



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προεγγραφή και ποιότητα μελετών διατροφής σε φλεγμονώδη
ρευματικά νοσήματα**

**Preregistration and quality of diet studies in inflammatory rheumatic
diseases**

Μπακίρη Αμαλία (3519036),

Νικολόπουλος Γεώργιος (3519021)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Μέτσιος Γεώργιος, Καθηγητής

Τρίκαλα, 2023

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. 1. Τα Κριτήρια Ταξινόμησης για τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας/Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματισμών 2010. (177)	10
Εικόνα 1. 2. Κύριες Πηγές Μεροληψίας στην Κλινική Έρευνα (85).....	19
Εικόνα 3. 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.....	35
Εικόνα 3. 2. Γράφημα φαναριού (traffic light plot).....	36
Εικόνα 3. 3. Ποσοστιαίο γράφημα κινδύνου μεροληψίας για κάθε τομέα μεροληψίας (Risk of bias bar graph).....	37

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2. 1. PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.....	30
Πίνακας 3. 1. Προεγγραφή (preregistration), πρωτόκολλο (protocol) και προδημοσίευση (preprint) μελετών της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας	42

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας προς τον επιβλέποντά μας, Γεώργιο Μέτσιο, καθηγητή Κλινικής Εργοφυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση που μας προσέφερε και το χρόνο που διέθεσε για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας. Στο ίδιο πλαίσιο ευγνωμοσύνης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους γονείς και τους φίλους μας για την στήριξή τους, τόσο στην παρούσα εργασία, όσο και σε όλο το διάστημα των σπουδών μας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ	6
1.1.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	8
1.1.1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	8
1.1.1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	9
1.1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	11
1.1.2.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	11
1.1.2.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	12
1.1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	12
1.1.3.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	13
1.2 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	14
1.2.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	14
1.2.2 ΑΣΚΗΣΗ.....	16
1.3 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	16
1.3.1 ΕΠΙΔΙΩΞΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	17
1.3.2 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ	18
1.3.3 ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ	19
1.3.4 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ.....	20
1.4 ΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ	21
1.4.1 ΠΡΟΕΓΓΡΑΦΗ	22
1.4.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	24
1.4.3 ΠΡΟΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ.....	25
2. ΜΕΘΟΔΟΙ	27

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33
3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	33
3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	33
3.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ	34
3.3.1 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ...	37
3.3.2 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	38
3.3.3 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	40
3.3.4 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ	41
3.3.5 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ	42
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, τα πιθανά οφέλη της διατροφής στα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα αποτελούν πόλο έλξης για τους ερευνητές με τη πλειοψηφία των μελετών, ωστόσο, να παραμένει αμφισβητούμενης ποιότητας. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στην αξιολόγηση της προεγγραφής και της ποιότητας των ερευνών που μελετούν την επίδραση της διατροφής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed απέδωσε 16.369 άρθρα και περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, δημοσιευμένες μέχρι το Δεκέμβριο 2022. Για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των επιλεγμένων ερευνών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Cochrane risk-of-bias 2.0 (RoB 2.0), ενώ πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των προεγγραφών, των ερευνητικών πρωτοκόλλων και των προδημοσιεύσεών τους.

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 35 μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Εξ αυτών, οι 34 εμφάνιζαν υψηλό συνολικό κίνδυνο μεροληψίας, ενώ μία μερικές ανησυχίες. Η επιμέρους αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών ανέδειξε υψηλό κίνδυνο ή μερικές ανησυχίες στους περισσότερους τομείς μεροληψίας, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάστηκαν σημαντικές ελλείψεις στις προεγγραφές, στα ερευνητικά πρωτόκολλα και στις προδημοσιεύσεις. Συνεπώς, καθίσταται ανάγκη για σχεδιασμό και εκπόνηση μελετών, που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη διαφάνεια και χαμηλότερο κίνδυνο εξαγωγής μεροληπτικών αποτελεσμάτων, με σκοπό τη καλύτερη διαχείριση των ασθενών που πάσχουν από φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα.

ABSTRACT

In recent years, the potential benefits of nutrition in inflammatory rheumatic diseases has been a subject of attraction for researchers, with the majority of studies remaining of questionable quality. This systematic review aims to assess the preregistration and the quality of studies investigating the effect of diet in rheumatoid arthritis. The PubMed database search yielded 16,369 articles and was limited to randomized clinical trials, published up to December 2022. The Cochrane risk-of-bias 2.0 (Rob 2.0) tool was used to assess the risk of bias of the selected studies, while their preregistrations, research protocols and preprints were searched, as well. A total of 35 studies met the inclusion criteria for this systematic review. Of these, 34 showed a high overall risk of bias, while one showed some concerns. The individual assessment of the clinical trials presented high risk or some concerns in most areas of bias, while also showing significant shortcomings in preregistration, research protocols and preprints. Therefore, there is a need to design and develop studies, with greater transparency and lower risk of biased results, in order to better manage patients suffering from inflammatory rheumatic diseases.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί μία νόσο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, στην οποία εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες (1,2). Ένας

καθιερωμένος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι το κάπνισμα (3), ενώ ακόμα έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να αλληλεπιδράσει με γενετικούς ενισχύοντας την προδιάθεση για RA (4). Εκτός από το κάπνισμα, με αυξημένο κίνδυνο για RA έχουν συσχετιστεί το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (5,6). Αυτό πιθανώς αντανακλά τις περαιτέρω εκθέσεις, που σχετίζονται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων στον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή (7,8).

Τα τελευταία χρόνια, η διατροφή έχει λάβει ιδιαίτερη προσοχή ως παράγοντας που συμβάλλει στην αιτιολογία της νόσου, όπως και άλλων χρόνιων παθήσεων. Υποστηρίζεται ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα μιας υγιεινής διατροφής μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας, χωρίς ωστόσο να έχει σαφώς τεκμηριωθεί. Παρόλο που έχουν μελετηθεί διάφορα θρεπτικά συστατικά και διατροφικά πρότυπα σε πολλαπλούς πληθυσμούς για τις επιπτώσεις τους στην RA (9), παραμένουν περιορισμένα τα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την πορεία των ρευματικών παθήσεων (10). Συνεπώς, τονίζεται η ανάγκη για περισσότερη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της διατροφής με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, μιας και ο εντοπισμός τροποποιήσιμων προγνωστικών παραγόντων για τη νόσο μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την παθογένεια και να αποτελέσει βάση για την πρόληψή της.

Μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευτεί αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την επίδραση της διατροφής στη νόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (11,12), ωστόσο η ποιότητά τους παραμένει αμφίβολη. Ως αποτέλεσμα, παρουσιάζεται ένα ουσιαστικό πρόβλημα στην επιστημονική κοινότητα, μιας και οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές υγείας βασίζονται στα ευρήματα των μελετών αυτών. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση των δημοσιευμένων μελετών ως προς την προεγγραφή και την ποιότητά τους, διερευνώντας την ισχύουσα κατάσταση στον τομέα της έρευνας και επισημαίνοντας την ανάγκη για ορθότερες μεθοδολογικά μελέτες, από τις οποίες λαμβάνονται τελικά αποφάσεις και σχεδιάζονται μέτρα διαχείρισης για τους πάσχοντες πληθυσμούς.

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος, συνήθως συμμετρικής φύσεως, προσβάλλοντας δηλαδή τις αρθρώσεις του ασθενούς και από τις δύο πλευρές (13). Σε πρώτο στάδιο επηρεάζει μικρότερες περιφερειακές αρθρώσεις, ενώ έπειτα επεκτείνεται και σε μεγαλύτερες. Αρχικά, προκαλεί σταδιακές αλλοιώσεις των προσβαλλόμενων αρθρώσεων προχωρώντας ύστερα, στην καταστροφή τους και σε παραμόρφωση του οστού. Ως αποτέλεσμα, ο ασθενής οδηγείται σε προοδευτική απώλεια λειτουργικότητας των άκρων και δυσκαμψία, ιδιαίτερα τις πρωινές ώρες (13,14). Οι επιπτώσεις της ασθένειας χρήζουν προσοχής, μιας και αν αφεθούν χωρίς θεραπεία, μπορούν να επιφέρουν χρόνια φλεγμονή και μη αναστρέψιμες βλάβες σε αρθρώσεις, οστά και διάφορα όργανα του σώματος καταλήγοντας σε σοβαρή σωματική αναπηρία και μειωμένο προσδόκιμο ζωής (15). Οι ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα συχνά εμφανίζονται οροθετικοί (2/3) κατά την διεξαγωγή ειδικών αιματολογικών εξετάσεων, που πραγματοποιούνται για την διάγνωση της νόσου, έχοντας πολύ υψηλά επίπεδα αντισωμάτων αντικιτρουλινωμένης πρωτεΐνης (ACPA) συγκριτικά με τους οροαρνητικούς ασθενείς (16). Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι οροθετικοί ασθενείς έχουν λιγότερο ευνοϊκά προγνωστικά από τους οροαρνητικούς, αυξημένη σοβαρότητα ασθένειας, ενώ εμφανίζουν εξωαρθρικά προβλήματα (17).

Συνολικότερα, η συχνότητα της ασθένειας ανέρχεται στο 0,5-1% (18), και αυξάνεται σταθερά στις γυναίκες μέχρι 70 ετών φτάνοντας τελικά το 5%. Σημειώνεται σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, ανεξαρτήτως ηλικίας, με τις γυναίκες να έχουν έως και 2,5 φορές αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου (19). Η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με συχνό εύρος μεταξύ 35-60 χρόνων και τα μεγαλύτερα ποσοστά να εντοπίζονται σε ηλικίες 60-69 ετών (20). Όταν εμφανίζεται σε άτομα νεότερης ηλικίας αναφέρεται πλέον ως νεανική αρθρίτιδα (21). Από συστηματική ανασκόπηση που μελετούσε τη συχνότητα της ασθένειας, βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στη Βόρεια Αμερική της τάξεως του 1.80%, συγκεκριμένα στη Κούβα και στο Μεξικό, ενώ η χαμηλότερη ήταν στην Ασία με ποσοστά 0.22% στην Σαουδική Αραβία και 0.36% στο Ομάν. Χαμηλά ποσοστά βρέθηκαν και στην Αφρική, γεγονός το οποίο πιθανώς επηρεάζεται τόσο από τον πληθυσμό που συμμετείχε, καθώς το 80% αποτελούνταν από νεαρούς ενήλικες, όσο και από την έλλειψη ρευματολόγων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση στον αναπτυσσόμενο δυτικό πληθυσμό, ιδίως στις αστικές περιοχές, γεγονός που μπορεί να αποδίδεται στον

διαφορετικό τρόπο ζωής και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εκτίθενται οι κάτοικοι των αστικών κέντρων (22).

1.1.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1.1.1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της ασθένειας είναι ο μυοσκελετικός πόνος, το πρήξιμο (13) και η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί συνήθως για >30 λεπτά (14) και βελτιώνεται με τη κίνηση κατά τη διάρκεια της ημέρας (16) και τη χρήση ζεστού νερού (17). Οι αρθρώσεις που προσβάλλονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ο καρπός, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και οι μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις (23), στις οποίες μπορούν να εμφανιστούν ρευματικά οζίδια. Ως ρευματικά οζίδια ορίζονται υποδερμικά σταθερά ογκίδια, που αναπτύσσονται συνηθέστερα σε περιοχές με αυξημένη πίεση, όπως ο αγκώνας, ο αχίλλειος τένοντας, τα δάχτυλα, κ.ά., και έχουν συσχετιστεί με οροθετικότητα για τον ρευματοειδή παράγοντα (RF) (17).

Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συνήθως συμμετρική και πολυαρθρική χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο. Άλλο ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι η ύπαρξη τενοντίτιδας στις προσβαλλόμενες αρθρώσεις, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, ερύθημα και έντονη ευαισθησία στο άγγιγμα (16). Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί ρευματοειδής καχεξία, κατά την οποία υπάρχει απώλεια άλιπης μάζας σώματος (FFM), κυρίως μυϊκού ιστού, με ή χωρίς ταυτόχρονη απώλεια λίπους, που οδηγεί σε μικρές ή/και μηδαμινές διαφορές στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (24,25). Ο επιπολασμός της καχεξίας στους ασθενείς κυμαίνεται στο 15-32% και έχει συνδεθεί άμεσα με αυξημένες πιθανότητες αναπηρίας και θνησιμότητας (26). Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν συστηματικές εκδηλώσεις, όπως χαμηλό πυρετό, όταν η ασθένεια είναι ενεργή, κόπωση και μειωμένη όρεξη, τα οποία σε συνδυασμό με τη φλεγμονή οδηγούν στην απώλεια του σωματικού βάρους (17). Εκτός από τη προσβολή των αρθρώσεων και των τενόντων, η ρευματοειδής αρθρίτιδα επεκτείνεται συχνά και στο δέρμα, στα μάτια, τη καρδιά, τους νεφρούς και τους πνεύμονες (13). Τα συμπτώματα της νόσου δεν παραμένουν σταθερά, αλλά ακολουθούν διαστήματα εναλλαγής υφέσεων και εξάρσεων (14).

1.1.1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας πραγματοποιείται από συνδυασμό συμπτωμάτων, φυσικών εξετάσεων και ορολογικών αποτελεσμάτων, καθώς δεν υπάρχει συγκεκριμένος, μοναδικός δείκτης που να ταυτοποιεί την ύπαρξη της ασθένειας (16). Ο έγκαιρος εντοπισμός της ασθένειας είναι ζωτικής σημασίας, διότι συμβάλλει στην καλύτερη αντιμετώπισή της, σε μειωμένη καταστροφή των αρθρώσεων και καλύτερα προγνωστικά (15). Όπως προαναφέρθηκε, χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου αποτελούν συνήθως η συμμετρική προσβολή και ο πόνος σε πληθώρα αρθρώσεων, με χαρακτηριστικότερες αυτές του καρπού, των μεσοφαλαγγικών και μετακαρποφαλαγγικών, καθώς και η πρωινή δυσκαμψία (23).

Για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιούνται τα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2010 (**Εικόνα 1. 1**). Σύμφωνα με τα παραπάνω, προσμετράται αρχικά το πλήθος των αρθρώσεων που επηρεάζεται από την RA σε φυσική εξέταση, με μέγιστη βαθμολογία τη συμμετοχή >10 αρθρώσεων. Έπειτα, προσδιορίζεται η ύπαρξη των αντισωμάτων κατά της κυτρουλινωμένης πρωτεΐνης (ACPA) και ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) στον ορό. Τα άτομα με θετικά αποτελέσματα για έστω έναν από τους δύο δείκτες χαρακτηρίζονται οροθετικοί και πάσχουν από τη νόσο. Παρόλα αυτά, ο εντοπισμός τους δεν αποτελεί κανόνα, καθώς υπάρχει ένα ποσοστό πασχόντων που δεν εμφανίζει θετικούς τους παραπάνω δείκτες (οροαρνητικοί). Ακόμα, αξιολογούνται τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR). Τέλος, ανάλογα με την διάρκεια των συμπτωμάτων (≥ 6 εβδομάδες) προσδιορίζεται η πιθανότητα ύπαρξης της ασθένειας (16,23). Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και εξωαρθρικές εκδηλώσεις που μπορούν να συμβάλλουν στη διάγνωση, με την πιο γνωστή να είναι το σύνδρομο Sjögren (35%) με χαρακτηριστικά γνωρίσματα ξηροστομία και ξηροφθαλμία (17).

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

* The criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease typical of rheumatoid arthritis (RA) with a history compatible with prior fulfillment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with longstanding disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

† Differential diagnoses vary among patients with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

‡ Although patients with a score of $< 6/10$ are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time.

§ Joint involvement refers to any *swollen* or *tender* joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints, and first metatarsophalangeal joints are *excluded from assessment*. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

¶ “Large joints” refers to shoulders, elbows, hips, knees, and ankles.

“Small joints” refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second through fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints, and wrists.

** In this category, at least 1 of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

†† Negative refers to IU values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but ≤ 3 times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are > 3 times the ULN for the laboratory and assay. Where rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF. ACPA = anti-citrullinated protein antibody.

‡‡ Normal/abnormal is determined by local laboratory standards. CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

§§ Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (e.g., pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.

Εικόνα 1. 1. Τα Κριτήρια Ταξινόμησης για τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας/Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματισμών 2010. (177)

1.1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Στην εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας συμβάλλουν πολλαπλοί μηχανισμοί τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί (27).

1.1.2.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Ποικίλοι είναι οι προδιαθεσικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το φύλο διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, με τις γυναίκες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση συγκριτικά με τους άνδρες, το οποίο πιθανώς ερμηνεύεται από τη διαφορά στο ορμονικό τους προφίλ (17). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η πλειονότητα των ασθενών βιώνει ύφεση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς, το οποίο αναιρείται εβδομάδες μετά τον τοκετό (17,23).

Αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει τη σημασία του γενετικού υποβάθρου στην ανάπτυξη και εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Έχουν συσχετιστεί πάνω από 100 γενετικοί τόποι με την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό (28). Από τους διαφόρους γενετικούς τόπους, τα αλληλόμορφα της περιοχής HLA-DRB1, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη σύνδεση με την εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συγκεκριμένα με την οροθετική της μορφή. Η συσχέτιση των συγκεκριμένων αλληλομόρφων με τη νόσο προκύπτει λόγω ενός κοινού μοτίβου 5 αμινοξέων, που εδράζεται στα περισσότερα αλληλόμορφα του συγκεκριμένου γενετικού τόπου και ονομάζεται κοινό επίτοπο (17,29–32). Υπάρχουν πολλές υποθέσεις για τους μηχανισμούς με τους οποίους το κοινό επίτοπο σχετίζεται με την παρουσία της ΡΑ, με την επικρατέστερη να εξηγεί ότι τα αλληλόμορφα αυτά οδηγούν στη παρουσία ενός συγκεκριμένου αρθριτογόνου πεπτιδίου (19,32).

Ακόμη ένα στενά συνδεδεμένο γονίδιο με την ανάπτυξη της οροθετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι το PTPN22, το οποίο επηρεάζει αρνητικά τη ρύθμιση και τη σηματοδότηση των Τ-κυττάρων (17,33,34). Μελετημένος γενετικός τόπος αποτελεί επίσης ο PADI4, που συμβάλλει στην κιτρουλίωση, στη μετατροπή δηλαδή, της αργινίνης σε κιτρουλίνη, διεγείροντας τη διαδικασία της φλεγμονής (17,35). Η κιτρουλίνη είναι ένα μη φυσιολογικά παραγόμενο αμινοξύ, το οποίο συναντάται ιδιαίτερα στην ασθένεια της ΡΑ και δημιουργείται από τον απιονισμό

των υπολειμμάτων αργινίνης (36). Πλην αυτών των υποθέσεων, οι γενετικοί μηχανισμοί της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεξερευνήτοι και η κατανόηση μεταξύ της συσχέτισης των γενετικών τόπων και της νόσου είναι ακόμα σε πρώιμα στάδια (37).

1.1.2.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Έξεις, συνήθειες και τρόπος ζωής συντελούν επίσης στο προφίλ της ΡΑ. Σημαντική επίδραση εμφανίζει το κάπνισμα, το οποίο χαρακτηρίζεται ως ο σημαντικότερος παράγοντας για την ανάπτυξη της ασθένειας, παρουσιάζοντας σαφή σχέση δόσης-απόκρισης, με το μακροχρόνιο κάπνισμα να έχει άμεση σύνδεση με την εμφάνιση οροθετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υπολογίζεται ότι το 25% της ολικής και το 35% της οροθετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας καταλογίζεται στο κάπνισμα (16,38–43). Παράλληλα, άλλες μορφές βρογχικού στρες, όπως το μολυσμένο περιβάλλον ή η έκθεση σε διοξείδιο του πυριτίου (silica dust), τα οποία κυριαρχούν σε εργασιακά περιβάλλοντα, μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονή και αυξημένη ευαισθησία στα αλληλόμορφα του γονιδίου HLA-DR4 (44).

Άλλος ένας παράγοντας συνδεδεμένος με την εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η ανθυγιεινή διατροφή, όπως η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης, αλατιού, κόκκινου κρέατος και η χαμηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών και βιταμίνης D (45–49). Αμφιλεγόμενη παραμένει η κατανάλωση αλκοόλ, με τη μέτρια ποσότητα να δείχνει προστατευτική δράση (50). Επιπλέον, η κακή υγιεινή του στόματος, και συγκεκριμένα η περιοδοντίτιδα, ασθένεια που προσβάλλει τα ούλα του στόματος, μπορεί να αποτελέσει επιβαρυντικό παράγοντα για τη ΡΑ οδηγώντας σε αυξημένη καταστροφή των οστών (16,27,47,48,51).

Ακόμα, η επίδραση ορισμένων παθογόνων φαίνεται να σχετίζεται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα και κατ' επέκταση στην φυσιολογική μικροχλωρίδα, πιθανώς προκαλούν ανοσολογικές τροποποιήσεις στα αρχικά στάδια της ΡΑ (17,52–55).

1.1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.1.3.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ακολουθεί η επιλογή και έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες και τις προτιμήσεις του ασθενούς (23). Η φαρμακευτική παρέμβαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα περιλαμβάνει δύο διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων. Αρχικά, για την ελάττωση του πόνου στις αρθρώσεις, σε συνδυασμό με μείωση της φλεγμονής, χορηγούνται τα ταχείας δράσης μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) ή κορτικοστεροειδή. Στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χορηγούνται κατατάσσονται η ασπιρίνη, η ναπροξένη, η ιβουπροφαίνη και η ετοδολάκη (14). Αυτά συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς, μέσω της αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάσης, το οποίο εμπλέκεται ενεργά στην παραγωγή προσταγλανδινών (14,56). Οι προσταγλανδίνες είναι παράγωγα λιπιδίων, που λειτουργούν ως μόρια σηματοδότησης και συμβάλλουν ενεργά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς σχετίζονται με τη φλεγμονή, διαμορφώνοντας την παραγωγή των κυτοκινών (57). Ανεπιθύμητες εκδηλώσεις που συναντώνται συχνά με τη χρήση τους είναι η ναυτία, η αιμορραγία ή η απόφραξη του γαστρεντερικού συστήματος, οι αλλαγές στην πίεση και η οξεία νεφρική ισχαιμία (14). Σε πιο οξείες φάσεις της ασθένειας χορηγούνται κορτικοστεροειδή, συγκεκριμένα γλυκοκορτικοειδή (16), από του στόματος (per os), ενδομυϊκά (I.M.) ή ενδοαρθρικά (I.A.) (23). Η αποτελεσματικότητα τους είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (14), αλλά η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται σε μικρές ποσότητες και για μικρά χρονικά διαστήματα, καθώς επιφέρουν πιο έντονες παρενέργειες (14,16). Κύρια λειτουργία τους είναι η αποτροπή της απελευθέρωσης των φωσφολιπιδίων, οδηγώντας σε μείωση της φλεγμονής (14). Η παρατεταμένη χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ικανότητα επούλωσης, οστεοπόρωση, παγκρεατίτιδα, αύξηση βάρους, διαβήτη και ανοσοκαταστολή (14,58,59).

Στη δεύτερη κατηγορία φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της ΡΑ ανήκουν τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs), τα οποία είναι βραδείας δράσης και μπορεί να χρειαστούν μέχρι και μήνες πριν φανούν αποτελεσματικά στον ασθενή (60). Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων έχει ως σκοπό να επιβραδύνει και να σταματήσει την καταστροφή των αρθρώσεων που προκαλεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα (14). Το πιο συχνό DMARD που χορηγείται είναι η μεθοτρεξάτη, ειδικά όταν εφαρμόζεται ως μονοθεραπεία, με το 50% των

ασθενών να σημειώνουν έως και μηδαμινή ανάπτυξη της ασθένειας στις αρθρώσεις (16). Η μονοθεραπεία προτείνεται μόνο όταν η νόσος είναι χαμηλής δραστηριότητας (16,61,62). Αντίθετα, σε υψηλότερης δραστηριότητας νόσο, γίνεται συνδυασμός DMARDs, για τη βέλτιστη αντιμετώπιση, παρόλο που συνεπάγεται περισσότερες παρενέργειες (63). Άλλα φάρμακα που κατατάσσονται στην κατηγορία των DMARDs, εκτός της μεθοτρεξάτης, είναι η υδροξυχλωροκίνη, η σουλφασαλαζίνη και η λεφλουνομίδα (61,62). Καθώς τα διαφορετικά DMARDs δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς, υπάρχουν διαφορές και στις παρενέργειές τους, αλλά συνολικά η θεραπεία με DMARDs έχει συσχετιστεί με προβλήματα στα όργανα του πεπτικού, στο συκώτι, στους νεφρούς και άλλα (64,65).

Στην κατηγορία των DMARDs εντάσσονται και τα βιολογικά DMARDs (bDMARDs), τα οποία αποτελούνται από μονοκλωνικά αντισώματα και εμποδίζουν τις κυτοκίνες που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αρθροπάθεια (16,23). Η ένταξή τους στο πρωτόκολλο θεραπείας της ρευματοειδούς, ξεκινάει όταν τα μη βιολογικά DMARDs δεν είναι πλέον επαρκή (61,62). Η αποτελεσματικότητά τους στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, τα καθιστά σημαντικά για τη θεραπεία, ωστόσο η καταστολή που επιφέρουν στο ανοσοποιητικό, οδηγεί σε δυσμενείς επιπτώσεις, όπως αυξημένο κίνδυνο για βακτηριακές λοιμώξεις και διάφορες νευρολογικές παθήσεις (66,67). Τελευταία γραμμή αντιμετώπισης αποτελεί η χειρουργική επέμβαση (αρθροπλαστική), που αξιοποιείται μόνο όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν είναι πλέον αποτελεσματικές και η ασθένεια έχει φτάσει σε προχωρημένο στάδιο (14).

1.2 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1.2.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η διατροφή παρουσιάζει σημαντική επιρροή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, λειτουργώντας τόσο επιβαρυντικά, ως παράγοντας εμφάνισής της, όσο και ευεργετικά συμβάλλοντας στη μείωση της ανάπτυξής της. Όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου, το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η φλεγμονή, με την πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα CRP, κάτι που, εκτός της φαρμακευτικής αγωγής, μπορεί να αντιμετωπιστεί και μέσω της διατροφικής προσέγγισης. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει ότι οι φυτικές ίνες συνδέονται άρρηκτα με

διάφορους δείκτες φλεγμονής προκαλώντας την ελάττωσή τους. Μείωση σε αυτούς τους δείκτες επιφέρουν και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), με τα ω-3 να εμφανίζουν τη μεγαλύτερη συσχέτιση, οδηγώντας σε σημαντική μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ρευματοειδούς (68). Παρόλο που το μεσογειακό πρότυπο διατροφής χαρακτηρίζεται από τα παραπάνω, σε συστηματική ανασκόπηση των Forsyth et al. δεν φάνηκε συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της ΡΑ, παρά μόνο με βελτίωση των συμπτωμάτων της (12).

Εν αντιθέσει, ο δυτικός τρόπος διατροφής, ο οποίος χαρακτηρίζεται κατεξοχήν από αφθονία κόκκινου κρέατος με κορεσμένα λιπαρά και υψηλές ποσότητες άλατος και ζάχαρης, έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα της ανάπτυξης της ασθένειας (69). Η βιταμίνη D αποτελεί ακόμα ένα συστατικό της διατροφής, το οποίο φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο, παρουσιάζοντας πιθανώς αντιβακτηριακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (70). Μέχρι στιγμής, η μόνη επιβεβαιωμένη συσχέτιση είναι αυτή μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D και της εξέλιξης της ρευματοειδούς. Συγκεκριμένα, η μειωμένη κινητικότητα που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΡΑ οδηγεί σε περιορισμένη μετακίνηση εκτός του χώρου κατοικίας, και κατ' επέκταση, ελαττωμένη έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (9). Η επακόλουθη ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και αύξηση της ενεργότητας της νόσου (71). Σύμφωνα με τους Lu et al., η κατανάλωση μέτριας ποσότητας αλκοόλ φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, ειδικότερα του κόκκινου κρασιού που περιέχει πολυφαινόλες, οδηγώντας σε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κατά 30%, με τα αποτελέσματα, όμως, να είναι ακόμα αμφιλεγόμενα και να χρήζουν περαιτέρω έρευνας (50).

Σε ήδη εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπάρχουν συστάσεις για κατανάλωση τροφίμων με αντιφλεγμονώδη δράση, με στόχο τη άμβλυνση των συμπτωμάτων. Σε αυτά, συγκαταλέγονται τα αντιοξειδωτικά, όπως τα φλαβονοειδή, χωρίς όμως να υπάρχει πληθώρα μελετών που να επιβεβαιώνουν τη συσχέτισή τους με τα συμπτώματα της ασθένειας (72). Τα προβιοτικά έχουν ελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας εξαιτίας των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους, ελαττώνοντας ενδεχομένως το οξειδωτικό στρες στον οργανισμό, χωρίς ωστόσο να συνδέονται ισχυρά με τη βελτίωση της ενεργότητας της ΡΑ (9,73,74). Καταλήγοντας, υπάρχουν και άλλα διατροφικά πρότυπα που πιθανώς συνδέονται με τα συμπτώματα και τις εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως η κετογονική διατροφή, η

χορτοφαγική διατροφή, η διαλειμματική νηστεία και η διατροφή χωρίς γλουτένη, με την εφαρμογή τους, ωστόσο, να αποτελεί ακόμα αντικείμενο μελέτης (9).

1.2.2 ΑΣΚΗΣΗ

Η υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής, και ιδιαίτερα της άσκησης, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση συμβάλλει στην ενδυνάμωση και την κινητικότητα των αρθρώσεων και των γειτονικών μυών και τενόντων (75,76). Προτείνονται λιγότερο απαιτητικές μορφές άθλησης, φιλικότερες προς τις αρθρώσεις, όπως το κολύμπι, η yoga και το tai chi (αλλιώς και tai chi chuan). Τέλος, η τοποθέτηση κρύου και ζεστού νερού στις πάσχουσες αρθρώσεις πριν και μετά την άσκηση φαίνεται να βοηθάει στο περιορισμό των συμπτωμάτων (77–81).

1.3 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η σύγχρονη έρευνα αντιμετωπίζει πολλές δυσκολίες και εμπόδια, ιδιαίτερα στον τομέα των επιστημών υγείας, με πολυάριθμες μελέτες χαμηλής ποιότητας να δημοσιεύονται διαρκώς. Έτσι, συχνά εξάγονται παραπλανητικά ή/και εσφαλμένα αποτελέσματα αυξάνοντας τις ανησυχίες για την αξιοπιστία της συντριπτικής πλειοψηφίας των δημοσιευμένων ερευνών (82–84).

Μερικές από τις δυσκολίες που συναντούν οι ερευνητές κατά την εκπόνηση μίας μελέτης αποτελούν η επιλογή και η επιστράτευση των συμμετεχόντων, η πιθανή αποχώρησή τους από τη κλινική δοκιμή (drop-outs), το κόστος, οι ηθικές ανησυχίες, κ.ά. (85). Πιο συγκεκριμένα, στις κλινικές μελέτες απαιτείται σημαντικός αριθμός συμμετεχόντων, ικανός να παρέχει στατιστικά σημαντικά ευρήματα με δυνατότητα γενίκευσης στον πληθυσμό (ιδίως όταν περιλαμβάνουν συγκεκριμένες υπο-ομάδες του), αλλά και να ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες συστηματικών σφαλμάτων. Ωστόσο, η εύρεση συμμετεχόντων αποτελεί πρόκληση, αφού ακόμα και μετά την εγγραφή τους, η παραμονή τους στη μελέτη δεν μπορεί να εξασφαλιστεί. Παράλληλα, το κόστος για τη διεξαγωγή μίας έρευνας πολλές φορές ανέρχεται σε επίπεδα που εμποδίζουν την ερευνητική ομάδα να προχωρήσει και, συνεπώς, είτε περιορίζεται η ποιότητα αυτής, προς μείωση του συνολικού κόστους, είτε δεν πραγματοποιείται καθόλου. Επίσης, δεδομένου ότι οι κλινικές δοκιμές αφορούν κυρίως ανθρώπους (συχνά και ζώα), θέματα ηθικής αναδύονται, τα οποία θα

πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. Οι συμμετέχοντες ενημερώνονται αναλυτικά για την διαδικασία, λαμβάνεται η συγκατάθεσή τους και, αναμφίβολα, διασφαλίζεται το απόρρητο προστατεύοντας τα προσωπικά τους δεδομένα. Ταυτόχρονα, οι ερευνητές είναι υποχρεωμένοι να περιορίζουν, όσο το δυνατόν περισσότερο, τους πιθανούς κινδύνους που ελλοχεύουν, εξασφαλίζοντας παράλληλα την ποιότητα της μελέτης (86).

Οι εκδότες των επιστημονικών περιοδικών αναζητούν ευρήματα (συνήθως θετικές συσχετίσεις), που θα ελκύσουν την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας και του ευρύτερου κοινού, αγνοώντας πολλές φορές την πραγματική ορθότητά τους (87). Ταυτόχρονα, οι χρηματοδότες των κλινικών δοκιμών συχνά κατευθύνουν τους ερευνητές για την εξαγωγή συμπερασμάτων, τα οποία θα ωφελήσουν τους ίδιους, χωρίς απαραίτητα να λαμβάνουν υπόψιν τις επιπτώσεις που επιφέρουν στον πληθυσμό. Ως επακόλουθο, επέρχεται η εμπορευματοποίηση του ερευνητικού τομέα, με πρωταρχικό μέλημα να αποτελεί πλέον το κέρδος και η διασφάλιση της υψηλής πιστότητας ευρημάτων να έρχεται σε δεύτερη θέση (86).

Πέρα από τα προαναφερθέντα εμπόδια κατά την εκπόνηση μίας ερευνητικής εργασίας, μπορούν να παρουσιαστούν περαιτέρω προβλήματα που θέτουν σε κίνδυνο την αξιοπιστία των ευρημάτων της, όπως η ανεπαρκής διαφάνεια, τα δυσλειτουργικά κίνητρα, η μεροληψία, κ.ά. (86).

1.3.1 ΕΠΙΔΙΩΞΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στην έρευνα, το κατώφλι της στατιστικής σημαντικότητας (p -value) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή των συμπερασμάτων. Συνοπτικά, η τιμή p -value αντικατοπτρίζει την πιθανότητα κατά την οποία η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των διερευνώμενων μεταβλητών οφείλεται στην τύχη (88,89). Συνήθως, ορίζεται στο 0.05 και όσο πιο μικρή η τιμή του τόσο πιο σημαντικό το αποτέλεσμα. Συνεπώς, ευρήματα με p -value < 0.05 χαρακτηρίζονται ως στατιστικά σημαντικά για την εκάστοτε μελέτη (89,90). Κατά την εκπόνηση μίας έρευνας, στόχος αποτελεί η εύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων ανακαλύπτοντας, επιβεβαιώνοντας ή απορρίπτοντας μία αλληλεπίδραση μεταξύ των παραμέτρων που διερευνώνται. Αξίζει να σημειωθεί, πως ένα εύρημα που παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικό στο πλαίσιο μίας κλινικής δοκιμής, δεν συνεπάγεται αυτομάτως και την ισχύ και τη γενίκευσή του στον

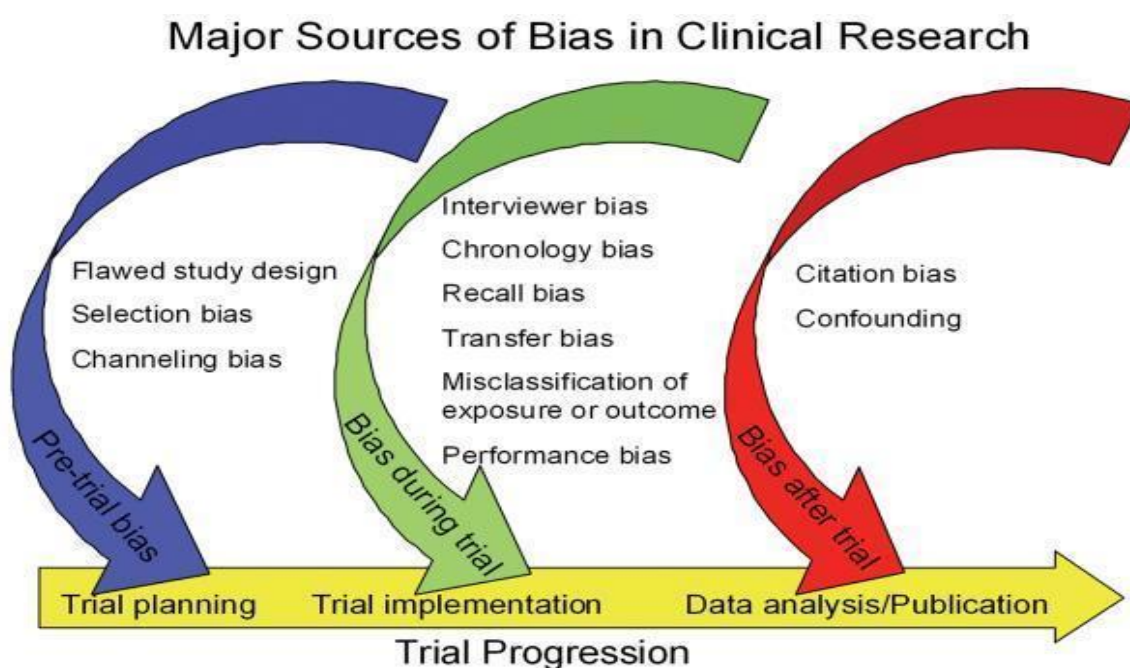
πληθυσμό (91). Παρόλα αυτά, η εύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων αυξάνει τις πιθανότητες δημοσίευσης της μελέτης, ωθώντας τους ερευνητές στο κυνήγι της στατιστικής σημαντικότητας (92).

1.3.2 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ

Στον ερευνητικό τομέα, συχνά γίνεται λόγος για κίνδυνο μεροληψίας ή αλλιώς risk of bias. Ως κίνδυνος μεροληψίας ορίζεται η πιθανότητα παρουσίας παραπλανητικών ή και ψευδών αποτελεσμάτων, εξαιτίας μίας μορφής συστηματικού σφάλματος. Η ύπαρξή του μπορεί να επηρεάσει ουσιαστικά την επιστημονική έρευνα οδηγώντας τόσο σε σπατάλη πόρων όσο και σε αναποτελεσματικές παρεμβάσεις για τη δημόσια υγεία. Η μεροληψία ελλοχεύει σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας αυτής, όπως κατά τον σχεδιασμό, τη συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων (**Εικόνα 1. 2**). Μάλιστα, η πλήρης αποφυγή της μοιάζει αδύνατη και υπάρχει, σχεδόν πάντα σε κάποιο βαθμό, σε οποιαδήποτε δημοσιευμένη μελέτη. Αυτό συμβαίνει, διότι, σε αντίθεση με άλλους κινδύνους που μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα των μελετών, όπως το τυχαίο σφάλμα, το οποίο μειώνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος του δείγματος, η μεροληψία παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια μία ανεξάρτητη μεταβλητή. Έτσι, η αξιολόγηση των ερευνών, ως προς τον κίνδυνο μεροληψίας, εστιάζει στον βαθμό κατά τον οποίο έγινε προσπάθεια ελαχιστοποίησής του μέσω του κατάλληλου σχεδιασμού και της υλοποίησης αυτού (85).

Τα τελευταία χρόνια, για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας έχουν δημιουργηθεί εργαλεία, όπως το Cochrane RoB 2.0 (93), στα οποία λαμβάνονται υπόψιν όλα τα είδη μεροληψίας που επηρεάζουν τα αποτελέσματα των ερευνών. Για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, αξιολογούνται πέντε τομείς μεροληψίας, δηλαδή η μεροληψία που προκύπτει από τη διαδικασία της τυχαιοποίησης (bias arising from the randomization process), η μεροληψία λόγω αποκλίσεων από την προβλεπόμενη παρέμβαση (bias due to deviations from intended interventions), η μεροληψία λόγω ελλειπόν δεδομένων αποτελέσματος (bias due to missing outcome data), η μεροληψία κατά τη μέτρησή του (bias in measurement of the outcome) και, τέλος, η μεροληψία στην επιλογή αναφοράς αυτού (bias in selection of the reported result). Η αξιολόγηση πραγματοποιείται μέσα από μία σειρά ερωτήσεων «σηματοδότησης» και, ανάλογα με τις απαντήσεις, οι

μελέτες διακρίνονται σε αυτές που παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας, υψηλό κίνδυνο μεροληψίας ή κάποιες ανησυχίες σχετικά με αυτόν. Να σημειωθεί, ότι έχουν αναπτυχθεί εργαλεία για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας και σε μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, όπως είναι το ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies-of Interventions) ή το ROBIS (Risk Of Bias In Systematic Reviews) για τις συστηματικές ανασκοπήσεις (93).



Εικόνα 1. 2. Κύριες Πηγές Μεροληψίας στην Κλινική Έρευνα (85)

1.3.3 ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Σημαντικό πρόβλημα για την σύγχρονη έρευνα αποτελεί το φαινόμενο της σύγκρουσης συμφερόντων (conflicts of interest). Ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία κατάσταση, στην οποία η επαγγελματική κρίση σχετικά με ένα πρωταρχικό συμφέρον (όπως η ευημερία του ασθενούς ή η εγκυρότητα της έρευνας) τείνει να επηρεάζεται από ένα δευτερεύον, όπως το οικονομικό κέρδος ή η προσωπική φιλοδοξία (94). Συχνό παράδειγμα είναι η προσφορά χρηματοδοτήσεων από μεγάλες φαρμακευτικές εταιρίες για τη διεξαγωγή κατευθυνόμενων ερευνών με

παραπλανητικά αποτελέσματα, τα οποία θα επιφέρουν τελικά, αύξηση των πωλήσεων των σκευασμάτων τους. Όπως γίνεται αντιληπτό, η σύγκρουση συμφερόντων λειτουργεί υπονομευτικά για την κλινική πράξη και ιδιαίτερα οι επαγγελματίες υγείας, οφείλουν να παραμένουν αντικειμενικοί και ανεπηρέαστοι από τα προσφερόμενα συμφέροντα στοχεύοντας πάντα στην ευημερία των ασθενών. Συνήθως, σύμφωνα με τους ομοσπονδιακούς και ακαδημαϊκούς κανονισμούς, όταν πραγματοποιείται πρόταση χρηματοδότησης για κάποια ερευνητική μελέτη, απαιτείται από τα μέλη ΔΕΠ να υποβάλλουν εντύπως τις οικονομικές γνωστοποιήσεις. Σε περίπτωση που αποκαλυφθεί οποιοδήποτε οικονομικό όφελος, απαιτείται περαιτέρω εξέταση από ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης, όπως τη Συμβουλευτική Επιτροπή Σύγκρουσης Συμφερόντων (COIAC) (95).

1.3.4 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Ολοκληρώνοντας με τα προβλήματα που πλήττουν τον ερευνητικό τομέα και ιδίως στις επιστήμες υγείας (96–101), είναι σημαντικό να αναφερθεί η μεροληψία δημοσίευσης (publication bias), μιας και αποτελεί ακόμα μία παράμετρο που επηρεάζει την αξιοπιστία των δεδομένων που διατίθενται στην επιστημονική κοινότητα. Αρχικά, ορίστηκε ως η δημοσίευση (ή η μη δημοσίευση) μελετών ανάλογα με την κατεύθυνση και τη στατιστική σημασία των αποτελεσμάτων τους (102). Με πιο απλά λόγια, ο όρος εξηγεί το φαινόμενο, κατά το οποίο οι έρευνες που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, είναι πιο πιθανό να υποβληθούν στο εκάστοτε περιοδικό και τελικά να δημοσιευτούν (102,103). Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε έρευνα των Easterbrook et al., που εξέταζε τη μεροληψία δημοσίευσης, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ήταν ποιοτικά ανώτερες από αυτές με μη στατιστικά σημαντικά, γεγονός το οποίο αντιτίθεται με την παραπάνω παρατήρηση (102).

Πλέον, έχει προταθεί μία συμπλήρωση του όρου συμπεριλαμβάνοντας και άλλες πτυχές που συμβάλλουν στην επιλεκτική δημοσίευση μελετών, όπως είναι η γλωσσική μεροληψία (συμπερίληψη μελετών που δημοσιεύονται στα αγγλικά) ή η μεροληψία αποτελέσματος (επιλεκτική αναφορά από τον συγγραφέα ορισμένων μόνο αποτελεσμάτων, ανάλογα με την κατεύθυνση και τη στατιστική σημασία τους) (104).

Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η πιθανότητα εξαγωγής ανακριβών συμπερασμάτων οδηγώντας τελικώς, στη λήψη ακατάλληλων κλινικών αποφάσεων (102).

Παρόλο που η μεροληψία κατά τη δημοσίευση δεν αποτελεί νέο φαινόμενο, τα τελευταία χρόνια έχει λάβει μεγαλύτερες διαστάσεις λόγω της ολοένα μεγαλύτερης πραγματοποίησης συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων με σκοπό την σύνοψη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας (103). Ειδικότερα σε αυτού του είδους τις μελέτες, η μεροληψία δημοσίευσης είναι ένα ιδιαίτερα ακανθώδες ζήτημα, δεδομένου ότι η εκπόνησή τους γίνεται με στόχο την αντικειμενικότερη αξιολόγηση και παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων, ενώ ταυτόχρονα, αποτελούν την πλέον αποδεκτή και πιο αξιόπιστη μεθοδολογία για τη σύνοψη της βιβλιογραφίας (105). Ωστόσο, εάν το δείγμα των μελετών που ανακτάται για ανασκόπηση παρουσιάζει μεροληψία, συνακόλουθα η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μετα-αναλυτικής ανασκόπησης, όσο συστηματική και εμπεριστατωμένη και αν είναι, απειλείται (102,103).

Όπως αναφέρθηκε, η πιο ουσιαστική συνέπεια της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η πιθανή εξαγωγή παραπλανητικών αποτελεσμάτων, που θα οδηγήσουν σε ακατάλληλες αποφάσεις για τη διαχείριση των ασθενών, τη δημόσια υγεία, καθώς και τον προγραμματισμό μελλοντικών ερευνών. Σε ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις, όπως εάν μια αναποτελεσματική ή επικίνδυνη θεραπεία θεωρηθεί ψευδώς ασφαλής και αποτελεσματική (102). Κρίνεται, λοιπόν, αναγκαίο να ληφθούν μέτρα και να τεθούν όρια, προκειμένου να περιοριστεί όσο το δυνατόν περισσότερο το φαινόμενο αυτό και να παρέχονται πιο αξιόπιστα ερευνητικά δεδομένα και προσεγγίσεις στον πληθυσμό. Παρόλα αυτά, το ερώτημα ποιος είναι περισσότερο υπεύθυνος για την κατάσταση, οι ερευνητές ή οι εκδότες, παραμένει προς συζήτηση.

1.4 ΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Η εμπορευματοποίηση της έρευνας αποτελεί ένα από τα καίρια ζητήματα στο χώρο της επιστήμης που χρήζει επίλυσης. Ουσιαστικά προβλήματα, όπως η έλλειψη ακεραιότητας και διαφάνειας, οδηγούν σε δεδομένα χαμηλής πιστότητας για την επιστημονική κοινότητα και τον ευρύτερο πληθυσμό (106). Μία πιθανή λύση για την αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών είναι η εφαρμογή του Open Science («Ανοιχτή Επιστήμη»).

Παρόλο που δεν υπάρχει ακόμα επίσημος ορισμός (107,108), το Open Science αναφέρεται σε μια σειρά πρακτικών που προάγουν την προσβασιμότητα, την ακεραιότητα και την αναπαραγωγιμότητα των μελετών και τα πλεονεκτήματα του οποίου συζητούνται έντονα σε επιστημονικά περιοδικά, συνέδρια, κ.ά. (106). Η κεντρική του ιδέα περιγράφει την ελεύθερη διαθεσιμότητα όλων των πτυχών μίας επιστημονικής ανακάλυψης ή έρευνας (109). Με άλλα λόγια, δεν αποτελεί απλά την ανοιχτή πρόσβαση στα αποτελέσματα των ερευνητικών εργασιών, αλλά και σε όλα τα στάδια που μεσολάβησαν για την εξαγωγή των συμπερασμάτων τους. Έτσι, ολόκληρη η επιστημονική κοινότητα, και όχι μόνο, θα μπορεί να έχει πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα, από την αρχική υπόθεση και τη μεθοδολογία μέχρι την δημοσίευση και την αξιολόγηση (106,109). Η εφαρμογή πρακτικών όπως η προεγγραφή (preregistration), το ερευνητικό πρωτόκολλο (research protocol) και η προδημοσίευση (preprint) εξυπηρετούν σε σημαντικό βαθμό το σκοπό του Open Science προάγοντας την αναπαραγωγιμότητα και τη διαφάνεια των δημοσιευμένων μελετών (110–114).

1.4.1 ΠΡΟΕΓΓΡΑΦΗ (PREREGISTRATION)

Μία θεμελιώδης έννοια για την εφαρμογή του Open science είναι η προεγγραφή, ή αλλιώς preregistration. Αποτελεί την καταγραφή ενός πλάνου, το οποίο αναφέρει την ερευνητική υπόθεση, τον σχεδιασμό και τις μεθόδους ανάλυσης των δεδομένων, πριν από την έναρξη της μελέτης (APA, 2021) (115–117). Η προεγγραφή συνεπάγεται ότι οι ερευνητές καταχωρούν τα προγραμματισμένα αυτά δεδομένα σε ένα έγγραφο με χρονική σήμανση, πριν ξεκινήσει η συλλογή και η ανάλυση των δεδομένων (115–118). Αυτό ύστερα, διατίθεται μαζί με τη δημοσιευμένη ερευνητική εργασία, για να επιτρέψει στους αναγνώστες να εντοπίσουν αποκλίσεις μεταξύ του αρχικού πλάνου και αυτού που εν τέλει εφαρμόστηκε κατά την εκπόνησή της (115,119,120). Μία προεγγραφή πρέπει να είναι δημόσια, επαληθεύσιμη και μόνιμη. Συνήθως, αναρτάται σε μία ανεξάρτητη πλατφόρμα, όπως το <https://clinicaltrials.gov/>, το <https://osf.io/> ή το <https://aspredicted.org/> (115,118,121). Παρόλο που οι προεγγραφές προτάθηκαν ως ένα μέσο προαγωγής της διαφάνειας και της αναπαραγωγιμότητας των ερευνών που δημοσιεύονται, οι απόψεις αναφορικά με τα οφέλη που προσφέρουν στην επιστημονική κοινότητα και τον τρόπο που πρέπει να εφαρμόζονται, δίστανται (118).

Προεγγραφή θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε φορά που ένας ερευνητής σκοπεύει να ξεκινήσει μία μελέτη. Απώτερος σκοπός αποτελεί ο περιορισμός του κινδύνου που ελλοχεύει, όσον αφορά στην εξαγωγή μεροληπτικών αποτελεσμάτων, γεγονός που οφείλεται στις αποκλίσεις που χαρακτηρίζουν την πορεία της ερευνητικής διαδικασίας (115). Η αντιμετώπιση του κινδύνου αυτού κατά την ανάλυση και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, είναι ο μόνος τρόπος για να περιοριστούν εσφαλμένες ή παραπλανητικές ερμηνείες και ψευδή στοιχεία, αυξάνοντας την αξιοπιστία των ευρημάτων (115,116). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μείωση της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων στις κλινικές μελέτες, που έχει παρατηρηθεί μετά την αυξανόμενη χρήση και εφαρμογή των προεγγραφών (115). Σε έρευνα των Kaplan και Irvin (122), παρατηρήθηκε δραματική πτώση στο ποσοστό των θετικών ευρημάτων μετά την απαίτηση για προεγγραφή των πρωτογενών αποτελεσμάτων, σε δείγμα κλινικών δοκιμών. Φαίνεται λοιπόν, πως η προεγγραφή περιορίζει την δημοσίευση πορισμάτων, που δεν σχετίζονται με τον αρχικό σχεδιασμό, ως θετικά ευρήματα.

Προκειμένου να συνταχθεί ένα σωστό φύλλο προεγγραφής, θα πρέπει να περιγράφει οργανωμένα όλες τις διαδικασίες της εκάστοτε μελέτης (115,123). Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να παρουσιάζει αναλυτικά την υπόθεση, το σχεδιασμό και τις μεθόδους συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων, καθώς επίσης να προσφέρει πληροφορίες για τον τρόπο ερμηνείας των αποτελεσμάτων που θα εξαχθούν (117). Συνολικότερα, ό,τι έχει προγραμματιστεί (έστω και ως πιθανό ενδεχόμενο) για την διεξαγωγή της ερευνητικής εργασίας πριν αυτή ξεκινήσει, πρέπει να αναφέρεται στην προεγγραφή. Οι ερευνητές ενθαρρύνεται να σχεδιάσουν και να καταγράψουν όλες τις μεθόδους και αναλύσεις που πρόκειται να πραγματοποιηθούν, ωστόσο εάν αυτό δεν είναι εφικτό, ενδείκνυται να δηλώσουν ρητά ότι δεν υπάρχει προκαθορισμένο σχέδιο για την εκάστοτε παράμετρο. Αναμφίβολα, ακόμα και σε αυτήν την περίπτωση, ο κίνδυνος μεροληψίας παραμένει αυξημένος. Παρόλα αυτά, όλες οι αναφορές γίνονται με διαφάνεια επιτρέποντας στον αναγνώστη να αξιολογήσει ο ίδιος τόσο τις αποκλίσεις όσο και τις πιθανές συνέπειές τους. Στόχος της προεγγραφής δεν είναι να «δέσει τα χέρια των ερευνητών, αλλά να ανοίξει τα μάτια των αναγνωστών» (124).

Παρόλα αυτά, η προεγγραφή, από μόνη της, δεν λύνει όλα τα προβλήματα που αντιμετωπίζει η σύγχρονη επιστήμη (118), ούτε εγγυάται ότι κάθε δημοσιευμένο εύρημα θα είναι αξιόπιστο, ειδικά όταν αυτή δεν πραγματοποιείται σωστά. Ωστόσο,

είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι μια ατελής προεγγραφή είναι σχεδόν πάντα καλύτερη από την απουσία της (123).

1.4.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ (RESEARCH PROTOCOL)

Η συγγραφή ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου είναι πιθανώς μια από τις πιο δύσκολες και απαιτητικές διαδικασίες κατά την διεξαγωγή μίας κλινικής μελέτης. Αποτελεί ένα σύντομο, αλλά περιεκτικό πλάνο εργασίας, που συνοψίζει με σαφήνεια, τον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιηθεί η εκάστοτε έρευνα (125–128). Μερικοί από τους βασικούς στόχους ενός τέτοιου πρωτοκόλλου αποτελούν η παρουσίαση του ερευνητικού ερωτήματος και της σημασίας του στην επιστημονική κοινότητα, η διατύπωση της ερευνητικής υπόθεσης και των στόχων της μελέτης, ο σχεδιασμός της μεθοδολογίας και η αναφορά πιθανών περιορισμών κατά την εκπόνησή της, καθώς και η διευκρίνηση ηθικών ζητημάτων που τυχόν αναδύονται (125,127). Συνήθως, τα πρωτόκολλα υποβάλλονται και εγκρίνονται από ειδικές επιτροπές, προκειμένου να διασφαλιστεί η προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων (127,128).

Πιο συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο πρέπει να αποτελείται από τα εξής μέρη: Αρχικά, παρουσιάζεται ο τίτλος της μελέτης (129) και η περίληψη της εργασίας. Ύστερα, εισάγεται το ερευνητικό θέμα και γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ενώ δηλώνονται η υπόθεση (130) και οι στόχοι της μελέτης. Ακολουθεί η ανάλυση της μεθοδολογίας, δηλαδή πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό, τον πληθυσμό και τη στρατολόγηση, το μέγεθος του δείγματος, καθώς και τις μεθόδους και τα εργαλεία συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων (127). Τέλος, περιλαμβάνεται ένα χρονοδιάγραμμα και αναφέρονται τα πλεονεκτήματα, οι περιορισμοί και τα ηθικά ζητήματα της ερευνητικής εργασίας (127,131,132).

Προκειμένου να συνταχθεί ένα σωστό ερευνητικό πρωτόκολλο, ο επικεφαλής της εκάστοτε μελέτης θα πρέπει να απαντά σε συγκεκριμένα ερωτήματα. Συνήθως αυτά περιλαμβάνουν ποια είναι η υπόθεση και τί πρόκειται να διερευνηθεί, γιατί είναι σημαντική η εκπόνηση της παρούσας μελέτης, πού, πότε και πώς θα πραγματοποιηθεί (σχέδιο έρευνας-ακριβής διαδικασίες και μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν), καθώς και ποιο είναι το χρονικό πλαίσιο και ποιοι οι πόροι (τεχνικοί, επιστημονικοί και οικονομικοί) που απαιτούνται. Η συγγραφή ενός σωστού ερευνητικού πρωτοκόλλου αυξάνει τις πιθανότητες τα εξαγόμενα αποτελέσματα και συμπεράσματα να είναι

επιστημονικά ορθά και έγκυρα. Να σημειωθεί πως μετά την έναρξη της μελέτης, το πρωτόκολλο δεν θα πρέπει να δέχεται τροποποιήσεις. Σε περίπτωση που γίνουν αλλαγές σε οποιοδήποτε μέρος της έρευνας, αυτό θα πρέπει να εξαιρείται από την τελική ανάλυση. Για το λόγο αυτό, συχνά προτείνεται η διεξαγωγή μιας πιλοτικής μελέτης, ώστε να ελεγχθεί εάν το πλάνο εφαρμογής παρουσιάζει αδυναμίες ή ελλείψεις και απαιτείται η αναθεώρησή του (127).

Συνοψίζοντας, το πρωτόκολλο παρουσιάζει σημαντικά οφέλη στον χώρο της κλινικής έρευνας προσφέροντας αναπαραγωγιμότητα και διαφάνεια στο τελικό επίσημο έργο (125,127). Επιτρέπει στον ερευνητή και την ομάδα του να σχεδιάσουν μεθοδικά την πορεία της εργασίας τους, αλλά και να εκτιμήσουν τον χρόνο και τον προϋπολογισμό που απαιτείται για την εκπόνησή της, λειτουργώντας ως οδηγό σημείο καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης. Για το λόγο αυτό, κάθε κλινική δοκιμή θα πρέπει να βασίζεται σε ένα πρωτόκολλο, αφού ο επιπλέον χρόνος που αφιερώνεται για τη σύνταξή του, προλαμβάνει παρεκκλίσεις ή/και αστοχίες που μπορούν να προκύψουν σε μεταγενέστερα στάδια (127). Εάν το πρωτόκολλο δεν έχει σχεδιαστεί ή εφαρμοστεί σωστά, είναι σχεδόν απίθανο η ερευνητική εργασία να παραμείνει εντός του αρχικού της πλαισίου και, συνεπώς, να προσφέρει αξιόπιστες πληροφορίες στην επιστημονική κοινότητα και τον ευρύτερο πληθυσμό (126–128).

1.4.3 ΠΡΟΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ (PREPRINT)

Τελευταία, οι επιπτώσεις και η διαμάχη γύρω από τις προδημοσιεύσεις (preprints) αποτελούν δημοφιλές σημείο συζήτησης για τους συντάκτες των επιστημονικών περιοδικών (133,134). Ορίζονται ως ένα επιστημονικό κείμενο που δημοσιεύεται από τον/-ους συγγραφέα/-είς σε μια ανοιχτή πλατφόρμα, πριν ή παράλληλα με τη διαδικασία αξιολόγησης από ομότιμους επιστήμονες (135) και συνήθως χωρίς κάποιο κόστος (136). Σκοπός μίας προδημοσίευσης είναι η συλλογή σχόλιων, βελτιώσεων και διορθώσεων από ειδήμονες, σχετικά με την εκάστοτε έρευνα, πριν από την επίσημη αξιολόγηση και δημοσίευσή της σε ένα επιστημονικό περιοδικό (133,134). Παρόλο που στον κλάδο των κλασικών επιστημών, όπως τη φυσική, τη χημεία και τα μαθηματικά, είναι ευρέως διαδεδομένες, στην κλινική έρευνα, τόσο οι προδημοσιεύσεις όσο και οι διακομιστές στους οποίους αναρτώνται, δεν αξιοποιούνται επαρκώς από τους επιστήμονες (133,134,136).

Πολλοί υποστηρίζουν, ότι τα preprints αποτελούν ένα μέσο ενίσχυσης της εμπιστοσύνης στην ακαδημαϊκή δημοσίευση, παρέχοντας μια πρόσθετη αξιολόγηση της ποιότητάς της και συνδράμοντας στην άμβλυνση της έλλειψης διαφάνειας που μαστίζει την σύγχρονη επιστήμη. Επιπλέον, για τη δημοσίευση του preprint, ο χρόνος που απαιτείται είναι σημαντικά μικρότερος από τον τυπικό χρόνο για τη δημοσίευση της επίσημης μελέτης σε κάποιο περιοδικό. Έτσι, τα ερευνητικά δεδομένα μπορούν να παρουσιαστούν με μεγαλύτερη ταχύτητα, προσφέροντας παράλληλα τη δυνατότητα ελέγχου, καθώς, ανά πάσα στιγμή, μπορεί οποιοσδήποτε να ανατρέξει και να εντοπίσει διορθώσεις και σχόλια που έγιναν και, συνεπώς, να αξιολογήσει συνολικότερα τα αποτελέσματα που εξάγονται από την μελέτη (134,136–139). Μάλιστα, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) ενθαρρύνει τους χρηματοδοτούμενους ερευνητές να δημοσιεύουν τα ενδιάμεσα ερευνητικά δεδομένα σε αποθετήρια, όπως είναι οι διακομιστές προδημοσίευσης, για να επιταχύνουν τη διάδοση και να ενισχύσουν την διαφάνεια της εργασίας τους. Ωστόσο, προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, έχουν τεθεί ορισμένοι παράμετροι που πρέπει να ακολουθούν οι επιστήμονες, για να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις του NIH σχετικά με την ανάρτηση ερευνητικών αποτελεσμάτων (NIH, 2017).

Αντίθετα, άλλοι υποστηρίζουν ότι η περιορισμένη χρήση, καθώς και η απουσία των διακομιστών ανάρτησης των preprints στις επιστήμες υγείας, οφείλεται στους κινδύνους που ελλοχεύουν σχετικά με τη δημοσίευση αποτελεσμάτων κλινικής έρευνας πριν ή και χωρίς επαρκή αξιολόγηση από ομότιμους (134,137). Η δημόσια πρόσβαση σε μη αξιόπιστη, κακώς ελεγμένη ή ψευδή πληροφορία θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπανόρθωτες βλάβες στον πληθυσμό καθιστώντας πολλούς επιφυλακτικούς όσον αφορά τη χρήση τους. Πρόσφατα, ωστόσο, κυκλοφόρησε το medRxiv, στο οποίο μπορούν να αναρτώνται οι προδημοσιεύσεις των κλινικών ερευνών (136).

Καταλήγοντας, είναι ευθύνη του συγγραφέα, όπως και της υπόλοιπης επιστημονικής κοινότητας, να κατανοήσει ότι οι προδημοσιεύσεις δεν αποτελούν επίσημη δημοσίευση ερευνητικών εργασιών, αλλά μέσο ενίσχυσης διαφάνειας και αξιοπιστίας. Συνεπώς, τα preprints θα πρέπει να ελέγχονται με ιδιαίτερη προσοχή ως προς τη λειτουργία και τη χρήση τους, με τις τελικές δημοσιεύσεις στα επιστημονικά περιοδικά (αναθεωρημένες από καταξιωμένους κριτές) να παραμένουν οι πηγές των επίσημων ερευνητικών δεδομένων (136).

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA 2020 για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις (PRISMA, 2020). Πριν την έναρξη της αναζήτησης βιβλιογραφίας έγινε προκαθορισμός των μεθόδων που εφαρμόστηκαν. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση για την εύρεση μελετών που εξετάζουν την επίδραση της διατροφής σε φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν τα αποτελέσματά τους να περιλαμβάνουν αλλαγές σε δείκτες σημαντικούς για τον ασθενή, όπως η ποιότητα ζωής (QoL), ο πόνος και η δυσκαμψία, η λειτουργική ικανότητα, η κόπωση, ο ύπνος, η αυτοεξυπηρέτηση, η κατάθλιψη και το άγχος, καθώς και σε κλινικά σημαντικούς, όπως η ενεργότητα της νόσου (DAS28), το πλήθος επώδυνων οίδηματώδων αρθρώσεων, η φυσική λειτουργικότητα, η σοβαρότητα της νόσου (HAQ), οι δομικές αρθρικές αλλοιώσεις, οι δείκτες φλεγμονής (CRP, ESR), οι αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή (δόση και τύπος), ο κίνδυνος συννοσηρότητας (π.χ. καρδιαγγειακές παθήσεις-CVD) και οι δυσμενείς επιπτώσεις. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν μελέτες που συνέκριναν την ομάδα παρέμβασης με μία ομάδα ελέγχου, η οποία λάμβανε είτε τη συνήθη φροντίδα είτε placebo. Τέλος, κλινικές δοκιμές με την ομάδα σύγκρισης να έχει λάβει διατροφικές συμβουλές κατά την έναρξη χωρίς περαιτέρω παρέμβαση, κρίθηκαν, επίσης, κατάλληλες για συμπερίληψη.

Η συστηματική αναζήτηση για σχετιζόμενα άρθρα πραγματοποιήθηκε στο PubMed χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο αλγόριθμο: ("rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] AND "diet"[Title/Abstract]) OR "lacto vegetarian diet"[Title/Abstract] OR "vegan diet"[Title/Abstract] OR ("vege*"[Title/Abstract] AND "diet"[Title/Abstract]) OR "cretan mediterranean diet"[Title/Abstract] OR "mediterranean diet"[Title/Abstract] OR "fasting"[Title/Abstract] OR "experimental diet"[Title/Abstract] OR "elemental diet"[Title/Abstract] OR "keto diet"[Title/Abstract] OR "ketogenic diet"[Title/Abstract] OR "atkins diet"[Title/Abstract] OR "carnivore diet"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate diet"[Title/Abstract] OR "paleolithic diet"[Title/Abstract] OR "low carbohydrate diet"[Title/Abstract] OR "high protein diet"[Title/Abstract] OR "high protein diet"[Title/Abstract] OR "low fat diet"[Title/Abstract] OR "low fat

diet"[Title/Abstract] OR "high carbohydrate diet"[Title/Abstract] OR "high carbohydrate diet"[Title/Abstract] OR "low protein diet"[Title/Abstract] OR "low protein diet"[Title/Abstract] OR "high fat diet"[Title/Abstract] OR "high fat diet"[Title/Abstract]). Η αναζήτηση περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), οι οποίες είχαν δημοσιευτεί στα αγγλικά μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2022 και απέδωσε σύνολο 16.369 άρθρων.

Τα κριτήρια PICOS (πληθυσμός, παρέμβαση, σύγκριση, έκβαση και σχεδιασμός μελέτης) για την ένταξη και τον αποκλεισμό περιγράφονται στον **Πίνακας 2. 1**. Συνοπτικά, κριτήρια ένταξης αποτελούσαν μελέτες σε ανθρώπους, που εξέταζαν τα αποτελέσματα οποιασδήποτε διαιτητικής ή διατροφικής παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω διαιτών: χορτοφαγική διαίτα, γαλακτο-χορτοφαγική διαίτα, vegan διαίτα (αυστηρά χορτοφαγική), Κρητική Μεσογειακή διαίτα, Μεσογειακή διαίτα, νηστεία, πειραματική διαίτα (experimental diet), στοιχειακή διαίτα, διαίτα αποκλεισμού, κετογονική διαίτα, διαίτα Atkins, διαίτα σαρκοφάγων, διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακα, παλαιολιθική διαίτα, διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη, διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακα, διαίτα υψηλή σε λίπος, διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη ή διαίτα χαμηλή σε λίπος, χωρίς να υπάρχει περιορισμός στον τρόπο παράδοσης της παρέμβασης. Τα κριτήρια αποκλεισμού υπαγορεύουν ότι οι παρεμβάσεις πολλαπλών συστατικών θα αποκλείονται, εκτός εάν μπορούν να απομονωθούν τα αποτελέσματα της διαιτητικής παρέμβασης (π.χ. συνδυασμένη σωματική δραστηριότητα με διατροφικές παρεμβάσεις). Ταυτόχρονα, προγράμματα αυτοδιαχείρισης ΡΑ, τα οποία δεν στοχεύουν άμεσα να επηρεάσουν διατροφικά τη νόσο ως μέρος της παρέμβασης και μελέτες με συμπληρώματα ή τεχνητή τροφή, επίσης απορρίφθηκαν από την παρούσα ανασκόπηση.

Κατάλληλοι για συμμετοχή κρίθηκαν οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με βάση τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) ή της συμβουλευτικής διάγνωσης της ΡΑ ανεξαρτήτως φύλου, εθνικότητας ή κοινωνικοοικονομικού υποβάθρου, με πρώιμη ή μακροχρόνια νόσο, που υπόκεινται σε θεραπεία (ΜΣΑΦ, στεροειδή, τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων βιολογικών παραγόντων). Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που εξέταζαν άτομα χωρίς κλινικά σημεία ΡΑ κατά την έναρξη ή που περιλάμβαναν μεικτό δείγμα ασθενών με φλεγμονώδεις αρθροπάθειες και οι επιδράσεις των διαιτητικών παρεμβάσεων δε μπορούν να απομονωθούν ειδικά για τους ασθενείς με ΡΑ (π.χ. όταν η δημοσίευση δεν διαχωρίζει τις επιδράσεις της παρέμβασης για τις διαφορετικές ομάδες

ασθενών που πάσχουν από φλεγμονώδεις αρθροπάθειες). Τέλος, όσον αφορά τον σχεδιασμό των μελετών, επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, καθώς ακόμα και μη ελεγχόμενες ή ημι-ελεγχόμενες.

Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε μελέτη: ο τίτλος, οι συγγραφείς, το έτος δημοσίευσης, το δείγμα κατά την έναρξη και η μέση ηλικία, ο σχεδιασμός, τα χαρακτηριστικά της μελέτης και η αναλυτική μεθοδολογία παρέμβασης (παρέμβαση, παρέμβαση ομάδας ελέγχου, διάρκεια παρέμβασης), οι κύριοι και δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης και οι τεχνικές μέτρησής τους, τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα, καθώς και ο αριθμός των συμμετεχόντων που αποχώρησαν. Η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών βασίστηκε στο εργαλείο Cochrane risk-of-bias 2.0 (RoB 2.0) (93). Αποτελεί το συνιστώμενο εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας σε τυχαιοποιημένες δοκιμές, το οποίο εστιάζει σε διαφορετικές πτυχές του σχεδιασμού, της διεξαγωγής και της αναφοράς αποτελεσμάτων, εκτιμώντας, έτσι, ένα σύνολο τομέων μεροληψίας. Σε κάθε τομέα, μέσα από μια σειρά ερωτήσεων αντλούνται πληροφορίες αναφορικά με τα χαρακτηριστικά της μελέτης, που σχετίζονται με τον κίνδυνο μεροληψίας. Οι ερωτήσεις αυτές ονομάζονται «ερωτήσεις σηματοδότησης» και οι πιθανές τους απαντήσεις είναι Y (Yes), PY (Probably Yes), N (No), PN (Probably No), NI (No Information) ή NA (Not Applicable). Στη συνέχεια, με βάση έναν συγκεκριμένο αλγόριθμο, ο οποίος επηρεάζεται από τις απαντήσεις σε κάθε ερώτηση σηματοδότησης, προκύπτει μια εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας. Αυτή μπορεί να είναι «Low» για χαμηλό κίνδυνο, «High» για υψηλό κίνδυνο ή «Some concerns» όταν εκφράζονται μερικές ανησυχίες για τον κίνδυνο μεροληψίας. Συνοπτικά, για την συνολική αξιολόγηση των μελετών λήφθηκε υπόψη το ενδεχόμενο ύπαρξης μεροληψίας στα εξής: στην τυχαιοποίηση και την απόκρυψη κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης, στην ανάθεση της παρέμβασης (intervention assignment) αξιολογώντας την τυφλοποίηση (blinding) των συμμετεχόντων και του προσωπικού [συμπεριλαμβανομένης της περιόδου «έκπλυσης» (wash-out period) για τις δοκιμές crossover], στην τήρηση της παρέμβασης λαμβάνοντας υπόψιν υπάρχουσες αποκλίσεις από το ερευνητικό πρωτόκολλο, στον τρόπο μέτρησης των εκβάσεων και, τέλος, στην αναφορά όλων των δεδομένων και των αποτελεσμάτων αξιολογώντας την επιλεκτική ή ελλιπή αναφορά τους.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Robvis για την οπτικοποίηση των αξιολογήσεων του κινδύνου μεροληψίας των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (141).

Δημιουργήθηκε ένα γράφημα «φαναριού» (traffic light plot), το οποίο παρουσίαζε την εκτίμηση του κινδύνου αυτού για κάθε έναν από τους τομείς μεροληψίας: D1 (μεροληψία που προκύπτει από τη διαδικασία της τυχαιοποίησης), D2a,b (προκατάληψη λόγω αποκλίσεων από την προβλεπόμενη παρέμβαση), D3 (προκατάληψη λόγω ελλειπών δεδομένων αποτελέσματος), D4 (μεροληψία στη μέτρηση του αποτελέσματος) και D5 (μεροληψία στην επιλεκτική αναφορά του αποτελέσματος) (**Εικόνα 3. 2**). Έτσι, κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, αντιστοιχίστηκε, για κάθε τομέα αξιολόγησης, με ένα χρωματιστό κύκλο, όπως πράσινο, κίτρινο ή κόκκινο. Ο πράσινος υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας, ο κίτρινος ότι υπάρχουν μερικές ανησυχίες, ενώ ο κόκκινος κύκλος υψηλό κίνδυνο. Με βάση το traffic light plot, έπειτα σχεδιάστηκε ένα ακόμα γράφημα, το οποίο παρουσιάζει ποσοστιαία τον κίνδυνο μεροληψίας που αναδεικνύεται για κάθε τομέα συνολικά (Risk of bias bar graph) (**Εικόνα 3. 3**). Τέλος, αναζητήθηκε η ύπαρξη προεγγραφών (preregistration), ερευνητικών πρωτοκόλλων (protocols) και προδημοσιεύσεων (preprints) για τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση (**Πίνακας 3. 1**).

Πίνακας 2. 1. PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας

Πληθυσμός	Κριτήρια ένταξης: - Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), διαγνωσμένοι με βάση τα κριτήρια του ACR (American College of Rheumatology) ή συμβουλευτικής διάγνωσης της PA ανεξαρτήτως φύλου, εθνικότητας ή κοινωνικοοικονομικού υποβάθρου με πρώιμη ή μακροχρόνια νόσο, οι οποίοι υπόκεινται σε θεραπεία (Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, στεροειδή, τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων βιολογικών παραγόντων). Κριτήρια αποκλεισμού: - Εξαιρούνται μελέτες που περιλαμβάνουν μεικτό δείγμα ασθενών με φλεγμονώδεις αρθροπάθειες, όταν οι επιδράσεις των διαιτητικών
------------------	--

	παρεμβάσεων δε μπορούν να απομονωθούν ειδικά για τους ασθενείς με RA (π.χ. όταν η δημοσίευση δεν διαχωρίζει τις επιδράσεις της παρέμβασης για τις διαφορετικές ομάδες ασθενών που πάσχουν από φλεγμονώδεις αρθροπάθειες).
Παρέμβαση	Κριτήρια ένταξης: · Οποιαδήποτε διαιτητική ή διατροφική παρέμβαση συμπεριλαμβανομένων των: χορτοφαγική διαίτα, γαλακτοχορτοφαγική διαίτα, vegan (αυστηρά χορτοφαγική) διαίτα, Κρητική Μεσογειακή διαίτα, Μεσογειακή διαίτα, νηστεία, πειραματική διαίτα (experimental diet), στοιχειακή διαίτα, διαίτα αποκλεισμού, κετογονική διαίτα, διαίτα Atkins, διαίτα σαρκοφάγων, διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακα, παλαιολιθική διαίτα, διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη, διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακα, διαίτα υψηλή σε λίπος, διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη ή διαίτα χαμηλή σε λίπος. · Οποιοσδήποτε τρόπος παράδοσης (π.χ. ομάδες εναντίον μονάδων, που παραδίδεται είτε μέσω διαδικτυακών μέσων είτε σε κλινική ή στο σπίτι) · Παρεμβάσεις αλλαγής συμπεριφοράς (συμπεριλαμβανομένων πρόσωπο με πρόσωπο, με βάση το Διαδίκτυο ή τις ομαδικές) σε συνδυασμό με διαιτητικές/διατροφικές παρεμβάσεις, δεδομένου ότι είναι τα διατροφικά αποτελέσματα που μπορούν να επηρεάσουν ευεργετικά τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. · Παρεμβάσεις που δημοσιεύθηκαν στα αγγλικά, μέχρι και τον Δεκέμβριο 2022. Κριτήρια αποκλεισμού: · Οι παρεμβάσεις πολλαπλών συστατικών θα αποκλείονται, εκτός εάν μπορούν να απομονωθούν τα αποτελέσματα της διαιτητικής παρέμβασης (π.χ. συνδυασμένη σωματική δραστηριότητα με διατροφικές παρεμβάσεις).

	· Συνολικά, προγράμματα αυτοδιαχείρισης PA, τα οποία δεν στοχεύουν άμεσα να επηρεάσουν διατροφικά τη νόσο ως μέρος της παρέμβασης. · Μελέτες με συμπληρώματα και τεχνητή τροφή.
Σύγκριση	Θα συγκριθούν ασθενείς που λαμβάνουν παρέμβαση με ασθενείς που ανήκουν σε μία από τις παρακάτω ομάδες: α) Καμία παρέμβαση β) Συνήθη φροντίδα γ) Παρέμβαση placebo (π.χ., παρεμβάσεις οι οποίες δεν επηρεάζουν το κύριο αποτέλεσμα) δ) Δίαιτα και/ή διατροφικές συμβουλές κατά την έναρξη, αλλά χωρίς παρέμβαση (π.χ. βασικές πληροφορίες από επαγγελματία υγείας, φυλλάδιο, βίντεο)
Αποτελέσματα	Για τον προσδιορισμό των πρωταρχικών και δευτερευόντων αποτελεσμάτων, λήφθηκε υπόψη: α) η εναρμόνιση των αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα των σχετικών ανασκοπήσεων στη Βιβλιοθήκη Cochrane (σύμφωνα με το εγχειρίδιο Cochrane) και β) η σημασία των αποτελεσμάτων για τους κλινικούς ιατρούς, τους ασθενείς και τους φορείς χάραξης πολιτικής, με βάση τα κύρια σύνολα αποτελεσμάτων που περιγράφονται τόσο από το OMERACT όσο και από το COMET (τα οποία ενημερώνουν το περιεχόμενο της Βιβλιοθήκης Cochrane). Ως εκ τούτου, στόχος είναι η αξιολόγηση των επιπτώσεων της διατροφής στα ακόλουθα αποτελέσματα: <i>Ποια είναι τα κύρια αποτελέσματα;</i> α) Σημαντικά αποτελέσματα για τον ασθενή - ποιότητα ζωής, πόνος (και δυσκαμψία), κινητικότητα, κόπωση, ανεξαρτησία, ύπνος, άγχος, κατάθλιψη β) Σημαντικά αποτελέσματα για τον κλινικό ιατρό - δραστηριότητα της νόσου (DAS28), αριθμός ευαίσθητων/πρησμένων αρθρώσεων, φυσική λειτουργία/λειτουργική ικανότητα, σοβαρότητα ασθένειας

	(HAQ), δομική βλάβη των αρθρώσεων, δείκτες φλεγμονής (CRP, ESR), κίνδυνος συννοσηρότητας (π.χ. για καρδιαγγειακή νόσο), αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή (δόση και τύπος), ανεπιθύμητες ενέργειες <i>Ποιες αναλύσεις υποομάδας θα πραγματοποιηθούν;</i> Σκοπός είναι η διερεύνηση των αποτελεσμάτων των παρακάτω τύπων παρεμβάσεων: α) Διαφορετικά διατροφικά πρότυπα β) Τρόπος παράδοσης - π.χ. ρύθμιση (ατομική, ομαδική, Διαδίκτυο) γ) Παρεμβάσεις που βασίζονται σε κάποια θεωρία έναντι αυτών που δεν βασίζονται (π.χ. αυτοαποτελεσματικότητα, στάση, αυτονομία) δ) Ομάδα σύγκρισης (placebo, χωρίς παρέμβαση, μόνο συμβουλές).
Σχεδιασμός μελέτης	Στην συστηματική ανασκόπηση θα συμπεριληφθούν <i>a priori</i> τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, λαμβάνοντας υπόψη και μη ή ημι- ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

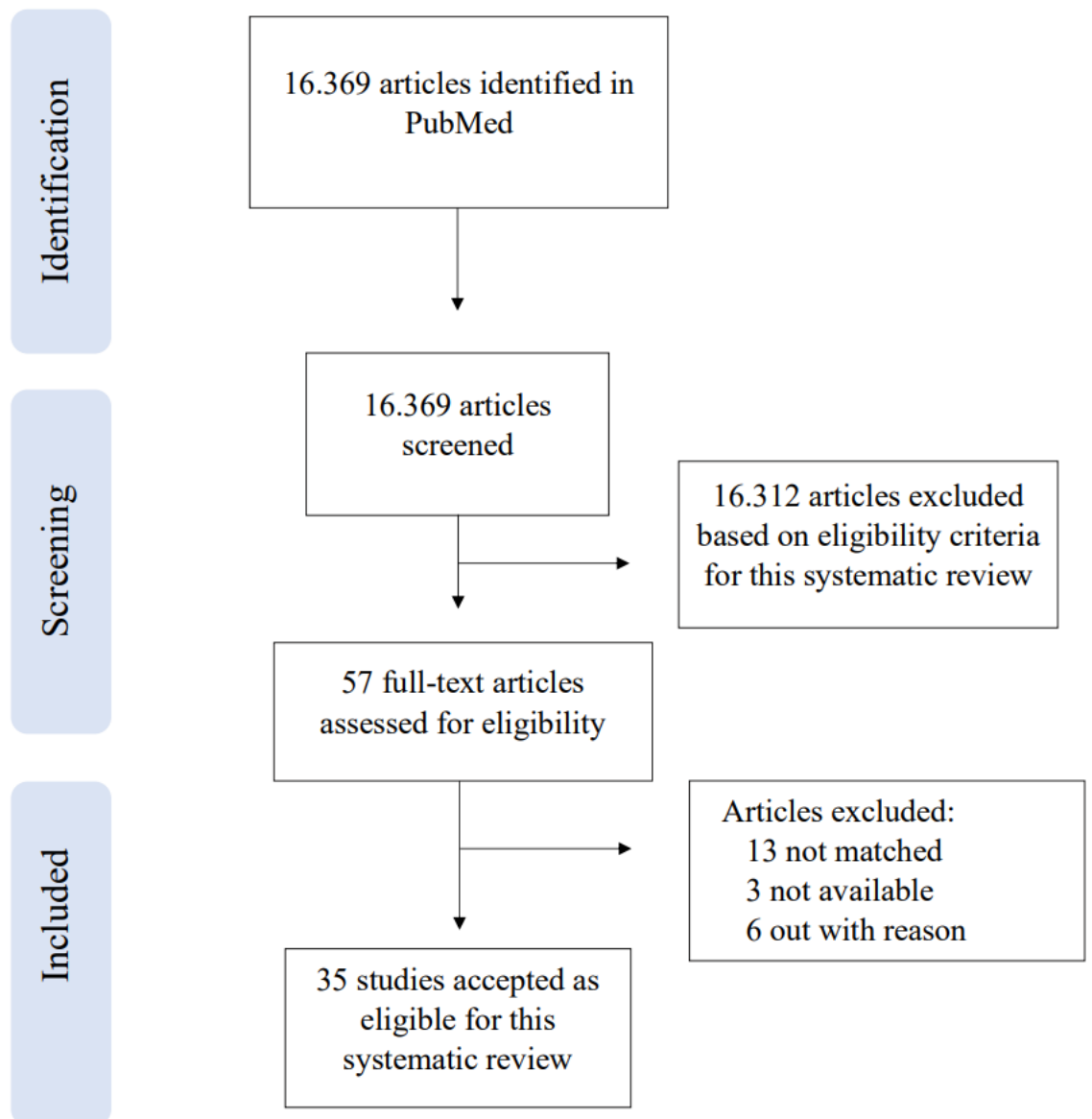
Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed, σχετικά με τις επιδράσεις της διατροφής σε φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα, απέδωσε 16.369 μελέτες. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, ύστερα από εξέταση των τίτλων και των περιλήψεών τους, κατάλληλες για συμπερίληψη κρίθηκαν συνολικά 35 κλινικές δοκιμές (142–176) (Εικόνα 3. 1).

3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση εμφάνισαν πληθώρα διατροφικών παρεμβάσεων. Μεγαλύτερη συχνότητα παρουσίασε η χορτοφαγική δίαιτα, σε διάφορες παραλλαγές της, με 13 μελέτες να εξετάζουν τις επιδράσεις της στη νόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (142,146,151,154,157,158,161–165,169,170). Ευρέως διερευνώμενες ήταν, επίσης, η αντιφλεγμονώδης διατροφή με 6 μελέτες (143,149,160,167,171,176), η Μεσογειακή διατροφή με 5 (159,166,168,172,173) και η στοιχειακή διατροφή με 3 (145,155,156). Τα οφέλη της κατανάλωσης μπλε μυδιού (*Mytilus edulis*), ή οποιουδήποτε άλλου είδους κρέατος παρόμοιας θρεπτικής αξίας, για τους πάσχοντες από ΡΑ εξετάστηκαν σε 2 μελέτες (148,153). Τέλος, οι υπόλοιπες έρευνες εφάρμοσαν 10-ήμερη νηστεία (152), περιοριστική διατροφή (175), υπο-αλλεργική διατροφή με αυξημένο λόγο ακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών οξέων (174), διατροφή ελεύθερη γλουτένης και λακτόζης με ταυτόχρονο περιορισμό των ζωικών προϊόντων(150), δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα έναντι δίαιτας υψηλής σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (147) και διατροφή με αυξημένη κατανάλωση ψαριού και αντιοξειδωτικών (144), αντίστοιχα.

3.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το εργαλείο Cochrane Rob 2.0 και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στην **Εικόνα 3. 2** και στην **Εικόνα 3. 3**, ενώ διερευνήθηκε η ύπαρξη προεγγραφής, ερευνητικού πρωτοκόλλου ή προδημοσίευσης, όπως φαίνεται στον **Πίνακας 3. 1**. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των δημοσιευμένων ερευνών φάνηκε να είναι αμφισβητούμενης ποιότητας παρουσιάζοντας αυξημένες ανησυχίες, ή ακόμα και υψηλό κίνδυνο για την ύπαρξη μεροληψίας στα ευρήματά τους.



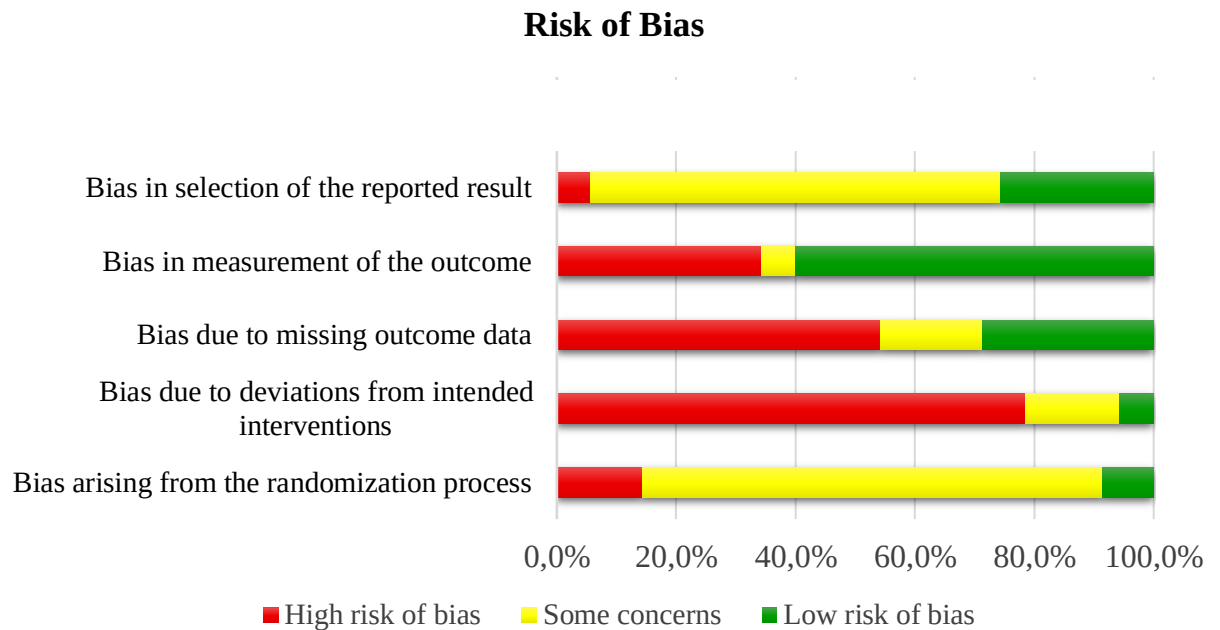
Εικόνα 3. 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας

	Risk of bias domains						Overall
	D1	D2a	D2b	D3	D4	D5	
Study							
Hulander a et al, 2021	-	X	X	+	+	+	X
Panush et al, 1983	-	X	+	+	+	-	X
Sarzi-Puttini et al, 2000	-	X	+	+	+	-	X
Sadeghi et al, 2022	+	-	X	+	+	+	X
Garcia-Morales et al, 2020	+	X	X	-	+	-	X
Turesson Wadell et al, 2021	-	X	X	+	+	X	X
Peltonen et al, 1997	-	X	X	X	+	-	X
Hafstrom et al, 2001	-	-	X	+	+	-	X
Sköldstam et al, 2002	X	X	X	X	X	-	X
Vadel et al, 2020	-	X	X	+	+	+	X
Pineda-Juárez et al, 2020	-	+	X	+	+	+	X
Kjeldsen-Kragh a et al, 1995	-	-	X	X	-	-	X
Haugen et al, 1994	-	-	X	-	X	-	X
Kjeldsen-Kragh et al, 1991	-	-	X	X	+	-	X
Kjeldsen-Kragh b et al, 1995	-	-	X	X	+	-	X
Ågren et al, 2001	X	X	X	X	X	-	X
Ghaseminasab-Parizi et al, 2022	-	+	-	-	+	+	-
Hagfors et al, 2003	X	X	X	X	-	-	X
Hänninen, 2000	-	X	X	X	X	-	X
Haugen et al, 1993	-	-	X	X	X	-	X
Holst-Jensen M Pfeiffer-Jensen M, 1998	-	X	X	X	+	-	X
Kavanagh et al, 1995	-	X	X	X	+	-	X
Nenonen et al, 1998	-	X	X	X	+	-	X
Lindqvist et al, 2019	-	X	-	X	+	+	X
Wallentin & Sköldstam, 1980	-	X	X	X	X	-	X
Elkan et al, 2008	+	X	X	X	X	-	X
Guagnano et al, 2021	-	X	X	-	X	-	X
Hulander et al, 2022	-	X	X	-	+	+	X
Lindqvist et al, 2018	X	X	X	+	+	+	X
Magaro et al, 1988	-	X	X	X	X	-	X
Sundqvist et al, 1982	-	X	X	X	X	X	X
Podas et al, 2007	X	X	X	-	X	-	X
Hansen et al, 1996	-	-	X	X	+	-	X
Hulander b et al, 2021	-	X	X	+	X	+	X
Kjeldsen-Kragh et al, 1999	-	-	X	X	+	-	X

D1: BIAS ARISING FROM THE RANDOMIZATION PROCESS.
D2: BIAS DUE TO DEVIATIONS FROM INTENDED INTERVENTION.
D3: BIAS DUE TO MISSING DATA.
D4: BIAS IN MEASUREMENT OF THE OUTCOME.
D5: BIAS IN SELECTION OF THE REPORTED RESULT.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Εικόνα 3. 2. Γράφημα φαναριού (traffic light plot)



Εικόνα 3. 3. Ποσοστιαίο γράφημα κινδύνου μεροληψίας για κάθε τομέα μεροληψίας (*Risk of bias bar graph*)

3.3.1 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ (BIAS ARISING FROM THE RANDOMIZATION PROCESS)

Αρχικά, αξιολογήθηκε η ύπαρξη μεροληψίας στο στάδιο της τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Βρέθηκε ότι στις 16 από τις 35 μελέτες, η κατανομή των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μεθόδου, η οποία βασιζόταν αποκλειστικά στον παράγοντα της τύχης (143,145,148,149,151,156,160,163,166–168,171–173,175,176). Σε 18 έρευνες, η μόνη πληροφορία για την διαδικασία της τυχαιοποίησης ήταν η δήλωση των ερευνητών ότι πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (142,144,146,147,150,152–155,157,159,161,162,164,165,169,170,174), ενώ σε 1 αναφερόταν πως η κατανομή των ασθενών στις ομάδες δεν έγινε με τη χρήση αντίστοιχης μεθόδου (158). Ως προς την απόκρυψη της κατανομής των συμμετεχόντων στις διάφορες ομάδες μέχρι την έναρξη της μελέτης, μόλις σε 6 από αυτές αναφέρονταν θετικά αποτελέσματα (Y/PY) μειώνοντας τις πιθανότητες μεροληψίας (151,163,171–173,176). Σε 27 έρευνες δεν παρέχονταν επαρκείς πληροφορίες (NI) για την εξαγωγή

συμπεράσματος (142–144,146,147,149,150,152–162,164–170,174,175) και σε 2 η κατανομή αυτή ήταν γνωστή στους συμμετέχοντες γνωρίζοντας το είδος της παρέμβασης που λάμβαναν (N/PN) (145,148). Επίσης, αξιολογήθηκε η εμφάνιση στατιστικά σημαντικών διαφορών στα χαρακτηριστικά των ομάδων παρέμβασης πριν την έναρξη της δοκιμής (baseline characteristics). Στην πλειοψηφία των μελετών δεν παρουσιάζονταν σημαντικές διαφορές (16 μελέτες) (144,145,147–151,154,160,166,169,170,172–175), σε 13 μελέτες δεν παρέχονταν αρκετές πληροφορίες για την εξαγωγή συμπεράσματος (NI) (142,143,146,152,153,155–158,162,164,165,167), ενώ σε 6 υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υποδεικνύοντας πρόβλημα κατά την τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης (159,161,163,168,171,176). Συγκεντρωτικά, στο πρώτο στάδιο του εργαλείου Rob 2.0, 3 έρευνες χαρακτηρίστηκαν από χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας (Low) (151,172,173), 27 παρουσίαζαν μερικές ανησυχίες (Some concerns) (142–144,146,147,149,150,152–158,160,162–167,169–171,174–176) και 5 μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο ύπαρξης μεροληψίας (High) (145,148,159,161,168).

3.3.2 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (BIAS DUE TO DEVIATIONS FROM INTENDED INTERVENTION)

Προσδιορισμός του κινδύνου μεροληψίας έγινε και στο στάδιο παράδοσης της διατροφικής παρέμβασης (intervention assignment). Ειδικότερα, σε 20 από τις 35 έρευνες φάνηκε πως οι συμμετέχοντες γνώριζαν την παρέμβαση που τους είχε ανατεθεί κατά τη διάρκεια της δοκιμής (142,144,145,148,150,152,153,155–159,162–166,168,169,172), σε 6 δεν παρέχονταν επαρκείς πληροφορίες στους αναγνώστες (146,147,154,161,170,173), ενώ σε 9 μελέτες πραγματοποιήθηκε τυφλοποίηση αυτών (143,149,151,160,167,171,174–176). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν όσον αφορά τους φροντιστές και τους ανθρώπους που παρέδιδαν την παρέμβαση στους συμμετέχοντες, με 19 έρευνες να αναφέρουν γνώση της παρέμβασης κατά τη διάρκεια της δοκιμής (143,144,149–152,156,157,159,160,162–165,167,169,171,172,176), 8 να μην παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για εξαγωγή συμπεράσματος (146,147,154,158,161,168,170,173) και 8 να αναφέρουν την τυφλοποίηση των

ανθρώπων αυτών (142,145,148,153,155,166,174,175). Για τις μελέτες που δεν πραγματοποίησαν καμία μορφή τυφλοποίησης, αξιολογήθηκε επίσης, η ύπαρξη αποκλίσεων από την προβλεπόμενη παρέμβαση, οι οποίες προέκυψαν λόγω του ερευνητικού πλαισίου. Η πλειοψηφία των ερευνών δεν έκανε καμία αναφορά στην συγκεκριμένη παράμετρο (26 μελέτες) (142–151,153,155,157,158,160,162–165,167–170,172,173,176). Από τις υπολειπόμενες 7 [σε 2 μελέτες η ερώτηση αυτή δεν απαντήθηκε λόγω ύπαρξης τυφλοποίησης (174,175)], οι 5 παρουσίαζαν αποκλίσεις από την προβλεπόμενη παρέμβαση, οι οποίες θα μπορούσαν ταυτόχρονα να επηρεάσουν τα τελικά αποτελέσματα (152,154,156,159,161). Στις μελέτες που παρουσιάζονταν οι αποκλίσεις αυτές, διερευνήθηκε κατά πόσο εξισορροπήθηκαν μεταξύ των ομάδων παρέμβασης χωρίς, ωστόσο, καμία να αναφέρει οποιαδήποτε πληροφορία περί αυτού (152,154,156,159,161). Στην ίδια φάση της ερευνητικής διαδικασίας, αξιολογήθηκε η μέθοδος ανάλυσης για την εκτίμηση της επίδρασης της παρέμβασης με 26 μελέτες να μην χρησιμοποιούν κατάλληλη μέθοδο ανάλυσης (142,143,145–156,158,159,161,167,168,170–176). Από αυτές, στις 20 υπήρχε πιθανότητα ουσιαστικού λάθους κατά την ανάλυση των συμμετεχόντων στις ομάδες που είχαν τυχαιοποιηθεί (143,145,148–155,159,161,167,168,170–172,174–176) και σε ακόμα 3 δεν υπήρχαν αρκετές πληροφορίες για την ορθή αξιολόγησή τους (146,147,158). Συνολικά, βάση όλων των παραπάνω 2 έρευνες χαρακτηρίστηκαν με low risk of bias (160,166), 9 με some concerns (142,144,157,162–165,169,173) και 24 με high risk (143,145–156,158,159,161,167,168,170–172,174–176).

Επιπλέον, αναλύθηκε ξεχωριστά η προσκόλληση των συμμετεχόντων στην διερευνώμενη παρέμβαση (intervention adherence). Στις 33 μελέτες που δεν είχαν πραγματοποιήσει τυφλοποίηση είτε των συμμετεχόντων είτε των ερευνητών/φροντιστών για το είδος της παρέμβασης, αναζητήθηκε εάν οι παρεμβάσεις εκτός πρωτοκόλλου που ενδεχομένως υπήρξαν, είχαν σταθμιστεί μεταξύ των ομάδων παρέμβασης, με τις 32 εξ αυτών να μην αναφέρουν καμία πληροφορία (142–145,147–173,176) και 1 να παρουσιάζει διαφορές μεταξύ αυτών (146). Ύστερα, εκτιμήθηκε (κατά περίπτωση) εάν οι αστοχίες κατά την εφαρμογή της παρέμβασης θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει το αποτέλεσμα. Από τις 35 μελέτες η ερώτηση εφαρμοζόταν στις 32 (142–171,175,176). Συγκεκριμένα, 5 από αυτές παρουσίαζαν ότι οι αστοχίες είναι πιθανό να έχουν επηρεάσει ουσιαστικά την

έκβαση των ερευνών (Y/PY) (153–155,161,168), 23 δεν παρείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες (142–152,156–160,162–165,169–171), ενώ στις υπόλοιπες 4 οι αστοχίες δεν φάνηκε να επηρεάζουν τα αποτελέσματα (N/PN) (166,167,175,176). Επίσης, σε ερώτηση σηματοδότησης σχετικά με την τήρηση της καθορισμένης παρέμβασης από τους συμμετέχοντες, 11 μελέτες παρουσίαζαν προβλήματα, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάζουν τα αποτελέσματά τους (143,150,152–154,156,157,159–161,166), ενώ 14 ακόμα, δεν ανέφεραν πληροφορίες για προσδιορισμό των προβλημάτων (142,145–147,149,155,158,162–165,168–170). Από αυτές, για την εκτίμηση της επίδρασης της τήρησης της παρέμβασης από τους συμμετέχοντες, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη μέθοδος ανάλυσης σε 2 έρευνες (153,160), ενώ σε 19 δεν γινόταν λόγος για τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε από τους ερευνητές (142–145,147–152,154,156–159,161,167,168,176). Έτσι, βάσει των ανωτέρω απαντήσεων στις ερωτήσεις σηματοδότησης του Rob 2.0, η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας διαμορφώθηκε με 31 έρευνες να χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας στο στάδιο αυτό (142–152,154–159,161–173,176), 2 χαμηλού κινδύνου (174,175) και 2 με μερικές ανησυχίες για το risk of bias (153,160).

3.3.3 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (BIAS DUE TO MISSING DATA)

Οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες παρουσίασαν στην πλειοψηφία τους υψηλό κίνδυνο μεροληψίας εξαιτίας ελλειπών δεδομένων (19 έρευνες) (142,144,146,147,151–159,161–163,165,168,170), ορισμένες παρουσίαζαν μερικές ανησυχίες (6 έρευνες) (145,149,150,160,164,172) και 10 χαμηλό risk of bias (143,148,166,167,169,171,173–176). Αναλυτικότερα, σε 31 έρευνες δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για όλους, ή σχεδόν όλους, τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες (143–145,148–157,159–176) και στις υπόλοιπες 4 δεν αναφέρονταν ακριβείς πληροφορίες για την εξαγωγή συμπερασμάτων (NI) (142,146,147,158). Σε 28 μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα αποτελέσματά τους δεν ήταν μεροληπτικά λόγω των ελλειπών δεδομένων έκβασης (142,144–147,149–165,168–170,172,174,175), σε αντίθεση με τις υπόλοιπες 7 (143,148,166,167,171,173,176), όπου χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη ανάλυση για την αποφυγή μεροληψίας. Στις 28 αυτές μελέτες αξιολογήθηκε επίσης

το ενδεχόμενο, η έλλειψη των δεδομένων που παρουσιάστηκε να ήταν σκόπιμη εξαιτίας της πραγματικής αξίας (true value) τους, με 3 να αποκλείουν την πιθανότητα αυτή (N/PN) (169,174,175).

3.3.4 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ (BIAS IN MEASUREMENT OF THE OUTCOME)

Όσον αφορά τη μεροληψία κατά τη μέτρηση του αποτελέσματος, η μέθοδος μέτρησης αυτού κρίθηκε ακατάλληλη σε 1 (Y/PY) (146) από τις συνολικά 35 έρευνες (34 μελέτες N/PN). Σε 32 μελέτες, οι ομάδες παρέμβασης φαίνεται να ήταν πανομοιότυπες ως προς τη μέτρηση ή τον προσδιορισμό του αποτελέσματος (142–144,147–157,159–176), ενώ διαφορές ενδεχομένως υπήρξαν στις υπόλοιπες 3 (145,146,158). Για τις μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη μέθοδος μέτρησης του αποτελέσματος και ταυτόχρονα δεν παρουσίαζαν αποκλίσεις στις εκτιμήσεις μεταξύ των ομάδων, ερευνήθηκε εάν οι αξιολογητές των αποτελεσμάτων γνώριζαν την παρέμβαση που έλαβαν οι συμμετέχοντες. Η πλειοψηφία εφάρμοσε τυφλοποίηση (16 μελέτες) (142,144,148,153–156,160,162,163,166,167,170,172,174,175), ενώ σε 8 δεν αναφέρονταν σαφείς πληροφορίες (147,152,157,161,164,165,169,173) και σε 8 υπήρχε γνώση της παρέμβασης από αυτούς (143,149–151,159,168,171,176). Έτσι, για τις μελέτες που οι αξιολογητές των αποτελεσμάτων δεν ήταν τυφλοποιημένοι (blinded) ως προς τη ληφθείσα παρέμβαση (Y/PY/NI στην προηγούμενη ερώτηση σηματοδότησης) (143,147,149–152,157,159,161,164,165,168,169,171,173,176), διερευνήθηκε εάν ήταν δυνατό τα αποτελέσματα να είχαν επηρεαστεί από τη γνώση αυτή με τις 11 από τις 16 έρευνες να απαντώνται θετικά (Y/PY) (143,147,150–152,157,159,161,164,165,168). Τέλος, στις 11 αυτές, εκτιμήθηκε και η πιθανότητα να έχουν παρουσιαστεί μεροληπτικά αποτελέσματα εξαιτίας της επίγνωσης των αξιολογητών με τις 2 να μην προβάλλουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτήν (159,165) και 9 να μην παρέχουν καμία πληροφορία για εξαγωγή συμπεράσματος (143,147,150–152,157,161,164,168). Συνακόλουθα, η πλειοψηφία των 21 ερευνών παρουσίασαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας κατά τη διαδικασία μέτρησης του αποτελέσματος (142,144,148,149,153–156,160,162,163,166,167,169–176), 2 μερικές ανησυχίες (159,165) και 12 υψηλό κίνδυνο (143,145–147,150–152,157,158,161,164,168).

3.3.5 ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ ΛΟΓΩ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ (BIAS IN SELECTION OF THE REPORTED RESULT)

Η μεροληψία λόγω επιλογής του αναφερόμενου αποτελέσματος αξιολογήθηκε βάσει τριών ερωτήσεων σηματοδότησης. Αρχικά, διερευνήθηκε εάν οι κλινικές δοκιμές αναλύθηκαν σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο, το οποίο οριστικοποιήθηκε πριν γνωστοποιηθούν τα δεδομένα έκβασης και γίνουν διαθέσιμα προς ανάλυση. Από το σύνολο των 35, θετικές για την ερώτηση αυτή ήταν 11 μελέτες (Y/PY) (143,148,149,153,160,166,167,171–173,176), 3 δεν παρείχαν πληροφορίες επί του θέματος (159,168,169) και 21 δεν ακολούθησαν την παραπάνω διαδικασία (142,144–147,150–152,154–158,161–165,170,174,175). Ακόμα, εξετάστηκε η πιθανότητα, τα αριθμητικά αποτελέσματα των δοκιμών να έχουν επιλεγεί από πολλαπλές μετρήσεις αυτών εντός του πεδίου των αποτελεσμάτων. Οι 32 μελέτες δεν παρουσίαζαν στοιχεία που θα επιβεβαίωναν μεροληπτική αναφορά αυτών (142–145,147–170,173–176), 1 δεν παρείχε επαρκή δεδομένα για εξαγωγή συμπεράσματος (172) και 2 εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες (146,171). Τέλος, αξιολογήθηκε το ενδεχόμενο, τα αριθμητικά αυτά αποτελέσματα να έχουν αναφερθεί επιλεκτικά, βάσει των πορισμάτων, από πολλαπλές αναλύσεις δεδομένων, με καμία, ωστόσο, από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες να τείνουν προς αυτό. Συνολικά, 9 έρευνες παρουσίασαν χαμηλό ρίσκο μεροληψίας (143,148,149,153,160,166,167,173,176), 24 μερικές ανησυχίες σχετικά με αυτόν (142,144,145,147,150–152,154–159,161–165,168–170,172,174,175) και 2 υψηλό ρίσκο (146,171).

Πίνακας 3. 1. Προεγγραφή (preregistration), πρωτόκολλο (protocol) και προδημοσίευση (preprint) μελετών της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας

Μελέτη	Preregistration	Protocol	Preprint
Hulander et al., 2021	✓	✓	✗
Panush et al., 1983	✗	✗	✗

Sarzi-Puttini et al., 2000	×	×	×
Sadeghi et al., 2022	✓	×	×
Garcia-Morales et al., 2020	✓	×	×
Turesson Wadell et al., 2021	✓	✓	×
Peltonen et al., 1997	×	×	×
Hafstrom et al., 2001	×	✓	×
Sköldstam et al., 2002	×	✓	×
Vadell et al., 2020	✓	✓	×
Pineda-Juárez et al., 2020	✓	✓	×
Kjeldsen-Kragh et al., 1995	×	×	×
Haugen et al., 1994	×	×	×
Kjeldsen-Kragh et al., 1991	×	×	×
Kjeldsen-Kragh et al., 1995	×	×	×
Ågren et al., 2001	×	×	×
Ghaseminasab-Parizi et al., 2022	✓	✓	×

Hagfors et al., 2003	✗	✓	✗
Hänninen et al., 2000	✗	✗	✗
Haugen et al., 1993	✗	✗	✗
Holst-Jensen et al., 1998	✗	✗	✗
Kavanagh et al., 1995	✗	✗	✗
Nenonen et al., 1998	✗	✗	✗
Lindqvist et al., 2019	✓	✗	✗
Wallentin & 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 et al., 2021	✓	✓	✗
Kjeldsen-Kragh et al., 1999	✗	✗	✗

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση που αξιολογεί την προεγγραφή και την ποιότητα μελετών που εξετάζουν την επίδραση όλων των διατροφικών προτύπων σε φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα. Η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιευμένων ερευνών που αναλύθηκαν για την ανασκόπηση, παρουσίαζε υψηλό κίνδυνο μεροληψίας σε τουλάχιστον έναν από τους έξι τομείς αξιολόγησης αυτού (142–159,161–176). Έτσι, καμία από τις 35 μελέτες δεν χαρακτηρίστηκε με χαμηλό συνολικό κίνδυνο μεροληψίας, ενώ όλες εκτός από μία (160), αξιολογήθηκαν συνολικά με υψηλό κίνδυνο (142–159,161–176). Τα βασικότερα προβλήματα εντοπίστηκαν στο στάδιο της παράδοσης και της προσκόλλησης στην προβλεπόμενη παρέμβαση (intervention assignment/intervention adherence) με την μεροληψία λόγω αποκλίσεων από αυτή να εμφανίζει το μεγαλύτερο ποσοστό high risk of bias της τάξεως του 78,6%. Αντίστοιχα προβλήματα και, συνεπώς, ιδιαίτερα αυξημένο ποσοστό υψηλού κινδύνου μεροληψίας (54,3%), παρουσιάστηκε κατά την εξαγωγή των δεδομένων αποτελέσματος λόγω της ελλιπούς αναφοράς τους. Επιπλέον, αμφίβολα συμπεράσματα εξήχθησαν στο στάδιο αναφοράς των αποτελεσμάτων της ληφθείσας παρέμβασης, κατά το οποίο παρουσιάστηκε το χαμηλότερο ποσοστό υψηλού κινδύνου ως προς την πιθανότητα μεροληπτικής αναφοράς τους (5,7%), παρατηρώντας ωστόσο, πληθώρα ερευνών στις οποίες αναδείχθηκαν μερικές ανησυχίες σχετικά με τη μεροληψία (68,6%). Παρόμοια εικόνα παρατηρήθηκε στο στάδιο της τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης, με ποσοστό μελετών που παρουσίαζαν high risk 14,3% και μελέτες που χαρακτηρίζονται από some concerns να αγγίζουν το 77,1% (Εικόνα 3. 3).

Ως προς τις διαδικασίες που προάγουν τη διαφάνεια και την αναπαραγωγικότητα των μελετών, δηλαδή την προεγγραφή, το ερευνητικό πρωτόκολλο και την προδημοσίευση, καμία ερευνητική ομάδα των 35 κλινικών δοκιμών, που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, δεν φάνηκε να πραγματοποιήσει και τις τρεις παραπάνω ενέργειες (Πίνακας 3. 1). Συγκεκριμένα, μόνο 11 είχαν αναρτήσει σε κάποια πλατφόρμα προεγγραφής το πλάνο για την εκπόνηση της ερευνητικής τους εργασίας (31,4%) (143,148,149,153,160,166,167,171–173,176), 10 συνέταξαν πρωτόκολλο (28,5%) (143,149,159,160,166–169,171,176), ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι καμία

ερευνητική ομάδα δεν προέβη σε προδημοσίευση της μελέτης τους αναδεικνύοντας την έλλειψη εφαρμογής των παραπάνω πρακτικών στις επιστήμες υγείας.

Όπως σε κάθε ερευνητική εργασία, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι χρειάζεται να αναφερθούν. Η επιλογή της βιβλιογραφίας περιορίστηκε σε μελέτες δημοσιευμένες στα αγγλικά αποκλείοντας 1 έρευνα από την ανασκόπηση, καθώς επίσης, υπήρξαν μελέτες για τις οποίες δεν βρέθηκαν διαθέσιμα τα πλήρη κείμενα προς την αξιολόγησή τους (3 έρευνες). Να σημειωθεί επίσης, πως οι μελέτες που αξιολογήθηκαν εμφάνιζαν σημαντικές χρονολογικές αποκλίσεις, με πληθώρα αυτών να είναι δημοσιευμένες αρκετές δεκαετίες νωρίτερα, όταν ακόμα οι διαδικασίες, όπως η προεγγραφή και η προδημοσίευση, δεν ήταν διαδεδομένες.

Παρά τις διαφορούμενες απόψεις σχετικά με το «άνοιγμα» της επιστήμης (Open Science), γίνεται αντιληπτό από τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, πως η κατάσταση που επικρατεί στον συγκεκριμένο ερευνητικό τομέα των επιστημών υγείας εγείρει έντονες ανησυχίες για την εγκυρότητα των ευρημάτων των δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών. Η σύγκρουση συμφερόντων (conflict of interests), το κυνήγι της στατιστικής σημαντικότητας (data dredging), η επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων (selective report), η ανάγκη δημοσίευσης, κ.ά., αποτελούν ζητήματα που κλονίζουν τον ερευνητικό τομέα. Παραπλανητικά, εσφαλμένα ή ακόμα και ψευδή στοιχεία, μπορούν να προκαλέσουν ανεπανόρθωτες βλάβες στον ευρύτερο πληθυσμό υπογραμμίζοντας τη σημασία της εφαρμογής διαδικασιών που προάγουν το Open Science. Η «ανοιχτή» πρόσβαση, λοιπόν, στα δεδομένα, από την αρχική υπόθεση έως τη δημοσίευση, σε όλα τα στάδια της εκπόνησης μίας έρευνας, προσφέρει την ευκαιρία ευρείας αξιολόγησης και ελέγχου τόσο από την επιστημονική κοινότητα, όσο και από τους αναγνώστες. Έτσι, εξασφαλίζεται ακριβέστερη αναπαραγωγή και μεγαλύτερη επικύρωση των ερευνητικών αποτελεσμάτων, καθώς η διαφάνεια αυτή διευκολύνει τον έγκαιρο εντοπισμό οποιασδήποτε αθέμιτης πρακτικής στην έρευνα λειτουργώντας προς όφελος της επιστημονικής ακεραιότητας. Υπό την έννοια αυτή, η ελεύθερη πρόσβαση στα δεδομένα συμβάλλει στην αυτό-διόρθωση της επιστήμης στοχεύοντας, όπως αναφέρθηκε, σε μελέτες καλύτερης ποιότητας και αυξημένης αξιοπιστίας.

Ιδιαίτερα όσον αφορά τα φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, όπου η πολυπαραγοντική τους φύση τα καθιστά πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα, και πόσο μάλλον όταν μελετώνται υπό το πρίσμα των

διατροφικών παρεμβάσεων, η προαγωγή πρακτικών που ενισχύουν την ακεραιότητα των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών κρίνεται καίριας σημασίας για την καλύτερη πρόγνωση της νόσου. Αναμφίβολα, τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης δεν συνεπάγονται απαραίτητα τη μη εγκυρότητα των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών υγείας για την διαχείριση των ασθενών αυτών, αναδεικνύουν όμως την ανάγκη που υπάρχει για πραγματοποίηση περισσότερο αξιόπιστων μελετών, οι οποίες θα οδηγήσουν σε καλύτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων που ζουν με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων ερευνών σχετικά με τις επιδράσεις της διατροφής σε φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα κρίνονται αμφισβητούμενης ποιότητας παρουσιάζοντας σημαντικές ελλείψεις δεδομένων, αλλά και αυξημένο κίνδυνο μεροληψίας. Είναι, λοιπόν, απαραίτητο να γίνουν προσπάθειες για ορθότερες μεθοδολογικά έρευνες, οι οποίες θα εξάγουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, προκειμένου να σχεδιαστούν μέτρα για την καλύτερη διαχείριση των ασθενών και την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. J Rheumatol. Οκτώβριος 1986;13(5):899–902.
2. SILMAN AJ, MACGREGOR AJ, THOMSON W, HOLLIGAN S, CARTHY D, FARHAN A, κ.ά. TWIN CONCORDANCE RATES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM A NATIONWIDE STUDY. Rheumatology. 1993;32(10):903–7.
3. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, κ.ά. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. Ιανουάριος 2010;69(01):70–81.

4. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Οκτώβριος 2004;50(10):3085–92.
5. Bergström U, Jacobsson L, Nilsson JÅ, Wirfält E, Turesson C. Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 6 Μάρτιος 2013;42(2):123–30.
6. Olsson AR. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 Οκτώβριος 2001;60(10):934–9.
7. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep.* 31 Μάιος 2016;18(5):23.
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, κ.ά. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* Ιούνιος 2020;79(6):685–99.
9. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients.* 18 Μάιος 2020;12(5):1456.
10. Gwinnutt JM, Wiecezorek M, Rodríguez-Carrio J, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, κ.ά. 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.* 2 Ιούνιος 2022;8(2):e002167.
11. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DPM. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* Ιούλιος 2004;31(7):1310–9.
12. Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, κ.ά. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 18 Μάιος 2018;38(5):737–47.

13. Lee JE, Kim IJ, Cho MS, Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. Ιούλιος 2017;32(7):1207–10.
14. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, κ.ά. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501–7.
15. Carpenter L, Norton S, Nikiphorou E, Jayakumar K, McWilliams DF, Rennie KL, κ.ά. Reductions in Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis Over Twenty-Five Years: Changing Contribution From Rheumatoid Factor in Two Multicenter UK Inception Cohorts. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Δεκέμβριος 2017;69(12):1809–17.
16. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 1 Ιανουάριος 2019;170(1):ITC1.
17. Tehlirian C V., Bathon JM. Rheumatoid Arthritis. Στο: *Primer on the Rheumatic Diseases*. New York, NY: Springer New York; 2010. σ. 114–41.
18. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. Ιούνιος 2010;62(6):1576–82.
19. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, κ.ά. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2 Αύγουστος 1997;350(9074):309–18.
20. Ward MM. Estimating disease prevalence and incidence using administrative data: some assembly required. *J Rheumatol*. Αύγουστος 2013;40(8):1241–3.
21. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):551–8.
22. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol*. Μάιος 2021;48(5):669–76.

23. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 1 Δεκέμβριος 2011;84(11):1245–52.
24. Roubenoff R, Rall LC. Humoral mediation of changing body composition during aging and chronic inflammation. *Nutr Rev*. Ιανουάριος 1993;51(1):1–11.
25. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, κ.ά. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*. Ιούνιος 1994;93(6):2379–86.
26. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filippin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Οκτώβριος 2018;9(5):816–25.
27. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 8 Δεκέμβριος 2011;365(23):2205–19.
28. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, κ.ά. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 20 Φεβρουάριος 2014;506(7488):376–81.
29. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, Cobo T, Miranda-Carus E, López-Nevot MA, κ.ά. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R62.
30. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, κ.ά. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 29 Ιανουάριος 2012;44(3):291–6.
31. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Νοέμβριος 1987;30(11):1205–13.
32. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting Edge: The Conversion of Arginine to Citrulline Allows for a High-Affinity Peptide Interaction with the Rheumatoid Arthritis-Associated HLA-DRB1*0401 MHC Class II Molecule. *The Journal of Immunology*. 15 Ιούλιος 2003;171(2):538–41.

33. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, Greenbaum C, Concannon P, Buckner JH. Genetic Variation in PTPN22 Corresponds to Altered Function of T and B Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 1 Οκτώβριος 2007;179(7):4704–10.
34. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, κ.ά. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. Αύγουστος 2004;75(2):330–7.
35. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, κ.ά. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. Αύγουστος 2003;34(4):395–402.
36. Kremer JM. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. Ιούνιος 2005;11(3 Suppl):S55-62.
37. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Απρίλιος 2018;32(2):174–87.
38. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*. Φεβρουάριος 2010;62(2):369–77.
39. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, κ.ά. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. Ιανουάριος 2006;54(1):38–46.
40. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, κ.ά. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. Δεκέμβριος 2009;41(12):1319–24.

41. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. Ιανουάριος 2006;143(1):1–5.
42. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. Ιούνιος 2006;119(6):503.e1-9.
43. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, κ.ά. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. Μάρτιος 2011;70(3):508–11.
44. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, κ.ά. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. Νοέμβριος 1997;40(11):1955–61.
45. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, κ.ά. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 29 Μάρτιος 2015;17(1):86.
46. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine*. Σεπτέμβριος 2015;94(37):e0924.
47. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. Μάιος 2012;38(2):405–26.
48. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology (Oxford)*. Μάρτιος 2012;51(3):499–512.
49. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, κ.ά. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum*. Ιανουάριος 2004;50(1):72–7.

50. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol.* Αύγουστος 2014;66(8):1998–2005.
51. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet.* Ιούνιος 2017;389(10086):2328–37.
52. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* Μάρτιος 2013;15(3):314.
53. Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper L V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 18 Σεπτέμβριος 2009;31(3):368–76.
54. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, κ.ά. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* Αύγουστος 2015;21(8):895–905.
55. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, κ.ά. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Οκτώβριος 2012;64(10):3083–94.
56. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* Φεβρουάριος 2001;120(3):594–606.
57. Ma Y, Hong FF, Yang SL. Role of prostaglandins in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):162–72.
58. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. *Br J Ophthalmol.* Ιούνιος 1998;82(6):704–8.
59. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care.* Οκτώβριος 1998;11(6):277–85.
60. Thakur S, Riyaz B, Patil A, Kaur A, Kapoor B, Mishra V. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* Οκτώβριος 2018;106:1011–23.
61. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, κ.ά. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 Ιούνιος 2008;59(6):762–84.

62. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M, Guideline Development Group. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 16 Μάρτιος 2009;338:b702.
63. Choy EHS, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*. Νοέμβριος 2005;44(11):1414–21.
64. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. Απρίλιος 2004;26(4):447–59.
65. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, κ.ά. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. Ιούνιος 2010;69(6):964–75.
66. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*. Δεκέμβριος 2017;4(2):247–61.
67. Keyser F De. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev*. Φεβρουάριος 2011;7(1):77–87.
68. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Could omega-3 fatty acids prevent rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. Ιανουάριος 2019;86(1):9–12.
69. Gorvitovskaia A, Holmes SP, Huse SM. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. 12 Απρίλιος 2016;4:15.
70. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK, κ.ά. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the 'Fountain of Youth' to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Ιούλιος 2010;121(1–2):88–97.
71. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. Δεκέμβριος 2012;31(12):1733–9.
72. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. Δεκέμβριος 2010;25(6):634–40.

73. Vaghef-Mehrabany E, Homayouni-Rad A, Alipour B, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Alipour-Ajiry S. Effects of Probiotic Supplementation on Oxidative Stress Indices in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(4):291–9.
74. Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Homayouni-Rad A, Issazadeh K, Alipour B. Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Health Promot Perspect.* 2017;7(2):95–101.
75. Brodin N, Eurenium E, Jensen I, Nisell R, Opava CH, PARA Study Group. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 15 Μάρτιος 2008;59(3):325–31.
76. Baillet A, Payraud E, Niderprim VA, Nissen MJ, Allenet B, François P, κ.ά. A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* Απρίλιος 2009;48(4):410–5.
77. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, κ.ά. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res.* 13 Φεβρουάριος 2011;2011:681640.
78. Zitnay JL, Li Y, Qin Z, San BH, Depalle B, Reese SP, κ.ά. Molecular level detection and localization of mechanical damage in collagen enabled by collagen hybridizing peptides. *Nat Commun.* 22 Μάρτιος 2017;8:14913.
79. Burska AN, Roget K, Blits M, Soto Gomez L, van de Loo F, Hazelwood LD, κ.ά. Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* Απρίλιος 2014;14(2):93–106.
80. Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, κ.ά. Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 19 Ιούλιος 2016;18:159.

81. González-Álvaro I, Ortiz AM, Seoane I V, García-Vicuña R, Martínez C, Gomariz RP. Biomarkers predicting a need for intensive treatment in patients with early arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):170–81.
82. Ioannidis JP. Microarrays and molecular research: noise discovery? *The Lancet.* Φεβρουάριος 2005;365(9458):454–5.
83. Ioannidis JPA. Genetic associations: false or true? *Trends Mol Med.* Απρίλιος 2003;9(4):135–8.
84. Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *The Lancet.* Μάρτιος 2003;361(9360):865–72.
85. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg.* Αύγουστος 2010;126(2):619–25.
86. Bradley SH, DeVito NJ, Lloyd KE, Logullo P, Butler JE. Improving medical research in the United Kingdom. *BMC Res Notes.* 13 Δεκέμβριος 2022;15(1):165.
87. Sterling TD. Publication Decisions and their Possible Effects on Inferences Drawn from Tests of Significance—or Vice Versa. *J Am Stat Assoc.* Μάρτιος 1959;54(285):30–4.
88. Dahiru T. P - value, a true test of statistical significance? A cautionary note. *Ann Ib Postgrad Med.* Ιούνιος 2008;6(1):21–6.
89. ARCHANGELIDI O. The publication bias phenomenon in health sciences: Exploration of statistical methods of correction. *Archives of Hellenic Medicine / Arheia Ellenikes Iatrikes .* Μάιος 2013;30(3):340–54.
90. Schervish MJ. *P* Values: What They are and What They are Not. *Am Stat.* Αύγουστος 1996;50(3):203–6.
91. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 30 Αύγουστος 2005;2(8):e124.
92. Ware JJ, Munafò MR. Significance chasing in research practice: causes, consequences and possible solutions. *Addiction.* Ιανουάριος 2015;110(1):4–8.

93. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. Στο: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019. σ. 205–28.
94. Thompson DF. Understanding Financial Conflicts of Interest. *New England Journal of Medicine*. 19 Αύγουστος 1993;329(8):573–6.
95. Gasparini M, Tarquini D, Pucci E, Alberti F, D'Alessandro R, Marogna M, κ.ά. Conflicts of interest and Scientific Societies. *Neurological Sciences*. 16 Αύγουστος 2020;41(8):2095–102.
96. Simes RJ. Confronting publication bias: A cohort design for meta-analysis. *Stat Med*. Ιανουάριος 1987;6(1):11–29.
97. Koren G, Shear H, Graham K, Einarson T. BIAS AGAINST THE NULL HYPOTHESIS: THE REPRODUCTIVE HAZARDS OF COCAINE. *The Lancet*. Δεκέμβριος 1989;334(8677):1440–2.
98. Pocock SJ, Hughes MD. Estimation issues in clinical trials and overviews. *Stat Med*. Ιούνιος 1990;9(6):657–71.
99. Dickersin K, Chan S, Chalmersx TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials*. Δεκέμβριος 1987;8(4):343–53.
100. Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer*. 15 Σεπτέμβριος 1986;58(6):1378–86.
101. Begg CB, Berlin JA. Publication Bias: A Problem in Interpreting Medical Data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 1988;151(3):419.
102. Easterbrook PJ, Gopalan R, Berlin JA, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *The Lancet*. Απρίλιος 1991;337(8746):867–72.
103. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M, επιμελητές. *Publication Bias in Meta-Analysis*. Wiley; 2005.
104. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. Publication and related biases. *Health Technol Assess*. 2000;4(10):1–115.
105. Sterne JAC, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. Νοέμβριος 2000;53(11):1119–29.

106. Banks GC, Field JG, Oswald FL, O'Boyle EH, Landis RS, Rupp DE, κ.ά. Answers to 18 Questions About Open Science Practices. *J Bus Psychol.* 23 Ιούνιος 2019;34(3):257–70.
107. Kraker P, Leony D, Reinhardt W, Gü NA, Beham nter. The case for an open science in technology enhanced learning. *International Journal of Technology Enhanced Learning.* 2011;3(6):643.
108. Pitrelli N, Arabito S. Open Science training and education: challenges and difficulties on the researchers' side and in public engagement. *Journal of Science Communication.* 15 Δεκέμβριος 2015;14(04):C01.
109. Vicente-Saez R, Martinez-Fuentes C. Open Science now: A systematic literature review for an integrated definition. *J Bus Res.* Ιούλιος 2018;88:428–36.
110. Nosek BA, Alter G, Banks GC, Borsboom D, Bowman SD, Breckler SJ, κ.ά. Promoting an open research culture. *Science* (1979). 26 Ιούνιος 2015;348(6242):1422–5.
111. Kepes S, McDaniel MA. How Trustworthy Is the Scientific Literature in Industrial and Organizational Psychology? *Ind Organ Psychol.* 7 Σεπτέμβριος 2013;6(3):252–68.
112. Banks GC, Rogelberg SG, Woznyj HM, Landis RS, Rupp DE. Editorial: Evidence on Questionable Research Practices: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Bus Psychol.* 25 Σεπτέμβριος 2016;31(3):323–38.
113. O'Boyle EH, Banks GC, Gonzalez-Mulé E. The Chrysalis Effect. *J Manage.* 10 Φεβρουάριος 2017;43(2):376–99.
114. Wicherts JM, Borsboom D, Kats J, Molenaar D. The poor availability of psychological research data for reanalysis. *American Psychologist.* 2006;61(7):726–8.
115. Nosek BA, Ebersole CR, DeHaven AC, Mellor DT. The preregistration revolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 13 Μάρτιος 2018;115(11):2600–6.
116. Moore DA. Preregister if you want to. *American Psychologist.* 2016;71(3):238–9.

117. van 't Veer AE, Giner-Sorolla R. Pre-registration in social psychology—A discussion and suggested template. *J Exp Soc Psychol*. Νοέμβριος 2016;67:2–12.
118. Mcphetres J. What should a preregistration contain? [Διαδίκτυο]. 2020. Διαθέσιμο στο: <https://osf.io/6qv2b>
119. Rubin M. Does preregistration improve the credibility of research findings? *Quant Method Psychol*. 1 Μάιος 2020;16(4):376–90.
120. Wagenmakers EJ, Wetzels R, Borsboom D, van der Maas HLJ. Why psychologists must change the way they analyze their data: The case of psi: Comment on Bem (2011). *J Pers Soc Psychol*. Μάρτιος 2011;100(3):426–32.
121. Pham MT, Oh TT. Preregistration Is Neither Sufficient nor Necessary for Good Science. *Journal of Consumer Psychology*. 1 Ιανουάριος 2021;31(1):163–76.
122. Kaplan RM, Irvin VL. Likelihood of Null Effects of Large NHLBI Clinical Trials Has Increased over Time. *PLoS One*. 5 Αύγουστος 2015;10(8):e0132382.
123. P. Simmons J, D. Nelson L, Simonsohn U. Pre-registration: Why and How. *Journal of Consumer Psychology*. 1 Ιανουάριος 2021;31(1):151–62.
124. Nelson LD, Simmons J, Simonsohn U. Psychology's Renaissance. *Annu Rev Psychol*. 4 Ιανουάριος 2018;69:511–34.
125. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, κ.ά. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 9 Ιανουάριος 2013;346(jan08 15):e7586–e7586.
126. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects. [Διαδίκτυο]. WMA. 2008 [παράτίθεται 27 Αύγουστος 2023]. Διαθέσιμο στο: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html
127. Jundi A Al. Protocol Writing in Clinical Research. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2016;
128. Emanuel EJ. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*. 24 Μάιος 2000;283(20):2701.
129. O'Brien K, Wright J. How to write a protocol. *J Orthod*. 16 Μάρτιος 2002;29(1):58–61.

130. Crisp RJ, Burke FJT. Conducting trials. *Br Dent J*. 12 Μάρτιος 2005;198(5):282–3.
131. Boynton PM. *The Research Companion*. Psychology Press; 2005.
132. Bhandari M, Devereaux PJ, Montori V, Cinà C, Tandan V, Guyatt GH, κ.ά. Users' guide to the surgical literature: how to use a systematic literature review and meta-analysis. *Can J Surg*. Φεβρουάριος 2004;47(1):60–7.
133. Pearson GS. What Are Preprints? *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 14 Σεπτέμβριος 2018;24(5):412–3.
134. da Silva JAT. The preprint debate: What are the issues? *Med J Armed Forces India*. Απρίλιος 2018;74(2):162–4.
135. Committee on Publication Ethics [COPE]. COPE Discussion Document: Preprints. 2018 Μαρτίου.
136. Pickler RH. Publishing Preprints. *Nurs Res*. Σεπτέμβριος 2019;68(5):337–8.
137. Maslove DM. Medical Preprints—A Debate Worth Having. *JAMA*. 6 Φεβρουάριος 2018;319(5):443.
138. Abdill RJ, Blekhman R. Tracking the popularity and outcomes of all bioRxiv preprints. *Elife*. 24 Απρίλιος 2019;8.
139. Sever R, Eisen M, Inglis J. Plan U: Universal access to scientific and medical research via funder preprint mandates. *PLoS Biol*. Ιούνιος 2019;17(6):e3000273.
140. National Institutes of Health. Reporting preprints and other interim research products. 2017.
141. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 6 Ιανουάριος 2021;12(1):55–61.
142. Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. Σεπτέμβριος 1999;70(3 Suppl):594S-600S.
143. Hulander E, Bärebring L, Turesson Wadell A, Gjertsson I, Calder PC, Winkvist A, κ.ά. Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial. *J Nutr*. 3 Δεκέμβριος 2021;151(12):3856–64.

144. Hansen GVO, Nielsen L, Kluger E, Thysen M, Emmertsen H, Stengaard-Pedersen K, κ.ά. Nutritional Status of Danish Rheumatoid Arthritis Patients and Effects of a Diet Adjusted in Energy Intake, Fish-meal, and Antioxidants. *Scand J Rheumatol*. 12 Ιανουάριος 1996;25(5):325–33.
145. Podas T, Nightingale JMD, Oldham R, Roy S, Sheehan NJ, Mayberry JF. Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgrad Med J*. Φεβρουάριος 2007;83(976):128–31.
146. Sundqvist T, Lindström F, Magnusson KE, Sköldstam L, Stjernström I, Tagesson C. Influence of Fasting on Intestinal Permeability and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 12 Ιανουάριος 1982;11(1):33–8.
147. Magaro M, Altomonte L, Zoli A, Mirone L, De Sole P, Di Mario G, κ.ά. Influence of diet with different lipid composition on neutrophil chemiluminescence and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Οκτώβριος 1988;47(10):793–6.
148. Lindqvist HM, Gjerdtsson I, Eneljung T, Winkvist A. Influence of Blue Mussel (*Mytilus edulis*) Intake on Disease Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: The MIRA Randomized Cross-Over Dietary Intervention. *Nutrients*. 13 Απρίλιος 2018;10(4).
149. Hulander E, Lindqvist HM, Wadell AT, Gjerdtsson I, Winkvist A, Bärebring L. 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*. 2 Μάρτιος 2022;14(5).
150. Guagnano MT, D'Angelo C, Caniglia D, Di Giovanni P, Celletti E, Sabatini E, κ.ά. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients*. 9 Οκτώβριος 2021;13(10).
151. Elkan AC, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegård J. 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*. 2008;10(2):R34.

152. Wallentin L, Sköldstam L. Lipoproteins and cholesterol esterification rate in plasma during a 10-day modified fast in man. *Am J Clin Nutr.* Σεπτέμβριος 1980;33(9):1925–31.
153. Lindqvist HM, Gjertsson I, Andersson S, Calder PC, Bärebring L. 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.* Νοέμβριος 2019;150:7–15.
154. Nenonen MT, Helve TA, Rauma AL, Hänninen OO. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* Μάρτιος 1998;37(3):274–81.
155. KAVANAGH R, WORKMAN E, NASH P, SMITH M, HAZLEMAN BL, HUNTER JO. THE EFFECTS OF ELEMENTAL DIET AND SUBSEQUENT FOOD REINTRODUCTION ON RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology.* 1995;34(3):270–3.
156. Holst-Jensen MPJMSE. Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Peptide Diet: A randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 12 Ιανουάριος 1998;27(5):329–36.
157. Haugen MA, Kjeldsen-Kragh J, Skakkebaek N, Landaas S, Sjaastad O, Movinkel P, κ.ά. The influence of fast and vegetarian diet on parameters of nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* Μάρτιος 1993;12(1):62–9.
158. Hänninen O. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology.* 30 Νοέμβριος 2000;155(1–3):45–53.
159. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J.* 30 Δεκέμβριος 2003;2(1):5.
160. Ghaseminasab-Parizi M, Nazarinia MA, Akhlaghi M. The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid arthritis, a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 27 Απρίλιος 2022;61(3):1377–89.

161. Agren JJ, Tvrzicka E, Nenonen MT, Helve T, Hänninen O. Divergent changes in serum sterols during a strict uncooked vegan diet in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr.* Φεβρουάριος 2001;85(2):137–9.
162. Kjeldsen-Kragh J, Rashid T, Dybwad A, Sioud M, Haugen M, Førre O, κ.ά. 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.* Μάρτιος 1995;54(3):221–4.
163. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink CF, Laerum E, Haugen M, Eek M, Førre O, κ.ά. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet.* Οκτώβριος 1991;338(8772):899–902.
164. Haugen MA, Kjeldsen-Kragh J, Bjerve KS, Høstmark AT, Førre O. Changes in plasma phospholipid fatty acids and their relationship to disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with a vegetarian diet. *Br J Nutr.* Οκτώβριος 1994;72(4):555–66.
165. Kjeldsen-Kragh J, Mellbye OJ, Haugen M, Mollnes TE, Hammer HB, Sioud M, κ.ά. Changes in Laboratory Variables in Rheumatoid Arthritis Patients During a Trial of Fasting and One-year Vegetarian Diet. *Scand J Rheumatol.* 12 Ιανουάριος 1995;24(2):85–93.
166. Pineda-Juárez JA, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, García-Morales JM, Ogata-Medel M, Llorente L, κ.ά. 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.* 3 Απρίλιος 2022;38(4):504–12.
167. Vadell AK, Bärebring L, Hulander E, Gjerdtsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)—a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr.* Ιούνιος 2020;111(6):1203–13.
168. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Μάρτιος 2003;62(3):208–14.

169. Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, κ.ά. 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)*. Οκτώβριος 2001;40(10):1175–9.
170. Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hänninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol*. Ιανουάριος 1997;36(1):64–8.
171. Turesson Wadell A, Bärebring L, Hulander E, Gjerdtsson I, Hagberg L, Lindqvist HM, κ.ά. Effects on health-related quality of life in the randomized, controlled crossover trial ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis). *PLoS One*. 14 Οκτώβριος 2021;16(10):e0258716.
172. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA, κ.ά. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. Οκτώβριος 2020;26(7S):S116–22.
173. Sadeghi A, Tabatabaiee M, Mousavi MA, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N. 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;2022:6004916.
174. Piercarlo Sarzi-Puttini DC. Diet therapy for rheumatoid arthritis: A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand J Rheumatol*. 12 Ιανουάριος 2000;29(5):302–7.
175. Panush RS, Carter RL, Katz P, Kowsari B, Longley S, Finnie S. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Απρίλιος 1983;26(4):462–71.
176. Hulander E, Bärebring L, Turesson Wadell A, Gjerdtsson I, Calder PC, Winkvist A, κ.ά. Diet intervention improves cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: results from the randomized controlled cross-over trial ADIRA. *Nutr J*. 23 Δεκέμβριος 2021;20(1):9.
177. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, κ.ά. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.
Arthritis Rheum. Σεπτέμβριος 2010;62(9):2569–81.