (Sadeghi και συν., 2022, Guagnano και συν., 2021). Αυτοί οι συμμετέχοντες ενδεχομένως να μην αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα για την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Η παχυσαρκία όμως, είναι μία φλεγμονώδης κατάσταση και μπορεί να επιδεινώσει την φλεγμονή των αρθρώσεων, γι αυτό χρειάζεται αντιμετώπιση και διατροφική παρέμβαση ώστε να επιτύχουν μείωση του σωματικού λίπους και κατ' επέκταση ανακούφιση από τα συμπτώματα της ΡΑ. Τέλος, ένα βελτιωμένο προφίλ ασθενών παρατηρήθηκε σε μία μελέτη, που περιλάμβανε αντιφλεγμονώδη δίαιτα με αρκετά στοιχεία του μεσογειακού τρόπου ζωής η οποία εξέτασε τις αλλαγές στο καρδιαγγειακό προφίλ. Η μείωση των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης B₁₀₀ καθώς και η αύξηση της HDL και των ω3 λιπαρών οξέων σημειώθηκαν στην ομάδα διατροφής (Hulander et al., 2021).

Όσον αφορά τις μελέτες με την στοιχειακή δίαιτα, που αποτελείται από τα υδρολυμένα μόρια των μακροθρεπτικών συστατικών, τα δεδομένα είναι περιορισμένα καθώς υπήρχαν μόνο 3 μελέτες στην συστηματική ανασκόπηση που εξετάζουν την επίδρασή της στη νόσο. Η μία από τις τρεις μελέτες είχε μεγάλες απώλειες αφού μόλις το 38% ολοκλήρωσε την παρέμβαση. Η δυσκολία της τήρησης μίας στοιχειακής διαίτας σε συνδυασμό με την αργή επανεισαγωγή των τροφίμων είναι μάλλον η αιτία (Kavanaghi και συν., 1995). Γενικά υπήρχε βελτίωση στην δραστηριότητα της νόσου κλινικά, όπως αναφέρεται στην μελέτη των Rodas και συν (2007), όμως να σημειωθεί πως τα 2/3 του δείγματος ήταν γυναίκες. Η στοιχειακή δίαιτα παρουσιάζει δυσκολίες στην εφαρμογή, μπορεί βέβαια να είναι περισσότερο χρήσιμη σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία ή αλλεργία σε κάποιο τρόφιμο (Holst-Jensen και συν., 1998). Γι αυτό λοιπόν, ίσως τα αποτελέσματα να μην ενθαρρύνουν τους ασθενείς να ακολουθήσουν μία τέτοια δίαιτα.

Μπορεί όμως μελλοντικά να ταιριάζει στο προφίλ κάποιων ασθενών, αν διερευνηθεί περισσότερο.

Δίαιτες με συγκεκριμένα ποσοστά μακροθρεπτικών μελετήθηκαν σε τέσσερις μελέτες, οι οποίες είχαν βελτιώσεις σε παραμέτρους που σχετίζονται με την νόσο, ωστόσο είχαν μέτριο έως υψηλό αριθμό ατόμων που εγκατέλειψαν την παρέμβαση (Guagnano και συν., 2021 και Hansen και συν., 1996). Βελτιώσεις υπήρχαν επίσης στην μελέτη στην οποία ως παρέμβαση δόθηκαν τα μπλε μύδια, όμως αφορούσε μόνο γυναικείο πληθυσμό (Lindqvist και συν., 2018). Περιορισμένα είναι τα δεδομένα και από μία έρευνα με λιπαρά οξέα, διότι θετικές επιδράσεις υπήρχαν, αλλά στην ομάδα που λάμβανε επιπλέον συμπλήρωμα, άρα τα αποτελέσματα δεν είναι ενδεικτικά (Magaro και συν., 1988).

Η vegan και η χορτοφαγική διατροφή αποκλείουν και οι δύο το κρέας και το ψάρι από την διατροφή τους, με την διαφορά ότι οι vegans αποκλείουν όλα τα προϊόντα ζωικής προέλευσης, ενώ οι vegetarians τρώνε γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά και μέλι. Τα πλεονεκτήματα αυτών των διατροφών είναι ότι είναι χαμηλές σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη καθώς περιέχουν μειωμένες επεξεργασμένες τροφές ενώ παράλληλα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, βιταμίνες και αντιοξειδωτικά. Ορισμένες μελέτες έδειξαν πως άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν βελτίωση των συμπτωμάτων τους με αυτές τις διατροφές. Ειδικότερα, μια μελέτη έδειξε πως η vegan διατροφή χωρίς γλουτένη έδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων της PA λόγω μειωμένων ανοσολογικών αποκρίσεων σε τροφικά αλλεργιογόνα στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Στην συγκεκριμένη μελέτη, η οποία διήρκεσε 1 χρόνο και αυτό αποτελεί δυνατό στοιχείο, σημειώθηκε μεγάλο ποσοστό απώλειας στην ομάδα των vegan καθώς δεν ήταν μεγάλη η προτίμηση γι' αυτήν την διατροφή (Hafstrom και συν., 2001). Ταυτόχρονα, σε δύο μελέτες που εστίασαν σε χορτοφαγική διατροφή και νηστεία, οι οποίες είχαν μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας, παρουσίασαν βελτιώσεις τόσο σε υποκειμενικά μέτρα όπως η ποιότητα ζωής, όσο και σε αντικειμενικά όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων (Kjeldsen-Kragh και συν., 1991, Kjeldsen-Krang και συν., 1995). Επιπροσθέτως, σε μια διατροφή χωρίς ζωικά προϊόντα βελτιώθηκαν δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στην ολική και LDL χοληστερόλη αλλά και στα φωσφολιπίδια ορού. Μιας και οι ασθενείς με PA έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, είναι σημαντικό με την διατροφική παρέμβαση να αποκτήσουν ένα υγιές λιπιδαιμικό προφίλ (Agren και συν., 2001). Τέλος, μια μελέτη που εστίασε στην μικροβιακή χλωρίδα κοπράνων και στη δραστηριότητα της ασθένειας παρουσίασε μια βελτίωση στην ποιότητα ζωής, καθώς κατά τη διάρκεια μιας vegan διατροφής

έδειξε πως ένα σημαντικό μέρος των συμμετεχόντων βελτίωσε τα συμπτώματα της ΡΑ. Τα οφέλη αυτά συσχετίστηκαν με βελτιώσεις στην χλωρίδα των κοπράνων (Peltonen και συν., 1997). Συνοψίζοντας, παρατηρείται πως η βίγκαν διατροφή προσφέρει ένα βελτιωμένο κλινικό προφίλ στα άτομα με ΡΑ, καθώς σε πολλές μελέτες ανακουφίζει την φλεγμονή, βελτιώνει το βάρος και προσφέρει ένα αυξημένο περιβάλλον φυτικών αντιοξειδωτικών στον οργανισμό που μπορεί να συμβάλει στην προστασία των αρθρώσεων από την φλεγμονή. Ωστόσο, επειδή παρατηρείται δυσκολία στην εφαρμογή της, ίσως χρειάζεται να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε ασθενή για να είναι περισσότερο αποτελεσματική.

Οι μελέτες που εστιάζουν στην νηστεία, οι οποίες σχετίζονται με τον περιορισμό στην κατανάλωση τροφίμων για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, βρέθηκε πως μπορεί να βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση της φλεγματώδους αντίδρασης στον οργανισμό και να βελτιώσει έτσι την δραστηριότητα της ΡΑ. Στη μελέτη των Sundqvist και συν, (1982) που οι ασθενείς νήστευαν για ένα μικρό χρονικό διάστημα, μόλις 10 ημερών, με ημερήσια παροχή ενέργειας περίπου 800 kJ οι οποίοι στη συνέχεια ακολούθησαν γαλακτοφαγική διαίτα, έδειξαν σημαντική βελτίωση στις πρησμένες αρθρώσεις και στην κίνηση. Παρόμοια διαίτα, η οποία βέβαια δεν είχε μεγάλο δείγμα, παρουσίασε ένα βελτιωμένο καρδιαγγειακό προφίλ καθώς πραγματοποιήθηκε μείωση στις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης και στον αριθμό των φωσφολιπιδίων (Wallentin και συν., 1980). Ωστόσο, παρά το βελτιωμένο προφίλ των ασθενών, η νηστεία δεν συνιστάται πάντα καθώς σε ορισμένους ασθενείς δεν είναι εφικτή, απαιτείται επομένως μια παραπάνω διερεύνηση.

Σύμφωνα με τις πειραματικές δίαιτες, οι οποίες δεν βασίζονται σε συγκεκριμένο διατροφικό σχήμα, μπορεί να υπάρχουν ορισμένα θετικά αποτελέσματα για τα άτομα με ΡΑ. Σε μια μελέτη που εστίασε στην αποφυγή ζωικών τρόφιμων, οι ασθενείς κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά το σωματικό τους βάρος. Αυτή η μείωση συνέβαλε στην ανακούφιση από τον πόνο των αρθρώσεων, καθώς και στην βελτίωση της κινητικότητας και της άνεσής τους (Panush και συν., 1983). Στη συνέχεια, διατροφή που περιείχε κυρίως υποαλλεργικά τρόφιμα κι λίγο άπαχο κρέας, βελτίωσε το προφίλ ασθενών μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας διαίτας (Sarzi-Puttini και συν., 2000). Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι κάθε άτομο είναι μοναδικό και αντιδρά διαφορετικά στις διατροφικές προσεγγίσεις. Η πειραματική διατροφή πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός ειδικού και η επιλογή της κατάλληλης διατροφής πρέπει να βασίζεται στις ατομικές ανάγκες και τις αντιδράσεις του σώματος.

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση παρουσίασαν δυνατά και αδύναμα στοιχεία. Αρχικά, το 1/3 περίπου των μελετών χρησιμοποίησε διασταυρούμενο

σχεδιασμό ο οποίος είναι ακόμη πιο ισχυρός από την δοκιμή με παράλληλες ομάδες διότι ο συμμετέχων “εκτίθεται” και στις δύο παρεμβάσεις μειώνοντας επίσης και τους συγχυτικούς παράγοντες. Όσον αφορά τις μετρήσεις, υπήρχαν πληροφορίες τόσο για τα αντικειμενικά μέτρα της νόσου όσο και για τα υποκειμενικά. Η βαρύτητα των πρώτων είναι σαφώς μεγαλύτερη, όμως εξίσου σημαντική είναι η επιδιωκόμενη βελτίωση και άλλων δεικτών που αξιολογούν το πώς νιώθουν οι ίδιοι οι ασθενείς για να υπάρχει μία σφαιρική αντιμετώπιση της κατάστασής τους. Σε αρκετές μελέτες υπήρχαν αποτελέσματα μετρήσεων από δείκτες που δεν σχετίζονται άμεσα με την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει στην απόκτηση περεταίρω γνώσεων ώστε μέσα από την έρευνα να διαπιστώσουμε επιπλέον παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την νόσο ή ακόμη να οδηγούν στην αντιμετώπιση συννοσηροτήτων. Από την άλλη, μόνο οι 11 μελέτες από τις 35 έλαβαν υπόψη τον αριθμό συμμετεχόντων που χρειαζόνταν για την διεξαγωγή της έρευνας και οι υπόλοιπες είτε ανέφεραν πως διέθεταν μικρό αριθμό ατόμων είτε δεν υπήρχε καμία πληροφορία. Γενικά παρατηρήθηκε μέτριο έως υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης με ορισμένες εξαιρέσεις ωστόσο. Η διάρκεια των δοκιμών θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί αδύναμο σημείο αφού η πλειοψηφία πραγματοποίησε τις παρεμβάσεις σε διάστημα μηνών (1-6 μήνες). Μία μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη ίσως έδινε την δυνατότητα στους ερευνητές να μελετήσουν τις αλλαγές και τις εξελίξεις στα συμπτώματα των ασθενών με το πέρασ του χρόνου.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως υπάρχουν ορισμένα οφέλη από τις διατροφικές παρεμβάσεις στον πληθυσμό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν δεδομένα για κάποιο διατροφικό σχήμα που να θεωρείται με βεβαιότητα “θεραπευτικό” για την νόσο. Σίγουρα αυτοί οι ασθενείς χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, διότι είναι σημαντικό να λαμβάνουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την αποφυγή επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους. Προτείνεται ακόμη και από τον Ευρωπαϊκό σύλλογο Ρευματολογίας (EULAR) η πολυεπιστημονική προσέγγιση αυτών των ασθενών δίνοντας έμφαση όχι μόνο στη χρήση φαρμάκων και στην άσκηση αλλά και στην διατροφή, ώστε σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αλλαγές να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Για τον λόγο αυτό, υπάρχει η ανάγκη πραγματοποίησης καλά σχεδιασμένων, ελεγχόμενων δοκιμών. Η διατροφή μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και η περεταίρω έρευνα θα συμβάλει στην ισχυροποίηση της υπάρχουσας γνώσης, ώστε να δοθούν τελικά συγκεκριμένες διατροφικές οδηγίες για τα άτομα αυτά.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abdollahzad, H., n.d. Importance of Antioxidants in Rheumatoid Arthritis.

- Agren, J.J., Tvrzicka, E., Nenonen, M.T., Helve, T., Hänninen, O., 2001. Divergent changes in serum sterols during a strict uncooked vegan diet in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 85, 137–139. <https://doi.org/10.1079/bjn2000234>
- Cutolo, M., Nikiphorou, E., 2018. Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis! *RMD Open* 4, e000591. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000591>
- Elkan, A.-C., Sjöberg, B., Kolsrud, B., Ringertz, B., Hafström, I., Frostegård, J., 2008. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther* 10, R34. <https://doi.org/10.1186/ar2388>
- García-Morales, J.M., Lozada-Mellado, M., Hinojosa-Azaola, A., Llorente, L., Ogata-Medel, M., Pineda-Juárez, J.A., Alcocer-Varela, J., Cervantes-Gaytán, R., Castillo-Martínez, L., 2020. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 26, S116–S122. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001064>
- Ghaseminasab-Parizi, M., Nazarinia, M.-A., Akhlaghi, M., 2022. The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid arthritis, a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 61, 1377–1389. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02707-9>
- Chauhan K., Jandu S. J., Brent H. L., Al-Dhahir A. M., 2023. Rheumatoid Arthritis [e-book] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/> [Downloaded: 20 Maptíov 2023]
- Golden, S.H., Bass, E.B., 2013. Validity of Meta-analysis in Diabetes: Meta-analysis Is an Indispensable Tool in Evidence Synthesis. *Diabetes Care* 36, 3368–3373. <https://doi.org/10.2337/dc13-1196>
- Guagnano, M.T., D'Angelo, C., Caniglia, D., Di Giovanni, P., Celletti, E., Sabatini, E., Speranza, L., Bucci, M., Cipollone, F., Paganelli, R., 2021. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients* 13. <https://doi.org/10.3390/nu13103535>
- Gwinnutt, J.M., Wiecezorek, M., Rodríguez-Carrio, J., Balanescu, A., Bischoff-Ferrari, H.A., Boonen, A., Cavalli, G., de Souza, S., de Thurah, A., Dorner, T.E., Moe, R.H., Putrik, P., Silva-Fernández, L., Stamm, T., Walker-Bone, K., Welling, J., Zlatković-Švenda, M., Guillemin, F., Verstappen, S.M.M., 2022. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open* 8, e002167. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002167>
- Hafström, I., Ringertz, B., Spångberg, A., von Zweigbergk, L., Brannemark, S., Nylander, I., Rönnelid, J., Laasonen, L., Klareskog, L., 2001. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford)* 40, 1175–1179. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.10.1175>
- Hagfors, L., Leanderson, P., Sköldstam, L., Andersson, J., Johansson, G., 2003. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2, 5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-2-5>
- Hänninen, Kaartinen, K., Rauma, A.L., Nenonen, M., Törrönen, R., Häkkinen, A.S., Adlercreutz, H., Laakso, J., 2000. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology* 155, 45–53. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(00\)00276-6](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(00)00276-6)
- Hansen, G.V., Nielsen, L., Kluger, E., Thysen, M., Emmertsen, H., Stengaard-Pedersen, K., Hansen, E.L., Unger, B., Andersen, P.W., 1996. Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants. *Scand J Rheumatol* 25, 325–330. <https://doi.org/10.3109/03009749609104066>

- Haugen, M.A., Kjeldsen-Kragh, J., Bjerve, K.S., Høstmark, A.T., Førre, O., 1994. Changes in plasma phospholipid fatty acids and their relationship to disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with a vegetarian diet. *Br J Nutr* 72, 555–566. <https://doi.org/10.1079/bjn19940059>
- Haugen, M.A., Kjeldsen-Kragh, J., Skakkebaek, N., Landaas, S., Sjaastad, O., Movinkel, P., Førre, O., 1993. The influence of fast and vegetarian diet on parameters of nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 12, 62–69. <https://doi.org/10.1007/BF02231561>
- Holst-Jensen, S.E., Pfeiffer-Jensen, M., Monsrud, M., Tarp, U., Buus, A., Hesso, I., Thorling, E., Stengaard-Pedersen, K., 1998. Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 27, 329–336. <https://doi.org/10.1080/03009749850154339>
- Hulander, E., Bärebring, L., Turesson Wadell, A., Gertsson, I., Calder, P.C., Winkvist, A., Lindqvist, H.M., 2021a. Diet intervention improves cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: results from the randomized controlled cross-over trial ADIRA. *Nutr J* 20, 9. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00663-y>
- Hulander, E., Bärebring, L., Turesson Wadell, A., Gertsson, I., Calder, P.C., Winkvist, A., Lindqvist, H.M., 2021b. Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial. *J Nutr* 151, 3856–3864. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab313>
- Hulander, E., Lindqvist, H.M., Wadell, A.T., Gertsson, I., Winkvist, A., Bärebring, L., 2022. Improvements in Body Composition after a Proposed Anti-Inflammatory Diet Are Modified by Employment Status in Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis, a Randomized Controlled Crossover Trial. *Nutrients* 14. <https://doi.org/10.3390/nu14051058>
- Kavanagh, R., Workman, E., Nash, P., Smith, M., Hazleman, B.L., Hunter, J.O., 1995. The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34, 270–273. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.3.270>
- Kjeldsen-Kragh, J., 1999. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 70, 594S–600S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.594s>
- Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Borchgrevink, C.F., Laerum, E., Eek, M., Mowinkel, P., Hovi, K., Førre, O., 1991. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 338, 899–902. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91770-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91770-u)
- Kjeldsen-Kragh, J., Mellbye, O.J., Haugen, M., Mollnes, T.E., Hammer, H.B., Sioud, M., Førre, O., 1995a. Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet. *Scand J Rheumatol* 24, 85–93. <https://doi.org/10.3109/03009749509099290>
- Kjeldsen-Kragh, J., Rashid, T., Dybwad, A., Sioud, M., Haugen, M., Førre, O., Ebringer, A., 1995b. Decrease in anti-Proteus mirabilis but not anti-Escherichia coli antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. *Ann Rheum Dis* 54, 221–224. <https://doi.org/10.1136/ard.54.3.221>
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., Schülke, S., 2020. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 9, 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Lindqvist, H.M., Gertsson, I., Andersson, S., Calder, P.C., Bärebring, L., 2019. Influence of blue mussel (*Mytilus edulis*) intake on fatty acid composition in erythrocytes and plasma phospholipids and serum metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 150, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.08.004>
- Lindqvist, H.M., Gertsson, I., Eneljung, T., Winkvist, A., 2018. Influence of Blue Mussel (*Mytilus edulis*) Intake on Disease Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis:

- The MIRA Randomized Cross-Over Dietary Intervention. *Nutrients* 10.
<https://doi.org/10.3390/nu10040481>
- Magaro, M., Altomonte, L., Zoli, A., Mirone, L., De Sole, P., Di Mario, G., Lippa, S., Oradei, A., 1988. Influence of diet with different lipid composition on neutrophil chemiluminescence and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 47, 793–796.
<https://doi.org/10.1136/ard.47.10.793>
- Nenonen, M.T., Helve, T.A., Rauma, A.L., Hänninen, O.O., 1998. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 37, 274–281.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.3.274>
- Panush, R.S., Carter, R.L., Katz, P., Kowsari, B., Longley, S., Finnie, S., 1983. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 26, 462–471. <https://doi.org/10.1002/art.1780260403>
- Peltonen, R., Nenonen, M., Helve, T., Hänninen, O., Toivanen, P., Eerola, E., 1997. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol* 36, 64–68. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.64>
- Philippou, E., Petersson, S.D., Rodomar, C., Nikiphorou, E., 2021. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutrition Reviews* 79, 410–428.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa033>
- Pineda-Juárez, J.A., Lozada-Mellado, M., Hinojosa-Azaola, A., García-Morales, J.M., Ogata-Medel, M., Llorente, L., Alcocer-Varela, J., Orea-Tejeda, A., Martín-Nares, E., Castillo-Martínez, L., 2022. Changes in hand grip strength and body weight after a dynamic exercise program and Mediterranean diet in women with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract* 38, 504–512.
<https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1777605>
- Podas, T., Nightingale, J.M.D., Oldham, R., Roy, S., Sheehan, N.J., Mayberry, J.F., 2007. Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgrad Med J* 83, 128–131.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.050245>
- Sadeghi, A., Tabatabaiee, M., Mousavi, M.A., Mousavi, S.N., Abdollahi Sabet, S., Jalili, N., 2022. Dietary Pattern or Weight Loss: Which One Is More Important to Reduce Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis? A Randomized Feeding Trial. *Int J Clin Pract* 2022, 6004916. <https://doi.org/10.1155/2022/6004916>
- Sarzi-Puttini, P., Comi, D., Boccassini, L., Muzzupappa, S., Turiel, M., Panni, B., Salvaggio, A., 2000. Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand J Rheumatol* 29, 302–307. <https://doi.org/10.1080/030097400447688>
- Simopoulos, A.P., 2002. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 21, 495–505.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719248>
- Singh, A., Singh, D., 2023. The Paleolithic Diet. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.34214>
- Sköldstam, L., Hagfors, L., Johansson, G., 2003. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62, 208–214.
<https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>
- Strath, L.J., Jones, C.D., Philip George, A., Lukens, S.L., Morrison, S.A., Soleymani, T., Locher, J.L., Gower, B.A., Sorge, R.E., 2020. The Effect of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets on Pain in Individuals with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine* 21, 150–160.
<https://doi.org/10.1093/pm/pnz022>
- Sundqvist, T., Lindström, F., Magnusson, K.E., Sköldstam, L., Stjernström, I., Tagesson, C., 1982. Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 11, 33–38. <https://doi.org/10.3109/03009748209098111>
- Turesson Wadell, A., Bärebring, L., Hulander, E., Gjertsson, I., Hagberg, L., Lindqvist, H.M., Winkvist, A., 2021. Effects on health-related quality of life in the randomized, controlled

crossover trial ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis). PLoS One 16, e0258716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258716>

Uden, A.M., Trang, L., Venizelos, N., Palmblad, J., 1983. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 42, 45–51. <https://doi.org/10.1136/ard.42.1.45>

Vadell, A.K.E., Bärebring, L., Hulander, E., Gjertsson, I., Lindqvist, H.M., Winkvist, A., 2020. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. Am J Clin Nutr 111, 1203–1213. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019>

Wallentin, L., Sköldstam, L., 1980. Lipoproteins and cholesterol esterification rate in plasma during a 10-day modified fast in man. Am J Clin Nutr 33, 1925–1931. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.9.1925>

Zamani, B., Zeinalabedini, M., Nasli Esfahani, E., Azadbakht, L., 2023. Can Following Paleolithic and Mediterranean Diets Reduce the Risk of Stress, Anxiety, and Depression: A Cross-Sectional Study on Iranian Women. Journal of Nutrition and Metabolism 2023, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2023/2226104>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1

rheumatoid arthritis AND diet OR lacto vegetarian diet OR vegan diet OR vege* diet OR Cretan Mediterranean diet OR Mediterranean diet OR fasting OR experimental diet OR elemental diet OR elimination diet OR keto* diet OR ketogenic diet OR atkins diet OR carnivore diet OR paleolithic diet OR high protein diet OR high carbohydrate diet OR high fat diet OR low protein diet OR low carbohydrate diet OR low fat diet

Παράρτημα 2

DATA EXTRACTION					
Study characteristics					
Study	Author/Year	Population	Methodology	Outcome measures (Technique)	Findings
A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies	Hafstrom et al, 2001	66 patients 20-69 years old with RA	Patients were randomized to either a vegan diet free of gluten (vegetables, root vegetables, nuts and fruits, buckwheat, millet, corn, rice and sunflower seed, n=38) or a well-balanced non-vegan diet (variety of foods from all food groups, n=28)	-Immunoglobulin G (IgG) and IgA antibody levels against gliadin and β-lactoglobulin -Number of eroded joints	<u>IgG anti-gliadin</u> Non vegan diet (total group) → 5.5, 6.5 in 3 months, 6 to 12 months Vegan diet (total group) → 5, 3 in 3 months, 2 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 5, 3 in 3 months, 1 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 3, 3 in 3 months, 2 to 12 months <u>IgG anti-β-lactoglobulin</u> Non vegan diet (total group) → 3.45, 3.4 in 3 months, 2.9 to 12 months

to food antigens. https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.10.1175					Vegan diet (total group) → 3.25, 2.6 in 3 months, 3.4 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 5.6, 3.8 in 3 months, 3.6 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 2.4, 2.4 in 3 months, 1.9 to 12 months <u>IgA anti-gliadin</u> Non vegan diet (total group) → 14.5, 15 in 3 months, 12.5 to 12 months Vegan diet (total group) → 15, 13.5 in 3 months, 15 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 19, 19 in 3 months, 15 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 10, 11 in 3 months, 8.5 to 12 months <u>IgA anti-β-lactoglobulin</u> Non vegan diet (total group) → 10.75, 10.05 in 3 months, 8.7 to 12 months Vegan diet (total group) → 6.65, 6.6 in 3 months, 6.3 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 10.3, 7.3 in 3 months, 6.8 to 12 months Vegan diet (20% responders) → 4.8, 5.9 in 3 months, 5.8 to 12 months -Not reported changes on number of eroded joints ↓ CRP in vegan diet (24.9 to 11.8) (p<0.05)
An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis.	Skölds et al, 2003	56 patients with active RA of at least two years duration	The study designed was a single center, randomized, parallel study over three months. Groups of two to six of the specially recruited patients started on the outpatient-based rehabilitation (ORP) program provided by the rheumatology unit at Kalmar hospital. On the second day, and after the completion of the baseline assessments, all study patients were randomly allocated to continue with regular food (control diet (CD) group), or to	Primary efficacy variables: -Disease Activity Score-28 (DAS28), it includes the 28 joint counts for tenderness (tender joint count) and swelling (swollen joint count), the Westergren erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the	Diet group/Control group 1) DAS28 score Week 1 → 4.4 / 4.3 Week 3 → not reported Week 6 → 4.2 / 4.2 Week 12 → 3.9 / 4.3 2) HAQ score Week 1 → 0.7 / 0.8 Week 3 → not reported Week 6 → 0.6 / 0.7 Week 12 → 0.6 / 0.8 3) swollen joint count Week 1 → 7 / 6.9 Week 3 → not reported

<http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.3.208>

change over to the MD (MD group). The patients in diet group followed the Mediterranean diet and were provided with a liquid margarine (80% fat) for cooking and a spreadable margarine (40% fat) to use on bread, both of which were based on canola oil. The control patients were served ordinary hospital food during the ORP. For the rest of the study, they were asked not to experiment by themselves, but to return to their usual diets.

patient's global assessment of disease activity on a horizontal visual analogue scale (patient global VAS, 0–100 mm).

-Health Assessment Questionnaire (HAQ)

-Swedish version of the Short Form-36 Health Survey (SF-36)

-Patient's daily dose of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

Secondary:

-Signals of functional impairment (SOFI) test

-The grip ability test (GAT)

-Thrombocyte count

-Pain VAS

Week 6 → 6.3 / 7.8
 Week 12 → 5.2 / 7.5
 4) tender joint count
 Week 1 → 6.8 / 6.9
 Week 3 → not reported
 Week 6 → 5.1 / 5.9
 Week 12 → 4.5 / 6.1
 5) ESR
 Week 1 → 24 / 23
 Week 3 → 28 / 26
 Week 6 → 31 / 22
 Week 12 → 25 / 25
 6) Patient's global VAS
 Week 1 → 30 / 28
 Week 3 → 20 / 19
 Week 6 → 26 / 26
 Week 12 → 18 / 27
 7) Pain VAS
 Week 1 → 32 / 31
 Week 3 → 22 / 25
 Week 6 → 30 / 33
 Week 12 → 20 / 34
 8) Morning stiffness
 Week 1 → 49 / 64
 Week 3 → 35 / 53
 Week 6 → 49 / 70
 Week 12 → 44 / 70
 9) CRP
 Week 1 → 17 / 15
 Week 3 → 16 / 15
 Week 6 → 27 / 12
 Week 12 → 12 / 15
 10) Thrombocyte count
 Week 1 → 273 / 306
 Week 3 → 250 / 300
 Week 6 → 258 / 291
 Week 12 → 247 / 299
 11) GAT score
 Week 1 → 26 / 23
 Week 3 → not reported
 Week 6 → 24 / 24
 Week 12 → 23 / 24
 12) SOFI score
 Week 1 → 10.2 / 10.2
 Week 3 → not reported
 Week 6 → 9.4 / 9
 Week 12 → 9.7 / 9
 13) Plasma cholesterol
 Week 1 → 5.9 / 5.5
 Week 3 → 5.2 / 5.3
 Week 6 → 5.4 / 5.5
 Week 12 → 5.5 / 5.3
 14) Plasma triglycerides
 Week 1 → 1.6 / 1.2
 Week 3 → 1.3 / 1.2

					Week 6 → 1.4 / 1.3 Week 12 → 1.3 / 1.1 -5 drop outs
Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized , controlled crossover trial indicating effects on disease activity. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019	Vadell et al, 2020	50 patients 18–75 years old with RA	In this single-blinded controlled crossover trial, participants were allocated (1:1) by a computer-generated randomization list to start with either the intervention diet or control diet followed by a washout period and thereafter the diet regimen was switched. The median (min–max) duration of each diet period was 10 (8–13) week and the washout period was 4 (2–5) months. In brief, the main meals in the diet (n=20) contained fish (mainly salmon) and vegetarian dishes with legumes. Potatoes, whole-grain cereals, vegetables, yoghurt for sauces, spices, and other flavorings were also included. Snacks were composed of fruits, whereas breakfasts contained low-fat dairy, wholegrain cereals, pomegranate and blueberries, nuts, and juice shots with probiotics. The control diet (n=24) contained meat or chicken and refined grains daily, protein bar or quark for snacks, and breakfasts based on either white bread with a butter-based spread and cheese, or a mix of quark and yoghurt with corn flakes and orange juice.	Primary outcomes: -Disease Activity Score in 28 joints-Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) Secondary outcomes: -Erythrocyte sedimentation rate (ESR) -Swollen joint -Tender joint count -Visual analog scale for general health -Disease Activity Score-28 (DAS28)-C- reactive protein	<u>Primary outcomes:</u> 1)Diet group ↓ DAS28-ESR (3.30 to 3.05) (p=0.012) 2)Control group ↓ DAS28 (3.42 to 3.27) (p=0.694) <u>Secondary outcomes:</u> 1)Diet group ↓ ESR (18 to 17mm) (p=0.984) Swollen joint count 0 → ↑ (16 to 21) 1-2 → ↓ (21 to 19) 3-5 → ↓ (8 to 4) 6-10 → (1 to 1) >- 11 → 0 Worse → 9 post No change → 14post Better → 22 post Tender joint count 0 → ↑ (11 to 16) 1-4 → ↑ (20 to 23) 5-10 → ↓ (13 to 5) 11-20 → ↓ (2 to 1) >- 21 → 0 Worse → 9 post No change → 11 post Better → 25 post ↓ VAS-GH (40 to 34mm) (0.265) ↓ DAS28-CRP (3.18 to 2.76) (p=0.003) 2)Control group ↑ ESR (19 to 19.5mm) (p=0.073) Swollen joint count 0 → ↑ (14 to 19) 1-2 → ↓ (25 to 23) 3-5 → ↓ (8 to 3) 6-10 → ↑ (0 to 1) >- 11 → 0 Worse → 9 post No change → 21 post Better → 19 post Tender joint count 0 → ↑ (8 to 14)

Effects on health-related quality of life in the randomized , controlled crossover trial ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258716	Turesson Wadell et al., 2021	50 RA patients aged 18-75 years.	Randomized, single-blinded, controlled, crossover trial study. A computer-generated randomization list allocated participants 1:1 to start with either the intervention or control diet. Participants maintained the diet for 10 weeks followed by a washout period for a median of 4 mo. Thereafter diet regimen was switched. Food corresponding to ~1100 kcal/d (one breakfast, one main meal and one snack, 5 d/week, during both diet periods). In an effort to blind participants, the intervention diet was called “fiber diet” and the control diet “protein diet” and it was communicated to the participants that effects of both these diets were investigated. The anti-inflammatory diet was a portfolio diet including foods with suggested anti-inflammatory properties and food components shown to have promising effects on RA symptoms as reported by previous research. Briefly, breakfast contained whole grain, low fat dairy, fruits or berries, nuts (mainly walnuts) and a juice shot containing probiotics (Lactobacillus plantarum v299). The main meals were composed of fatty fish or legumes, potatoes or grains (predominantly whole grain), vegetables and low fat dairy. As snacks, participants received two fruits per day. In	1. HrQoL: ✓ HAQ ✓ SF-36v2 ✓ VAS To assess functional ability and other aspects of HrQoL, self-administered questionnaires and Visual Analogue Scales (VAS) were used. Participants also indicated duration of morning stiffness on a scale created for this trial. The SF-36v21 standard (4-week recall) form is a widely used questionnaire containing 36 items about functional ability and well-being in physical, social and mental aspects reflecting the past four weeks. SF-36 has been shown to be a valid measure of HrQoL in patients with RA and the Swedish version has been validated	1-4 → ↓ (26 to 22) 5-10 → ↓ (10 to 6) 11-20 → ↑ (3 to 4) >- 21 → 0 Worse → 14 post No change → 14 post Better → 18 post ↑ VAS-GH (37 to 44mm) (p=0.668) ↓ DAS28-CRP (3.19 to 2.95) (p=0.079) - 6 drop outs 1. HrQoL: ✓ HAQ There was no significant difference between intervention diet period and control diet period for HAQ in the main analysis. However, although no evidence of difference, when excluding participants with pharmacological treatment changes, the difference between the diet periods, favoring intervention, became much larger. ✓ SF-36v2 Although no evidence of difference in the main analysis, physical functioning (SF36 PF) improved during intervention diet period compared to control diet period. In addition, there was a significant improvement during intervention diet period. In the sensitivity analyses including only those without pharmacological treatment changes and imputed values for dropouts according to ITT, the difference between intervention and control diet period was significant. No other aspect of quality of life, using SF-36, exhibited significant differences between the diet periods, but when excluding participants with medication changes, the
--	-------------------------------------	---	--	--	--

			total, i.e. including meals not provided by the study, participants were instructed to limit meat consumption to ≤ 3 times/week, consume ≥ 5 portions/d of fruit, berries and vegetables, to choose low fat dairy and whole grain, as well as to use oil or margarine as cooking fat. Control diet. It was intended for the total dietary intake during the control period to nutritionally correspond to an average Swedish dietary intake. Participants received breakfast composed of orange juice and a mix of yoghurt and quark served with cornflakes or white bread with butter and cheese. The main meals were composed of meat or chicken, potatoes or white rice and high fat dairy. Quark, protein pudding and protein bars were given as snacks. In total, participants were instructed to consume meat ≥ 5 times/week, limit seafood intake to ≤ 1 time/week and fruit and vegetables to ≤ 5 portions/day, to choose high fat dairy, use butter as cooking fat and to abstain from probiotics.	in a random sample of the Swedish adult population. -At screening, height was measured with a wall-mounted stadiometer to the closest 0.5 cm. -Weight was measured at all visits. Body Mass Index (BMI) was calculated as kg/m^2. -DAS28 measures disease activity and is a composite score of -Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) -number of tender and swollen joints out of 28 joints, and the patient's own estimation of his/her general health on a VAS.	difference was larger for several of the outcomes, especially the physical domains. ✓ VAS There were no significant differences between the diet periods in any of the analyses. The main analysis of fatigue did not result in any significant difference but, although no evidence of difference, when participants with changes in the pharmacological treatment were excluded, the difference in fatigue after intervention diet period compared to control diet period was much larger. No significant differences were observed for VAS morning stiffness or duration of morning stiffness. - 6 dropouts
Diet intervention improves cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: results from the randomized controlled cross-over trial ADIRA. https://doi.org/10.1186/s12937-	Hulan der et al., 2021	50 patients with RA, 18-75 years old.	Randomized controlled cross-over trial. Patients were randomly assigned to begin with either intervention or control diet. At the start of each diet period participants received dietary instructions, and during the diet periods, food bags were delivered on a weekly basis. Each diet period lasted ten weeks with a 4-month wash-out period in between.	<u>Primary outcomes:</u> 1) Triglyceride (TG) concentration <u>Secondary outcomes:</u> 1) Total cholesterol 2) High density lipoprotein cholesterol (HDL) 3) Low density lipoprotein cholesterol (LDL) 4) Apolipoprotein-B100 5) Apolipoprotein-A1 6) Lipoprotein composition	<u>Primary outcomes:</u> 1) TG concentration: $\downarrow$ TG concentration in the intervention group (mean: -0.192 mmol/L; 95% CI $-0.328, -0.057$) ($p = 0.007$) Eighty-seven percent of participants reached recommended TG concentrations after the intervention diet, compared to 72% after the control diet. <u>Secondary outcomes:</u> 1) Total cholesterol: No statistically significant differences in total cholesterol (mean: -0.111 mmol/L; 95% CI: $-0.315, 0.093$) ($p=0.279$) 2) HDL-cholesterol:

021-00663-y				7) Plasma phospholipid fatty acids 8) Blood pressure	↑HDL in favor of the intervention diet compared to control (mean: 0.074 mmol/L, 95% CI: 0.000, 0.148) (p = 0.049) 3) LDL-cholesterol: No statistically significant differences in LDL (mean: -0.153 mmol/L, 95% CI: -0.322, 0.016) (p = 0.075) 4) Apolipoprotein-B100 ↓Apo-B100 to the intervention group compared to the control group (mean: -4.455 mg/dL, 95% CI: -8.331,-0.578) (p = 0.026) 5) Apolipoprotein-A1 No statistically significant differences in Apo-A1 between the groups (mean: 1.670 mg/dL, 95% CI: -3.505, 6.846) (p=0.517) 6) Lipoprotein composition Not reported. 7) Plasma phospholipid fatty acids Significantly different concentrations of SFA, MUFA, and PUFA between the two dietary periods. Specifically, between-dietary treatment concentrations of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, reflecting fish intake, were significantly higher after the intervention diet compared to the control diet. 8) Blood pressure Systolic Blood Pressure (SBP): No statistically significant differences in SBP (mean: 0.902 mmHg, 95% CI: -3.915, 5.720) (p = 0.707) Diastolic Blood Pressure (DBP): No statistically significant differences in DBP between the groups (mean: 1.886 mmHg, 95% CI: -1.098, 4.871) (p = 0.212) - 6 drop outs
-----------------------------	--	--	--	--	--

Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial https://doi.org/10.1093/jn/nxab313	Hulan der et al., 2021	50 patients with RA, 18-75 years old.	Randomized controlled cross-over trial. Patients were randomly assigned to begin with either intervention or control diet. The intervention diet had a nutritional profile similar to the Mediterranean diet. The control diet resembled a Western diet. Participants received a home-delivery of groceries with recipes and menus, which accounted for an intake of approximately 1100 kcal/d for 5 d/wk, designed to cover approximately half of the daily energy intake. Study staff urged participants to keep weight-stable and provided foods that were isocaloric between diets.	1) CRP 2) ESR Concentration of CRP and ESR were measured by routine analysis in fresh samples at Sahlgrenska University Hospital	1) CRP: No effects of diet on CRP (P = 0.125) Eighty-seven percent of participants reached recommended TG concentrations after the intervention diet, compared to 72% after the control diet. 2) ESR: No effects of diet on ESR in the main analysis (P = 0.059). There was a significant increase in ESR during the control diet period. In the sensitivity analysis, ESR was lowered during the intervention diet period compared with during the control diet period (mean between-period difference: - 5.490 mm/h; 95% CI: -10.310, - 0.669; P = 0.027). - 6 drop outs
Improvements in Body Composition after a Proposed Anti-Inflammatory Diet Are Modified by Employment Status in Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis, a Randomized Controlled Crossover Trial. https://doi.org/10.3390/	Hulan der et al. 2022	50 participants, 18-75 years old with RA and a DAS28 of at least 2.6.x	Single center, single-blind crossover randomized clinical trial. Patients randomized to one of 2 groups: 1) An intervention diet with an Anti-inflammatory Mediterranean type of diet, 2) A control diet, designed to reflect the average nutritional intake in Sweden and a typical western type of diet overall. For meals not provided, participants were advised to consume red meat ≥ 5 times per week, fish ≤ 1 time per week, and fruits, berries, and vegetables ≤ 5 portions daily, and to choose whole-fat dairy products and butter and avoid probiotic products (group 2).	<u>Secondary outcomes:</u> -Body composition (weight, BMI, FFM, FFMI, FM, FMI, FM%). -Biomarkers hypothesized to relate to body composition (BCAA, IGF-1).	<u>Secondary outcomes:</u> The participants were stratified to employed (n=27) and non-employed (n=15) for the results. -Body composition: <u>Not employed:</u> There was no statistical difference between intervention diet and control diet on the following measurements: weight (p=0.149), BMI (p=0.137), FFM (p=0.149), FFMI (p=0.167), BCAA (p=0.426), IGF-1 (0.981). There was statistical difference between intervention diet and control diet on the following measurements: FM: intervention group: -1,312, control group: 0.456, difference: -1.767, p=0.012. FMI: intervention group: -0.488, control group: 0.172, difference: -0.660, p=0.011.

nu14051058					FM%. Intervention group: -1.653, control group: 0.152, difference: -1.805, p=0.008. <u>Employed:</u> There was no statistical difference between intervention diet and control diet on the following measurements: weight (p=0.672), BMI (p=0.873), FFM (p=0.890), FFMI (p=0.940), FM (p=0.551), FMI (p=0.523), FM% (0.456), IGF-1 (0.349). There was statistical difference between intervention diet and control diet on the following measurements: BCAA: intervention group: -0.022, control group: 0.008, difference: -0.030, p=0.022. - at least one diet intervention: 8 dropouts -two diet interventions: 10 dropouts
Changes in hand grip strength and body weight after a dynamic exercise program and Mediterranean diet in women with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1777605	Pineda - Juárez et al, 2022	106 women >18 years old with RA	Single center, single-blind randomized clinical trial for 24 weeks. Patients randomized to one of three groups: 1) DEP (dynamic exercise program, n=34) included aerobic and anaerobic exercise, 2) MD (Mediterranean diet, n=38) was distributed as follows: 50% from carbohydrates, 30% from lipids, and 20% from proteins of total caloric requirement per day. Diet characteristics were based on the MD: consumption of olive oil or canola oil as the main dietary fat, whole grains, fruits, vegetables, fish, oilseeds, legumes and red meat. 3) DEP-MD (n=34). Independent of the intervention groups, all patients received standard pharmacological RA treatment with conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) either, alone or in combination.	Primary outcomes: -Grip strength with hand mechanic dynamometer (TAKEI) Secondary outcomes: -Height and weight with stadiometer (SECA) and a digital scale (SECA). -Body circumferences (i.e. arm, waist, and hip) with an ergonomic tape -Assessments of disease activity and disability were performed using the Disease Activity Score-28 (DAS-28) and Health Assessment Questionnaire	<u>Primary outcomes:</u> 1) In the DEP-MD group: ↑ hand grip strength (16.5 to 17.8) (p=0.11) 2) In the DEP group: ↑ hand grip strength (14 to 15.5) (p=0.01) 3) In the MD group: ↓ hand grip strength (18.5 to 16.9) (p=0.46) <u>Secondary outcomes:</u> 1) In the DEP-MD group: ↓ energy (1606 to 1509kcal) (p=0.36) ↓ dietary carbs (225.5 to 191g) (p=0.13) ↑ MedScore (5 to 6) (p=0.01) No differences in MUFA/SFA ratio (p=0.33) ↓ weight (63.2 to 62.8kg) (p=0.88) ↓ waist C (92 to 91.6) (p=0.98) ↓ HAQ-DI (1.2 to 0.8) (p<0.01)

				Disability Index (HAQ-DI), respectively -Erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP)	2) In the DEP group: ↓ energy (1412 to 1384kcal) (p=0.73) ↑ dietary carbs (185,9 to 196.9g) (p=0.99) ↑ MedScore (4 to 5) (p=0,22) ↑ MUFA/SFA ratio (1 to 1.2) (p=0.72) ↑ weight (59.8 to 64.4kg) (p=0.58) ↑ waist C (86.5 to 88.2) (p=0.31) ↓ HAQ-DI (0.7 to 0.4) (p=0.01) 3) In the MD group: ↓ energy (1798 to 1221kcal) (p<0.001) ↓ dietary carbs (266.6 to 198.3g) (p<0.001) ↑ MedScore (5 to 5.3) (p=0,01) ↑ MUFA/SFA ratio (1.1 to 1.3) (p=0.01) ↓ weight (67.2 to 64.4kg) (p<0.001) ↓ waist C (93 to 88.9) (p=0.01) ↓ HAQ-DI (0.5 to 0.2) (p=0.32) - 22 drop outs
Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91770-U	Kjeldsen-Kragh et al, 1991	53 omnivorous patients with classic or definite rheumatoid arthritis	The study was a 13-month prospective, single-blind, randomized. The patients in the diet group began their four-week stay at a health farm by fasting for 7-10 days. Dietary intake during the fast consisted of herbal teas, garlic, vegetable broth, decoction of potatoes and parsley, and juice extracts from carrots, beets, and celery. No fruit juices were allowed. The daily energy intake during the fast varied between 800 and 1260 kj. After the fast the patients reintroduced a "new" food item every 2nd day. The patients in the control group had a four week stay at a convalescent home and were asked to eat ordinary mixed food throughout the study. At the convalescent home they kept a diary of their food intake and thereafter they made a detailed record of food	In this study they measured the following variables: -Pain (10 cm visual analogue scale) -Morning stiffness -Global assessment -Joint count (included Ritchie's articular index) -Number of joints that were tender or painful on movement -Number of swollen joints -Haemoglobin -ESR -Platelet count -White blood cell count -C-reactive protein -Serum albumin	After 1 month at the health farm patients showed decreases in the number of tender joints, in Ritchie's articular index, in the number of swollen joints, in pain, in duration of morning stiffness and in ESR, white blood cell count and platelet count and score on health assessment questionnaire. These gains were maintained throughout the year (figs 1 and 2). -The patients in the control group showed a decrease in pain score after their stay in the convalescent home. (γραφήματα) -19 drop outs

Changes in plasma phospholipid fatty acids and their relationship to disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with a vegetarian diet. https://doi.org/10.1079/BJN19940059	Hauge et al, 1994	53 omnivorous RA patients with active disease	intake one day a week (the day being varied). A prospective, single-blind, controlled clinical trial. The patients were randomized to either a diet group (n=27) or a control group (n=26) to investigate possible impact on disease activity of fasting and a 1-year vegetarian diet in patients with RA. The fast consisted of herb teas, garlic, vegetable broths, decoction of potatoes and parsley and vegetable juices of carrots, beets and celery. After 3.5 months they switched to a lactovegetarian diet. The patients in the control group continue their normal diet.	-Number of swollen joints -Health Assessment Questionnaire Index (HAQ) -Pain score on a visual analogue scale -Number of tender joints -Patients global assessment -Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	The study contains a very extensive analysis of lipids 1)Diet group Energy intake (7.1 to 6.1Mj/d) Protein (14.5 to 13.5) Fat (35.8 to 31.2) 2) Control group Energy intake (6.2 to 6.6Mj/d) Protein (16.8 to 16) Fat (36.6 to 33.7) -19 drop outs
Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet. https://doi.org/10.3109/03009749509099290	Kjeldsen-Krang et al, 1995	53 omnivorous patients with classic or definite rheumatoid arthritis	This study was carried out to examine to what extent biochemical and immunological variables changed during the clinical trial of fasting and vegetarian diet. For the patients who were randomised to the vegetarian diet there was a significant decrease in platelet count, leukocyte count, calprotectin, total IgC, IgM rheumatoid factor (RF), C3-activation products, and the complement components C3 and C4 after one month of treatment.	In this study they measured the following variables: -IgM and IgA rheumatoid factor (RF) -Anti-nuclear antibodies (Io) -Total immunoglobulins (1 l) - Circulating immune complexes -Tumor necrosis factor a (TNFa) -Calprotectin	-19 drop outs
Decrease in anti-Proteus mirabilis but not anti-Escherichia coli antibody	Kjeldsen-Krang et al, 1995	53 RA patients	Randomized controlled clinical trial. patients were allocated randomly to a treatment group (n=27) or a control group (n=26). The patients in the treatment group were sent to a health farm for a period of four weeks. During the first seven to 10 days at the health farm the patients fasted	-IgG antibodies to Escherichia coli -IgG antibodies to Proteus mirabilis -Total IgG concentration,	1)Vegetarian diet: ↓ mean anti-proteus titre at all time points during the study compared with baseline values -No significant change in mean titre was observed in the omnivorous patients

levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.3.221			during the subsequent 3-5 months the patients followed a gluten free vegan diet (a vegetarian diet without milk and dairy products), followed by a lactovegetarian diet during the remaining nine months of the study period.⁵ The patients in the control group had a four week stay at a convalescent home, and they continued to follow their normal omnivorous diet throughout the whole study period. Clinical examinations were performed and blood samples collected at baseline and after one, four, seven, 10, and 13 months.	-Stoke disease activity index	↓ the mean antiproteus after one, four, seven, and 10 months in diet responders 2)Control group: -The total IgG concentration did not change significantly in any of the groups during the trial -After one month the change in the level of antibody to E coli was significantly different in the diet non-responders compared with the diet responders and omnivores -Decrease from baseline with time for anti-P mirabilis titres, anti-E coli levels and total IgG concentrations: (The study contains a very extensive analysis) Anti-P mirabilis, IgG Diet responders (n= 12) Diet non-responders (n = 15) Omnivores (n = 26) Anti-E coli, IgG (OD) Diet responders (n = 12) Diet non-responders (n= 15) Omnivores (n = 26) Total IgG (g/l) Diet responders (n= 12) Diet non-responders (n = 15) Omnivores (n = 26) -19 drop outs
Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.594s	Kjeldsen-Kragh et al 1999.	53 patients with RA.	Single center, controlled, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) an individually adjusted vegetarian diet for 4 weeks in a health farm, after a period of fasting. The fast consisted of herbal teas, garlic, vegetable broth, decocted potatoes and parsley, and the juices of carrots, beets, and celery. No fruit juices were allowed. After the 4 weeks the patients returned home and were instructed to follow their vegetarian diet during the	<u>Primary outcomes:</u> -Pain. -Duration of morning stiffness. -HAQ. -Grip strength. -Tender joints. -Ritchie's articular index. -Swollen joints. <u>Secondary outcomes:</u> -Weight.	<u>Primary outcomes:</u> In group A: ↓ pain, from 5,2 cm at T0, to 2,5 cm at T1 (p<0.0001), to 3,5 cm at T2. ↓ duration of morning stiffness, from 2,8 hours at T0, to 1,2 hours at T1 (p<0.0002), to 1,5 hours at T2. ↓ HAQ, from 1,4 at T0, to 0,9 at T1 (p<0.0001), to 0,9 at T2. ↑ grip strength, from 56 at T0, to 73 at T1 (p<0.0001), to 73 at T2.

			remaining 12 months of the study (n=27) (group A). 2) an ordinary omnivorous diet for 4 weeks in a convalescent home, that they then continued to follow for the remaining study period (n=26) (group B). Except for the diet, all aspects of the study at the health farm and the convalescent home were comparable	-ESR. -Hemoglobin. -C reactive protein (CRP). -Platelet count. -White blood cell count. -Albumin. -Global assessment.	↓ tender joints, from 27 at T0, to 18 at T1 ($p<0.0002$), to 18 at T2. ↓ Ritchie's articular index, from 23 at T0, to 16 at T1 ($p<0.0004$), to 16 at T2. ↓ Swollen joints, from 10 at T0, to 7,5 at T1 ($p<0,04$), to 8,5 at T2. In group B: ↓ pain, from 5 cm at T0, to 3,8 cm at T1 ($p<0.02$), to 5,5 cm at T2. No significant differences at duration of stiffness, HAQ, grip strength, tender joints, Ritchie's articular index or swollen joints. <u>Secondary outcomes:</u> In group A: ↓ weight, from 70 kg at T0, to 64kg at T1 ($p<0.0001$), to 66 kg at T2. ↓ ESR, from 31 at T0, to 23 at T1 ($p<0.002$), to 26 at T2. No significant difference in hemoglobin. ↓ CRP, from 24 at T0, to 15 at T1 ($p<0.005$), to 17 at T2. ↓ platelet count, from 315 at T0, to 275 at T1 ($p<0.006$), to 325 at T2. ↓ white blood cell count, from 7 at T0, to 5,5 at T1 ($p<0.0001$), to 6 at T2. No significant difference in albumin. In group B: No significant difference in weight, ESR, hemoglobin, CRP, platelet count, white blood cell count or albumin. Comparing the two groups: -Pain: statistical difference was $p<0.02$. -Duration of morning stiffness: statistical difference was $p<0.0001$. -HAQ: statistical difference was $p<0.0001$.
--	--	--	---	--	--

					-Grip strength: statistical difference was $p<0.02$. -Tender joints: statistical difference was $p<0.0001$. -Ritchie's articular index: statistical difference was $p<0.0004$. -Swollen joints: statistical difference was $p<0.02$. -Weight: statistical difference was $p<0.02$. -ESR: statistical difference was $p<0.001$. -Hemoglobin: no statistical difference. -CRP: statistical difference was $p<0.0001$. -Platelet count: no statistical difference. -White blood cell count: statistical difference was $p<0.0001$. -Albumin: no statistical difference. -Global assessment was described as better for group A and unchanged for group B, $p<0.0001$. Patients were also divided to responders or and non-responders according to certain clinical criteria. The study found that 12 out of the 27 patients in the experimental diet group showed significant difference, compared to only 2 out of the 26 patients in the control group ($p<0.003$). T0: start of the study. T1: 1 month into the study. T2: 13 months into the study. - 19 dropouts.
The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid	Ghase minasa b- Parizi et al, 2022	n=120 (9 men and 111 women, age of 18-70 years) with RA 3 arm trial n=40	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of the three trial groups: 1) flaxseed (30g/day) plus anti-inflammatory diet (AIF group) (n=35, five dropped out) was distributed as follows: 2-3 servings of fish per week, 5-6 servings of vegetables, and 3-4 servings of fruits per day,	<u>Primary outcomes:</u> -RA disease activity, including disease activity score, physical disability, pain, morning stiffness and quality of life (General health, physical	<u>Primary outcomes:</u> 1) In RF group: ↓ DAS28-ESR (3.80 ± 1.13 to 2.93 ± 1.04) ($p=0.001$) ↓ HAQ disability index (1.41 ± 0.59 to 0.52 ± 0.57) ($p<0.001$) ↓ Pain score assessed by HAQ and VAS (64.7 ± 25.3 to 36.7 ± 25.4 and 6.63 ± 2.25 to

arthritis, a randomized controlled trial. https://doi.org/10.1007/s00394-021-02707-9		n=40 n=40	emphasis on the ingestion of whole grains and legumes, the use of olive, canola oil and spices, restricting red meat to a maximum of 3 times a week and reducing saturated fats and refined carbohydrates. 2) flaxseed (30g/day) plus regular diet (RF group) (n=36, four dropped out) 3) Control group: Wheat (30g/day) plus regular diet (RW group) (n=36, four dropped out). The intervention was for 3 months.	functioning, physical role limitation, pain, physical health, emotional well-being, emotional role limitation, vitality, social functioning, mental health) <u>Secondary outcomes:</u> Serum concentrations of inflammatory markers: -ESR -Rheumatoid factor Autoantibodies (anti-CCP) -CRP -Weight -body mass index -Waist circumference	4.09±2.06) (p<0.001 in both) ↓Morning stiffness (40.75±67.37 to 13.41±26.20 min) (p=0.028) ↓Disease feeling (1.69±0.63 to 1.10±0.76) (p<0.001) ↑General health(38.9±22.7 to 66.5±19.2) (p<0.001) ↑Physical functioning(35.3±25.9 to 79.3±19.2) (p<0.001) ↑Physical role limitation(31.9±41.2 to 76.7±39.4) (p<0.001) ↑Pain(46.7±27.9 to 71.4±21.0) (p<0.001) ↑Physical health(38.9±21.1 to 73.1±20.5) (p<0.001) ↑Emotional well-being(54.6±25.4 to 71.2±20.3)(p<0.001) ↑Emotional role limitation (37±46.3 to 63±47)(p<0.01) ↑Vitality(50.4±21.9 to 73.1±22.2)(p<0.001) ↑Social functioning(57.3±30.8 to 89.6±21.1)(p<0.001) ↑Mental health(49.8±24.0 to 74.2±22.7)(p<0.001) 2) In the AIF group: ↓DAS28-ESR (3.61±1.20 to 3.13±0.97) (p=0.057) ↓HAQ disability index(1.00±0.55 to 0.29±0.34) (p<0.001) ↓Pain score assessed by HAQ and VAS (50.6±25.2 to 31.5±25.0 and 5.12±2.66 to 3.59±2.26) (p<0.001 in both) ↓Morning stiffness (16.45±28.54 to 4.26±8.02 min) (p=0.020) ↓Disease feeling (1.47±0.61 to 0.94±0.75) (p=0.002) ↑General health(41.0±13.5 to 69.4±22.7) (p<0.001) ↑Physical functioning(51.6±22.4 to 84.8±21.0) (p<0.001) ↑Physical role limitation(30.5±36.3 to 89.8±27.6) (p<0.001) ↑Pain(65.5±28.4 to 75.9±20.0) (p=0.023)
---	--	----------------------	---	---	---

					↑Physical health(47.2±16.7 to 80.0±17.6) (p<0.001) ↑Emotional well-being(64.6±18.5 to 79.4±15.8)(p<0.001) ↑Emotional role limitation (42.7±44.2 to 72.9±41.0)(p=0.001) ↑Vitality(58±18.2 to 76.7±17.2)(p<0.001) ↑Social functioning(66.0±27.7 to 91.0±19.1)(p<0.001) ↑Mental health(57.8±23.4 to 80.0±18.3)(p<0.001) 3) In the RW group: ↓HAQ disability index (0.81±0.54 to 0.44±0.53) (p<0.001) <u>Secondary outcomes:</u> 1) In RF group: ↓ESR (25.0±11.4 to 20.3±8.4 mm/h) (p=0.018) -Rheumatoid factor (26.9±25.8 to 23.7±28.9 IU/ml) (p=0.409) (ns) ↓anti-CCP (549±671 to 235±387 mg/L) (p=0.002) -C-reactive protein (14.10±10.4 to 13.3±9.7 mg/l) (p=0.712) (ns) ↓Weight (70.8±9.4 to 69±9.3 kg) (p=0.012) ↓Body mass index (28.2±3.5 to 27.5±3.5 kg/m²) (p=0.012) ↓Waist circumference (99±7.6 to 94.4±8.1 cm) (p<0.001) 2) In the AIF group: -ESR (23.8±23.1 to 23.7±23.5 mm/h) (p=0.976) (ns) ↓Rheumatoid factor (29.4±24.3 to 17.6±17.6) (p=0.001) ↓anti-CCP (785±824 to 483±619 mg/L) (p<0.001) -C-reactive protein (20.4±19.3 to 17.2±23.2 mg/l) (p=0.517) (ns) -Weight (73.2±11.2 to 72.9±11.6 kg) (p=0.591) (ns) -Body mass index (27.8±4.6 to 27.7±4.6 kg/m²) (p=0.556) (ns) -Waist circumference
--	--	--	--	--	---

					(95.4±11.3 to 93.2±12.0 cm) (p=0.279) (ns) 3) In the RW group: ↓ESR (20.2±14.6 to 15.5±9.8 mm/h) (p=0.025) ↓anti-CCP (774±746 to 432±520 mg/L) (p=0.001) ↓Weight (74.3±14.1 to 73.0±13.4 kg) (p=0.027) ↓Body mass index (27.9±5.6 to 27.5±5.4 kg/m²) (p=0.022) -ns differences in Rheumatoid factor, C-reactive protein and waist circumference.
Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.3.274	Nenonen et al, 1998	n=43 with RA diagnosed with ARA criteria	Single center, double-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) 'Living food' diet (n=19, three dropped out) is an uncooked vegan diet rich in lactobacilli, which contains no animal products, and use of a fermented wheat drink daily (500–1000 ml/day) 2) Control group followed an omnivorous diet (n=19, one dropped out). The intervention was for 2-3 months. All patients were on stable medication and continued with least possible changes.	<u>Primary Outcomes:</u> -Subjective effects: rheumatic pains, rheumatic joint swelling, morning stiffness and general impression -Disease activity: composite index by Paulus and DAS <u>Secondary Outcomes:</u> -Activity measures of rheumatoid arthritis: CRP, ESR, B-haemoglobin, B-thrombocyte count, Ritchie index, HAQ, morning stiffness, VAS for pains at rest and on movement -Laboratory values: Weight, FB-Leucocyte Value, S-Alkaline phosphatase, S-B12 Vitamin, DU-Sodium excretion	<u>Primary Outcomes:</u> In the intervention group: ↓Rheumatic pains (p=0.03) ↓Swelling of joints (p=0.003) ↓Morning stiffness (p=0.0008) ↓General impression (p=0.03) In the intervention group: Disease activity had an improvement of 20% or more in 2.9 variables In the control group: 2.0 variables improved (P=0.059) <u>Secondary Outcomes:</u> In the intervention group: -CRP (14 to 19 mg/l) (ns) -ESR (34 to 38 mm/h) (ns) -B-Hemoglobin (118 to 116 g/l) (ns) -B-thrombocytes (290 to 330 10 ⁹ /L) (ns) -Number of tender joints (9 to 7)(ns) -Number of swollen joints (3.8 to 4.5) (ns) -HAQ (5.5 to 5) (ns) -Morning stiffness(80 to 60 min)(ns) -Pains at rest and in movement (25 to 20 and 38 to 35) (both ns) ↓Serum alkaline phosphatase (200 to 180 U/L in the middle of the intervention) (p=0.01) ↓Weight (69 to 64 kg) (p=0.0001)

Divergent changes in serum sterols during a strict uncooked vegan diet in patients with rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1079/BJN2000234	Agren et al, 2001	n=29 with RA diagnosed with ARA criteria	Single center, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) 'Living food' diet (LF) (n=16) that was an uncooked vegan diet very low in cholesterol, contains plenty of seeds, nuts, cereals, and legumes, and is rich in plant sterols. 2) The Control group followed a usual omnivorous diet. The intervention was for 2-3 months.	<u>Primary Outcomes:</u> Serum lipid and sterol concentrations <u>Secondary Outcomes:</u> Serum sterols (mg/100 g cholesterol) and sitosterol:campesterol	↓Serum B12 Vitamin (350 to 250 pmol/L) (p=0.0005) ↓DU-Sodium excretion (130 to 20 mmol/24h) (p=0.0001) No respective significant changes in the control group. <u>Primary Outcomes:</u> In the Vegan Diet Group: ↓Total Cholesterol (5.19 to 0.86 mmol/l) (p<0.001) ↓LDL-Cholesterol (3.52 to 0.7 mmol/l) (p<0.001) -HDL-Cholesterol (1.19 to 0.12 mmol/l) (ns) -Triacylglycerols (1.04 to 0.11 mmol/l) (ns) ↓Phospholipids (2.88 to 0.47 mmol/l) (p<0.001) ↓Cholestanol (2.56 to 0.34 mg/l) (p<0.05) ↓Lathosterol (1.71 to 0.31 mg/l) (p<0.01) ↓Campesterol(4.42 to 1.30 mg/l) (p<0.001) -Sitosterol (3.82 to 0.47 mg/l) (ns) In the Control group: ns differences in serum lipids and sterols <u>Secondary outcomes:</u> In the Vegan Diet Group: - Colestanol:Cholesterol (132 to 3 mg/100 g cholesterol) (ns) - Lathosterol:Cholesterol (84 to 3 mg/100 g cholesterol) (ns) ↓Campesterol:Cholesterol (226 to 30 mg/100 g cholesterol) (p<0.01) ↓Sitosterol:Cholesterol (198 to 71 mg/100 g cholesterol) (p<0.05) ↑Sitosterol:Campesterol (1.48 to 0.72 mg/100 g campesterol) (p<0.001) In the CD group: ns differences in the changes of serum sterols/cholesterol
---	--------------------------	---	---	---	--

Antioxidant intake, plasma antioxidant s and oxidative stress in a randomized , controlled, parallel, Mediterranean dietary interventio n study on patients with rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1186/1475-2891-2-5	Hagfors et al, 2003	n=56 with RA diagnosed with ACR criteria	Single center, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) Cretan Mediterranean diet (MD) (n=26) that was distributed as follows: large number of fruits, vegetables, pulses, cereals, fish and nuts and seeds with a high content of α -linolenic acid. The intake of meat was to be replaced by poultry, fish, or vegetarian dishes. Both olive oil and canola oil were used for food preparations, baking and in salad dressings. The MD group had to drink green or black tea instead of red wine. 2) Control group followed a control diet (CD) group (n=25) The intervention was for 3 months. The pharmacological treatment had to have been kept stable prior to inclusion.	<u>Primary outcomes:</u> -Levels of plasma antioxidants: Retinol, β-carotene, Lycopene, Vitamin C, α-tocopherol, γ-tocopherol, and Uric acid -urine malondialdehyde (oxidative stress marker) <u>Secondary outcomes:</u> -Antioxidant dietary intake -The plasma levels of some nutrients were also associated with variables related to disease activity like ESR, DAS28, CRP, HAQ score and thrombocyte count.	<u>Primary Outcomes:</u> In the MD group: -Retinol (2.32 ± 1.07 to 2.12 ± 0.63 μg) (ns) -β-carotene (0.56 ± 1.20 to 0.49 ± 0.85 μg) (ns) -Lycopene (0.35 ± 0.23 to 0.40 ± 0.26 mg) (ns) -Vitamin C (51 ± 16 to 51 ± 20 mg) (ns) ↓α-tocopherol and γ-tocopherol (36 ± 11 to 30 ± 9 mg and 2.42 ± 1.15 to 1.85 ± 0.83 mg) ($p=0.006$ and $p=0.026$) -α-tocopherol:(cholesterol +triglycerides) ratio (4.94 ± 1.13 to 4.51 ± 1.27 mmol/l:mmol/l) (ns) ↓γ-tocopherol:(cholesterol +triglycerides) ratio (0.32 ± 0.15 to 0.26 ± 0.11 mmol/l:mmol/l) ($p=0.026$) -Uric acid (293 ± 68 to 297 ± 83 mg/l) (ns) -Malondialdehyde (1.23 ± 0.52 to 1.07 ± 0.34 mg) (ns) ns differences in the CD group <u>Secondary outcomes:</u> In the MD group: ↑intake frequencies of antioxidant-rich foods ↓ intake of retinol ($p = 0.049$ compared to control) ↑intake of vitamin C ($p = 0.014$ compared to control) ↑intake of α-tocopherol ($p=0.007$ compared to control) ↑intake of vitamin E ($p = 0.007$ compared to control) ↑intake of selenium ($p = 0.004$ compared to control) Negatively correlated nutrients with variable related to disease activity: -retinol and ESR ($r = -0.38$, $p < 0.01$), DAS28 ($r = -0.31$, $p < 0.05$) and CRP ($r = -0.48$, $p < 0.01$) respectively. -vitamin C and ESR ($r = -0.33$, $p < 0.05$) and the HAQ score ($r = -0.34$, $p < 0.05$) respectively. -uric acid and the thrombocyte count ($r = -0.28$, $p < 0.05$)
---	---------------------	--	--	---	---

Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00276-6	Hänninen et al, 2000	n=115 with RA and Fibromyalgia 3 arm trial n=40 n=33 n=42	Cross sectional, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the three intervention groups: 1) Long term users of LF diet (n=20) 2) fibromyalgic subjects with LF diet intervention (n=16) 3) rheumatoid arthritis patients with LF diet intervention, and the respective Control groups: 1) n=20 2) n= 17 3) n=21 'Living food' (LF) is an uncooked vegan diet and consists of berries, fruits, vegetables and roots, nuts, germinated seeds and sprouts, i.e. rich sources of carotenoids, vitamins C and E. The intervention lasted 3 months	<u>Primary Outcomes:</u> -Disease activity: joint stiffness, pain and self-experienced health. -Correlation of the degree of subjective adaption and the decrease in the activity of rheumatoid arthritis <u>Secondary Outcomes:</u> -Serum levels of beta and alfa carotenes, lycopene and lutein -Levels of vitamin C and vitamin E -Intake of polyphenolic compounds like quercetin, myricetin and kaempferol -Urinary excretion of lignans like enterodiol, enterolactone and secoisolariciresinol	<u>Primary Outcomes:</u> In the rheumatoid arthritis patients with LF diet intervention: -Correlation of the degree of subjective adaption and the decrease in the activity of rheumatoid arthritis (p=0.03). In the fibromyalgic patients with the LF diet intervention: ↓morning stiffness (3.4 to 2.2) (p= 0.001) ↓pains at rest (VAS 0-10) (5.0 to 3.0) (p=0.003) In the omnivorous control diet: ~morning stiffness (ns) ~pains at rest (VAS 0-10) (ns) <u>Secondary Outcomes:</u> In the Long-term users of LF diet: ↑amounts of various carotenoids (serum levels of alfa carotenes were at 0.006, beta carotenes at 0.012, lycopene at 0.012 and lutein at 0.021 absorbance units) ~levels of Vitamin C and E (ns) ↑amounts of quercetin, kaempferol and myricetin (10-fold) ↑Urinary excretion of lignans (Concentrations of Enterodiol, Secoisolariciresinol and Enterolactone were at 13.490±10 nM/day, 603±2 nM/day and 46±3 µM/day respectively) In the omnivorous control diet: ↓amounts of carotenoids (serum levels of alfa and beta carotenes and lycopene were under 0.002 and lutein at 0.008 absorbance units) ↓Urinary excretion of lignans (Concentrations of Enterodiol, Secoisolariciresinol and Enterolactone were at 933±4 nM/day, 224±2 nM/day and 4±4 µM/day respectively)
--	----------------------	---	--	---	---

The influence of fast and vegetarian diet on parameters of nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1007/BF02231561	Hauge n et al, 1993	n=53 with RA diagnosed with ARA criteria	Single center, single-blind randomized controlled clinical trial designed to assess the effect of 4-week health farm program, followed by an individually adjusted vegetarian diet for one year. Patients randomized to one of the two groups: 1) Diet group (n=17, nine withdrawn) that started with a fast of 7-10 days in health farm stay, followed by an individually adjusted gluten-free vegan diet for 3,5 months and ended in an individually adjusted lactovegetarian diet for the remaining 9 months. Dietary intake during the fast consisted of herb teas, garlic, vegetable broths, decoction of potatoes and parsley, and vegetable juices of carrots, beets and celery. 2) The Control group (n= 16, ten withdrawn) followed a usual omnivorous diet. The intervention was for 13 months in total.	Primary Outcomes Anthropometric measurements: Body mass index (BMI) Triceps skinfold thickness (TSF) Upper arm muscle area (UAMA) Secondary Outcomes Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) Serum concentrations of albumin, tryptophan, haemoglobin, ferritin, zinc, and copper	Primary Outcomes In the Diet Group: ↓BMI and TSF (25.3 to 23 kg/m² and 2.3 to 1.85 cm) (p=0.04 and p<0.01) -UAMA (33.8 to 32 cm²) (ns) In the Control group: ns differences respectively Secondary Outcomes In the diet group: ↓IGF1 (16.5 to 14.2 at the 4-week month fast, to 14.6 after the vegan diet, to 15.5 nmol/L during the lactovegetarian diet) (all p<0.03) ↓Tryptophan (54 to 43 during the 4-week month fast, to 44 μmol/L after the vegan diet) (both p<0.01) ↓haemoglobin (134 to 124 g/l at the 4-week fast diet) (p<0.01) ↑zinc during the health farm stay (15.5 to 16 μmol/l) (p=0.05) and ↓ during the vegan diet (16 to 13.8 μmol/l) (p=0.04) -albumin (40 to 41 g/l) (ns) -Serum copper (25 to 24.9 μmol/l) (ns) In the Control group: ns differences respectively
Influence of Blue Mussel (<i>Mytilus edulis</i>) Intake on Disease Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: The MIRA Randomized Cross-Over	Lindqvist et al 2018.	39 women 25-65 years old, with RA, on adequate medical treatment, body mass of >18 (kg/m²), DAS of >3.0 and disease duration of >2 years.	Single center, single-blind (not from the side of the participants) cross-over randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups. 1) a diet with blue mussel or meat meals, with 13 different nutritious accompanying dishes. The dishes contained 1898 kJ and a 75-g portion of blue mussels/meat 356/315 kJ. The mean ad libitum intake from the in total 119 delivered dishes (without meat or mussels) were 13.5 g protein, 20.4 g fat, 51.0 g carbohydrates, 5.5 g fiber, 10.7 g saturated fat, 6.4 g polyunsaturated fat and 1.6 g	Primary outcomes: -Calculation of DAS28. -Estimation of global health on a visual analog scale (VAS GH). -Estimation of erythrocyte sedimentation rate (ESR). -EULAR response criteria. Secondary outcomes: -Calculation of DAS28-CRP.	<u>Primary outcomes:</u> -No significant difference in DAS28 comparing the two groups. - VAS GH was significantly different in group A (T0: 57, T1: 30, Δ: -11) compared to group B (T0:51, T1:40, Δ: -2), (p=0.005). -No significant difference in ESR comparing the two groups. -EULAR response criteria were significantly different between the diets, in favor of the blue mussel diet Pearson's

Dietary Intervention. https://doi.org/10.3390/nu10040481			monounsaturated fat. Participants were told to consume the full mussel/meat portion (group A). 2) a diet with control meals (group B).	-Estimation of VAS pain and VAS fatigue. -Estimation of HAQ. -Estimation of SF-36 (which contains MCS and PCS). -Measured blood lipids, hemoglobin concentration, white blood cells and platelet counts in fasted condition.	chi-square test $p=0.049$ and Fisher's exact test $p=0.060$. <u>Secondary outcomes:</u> -DAS28-CRP was significantly different in group A (T0: 3.58, T1: 2.99, Δ: -0.50) compared to group B (T0: 3.91, T1: 3.63, Δ: -0.19), ($p=0.048$). -VAS pain was significantly different in group A (T0: 51, T1: 25, Δ: -15) compared to group B (T0: 25, T1: 46, Δ: -5) ($p=0.048$). -VAS fatigue was significantly different in group A (T0:64, T1: 50, Δ: -12) compared to group B (T0: 60, T1: 65, Δ: -12) ($p=0.021$). -SF36 MCS was significantly different in group A (T0: 43, T1: 50, Δ: 6) compared to group B (T0: 48, T1: 46, Δ: 0) ($p=0.005$). - No significant difference in SF-36 PCS comparing the two groups. -No significant changes in measured blood lipids, hemoglobin concentration, white blood cells or platelet counts comparing the two groups. -first period 9 dropouts -both periods 16 dropouts -T0: Baseline measurements. -T1: After intervention measurements. -Δ: Difference between measurements T0-T1
Influence of blue mussel (<i>Mytilus edulis</i>) intake on	Lindqvist et al, 2019	n=39 patients with RA diagnosed with ARA criteria	Cross over, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) Diet group (n=22) that had a Meal including 75 g blue	<u>Primary Outcomes:</u> Fatty acid composition in erythrocytes and plasma phospholipids	<u>Primary Outcomes:</u> In the diet group: -different fatty acid profile in erythrocytes, compared to control (OPLS-DA) with increases in omega-3 fatty

fatty acid composition in erythrocytes and plasma phospholipids and serum metabolites in women with rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.08.004			mussels or 75 g meat 2) The Control group (n= 22) followed a usual omnivorous diet. The intervention was for 2x11 weeks=22 weeks in total	<u>Secondary Outcomes:</u> Fatty acid composition in metabolites (detected by NMR-metabolics)	acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)
Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. https://doi.org/10.1080/03009749850154339	Holst-Jensen et al, 1998	n=30 patients with RA diagnosed with ACR criteria	Parallel, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) Diet group (n=11, four withdrawn) that followed a liquid elemental peptide-diet (TU): TU contains hydrolyzed soy protein (37.5 g/liter) as peptides with a chain length of 5- 6 aminoacids providing 15% of total energy, and 34.7 g/liter of lipids as medium-chain (50%) and long-chain (50%) triglycerides. The carbohydrate fraction of this formula (137.5 g/liter) contributed 55% of the total energy and is composed of polysaccharides (90%) and less than 2% mono- and di-saccharides 2) The Control group (n= 14, one withdrawn) followed a usual omnivorous diet. The intervention was for 1 month, but in total the trial was for 6 months	<u>Primary outcomes:</u> Pain intensity, morning stiffness, disability (HAQ-score), number of swollen joints, joint tenderness, ESR, and patient's general assessment of health (GAH) <u>Secondary Outcomes:</u> -B-Hemoglobin, albumin, transferrin, CRP, S-iron, S-Creatinin, P-IgE, and B-eosinophils -BMI	<u>Primary outcomes:</u> In the TU group: -Ritchie articular index (9.5 to 10.0 in 6 months) (ns) -Number of swollen joints (9.0 to 7.0 in 6 months) (ns) -ESR (34 to 40 mm/h in 6 months) (ns) ↓average level of pain (5.0 to 4.0 after 4 weeks) (p<0.05) -morning stiffness (2.0 to 3.0 min in 6 months) (ns) ↓HAQ-score (1.00 to 0.88 in 4 weeks) (p<0.05) - GAH average (2.0 to 2.0 in 6 months) (ns) In the Control group: ↓Ritchie articular index (12.5 to 10.0 in 6 months) (p<0.05) ↓Number of swollen joints (11.0 to 7.0 in 3 months) (p<0.01) (ns in 6 months) ↓morning stiffness (3.5 to 2.5 min in 6 months) (p<0.05) ns differences in ESR, average pain, HAQ-score and average GAH in 6 months <u>Secondary outcomes:</u> In the TU group: -CRP (11 to 11 mg/l in 6 months) (ns) ↓B-Haemoglobin (8.3 to 7.6 mmol/l at three months) (p<0.05) -Serum Fe (8 to 8 µmol/l) (ns)

					↓Albumin (42 to 39 g/l) (p<0.01) ↓Transferrin (69 to 56 mmol/l) (p<0.05) -Serum Creatinin (69 to 68) (ns) -IgE (28.0 to 25.5 kU/l) (ns) -B-eosinophils (0.2 to 0.19 10⁹/l) (ns) ↓BMI (22.5 to 21.4 at 4 weeks and to 21.7 at 3 months) (p=0.001 and p=0.006) In the Control group: NS differences in B-Hemoglobin, CRP, S-FE, S-Transferrin, S-Albumin, S-Creatinin, P-IgE, B-eosinophils and BMI.
The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.3.270	Kavanagh et al, 1995	n=47 patients with RA diagnosed with ARA criteria	Cross-over, double-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) Diet group (n=13, eleven withdrawn) that followed the elemental diet (Elemental 028) with the addition of a small number of foods (chicken, fish, rice, carrots, runner beans and bananas). This diet was taken for 4 weeks (the elimination phase) and was followed by a period of food reintroduction (reintroduction phase). At first foods unlikely to cause intolerance were introduced, followed by foods (such as grain and dairy products) which more often cause intolerance. 2) The Control group (n= 5, eighteen withdrawn) had 2 sachets of E028 daily in addition to the normal diet The duration of the study was 4 weeks of elemental diet and 24 weeks total.	<u>Primary Outcomes:</u> thermographic joint score, Ritchie articular index, grip strength, functional score, duration of morning stiffness (min) <u>Secondary Outcomes:</u> Weight ESR (mm/h) CRP (mg/l)	<u>Primary Outcomes:</u> In the diet group: ↓Ritchie articular index (12.6±6.8 to 10.3±6.9) (p=0.006) -Thermographic score (15.8±10.1 to 17±9.6) (ns) ↑Grip strength (140.2±96 to 155.9±98.3 mmHg) (p=0.008) -Functional score (10.65±5.66 to 9.7±6.3) (ns) In the Control group: ns differences in Ritchie articular index, thermographic score, grip strength and functional score <u>Secondary Outcomes:</u> In the diet group: -ESR (27.4±23.5 to 29.1±25.4 mm/h) (ns) -CRP (16.4±18.7 to 12.3±12.4 mg/l) (ns) -Weight (66.9±11.2 to 62.9±10.4 kg) (p=0.001) -Correlation between the loss of weight and grip strength both at 1 week (r = -0.473, P = 0.009) and at 4 weeks (r = -0.3916, P = 0.027) In the Control group: ns differences in ESR, CRP, Weight No correlations between loss of weight and grip strength.

Lipoprotein s and cholesterol esterification rate in plasma during a 10-day modified fast in man. https://doi.org/10.1093/ajcn/33.9.1925	Wallentin et al, 1980	n=12 patients with RA	Parallel, single-blind randomized controlled clinical trial. Patients randomized to one of the two groups: 1) Diet group (n=7) that followed fasting plus a rich supply of fluids, at least 2.7 to 3 liter/day containing around 200 kcal was given as fruit or vegetable juices and teas. 2) The Control group (n= 5) followed a usual omnivorous diet. The fast was for 10 days.	<u>Primary Outcomes:</u> Concentrations of lipids and lipoproteins in plasma <u>Secondary Outcomes:</u> Cholesterol esterification rate in plasma (LCAT) Weight	<u>Primary outcomes:</u> In the diet group: ↓Total Cholesterol (mean of 21%) (p<0.01) (p<0.05 between diet and control group) ↓LDL-cholesterol (mean of 28%) (p<0.005) (p<0.01 between groups) -HDL-cholesterol (ns) (ns between groups) -VLDL-cholesterol (ns) (ns between groups) -Triglycerides (ns) (ns between groups) ↓VLDL-triglycerides (p<0.025) (p<0.1 between groups) ↓phospholipids (mean of 11%) (p<0.01) (p<0.05 between groups) ↓LDL-phospholipids (mean of 26%) (p<0.025) (p<0.05 between groups) -HDL-phospholipids (ns) (ns between groups) ↓Unesterified cholesterol (p<0.01) (p<0.05 between groups) In the control group -Total cholesterol (ns) -LDL-cholesterol (ns) ↓HDL-cholesterol (p<0.025) -VLDL-cholesterol (ns) -Triglycerides (ns) -VLDL-triglycerides (ns) -Phospholipids (ns) - LDL-phospholipids (ns) -HDL-phospholipids (ns) -Unesterified cholesterol (ns) <u>Secondary outcomes:</u> In the diet group: ↓Weight (mean of 5%) (p<0.001) (p<0.01 between diet and control groups) ↓Fractional LCAT rate (mean of 8.5%) (p<0.025) (p<0.01 between groups) ↓Molar LCAT rate (mean of 27%) (p<0.005) (p<0.01 between groups)
---	------------------------------	------------------------------	---	---	---

					In the Control group: -Weight (ns) ↑Fractional LCAT rate (mean of 10%) (p<0.005) -Molar LCAT rate (ns)
Diet therapy for rheumatoid arthritis. https://doi.org/10.1002/art.1780260403	Panush et al., 1983	26 patients with definite stage 1-111, class 1-111 RA that had its onset after 16 years of age and who were on stable medication regimens. Experimental diet: 11 patients Placebo diet: 15 patients	Randomized, controlled, double-blind trial. Diets: The experimental diet consisted of little meat except fish and occasional fowl, no fruit, no herbs or spices, no dairy products, no alcoholic beverages, no additives, and no preservatives. The placebo diet excluded selected items from major food groups to resemble the experimental diet, while including those foods eliminated from the experimental diet. Placebo diet inclusions and exclusions were selected with the intent of forming no recognizable pattern and to suggest an “experimental diet”.	1) Morning stiffness (minutes) 2) Grip strength (mm Hg) 3) Walk time (seconds/50ft) 4)Tender joints (no.) 5) Swollen joints (no.) 6)Patient assessment 7) Examiner assessment 8) ESR (mm/hr) 9) Hct (vol%) 10) C3 (mg/dl) 11) C4 (mg/dl) 12) Weight (lbs) 13) Compliance (%) 14) RF (titer)	1) Morning stiffness (minutes) No statistically significant differences between the two groups. 2) Grip strength (mm Hg) No statistically significant differences between the two groups. 3) Walk time (seconds/50ft) No statistically significant differences between the two groups. 4)Tender joints (no.) -No statistically significant differences between the two groups. 5) Swollen joints (no.) No statistically significant differences between the two groups. 6)Patient assessment No statistically significant differences between the two groups. 7) Examiner assessment No statistically significant differences between the two groups. 8) ESR (mm/hr) Not reported 9) Hct (vol%) Not reported. 10) C3 (mg/dl) Not reported. 11) C4 (mg/dl) Not reported. 12) Weight (lbs) Patients signed to the weight loss groups lost significantly more weight than the patients on the weight maintenance groups (P<0.01). The experimental diet weight loss patients went from an average of 203 to an average of 189 pounds, and the placebo weight loss patients from an average of 162 to 158 pounds.

					The corresponding weight maintenance groups went from an average of 141 to 135 and 170 to 171 pounds, respectively. 13) Compliance (%) Of the total calories that patients reported consuming, >94% were from foods that followed study instructions. Only one patient on the placebo diet admitted to daily alcohol consumption. 14) RF (titer) Not reported. - 7 dropouts
Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. https://doi.org/10.1080/030097400447688	Sarzi- Puttini et al., 2000	50 patients with RA. Experimental group (25): 19 females 6 males Control group (25): 20 females 5 males	24-week double-blind RCT. Patients were randomly assigned to either an experimental diet or a control diet group. The examiner and the patient were unaware of the assigned diet and the dietician was unaware of the patient's clinical status. Both diets were designed to maintain or lead subjects to their ideal weights ranging from 1400 to 2000 Kcal. The experimental diet was characterized by containing common hypoallergenic foods as rice, cornmeal, cornbread, hydrolyzed milk, fresh pineapple, and cooked apple. The diet was deprived of such allergenic foods as wheat meal, eggs, milk, etc. Lean cuts of red meat were allowed (no more than 3 times/week) as horse or lamb, or white meat as rabbit and turkey. All canned or transformed foods together with spices and aromatic-plants were excluded in the experimental diet. In both diets olive oil (rich in oleic MUFA) was used. The control diet had a ratio of unsaturated to saturated fatty acid approximately of 1:1 while the experimental one had a ratio of approximately 2:1. In the control diet we included common allergenic foods, but we restricted the intake of nourishment containing a lot of SFA. Every patient was evaluated at entry, biweekly the first 4 weeks,	<u>Primary endpoints:</u> 1) 20% and 50% improvement in disease activity according to composite symptoms (Paulus index) of RA. <u>Secondary endpoints</u> (measured at 12 and 24 weeks of diet treatment): 1) Patient's global assessment 2) Weight (kg) 3) HAQ 4) CRP 5) BMI 6) Morning stiffness (min) 7) Ritchie's index 8) Tender joints (n) 9) Swollen joints (n) 10) Pain (VAS 10cm) 11) ESR Improvement of 20 and 50% is defined by reduction of at least 20% or 50% of 4 of the 6 following variables: pain, articular index, number of swollen	<u>Primary endpoints:</u> 1) 20% and 50% improvement in disease activity according to composite symptoms (Paulus index) of RA. No difference was observed between the experimental and the control diet groups for those showing 20% or 50% response, although there is a tendency in favor of the experimental diet for the 20% response after 12 and 24 weeks of diet treatment. <u>Secondary endpoints</u> (measured at 12 and 24 weeks of diet treatment): 1) Patient's global assessment Most of the patients expressed a positive overall judgement on the clinical efficacy of dietary regimens, but no statistical difference was observed between the two groups. 2) Weight (Kg) No statistical difference 3) HAQ No significant change in HAQ was seen after 3 and 6 months in either group. 4) CRP No statistical difference 5) BMI No statistical difference 6) Morning stiffness (min) No statistical difference 7) Ritchie's index (adjusted for BMI)

			and monthly for the remaining 20 weeks. Clinical evaluation, conducted at the same time in the morning.	and tender joints, morning stiffness, patient's global assessment, and CRP. A response of less than 20% improvement was considered a failure.	No statistical difference 8) Tender joints (n) (adjusted for BMI) Statistically significant difference in favor of the intervention group. 9) Swollen joints (n) (adjusted for BMI) No statistical difference 10) Pain (VAS 10cm) No statistical difference 11) ESR Statistically significant reduction was observed in favor of the experimental diet after the 24-week period and when the data were adjusted by BMI the variations were still significant. Most of the patients expressed a positive overall judgement on the clinical efficacy of dietary regimens, but no statistical difference was observed between the two groups. - 7 dropouts (3: experimental, 4: control)
Dietary Pattern or Weight Loss: Which One Is More Important to Reduce Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis? A Randomized Feeding Trial. https://doi.org/10.1155/2022/6004916	Sadeghi et al., 2022	154 overweight and obese RA patients aged 15–75 y	Randomized, single-blinded trial. RA patients were randomly assigned to the 3 dietary groups based on the block randomization method. Diets based on 28 kcal/kg/day were determined. In MD, 35% of total calorie was provided from fats; however, this portion was 20% in the low-fat group. Protein percentage was equal in both dietary groups (15%). The remaining percentages were allocated to carbohydrates. Patients on MD were allowed to consume 150g of red meat/month. Olive and canola oils were recommended as the main source of dietary fat. Participants were encouraged to consume 1 serving of legume and nut/day, as well as consume low-fat dairies. Mercury-free fish oil supplements were consumed two times per week. The control group followed their regular diet for 12 weeks.	1) DAS 28 2) Tenderness joints 3) Swollen joints 4) ESR (mm/h) 5) VAS 6) Weight (kg) The nutritionist called at the end of each week to assess the patient's compliance to the prescribed diets. Patients with high compliance (>80%) were considered in the final analysis.	1) DAS28 Significantly decreased at the end of the study. Higher changes in the MD group than the LF-HC and controls. No significant difference between LF-HC and control group changes at the end (p>0.05). 2) Tenderness joints No significant difference among the groups. 3) Swollen joints No significant difference among the groups. 4) ESR (mm/h) Decreased in MD compared to the LF-HC and controls, at the end of the study. ESR was significantly decreased in the LF-HC group compared to the controls. Serum ESR changes were significantly higher in MD than in the LF-HC dietary group and the controls.

					ESR was significantly decreased in the LF-HC dietary group compared to the controls. 5) VAS Decreased after the intervention in the LF-HC and MD groups compared to the controls. -No significant difference among the MD and LF-HC dietary groups. 6) Weight (kg) ↓ in the LF-HC and MD groups. No change in the controls. Weight loss ↑ in the MD and LF-HC dietary groups than the controls ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Weight changes had no significant difference between the MD and LF-HC dietary groups. - 0 dropouts
Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination with Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001064	García - Morales et al., 2020	144 women older than 18 years with a confirmed RA diagnosis according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 classification criteria, and functional class I–III in accordance with American College of Rheumatology.	24-week randomized controlled clinical trial. The intervention consisted of twice-a-week training sessions lasting 80-90'. Patients belonging to the MD and control groups received general physical activity recommendations. The MD intervention consisted of an individualized diet prescribed according to basal energy expenditure estimated using Harris and Benedict's equation. The distribution of macronutrients was considered as follows: 50% carbohydrates, 30% fats, and 20% proteins. The diet was based on the consumption of olive oil or canola oil as the main dietary fat, whole grains (1–2 portions per meal), fruits (2–4 portions per day), vegetables (2–3 portions per meal), fish (>2 portions per week), oilseeds (1–2 portions per day), legumes (>2 portions per week), and red meat (<2 portions per week). All patients received individual verbal instructions from the dietitian and a nutritional	<u>Primary outcome:</u> 1) Changes in health-related quality of life (HRQoL)	1) Changes in health-related quality of life (HRQoL) <i>DEP group:</i> scores of physical function, vitality, mental health, bodily pain and global health domains showed significant improvement after the interventions compared with the MD + DEP, MD, and control groups. The rest of the domains were not significantly different between groups. <i>MD + DEP group:</i> scores of the physical function domain and global punctuation increased significantly, reaching the MCII. The scores of the physical role, vitality, mental health, and social function domains improved, with MCII in the DEP group and bodily pain in the MD group. The score of the physical component after 24 weeks of intervention in the MD + DEP group improved (15.5) with

			handbook containing 5 menus divided into breakfast, morning snack, lunch, afternoon snack, and dinner, with options to exchange.		SRM of 0.68, followed by the DEP group (12.5) with an SRM of 0.65 and MD group (5.1), whereas the control group showed a decrease in the score (−1.7), with a statistically significant difference between groups ($p = 0.03$). The mental component at the end of the intervention showed improvement in the DEP group (15.1), with an SRM of 0.75, followed by the MD + DEP group (10.9), whereas the control group presented a decrease in its final component score (−3.7), with a statistically significant difference between groups ($p = 0.03$) - 14 dropouts (follow-up) * <i>MCII: Minimal clinically important improvement</i>
Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.64	Peltonenet al., 1997	43 patients with diagnosed (ARA criteria) chronic and active RA (Steinbrocker's functional class II–III). Control: n=21 (1/17 male/female) Intervention: n=22 (1/17 male/female)	Randomized, single-blinded, controlled, crossover trial study. Caffeine-containing drinks, chocolate, alcohol and tobacco smoking were prohibited in both groups. No antibiotics were used during the study. All patients remained as ambulatory patients and continued their previous medication for the first month of the study. Dietary records were collected for 1 week before the intervention and at 1 month. Living food [15] is an uncooked vegan diet, rich in lactobacilli. It does not contain any animal products, raffinated substances or added salt. The items may be soaked, sprouted (seeds, grains), fermented, blended, or dehydrated. The test group received all the components of the diet daily from a specialized kitchen in a pre-packed form. The kitchen weighed the components, and the subjects recorded items they did not consume and also the amount of extra food whenever used. All the subjects in the test group were supervised daily in the use of the diet. Compliance was controlled by interviews and	-Changes in faecal flora -Blood and stool samples were collected before the intervention period and at 1 month (stool samples from the test group also after the intervention period). The stool samples were initially placed at −20°C to be stored in the microbiological laboratory at −40°C for a few days until analysis.	-Changes in faecal flora: Five patients in the test group (27.8%) and none in the control group belonged to the HI category. The mean values of improvement indices were 3.1 and 2.0, respectively. The difference is significant ($P=0.027$, Student's t-test). -The test-period samples of CFA profiles differed significantly ($P<0.001$) from the pre-test as well as from the post-test samples in the test group, while no significant difference was seen in the control group. Similar results ($P<0.001$ for the difference) were obtained when the test group was compared to the control group at 1 month. These results indicate that the living food diet changes the faecal flora in RA patients significantly, while there is no

			analysing urinary sodium excretion, which is known to decrease by two-thirds if dietary compliance is good.		such change in the control group during the same period. -When the CFA profiles of the stool samples were compared between the HI and LO categories, a significant difference ($P=0.001$) was observed at 1 month and even after the intervention period ($P=0.029$), but not in the pre-test samples. - 7 dropouts
Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. https://doi.org/10.1186/ar2388	Elkan et al. 2008	66 patients with RA with age between 20-69 years old and a disease duration of 2-10 years.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) a vegan diet free of gluten ($n=38$) that started with a one-day low energy fast. Protein intake was 10%, carbohydrate intake was 60% and fat intake was 30%. The diet contained vegetables, root vegetables, nuts, and fruits. Also, the diet contained buck wheat, millet, corn, rice, sunflower seeds and sesame milk (group A). 2) a well-balanced non-vegan diet ($n=28$). Protein intake was 10-15%, carbohydrate intake was 55-60% and fat intake were no more than 30%, of which saturated was up to 10%. Five or more servings of fruits and vegetables were recommended, and increased intake of starch and other complex carbohydrates (group B).	<u>Primary outcomes:</u> -Calculation of BMI. -Assessment of Disease Activity Score in 28 joints (DAS28). -Assessment of ESR. <u>Secondary outcomes:</u> -Assessment of HAQ. -Blood samples (including CRP, hemoglobin, white blood count, serum albumin, total cholesterol, LDL, HDL, and TGs). -Determination of OxLDL and anti-PC IgM, IgG, IgA.	<u>Primary outcomes:</u> -Calculation of BMI: In group A: Was reduced significantly at 12 months from 24.1 to 22.7 ($p<0.001$) compared to baseline. In group B: Was not reduced significantly. -Assessment of DAS28: In group A: Was reduced significantly at 3 months 4.7 ($p=0.002$) and at 12 months 4.3 ($p<0.001$), compared to baseline 5.3. In group B: Was significantly reduced at 3 months 5.0 ($p=0.014$), but not at 12 months 5.0 (0.19), compared to baseline 5.3. -Assessment of ESR: Not reported. <u>Secondary outcomes:</u> -Assessment of HAQ: In group A: Was reduced significantly at 3 months 1.1 ($p=0.01$) and 12 months 1.0 ($p=0.001$), compared to baseline 1.4. In group B: Was not reduced significantly. - Blood samples in group A: ↓CRP, only at 12 months 5 ($p=0.008$), compared to baseline 13.

					↓albumin, only at 3 months 34 (p=0.013), compared to baseline 36. ↓cholesterol, at 3 months 4.3 (p<0.001) and 12 months 4.3 (p=0.003), compared to baseline 5.2. TGs were not significantly different. HDL was not significantly different. ↓LDL, at 3 months 1.3 (p<0.001) and 12 months 2.4 (p<0.001), compared to baseline 3.2. ↓LDL/HDL, at 3 months 2.0 (p<0.001) and 12 months 1.9 (p<0.001), compared to baseline 2.7. -Blood samples in group B: CRP was not significantly different. Albumin was not significantly different. Cholesterol was not significantly different. TGs were not significantly different. ↓HDL, only at 3 months 1.3 (p=0.045), compared to baseline 1.3. LDL was not significantly different. LDL/HDL was not significantly different. -Determination of OxLDL: In group A: Was significantly reduced at 3 months 49.4 (p=0.021) and 12 months 48.6 (p=0.09), compared to baseline 54.7. In group B: Was not reduced significantly. -Determination of anti-PC: IgM: In group A was significantly different only at 12 months 822 (p=0.057), compared to baseline 778. In group B was significantly different at 3 months 742 (p<0.001) and 12 months 731
--	--	--	--	--	---

					(p=0.003), compared to baseline 797. IgG: Was not significantly different in either group. IgA: In group A was significantly different only at 3 months 938 (p=0.027), compared to baseline 837. Was not significantly different in group B. - 8 dropouts at 3 months - 16 dropouts at 12 months
Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients https://doi.org/10.3390/nu13103535	Guagnano et al 2021	40 patients with long-standing RA, females with ages ranging between 31 and 72 years old, with stable symptoms.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) a diet excluding meat, gluten, and lactose. The macronutrient composition of this diet was 56% of total Kcal from carbohydrates, 16% from proteins, and 28% from fat. The main contributors to protein intake were fish (50.1%), for animal protein and flour products (16.1%), legumes (19.3%), and fruit and vegetables (14.5%) for vegetable protein (group A), 2) a balanced diet. The macronutrient composition of this diet group was 56% carbohydrates, 17% proteins, and 27% fats. The main contributors to protein intake were poultry meat (28.8%) such as chicken and turkey and milk (products) (7.1%), for animal protein, and flour products (31.1%), legumes (15.7%), fruit and vegetables (17.3%) for vegetable protein (group B). Both diets gave an intake of about 1500 Kilocalories (Kcal)/day (as part of the treatment, since all patients were overweight/obese), and were optimized according to current guidelines for balanced composition in macronutrients. In addition to the diets, advice for a correct lifestyle was provided. In particular: drinking at least 2 L/day of water/liquids, and walking at least 30 min/day, or 1 hour in the gym 1–2 times/week,	<u>Primary outcomes:</u> -Assessment of the Visual Analogue Scale (VAS). -Assessment of Activity Score of 28 joints (DAS 28). -Assessment of Short Form Health survey (SF-36) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). <u>Secondary outcomes:</u> -Patients underwent blood sample collection, a complete blood count, and clinical chemistry tests, including Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), Homeostasis Model Assessment (HOMA) index, insulin level, serum lipid profile, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), high-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP), transaminase levels, total proteins, albumin, and transferrin.-	<u>Primary outcomes:</u> -VAS measurements: In group A: Significant decrease in VAS was found after the diet (T0 median: 50, IQ: 35–80; T1 median: 40, IQ: 10–60; p = 0.003). In group B: The VAS score also decreased, but not significantly. -The DAS28 was not significantly different before or after either diet. -SF-36 measurements: 1)In group A: Significant increase in SF-36 T1 score (median 59, IQ: 46-74), compared to T0 score (median 42, IQ: 30-54) (p<0.001). 2)In group B: No significant change was detected in SF-36. (Higher values indicate a better health status.) -HAQ measurements: 1)In group A: A statistically significant increase in the HAQ test 2) In group B: Associated with better quality of life but not statistically significant in HAQ test. (Lower score indicates better quality of life.) <u>Secondary outcomes:</u> -Laboratory parameters:

			and general advice: do not smoke, do not drink alcohol, sleep regularly respecting the normal sleep/wake rhythm.	Anthropometric measurements, patients' height, weight, and calculation of the Body Mass Index (BMI) (kg/m²), arterial blood pressure, and Bioimpedance Analysis (BIA) were also recorded. -Selected cytokines and adipokines were measured using the specific Quantikine® ELISA kits.	1) In group A: ↓ OGTT Basal [T0: 93 (81–98), T1: 85 (80–90)], (p<0.001). ↓ HOMA index [T0: 3 (1–4), T1: 2 (1–2)], (p=0.044). ↓ Leukocytes [T0: 8 (6–9), T1: 6 (6–8)], (p=0.003). ↓ Neutrophils [T0: 5 (3–5), T1: 3 (3–4)], (p=0.006). ↓ hs-CRP [T0: 0.7 (0.5–0.9), T1: 0.5 (0.4–0.5)], (p=0.032). ↓ Transferrin [T0: 280 (263–304), T1: 266 (239–302)], (p=0.016). No statistical difference: insulin p=0.070, total cholesterol p=0.426, HDL cholesterol p=0.858, triglycerides p=0.064, lymphocytes p=0.180, hemoglobin p=0.655, platelets p=0.342, ESR p=0.735, total proteins p=0.414, albumin p=0.346, GOT p=0.222, GPT p=0.875. 2) In group B: ↓ OGTT Basal [T0: 90 (85–94.5), T1: 85 (80–90)], (p=0.003). No statistical difference: insulin p=0.632, total cholesterol p=0.456, HDL cholesterol p=0.452, triglycerides p=0.147, leukocytes p=0.114, neutrophils p=0.103, lymphocytes p=0.256, hemoglobin p=0.248, platelets p=0.184, ESR p=0.069, total proteins p=0.317, hs-CRP p=0.306, albumin p=0.564, transferrin p=0.126, GOT p=0.875, GPT p=0.727. -Anthropometric measurements: In group A: ↓ weight [T0: 73 (68–87), T1: 72 (64–82)], (p < 0.001). ↓ BMI [T0: 29 (26–36), T1: 27 (25–33)], (p < 0.001).
--	--	--	---	--	--

					↓ hips circumference [T0: 110 (102–119), T1: 104 (98–110)], (p <0.001). ↓ waist circumference [T0: 101 (97–105), T1: 93 (82–106)], (p <0.001). ↓ systolic arterial pressure [T0: 131 (127–136), T1: 120 (116–124)], (p=0.003). ↓ diastolic arterial pressure [T0: 80 (79–84), T1: 74 (71–76)], (p=0.025). ↓ fat mass [T0: 26 (23–39), T1: 25 (20–35)], (p <0.001). No statistical difference: muscle mass p=0.188, bone mass p=0.564, water p=0.256, basal metabolism p=0.379, waist/hips ratio p=0.543. In group B: ↓ weight 72 [T0: 72 (65–80), T1: 67 (64–75.5)], (p=0.003). ↓ BMI [T0: 29 (25–33.5), T1: 26 (24–31.5)], (p=0.012). ↓ waist circumference [T0: 101 (97–104), T1: 95 (92–98)], (p=0.005). ↓ hips circumference [T0: 111 (108–114), T1: 107 (104–110)], (p=0.013). ↓ fat mass [T0: 28 (22.5–35), T1: 25 (20–32)], (p=0.015). ↓ water [T0: 31 (29–33), T1: 29 (28,5–31)], (p=0.028). No statistical difference: muscle mass p=0.070, bone mass p=0.157, basal metabolism p=0.084, waist/hips ratio p=0.059, systolic arterial pressure p=0.103, diastolic arterial pressure p=0.253. -Measurements for the selected cytokines and adipokines were not significantly different for either group. Circulating levels of leptin were significantly decreased, which cause an increase in the adiponectin/leptin ratio. - 12 dropouts
--	--	--	--	--	--

Influence of diet with different lipid composition on neutrophil chemiluminescence and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. http://dx.doi.org/10.1136/ard.47.10.793	Magaro et al 1988.	12 women with RA.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) a diet high in saturated fatty acids (group A), or a diet high in polyunsaturated fatty acids with a daily consumption of nine capsules of Max Epa (group B). Both diets were isoenergetic. All the patients were maintained on a stable dosage of non-steroidal anti-inflammatory drug. Each patient was assessed before enrolling in the study and after 30 days.	<u>Primary outcomes:</u> -Duration of morning stiffness. -Grip strength. -Ritchie's index. <u>Secondary outcomes:</u> -Measurement of neutrophil chemiluminescence -Measurement of sedimentation rate, hemoglobin concentration, triglyceride, or cholesterol dietary levels	<u>Primary outcomes:</u> -Duration of morning stiffness: Group A: No significant difference. Group B: Morning stiffness was reduced (T0: 33 (7.34) min vs T1: 22 (8.45) min), ($p<0.01$) -Grip strength: Group A: No significant difference. Group B: Grip strength was increased (T0: 116 (13-26) mmHg vs T1: 136 (12-88) mmHg), ($p<0.01$) -Ritchie's Index: Group A: No significant difference. Group B: Ritchie's index was reduced (T0: 17.2 (3.38) vs T1: 10.6 (3.48), ($p<0.001$)) <u>Secondary outcomes:</u> -Measurement of neutrophil chemiluminescence: Group A: No significant difference (T0: 3.25 (0.58) vs T1: 2.66 (0.38)), ($p=NS$). Group B: Significant difference (T0: 3.67 (0.87) vs T1: 2.04 (0.3), ($p<0.05$)). -No significant difference on the measurement of sedimentation rate, hemoglobin concentration, triglyceride, or cholesterol dietary levels. - 0 dropouts -T0: baseline measurements. -T1: 30 days after baseline.
Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	Sundqvist et al 1982.	10 patients with RA.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) an experimental group, where the patients fasted for 10 days, with a daily energy supply of about 800 kJ, obtained from 3 liters of fruit and vegetable juices. The patients were purged with castor oil on the first day of the course and received five water enemas during the day. Right	<u>Primary outcomes:</u> -overall permeability to PEG 400. -total urinary 6-hour recovery. <u>Secondary outcomes:</u> -clinical six joint score.	<u>Primary outcomes:</u> -overall permeability to PEG 400: In group A: Was decreased after fasting from 391 Daltons before fasting to 361 afterwards ($p<0.0025$). Was increased during the lactovegetarian diet regime from 361 Daltons to 388.

https://doi.org/10.3109/03009748209098111			after the fast the patients were submitted to a lactovegetarian diet for 10 weeks, where no animal protein was allowed and no alcohol, tobacco, coffee, or tea. The patients were recommended to be restrictive with salt, sugar, and white flour. Grain products were allowed in small quantities but preferably not with breakfast. Yoghurt was allowed freely, but fresh milk and cream were discouraged (group A). 2) a control group (group B). The patients in the experimental group were examined on three occasions: before fasting, on the first day after concluding the fast, and at the end of the diet regime. Control patients, who observed no particular diet during the study, were examined on two occasions: immediately before and immediately after the investigation.	-orosomucoid consecration.	No significant differences in group B (control group). -total urinary 6-hour recovery: In group A: Was decreased after fasting from 11.5% before to 7.3% afterwards ($p<0.05$). Was increased during the lactovegetarian diet to 17.6% ($p<0.10$). No significant differences in group 2 (control group). <u>Secondary outcomes:</u> -clinical six joint score: In group 1: Was decreased after fasting from 19.8 to 14.0 ($p<0.10$). Was increased during the lactovegetarian diet regime to 18.8. No significant differences in group 2 (control group). -orosomucoid concentration: In group 1: Was decreased after fasting from 1.30 to 1.06 ($p<0.25$). Was increased during the lactovegetarian diet to 1.34. No significant differences in group 2 (control group). - 0 dropouts
Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. https://doi.org/10.1136/	Podas et al 2007.	30 patients (22 females) with newly diagnosed or established active RA.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) a liquid elemental diet E028 (n=21) with 86 kilocalories and 2.5 grams of protein per 100 ml of orange and pineapple flavor as their only source of nutrition (group A). 2) a control group (n=9) that received an oral prednisolone (15 mg) with a normal diet (group B). The treatment lasted 2 weeks.	<u>Primary outcomes:</u> -Body weight. -Duration of morning stiffness (EMS). -Pain on a 10 cm visual analog scale (VAS). -Ritchie articular index (RAI). - Swollen joint score. <u>Secondary outcomes:</u> -Health Assessment	<u>Primary outcomes:</u> -Body weight: No significance difference in either group -In group A: ↓ EMS, from T0: 150 minutes, to T1: 105 minutes, $p<0.001$. ↓ VAS, from T0: 6.6, to T1: 4.9, $p=0.003$. ↓ RAI, from T0: 23, to T1: 16, $p<0.001$. No significant difference on swollen joint score. -In group B:

Questionnaire (HAQ).	↓ EMS, from T0: 120 minutes, to T1: 9 minutes, p=0.004.
-ESR.	↓ VAS, from T0: 4.3, to T1: 2.6, p=0.01.
-C-reactive protein (CRP)	↓ RAI, from T0: 24, to T1: 13, p=0.01.
-Hemoglobin.	↓ Swollen joint score, from T0: 58, to T1: 43, p=0.008.
-Total white cell count.	<u>Secondary outcomes:</u>
-Platelet count.	-HAQ:
-Rheumatoid factor.	In group A was reduced from T0: 2.0, to 1.8, p=0.03.
-Immunoglobulins IgA, IgM, and IgG.	In group B was reduced from T0: 1.9, to 1.4, p=0.02.
	-ESR:
	Not significant difference in group A.
	In group B was reduced from T0: 60, to T1: 15, p=0.02.
	-CRP:
	Not significant difference in group A.
	In group B was reduced from T0: 4.3, to T1: 0.5, p=0.004.
	-Hemoglobin:
	No significant difference in group A.
	In group B was increased from T0: 11.7, to T1: 12.1, p=0.03.
	-Total white cell count:
	No significant difference in group A.
	In group B was increased from T0: 7.5, to T1: 10.8, p<0.05.
	-No significant difference in either group on Platelet count, Rheumatoid factor, or the immunoglobulins IgA, IgM and IgG.
	T0: Before the intervention.
	T1: 2 weeks after the start, at the end of the intervention.
	-Comparison between the two groups:
	Improvements in swollen joint score (p = 0.03), ESR (p = 0.006), CRP (p,0.001) and hemoglobin (p = 0.015) were greater in the steroid treated group compared to the elemental diet group.

					-Comparison of weeks 2 and 6: Improvement in all clinical, hematological, and immunological measurements slowed, stopped, or reversed in both treatment groups during the 4 weeks after stopping the treatment. - 3 dropouts
Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants. https://doi.org/10.3109/03009749609104066	Hansen et al 1996.	109 patients with active RA.	Single center, single-blind randomized clinical trial. Patients randomized to one of two groups: 1) The “Graastener diet”. In this diet, fat contributed only 20-30% with 1:1 ratio of saturated to unsaturated fats. The protein intake was increased to 1.5 gr/kg (mostly coming from vegetables and fish). Intake of fish oils was increased to 800g of fresh fish weekly and if necessary, capsules with omega-3 were supplemented to reach a total of 1.2 grams n-3 oils per day. Also, the following measures were taken: C-vitamin 200 mg/daily (3 x RDA), A-vitamin 2000 microgram eqv. /Daily (2 x RDA), E-vitamin 20 mg eqv. /Daily (2 x RDA), Selenium 0.4 mg/daily (2 x RDA). Lastly In order to increase the intake of antioxidants, glutathione-rich supplements such as nuts and beans were given (group A). 2) A control group (group B). The total energy intake at study baseline for all RA patients was 3/4 of the normal total energy intake of healthy Danes with no difference between the diet and control group.	<u>Primary outcomes:</u> -BMI, weight, skin fold measurement. -Count of tender/swollen joints (28 joint count) (DAS28). -Pain intensity (VAS). <u>Secondary outcomes:</u> -Patients global assessment. -Physicians global assessment. -Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). -Acute phase reactant. -X-ray (Larsen’s score). -Duration of morning stiffness. -ESR -Concomitant medication.	<u>Primary outcomes:</u> -BMI, weight, skin fold measurement: - In group A: No statistical difference. - In group B: No statistical difference. -Counter of tender/swollen joints (28 joint count) - In group A: This diet group had less swollen joints (-3), compared to group B (-1), (p=0.01). -Pain intensity (VAS): - In group A: This diet group had less VAS (-0.2), compared to group B (0.2), (p=0.01). <u>Secondary outcomes:</u> -Patients global assessment: - In group A: No statistical difference. - In group B: No statistical difference. -Physicians global assessment: - In group A: No statistical difference. - In group B: No statistical difference. -HAQ: - In group A: No statistical difference. - In group B: No statistical difference. -Acute phase reactant: NOT REPORTED. -X-ray (Larsen’s score): - In group A: No statistical difference. - In group B: No statistical difference. -Duration of morning stiffness: - In group A: This diet group had less morning stiffness (-4) compared to group B (-1), (p=0.02). -ESR:

					In group A: No statistical difference. In group B: No statistical difference. -Concomitant medication: In group A: Spent less money (-18) on medicine compared to group B (19) (p=0.02). - 28 dropouts
--	--	--	--	--	---