



Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης

Σ.Τ.Ε.Γ.&Τ.Ε.Δ.

Τμήμα Διατροφής & Διατολογίας

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Εκτίμηση θρέψης ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και  
συμμόρφωση τους με τη Μεσογειακή Διατροφή**

**Estimation of nutritional status of patients with rheumatoid arthritis and their compliance with  
the Mediterranean Diet**



**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΠΑΤΣΑΡΑΚΗ ΑΘΗΝΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΜΑΡΚΑΚΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Περιεχόμενα.....	i
Ευχαριστίες.....	iii
Abstract.....	iv
Περίληψη.....	v
Εισαγωγή.....	vii
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	1
1.2 Ορισμός και χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου.....	2
1.3 Αιτιολογία – Παθοφυσιολογία.....	3
1.4 Επιπολασμός.....	5
1.5 Επιπλοκές.....	7
1.6 Φαρμακευτική αγωγή.....	10
1.7 Φυσική δραστηριότητα.....	12
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ρευματοειδής αρθρίτιδα και Διατροφή.....</b>	<b>15</b>
2.1 Διατροφική κατάσταση ασθενών.....	15
2.2 Πρόληψη εμφάνισης RA.....	18
2.3 Ο ρόλος της διατροφής στις επιπλοκές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής.....	19
2.4 Διατροφικοί παράγοντες και θεραπεία.....	20
2.4.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA).....	21
2.4.2 Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA).....	23
2.4.3 Αντιοξειδωτικά.....	23
2.4.4 Τρόφιμα που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου.....	25
2.5 Ειδικές δίαιτες.....	26
2.6 Μεσογειακή Διατροφή.....	28
2.6.1 Πυραμίδα παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής.....	30
2.7 Μεσογειακή Διατροφής και Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	33
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....</b>	<b>38</b>
3.1 εκτίμηση θρεπτικής κατάστασης και της γενικότερης υγείας ασθενών με RA.....	38

3.2 Εργαλεία – Ερωτηματολόγια εκτίμησης της ΡΑ.....	42
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Σκοπός μελέτης.....</b>	<b>47</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεθοδολογία.....</b>	<b>48</b>
5.1 Μεθοδολογία - Περιγραφή μελέτης.....	48
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Ανάλυση αποτελεσμάτων.....</b>	<b>50</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Συμπεράσματα.....</b>	<b>62</b>
7.1 Συμπεράσματα.....	62
7.2 Συζήτηση.....	63
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>68</b>

## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την παρούσα πτυχιακή εργασία θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους εκείνους που με την βοήθειά τους αλλά και με την ηθική και ψυχολογική τους υποστήριξη κατάφερα να φέρω εις πέρας αυτή την έρευνα.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Μαρκάκη Αναστασία, που ήταν δίπλα μου σε όλη την προσπάθεια μου και με τις συμβουλές και την πολύτιμη καθοδήγησή της, κατάφερα να ολοκληρώσω την πτυχιακή μου εργασία.

Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην κυρία Τζαγκάρη Αμαλία, διαιτολόγο του Γ.Ν.Α ΚΑΤ Αθηνών, που με φιλοξένησε στο διαιτολογικό γραφείο του νοσοκομείου και με τη βοήθεια της και των συνεργατών της ήρθα σε επαφή με τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα ερευνητική εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους στενούς μου φίλους που ήταν δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια της υλοποίησης της εργασίας αυτής.

## Abstract

**Introduction:** This work relates to rheumatoid arthritis (RA), and in particular, to the nutrition assessment of patients suffering from it, and examines the hypothesis that patients' compliance with the Mediterranean diet helps them to have a better quality of life. From the bibliographic review it appeared that in relation to the various diet models recommended to improve or prevent the symptoms of RA, Mediterranean diet is more beneficial mainly due to the anti-inflammatory properties it offers.

**Objective:** The purpose of this study is to evaluate the nutrition of patients with rheumatoid arthritis and to assess the effect of the traditional Mediterranean diet on the disease activity.

**Methodology:** This study included 48 men and women aged 32 to 84 with an average age of 60.5 years. All the patients who participated in our research had diagnosed rheumatoid arthritis and were found in the outpatient clinics of the GNA KAT Hospital of Athens, to be examined by the rheumatologists of the hospital. In the research part of the work, anthropometric data (weight, height, BMI), nutritional intake (Medscore, FFQ), nutritional status (PG-SGA) and disease activity with the Das28 questionnaire, were evaluated. Finally, some biochemical markers appear to be affected by the disease (CRP, TKE, ALB, HB) as well as sensitive and swollen joints.

**Results:** The mean age of the subjects is 60.5 years, while 83.3% of the sample was female, the average height of the participants was 162.01 cm, the average weight was 71.67 kg and the average BMI was 27.08 kg / m<sup>2</sup>. Nearly all of them (N = 44, 91.7%) appeared to be medium compliance to the Med-score moderate diet and according to PG-SGA, the majority of the sample (N = 32, 66.7%) did not need some intervention regarding nutrition. 97.9% of the subjects are in the Low Risk category with respect to the Must index, whereas in most participants rheumatoid arthritis was medium (25%) or highly active (41.7%), according to DAS28. 93.8% of patients show no severe anemia (normal HB). Approximately half (53.2%) had a normal CRP value, whereas only 39.6% had a normal TKE value.

It was found that people with medium or severely active disease had statistically significantly higher MED-score than those with a depressed / mildly active disease (28 vs.

30.25,  $p = 0.043$ ). In addition, controls were performed to determine whether the participants' nutritional factors (food consumption based on FFQ, BMI, PG-SGA) varied according to the disease activity while tested and if depending on the consumption of FFQ the severity of the disease is affected. Patients were also divided according to the PG-SGA questionnaire if they were mild active / suppressed and moderate / severely active, and both groups were compared to the FFQ food groups. It was also examined whether the number of sensitive and swollen joints was related to PG-SGA. No statistically significant results resulted from these controls.

Finally, on compliance with the Mediterranean diet based on FFQ, although the sample seems to follow to some extent the logic of the Mediterranean diet, where starchy foods, fruits, vegetables, olive oil and dairy products are recommended at a higher frequency in relation to meat, legumes, seafood, sweets etc. consumption of red meat, alcohol and sweets seems to be a bit higher than the standards of the Mediterranean diet but the food that is recommended daily seems not consuming century according to amounts based on the Mediterranean food pyramid. Although most participants showed medium compliance in the Mediterranean diet, when assessing the MED-score, it was noted that people with severely active disease had higher compliance with the Mediterranean diet than with more mild symptoms.

**Conclusions:** further investigation is needed to see if the Mediterranean diet eventually has a positive effect on rheumatoid arthritis.

**Key words:** Mediterranean diet, rheumatoid arthritis, nutrition, joints, anti-inflammatory factors, inflammation

## Περίληψη

Εισαγωγή: Η εργασία αυτή αναφέρεται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και συγκεκριμένα στην εκτίμηση θρέψης των ασθενών που πάσχουν από αυτήν, και εξετάζει την υπόθεση ότι η συμμόρφωσή των ασθενών με τη μεσογειακή διατροφή τους βοηθάει να έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση φάνηκε ότι σε σχέση με τα διάφορα μοντέλα διατροφής που συστήνονται για τη βελτίωση ή πρόληψη των συμπτωμάτων της ΡΑ, η μεσογειακή διατροφή είναι περισσότερο ευεργετική κυρίως λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων που προσφέρει.

**Σκοπός μελέτης:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της θρέψης των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και η εκτίμηση της επίδρασης της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής στην ενεργότητα της νόσου.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 48 άτομα, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 32 έως 84 ετών με μέσο όρο ηλικίας ήταν τα 60.5 έτη. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα μας είχαν διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βρέθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Κ.Α.Τ για να εξεταστούν από τους ρευματολόγους του νοσοκομείου. Στο ερευνητικό μέρος της εργασίας έγινε αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών δεδομένων (βάρος, ύψος, ΔΜΣ), διατροφικής πρόσληψης (Medscore, FFQ), διατροφικής κατάστασης (PG-SGA) και της ενεργότητας της νόσου με το ερωτηματολόγιο Das28. Τέλος, πραγματοποιήθηκε καταγραφή κάποιων βιοχημικών δεικτών που φαίνεται να επηρεάζονται από την ασθένεια (CRP, ΤΚΕ, ALB, HB) καθώς και των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων.

**Αποτελέσματα:** Το μέσο όρο ηλικίας των εξεταζόμενων είναι τα 60.5 έτη, ενώ το 83.3% του δείγματός ήταν γυναίκες, το μέσο ύψος των συμμετεχόντων βρέθηκε 162.01 cm, το μέσο βάρος 71.67Kg και αντίστοιχα ο μέσος ΔΜΣ ήταν 27.08 kg/m<sup>2</sup>. Οι εξεταζόμενοι σχεδόν στο σύνολό τους (N=44, 91.7%) φάνηκε να έχουν Μέτρια συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή βάσει του Med-score και σύμφωνα με τον δείκτη PG-SGA, η πλειοψηφία του δείγματος (N=32, 66.7%) δεν χρειάζεται κάποια παρέμβαση αναφορικά με τη διατροφή. Το 97.9% των εξεταζόμενων βρίσκονται στην κατηγορία «Χαμηλού κινδύνου» αναφορικά με τον δείκτη Must ενώ, στους περισσότερους συμμετέχοντες η ρευματοειδής αρθρίτιδα ήταν μέτρια (25%) ή έντονα ενεργή (41.7%), σύμφωνα με τον δείκτη DAS28. Το 93.8% των ασθενών δεν παρουσιάζουν κάποια σοβαρή αναιμία (φυσιολογική HB). Οι μισοί περίπου (53.2%) είχαν φυσιολογική τιμή CRP, ενώ μόλις το 39.6% είχε φυσιολογική τιμή ΤΚΕ.

Βρέθηκε ότι τα άτομα με μέτρια ή έντονα ενεργή νόσο είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή MED-score από τα άτομα με νόσο σε καταστολή/ήπια ενεργή (28 vs 30.25, p=0.043). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι ώστε να διαπιστωθεί αν οι παράγοντες που αφορούν στη θρεπτική κατάσταση των συμμετεχόντων (κατανάλωση τροφίμων βάσει το FFQ, BMI, PG-SGA) διαφοροποιούνται ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου ενώ εξετάστηκε και, αν ανάλογα με την κατανάλωση των τροφών του FFQ επηρεάζεται η σοβαρότητα της νόσου. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ανάλογα αν ανήκαν σε

‘ήπια ενεργή/σε καταστολή’ και σε ‘μέτρια/έντονα ενεργή’ νόσο, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PG-SGA, και οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν με τις ομάδες τροφίμων του FFQ. Επίσης εξετάστηκε αν το πλήθος ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων σχετιζόνταν με το PG-SGA. Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα δεν προέκυψε από τους ελέγχους αυτούς.

Τέλος, σχετικά με την συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή βάσει του FFQ, αν και το δείγμα φαίνεται να ακολουθεί ως ένα βαθμό τη λογική της μεσογειακής διατροφής, όπου οι αμυλούχες τροφές, τα φρούτα, τα λαχανικά το ελαιόλαδο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα συστήνονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το κρέας, τα όσπρια τα θαλασσινά, τα γλυκά κτλ., η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αλκοόλ και γλυκών φαίνεται να είναι λίγο μεγαλύτερη από τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής αλλά και τα τρόφιμα που συστήνονται καθημερινά φαίνεται να μην καταναλώνονται σύμφωνα με τις ποσότητες βάσει της μεσογειακής διατροφικής πυραμίδας. Παρόλο που οι περισσότεροι συμμετέχοντες παρουσίαζαν μέτρια συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, όταν αξιολογήθηκε ο συνεχής δείκτης του MED-score, καταγράφηκε ότι τα άτομα με έντονα ενεργή νόσο είχαν υψηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, σε σύγκριση με άτομα με πιο ήπια συμπτώματα.

**Συμπεράσματα:** απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να διαπιστωθεί αν τελικά η μεσογειακή διατροφή έχει θετική επίδραση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

**Λέξεις κλειδιά:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, μεσογειακή διατροφή, αρθρώσεις, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, φλεγμονή

## Εισαγωγή

Οι ρευματικές παθήσεις στην Ελλάδα φαίνεται να λαμβάνουν μορφή επιδημίας καθώς υπολογίζεται ότι 2.500.000 Έλληνες πάσχουν από κάποιο ρευματικό νόσημα. Στις ρευματικές παθήσεις ανήκουν εκτός των άλλων και οι αυτοάνοσες παθήσεις, ή αλλιώς αναφέρονται ως νοσήματα του κολλαγόνου ή του συνδετικού ιστού. Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να προστατεύει τον οργανισμό από τους ξένους εισβολείς π.χ. μικρόβια ενώ παράλληλα να αναγνωρίζει τα δικά του στοιχεία, να τα ανέχεται και να μην στρέφεται εναντίον τους. Στις αυτοάνοσες παθήσεις, για άγνωστο λόγο, ο οργανισμός χάνει την ικανότητα αναγνώρισης του «δικού» του στοιχείου και στρέφει τους μηχανισμούς άμυνας λανθασμένα ενάντια των δικών του δομών. Ως



συνέπεια έχουμε την καταστροφή του οργάνου-στόχου. Οι αυτοάνοσες παθήσεις είναι πολυσυστηματικά νοσήματα, δηλαδή δεν περιορίζονται μόνο στο μυοσκελετικό σύστημα αλλά προσβάλλουν και άλλα όργανα όπως νεφρά, μάτια, δέρμα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν: η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Ψωριασική Αρθρίτιδα, το Συστηματικό Σκληρόδερμα, οι Αγγείτιδες, η Λεύκη, η Σκλήρυνση κατά πλάκας. (Παπαζήση, 2014)

Έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός της [ρευματοειδούς](#) αρθρίτιδας (ΡΑ) στην Ελλάδα στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού των ενηλίκων, ανέρχεται στο επίπεδο του 27%. Με άλλα λόγια 1 στους 4 Έλληνες ενήλικες παρουσιάζει κάποια ρευματική πάθηση. (Ανδριανάκος et al, 2003) Τα αίτια της ΡΑ μέχρι και σήμερα παραμένουν άγνωστα και η διάγνωση στηρίζεται στη λήψη ιστορικού και στα διαγνωστικά κριτήρια της λειτουργικής ταξινόμησης. Η θεραπεία περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, φυσικοθεραπεία και άσκηση. (Escott-Stumb, 2012) Δεδομένης της έντονης φλεγμονώδους φύσης της ΡΑ, οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για συνοσηρότητα, όπως στεφανιαία νόσο και οστεοπόρωση. Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι οι διαιτητικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την αιτιολογία της νόσου των φλεγμονωδών αρθρώσεων και επίσης να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της ΡΑ. Επιπλέον, ένα διαιτητικό πρότυπο πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά με ευνοϊκές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και φτωχό σε προ-φλεγμονώδη θρεπτικά συστατικά μπορεί να προστατεύσει από αυτοάνοσες ή άλλες χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή όπως είναι η ΡΑ. (Oliviero et al, 2009)

Καθώς η μεσογειακή διατροφή αντικατοπτρίζει ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηρίζεται σε μεγάλο βαθμό από μια αντιφλεγμονώδη διατροφή, έχει συνδεθεί με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας όλων των αιτιών και ως εκ τούτου υπάρχει μια τάση για μια εύλογη κλινική βελτίωση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων της ΡΑ. (Vitetta et al, 2012)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

### 1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αναφέρεται για πρώτη φορά σε ένα κείμενο με ημερομηνία 123 μ.Χ όπου περιγράφονται συμπτώματα παρόμοια με αυτά που αναγνωρίζονται σήμερα ως ρευματοειδής αρθρίτιδα. Εικόνες συμβατές με ΡΑ εμφανίζονται σε άτομα που απεικονίζονται σε τοιχογραφίες του 16ου αιώνα. Ωστόσο, αναγνωρίζεται γενικά στην τέχνη ότι η ζωγραφική των χεριών στον 16ο και 17ο αιώνα ακολουθούσε ορισμένες στυλιζαρισμένες συμβάσεις που οι περισσότερες φαίνονται ξεκάθαρα στο κίνημα Μανιερισμού. (Short, 1974) Η πρώτη περιγραφή της ΡΑ αναγνωρίζεται από τη σύγχρονη ιατρική που βρίσκεται στη διατριβή του Augustin Jacob Landre-Beauvais από το έτος 1800 στη Γαλλία, ο οποίος εργαζόταν στο φημισμένο νοσοκομείο Salpetriere στο Παρίσι. Ο Landre-Beauvais παρατήρησε για πρώτη φορά τα συμπτώματα και τα σημάδια της ασθένειάς που σήμερα γνωρίζουμε ως ΡΑ. Εξέτασε πολλούς ασθενείς με πόνους στις αρθρώσεις και υπέθεσε ότι αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από μία κατάσταση που δεν έχει χαρακτηριστεί ξανά, την οποία ονόμασε 'Primary Asthénique Goutte'. Η επόμενη σημαντική συμβολή στη μελέτη της ΡΑ ήταν του Alfred Garrod, ενός Άγγλου ιατρού από τα μέσα έως τα τέλη του 19ου αιώνα. Ο Alfred Garrod ήταν ο πρώτος που διέκρινε την ουρική αρθρίτιδα από άλλες αρθριτικές καταστάσεις. Βρήκε μια περίσσεια του ουρικού οξέος στο αίμα των ασθενών που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα, αλλά όχι στο αίμα των ασθενών με άλλες μορφές αρθρίτιδας. Το 1859, ο Alfred Garrod έγραψε τη διατριβή του για τη Φύση της ουρικής αρθρίτιδας και της ρευματικής ουρικής αρθρίτιδας, όπου περιγράφει αυτές τις παρατηρήσεις. Το έργο αυτό διαφοροποιεί την αρθρίτιδα από ουρική αρθρίτιδα και κατηγοριοποιείται η ΡΑ ως μια ξεχωριστή κατάσταση, την οποία αναφέρει ως «ρευματική ουρική αρθρίτιδα». Οι ανακαλύψεις του Alfred Garrod έθεσαν τις βάσεις για την έρευνα σχετικά με την αιτιολογία της ΡΑ (Ρευματική ουρική αρθρίτιδα). Έπειτα, ο Archibald Garrod, ο τέταρτος γιος του Alfred Garrod, διεξήγαγε επίσης έρευνα για τη ΡΑ. Το 1890 συνέγραψε την εκτεταμένη διατριβή του για τον ρευματισμό και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτό το βιβλίο ο ίδιος επινόησε τον όρο "Ρευματοειδής Αρθρίτιδα» για να παραπέμψει στην ασθένεια που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από τον Landre-Beauvais. Στα ενενήντα χρόνια που είχαν περάσει από την ανακάλυψή της, πάνω από μια ντουζίνα όροι είχαν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν την ίδια ασθένεια. Ο Archibald Garrod επέλεξε τον όρο "ρευματοειδής αρθρίτιδα", επειδή περιγραφεί ακριβέστερα δράση της ασθένειας στο ανθρώπινο σώμα. (Entezami et al, 2011)

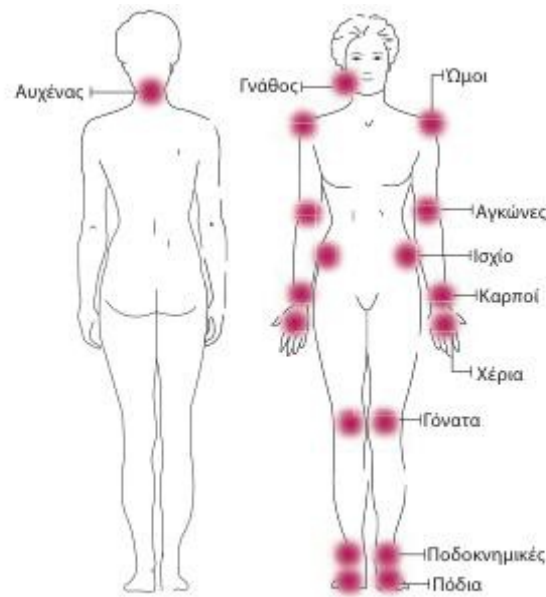
## 1.2 Ορισμός και χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου

Η RA είναι μια χρόνια αυτοάνοση συστηματική νόσος με ασαφή αιτιολογία. Αν και η ακριβής αιτία της νόσου παραμένει άγνωστη, πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν μια γενετική βάση για την ανάπτυξη της ασθένειας. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και η μόλυνση φαίνεται επίσης να επηρεάζουν την ανάπτυξη, το ρυθμό εξέλιξης και τη σοβαρότητα της. (Choy, 2012) Αυτό το αυτοάνοσο νόσημα που προκαλεί χρόνια φλεγμονή των περιφερικών αρθρώσεων, των ιστών γύρω από τις αρθρώσεις όπως και άλλων οργάνων του σώματος, είναι μια εξουθενωτική ασθένεια και συχνά οδηγεί σε αναπηρία, με συντριπτικά προσωπικά, κοινωνικά και οικονομικά αποτελέσματα. (Lee et al, 2016)

Η ασθένεια προκαλεί πόνο και πρήξιμο, που είναι τα χαρακτηριστικά μιας φλεγμονής, η οποία σταδιακά πιθανόν να οδηγήσει στην καταστροφή της άρθρωσης, προκαλώντας λειτουργικά και αισθητικά προβλήματα. Ο οργανισμός επιτίθεται με το ανοσολογικό του σύστημα εναντίον των αρθρώσεων του για άγνωστο λόγο. Σταδιακά ο αρθρικός υμένας, ο χόνδρος, τα οστά και οι σύνδεσμοι που αποτελούν την άρθρωση φθείρονται προκαλώντας παραμόρφωση της άρθρωσης, με κίνδυνο την εγκατάσταση μόνιμης αναπηρίας. (Escott-Stumb, 2012)

Η φλεγμονή και η επακόλουθη καταστροφή των αρθρώσεων είναι το σήμα κατατεθέν της RA, ο λόγος που το ανοσοποιητικό σύστημα καταλήγει να επιτεθεί και να καταστρέψει τις αρθρώσεις παραμένει άγνωστος, αλλά έχει γίνει αλματώδης πρόοδος στην κατανόηση του τρόπου. Η φλεγμονή του αρθρικού ιστού περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μακροφάγων, των T και B λεμφοκυττάρων, των ινοβλαστών και άλλων κυττάρων του αρθρικού υμένα, επίσης φλεγμονή στα ιστιοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα του πλάσματος. Τα ουδετερόφιλα είναι φτωχά σε αρθρικό ιστό αλλά άφθονα σε αρθρικό υγρό. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου συμβαίνουν τόσο με την άμεση επαφή κυττάρου-κυττάρου, καθώς και μέσω των επιπτώσεων της έκκρισης μεσολαβητών. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα), η ιντελευκίνη-1(IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ενορρηστρώνουν την αρθρική φλεγμονή και τονώνουν την αποικοδόμηση του χόνδρου. Αυτό συμβαίνει μέσω του σχηματισμού ενός διακριτού ιστού που ονομάζεται αρθρικό πάννου που εισβάλλει στο χόνδρο με τη βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων. Παράλληλα οστεοκλάστες, οι οποίοι

μπορούν να σχηματίσουν εντός του πάννου μέσω σύντηξης μονοκυτταρικών προδρόμων, εισβάλλουν στο οστό και προκαλούνται περιαρθρικές διαβρώσεις. (Kahlenberg et al, 2011)



Αρθρώσεις που μπορεί να προσβάλλει η ρευματοειδής αρθρίτιδα

### 1.3 Αιτιολογία-Παθοφυσιολογία

Η διάγνωση της RA στηρίζεται στη λήψη αυστηρά λεπτομερούς ιστορικού, στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, στην προσεκτική κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα. Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα είναι: αναιμία, χαμηλά επίπεδα σιδήρου και χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού, αύξηση της φερριτίνης, του αριθμού των αιμοπεταλίων, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) ή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), των σφαιρινών, της αλκαλικής φωσφατάσης, και ο θετικός τίτλος ρευματοειδών παραγόντων (περισσότερο προγνωστικός θεωρείται ο τίτλος της ανοσοσφαιρίνης (IgM)). Οι ακτινογραφίες των προσβεβλημένων αρθρώσεων δείχνουν στοιχεία για την καταστροφή των αρθρώσεων και την πορεία της νόσου. Για την ανεύρεση ειδικών αλλοιώσεων χρησιμοποιούνται η μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα. (Majithia et al, 2007)

Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ελέγχεται η ηπατική και νεφρική λειτουργία, αλλά και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω υπατοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας μερικών αντιρρευματικών φαρμάκων. (Aletaha et al, 2010)

Η φλεγμονώδης διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει κυτταροκίνες, φαίνεται να παίζει κάποιον ρόλο. Η RA έχει αρθρικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή

που ξεκινά στην αρθρική μεμβράνη και εξελίσσεται σε επακόλουθη βλάβη στον χόνδρο της άρθρωσης. Αν και κάθε άρθρωση μπορεί να επηρεαστεί από τη RA, η συμμετοχή των μικρών αρθρώσεων των άκρων – τυπικά οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις χεριών και ποδιών – είναι οι πιο συχνές. Ο πόνος, η δυσκαμψία και το πρήξιμο είναι συχνές ενοχλήσεις. Η διόγκωση/πρήξιμο οφείλεται στη συσσώρευση του αρθρικού υγρού στην επιφάνεια της μεμβράνης των αρθρώσεων και στη φλεγμονή των γύρω ιστών. Η εμφάνιση του ρευματοειδούς παράγοντα, μια ανώμαλα κυκλοφορούσα πρωτεΐνη (αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης), μπορεί να προηγείται των συμπτωμάτων της RA. Εκτός από τα κοινά συμπτώματα, πολλοί ασθενείς βιώνουν έξω-αρθρικές ή συστηματικές εκδηλώσεις, ή και τα δύο. Οι έξω-αρθρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα, περικαρδίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, εξίδρωση θώρακα, εξασθένηση μυών, σπληνομεγαλία, ραγοειδίτιδα και ρευματοειδή πνεύμονα (ίνωση, όζοι). Οι συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την παραγωγή πρωτεΐνης οξείας φάσης, αναιμία, καρδιαγγειακή νόσο, οστεοπόρωση, κόπωση και κατάθλιψη. (Choy et al, 2012)

Η παθοφυσιολογία της RA είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει τα T και B λεμφοκύτταρα καθώς και τη σύνθετη αλληλεπίδραση πολλών προ-φλεγμονοδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α και IL-6. Αυτές οι κυτταροκίνες είναι αγγελιοφόροι που ενεργοποιούν και διαφοροποιούν τα κύτταρα τελεστές που προκαλούν τοπικά και συστηματικά συμπτώματα που συνδέονται με την ασθένεια αυτή. Οι πολυάριθμοι ανοσομεσολαβητές που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της RA, δείχνουν ότι πολλές θεραπείες με βάση την κυτταροκίνη μπορεί να παρέχουν ευνοϊκή κλινική έκβαση. (Choy et al, 2012)

Τα κριτήρια ταξινόμησης της RA, όπως ορίστηκαν από την Αμερικάνικη Ρευματολογική Εταιρία (Aletaha et al, 2010), είναι τα εξής:

1.	<b>Πρωινή δυσκαμψία</b>	Πρωινή δυσκαμψία στις αρθρώσεις και περιαρθρικά που διαρκεί τουλάχιστον μια ώρα πριν από τη μέγιστη βελτίωση
2.	<b>Αρθρίτιδα σε 3 ή περισσότερες ομάδες αρθρώσεων</b>	Οίδημα μαλακών μορίων ή ύδραρθρος (όχι μόνο οστική υπερπλασία) τουλάχιστον σε 3 ομάδες αρθρώσεων ταυτόχρονα διαπιστωμένες από γιατρό. Οι 14 πιθανές ομάδες αρθρώσεων δεξιά ή αριστερά είναι: μεσοφαλαγγικές (ΜΦ) ,

		μετακαρπιοφαλαγγικές (ΜΚΦ) , πηχεοκαρπικές, κατ' αγκώνα, κατά γόνυ, ποδοκνημικές, και μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ)
3.	<b>Αρθρίτιδα των άκρων χεριών</b>	Διόγκωση τουλάχιστον 1 ομάδας αρθρώσεων (όπως πιο πάνω), καρπού, ΜΚΦ ή ΜΦ
4.	<b>Συμμετρική αρθρίτιδα</b>	Ταυτόχρονη και αμφοτερόπλευρη προσβολή των ιδίων ομάδων όπως κατατάχτηκαν οι αρθρώσεις σε αυτές. αμφοτερόπλευρη προσβολή των ΜΦ, ΜΚΦ ή ΜΤΦ είναι αποδεκτή, χωρίς απόλυτη συμμετρία
5.	<b>Ρευματοειδή οζίδια</b>	Υποδόρια οζίδια πάνω από οστικές προεξοχές ή στις εκτατικές επιφάνειες ή περιαρθρικά διαπιστωμένες
6.	<b>Ρευματοειδής παράγοντας ορού</b>	Διαπίστωση παθολογικών ποσοτήτων ρευματοειδούς παράγοντα, με οποιαδήποτε μέθοδο για την οποία το αποτέλεσμα ήταν θετικό
7.	<b>Ακτινολογικές αλλοιώσεις</b>	Ακτινολογικά ευρήματα τυπικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε προσθοπίσθια ακτινογραφία καρπού και άκρων χεριών, που πρέπει να περιλαμβάνουν διαβρώσεις ή περιαρθρική οστεοπόρωση

(Arnett et al, 1987,2005) (Aletaha et al, 2010)

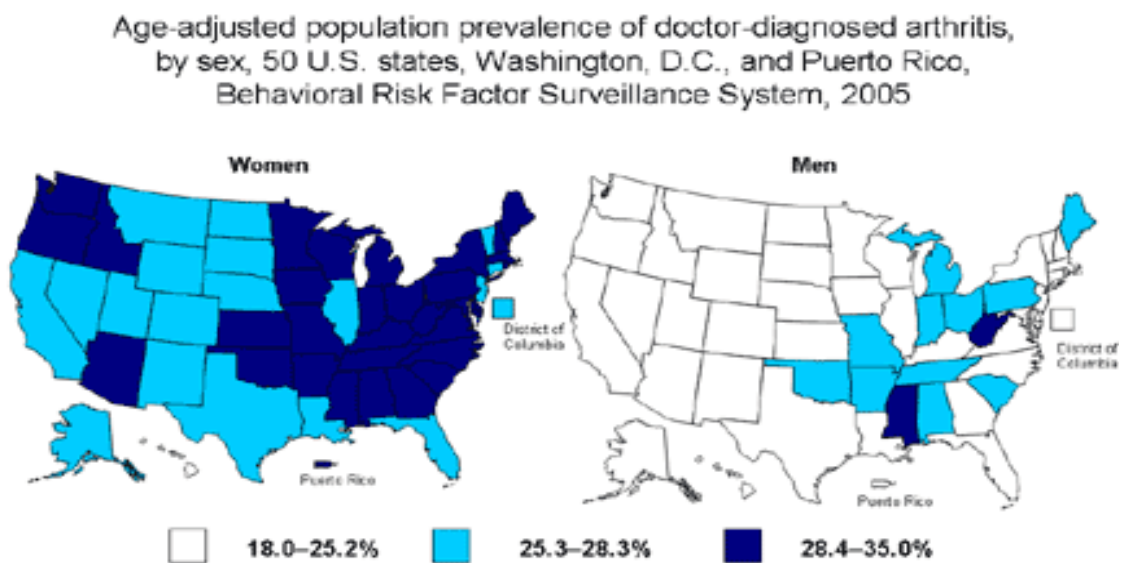
Για τη διάγνωση της νόσου πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα 7 κριτήρια. Τα κριτήρια 1-4 πρέπει να παραμένουν τουλάχιστον για 6 εβδομάδες. (Aletaha et al, 2010)

#### 1.4 Επιπολασμός

Η RA φαίνεται να επηρεάζει το 0,5-1% του πληθυσμού στις βιομηχανικές χώρες. (Curren et al, 2017) ενώ επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, με αναλογία 3/1 και συχνότερα εμφανίζεται σε ηλικίες από 40 έως 60 ετών, χωρίς αυτό να αποκλείει την εμφάνιση της νόσου και σε οποιαδήποτε άλλη ηλικία. (Lee et al, 2016) Γενικά, η συχνότητα, η βαρύτητα και η δραστικότητα της νόσου στις γυναίκες είναι μεγαλύτερη μετά την εμμηνόπαυση. Ο επιπολασμός αυξάνεται σε 10% μετά την ηλικία των 65 ετών,

ιδίως κατά την ηλικία των 80. Η διαφορά στη συχνότητα μεταξύ γυναικών και ανδρών μειώνεται στις ηλικίες αυτές. Στο 70% των περιπτώσεων η νόσος παρουσιάζει ύφεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έξαρση στο πρώτο δίμηνο μετά τον τοκετό, ιδίως στις γυναίκες που θηλάζουν. Η ατοκία αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για τη ΡΑ, ενώ αντίθετα οι πολύτοκες γυναίκες προστατεύονται από τη νόσο. Σοβαρή αναπηρία ή σημαντικά μειωμένη λειτουργικότητα μπορεί να είναι κάποια από τα συμπτώματα, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου, επηρεάζοντας μέχρι και το 10% των ασθενών. (Gibofsky, 2012) Η ΡΑ συνδυάζεται με αύξηση της θνησιμότητας λόγω επιπλοκών που προέρχονται από την ίδια την ασθένεια αλλά και από τη θεραπεία της, και επίσης από την καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία που εμφανίζεται με μια αναφερόμενη μείωση του προσδόκιμου ζωής μεταξύ 3 και 10 ετών. (Lee et al, 2016) Συνολικά, η ΡΑ είναι μια ασθένεια με συντριπτικά προσωπικά, κοινωνικά και οικονομικά αποτελέσματα για τους ασθενείς και την κοινότητα. (Lee et al, 2016)

Στα πλαίσια της πρώτης πανελλήνιας επιδημιολογικής έρευνας για τις ρευματικές παθήσεις, που πραγματοποιήθηκε στο γενικό πληθυσμό αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών της βόρειας, κεντρικής και νότιας Ελλάδος με τη συνεργασία πολλών ρευματολόγων, μελετήθηκε ο επιπολασμός της ΡΑ στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού των ενηλίκων και βρέθηκε ότι ανέρχεται στο επίπεδο του 27%, που σημαίνει ότι 1 στους 4 Έλληνες ενήλικες παρουσιάζει κάποια ρευματική πάθηση. Η συχνότητα των ρευματικών παθήσεων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας από 4% στην ηλικιακή ομάδα των 19-28 ετών σε 52% στην ομάδα των 69 ετών και πάνω. (Ανδριανάκος και συνεργάτες, 2003)



(CDC unpublished data)



## 1.5 Επιπλοκές

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η PA συνδέεται με αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η PA αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας έως και κατά 50% σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με PA. (Stavropoulos-Kalinoglou et al, 2011, Choy et al, 2014). Η υψηλή φλεγμονώδης επιβάρυνση που συνδέεται με τη PA σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να είναι ένας βασικός λόγος του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η φλεγμονώδης επιβάρυνση συνδέεται επίσης τόσο με ποιοτικές όσο και με ποσοτικές αλλαγές στις τιμές των λιποπρωτεϊνών και ειδικότερα της χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας. Μεγάλες αναδρομικές μελέτες ασθενών με PA έχουν δείξει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, προσαρμοσμένο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, να αυξάνεται έως και κατά 2 φορές σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. (Choy et al, 2014) Σε πρόσφατες μελέτες έχει βρεθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος της καρδιαγγειακής νόσου στη PA είναι συγκρίσιμος με εκείνον που παρατηρείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και ο διαβήτης τύπου 2, σίγουρα συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς με PA, αλλά δεν τον εξηγούν πλήρως. Αντίθετα, η υψηλή συστηματική φλεγμονώδης επιβάρυνση που συνδέεται με την PA φαίνεται να είναι μια βασική κινητήρια δύναμη της αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αυξημένη φλεγμονώδης κατάσταση στη PA συνδέεται με την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, με τη συστηματική φλεγμονή να επιδεινώνει τις δυσμενείς μεταβολές τόσο στους καθιερωμένους όσο και στους νέους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μοτίβο της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με PA φαίνεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό. Ακόμη, οι πάσχοντες είναι πιο πιθανό, όχι μόνο να έχουν σιωπηλή ισχαιμική καρδιοπάθεια και εμπειρία αιφνίδιου θανάτου, αλλά και να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια και να πεθάνουν λίγο αργότερα. (Choy et al, 2014)

Η οστεοπόρωση αναγνωρίζεται ως μια εξωαρθρική επιπλοκή στη PA ενώ φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης στους ασθενείς αυτούς. Η οστεοπόρωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με PA, είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση. Ορισμένες μελέτες έχουν υποδείξει τη σχέση μεταξύ



οστεοπόρωσης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF- $\alpha$ , IL-1 και IL-6, καθώς αυτές οι κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση των οστών. (Kim et al, 2010) Οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ της οστεοπόρωσης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (δείκτης ενεργού φλεγμονής) έχουν παρατηρηθεί, αν και δεν επιβεβαιώνονται πάντα, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες. (Kim et al, 2010) Άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση είναι η μεγαλύτερη ηλικία, το θηλυκό φύλο, η εμμηνόπαυση, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, η χρήση γλυκοκορτικοειδών, η προχωρημένη RA και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Το οστεοπορωτικό κάταγμα, ιδιαίτερα στους γοφούς, συνδέεται με τον κίνδυνο πτώσης. Επιπλέον, οι ασθενείς με RA έχουν χρόνιο πολυαρθρικό πόνο, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο πτώσεων. (Kim et al, 2010)

Όπως προαναφέρθηκε η RA χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνο, και πρήξιμο, και συνοδεύεται από απώλεια της κυτταρικής μάζας σώματος. Η χρόνια φλεγμονή της νόσου, ιδιαίτερα η ενεργοποίηση του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κάπα-βήτα (NF- $\kappa$ B), προκαλούν μεταβολικές αλλοιώσεις που οδηγούν στην αποδόμηση του άπαχου ιστού, ιδιαίτερα της μυϊκής μάζας. Σε συνδυασμό με τον ανενεργό τρόπο ζωής (χαμηλή φυσική δραστηριότητα), οδηγεί συχνά σε μειωμένη μυϊκή μάζα παρουσία αυξημένης συσσώρευσης σωματικού λίπους και σταθερού ή ελαφρώς αυξημένου σωματικού βάρους, μιας κατάστασης γνωστής ως ρευματοειδής καχεξία. (Stavropoulos-Kalinoglou et al, 2011) Αυτή η απώλεια της κυτταρικής μάζας, υπερτερεί στους σκελετικούς μύς, αλλά εμφανίζεται και στα σπλάγχνα και το ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, η ρευματοειδής καχεξία οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία και απώλεια της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου, και πιστεύεται ότι επιταχύνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών. Επί του παρόντος δεν υπάρχει καθιερωμένος μηχανισμός για τη ρευματοειδή καχεξία, αλλά συνοδεύεται από αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, επιταχύνεται ο καταβολισμός της πρωτεΐνης σε ολόκληρο το σώμα, και η περίσσεια παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών, του παράγοντα νέκρωσης όγκων- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) και της ιντερλευκίνης-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Ο TNF- $\alpha$  είναι ίσως ο κύριος μεσολαβητής της μυϊκής απώλειας στη RA, και είναι γνωστό ότι δρα συνεργικά με την IL-1 $\beta$  για την προώθηση της καχεξίας. Σε γενικές γραμμές, ο παράγοντα TNF- $\alpha$  και η IL-1 $\beta$  πιστεύεται ότι μεταβάλλουν την ισορροπία μεταξύ αποικοδόμησης των πρωτεϊνών και τη σύνθεση πρωτεϊνών στη RA για να προκαλέσει απώλεια μυϊκής μάζας. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν είναι γνωστός. (Walsmith and Roubenoff, 2002, Morsley et al, 2017)

Η χαμηλή συνήθης φυσική δραστηριότητα έχει επανειλημμένα παρατηρηθεί στους πάσχοντες από PA και συμβάλλει στη μυϊκή φθορά. Επιπλέον, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα προδιαθέτει σε αύξηση του σωματικού λίπους και πιστεύεται ότι οδηγεί στην απώλεια μυϊκής μάζας, στη μειωμένη σωματική λειτουργία, και συνεπώς στην αύξηση του σωματικού λίπους στη PA, η οποία οδηγεί σε ένα «καχεκτικό παχύσαρκο» άτομο. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία τυπική θεραπεία για τη ρευματοειδή καχεξία. Ωστόσο, η σωματική άσκηση πιστεύεται ότι είναι το πιο σημαντικό και κλινικά σχετικό αντίμετρο εναντίον της ρευματοειδούς καχεξίας. (Stavropoulos-Kalinoglou et al, 2011, Morsley et al, 2017)

Αρθρικές βιοψίες από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ιντερλευκίνη-8 (IL-8), παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), και αρθρικά κύτταρα που καλλιιεργήθηκαν ex vivo και παράγουν TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, και GM-CSF για παρατεταμένες χρονικές περιόδους χωρίς επιπλέον ερέθισμα. (Calder, 2006)

Η PA φαίνεται επίσης να επηρεάζει τους αεραγωγούς. Η παρουσία της νόσου των αεραγωγών σε PA εκτιμάται ότι πλήττει το 20-30% των ασθενών. Οι εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν cricoarytenoid αρθρίτιδα, πνευμονική ίνωση και νόσο των μικρών αεραγωγών, συνήθως θεωρείται ως αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε ιστοπαθολογική εξέταση, με αποφρακτικές ανωμαλίες στις δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας. Η ασθένεια των πνευμόνων είναι πιο συχνή σε ασθενείς με PA που είναι άνδρες, οροθετικοί, καπνίζοντες και έχουν μακροχρόνια ασθένεια. Ορισμένοι τύποι PA που σχετίζονται με ασθένεια των πνευμόνων είναι στεροειδοανταποκρινόμενες, αλλά μερικοί ασθενείς έχουν μια προοδευτική πορεία που οδηγεί σε τελικού σταδίου ίνωση και θάνατο. Εκτός από την πνευμονική νόσο, οι ασθενείς διατρέχουν επίσης κίνδυνο για πνευμονική τοξικότητα από φάρμακα που σχετίζονται με την PA, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, της λεφλουνομίδης και των αντι-TNF φαρμάκων. (Kahlenberg et al, 2011)

Τέλος, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου ή άλλων παραγόντων που σχετίζονται με το κάπνισμα, έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την επαγωγή και διαίωση της PA. (Ospelt et al, 2017)

## 1.6 Φαρμακευτική αγωγή

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται μια ποικιλία προσεγγίσεων για τη θεραπεία της ΡΑ. Αυτές χρησιμοποιούνται σε διάφορους συνδυασμούς και σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της νόσου και επιλέγονται ανάλογα με την ατομική κατάσταση του ασθενούς. Στόχος της οποιαδήποτε φαρμακευτικής αγωγής επιλεχθεί από τον γιατρό και τον ασθενή είναι η ανακούφιση του πόνου, η μείωση της φλεγμονής, η επιβράδυνση ή η παρεμπόδιση της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της αίσθησης του ατόμου ώστε να υπάρχει ευημερία και ικανότητα να λειτουργήσει στις ανάγκες την καθημερινότητας. Η καλή επικοινωνία μεταξύ του ασθενούς και του γιατρού είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική θεραπεία και τη σωστή επιλογή φαρμακευτικής αγωγής. (NIAMS, 2016)

Οι στόχοι της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι:

- η παρεμπόδιση της φλεγμονής (να μπει η νόσος σε ύφεση)
- ανακούφιση από τα συμπτώματα
- να αποτραπεί η βλάβη των αρθρώσεων και των οργάνων
- η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της γενικής ευημερίας
- η μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται θα μπορούσαν να διακριθούν σε δύο γενικές κατηγορίες. Στα φάρμακα που μειώνουν τον πόνο και τη φλεγμονή, αλλά που δεν μεταβάλλουν τη φυσική πορεία της νόσου, και σε εκείνα που μπορούν να τροποποιήσουν τη φυσική πορεία της ΡΑ και να αναστείλουν την εξέλιξη της. (Kahlenberg et al, 2011)

**Φάρμακα που μειώνουν τον πόνο και τη φλεγμονή:** σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα κορτικοειδή, τα οποία είναι διαθέσιμα με συνταγή γιατρού αλλά και χωρίς. Χρησιμοποιούνται για τη μείωση του πόνου της αρθρίτιδας και της φλεγμονής. Η δράση τους οφείλεται στην αναστολή μιας πρωτεΐνης που λέγεται κυκλοξυγενάση (COX). Υπάρχουν δύο είδη κυκλοξυγενάσης: η COX-1 και η COX-2. Τα ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη και το ναπροξέν, μεταξύ άλλων. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να ληφθούν είτε από το στόμα είτε με εφαρμογή πάνω στο δέρμα (με κάποιο επίθεμα ή κρέμα) απευθείας σε μια διογκωμένη άρθρωση. (Kahlenberg et al, 2011)

**Φάρμακα που μπορούν να τροποποιήσουν τη φυσική πορεία της νόσου:** αυτά είναι τα αντιρρευματικά φάρμακα αργούς δράσης (DMARDs) και είναι φάρμακα που λειτουργούν για να τροποποιούν την πορεία της νόσου. Παραδοσιακά τα DMARDs περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, κυκλοφωσφαμίδη και αζαθειοπρίνη. Από αυτά η μεθοτρεξάτη αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιρρευματικό φάρμακο. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να λαμβάνονται από το στόμα, με ένεση ή με έγχυση από τον γιατρό. (Kahlenberg et al, 2011)

Η βασική θεραπεία με DMARDs είναι η μεθοτρεξάτη, η οποία χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση, είτε από το στόμα είτε υποδορίως. Το φολικό οξύ συγχορηγείται με τη μεθοτρεξάτη για να αποφευχθούν τοξικότητες και για την αναστολή της ταχείας κυτταρικής ανακύκλωσης. Συνιστάται παρακολούθηση για τοξικότητα του ήπατος. Η χρήση της μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη και βελτίωση τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με RA. Η μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι αρκετή για περίπου το 1/3 των ασθενών με RA. Ωστόσο, η επίδρασή της είναι πιο έντονη όταν χρησιμοποιείται είτε σε συνδυασμό με άλλα DMARDs ή σε συνδυασμό με ένα βιολογικό παράγοντα. (Kahlenberg et al, 2011)

Άλλα DMARDs είναι:

- η λεφλουνομίδη, που δρα ειδικά στα λεμφοκύτταρα με το φράξιμο της σύνθεσης της πυριμιδίνης.
- η υδροξυχλωροκίνη, που είναι ένα ήπιο DMARD καλά ανεκτό από τον οργανισμό και έχει ελάχιστες παρενέργειες.
- Η σουλφασαλαζίνη, είναι ένα παλαιότερο DMARD με σχετικά χαμηλή τοξικότητα.
- Τέλος, η αζαθειοπρίνη, μινουκυκλίνη, δοξουκυκλίνη και κυκλοσπορίνη έχουν όλα αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα για την ενεργότητα της νόσου στη RA, αλλά συνήθως χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία ή ως υποκατάστατα όταν τα άλλα DMARDs δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. (Kahlenberg et al, 2011)

## 1.7 Φυσική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα, η άσκηση και η φυσική κατάσταση είναι αλληλένδετοι παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία. Η σωματική δραστηριότητα ορίζεται ως «οποιαδήποτε σωματική κίνηση που παράγεται από τους σκελετικούς μύς που οδηγεί σε

ενεργειακή δαπάνη», ενώ η άσκηση είναι ένα υποσύνολο της σωματικής δραστηριότητας που ορίζεται ως "η προγραμματισμένη, δομημένη, και επαναλαμβανόμενη σωματική κίνηση που γίνεται για τη βελτίωση ή τη διατήρηση ενός ή περισσοτέρων συστατικών της φυσικής κατάστασης". Η σωματική αδράνεια υποδηλώνει ένα επίπεδο δραστηριότητας μικρότερη από εκείνη που απαιτείται για την διατήρηση της καλής υγείας και είναι ένα γενικό πρόβλημα υγείας στο δυτικό κόσμο. Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και άλλα σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα υγείας. Κατά συνέπεια, η σωματική δραστηριότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη και τη θεραπεία χρόνιων ασθενειών όπως είναι και η ΡΑ. (Arne et al, 2009)

Η ΡΑ προκαλεί προοδευτική βλάβη στο μυοσκελετικό σύστημα ενώ συνδέεται συχνά με κινητικά προβλήματα και περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, τα ποσοστά θνησιμότητας αυξάνονται και τείνουν να συνδέονται με τα υψηλά επίπεδα φλεγμονής, τον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας και τη συνοσηρότητα κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα και εγκεφαλικά. Πολλοί ασθενείς με ΡΑ υποφέρουν επίσης από επιταχυνόμενη μυϊκή απώλεια ή καχεξία, γεγονός που συμβάλλει στην απώλεια φυσικής λειτουργίας και ποιότητας ζωής. Η σωματική δραστηριότητα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διαχείριση της νόσου, καθώς είναι απαραίτητο να διατηρηθεί η μυϊκή δύναμη και η αντοχή, η εμβέλεια της κίνησης και η ικανότητα του ασθενή να εκτελεί τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. Ακόμη, η άσκηση θεωρείται θεμελιωδώς ευεργετική για τους ασθενείς με ΡΑ. Τα αναφερόμενα οφέλη από κατάλληλα σχεδιασμένα προγράμματα σωματικής άσκησης περιλαμβάνουν βελτιωμένη καρδιοαναπνευστική ικανότητα και καρδιαγγειακή υγεία, αυξημένη μυϊκή μάζα, χαμηλότερο σωματικό λίπος, βελτιωμένη αντοχή και φυσική λειτουργία και όλα αυτά επιτυγχάνονται χωρίς την επιδείνωση της ασθένειας ή των αρθρώσεων. (Cooney et al, 2011) Από την άλλη πλευρά, δεδομένης της φύσης της ασθένειας, υπάρχει πάντα αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού. Υπάρχει ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας που διερευνά την επίδραση των παρεμβάσεων άσκησης στην μυϊκή λειτουργία και τη δραστηριότητα της νόσου. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η άσκηση βελτιώνει σαφώς τη μυϊκή λειτουργία χωρίς να επηρεάζει τη δραστηριότητα της νόσου. Μελέτες που περιλαμβάνουν την ακτινολογική αξιολόγηση της βλάβης των αρθρώσεων ως τελικό σημείο δείχνουν επίσης ότι δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η άσκηση, ακόμη και η άσκηση υψηλής έντασης, αυξάνει τη φλεγμονή ή τις βλάβες των αρθρώσεων, παρόλο που θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη στη

βάση. Όσον αφορά την καθημερινή σωματική άσκηση (η άσκηση είναι μόνο μία συνιστώσα της σωματικής δραστηριότητας) δεν υπάρχει σχεδόν καμία έρευνα που να δείχνει είτε ότι η σωματική δραστηριότητα είναι πράγματι μειωμένη στους ασθενείς είτε ότι υπάρχει ή όχι σχέση μεταξύ καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και ασθένειας. Τα αποτελέσματα από μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της άσκησης στη μυϊκή μάζα ή την ικανότητα πρόληψης ή αντιστροφής της καχεξίας είναι κάπως αντιφατικές, αλλά φαίνεται ότι όταν η δόση εκπαίδευσης είναι επαρκώς μεγάλη, μπορούν να επιτευχθούν κέρδη στη μυϊκή μάζα. (Plasqui, 2008)

Οι ασθενείς με PA και κάποια λειτουργική απώλεια φαίνεται να έχουν μια μείωση της τάξεως του 25-50% σε μυϊκή δύναμη σε σύγκριση με αντίστοιχης ηλικίας υγιείς εξεταζόμενους, και 55% έλλειμμα στην μυϊκή αντοχή. Σε ασθενείς με πιο σοβαρή PA, έχει αναφερθεί μείωση της μυϊκής δύναμης μέχρι 70%. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια στόματος στεροειδή έχουν μια πιο έντονη απώλεια της μυϊκής δύναμης. (Arne et al, 2009)

Η θεραπεία της PA επικεντρώνεται στη μείωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας και των συμπτωμάτων, περιορίζοντας την καταστροφή των αρθρώσεων και την αναπηρία, και στη βελτίωση της υγείας που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής. Περιλαμβάνει μια πλούσια ποικιλία από φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική επέμβαση και αποκατάσταση. Αποτέλεσμα των εκδηλώσεων της PA (πόνος, δυσκαμψία, δομική βλάβη των αρθρώσεων, απώλεια οστικής πυκνότητας και μυϊκή αδυναμία) είναι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών να παρουσιάζει μειωμένο εύρος κίνησης των προσβεβλημένων αρθρώσεων και γενικό λειτουργικό περιορισμό στην εκτέλεση των καθημερινών σωματικών καθηκόντων γεγονός που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο σημαντικά τα επίπεδα φυσικής κατάστασης των ατόμων σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου. Ο φόβος των ασθενών με PA για επιδείνωση της νόσου καθώς και η προσέγγιση των επαγγελματιών υγείας της ρευματολογίας που σύστηναν περιορισμούς στην άσκηση οδηγούν στον ανενεργό τρόπο ζωής αυτού του πληθυσμού. Πλέον έχει διαπιστωθεί ότι τα καλά σχεδιασμένα προγράμματα σωματικής άσκησης προωθούν παρατεταμένες βελτιώσεις χωρίς να προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις στη δραστηριότητα των ασθενειών και στις βλάβες των αρθρώσεων. Οι κύριοι στόχοι της άσκησης στην PA είναι η διατήρηση της λειτουργικής ικανότητας και η βελτίωση της φυσικής ικανότητας. (Metsios et al, 2008, Cooney et al, 2011) Συνιστάται η σωματική άσκηση να διεξάγεται για τουλάχιστον 30 λεπτά, πέντε φορές την εβδομάδα σε μέτριο επίπεδο έντασης, όπως το ζωηρό περπάτημα, ή έντονη

αερόβια δραστηριότητα. (Arne et al, 2009) Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά στην αερόβια άσκηση, ο στόχος για το επίπεδο έντασης της θα πρέπει να είναι μέτρια έως υψηλής αντοχής (δηλαδή 60-85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας), και η άσκηση πρέπει να εκτελείται τρεις φορές την εβδομάδα για 30-60 λεπτά/ημέρα. Η άσκηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε νερό ή στο έδαφος και να διεξάγεται σε ένα κλινικό περιβάλλον με συνεχή επίβλεψη κάποιου ειδικού ή σε μια ομάδα με επαγγελματική υποστήριξη. Οι δραστηριότητες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν κολύμβηση, περπάτημα, ποδήλατο, χορό ή κάποιο αερόβιο ομαδικό πρόγραμμα. Επίσης συνιστάται προοδευτική αναπροσαρμογή της έντασης της άσκησης. (Metsios et al, 2008, Cooney et al, 2011)

Τέλος, όσον αφορά στη μυϊκή ενδυνάμωση στη PA, μελέτες δείχνουν ότι ο στόχος για το επίπεδο φόρτισης της ενίσχυσης των ασκήσεων θα πρέπει να είναι μέτριος έως υψηλός [δηλαδή 50-80% της MVC (maximal voluntary contraction)], και η άσκηση να πραγματοποιείται 2 με 3 φορές την εβδομάδα. Η άσκηση μπορεί να είναι στατική ή δυναμική και να βασίζεται στο σωματικό βάρος ή με διάφορους τύπους εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού με αντιστάσεις, τροχαλία, αλτήρες, ή μάντες. Συνιστάται προοδευτική ρύθμιση του φορτίου και οι ασκήσεις μπορούν να εκτελούνται σε ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον ή στο σπίτι με επαγγελματική υποστήριξη. (Metsios et al, 2008)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

### **2.1 Διατροφική κατάσταση ασθενών**

Αρκετές αναφορές έχουν προτείνει ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της διατροφής των ασθενών με αρθρίτιδα και τη δραστηριότητα της νόσου. Από έρευνες έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς με PA τείνουν να έχουν σοβαρές ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά (ΘΣ) ενώ κάποιες από τις φαρμακευτικές θεραπείες που συστήνονται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), μπορούν να αυξήσουν την απαίτηση για ορισμένα θρεπτικά συστατικά και να επιδεινώσουν τη θρεπτική κατάσταση του ασθενή. Οι μελέτες που έχουν γίνει πάνω σε αυτό το θέμα δείχνουν ότι οι ασθενείς με PA πρέπει να ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά. (Vitetta et al, 2012)



Όπως προαναφέρθηκε, η ΡΑ χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνο, και πρήξιμο, και συνοδεύεται από απώλεια της κυτταρικής μάζας σώματος, γνωστής ως «ρευματοειδής καχεξία». Έτσι, η ρευματοειδής καχεξία οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία και απώλεια της λειτουργικής ικανότητας, και πιστεύεται ότι επιταχύνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. (Rajbhandary et al, 2011) Λόγω της φλεγμονής που υπάρχει στη ΡΑ οι ασθενείς εκτίθενται σε καταβολικές επιδράσεις. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο υποσιτισμού συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μυϊκής μάζας και γι' αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών αυτών και η εκτίμηση της θρέψης τους. Υπάρχουν διάφοροι διαγνωστικοί μέθοδοι για τη μέτρηση της διατροφικής κατάστασης, όμως αυτά τα όργανα δεν έχουν επικυρωθεί σε ασθενείς με ΡΑ. Κατά συνέπεια, οι διατροφικές αξιολογήσεις είναι ελάχιστες στην κλινική πράξη. Λόγω των διαφορετικών μεθόδων και διαφόρων πληθυσμών, υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ των μελετών επικράτησης του υποσιτισμού σε ασθενείς με ΡΑ, που κυμαίνονται από 26 έως 71% (Elkan et al, 2008). Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μια έρευνα στη Σουηδία από τους Elkan et al (2008), με σκοπό την αξιολόγηση διαγνωστικών οργάνων για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης σε ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με τα αντικειμενικά δεδομένα της σύνθεσης του σώματος. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 60 ασθενείς (83% γυναίκες, μέση ηλικία 65 ετών) που παρευρέθηκαν στο Τμήμα Ρευματολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Karolinska Huddinge από τον Ιανουάριο του 2004 έως τον Ιούνιο του 2005. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι ηλικίας 18-80 ετών, να έχουν διαγνωστεί με ΡΑ με διάρκεια της νόσου πάνω από 2 έτη. Η διερεύνηση της ενεργότητας της νόσου αξιολογήθηκε με τον δείκτη DAS28 που λαμβάνει υπόψη 28 αρθρώσεις. Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με τη χρήση της σουηδικής έκδοσης του ερωτηματολογίου αξιολόγησης της υγείας Stanford (HAQ), ενός αυτο-αναφερόμενου οργάνου μέτρησης της ικανότητας για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων. Για τη διάγνωση της διαβρωτικής ασθένειας πραγματοποιήθηκαν ακτινολογικές εξετάσεις των χεριών και των ποδιών. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος μετά από μια ολονύκτια νηστεία (CRP, ΤΚΕ, αλβουμίνη ορού, τρανσφερρίνη, αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, τριγλυκερίδια ορού, χοληστερόλη, κερουλοπλασμίνη και ρευματοειδής παράγοντας). Έγινε μέτρηση της σύνθεσης ολόκληρου του σώματος με το σύστημα DXA (GE-Lunar Prodigy, software enCore 2006, version 10,20,105). Ο λιπώδης ιστός (FM) και η άλιπη μάζα σώματος (FFM) εκφράστηκαν σε κιλά (kg) καθώς και σε σχετικούς όρους (ως επί τοις εκατό της συνολικής μάζας). Δεδομένου ότι τα απόλυτα FM και FFM εξαρτώνται από το ύψος, υπολογίστηκαν



οι συντελεστές FMI (kg / m<sup>2</sup>) και FFMI (kg / m<sup>2</sup>). Τα εκατοστημόρια για τα FMI και FFMI για υγιείς ενήλικες βασίστηκαν στα δεδομένα της έρευνας μεγάλου ελβετικού πληθυσμού (2982 άνδρες και 2647 γυναίκες) και βάσει αυτών οι ασθενείς χωρίστηκαν σε χωρίς κίνδυνο υποσιτισμού ή υποσιτισμένους χρησιμοποιώντας την ηλικία και το φύλο βάση του ευρωπαϊκού πληθυσμού αναφοράς. Οι τιμές για τον υποσιτισμό ορίστηκαν ως FFMI κάτω από το 10ο εκατοστημόριο, που αντιστοιχούν σε FFMI κάτω από 13,7-14,7 kg / m<sup>2</sup> για τις γυναίκες και 16,9-17,6 kg / m<sup>2</sup> για τους άνδρες, ανάλογα με την ηλικία. Η παχυσαρκία ορίστηκε ως FMI άνω του 90ου εκατοστημορίου, που αντιστοιχεί στο FMI άνω των 8,8-13,5 kg / m<sup>2</sup> για τις γυναίκες και 7,2-9,0 kg / m<sup>2</sup> για τους άνδρες, ανάλογα επίσης με την ηλικία. Για τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Τα άτομα ζυγίστηκαν με ακρίβεια 0,1 kg. Το ύψος μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1 cm. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από βάρος/ύψος<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Επίσης μετρήθηκαν το πάχος της πτυχής του δέρματος (TSF), η περιφέρεια του μέσου βραχίονα (MAC), η περιφέρεια των μυών του βραχίονα (AMC), ένας δείκτης των αποθεμάτων μυϊκών πρωτεϊνών (υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο AMC (cm)  $\frac{1}{4}$  MAC (cm) -3,14 TSF (cm)). Για τα TSF και AMC, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς του σουηδικού πληθυσμού, οι οποίες ταιριάζουν με την ηλικία και το φύλο τους. Οι τιμές αποκοπής για υποσιτισμό ορίστηκαν ως τιμές TSF και AMC κάτω από το 10ο εκατοστημόριο αυτού του πληθυσμού αναφοράς. Αυτό αντιστοιχεί σε TSF κάτω από 13-16 mm για τις γυναίκες και 5-7 mm για τους άνδρες, και σε AMC κάτω από 19 cm για τις γυναίκες και 22-23 cm για τους άνδρες, εξαρτώμενα από την ηλικία. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν 4 διατροφικά εργαλεία αξιολόγησης: το Mini Nutritional Assessment (MNA), το Subjective Global Assessment (SGA, σουηδική έκδοση), το εργαλείο διάγνωσης διατροφικού υποσιτισμού (MUST) και το Nutritional Risk Screening tool 2002 (NRS-2002) το οποίο έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής (ESPEN). Αποτελέσματα έρευνας: Αυτή η μελέτη έδειξε ότι μεταξύ των ασθενών με PA στο 52% των γυναικών και του 30% των ανδρών υπήρχε υποσιτισμός όπως καθορίστηκε από την FFMI. Οι ασθενείς είχαν μειωμένο FFM και αυξημένο FM (ρευματοειδής καχεξιακή παχυσαρκία). Επίσης, οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο και χαμηλή λειτουργική ικανότητα σύμφωνα με τις βαθμολογίες DAS28 και HAQ. Τα ESR και CRP ήταν αυξημένα και η αλβουμίνη του ορού μειωμένη. Η Hb ήταν χαμηλή. Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους άνω του 10% από την εμφάνιση της ασθένειας από το 24% των γυναικών. Από τις γυναίκες με PA, το 12% είχε χαμηλό ΔΜΣ (<18,5 kg / m<sup>2</sup>), 52% είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ (18,5-24,9 kg / m<sup>2</sup>) και 36% είχαν υψηλό ΔΜΣ ( $\geq$ 25 kg / m<sup>2</sup>). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους άνδρες ήταν 0%,

30% και 70% αντίστοιχα. Το 14% των γυναικών και το 10% των ανδρών είχαν BMI >30 kg / m<sup>2</sup>. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες με PA σε σύγκριση με τον γυναικείο πληθυσμό αναφοράς. Το ποσοστό FM ήταν 41,5% για τις γυναίκες και 31,8% για τους άνδρες, δηλαδή σημαντικά υψηλότερο από ό, τι για τον πληθυσμό αναφοράς (τα «επιθυμητά» επίπεδα για το FM% είναι 20-30% για τις γυναίκες και 12-20% για τους άνδρες). Επίσης, το FMI ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με PA απ'ότι στον πληθυσμό αναφοράς. Όλοι οι ασθενείς με χαμηλό BMI είχαν χαμηλή FFMI. Τα δύο τρίτα των γυναικών με φυσιολογικό ΔΜΣ και το 19% των ατόμων με υψηλό BMI είχαν χαμηλή FFMI. Το ένα τρίτο των αντρών PA με φυσιολογικό και υψηλό BMI είχε χαμηλή FFMI. Το κανονικό FMI βρέθηκε στο 9% των γυναικών με χαμηλό BMI και υψηλό FMI βρέθηκε στο 26% σε αυτούς με φυσιολογικό BMI. Το υψηλό FMI βρέθηκε στο 17% των ανδρών με φυσιολογικό BMI. Η AMC αναγνώρισε 7 (14%) γυναίκες και 3 (30%) άνδρες ως υποσιτισμένους. Η TSF προσδιόρισε 9 (18%) γυναίκες ως υποσιτισμένες. Τέλος, Το MNA αξιολόγησε το 18% των γυναικών ως υποσιτισμένο, το 58% με κίνδυνο υποσιτισμού και το 22% χωρίς κίνδυνο υποσιτισμού. Από τους άντρες, το 40% ταξινομήθηκε ως υποσιτισμένο, το 10% σε κίνδυνο και 50% χωρίς κίνδυνο υποσιτισμού. Το SGA αξιολόγησε το 4% των γυναικών ως υποσιτισμένο, το 26% με κίνδυνο υποσιτισμού και το 70% χωρίς κίνδυνο υποσιτισμού. Από τους άνδρες ασθενείς, το 40% ταξινομήθηκε σε κίνδυνο και το 60% χωρίς κίνδυνο υποσιτισμού. Σύμφωνα με το MUST το 62% των γυναικών με PA αξιολογήθηκε ως χαμηλού κινδύνου, το 30% ως μέτριου κινδύνου και το 8% ως υψηλού κινδύνου για υποσιτισμό. Για τους άνδρες, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 70, 20 και 10%, αντίστοιχα. Το NRS-2002 εξέτασε το 60% των γυναικών με χαμηλό κίνδυνο, το 36% ως μέτριου κινδύνου και το 4% ως υψηλού κινδύνου υποσιτισμού. Για τους άνδρες με PA, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 80%, 20% και 0%, αντίστοιχα. (Elkan et al, 2008) Από αυτή την έρευνα φαίνεται η σοβαρότητα του υποσιτισμού σε ασθενείς με PA και η ανάγκη για την περαιτέρω διερεύνηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών καθώς και η εύρεση κατάλληλων διατροφικών σχημάτων που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους ασθενείς αυτούς να αποφύγουν τον κίνδυνο του υποσιτισμού και των διαφόρων διατροφικών ελλείψεων.

## 2.2 Πρόληψη εμφάνισης PA

Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει την πιθανή σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ των διαφόρων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων με τον κίνδυνο εμφάνισης PA. Μια τέτοια συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία

μεταξύ άλλων φαίνεται να οδηγεί και σε PA. (Rossini et al, 2010) Η βιταμίνη D δεν διαδραματίζει μόνο σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής ομοιοστασίας του οστού, αλλά παίζει επίσης ρόλο στην κυτταρική λειτουργία όπως τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, την απόπτωση και την αγγειογένεση τους. (Lee et al, 2016) Υπάρχουν αναφορές ότι η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D ή το χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D στον ορό σχετίζεται με την ανάπτυξη της PA, με τη δραστηριότητα της νόσου ακόμα και με τη σωματική αναπηρία. (Merlino et al, 2004, Lee et al, 2016) Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι το κατάλληλο επίπεδο βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο κάποιων χρόνιων φλεγμονωδών ή αυτοάνοσων καταστάσεων συμπεριλαμβανομένης της PA. (Lee et al, 2016)

Το 2012 από τους [Kostoglou-Athanassiou et al](#), πραγματοποιήθηκε μια μελέτη με στόχο την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D σε ασθενείς με PA και την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της ασθένειας. Στη μελέτη συμμετείχαν 44 ασθενείς με PA, μετρήθηκαν τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D3 [25 (OH) D3], τα επίπεδα παραθυρεοειδικών ορμονών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ). Η ασθένεια αξιολογήθηκε με υπολογισμό του Δείκτη Δραστηριότητας της νόσου DAS28. Επίσης, αξιολογήθηκε και μία ομάδα ελέγχου (n = 44), που ταιριάζει με την ηλικία και το φύλο της ομάδας των ασθενών. Στην ομάδα των 44 ασθενών τα επίπεδα [25 (OH) D3] βρέθηκε να έχουν χαμηλή συσχέτιση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και επίσης βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με το DAS28 και με την CRP και την ESR. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με PA και μπορεί να συνδέεται με τη σοβαρότητα της νόσου στη PA. ([Kostoglou-Athanassiou et al](#), 2012)

### **2.3 Ο ρόλος της διατροφής στις επιπλοκές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής**

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της PA έχουν σημαντικές παρενέργειες σε περιοχές όπως το ήπαρ, τα νεφρά, τον γαστρεντερικό σωλήνα και τα μάτια. Οι παρενέργειες γενικά ορίζονται ως η δράση ενός φαρμάκου διαφορετική από εκείνη για την οποία χρησιμοποιείται. Δεν περιλαμβάνουν μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη χρήση φαρμάκων, αλλά και παρενέργειες που προκαλούνται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τη θεραπεία ή το γιατρό, όπως οι πεποιθήσεις και οι προσδοκίες. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι

ανεπιθύμητα και μη ειδικά συμπτώματα που δεν αποδίδονται σαφώς στη φαρμακολογική δράση των φαρμάκων. Τα μη ειδικά συμπτώματα που ο ασθενής αντιλαμβάνεται ότι σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή είναι τρομακτικά και δυσάρεστα στους ασθενείς, μειώνουν την ποιότητα ζωής, αυξάνουν το κόστος της θεραπείας και οι ασθενείς πολλές φορές σταματούν να ακολουθούν τη θεραπεία. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. (Nestoriuc et al, 2010) Υπάρχουν επίσης συνέπειες στη θρεπτική κατάσταση του ασθενή που αφορούν την αλλαγμένη όρεξη, ναυτία, έμετο, διαταραχές της γεύσης και αλλοιωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, τον μεταβολισμό και την απέκκριση. Η μεθοτρεξάτη που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της ΡΑ είναι ένας γνωστός ανταγωνιστής του φολικού οξέος, ενώ τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τη διαπερατότητα του βλεννογόνου του εντέρου. Αυξημένη πρόσληψη Ca και βιταμίνης D μπορεί να προστατεύσει από την απώλεια οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στεροειδή, ιδιαίτερα στα παιδιά όπου είναι πιθανό να εμφανιστούν προβλήματα στην ανάπτυξη των οστών. Τα φάρμακα προκαλούν στρες στα συστήματα αποτοξίνωσης του οργανισμού που λειτουργούν μέσω του κυτοχρώματος P450, το οποίο χρησιμοποιεί ριβοφλαβίνη και θειαμίνη. (Kahlenberg et al, 2011)

## 2.4 Διατροφικοί παράγοντες και θεραπεία

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τη σημαντικότητα της διατροφικής παρέμβασης για την μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ όπως και για τις θεραπευτικές επιδράσεις που έχει αυτή στη μείωση της φλεγμονής. Γενικότερες διατροφικές οδηγίες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την Escot-Stump, 2012:

- Χορήγηση μιας διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και υψηλής θερμιδικής αξίας, εάν ο ασθενής είναι υποσιτισμένος για την αποφυγή καχεξίας.
- Μια δίαιτα που μειώνει τη φλεγμονή είναι χρήσιμη. Το ελαιόλαδο πρέπει να χρησιμοποιείται συχνά επειδή περιέχει oleocanthal, ένα φυσικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα.
- Προτείνεται η κατανάλωση λιπαρών ψαριών, όπως ο σολομός, οι σαρδέλες, το σκουμπρί, η ρέγγα και ο τόνος, δύο φορές την εβδομάδα. Εκτός από τα λιπαρά ψάρια, άλλες καλές πηγές ωμέγα-3 περιλαμβάνουν λιναρόσπορο,

καρύδια, σόγια, έλαιο canola. Συστήνεται η πρόσληψη 3-6gr  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων ημερησίως για 4 μήνες.

- Μια ωμή χορτοφαγική διατροφή μπορεί να είναι χρήσιμη, με μούρα, φρούτα, λαχανικά, ρίζες, ξηρούς καρπούς και σπόρους. Φαίνεται ότι οι χορτοφαγικές διατροφές και η μεσογειακή διατροφή βελτιώνουν τα συμπτώματα της ΡΑ.
- Είναι σημαντική η πρόσληψη υγρών, ινών, βιταμινών και ανόργανων στοιχείων. Συστήνεται η κατανάλωση θρεπτικών τροφίμων και τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε βήτα-καροτένιο, λουτεΐνη λυκοπενίου, σελήνιο, βιταμίνες C και E. Τα αντιοξειδωτικά όπως η βήτα-κρυπτοξανθίνη (πχ από ένα ποτήρι φρέσκο χυμό πορτοκάλι καθημερινά) μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ.
- Συστήνεται η αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D για να μειωθεί η επίπτωση και η σοβαρότητα της ΡΑ καθώς και η επαρκής πρόσληψη βιταμινών ασβεστίου, μαγνησίου, βιταμινών του συμπλέγματος B, καλίου και ψευδαργύρου.
- Σε περίπτωση θεραπείας με μεθοτρεξάτη συστήνεται η αύξηση κατανάλωσης φολικού οξέος.
- Κατανάλωση γευμάτων με καλή ανοχή από τον οργανισμό όταν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται προκαλούν γαστρικό ερεθισμό. Αποφυγή όξινων ή τροφίμων με πολλά καρυκεύματα, αν χρειαστεί.
- Τέλος, χρειάζεται ο προσδιορισμός και η εξάλειψη τυχόν αλλεργιογόνων τροφίμων από τη διατροφή. (Escott-Stumb, 2012)

#### 2.4.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)

Κατά τα τελευταία 20 χρόνια έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες και κλινικές έρευνες όσον αφορά τον μεταβολισμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), γενικότερα, αλλά και των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων, ειδικότερα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργανισμού και μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, της υπέρτασης, του διαβήτη, της αρθρίτιδας, και άλλων φλεγμονωδών και αυτοάνοσων διαταραχών. Συγκεκριμένα, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη και τη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου, της υπέρτασης, του διαβήτη τύπου 2, στη νεφρική νόσο, στην ελκώδη κολίτιδα, στη νόσος του Crohn, στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Παρόλο που οι

αιτίες της ΡΑ είναι πολυπαραγοντικές και δεν είναι πλήρως κατανοητές, οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει γενικά ότι ωφελούν τα διατροφικά ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Αυτό συνήθως αποδίδεται στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. (Hurst et al, 2010)

Η φλεγμονή είναι μέρος της φυσιολογικής απόκρισης του ξενιστή σε μόλυνση και τραυματισμό. Ωστόσο, η υπερβολική ή η ακατάλληλη φλεγμονή συνεισφέρει σε μια σειρά από οξείες και χρόνιες ασθένειες του ανθρώπου και χαρακτηρίζεται από την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, αραχιδονικού οξέος προερχόμενο από εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια, και άλλα οξειδωμένα παράγωγα) άλλων φλεγμονωδών παραγόντων (π.χ αντιδραστικά είδη οξυγόνου) και μόρια προσκόλλησης. Σε επαρκώς υψηλές προσλήψεις μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), τα οποία βρίσκονται σε λιπαρά ψάρια και ιχθυέλαια, μειώνεται η παραγωγή φλεγμονωδών εικοσανοειδών, κυτταροκινών και δραστικών ειδών οξυγόνου και η έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Τα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δρουν τόσο άμεσα (π.χ., αντικαθιστώντας το αραχιδονικό οξύ ως υπόστρωμα εικοσανοειδών και αναστέλλουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος) όσο και έμμεσα (π.χ., με μεταβολή της έκφρασης φλεγμονωδών γονιδίων μέσω επίδρασης στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής). Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου οδηγούν επίσης σε μια οικογένεια των αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών που ονομάζεται *resolvins*. Έτσι, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι δυναμικά ισχυροί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Ως εκ τούτου, μπορεί να έχουν θεραπευτική χρήση σε μια ποικιλία οξέων και χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών. Η απόδειξη της κλινικής αποτελεσματικότητάς τους είναι ευλόγως ισχυρή σε ορισμένες ρυθμίσεις, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά είναι ασθενής σε άλλες (π.χ., σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και το άσθμα). (Miles and Calder, 2012)

Πολλά αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν την παραγωγή ορισμένων εικοσανοειδών και κυτταροκινών και αυτό είναι που μας δείχνει ότι υπάρχει δυνατότητα για θεραπείες που συμπεριλαμβάνουν τα ω-3 και τα ω-9 διαιτητικά λιπαρά οξέα. Η εικοσανοειδής προφλεγμονώδης προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και το λευκοτριένιο B4 (LTB4) που προέρχεται από το ω-6 αραχιδονικό οξύ (AA), διατηρούνται σε υψηλές κυτταρικές συγκεντρώσεις από την υψηλή κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων και τη χαμηλή κατανάλωση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που περιέχει η διατροφή του σύγχρονου δυτικού κόσμου. Το λινέλαιο περιέχει ω-3 λιπαρά οξέα α-λινολενικό οξύ από 18-άνθρακες, το οποίο μπορεί να μετατραπεί μετά την κατάποση του σε ω-3 εικοσαπεντανοϊκό οξύ



(EPA) με 20 άτομα άνθρακα. Τα ιχθυέλαια περιέχουν ω-3 λιπαρά οξέα με 20- και 22-άνθρακες, EPA και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ. Το EPA μπορεί να δράσει ως ανταγωνιστικός αναστολέας της μετατροπής του AA σε PGE2 και LTB4, και μειωμένη σύνθεση ενός ή δύο από αυτά τα εικοσανοειδή έχει παρατηρηθεί μετά την ενσωμάτωση του λινελαίου ή του ιχθυελαίου στη διατροφή. Ανάλογα με την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων, η συμπερίληψη των ω-9 λιπαρών οξέων εικοσατριενοϊκό οξύ 20-άνθρακα στη διατροφή έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση του LTB4. Όσον αφορά στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α και την ιντερλευκίνη 1β, μελέτες σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν δείξει ≤90% αναστολή της παραγωγής κυτταροκίνης μετά από διαιτητική συμπλήρωση με ιχθυέλαιο. Η χρήση του λινελαίου στην οικιακή παρασκευή τροφίμων μειώνει επίσης την παραγωγή αυτών των κυτταροκινών. (Miles and Calder, 2012)

Τα παραπάνω επιβεβαιώνουν πληθώρα ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια όπου φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ιδιαίτερο όλο στη μείωση της φλεγμονής και την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΡΑ. Η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων οδηγεί σε μία μείωση της δέσμευσης του αραχιδονικού οξέος από τις κυτταρικές μεμβράνες, προκαλώντας σημαντική φλεγμονώδη απόκριση και ισχυρότερους φλεγμονώδεις δείκτες και κυρίως τη μείωση του παράγοντα νέκρωσης όγκων. Επιπλέον, η αύξηση των ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή και η μείωση του αραχιδονικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (PGE2, LTB4) και ενζύμων αποικοδόμησης του χόνδρου. (Rajaei et al, 2016)

Επιπλέον, φαίνεται ότι σε ζεστά κλίματα, η χρήση των ω-3 μαζί με θεραπεία με DMARDs (αντιρρευματικά φάρμακα αργούς δράσης) σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της νόσου όπως ο πόνος, η ανάγκη για αναλγητικά, στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και των δεικτών φλεγμονής που παίζουν μεγάλο ρόλο στην καταστροφή των αρθρώσεων και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της σωματικής δύναμης. (Rajaei et al, 2016)

#### **2.4.2 Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA)**

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχουν προτείνει ότι μπορεί να υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα από την κατανάλωση ελαιολάδου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς είναι μία αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από διήθηση του αρθρικού υγρού και ιστών από

κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και έντονη υπερδραστηριότητα και φλεγμονή. Ειδικότερα, μια πολύ γνωστή έρευνα των Linos et al. δείχνει ότι η συχνή κατανάλωση ελαιολάδου μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΡΑ. Φαίνεται ότι η κατασταλτική επίδραση του ελαιολάδου, για την ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, μπορεί να ασκηθεί μέσω της επίδρασης του στο ανοσοποιητικό σύστημα. Σε γενικές γραμμές, δίαιτες πλούσιες σε ω-3 πιστεύεται ότι ενισχύουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και δίαιτες πλούσιες σε ω-6 λιπαρά οξέα ότι το καταστέλλουν. Επιπλέον, η μείωση της πρόσληψης των ω-6 σε λιγότερο από 90 mg / ημέρα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. (Patterson et al, 2012)

### 2.4.3 Αντιοξειδωτικά

Ένα χαρακτηριστικό της ΡΑ είναι μια επίμονη φλεγμονή του αρθρικού υμένα των αρθρώσεων, που οδηγούν στην καταστροφή του περιβάλλοντος οστού και του χόνδρου και τελικά παραμόρφωση της άρθρωσης. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (π.χ., δισμουτάση και υπεροξείδιο του υδρογόνου) έχουν ενοχοποιηθεί ως μεσολαβητές της βλάβης του ιστού στη ΡΑ, μαζί με τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιδιαίτερα ο TNF-α. Τα προϊόντα οξείδωσης ελεύθερων ριζών έχουν ταυτοποιηθεί στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και τα προϊόντα αυτά πιστεύεται ότι παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα, καθώς και από ανοξικές αντιδράσεις επαναιμάτωσης που μπορεί να προκύψουν με τη μετακίνηση των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν από την ανάπτυξη ΡΑ καταπολεμώντας το οξειδωτικό στρες. (Costenbader et al, 2010) Τα μικροθρεπτικά αντιοξειδωτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως μέρος του μηχανισμού που προστατεύει από τη βλάβη του ιστού που προκαλείται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου ενώ καταστέλλουν την έκφραση των κυτταροκινών και της κολλαγενάσης που προκαλείται από τον TNF-α, η οποία προτείνει πρόσθετους μηχανισμούς προστασίας έναντι της ΡΑ. (Costenbader et al, 2010)

Στην ΡΑ, οι δραστικές μορφές οξυγόνου και άλλες ελεύθερες ρίζες σχετίζονται με τη διαδικασία φλεγμονής μέσω πολυάριθμων οδών. Αυτά περιλαμβάνουν τον ρόλο του οξειδίου του αζώτου στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, τη δισμουτάση στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και το υπεροξείδιο του υδρογόνου στη μεταγραφή των κυτταροκινών IL-2 και TNF-α. Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, η οξείδωση τροποποιεί



λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, αδρανοποιεί τον  $\alpha$ -1-αναστολέα πρωτεάσης, προκαλεί βλάβες του DNA και υπεροξειδωση των λιπιδίων. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου βλάπτουν επίσης τον χόνδρο και την εξωκυτταρική μήτρα και αναστέλλουν τη σύνθεση κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνων. Σε πολλές μελέτες αποδεικνύεται ότι η ύπαρξη αυξημένου οξειδωτικού στρες ή η ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών είναι σημαντικές στην παθογένεια της RA. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών αντιοξειδωτικών σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της RA. Επιπλέον, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο για μερικά αντιοξειδωτικά συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) και της βιταμίνης E σε πειραματικά επαγόμενη αρθρίτιδα. (Canter et al, 2007)

Τα πιο γνωστά αντιοξειδωτικά που περιέχονται στα τρόφιμα είναι το  $\beta$ -καροτένιο, τα φλαβονοειδή, η βιταμίνες A,E,C, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο. Πολλά ωμά τρόφιμα περιέχουν φυσικά αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένων ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η γλουταθειόνη υπεροξειδάση και η καταλάση, τα οποία συνήθως αδρανοποιούνται κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας τροφίμων, και μη-ενζυμικά αντιοξειδωτικά όπως τα καροτενοειδή (π.χ. κανθαξανθίνη και ασταξανθίνη σε ορισμένα ψάρια ιχθυοτροφείου),  $\beta$ -καροτένιο, λουτεΐνη, λυκοπένιο, τοκοφερόλες (σε έλαια) και άλλες φαινολικές ενώσεις σε φυτά. (Sindhi et al, 2013)

#### **2.4.4 Τρόφιμα που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου**

Πληθώρα ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια για τη διερεύνηση της αιτιολογίας της RA έχουν αναφερθεί και σε ορισμένα τρόφιμα που φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της νόσου. Αυτό πιθανόν οφείλεται σε έναν μηχανισμό που αφορά τρόφιμα που περιέχουν ή προκαλούν την απελευθέρωση βιοενεργών αμινών, όπως είναι η ισταμίνη και η σεροτονίνη. Τρόφιμα που φαίνεται να επιδεινώνουν την RA είναι το κόκκινο κρέας (κυρίως η υψηλή κατανάλωση αυτού), οι φράουλες, το σπανάκι, η σοκολάτα, το αλκοόλ, τα αεριούχα ποτά, οι καρποί κ.α. (Maxwell, 2010, Agarwal, 2010, Escott-Stump et al, 2012) Βέβαια, η κατανάλωση αλκοόλ έχει αποδειχθεί ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. (Maxwell, 2010, Lu et al, 2014) Επίσης, η καφεΐνη (περιέχεται και στη σοκολάτα) έχει ενοχοποιηθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την έκβαση διάφορων θεραπειών και νόσων φαίνεται να μην επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με μεθοτρεξάτη ούτε την έκβαση της νόσου στην RA. (Lee et al, 2014) Παρόλο που οι απόψεις αυτές που αφορούν στην

κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης έρχονται σε αντίθεση με αυτά που προαναφέρθηκαν ότι δρουν αρνητικά στη RA, επειδή είναι δύο τρόφιμα που ενώ δεν φαίνεται να επιδεινώνουν την έκβαση τη RA, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά άλλες ασθένειες που πιθανόν να συνυπάρχουν με τη RA όπως είναι η αθηροσκλήρωση, καλό είναι να αποφεύγεται η υψηλή κατανάλωση τους.

Σιτάρι και άλλα ακατέργαστα προϊόντα δημητριακών μπορούν να προκαλέσουν την αλλεργική αντίδραση των T-κυττάρων μέσα από τις δομές της λεκτίνης τους. Οι λεκτίνες είναι μόρια γλυκοπρωτεΐνης που δεσμεύονται με υδατανθρακικούς ειδικούς υποδοχείς πάνω στα λεμφοκύτταρα με υψηλή συγγένεια και έτσι προκαλούν μία σημαντική ανοσολογική απόκριση. Οι φακές και τα προϊόντα δημητριακών έχουν ιδιαίτερα υψηλή περιεκτικότητα σε λεκτίνη. Οι λεκτίνες είναι αρκετά ανθεκτικές σε υψηλές θερμοκρασίες, για παράδειγμα, οι φακές πρέπει να μαγειρευτούν για μεγάλο χρονικό διάστημα για να απενεργοποιηθούν οι λεκτίνες. (Punder and Pruimboom, 2013)

Υπάρχουν βέβαια από την άλλη, τα τρόφιμα που δρουν ευεργετικά στην έκβαση της RA, όπως είναι τα λιπαρά ψάρια, τα φρέσκα λαχανικά, οι βήτα κρυπτοξανθίνες (που απαντώνται σε κόκκινα φρούτα και λαχανικά) και το ιχθυέλαιο. (Vitetta et al, 2012) Το ενδιαφέρον για τις επιδράσεις των λιπαρών ψαριών και των ιχθυελίων (όπως προαναφέρθηκε) προέρχεται από τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας τα οποία είναι πρόδρομοι των αντιφλεγμονωδών εικοσανοειδών και έτσι μπορούν να επηρεάσουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση ιχθυελαίου μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά συμπτώματα και να καθυστερήσει την εξέλιξη της καθιερωμένης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ωστόσο, εάν υπάρχει σχέση μεταξύ της πρόσληψης λιπαρών ψαριών ή συμπληρωμάτων ιχθυελαίου με τον κίνδυνο ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν έχει καταστεί σαφές. (Rosell et al, 2009, Calder, 2012)

## 2.5 Ειδικές δίαιτες

Παρά τις μεγάλες προόδους που έχουν γίνει για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, πολλοί ασθενείς ενδιαφέρονται για εναλλακτικές θεραπείες όπως η διαιτητική θεραπεία. Οι έρευνες των τελευταίων δεκαετιών δείχνουν ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων που συνοδεύουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως ο πόνος, οι πρησμένες αρθρώσεις, η δυσκαμψία των αρθρώσεων και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. (Vitetta et al, 2012)

Υπάρχουν διάφορα προγράμματα διατροφής που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως ιατρική παρακολούθηση της νηστείας (7-10 ημέρες) ακολουθούμενη από χορτοφαγικές και μεσογειακές δίαιτες, στοιχειακές δίαιτες και δίαιτες εξάλειψης. Οι στοιχειακές δίαιτες είναι συνήθως υγρές δίαιτες που περιέχουν θρεπτικά συστατικά που διασπώνται για να διευκολύνουν την πέψη. Οι δίαιτες εξάλειψης χρησιμοποιούνται για την εύρεση τροφών που μπορεί να είναι η αιτία των συμπτωμάτων. Οι άνθρωποι συνήθως εξαλείφουν τα τρόφιμα που θεωρούν ότι προκαλούν συμπτώματα και στη συνέχεια προσθέτουν τα τρόφιμα ένα κάθε φορά ώστε να κατανοήσουν ποια τους προκαλούσαν τα αρνητικά συμπτώματα. (Hagen et al, 2009) Ένα χορτοφαγικό πλάνο διατροφής μπορεί να ποικίλει, καθώς μπορεί να είναι είτε μια αυστηρή δίαιτα ή μια γαλακτο-ωο-χορτοφαγική δίαιτα, η οποία επιτρέπει την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και αυγών. Οι φυτικές τροφές και οι δίαιτες εξάλειψης μπορεί να ρυθμίσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία οδηγώντας σε μια ρύθμιση της φλεγμονής τοπικά και συστηματικά. Οι χορτοφαγικές και μεσογειακού τύπου δίαιτες είναι υψηλές σε τέτοιες διαιτητικές ενώσεις όπως εκείνες που απαντώνται σε λαχανικά και όσπρια (π.χ. φυτοχημικά, ακόρεστα λίπη) τα οποία μπορούν να διατηρήσουν ένα ρυθμισμένο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα. (Vitetta et al, 2012)

Το 1983,ο Panush et al. διεξήγαγε μια μελέτη της τότε δημοφιλούς δίαιτας *Dong* (η οποία απέκλειε τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κόκκινο κρέας, τα εσπεριδοειδή, τις ντομάτες, το αλκοόλ και τον καφέ). Αυτή ήταν μια διπλή-τυφλή κλινική μελέτη διατροφής, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Είκοσι-έξι ασθενείς έλαβαν μέρος, 11 στην πειραματική δίαιτα και 15 βρίσκονταν στην ομάδα ελέγχου. Παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ των ασθενών της πειραματικής ομάδας και της ομάδας με το εικονικό φάρμακο, δύο ασθενείς στην πειραματική ομάδα βελτιώθηκαν αισθητά. Ένας ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της νόσου μετά την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και ένας άλλος μετά την κατανάλωση κρέατος, μπαχαρικών και τα αλκοόλ.(Panush et al, 1983)

Η νηστεία έχει τεκμηριωθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στις κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές που αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου στη ΡΑ. Έτσι, αποτελεί ένα χρήσιμο μοντέλο για τη μελέτη των βιολογικών μεταβολών που συνδέονται με την ταυτόχρονη βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου. Προηγούμενες μελέτες σε υγιή άτομα έχουν αποκαλύψει ότι η νηστεία μειώνει τις μιτογόνο- και αντιγόνο-επαγόμενες πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις των λεμφοκυττάρων και καταστέλλει την παραγωγή ιντερλευκίνης-2(IL-2). Τα διαθέσιμα στοιχεία τείνουν να υποδηλώνουν ότι η

νηστεία που ακολουθείται από μια χορτοφαγική διατροφή μπορεί να είναι σημαντικά χρήσιμη στη θεραπεία του πόνου της ΡΑ. Η επίδραση μιας νηστείας 7-10 ημερών (μερική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της ταχείας διαδικασίας συνίστατο από τσάι, βότανα, σκόρδο, ζωμό λαχανικών, αφέψημα πατάτας και μαϊντανό, εκχυλίσματα χυμών από καρότα, τεύτλα και σέλινο. Η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια της ταχείας διακύμανσης αποτελείται από 800-1260 kJ), ακολουθούμενη από ένα χρόνο χορτοφαγικής διατροφής σε σύγκριση με μια συνηθισμένη διατροφή, αξιολογήθηκε σε 53 ασθενείς. Μετά από 4 εβδομάδες διατροφικών αλλαγών, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις αρθρώσεις, στον αρθρικό δείκτη του Ritchie, στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, στον βαθμό πόνου, στη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, στη δύναμη της πρόσφυσης, στον ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ), στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της υγείας. Συνεπώς, αυτό το διαιτητικό σχήμα (νηστεία-χορτοφαγική διατροφή) μπορεί να είναι χρήσιμο συμπλήρωμα στη συμβατική ιατρική θεραπεία για τη μείωση του πόνου στην ΡΑ. (Vitetta et al, 2012)

Στοιχεία δείχνουν ότι η τροφική αλλεργία, η οποία ορίζεται ως μια ανοσολογική απόκριση σε αντιγόνα τροφίμων ή στην εντερική βακτηριακή χλωρίδα, μπορεί να εμπλέκεται στην παθολογία της νόσου στους περισσότερους ασθενείς με ΡΑ. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι ένας εξωγενής παράγοντας όπως ένα αντιγόνο τροφίμων μπορεί να ξεκινήσει μια παθολογική ανοσολογική διαδικασία σε ένα γενετικά ευαίσθητο άτομο.

Συμπερασματικά, πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί σχετικά με ειδικές δίαιτες που έχουν κατά καιρούς χορηγηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ωστόσο λίγες από αυτές έχουν δείξει κάποια βελτίωση. Δεδομένου βέβαια ότι οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες δεν είναι συγκρίσιμες, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, το δείγμα είναι πολύ μικρό και σε κάποιες δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου, μειώνεται η ισχύς του αποτελέσματος. (Hagen et al, 2009)

## 2.6 Μεσογειακή Διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) περιγράφηκε για πρώτη φορά στη μελέτη των Επτά Χωρών από τους Keys et al., οι οποίοι ανέφεραν χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας, κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα, σε πληθυσμούς της λεκάνης της Μεσογείου. Από τότε, προέκυψαν όλο και περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία για τον ευεργετικό ρόλο της ΜΔ σε πολλές χρόνιες ασθένειες και αναγνωρίστηκε όλο και περισσότερο η έννοια της ως ένα

υγιεινό διατροφικό μοντέλο. (Feart et al, 2013) Η ΜΔ ορίζεται ως ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φυτικές τροφές, δημητριακά (κυρίως ακατέργαστα), φρούτα, λαχανικά, όσπρια, καρπούς, σπόρους και ελιές, υψηλή έως μέτρια κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών, μέτρια κατανάλωση αυγών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων (τυρί και γιαούρτι), χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (κυρίως κρασί κατά τη διάρκεια των γευμάτων) ενώ το ελαιόλαδο αποτελεί την κύρια πηγή διατροφικού λίπους. (Bach-Faig et al, 2011, Dernini and Berry, 2015) Η ΜΔ, ωστόσο, δεν είναι ένα ομογενές μοντέλο διατροφής. Αντ' αυτού, οι διατροφικές και θρεπτικές πτυχές της διαφέρουν μεταξύ των περιοχών της λεκάνης της Μεσογείου. Για παράδειγμα, στην Ελλάδα αυξάνεται η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, στην Ιταλία αυξάνεται η κατανάλωση ζυμαρικών, στην Ισπανία αυξάνεται η κατανάλωση ψαριών, ενώ στη Γαλλία αυξάνεται η κατανάλωση οίνου. Μερικές φορές παρατηρούνται διαφορές μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών της ίδιας χώρας. Για παράδειγμα, στη βόρεια Ελλάδα υπάρχει αυξημένη πρόσληψη κρέατος και προϊόντων αυτού, ενώ στη νότια Ελλάδα υπάρχει αυξημένη πρόσληψη λαχανικών. (Tyrovolas et al, 2009)

Σε αντίθεση με άλλες δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά όπως η Δυτική διατροφή, το μεγαλύτερο μέρος της περιεκτικότητας σε λιπαρά της ΜΔ προέρχεται από ένα συστατικό τροφίμων, το ελαιόλαδο. Αυτό εξηγεί γιατί η ΜΔ είναι χαμηλή σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη, φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, ενώ έχει υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), ιδιαίτερα ελαϊκό οξύ. Επιπλέον, δεδομένου ότι το ελαιόλαδο διαθέτει ορισμένα ειδικά γαστρονομικά χαρακτηριστικά, χάρη στον πλούτο του σε πολλές μικροσκοπικές συνθέσεις που του προσδίδουν οσμή, χρώμα και γεύση, η προσθήκη ελαιολάδου σε ορισμένα πιάτα καθιστά ευκολότερη την κατανάλωση ορισμένων προϊόντων όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, όσπρια και δημητριακά, τρόφιμα που περιέχουν υψηλές αναλογίες υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη με υψηλό δυναμικό προαγωγής της υγείας. Τα οφέλη από τη ΜΔ δεν οφείλονται αποκλειστικά στο ίδιο το ελαιόλαδο, αλλά στο συνδυασμό με τα άλλα συστατικά του που προάγουν την υγεία, η παρουσία των οποίων ευνοείται από τη χρήση του ελαιολάδου ως γαστρονομικού συστατικού. (Oliviero et al, 2009)

Στην Ελλάδα, όπου παρατηρήθηκε αρχικά αυτό το παραδοσιακό διαιτολογικό σχήμα μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι διατροφικές συνήθειες των νέων και των μεσήλικων έχουν αλλάξει σε ένα πιο «δυτικοποιημένο» πρότυπο (Kafatos et al, 1997, Papadaki et al, 2007). Η αλλαγή αυτή είναι κυρίως ορατή σε περιοχές ταχείας

αστικοποίησης και οικονομικής ανάπτυξης, όπου η παχυσαρκία αποτελεί μείζον πρόβλημα. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με το επίπεδο προσχώρησης στη μεσογειακή διατροφή μεταξύ των ηλικιωμένων, ιδιαίτερα εκείνων που ζουν στην νησιωτική περιοχή της χώρας, όπου η μεσογειακή διατροφή αποτελεί το βασικό διατροφικό μοντέλο για πολλά χρόνια. (Tyrovolas et al, 2009)

Η ερευνητική ανασκόπηση επιβεβαιώνει ότι τα άτομα που συμμορφώνονται με τις αρχές της παραδοσιακής ΜΔ τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. (Pérez-López et al, 2009) Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που αναφέρουν ότι καταναλώνουν τα τρόφιμα που βρίσκονται πλησιέστερα στη ΜΔ είναι περίπου 10-20% λιγότερο πιθανό να πεθάνουν από καρδιοπάθειες, καρκίνο ή οποιαδήποτε άλλη αιτία. Η μακροζωία των μεσογειακών ανθρώπων σχετίζεται με το ελαιόλαδο και με τις πολλές μικρές συστατώσες του αντιοξειδωτικού δυναμικού που υπάρχουν σε όλες τις παραλλαγές της ΜΔ ενώ φαίνεται ότι και ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να μειωθεί με την προσκόλληση στη ΜΔ. Επιπλέον το μεσογειακό μοντέλο διατροφής συσχετίζεται σημαντικά με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, τη μείωση του κίνδυνου θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη μείωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου, τη μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας ενώ φαίνεται να δρα προληπτικά κατά του καρκίνου. (Pérez-López et al, 2009) Στις μελέτες παρατήρησης κοόρτης και σε μια δοκιμή δευτερογενούς πρόληψης (μελέτη Lyon Diet Heart Study), η αύξηση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή ήταν σταθερά επωφελής όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μια συστηματική ανασκόπηση κατέταξε τη μεσογειακή διατροφή ως το πιο πιθανό διαιτητικό μοντέλο για την προστασία από στεφανιαία καρδιακή νόσο. (Estruch et al, 2013) Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για τα οφέλη της ΜΔ σε σχέση με τον μεταβολισμό των οστών, τη ΡΑ και τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία (νοητικό έλλειμμα, ασθένεια Alzheimer, ασθένεια Parkinson). (Pérez-López et al, 2009)

### **2.6.1 Πυραμίδα παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής**

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής παρουσιάστηκαν και ενσωματώθηκαν στη μορφή μιας πυραμίδας από τον Willett W. et al το 1995. Έτσι δημιουργήθηκε μια πυραμίδα τροφίμων που αντικατοπτρίζει τις μεσογειακές διατροφικές παραδόσεις, οι οποίες ιστορικά έχουν συσχετιστεί με καλή υγεία. Αυτή η μεσογειακή διατροφική πυραμίδα βασίζεται σε τυπικά τρόφιμα της Κρήτης, σε μεγάλο μέρος της

υπόλοιπης Ελλάδας, και στη νότια Ιταλία στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όπου το προσδόκιμο ζωής ενηλίκων ήταν από τα υψηλότερα στον κόσμο και τα ποσοστά στεφανιαίας νόσου και άλλες χρόνιες ασθένειες, που σχετίζονται με τη διατροφή, ήταν από τις χαμηλότερες. Η μελέτη έδειξε ότι, παρά την υψηλή πρόσληψη λίπους, τα παραδοσιακά διατροφικά πρότυπα της Κρήτης και της νότιας Ιταλίας στις αρχές της δεκαετίας του 1960 ήταν ευρέως υπεύθυνα για την καλή υγεία που παρατηρήθηκε στις περιοχές αυτές. (Oliviero et al, 2009) Η καθημερινότητα στις περιοχές αυτές, με την χειρονακτική κυρίως εργασία και τη διατροφή, οδήγησαν σε έναν τρόπο ζωής που περιελάμβανε τακτική σωματική δραστηριότητα και συνδέεται με χαμηλά ποσοστά παχυσαρκίας. Η διατροφή όπως περιγράφηκε παραπάνω παρουσιάζεται στην πυραμίδα που περιγράφει ένα διατροφικό μοτίβο ελκυστικό για τη διάσημη γευστικότητα του καθώς και για τα οφέλη στην υγεία. (Willett et al, 1995)





Οι βασικές έννοιες της Πυραμίδας Τροφίμων είναι η "αναλογικότητα", δηλαδή η σωστή ποσότητα τροφίμων για την επιλογή από κάθε ομάδα, η "κανονική" ποσότητα τροφίμων σε γραμμάρια, η «ποικιλία», δηλαδή η σημασία της αλλαγής των επιλογών μέσα σε μια ομάδα τροφίμων και η «μετριοπάθεια» στην κατανάλωση ορισμένων τροφίμων, όπως το λίπος ή τα γλυκά. Όπως φαίνεται και από την εικόνα παρακάτω, στη βάση της πυραμίδας υπάρχουν τα τρόφιμα που συστήνεται να καταναλώνονται καθημερινά όπως είναι τα δημητριακά (κυρίως ακατέργαστα, όπως ψωμί ολικής άλεσης, ζυμαρικά, ρύζι κτλ), ακολουθούν τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, το ελαιόλαδο, τα γαλακτοκομικά και το γιαούρτι χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Εβδομαδιαία συστήνεται η κατανάλωση πουλερικών, κουνελιού και γαλοπούλας, ψαριών, θαλασσινών και τα αυγών (για την πρόσληψη πρωτεΐνης υψηλής βιολογικής αξίας), πατάτας, οσπρίων, ξηρών καρπών, ελιών



και γλυκών, ενώ συστήνεται το βόειο και το κόκκινο κρέας να καταναλώνονται μερικές φορές το μήνα. Επιπλέον, τα διάφορα μπαχαρικά (θυμάρι, ρίγανη κτλ), γνωστά για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, έχουν μια ιδιαίτερη θέση στη μεσογειακή διατροφή. Τέλος, βάσει της μεσογειακής πυραμίδας τροφίμων συστήνεται η καθημερινή φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση άφθονου νερού καθώς και η κατανάλωση κόκκινου κρασιού με μέτρο (συνήθως συνοδεύοντας τα κύρια γεύματα). (Altomare et al, 2013)

Το 2009 και το 2010, μέσω μιας διεθνούς επιστημονικής διαδικασίας συναίνεσης, αναπτύχθηκε μια νέα αναθεωρημένη μεσογειακή διατροφική πυραμίδα, προσαρμοσμένη στον σύγχρονο τρόπο ζωής. Η νέα αναθεωρημένη μεσογειακή διατροφική πυραμίδα σχεδιάστηκε ως ένα απλουστευμένο κύριο πλαίσιο που προσαρμόστηκε στις διαφορετικές χώρες για συγκεκριμένες παραλλαγές που σχετίζονται με τα διάφορα γεωγραφικά, κοινωνικοοικονομικά και πολιτισμικά πλαίσια του σύγχρονου μεσογειακού τρόπου ζωής, λαμβάνοντας υπόψη τις μερίδες τροφίμων και τους διαφορετικούς τρόπους σερβιρίσματος της κάθε περιοχής/χώρας. Σε αυτή τη νέα πυραμίδα επισημάνθηκαν τα τρόφιμα που καταναλώνονται καθημερινά ενώ δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στην έννοια της λιτότητας και της μετριοπάθειας λόγω της μεγάλης πρόκλησης της παχυσαρκίας για τη δημόσια υγεία. Σε αυτήν την αναθεωρημένη μεσογειακή διατροφική πυραμίδα συνδυάστηκαν για πρώτη φορά με την έννοια της βιωσιμότητας η διατροφή, τα οικολογικά προϊόντα, η βιοποικιλότητα, τα φρούτα και τα λαχανικά με ποικιλία χρωμάτων, τα τοπικά προϊόντα και η φιλοσοφία της κάθε περιοχής. (Dernini and Berry, 2015)

**Mediterranean Diet Pyramid: a lifestyle for today**  
Guidelines for Adult population

Serving size based on frugality and local habits

Wine in moderation and respecting social beliefs



Mediterranean Diet Pyramid Created by the Mediterranean Diet Foundation of Barcelona [2010 edition].

## 2.7 Μεσογειακή Διατροφή και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Ο αναδυόμενος ρόλος της χρόνιας φλεγμονής σε σημαντικές εκφυλιστικές ασθένειες της σύγχρονης κοινωνίας (όπως είναι η PA) έχει διεγείρει την έρευνα για την επίδραση των διαφόρων διατροφικών και διαιτητικών σχημάτων στους φλεγμονώδεις δείκτες. (Galland, 2010) Δεδομένης της έντονης φλεγμονώδους φύσης της PA, οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για συνοσηρότητα, όπως στεφανιαία νόσο και οστεοπόρωση. Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι οι διαιτητικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την αιτιολογία της νόσου των φλεγμονωδών αρθρώσεων και επίσης να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της PA. (Oliviero et al, 2009) Επιπλέον, καθώς τα μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά στη διατροφή είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της λειτουργίας των ανοσοκυττάρων, ένα διαιτητικό πρότυπο πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά με ευνοϊκές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και φτωχό σε προ-φλεγμονώδη θρεπτικά συστατικά μπορεί να προστατεύσει από αυτοάνοσες ή άλλες χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, σπλαχνική παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή αθηροσκλήρωση). (Oliviero et al, 2009)

Η ΜΔ αντικατοπτρίζει ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηρίζεται σε μεγάλο βαθμό από μια αντιφλεγμονώδη διατροφή. Η διατροφή αυτή, όπως περιγράφηκε παραπάνω, είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας (PUFAs) και ελαϊκό οξύ ( $\omega$ -9 μονοακόρεστα), φυτικές ίνες και μη επεξεργασμένους υδατάνθρακες. Η ΜΔ έχει συνδεθεί με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας όλων των αιτιών και ως εκ τούτου υπάρχει μια τάση για μια εύλογη κλινική βελτίωση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων της ΡΑ (που μπορεί να προάγουν τη διαδικασία αναπηρίας). (Vitetta et al, 2012)

Πολλά από τα χαρακτηριστικά στοιχεία της ΜΔ είναι λειτουργικά συστατικά με θετικές επιδράσεις στην υγεία, την ικανότητα και την ευημερία και μπορεί να ευθύνονται για τα πλεονεκτήματα που συνδέονται με αυτή τη δίαιτα. Ο κόκκινος οίνος, για παράδειγμα, είναι πλούσιος σε πολυφαινολικούς παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστοί για την προστατευτική επίδρασή τους σε οξεία και χρόνια μοντέλα φλεγμονής. (Oliviero et al, 2009) Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα πλούσια σε ψάρια, ελαιόλαδο και μαγειρεμένα λαχανικά μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση έναντι της ΡΑ. (Kjeldsen-Kragh, 2003) Από τους Sköldstam et al, το 2003 διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της μεσογειακής διατροφής (ΜΔ) έναντι μιας συνηθισμένης Δυτικής διαίτας (ΔΔ) για την καταστολή της νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Κλήθηκαν να συμμετάσχουν 56 ασθενείς με ενεργή ΡΑ, διάρκειας τουλάχιστον δύο ετών, οι οποίοι λάμβαναν σταθερή φαρμακευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στη ΜΔ (ομάδα παρέμβασης) και στη ΔΔ (ομάδα ελέγχου). Για να επιτευχθεί καλή συμμόρφωση με τις προδιαγεγραμμένες δίαιτες, όλοι οι ασθενείς για τις πρώτες τρεις εβδομάδες σερβίρονται στα πρότυπα της ΜΔ ή της ΔΔ, αντίστοιχα, για μεσημεριανό γεύμα και δείπνο σε κυλικείο εξωτερικής κλινικής. Διεξήχθησαν κλινικές εξετάσεις κατά την έναρξη της θεραπείας και πάλι στις 3, 6 και 12 εβδομάδες. Χρησιμοποιήθηκαν ως πρωτεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας ένας σύνθετος δείκτης δραστηριότητας της νόσου (DAS28), ένας δείκτης φυσικής δραστηριότητας (Health Assessment Questionnaire, HAQ), ένας δείκτης της ποιότητας ζωής (Short Form-36 (SF-36)) και η ημερήσια κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Από την έναρξη μέχρι το τέλος της μελέτης, οι ασθενείς στην ομάδα της ΜΔ (n=26) εμφάνισαν μείωση στο DAS28 κατά 0,56 ( $p < 0,001$ ), στο HAQ 0,15 ( $p = 0,020$ ) και σε δύο διαστάσεις της έρευνας SF-36: αύξηση της «ζωτικότητας» κατά 11,3 ( $p = 0,018$ ) και μείωση κατά 0,6 ( $p=0,016$ ) σε σύγκριση με ένα χρόνο νωρίτερα. Για τους ασθενείς ελέγχου (n=25) δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή

στο τέλος της μελέτης. Αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ήταν αξιοσημείωτη μόνο στο δεύτερο ήμισυ της δοκιμής. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρέμβασης έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν σταθερή και μέτρια δραστική ΡΑ, με την προσαρμογή τους στο μεσογειακό μοντέλο διατροφής, σημείωσαν μείωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας, αύξηση της φυσικής λειτουργίας και βελτίωση της ζωτικότητας τους. (Sköldstam et al, 2003)

Έπειτα, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή μεσογειακής δίαιτας διάρκειας 12 εβδομάδων που πραγματοποιήθηκε από τους Hugfors et al, στο Ελσίνκι, σε 51 ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τρίμηνη διαιτητική παρέμβαση, έδειξε θετικά οφέλη, με μείωση της δραστηριότητας της νόσου (μετρούμενη με το δείκτη δραστηριότητας της ασθένειας DAS28), βελτίωση της φυσικής ικανότητας του ατόμου (ερωτηματολόγιο αξιολόγησης υγείας) και αυξημένη ζωτικότητα, αποτελέσματα που ενδέχεται να είναι πολυπαραγοντικά. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε αύξηση της αναφερόμενης κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικές ουσίες κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με μεσογειακή διατροφή. (Hugfors et al, 2003)

Ακόμη, το 2005 στη Σουηδία πραγματοποιήθηκε μια μελέτη διατροφικής παρέμβασης 3 μηνών με σκοπό να εξεταστεί εάν μια τροποποιημένη Κρητική μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει τα σημάδια και τα συμπτώματα της ΡΑ. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 51 ασθενείς με καλά ελεγχόμενη, αν και δραστική, ΡΑ διάρκειας τουλάχιστον 2 ετών. Ένας περαιτέρω στόχος ήταν να μελετηθεί η συμμόρφωση με τις πειραματικές και ελεγχόμενες δίαιτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και να επικυρωθεί η μέθοδος λήψης διαιτητικού ιστορικού με συνέντευξη, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης. Η επικύρωση διεξήχθη μέσω βιολογικών δεικτών διαιτητικής πρόσληψης. Από την αρχή μέχρι το τέλος της μελέτης, η ομάδα που υιοθέτησε την Κρητική Μεσογειακή διατροφή (ομάδα ΜΔ n=26) παρουσίασε σημαντική βελτίωση στους δείκτες της ασθένειας. Μεταξύ των βελτιώσεων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ΜΔ ήταν μείωση της δραστηριότητας της νόσου, βελτιωμένη φυσική λειτουργία και βελτιωμένη ζωτικότητα. Μεμονωμένα, 15 άτομα στην ομάδα ΜΔ παρουσίασαν μέτρια ή καλύτερη κλινική βελτίωση, βασισμένη στην αλλαγή της δραστηριότητας της νόσου, σε σύγκριση με έξι άτομα στην ομάδα ελέγχου. (Hugfors, 2005)

Ακολουθεί το 2007 μια μελέτη παρέμβασης από τους [McKellar](#) et al, με σκοπό να ξεπεραστούν τα εμπόδια στην υγιεινή διατροφή μέσω μιας κοινοτικής παρέμβασης που

προωθεί μια δίαιτα μεσογειακού τύπου σε ασθενείς με PA που ζουν σε κοινωνικά υποβαθμισμένες περιοχές της Γλασκώβης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 130 γυναίκες ασθενείς με PA ηλικίας 30-70 ετών, με διάρκεια νόσου 8 χρόνια. Η ομάδα παρέμβασης (n=75) παρακολουθούσε συνεδρίες 2 ώρες την εβδομάδα για 6 εβδομάδες στην τοπική κοινότητα, όπου συμπεριλαμβάνονταν συμβουλές μαγειρικής. Στην ομάδα ελέγχου (n=55) δόθηκαν μόνο διατροφικές πληροφορίες. Και οι δύο ομάδες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων (FFQ), ενώ κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της έρευνας, μετά από 3 και μετά από 6 μήνες. Σημειωθήκαν σημαντικά οφέλη στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων στη συνολική βαθμολόγηση των ασθενών σε 6 μήνες, στη βαθμολογία πόνου στους 3 και 6 μήνες, στην πρωινή δυσκαμψία στους 6 μήνες και στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου αξιολόγησης υγείας σε 3 μήνες. Η ανάλυση των FFQs έδειξε σημαντικές αυξήσεις στην εβδομαδιαία κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων και βελτίωση της αναλογίας μονοακόρεστων: κορεσμένων λιπαρών οξέων και συστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα παρέμβασης μόνο. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μια παρέμβαση 6 εβδομάδων μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση υγιεινότερων τροφών και αν εφαρμοστεί μακροχρόνια, μπορεί να αποδειχθεί μια δημοφιλή, φθηνή και χρήσιμη συμπληρωματική αγωγή για την αντιμετώπιση της PA. ([McKellar et al, 2007](#))

Το 2015 δημοσιεύθηκε μια μελέτη πρόγνωσης από τους Yang Hu και συνεργάτες, από το Brigham και το γυναικείο νοσοκομείο της Βοστώνης, που περιελάμβανε 83.245 συμμετέχοντες από τη μελέτη NHS (Nurses' Health Study) (NHS; 1980–2008) 30-55 ετών και 91.393 από το NHS II NHS II (1991–2009) 25-42 ετών, για να εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ ενός μεσογειακού μοντέλου διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης PA. Όλες οι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες και δεν έπασχαν από καμία ασθένεια του συνδετικού ιστού. Κάθε τέσσερα χρόνια οι εξεταζόμενοι συμπλήρωναν ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων (FFQ) για την απόκτηση διατροφικών πληροφοριών. Η μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με τη χρήση του δείκτη εναλλακτικής μεσογειακής δίαιτας (aMed), η οποία υπολογίστηκε με βάση την συχνότητα κατανάλωσης εννέα συστατικών-τροφίμων (λαχανικά, φρούτα, ξηροί καρποί, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα, ψάρια, κόκκινο κρέας και προϊόντα του και αλκοόλ). Κατά τη διάρκεια των ετών παρακολούθησης (28 έτη για το NHS και 20 έτη για το NHS II), τεκμηριώθηκαν 916 περιπτώσεις PA (631 περιπτώσεις στο NHS, 282 στο NHS II). Και στις δύο ομάδες, οι γυναίκες που βρίσκονταν σε υψηλότερα τεταρτημόρια

του βαθμολογικού πίνακα ήταν πιο ηλικιωμένες, είχαν υψηλότερο μεσαίο οικογενειακό εισόδημα, υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, υψηλότερη συνολική πρόσληψη ενέργειας και χαμηλότερο ΔΜΣ. Οι συμμετέχοντες με υψηλότερες βαθμολογίες από το aMed ήταν πιθανότερο να είχαν έμμηνη ρύση πριν από την ηλικία των 12 ετών, να είχαν λάβει συμπληρώματα πολυβιταμινών, να είχαν > 12 μήνες θηλασμού και να είχαν λάβει ορμονική θεραπεία καθώς και λιγότερο πιθανό ήταν καπνιστές. Όπως αναμενόταν, η μέση κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος ήταν χαμηλότερη στα υψηλότερα τετράγωνα βαθμολογίας aMed, ενώ η κατανάλωση ψαριών, λαχανικών, φρούτων, λαχανικών και ολικής αλέσεως συστηματικά ήταν υψηλότερη σε υψηλότερα τεταρτημόρια βαθμολογίας aMed και στις δύο ομάδες. Η κατανάλωση ξηρών καρπών ήταν πολύ χαμηλή και στις δύο ομάδες και η διακύμανση μεταξύ των τεταρτημορίων της βαθμολογίας aMed ήταν μικρή. Οι μέσες τιμές της αναλογίας μονοακόρεστων έως κορεσμένων λιπαρών ήταν επίσης παρόμοιες στα τεταρτημόρια βαθμολογίας aMed. Εν κατακλείδι, και στις δύο ομάδες, η προσκόλληση στο μεσογειακό μοντέλο διατροφής δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο για PA. (Hu et al, 2015)

Τέλος, τον Φεβρουάριο του 2017, δημοσιεύτηκε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από Ιάπωνες ερευνητές η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, που αποτελούν βασικό συστατικό της μεσογειακής διατροφής, φαίνεται να καταστέλλουν τη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ερευνητές θέλησαν να εντοπίσουν τα βασικά στοιχεία που κάνουν τη μεσογειακή διατροφή αποτελεσματική στην καταστολή της PA. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 208 διαδοχικούς ασθενείς με PA (ομάδα PA) και 205 υγιείς εθελοντές (ομάδα ελέγχου), ηλικίας και φύλου όμοιας με αυτούς που συμμετέχουν στην προοπτική μελέτη "TOMORROW" που διεξάγεται από το 2010. Η πρόσληψη τροφής και θρεπτικών ουσιών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το σύντομο ερωτηματολόγιο λήψης ιστορικού διατροφής (BDHQ), η βαθμολογία μεσογειακής διατροφής (Mediterranean diet scores) υπολογίστηκε με βάση τη λήψη ιστορικού από τους μάρτυρες και προσδιορίστηκε η δραστηριότητα της νόσου από τις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου DAS28 και του ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων (DAS28-ESR). Αποτελέσματα: Η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη ομάδα PA, από ότι στην ομάδα ελέγχου και η αναλογία των προσλαμβανόμενων μονοακόρεστων / κορεσμένων λιπαρών οξέων (MUFA / SFA) διέφερε σημαντικά στην ομάδα PA μετά την υποταξινόμησή της σύμφωνα με το DAS28-ESR. Επιπλέον, η τιμή DAS28-ESR συσχετίζεται σημαντικά με την πρόσληψη MUFA / SFA μετά την προσαρμογή της ηλικίας



( $R = -0,228$ ,  $P < 0,01$ ). Η ανάλυση της λογικής παλινδρόμησης επέλεξε υψηλή πρόσληψη MUFA ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ύφεσης στην ομάδα RA με οριακό όριο (λόγος πιθανότητας, 1,97, 95% CI, 0,98-3,98,  $P = 0,057$ ). Οι αλλαγές στο DAS28-ESR μεταξύ 2010 και 2011 συσχετίζονται σημαντικά με την πρόσληψη MUFA / SFA μετά την προσαρμογή της ηλικίας ( $R = 0,180$ ,  $P = 0,01$ ). Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η καθημερινή πρόσληψη MUFA, που αποτελεί βασικό συστατικό της μεσογειακής δίαιτας, μπορεί να καταστείλει τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με RA. ([Matsumoto et al, 2017](#))

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 εκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης και της γενικότερης υγείας ασθενών με RA

Δεδομένης της παρουσίας αυτοαντισωμάτων στη RA, όπως του ρευματοειδούς παράγοντα και του αντι-κιτρολινωμένου πρωτεϊνικού αντισώματος (που δοκιμάστηκε ως αντικυκλικό πεπτίδιο [anti-CCP]), που μπορεί να προηγηθεί της κλινικής εκδήλωσης της RA, εδώ και πολλά χρόνια, θεωρείται αυτοάνοση ασθένεια. Η αυτοάνοση κατάσταση και το συνολικό συστηματικό και αρθρικό φλεγμονώδες φορτίο οδηγούν την καταστροφική εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, παρόλο που οι δομικές αλλαγές, οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν με συμβατική ακτινογραφία ή άλλες τεχνικές απεικόνισης, διακρίνουν καλύτερα την RA από άλλες αρθριτικές διαταραχές, η βλάβη των αρθρώσεων σπάνια εμφανίζεται στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου, αλλά μάλλον συσσωρεύεται με την πάροδο του χρόνου. (Aletaha et al, 2010) Παρόλο που ορισμένοι ασθενείς έχουν ήπια αυτό-περιορισμένη ασθένεια, πολλοί βιώνουν εκτός από την καταστροφή των αρθρώσεων και πολλαπλές συνοσηρότητες. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι περισσότερο από διπλάσια σε ασθενείς με RA όπως και στον γενικό πληθυσμό και αυτό το χάσμα φαίνεται να διευρύνεται. Τα T και B κύτταρα και η ενορχηστρωμένη αλληλεπίδραση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών παίζουν βασικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία της RA. Οι κυτταροκίνες που εμπλέκονται άμεσα σε αυτή τη διαδικασία είναι ο TNF- $\alpha$  και η IL-6. Η IL-1 και η IL-17 και μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικούς ρόλους στη διαδικασία της νόσου. (Choy, 2012)

Εκτός από τα διαγνωστικά κριτήρια που παρουσιάστηκαν σε παραπάνω κεφάλαιο, υπάρχουν πολλά «σημάδια» που οδηγούν στη διάγνωση της RA. Οι ασθενείς με RA



παρουσιάζουν συνήθως πόνο και δυσκαμψία σε πολλαπλές αρθρώσεις. Οι καρποί, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και οι μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις είναι οι συχνότερα εμπλεκόμενες. Η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί περισσότερο από μία ώρα υποδηλώνει μια φλεγμονώδη αιτιολογία. Μπορεί να είναι ορατή η έντονη διόγκωση των αρθρώσεων ή η λεπτή αρθρική πάχυνση κατά την κοινή εξέταση. Τα συστηματικά συμπτώματα κόπωσης, απώλειας βάρους και χαμηλού πυρετού μπορεί να εμφανιστούν στην ενεργή ΡΑ. (Wasserman, 2011)

Οι αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ΡΑ χαρακτηρίζονται συχνά από την παρουσία αυτοαντισωμάτων. Ο ρευματοειδής παράγοντας δεν είναι συγκεκριμένος για τη ΡΑ και μπορεί να υπάρχει και σε ασθενείς με άλλες ασθένειες, όπως η ηπατίτιδα C αλλά και σε υγιή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Το αντι-κιτρουλινωμένο πρωτεϊνικό αντίσωμα είναι πιο ειδικό για ΡΑ και μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Περίπου το 50–80% των ατόμων με ΡΑ έχουν ρευματοειδή παράγοντα, αντι-κιτρουλινωμένο πρωτεϊνικό αντίσωμα ή και τα δύο. Οι ασθενείς με ΡΑ μπορεί να έχουν θετικό αποτέλεσμα δοκιμασίας αντιπυρηνικών αντισωμάτων και η δοκιμή έχει προγνωστική σημασία σε νεανικές μορφές αυτής της νόσου. Τα επίπεδα της CRP και ΤΚΕ συχνά αυξάνονται στην ενεργό ΡΑ και παίζουν σημαντικό ρόλο στα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ. Τα επίπεδα CRP και ο ΤΚΕ μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Σε χρόνια ΡΑ εμφανίζεται ήπια αναιμία (χαμηλή Hb) στο 33-60% των ασθενών με ΡΑ και θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή φάρμακα ή ΜΣΑΦ. Η ακτινογραφία των χεριών και των ποδιών θα πρέπει να διεξάγεται για να αξιολογούνται οι χαρακτηριστικές περιβραχιόνιες διαβρωτικές αλλαγές, οι οποίες μπορεί να είναι ενδεικτικές ενός πιο επιθετικού υποτύπου ΡΑ. (Wasserman, 2011)

Εκτός από τις αρθρικές εκδηλώσεις και τις διαταραχές στους βιοχημικούς δείκτες οι ασθενείς με ΡΑ αντιμετωπίζουν και προβλήματα θρέψης, όπως έχει προαναφερθεί. Οι χρόνιες παθήσεις όπως η ΡΑ είναι γνωστό ότι συνδέονται σε κάποιο βαθμό με εξασθένηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών. Η ρευματοειδής καχεξία είναι ένα συνηθισμένο εύρημα μεταξύ των ασθενών με ΡΑ ενώ έχει αποδειχθεί ότι τα δύο τρίτα των ασθενών με ΡΑ έχουν κάποιες ενδείξεις καχεξίας, πιθανώς λόγω υπερπαραγωγής του TNF-α και της IL-1. Η κακή διατροφική κατάσταση σε ασθενείς με διαγνωσθείσα ΡΑ έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες παρατήρησης και μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διατροφική

κατάσταση των ασθενών με PA επιδεινώνεται παρά την επαρκή πρόσληψη. Ωστόσο, λόγω των δυσκολιών εκτίμησης ορισμένων διατροφικών παραμέτρων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα στοιχεία δεν είναι αρκετά ισχυρά ώστε να υποδηλώνουν σημαντική μεταβολή στη διατροφική κατάσταση των ασθενών με PA. Πολλοί πάσχοντες από PA χρησιμοποιούν κάποια μορφή συμπληρωματικών ή εναλλακτικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής. Έχει αναφερθεί ότι το 33-75% των ασθενών με PA πιστεύει ότι το φαγητό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων τους και ότι το 20% - 50% έχει επιχειρήσει διαιτητικούς χειρισμούς ως μέσο ανακούφισης των συμπτωμάτων. (Hejazi et al, 2011)

Έχουν επίσης ληφθεί υπόψη οι παράγοντες διατροφικού κινδύνου. Φαίνεται ότι δίαιτες πλούσιες σε ψάρια, ελαιόλαδο και μαγειρεμένα λαχανικά παρέχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη της PA, ενώ το κόκκινο κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα δημητριακά συχνά αναφέρεται ότι επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νόσου. Ωστόσο, κανένα τρόφιμο ή ομάδα τροφίμων δεν έχει ταυτοποιηθεί ως αιτία, πυροδοτικός ή επιβαρυντικός παράγοντας σε ασθενείς με PA. (Hejazi et al, 2011)

Το 2011 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη από τους Hejazi et al με σκοπό τον προσδιορισμό της θρεπτικής κατάστασης των γυναικών με PA στο Ιράν και τη σύγκριση της πρόσληψης βασικών μικροθρεπτικών ουσιών με τις συνήθεις τιμές διαιτητικής πρόσληψης (DRIs). Σε αυτή τη συγχρονική μελέτη, 90 γυναίκες με PA επιλέχθηκαν τυχαία από ένα αρχικό δείγμα 200 ασθενών που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο Ρευματολογίας που συνεργάζεται με το Πανεπιστήμιο Ιατρικών Επιστημών Tabriz (Tabriz University of Medical Science). Οι συμμετέχοντες επανεξετάστηκαν για PA σύμφωνα με τα κριτήρια του American Rheumatism Association (ARA), ήταν ηλικίας 20-70 ετών και λάμβαναν σταθερή φαρμακευτική θεραπεία τους τελευταίους 2 μήνες. Για να ελαχιστοποιηθούν τα φαινόμενα συγχύσεων, αποκλείστηκαν από τη μελέτη τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και άλλων μεταβολικών ή κληρονομικών ασθενειών. Μετρήθηκε βάρος και ύψος και υπολογίστηκε ο ΔΜΣ των ασθενών βάσει του δείκτη Quetelet ( $BMI = \text{βάρος [kg]} / \text{ύψος [m}^2\text{]}$ ). Η ενεργότητα της νόσου (DAS-28) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον αριθμό των τρυφερών και διογκωμένων αρθρώσεων, πραγματοποιήθηκε γενική εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) και καταγράφηκε η CRP. Τα ολικά αντιοξειδωτικά του ορού των ασθενών εκτιμήθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας Randox Total Anti Oxidant Status στον ορό. Συλλέχτηκαν διατροφικές πληροφορίες από ανάκληση 3 ημερών και 24 ωρών. Για τον προσδιορισμό των

διατροφικών συνηθειών κατά το προηγούμενο έτος χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ). Οι ανακλήσεις αναλύθηκαν για τη συνολική κατανάλωση ενέργειας (kcal), τα μακροθρεπτικά συστατικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις τιμές των DRIs. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς ακολουθούσαν χαμηλό ενεργό τρόπο ζωής (72%) ή καθιστική ζωή (28%). Ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά όπως το φολικό οξύ, το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος και το ασβέστιο ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τις συνιστώμενες τιμές. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανταποκρίθηκε στα DRIs για φολικό οξύ (400 μg / ημέρα) και μόνο το 16,7% των ασθενών πληρούσε την απαίτηση για επαρκή πρόσληψη ασβεστίου (1000-1200 mg / ημέρα). Η μέση πρόσληψη βιταμίνης Β6 ήταν επίσης χαμηλότερη από τη συνιστώμενη ποσότητα. Από την άλλη πλευρά, οι προσλήψεις ορισμένων μακρο- και μικρο-θρεπτικών ουσιών, όπως η πρωτεΐνη, ο χαλκός, το σελήνιο και ορισμένες βιταμίνες όπως η βιταμίνη Ε, συνάντησαν ή υπερέβησαν το συνιστώμενο εύρος στους περισσότερους ασθενείς. Περίπου το 49% της ενέργειας των ασθενών φάνηκε να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 36% από το λίπος και το 14% από την πρωτεΐνη και η πρόσληψη πρωτεΐνης αυτών ανά χιλιόγραμμο ήταν  $0,73 \pm 0,4$ . Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς κατανάλωναν περίπου 8 μερίδες από την ομάδα ψωμιού και δημητριακών, 1,2 μερίδες από λαχανικά, πέντε μερίδες φρούτων, μία μερίδα από την ομάδα γάλακτος, τέσσερις μερίδες από την ομάδα κρέατος και περίπου δέκα μερίδες λίπους ημερησίως. Υπήρξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας της νόσου και της πρόσληψης θερμίδων, ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν έφθασε στατιστική σημασία ( $r=-0,218$ ,  $p=0,053$ ). Δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ της πρόσληψης διαφορετικών θρεπτικών ουσιών (αντιοξειδωτικών ή προ-οξειδωτικών θρεπτικών συστατικών) και της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού, της υπεροξειδωσης λιπιδίων (MDA) και του φλεγμονώδους δείκτη CRP. (Hejazi et al, 2011)

Η διερεύνηση της RA δείχνει ότι με την εξέλιξη της ασθένειας επηρεάζεται και το θρεπτικό προφίλ των ασθενών που φέρουν την ασθένεια. Αυτό συμβαίνει επειδή τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου προκαλούν γαστρεντερικές μεταβολές που επηρεάζουν την κατάποση, την πέψη και την απορρόφηση των τροφίμων. Η φλεγμονώδης φύση της νόσου προκαλεί αλλοιώσεις στον μεταβολισμό. Μια από τις κύριες αιτίες αυτών είναι η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάπα-Β (NF-κβ), ο οποίος προκαλεί μεταβολικές μεταβολές, οδηγώντας στην εξάντληση του ιστού. Η ρευματοειδής καχεξία επίσης επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα, τους

σκελετικούς μύες και τα σπλάχνα. Ως συνέπεια της φλεγμονής, της δυσκαμψίας των αρθρώσεων και της δομικής βλάβης που προκαλείται από τη νόσο, μειώνεται η σωματική δραστηριότητα των ασθενών με PA. Η σωματική άσκηση έχει χαρακτηριστεί ως σημαντικό μέρος της αποκατάστασης σε αυτή την ομάδα. Για τους παραπάνω λόγους πραγματοποιήθηκε μια μελέτη στη Βραζιλία το 2016, με σκοπό την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με PA, τη συσχέτισή της με εργαστηριακές εξετάσεις και τη φαρμακολογική θεραπεία που χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις αυτές. Στη μελέτη συμμετείχαν 72 γυναίκες με διαγνωσμένη PA. Η αξιολόγηση της θρεπτικής τους κατάστασης ταξινομήθηκε με ανθρωπομετρικές μετρήσεις (βάρος, ύψος, ηλικία, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κ.α), υπολογίστηκαν ο ΔΜΣ και οι ενεργειακές ανάγκες του κάθε ασθενή και η κατανάλωση τροφής αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο ημιποσοτικής συχνότητας τροφίμων (SFFQ). Επίσης συλλέχθηκαν αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων των ασθενών από τα ιατρικά τους αρχεία (ασβέστιο, βιταμίνη D, CRP, ρευματοειδής παράγοντας, ΤΚΕ, HDL, LDL και ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, κρεατινίνη, ουρία και τρανσαμινάσες). Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το 45,8% του δείγματος ήταν υπέρβαρο, ακολουθούμενο από παχυσαρκία, ευτροφισμό και υποσιτισμό. Οι βιοχημικές δοκιμές έδειξαν μεταβολές στις παραμέτρους της CRP, του ΤΚΕ και του ρευματοειδούς παράγοντα. Τα αποτελέσματα του SFFQ έδειξαν χαμηλή πρόσληψη θερμίδων, ασβεστίου, βιταμίνης D και E, ψευδάργυρου, χαλκού και μαγνησίου. Επίσης, βρέθηκε ότι τα άτομα που υποβάλλονταν σε συνδυασμένη θεραπεία με λεφλουνομίδη + μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδη + πρεδνιζόνη είχαν χαμηλή θερμιδική πρόσληψη. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με PA υπό θεραπεία εμφανίζουν υψηλή συχνότητα παχυσαρκίας ή είναι υπέρβαρα και ανεπαρκή πρόσληψη ιχνοστοιχείων που προστατεύουν από την ανάπτυξη PA. Η χρήση συνδυασμένης φαρμακολογικής θεραπείας προσδιορίζει τη μεγάλη συχνότητα πρόσληψης μειωμένων θερμίδων σε ασθενείς με PA. (Dos Santos et al, 2016)

### **3.2 Εργαλεία-ερωτηματολόγια εκτίμησης της PA**

Πολλά εργαλεία μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου της PA είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για χρήση και παράγουν έναν ενιαίο συνεχή δείκτη της δραστηριότητας της νόσου και επιλέγονται με βάση τις συστάσεις των ειδικών ομάδων για χρήση στο κλινικό περιβάλλον καθώς και στην ερευνητική πράξη. Οι συνεχείς σύνθετοι δείκτες που παράγουν ένα ενιαίο σκορ έχουν ένα πλεονέκτημα έναντι της ερμηνείας των επιμέρους συνιστωσών της ασθένειας, καθώς παρέχουν κλινικά σημαντικές και αξιόπιστες εκτιμήσεις

της ασθένειας με την ταυτόχρονη ερμηνεία πολλαπλών σημείων. (Anderson et al, 2011)  
Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένοι δείκτες που χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθεί η δραστηριότητα της ΡΑ καθώς και τα πιο κοινά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για τη γενικότερη εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών.

**Δείκτης δραστηριότητας ΡΑ - Ερωτηματολόγιο DAS28:** το ερωτηματολόγιο DAS28 είναι ένα επικυρωμένο εργαλείο που υπολογίζει τη δραστηριότητα της νόσου λαμβάνοντας υπόψη 28 αρθρώσεις καθώς και τις τιμές ΤΚΕ ή CRP και τη συνολική κατάσταση της υγείας μετρούμενη σε VAS 100 mm, έπειτα υπολογίζεται το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου το οποίο μπορεί να ερμηνευθεί ως χαμηλό ( $DAS \leq 2,4$ ), μέτριο ( $2,4 < DAS \leq 3,7$ ), ή υψηλό ( $DAS > 3,7$ ). Ένα σκορ  $DAS < 1,6$  αντιστοιχεί με ύφεση της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια του American Rheumatism Association. Ο Δείκτης Δραστηριότητας της Ασθένειας συνδυάζει τις μεμονωμένες μετρήσεις σε μια συνολική συνεχή μέτρηση της νόσου της ΡΑ. Η χρήση ενός μόνο δείκτη έχει πλεονεκτήματα, διότι είναι δύσκολη η ταυτόχρονη ερμηνεία αρκετών μέτρων για τη δραστηριότητα της ασθένειας και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για τη στατιστική ανάλυση σε μελέτες. Επειδή το DAS περιέχει μικρό αριθμό αρθρώσεων, είναι επίσης εφικτό να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της ασθένειας στην καθημερινή κλινική πρακτική. (Fransen et al, 2003)

**Δείκτες PTGA και PRGA (Patient (PTGA) and Provider (PRGA) Global Assessment of Disease Activity):** Οι δείκτες PtGA και PrGA είναι απλές αναλυτικές κλίμακες (VAS) που συμπληρώνονται από τον ασθενή ή από τον γιατρό-πάροχο υγείας, αντίστοιχα, με μέτρηση του συνολικού τρόπου που η ΡΑ επηρεάζει τον ασθενή σε ένα χρονικό σημείο. Το PtGA περιλαμβάνει ερωτήσεις όπως «λαμβάνοντας υπόψη όλους τους τρόπους που σας έχει επηρεάσει η αρθρίτιδα, πώς αισθάνεστε την αρθρίτιδα σας σήμερα;» με κλίμακα από πολύ καλή έως πολύ κακή. Το PrGA περιλαμβάνει ερωτήσεις όπως «Ποια είναι η εκτίμησή σας για την τρέχουσα ασθένεια του ασθενούς;» με κλίμακα από καθόλου ενεργή έως εξαιρετικά ενεργή. Η κλίμακα VAS σχεδιάστηκε αρχικά για να χρησιμοποιηθεί στη μέτρηση του αυτοεκτιμώμενου πόνου στην ΡΑ και έκτοτε χρησιμοποιείται εκτενώς για να εκτιμήσει τη συνολική δραστηριότητα της νόσου. Οι PtGA και PrGA κυμαίνονται από 0-100 mm, αλλά συχνά αναφέρονται από 0-10 cm και το επίπεδο της ασθένειας αυξάνεται όσο υψηλότερες είναι οι βαθμολογίες. (Anderson et al, 2011)  
**Απλουστευμένος Δείκτης Δραστηριότητας Νόσου (SDAI) (Simplified Disease Activity Index (SDAI)):** Ο SDAI συνδυάζει μεμονωμένες μετρήσεις σε μια συνολική συνεχή μέτρηση της νόσου της ΡΑ και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου στην καθημερινή

κλινική πράξη. Ο SDAI περιλαμβάνει τον αριθμό 28-πρησμένων αρθρώσεων (28SJC), τον αριθμό των 28 ευαίσθητων αρθρώσεων (28TJC), την παγκόσμια εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου (PtGA) σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκατοστών (VAS) και το επίπεδο της CRP σε mg / dl. Το επίπεδο της δραστηριότητας της νόσου μπορεί να ερμηνευτεί ως σε ύφεση ( $SDAI \leq 3,3$ ), χαμηλή δραστηριότητα ( $3,3 < SDAI \leq 11$ ), μέτρια ( $11 < SDAI \leq 26$ ) ή υψηλή ( $SDAI > 26$ ) δραστηριότητα της νόσου. Η μικρότερη ανιχνεύσιμη διαφορά για το SDAI είναι 8,26. (Anderson et al, 2011)

**Κλινικός Δείκτης Δραστηριότητας της Νόσου (CDAI) (Clinical Disease Activity Intex):** ο CDAI συνδυάζει μεμονωμένες μετρήσεις σε μια συνολική συνεχή μέτρηση της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της PA στην καθημερινή κλινική πρακτική και η έλλειψη εργαστηριακής εκτίμησης μπορεί να κάνει πιο εύκολη μια συνηθισμένη αξιολόγηση της δραστηριότητας της ασθένειας. Ο CDAI περιλαμβάνει τον αριθμό 28-πρησμένων αρθρώσεων (28SJC), τον αριθμό των 28 ευαίσθητων αρθρώσεων (28TJC), την συνολική αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου (PtGA) σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκατοστών (VAS). Το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου μπορεί να ερμηνευθεί ως σε ύφεση ( $CDAI \leq 2,8$ ), χαμηλή δραστηριότητα ( $2,8 < CDAI \leq 10$ ), μέτρια ( $10 < CDAI \leq 22$ ) ή υψηλή δραστηριότητα της νόσου ( $CDAI > 22$ ). Η μικρότερη ανιχνεύσιμη διαφορά για το CDAI είναι 8,05. (Anderson et al, 2011)

**Δείκτης Δραστηριότητας Ασθενούς (PAS) (Patient Activity Score) και Δείκτης Δραστηριότητας Ασθενούς-II (PASII) (Patient Activity Score-II):** ο PAS και ο PASII συνδυάζουν μεμονωμένες μετρήσεις σε μια συνολική συνεχή μέτρηση της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι δείκτες αυτοί χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της ασθένειας στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς η έλλειψη εργαστηριακής εκτίμησης και τα δεδομένα που προέρχονται από τον πάροχο-γιατρό μπορεί να διευκολύνουν τη συστηματική αξιολόγηση της δραστηριότητας της ασθένειας όταν λαμβάνονται υπόψη οι χρονικοί περιορισμοί. Το PAS και το PASII περιέχουν μόνο δεδομένα προερχόμενα από τον ασθενή και περιλαμβάνουν αξιολόγηση του πόνου σε οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκατοστών (VAS) από τον ασθενή, συνολική αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου (PtGA) σε VAS 10 εκατοστών από τον ασθενή και το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας (HAQ) για το PAS ή το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-II (HAQII) για το PASII. Για τον PAS, η δραστηριότητας της νόσου μπορεί να οριστεί ως σε ύφεση ( $PAS \leq 1,25$ ) και χαμηλή ( $PAS \leq 1,75$ ). Για το PASII, η



δραστηριότητα της νόσου μπορεί να οριστεί ως σε ύφεση (PASII  $\leq 1,25$ ) και χαμηλή (PASII  $\leq 2,2$ ). Οι κατηγορίες αυτοαναφερόμενης βαρύτητας της ασθένειας για τα PAS και PASII μπορούν να οριστούν ως σε ύφεση  $\leq 0,25$ , χαμηλή  $\leq 3,7$ , μέτρια  $< 8,0$  και υψηλή  $\geq 8,0$  δραστηριότητα της PA. (Anderson et al, 2011)

**Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της υγείας (Stanford Health Assessment Questionnaire) (HAQ):** το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας αναπτύχθηκε για την εκτίμηση του βαθμού αναπηρίας στις καθημερινές δραστηριότητες σε ασθενείς με PA. Το HAQ είναι ένα πολύτιμο εργαλείο στη συνήθη κλινική πράξη, καθώς παρέχει ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή που προέρχονται από μια αυτοαναφορά. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι το HAQ προβλέπει τις σοβαρές εκβάσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως η θνησιμότητα και τα προβλήματα αναπηρίας καθώς και τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου. (Sokka et al, 2004)

**Ερωτηματολόγιο PG-SGA (Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment):** το ερωτηματολόγιο PG-SGA είναι μια επικυρωμένη μέθοδος διατροφικής αξιολόγησης που βασίζεται στα χαρακτηριστικά ενός ιατρικού ιστορικού (αλλαγή βάρους, αλλαγή διατροφικής πρόσληψης, γαστρεντερικά συμπτώματα που έχουν παραμείνει για περισσότερο από 2 εβδομάδες, αλλαγές στη λειτουργική ικανότητα) και φυσική εξέταση (απώλεια υποδόριου λίπους, απώλεια μυϊκής μάζας, οίδημα αστραγάλου/ιερού και ασκίτη). Ένας επαγγελματίας υγείας εκτελεί ολόκληρη την αξιολόγηση. Έχει εφαρμοστεί με επιτυχία ως μέθοδος αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης και πρόβλεψης επιπλοκών σε διάφορες ομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με καρκίνο. Έχει συσχετιστεί με διάφορες αντικειμενικές παραμέτρους (ανθρωπομετρικές, βιοχημικές και ανοσολογικές), τα ποσοστά νοσηρότητας (συχνότητα μόλυνσης, χρήση αντιβιοτικών, διάρκεια παραμονής) και ποιότητα ζωής. Εντούτοις, το SGA στερείται ευαισθησίας για την ανίχνευση βελτιώσεων στη διατροφική κατάσταση που παρατηρείται σε σύντομη εισαγωγή στο νοσοκομείο. Το βαθμολογημένο PG-SGA είναι μια περαιτέρω εξέλιξη της έννοιας PG-SGA που ενσωματώνει μια αριθμητική βαθμολογία καθώς και μια συνολική βαθμολογία που κατατάσσει το άτομο σε καλή κατάσταση θρέψης, μέτρια ή ύποπτη για υποσιτισμό ή σοβαρό υποσιτισμό. Για κάθε συστατικό του βαθμολογημένου PG-SGA, τα σημεία (0-4) απονέμονται ανάλογα με την επίδραση του συμπτώματος στη διατροφική κατάσταση. Στη συνέχεια συνοψίζεται ένα συνολικό σκορ, το οποίο παρέχει μια κατευθυντήρια γραμμή ως προς το επίπεδο της απαιτούμενης διατροφικής παρέμβασης



καθώς και τη διευκόλυνση της συλλογής δεδομένων ποσοτικών αποτελεσμάτων. Το βαθμολογημένο PG-SGA είναι ένα συνεχές μέτρο. Όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος υποσιτισμού. Μια βαθμολογία 9 υποδεικνύει μια κρίσιμη ανάγκη για διατροφική παρέμβαση. Οι συστάσεις διατροφής περιλαμβάνουν την εκπαίδευση των ασθενών και της οικογένειας, τη διαχείριση συμπτωμάτων και τη διατροφική παρέμβαση, όπως χορήγηση κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, συμπληρώματα διατροφής, εντερική ή παρεντερική διατροφή. Λόγω του κινδύνου σοβαρού υποσιτισμού χρησιμοποιείται και για την διατροφική αξιολόγηση των ασθενών με PA. (Ottery, 1996, Bauer et al, 2002)

**Ερωτηματολόγιο MUST (Malnutrition Universal Screening Tool):** Το ερωτηματολόγιο MUST έχει δημιουργηθεί για την ανίχνευση του κινδύνου υποσιτισμού και συγκεκριμένα του πρωτεϊνικού υποσιτισμού, χρησιμοποιώντας 3 κριτήρια: 1) αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) (χαμηλός, φυσιολογικός, υψηλός), 2) αξιολόγηση της ακούσια απώλειας βάρους τους τελευταίους 3-6 μήνες και 3) αξιολόγηση εάν ο ασθενής είναι οξείας έναρξης άρρωστος και δεν έχει ή είναι πιθανό να μη λαμβάνει τροφή για >5 ημέρες. Ανάλογα με το σκορ ο ασθενής χαρακτηρίζεται ως χαμηλού, μεσαίου ή υψηλού κινδύνου για υποσιτισμό. Το MUST είναι ένα εργαλείο ελέγχου που έχει επινοηθεί για εφαρμογή σε όλους τους ενήλικες ασθενείς σε όλα τα κέντρα υγειονομικής περίθαλψης. (Stratton et al, 2004) Το ερωτηματολόγιο MUST χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κινδύνου υποσιτισμού και στους ασθενείς οι οποίοι κινδυνεύουν σε μεγάλο βαθμό από υποσιτισμό και ρευματοειδή καχεξιά και εκτός από τη χρήση του στην κλινική πράξη έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές έρευνες που αφορούν τη PA και την εκτίμηση θρέψης ασθενών. (Elkan et al, 2008)

**Mediterranean Diet Score:** Όπως αναφέρθηκε στη βιβλιογραφική μας ανασκόπηση η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έκβαση της PA και ένας τρόπος να εντοπίσουμε τη συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή είναι το ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score το οποίο είναι ένα σύντομο ερωτηματολόγιο που συμπεριλαμβάνει κάποιες ομάδες τροφίμων που αποτελούν βασικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής και οι ασθενείς καλούνται να ορίσουν τη συχνότητα κατανάλωσης ανά μερίδα τροφίμου εβδομαδιαία και στη συνέχεια προκύπτει μια βαθμολογία που χαρακτηρίζει τη συμμόρφωση του ατόμου στη Μεσογειακή Τύπου Δίαιτη ως χαμηλή (0-20), μέτρια (21-35) και υψηλή (36-55). Το ερωτηματολόγιο αυτό συμπεριλαμβάνει τις ακόλουθες ομάδες τροφίμων: μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως,

ζυμαρικά, ρύζι, άλλα δημητριακά, μπισκότα, κ.λπ.), φρούτα, λαχανικά, όσπρια, πατάτες, ψάρι, κρέας και προϊόντα κρέατος, πουλερικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (όπως το τυρί, γιαούρτι και το γάλα), καθώς και την πρόσληψη ελαιολάδου και αλκοόλ. (Panagiotakos et al, 2005)

Τέλος, για την ανίχνευση των διατροφικών συνηθειών των ασθενών με ΡΑ έχει χρησιμοποιηθεί πολλάκις το **Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ)**. Το FFQ χρησιμοποιείται για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης πάνω από 100 διαφορετικών ειδών τροφίμων και για την διερεύνηση της τήρησης των παραδοσιακών διατροφικών συνηθειών της Μεσογειακής Διατροφής. Τα άτομα καλούνται να δηλώσουν τη μέση συχνότητα κατανάλωσης του κάθε τροφίμου (φορές ανά ημέρα, εβδομάδα ή μήνα κάθε ειδικού διαιτητικού στοιχείου). (Linos et al, 1999) Το FFQ έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές έρευνες που αφορούν τη ΡΑ όπως π.χ για την σχέση των ω-3 λιπαρών οξέων με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Giuseppe et al, 2013), καθώς είναι ένα πλήρες διατροφικό εργαλείο που συμπεριλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό των τροφίμων που καταναλώνονται συνήθως από τους πληθυσμούς που κατοικούν στη μεσόγειο και μπορεί να γίνει μια συνολική εκτίμηση της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων που οι ενδιαφερόμενοι επιθυμούν να εξετάσουν καθώς και να εκτιμηθεί η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή.

Συμπερασματικά, υπάρχει πληθώρα εργαλείων που εκτιμούν τη θρέψη των ασθενών με ΡΑ και την ενεργότητα της νόσου και παραπάνω παρουσιάστηκαν ενδεικτικά κάποια από αυτά, και ο κάθε ερευνητής, σύμβουλος υγείας, γιατρός και διαγνωστικό κέντρο επιλέγει αυτό που θεωρεί καταλληλότερο ανάλογα με τα στοιχεία που θέλει κάθε φορά να διερευνήσει.

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Σκοπός Μελέτης**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της θρέψης των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και η εκτίμηση της επίδρασης της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής στην ενεργότητα της νόσου, καθώς πλήθος βιβλιογραφικών αναφορών που έχουν πραγματοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες δείχνουν μια προστατευτική δράση αυτού του μοντέλου διατροφής προς την ασθένεια.

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεθοδολογία**

## 5.1 Μεθοδολογία – Περιγραφή μελέτης

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 48 άτομα, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 32 έως 84 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 60.5 έτη. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα μας είχαν διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα και βρέθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Κ.Α.Τ για να εξεταστούν από τους ρευματολόγους του νοσοκομείου.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμηθεί η θρέψη των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην ενεργότητα της νόσου. Οι ασθενείς με διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα που εισέρχονταν στο ρευματολογικό ιατρείο του νοσοκομείου ΚΑΤ, συμπλήρωναν ένα έντυπο συγκατάθεσης, εάν ήθελαν να συμμετάσχουν στην έρευνα, και με τη βοήθεια της διαιτολόγου πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις καθώς και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση, προκειμένου να υπάρχει ακριβής καταγραφή. Συγκεκριμένα η αξιολόγηση αυτή περιελάμβανε:

1. **Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών μετρήσεων:** μετρήθηκε το βάρος και το ύψος των ασθενών και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος.
2. **Αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών:** χρησιμοποιήθηκαν 4 ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης:
  - Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)
  - Ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διατροφή MedScore (The Mediterranean Diet Score)
  - Ερωτηματολόγιο MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)
  - Ερωτηματολόγιο PG-SGA (Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment)

Από το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) των Papadaki et al (2007) αξιολογήθηκε η πρόσληψη ορισμένων ομάδων τροφίμων που χαρακτηρίζουν την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή. Το FFQ χρησιμοποιείται για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης πάνω από 100 διαφορετικών ειδών τροφίμων και για τη διερεύνηση της τήρησης των παραδοσιακών διατροφικών συνηθειών της Μεσογειακής Διατροφής. Τα άτομα καλούνται να δηλώσουν τη μέση συχνότητα κατανάλωσης του κάθε τροφίμου (φορές ανά ημέρα, εβδομάδα ή μήνα κάθε ειδικού διαιτητικού στοιχείου). (Linos et al, 1999) Τα ερωτηματολόγια τύπου FFQ έχουν

χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα ερευνών όπως πχ για τη σχέση των ω3 λιπαρών οξέων με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Daniela Di Giuseppe et al ,2013)

Έπειτα από το ερωτηματολόγιο Med Score αξιολογήθηκε ο βαθμός συμμόρφωσης των ασθενών στη μεσογειακή διατροφή και πιο συγκεκριμένα με το δείκτη Med Score βαθμολογείται η κατανάλωση εννέα ομάδων τροφίμων: μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, πατάτες, ψάρι, πλήρες γαλακτοκομικά, κόκκινο κρέας και προϊόντα του, ελαιόλαδο και αλκοόλ. Για κάθε απάντηση υπάρχει ένα σκορ που δείχνει εάν η κατανάλωση είναι συχνή η όχι (συχνότητα κατανάλωσης (μερίδα / εβδομάδα ή καθορισμένα διαφορετικά)).Οι ασθενείς καλούνται να ορίσουν τη συχνότητα κατανάλωσης ανά μερίδα τροφίμου εβδομαδιαία και στη συνέχεια προκύπτει μια βαθμολογία που χαρακτηρίζει τη συμμόρφωση του ατόμου στη Μεσογειακού Τύπου Δίαιτα ως χαμηλή (0-20), μέτρια (21-35) και υψηλή (36-55). (Panagiotakos et al, 2005)

Το ερωτηματολόγιο MUST έχει δημιουργηθεί για την ανίχνευση του κινδύνου υποσιτισμού και συγκεκριμένα του πρωτεϊνικού υποσιτισμού, χρησιμοποιώντας 3 κριτήρια: 1) αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) (χαμηλός, φυσιολογικός, υψηλός), 2) αξιολόγηση της ακούσια απώλειας βάρους τους τελευταίους 3-6 μήνες και 3) αξιολόγηση εάν ο ασθενής είναι οξείας έναρξης άρρωστος και δεν έχει ή είναι πιθανό να μη λαμβάνει τροφή για >5 ημέρες, Ανάλογα με το σκορ ο ασθενής χαρακτηρίζεται ως χαμηλού, μεσαίου ή υψηλού κινδύνου για υποσιτισμό. Το MUST είναι ένα εργαλείο ελέγχου που έχει επινοηθεί για εφαρμογή σε όλους τους ενήλικες ασθενείς σε όλα τα κέντρα υγειονομικής περίθαλψης. (Stratton et al, 2004)

Το ερωτηματολόγιο PG-SGA είναι ένα τυποποιημένο εργαλείο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του διατροφικού κινδύνου ή ελλείψεων του ασθενούς. Επιπλέον, μπορεί να μετρηθεί και η επιτυχία ή η αποτυχία των διατροφικών παρεμβάσεων. Το PG-SGA εκτιμά τη θρεπτική κατάσταση των ασθενών με βάση το ιστορικό βάρους, τη διατροφική πρόσληψη, την αξιολόγηση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν τη διατροφή και την κατάσταση θρέψης του ασθενούς. (Ottery, 1996) Η παρέμβαση για το ερωτηματολόγιο PG-SGA βασίζεται στην εξής βαθμολογία:

- 0-1 δεν χρειάζεται παρέμβαση. Τακτικός επανέλεγχος
- 2-3 εκπαίδευση του ασθενούς ή του συνοδού από το διαιτολόγο και αντιμετώπιση συμπτωμάτων
- 4-8 απαιτεί παρέμβαση από διαιτολόγο
- >9 κρίσιμο σημείο βελτίωση συμπτωμάτων

### 3. Αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου

- Ερωτηματολόγιο DAS 28

Με το ερωτηματολόγιο DAS28 υπολογίζεται η δραστηριότητα της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας λαμβάνοντας υπόψη 28 αρθρώσεις. (Rajae et al, 2017)

### 4. Καταγραφή βιοχημικών εξετάσεων από τον φάκελο των ασθενών: από τον φάκελο των ασθενών έγινε καταγραφή των παρακάτω βιοχημικών τιμών καθώς και ο αριθμός των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων που εκτιμήθηκε από τους ρευματολόγους της κλινικής.

- Αλβουμίνη
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- Αιμοσφαιρίνη
- Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Ανάλυση αποτελεσμάτων

Οι στατιστικές αναλύσεις και η επεξεργασία δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, release 14, 2005, SPSS, Chicago, Illinois).

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αριθμεί συνολικά 48 άτομα, με μέση ηλικία τα 60.5 έτη (Τ.Α.=13.47 έτη). Συνολικά, 40 από τους συμμετέχοντες (83.3%) ήταν γυναίκες. Το μέσο ύψος των συμμετεχόντων ήταν 162.01 cm. (Τ.Α.=8.7) και το μέσο βάρος ήταν 71.67Kg (Τ.Α.= 19.18) και αντίστοιχα ο μέσος ΔΜΣ ήταν 27.08kg/m<sup>2</sup> (Τ.Α.=5.86). Τέλος, η μέση διάρκεια της ρευματικής νόσου για τους συμμετέχοντες ήταν 99.31 μήνες (Τ.Α.=104.3), με διάμεση τιμή όμως τους 63 μήνες (Πίνακας 1).

Αναφορικά με τη συμμόρφωση των συμμετεχόντων στη μεσογειακή διατροφή, σχεδόν στο σύνολό τους (N=44, 91.7%) φάνηκε να έχουν Μέτρια συμμόρφωση, βάσει του Med-score. Σύμφωνα με τον δείκτη PG-SGA, η πλειοψηφία του δείγματος (N=32, 66.7%) δεν χρειάζεται κάποια παρέμβαση αναφορικά με τη διατροφή. Όλοι πλην ενός των συμμετεχόντων (N=47, 97.9%) βρίσκονται στην κατηγορία «Χαμηλού κινδύνου» αναφορικά με τον δείκτη Must, με ένα μόνο άτομο να βρίσκεται στην κατηγορία «Μεσαίου κινδύνου». Τέλος, στους περισσότερους συμμετέχοντες η ρευματοειδής αρθρίτιδα ήταν μέτρια (25%) ή έντονα ενεργή (41.7%), σύμφωνα με τον δείκτη DAS28 (Πίνακας 2).(Θεωρήθηκε ότι η νόσος ήταν σε καταστολή όταν το σκορ ήταν κάτω από

2.6, ήταν ήπια ενεργή για τιμές κάτω του 3.2, μέτρια ενεργή για τιμές κάτω από 5.1 και έντονα ενεργή για τιμές από 5.1 και άνω. (<http://www.nras.org.uk/the-das28-score>)

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά χαρακτηριστικά-Συνεχείς μεταβλητές

	M.O. (T.A.)	min-max	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Ηλικία (έτη)	60.29 (12.94)	31-84	(56.53, 64.05)
Βάρος (Kg)	72.13 (18.42)	47-130	(66.78, 77.47)
Ύψος (cm)	162.25 (8.55)	140-185	(159.77, 164.73)
Δ.Μ.Σ.	27.25 (5.75)	19.14-44.92	(25.58, 28.93)
Διάρκεια ασθένειας (μήνες)	99.31 (104.3)	1-526	(69.03, 129.6)
Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων	6.73 (8.28)	0-28	(4.33, 9.13)
Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων	3.50 (3.95)	0-15	(2.35, 4.65)

**Πίνακας 2:** Δημογραφικά χαρακτηριστικά-Διακριτές μεταβλητές

		Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Φύλο	Άνδρας	8	16.7%
	Γυναίκα	40	83.3%

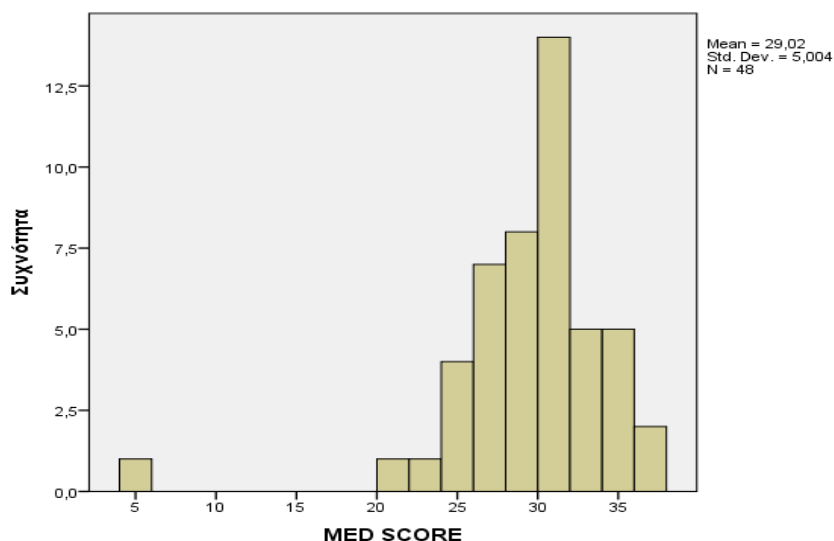
MUST	Χαμηλού κινδύνου	47	97.9%
	Μεσαίου κινδύνου	1	2.1%
MEDscore	Χαμηλή συμμόρφωση	2	4.2%
	Μεσαία συμμόρφωση	44	91.7%
	Υψηλή συμμόρφωση	2	4.2%
PG-SGA	Δε χρειάζεται παρέμβαση. Τακτικός επανέλεγχος	32	66.7%
	Εκπαίδευση του ασθενούς ή του συνοδού από τον διαιτολόγο και αντιμετώπιση συμπτωμάτων	11	22.9%
	Απαιτεί παρέμβαση από διαιτολόγο	4	8.3%
	Κρίσιμο σημείο βελτίωση των συμπτωμάτων	1	2.1%
DAS28	Σε καταστολή	11	22.9%
	Ήπια ενεργή νόσος	5	10.4%
	Μέτρια ενεργή νόσος	12	25%
	Έντονα ενεργή νόσος	20	41.7%

## Συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή και ανίχνευση διατροφικού κινδύνου

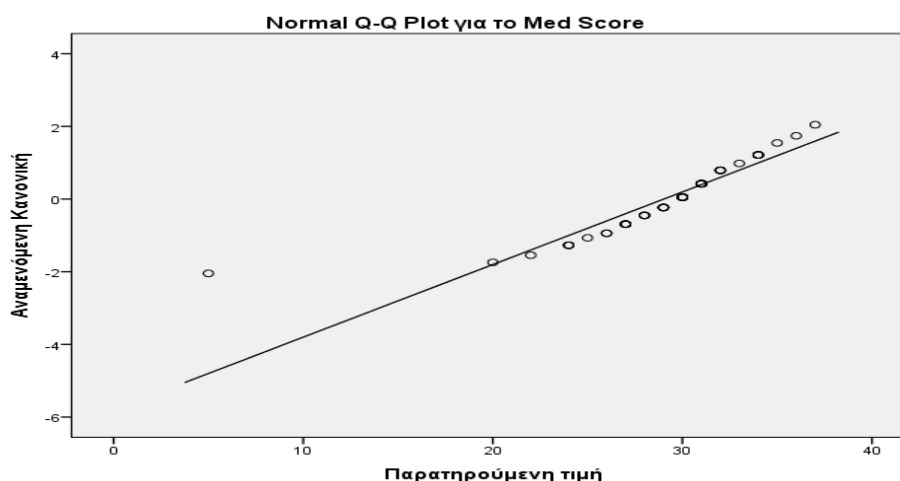
Όπως παρατηρήθηκε στον Πίνακα 2, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων παρουσίαζαν μεσαία συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, σύμφωνα με τον δείκτη MED-score. Πιο αναλυτικά, ο μέσος όρος του δείκτη συμμόρφωσης ήταν 29.02 (T.A.=5) και η διάμεσος ήταν 30. Ελάχιστη παρατηρούμενη τιμή του δείκτη συμμόρφωσης ήταν οι 5 μονάδες, ενώ τέλος η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε ήταν 37 μονάδες (Διάγραμμα 1). Η κατανομή του δείκτη συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή έχει γενικά κατανομή που προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική, με εξαίρεση μία ακραία τιμή (Διάγραμμα 2).



**Διάγραμμα 1:** Κατανομή του δείκτη MED-score



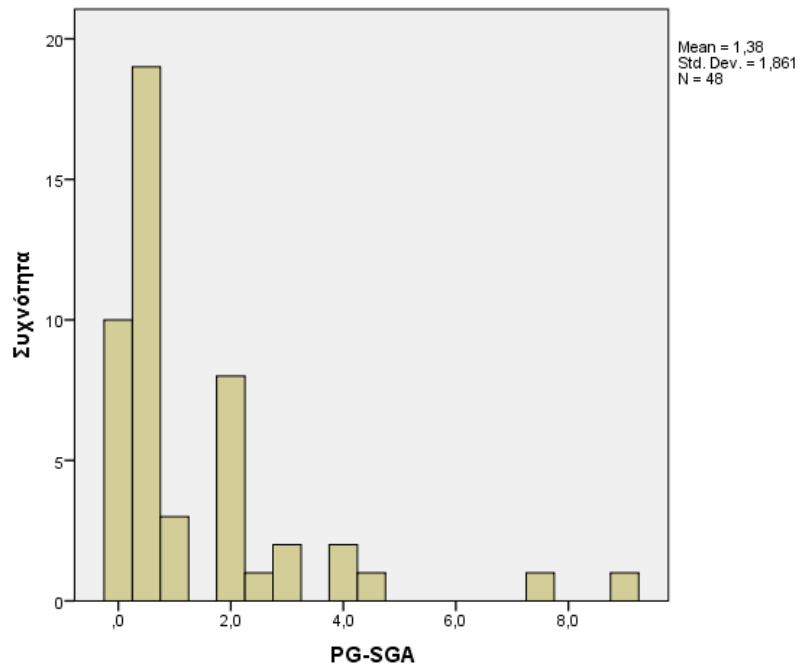
**Διάγραμμα 2:** Διάγραμμα ελέγχου κανονικότητας για τη μεταβλητή MED-score



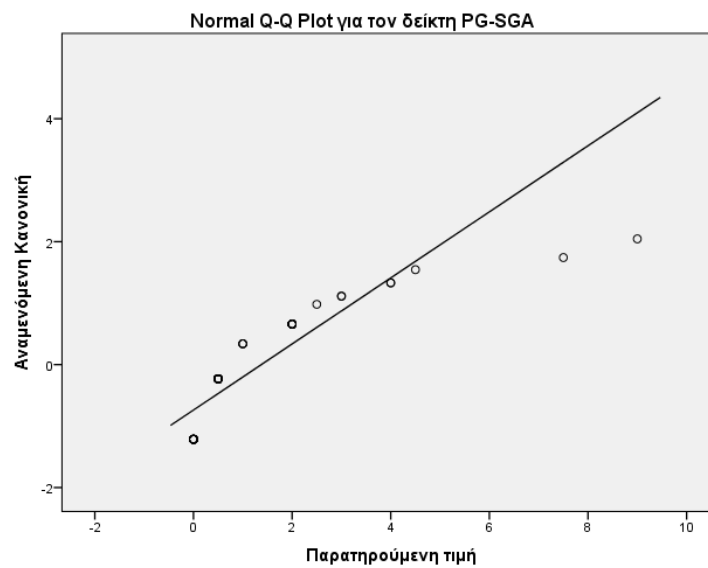
Αναφορικά με τον διατροφικό κίνδυνο που μπορεί να διατρέχουν οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκεκριμένη μελέτη, από τον Πίνακα 1 είχε προκύψει ότι γενικά δεν υπάρχει σημαντικός διατροφικός κίνδυνος για το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος. Πιο αναλυτικά, ο δείκτης PG-SGA είχε μέσο όρο 1.58 (T.A.=1.86), διάμεση τιμή 0.5 μονάδες, ενώ η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε ήταν 0 και 9 μονάδες αντίστοιχα (Διάγραμμα 3). Η κατανομή του δείκτη PG-SGA γενικά δεν φαίνεται να προσεγγίζει την κανονική κατανομή και παρουσιάζει έντονη δεξιά λοξότητα (Διάγραμμα 4) δηλαδή, στο δείγμα της μελέτης, κατά κύριο λόγο οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν δείκτη PG-SGA κάτω του 4, με κάποιες λίγες ακραίες τιμές να ξεπερνούν το 6. Η μεγάλη ομοιογένεια του

δείγματος και η συγκέντρωσή του σε πολύ χαμηλές τιμές (εξαιρουμένων των λίγων ακραία υψηλών τιμών) ίσως δεν επιτρέπει τη στατιστική αξιολόγηση και την ανάδειξη πιθανών διαφοροποιήσεων των τιμών του PG-SGA αναλόγως με τις τιμές άλλων μεταβλητών, όπως το φύλο και το DAS28.

**Διάγραμμα 3:** Κατανομή του δείκτη PG-SGA



**Διάγραμμα 4:** Διάγραμμα ελέγχου κανονικότητας για τη μεταβλητή PG-SGA



Λόγω της αρκετά μεγάλης ομοιογένειας των ατόμων του δείγματος αναφορικά με τον δείκτη MED-score, διερευνήσαμε πιο αναλυτικά το διατροφικό προφίλ του δείγματος της μελέτης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται αναλυτικά η μέση εβδομαδιαία κατανάλωση (σε μικρομερίδες) των βασικότερων ομάδων τροφίμων (από το FFQ) για τα άτομα του δείγματος.

**Πίνακας 3:** Μέση εβδομαδιαία κατανάλωση επιμέρους ομάδων τροφίμων.

<b>Ομάδες τροφίμων</b>	<b>Υποκατηγορίες</b>	<b>Μ.Ο. (Τ.Α) (μικρομερίδες/ εβδομάδα)</b>
Δημητριακά Πρωινού (30γρ)	Πλούσια σε φυτικές ίνες, άλλα	2.45 (3.47)
Φρούτα (1/2φλ)	Αποξηραμένα, φρέσκα, φρέσκος χυμός φρούτων	11.98 (10.45)
Λαχανικά (120γρ)	Ωμά, μαγειρεμένα	9.11 (6.02)
Ξηροί καρποί (1 χούφτα)		1.45 (2.86)
Ψωμίλευκό (1 φέτα)		10.23 (11.08)
Ψωμί μαύρο (1 φέτα)	Ολικής, πολύσπορο, σικάλεως	4.89 (6.98)
Αμυλούχα τρόφιμα (1/2φλ.)	Πατάτες τηγανιτές, πατάτες ψητές/βραστές, ρύζι, ζυμαρικά	5.18 (2.38)
Κρέας (120 γρ)		1.33 (1.07)
Αλλαντικά (30γρ)		1.01 (1.65)
Λευκόκρέας (120γρ)	Κοτόπουλο/Γαλοπούλα/Κουνέλι	1.56 (1.28)
Αυγά (1μέτριο)		1.60 (1.66)
Ψάρια (120γρ)	Χωρίς λιπαρά, υψηλά σε λιπαρά	1.79 (1.58)
Θαλασινά(καλαμαράκια, γαρίδες) (120γρ)		0.34 (0.48)
Γαλακτοκομικά χαμηλούλίπους	Γάλα άπαχο(240γρ), ημιάπαχο, γιαούρτι ελαφρύ(150γρ)	5.50 (7.69)
Γαλακτοκομικά πλήρη	Γάλα πλήρες(240γρ), γιαούρτι πλήρες(150γρ)	5.20 (7.04)
ΤυρίΦέτα (30γρ)		5.12 (5.60)
Άλλα τυριά (30γρ)	Κίτρινο, χωρίς λιπαρά, άλλο	3.84 (5.35)
Όσπρια (1,5 φλ)		1.63 (1.28)
Γλυκαντικά (1 κ.γ)	Ζάχαρη πρόσθετη/μέλι/μαρμελάδα σοκολάτα, γλυκά	9.14 (13.33)
Γλυκά	Ζαχαροπλαστέιου, κέικ, παγωτό	2.07 (2.34)
Αλκοόλ (1μικρόποτήρακι)	Κρασί, μύρα, αλκοόλ	1.89 (6.31)
Fast Food	Πίταγυρο, πίτσα, Fast food, πίτες	1.05 (0.75)
Ελαιόλαδο (2 κ.σ)	Ελαιόλαδο, ελιές	14.14 (7.54)

Άλλα λίπη	Βούτυρο, βούτυρο χωρίς λιπαρά, μαργαρίνη, ηλιέλαιο, καλαμποκέλαιο, φυτίνη	2.28 (3.75)
-----------	---	-------------

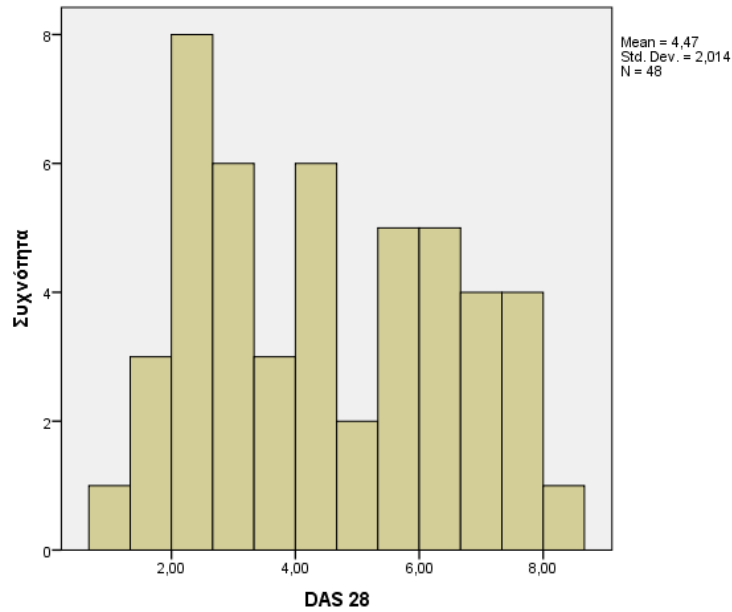
Αρχικά, από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι το λευκό ψωμί αποτελεί σημαντική διατροφική επιλογή, αφού παρατηρείται μέση κατανάλωση 10.23 μικρομερίδων/εβδομάδα, ενώ μαζί με τα υπόλοιπα αμυλούχα τρόφιμα που η μέση εβδομαδιαία κατανάλωση είναι 5.18 μερίδες/εβδομάδα και των δημητριακών πρωινού 2.45 μικρομερίδες/εβδομάδα, η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους συνολικά ξεπερνά τις 17 μικρομερίδες/εβδομάδα, ενώ η κατανάλωση μαύρου ψωμιού ανέρχεται μόλις στις 4.89 μικρομερίδες/εβδομάδα. Ακολούθως, οι ασθενείς παρατηρείται ότι καταναλώνουν κατά μέσο όρο 14 μικρομερίδες/εβδομάδα ελαιόλαδο, δηλαδή λίγο παραπάνω από 4 κ.σ ανά ημέρα και 2.28 μικρομερίδες/εβδομάδα άλλα λίπη. Η κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών (γιαούρτι, γάλα) φαίνεται να είναι 5.20 μικρομερίδες/εβδομάδα και των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά 5.50 μικρομερίδες/εβδομάδα ενώ η κατανάλωση φέτας και άλλων τυριών ανέρχεται στις 5.12 και 3.84 μικρομερίδες/εβδομάδα, αντίστοιχα. Τα όσπρια φαίνεται να καταναλώνονται με συχνότητα 1.63 μικρομερίδων/εβδομάδα ενώ η κατανάλωση φρούτων είναι 11.98 και λαχανικών 9.11 μικρομερίδες/εβδομάδα. Περίπου 2 μικρομερίδες/εβδομάδα και 1.56 μικρομερίδες/εβδομάδα ήταν η κατανάλωση σε ψάρια/θαλασσινά και πουλερικά/λευκό κρέας αντίστοιχα. Κρέας και αλλαντικά καταναλώναν περίπου 2 φορές την εβδομάδα, αυγά 1.60 και ξηροί καρποί 1.45 μικρομερίδες/εβδομάδα, ενώ τέλος, γλυκά λίγο πάνω από 2 μικρομερίδες/εβδομάδα και αλκοόλ 1.89 μικρομερίδες/εβδομάδα. Έτσι, το δείγμα φαίνεται να ακολουθεί ως ένα βαθμό τη λογική της μεσογειακής διατροφής, όπου οι αμυλούχες τροφές είναι στη βάση και το κρέας στην κορυφή της πυραμίδας, αν και δεν φαίνεται να ακολουθούν απόλυτα τα πρότυπα της σε σχέση με τις μερίδες.

### **Ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ποιότητα ζωής των ασθενών και στοιχεία αναφορικά με δείκτες υγείας**

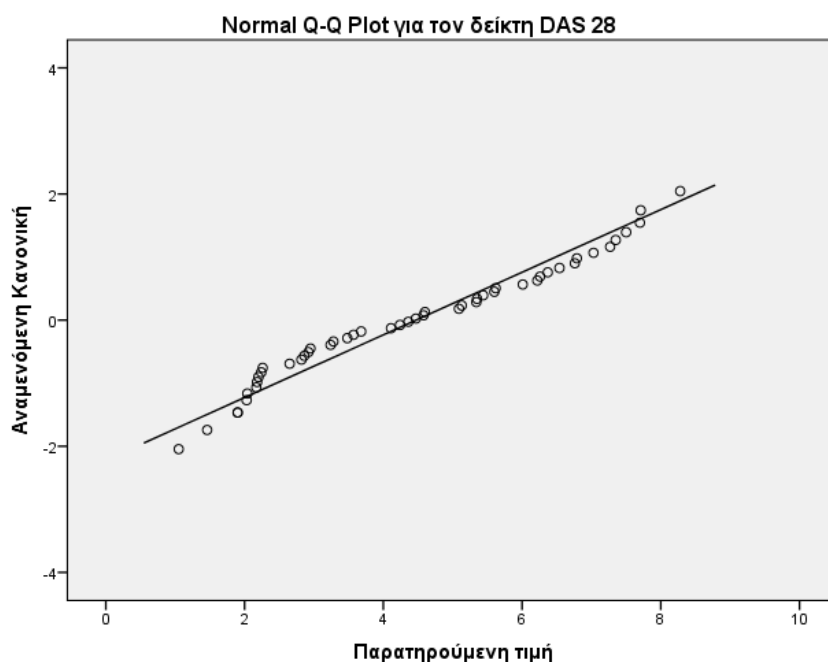
Η ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αξιολογήθηκε βάσει του δείκτη DASS(28). Στον Πίνακα 2 παρατηρήθηκε ότι οι περισσότεροι εκ των συμμετεχόντων παρουσίαζαν έντονη ή μέτρια ενεργότητα της νόσου. Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή του δείκτη DAS28 στο δείγμα ήταν 4.47 (T.A.=2.01), με διάμεση τιμή τις 4.1 μονάδες και ελάχιστη και μέγιστη τιμή τις 1.5 και 8.28 μονάδες αντίστοιχα (Διάγραμμα 5). Η κατανομή του δείκτη

DAS28 έχει γενικά κατανομή που προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική (Διάγραμμα 6). Το συγκεκριμένο σκορ θα χρησιμοποιηθεί ως κύρια μεταβλητή έκβασης (εξαρτημένη), ώστε να διερευνηθούν τυχόν επιδράσεις των διατροφικών, δημογραφικών και άλλων παραγόντων στην ενεργότητα της νόσου. Η παρατηρούμενη κατανομή του DAS28 φαίνεται να επιτρέπει αρκετούς στατιστικούς χειρισμούς.

**Διάγραμμα 5:** Κατανομή του δείκτη DAS28



**Διάγραμμα 6:** Διάγραμμα ελέγχου κανονικότητας για τη μεταβλητή DAS28



Στον Πίνακα 4, παρουσιάζονται τα ευρήματα αναφορικά με ορισμένες εργαστηριακές παραμέτρους του συνήθους βιοχημικού ελέγχου: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αλβουμίνη (ALB), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και αιμοσφαιρίνη (ΗΒ).

**Πίνακας 4:** Κατανομή βασικών βιοχημικών δεικτών

	M.O. (T.A.)	min-max	95% εμπιστοσύνης διάστημα
CRP (mg/L)	2.87* (4.25)	0.16-23.4	(1.57, 4.18)
ALB (g/dl)	3.82 (0.45)	2.0-5.1	(3.68, 3.95)
ΤΚΕ (mm/h)	41.37** (31.2)	3.0-121.0	(31.77, 50.97)
ΗΒ (g/dl)	12.34	8.82-15.7	(11.87, 12.82)

---

(1.54)

---

\*Λόγω έντονης λοξότητας, δίνεται και η διάμεσος=1.2

\*\*Λόγω έντονης λοξότητας, δίνεται και η διάμεσος=37

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα ποσοστά των ατόμων με φυσιολογικές/μη τιμές για τους βασικούς βιοχημικούς δείκτες.

Φυσιολογικές τιμές δεικτών:

- CRP → κάτω από 1 mg/L
- ALB → 3.50 – 5.00 g/dl
- ΤΚΕ → άνδρες <50=0-15mm/h, >50=0-20mm/h, γυναίκες <50=0-20mm/h, >50=0-30mm/h
- ΗΒ → άνδρες 13.8-17.2g/dl, γυναίκες 12.1-15.1g/dl. Αναιμία → άνδρες <13g/dl, γυναίκες <7.4g/dl (van Santen et al, 2011)

Αρχικά, παρατηρούμε ότι σχεδόν στο σύνολό τους οι συμμετέχοντες δεν παρουσιάζουν αναιμία. Αντιθέτως, οι μισοί περίπου (53.2%) είχαν φυσιολογική τιμή CRP, ενώ μόλις το 39.6% είχε φυσιολογική τιμή ΤΚΕ.

**Πίνακας 5:** Ποσοστό ασθενών με φυσιολογικές/μη παθολογικές τιμές για τους βασικούς βιοχημικούς δείκτες

	N	%
CRP (mg/L) (φυσιολογικός)	25	53.2
ALB (g/dl) (φυσιολογικός)	38	88.4
ΤΚΕ (mm/h) (φυσιολογικός)	19	39.6
ΗΒ (g/dl) (χωρίς αναιμία)	45	93.8

## Διερεύνηση σχέσης της διατροφικής συμπεριφοράς με τους δείκτες υγείας

Προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση των διατροφικών συνηθειών στους δείκτες υγείας των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αρχικά ελέγχθηκε αν ο δείκτης MED-score διαφέρει ανάλογα με το επίπεδο ενεργότητας της νόσου. Το δείγμα



διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες ως προς την τιμή του DAS28: Σε καταστολή/ήπια ενεργή και μέτρια/έντονα ενεργή νόσος.

Βρέθηκε ότι τα άτομα με μέτρια ή έντονα ενεργή νόσο είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή MED-score από τα άτομα με νόσο σε καταστολή/ήπια ενεργή (28 vs 30.25,  $p=0.043$ ). Αναλυτικά, τα αποτελέσματα των ελέγχων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Ο δείκτης MED-score για τη σύγκριση αυτή δε χρησιμοποιήθηκε βάσει τις 3 κατηγορίες συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή, διότι σχεδόν το σύνολο του δείγματος βρισκόνταν στη δεύτερη κατηγορία (μέτρια συμμόρφωση). Έτσι, αξιολογήθηκε το αδρό score ως συνεχής μεταβλητή.

**Πίνακας 6:** Έλεγχος δύο ανεξάρτητων δειγμάτων του MED-score μεταξύ ήπιας/σε καταστολή νόσο και μέτρια/έντονα ενεργή νόσο

		N	μ.ο.	τ.α.	p-value
MED-score	Σε καταστολή/ήπια ενεργή	15	28	3.68	0.043
	Μέτρια/έντονα ενεργή	32	30.25	3.34	

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διερευνητική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, ώστε να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων στο αν ένα άτομο είχε φυσιολογική ή μη φυσιολογική τιμή στους βιοχημικούς δείκτες. Για τη μεταβλητή HB δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση, καθώς σχεδόν το σύνολο του δείγματος παρουσίαζε σχετικά φυσιολογική τιμή σε αυτή. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα σημαντικότερα ευρήματα. Για όλα τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης του Πίνακα 7 έγινε στάθμιση ως προς το φύλο και την ηλικία. Σε κάθε μοντέλο εκτιμήθηκαν τα oddsratio (OR) του να έχει κάποιος φυσιολογική τιμή προς στον αντίστοιχο βιοχημικό δείκτη. Οι διατροφικές συνήθειες βρέθηκε ότι επηρεάζουν τους ασθενείς μόνο αναφορικά με την τιμή της CRP. Συγκεκριμένα, άτομα με υψηλότερη κατανάλωση λευκού ψωμιού είχαν μειωμένα oddsφυσιολογικής παρατηρούμενης τιμής CRP (OR=0.31,  $p=0.009$ ). Αντιθέτως, η αυξημένη κατανάλωση μαύρου ψωμιού αντιστοιχεί σε υψηλότερα odds φυσιολογικής μέτρησης CRP (OR=1.17,  $p=0.007$ ). Η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων (OR=0.76,  $p=0.045$ ) και η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρη σε λιπαρά (OR=0.88,  $p=0.022$ ) φαίνεται να συνδέονται με μειωμένα odds φυσιολογικής τιμής CRP. Αντίθετα, η κατανάλωση λευκού κρέατος (OR=1.95,  $p=0.055$ ) και η κατανάλωση γαλακτοκομικών

προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά (OR=1.12, p=0.049) συνδέονται σε οριακά στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένα odds φυσιολογικής τιμής CRP.

**Πίνακας 7:** Αποτελέσματα λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές τους τρειςβιοχημικούς δείκτες (CRP, ALB, TKE) και ανεξάρτητη μεταβλητή την αντίστοιχη ομάδα τροφίμων.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	CRP		ALB		TKE	
	OR*	p-value	OR*	p-value	OR*	p-value
Δημητριακά Πρωινού	1.03	0.77	1.25	0.39	1.14	0.19
Φρούτα	0.96	0.22	1.01	0.87	1.05	0.14
Λαχανικά	1.08	0.17	1.18	0.23	0.93	0.20
Ξηροί καρποί	0.96	0.69	5.14	0.20	0.95	0.65
Ψωμίλευκό	<b>0.31</b>	<b>0.009</b>	0.96	0.38	0.95	0.12
Ψωμί μαύρο	<b>1.17</b>	<b>0.007</b>	1.31	0.28	0.98	0.72
Αμυλούχα τρόφιμα	<b>0.76</b>	<b>0.045</b>	0.93	0.73	1.02	0.89
Κρέας	1.46	0.22	0.76	0.56	0.90	0.73
Αλλαντικά	0.95	0.78	0.77	0.42	0.92	0.68
Λευκόκρέας	<b>1.95</b>	<b>0.055</b>	3.79	0.23	1.24	0.41
Αυγά	0.85	0.38	0.86	0.65	0.79	0.25
Ψάρια	0.92	0.70	0.68	0.19	1.19	0.40
Θαλασινά(καλαμαράκια , γαρίδες)	-	-	1.03	0.98	0.77	0.69
Γαλακτοκομικά χαμηλούλίπους	<b>1.12</b>	<b>0.049</b>	1.15	0.31	1.07	0.11
Γαλακτοκομικά πλήρη	<b>0.88</b>	<b>0.022</b>	0.95	0.37	0.94	0.21
ΤυρίΦέτα	1.03	0.61	1.06	0.64	1.05	0.42
Άλλα τυριά	1.07	0.34	1.08	0.66	0.96	0.54
Όσπρια	1.02	0.91	0.89	0.74	1.08	0.76
Γλυκαντικά	1.01	0.68	1.07	0.39	0.97	0.39

Γλυκά	1.07	0.59	0.89	0.61	1.07	0.60
Αλκοόλ	1.09	0.51	1.04	0.85	0.94	0.49
Fast Food	0.82	0.64	0.45	0.28	0.86	0.73
Ελαιόλαδο	1.03	0.50	1.23	0.082	1.01	0.83
Άλλα λίπη	4.6	0.46	0.96	0.81	0.96	0.74

\*Διορθωμένα ως προς την ηλικία και το φύλο.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι ώστε να διαπιστωθεί αν οι παράγοντες που αφορούν στη θρεπτική κατάσταση των συμμετεχόντων (κατανάλωση τροφίμων βάσει το FFQ, BMI, PG-SGA) διαφοροποιούνται ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου. Ο δείκτης MUST δεν αξιολογήθηκε, διότι η συγκεκριμένη μεταβλητή δεν παρουσίαζε την απαραίτητη μεταβλητότητα, δηλαδή το δείγμα ήταν ομοιογενές αναφορικά με το δείκτη MUST (όλοι πλην ενός παρουσίαζαν την τιμή 0). Επίσης εξετάστηκε αν το πλήθος ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων σχετίζονταν με το PG-SGA. Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα δεν προέκυψε από τους ελέγχους αυτούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### 7.1 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η επίδραση που έχει η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή στην ενεργότητα της ΡΑ αλλά και στην κατάσταση θρέψης των ασθενών αυτών, καθώς βάσει της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι αυτό το μοντέλο διατροφής επιδρά ευεργετικά στην έκβαση της νόσου. Για την υλοποίηση της μελέτης πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση και στατιστική ανάλυση ερωτηματολογίων που συμπλήρωσαν οι ασθενείς. Κατά τη βιβλιογραφική ανάλυση που παρουσιάστηκε διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ένα ισχυρός δεσμός μεταξύ της διατροφής και της βελτίωσης των συμπτωμάτων της ΡΑ, γεγονός που σε ένα σημαντικό βαθμό έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα της στατιστικής ανάλυσης. Από της στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι συνολικά, τα άτομα του δείγματος παρουσίαζαν μέτρια συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή. Το εύρημα αυτό καταγράφηκε τόσο με την αξιολόγηση του δείκτη MED-score, όσο και από την πιο αναλυτική περιγραφή των διατροφικών συνηθειών των συμμετεχόντων. Έτσι, αν και το δείγμα φαίνεται να ακολουθεί ως ένα βαθμό τη λογική της μεσογειακής διατροφής, όπου οι αμυλούχες τροφές, τα φρούτα, τα λαχανικά το ελαιόλαδο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα συστήνονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το

κρέας, τα όσπρια τα θαλασσινά, τα γλυκά κτλ., η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αλκοόλ και γλυκών φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής αλλά και τα τρόφιμα που συστήνονται καθημερινά φαίνεται να μην καταναλώνονται σύμφωνα με τις ποσότητες βάσει της μεσογειακής διατροφικής πυραμίδας.

Επίσης, από την ανάλυση φάνηκε ότι κατά μέσο όρο για το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος δεν υπήρχε σοβαρός διατροφικός κίνδυνος καθώς το 97.9 % σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο MUST ήταν χαμηλού κινδύνου. Ταυτόχρονα, η ενεργότητα της νόσου για το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος ήταν έντονη (41.7 %) ή μέτρια (25%) σύμφωνα με το DAS28. Η σημαντική παρατηρούμενη ομοιογένεια του δείγματος αναφορικά με τους περισσότερους παράγοντες που έχουν να κάνουν με την ενεργότητα της νόσου αλλά και με το διατροφικό προφίλ ίσως να μην επέτρεψε να διαφανεί κάποια ενδεχόμενη επίδραση της διατροφής στους δείκτες θρέψης και ενεργότητα της νόσου. Βέβαια, σε περιπτώσεις χρόνιων εκφυλιστικών παθήσεων, παρέχονται διατροφικές οδηγίες, οι οποίες μπορεί να αποτελούν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της διατροφικής ομοιογένειας στο δείγμα της παρούσας μελέτης.

Πάντως, αν και οι περισσότεροι συμμετέχοντες παρουσίαζαν μέτρια συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, όταν αξιολογήθηκε ο συνεχής δείκτης του MED-score, καταγράφηκε ότι τα άτομα με έντονα ενεργή νόσο είχαν υψηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, σε σύγκριση με άτομα με πιο ήπια συμπτώματα.

## 7.2 Συζήτηση

Από τη στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το μέσο όρο ηλικίας των εξεταζόμενων είναι τα 60.5 έτη συμφωνώντας με τα ευρήματα της βιβλιογραφικής αναφοράς που δείχνουν ότι η ασθένεια εμφανίζεται συνήθως μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής, επίσης το 83.3% του δείγματός ήταν γυναίκες γεγονός που συμφωνεί ότι η ασθένεια είναι συχνότερη στις γυναίκες όπως αναφέρουν και οι βιβλιογραφικές αναφορές. (Lee et al, 2016) Επιπλέον, το μέσο ύψος των συμμετεχόντων βρέθηκε 162.01 cm, το μέσο βάρος 71.67Kg και αντίστοιχα ο μέσος ΔΜΣ ήταν 27.08 kg/m<sup>2</sup> δηλαδή κατά μέσο όρο οι ασθενείς ήταν υπέρβαροι, κάτι που ίσως οφείλεται στη χαμηλή φυσική δραστηριότητα που παρατηρείται στους ασθενείς με RA και οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους. Η χαμηλή φυσική δραστηριότητα προδιαθέτει σε αύξηση του σωματικού λίπους και συνεπώς σε απώλεια μυϊκής μάζας και μειωμένη σωματική λειτουργία, γεγονός, που όπως

προαναφέρθηκε, οδηγεί σε ένα «καχεκτικό παχύσαρκο» άτομο. (Stavropoulos-Kalinoglou et al, 2011, Morsley et al, 2017)

Οι συμμετέχοντες σχεδόν στο σύνολό τους, δηλαδή το 91.7%, φάνηκε να έχουν Μέτρια συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, βάσει του Med-score, που σημαίνει ότι οι ασθενείς σε ένα μεγάλο βαθμό ακολουθούν τη μεσογειακή διατροφή, κάτι που δείχνει ότι έχουν ένα καλό επίπεδο θρέψης. (Panagiotakos et al, 2007).

Σύμφωνα με τον δείκτη PG-SGA, η πλειοψηφία του δείγματος (N=32, 66.7%) δεν χρειάζεται κάποια παρέμβαση αναφορικά με την διατροφή. Όλοι πλην ενός των συμμετεχόντων βρίσκονται στην κατηγορία «Χαμηλού κινδύνου» αναφορικά με τον δείκτη Must, με ένα μόνο άτομο να βρίσκεται στην κατηγορία «Μεσαίου κινδύνου».

Στους περισσότερους συμμετέχοντες η ρευματοειδής αρθρίτιδα ήταν μέτρια (25%) ή έντονα ενεργή (41.7%), σύμφωνα με τον δείκτη DAS28, ο οποίος αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ασθένειας. (Wells et al, 2009)

Σε σχέση με τους βιοχημικούς δείκτες φαίνεται ότι σχεδόν στο σύνολό τους οι συμμετέχοντες δεν παρουσιάζουν κάποια σοβαρή αναιμία (το μεγαλύτερο ποσοστό είχε φυσιολογική αλβουμίνη (ALB) και αιμοσφαιρίνη (HB)). Αντιθέτως, οι μισοί περίπου (53.2%) είχαν φυσιολογική τιμή CRP, ενώ μόλις το 39.6% είχε φυσιολογική τιμή ΤΚΕ. Η CRP είναι ένας δείκτης της ενεργούς φλεγμονής και από αυτόν φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που εξετάστηκαν δεν παρουσιάζουν κάποια σοβαρή φλεγμονή, όμως η αυξημένη τιμή της ΤΚΕ στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών δείχνει την παρουσία κάποιας φλεγμονώδους διαδικασίας που είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με ΡΑ και συχνά παρατηρείται αυξημένη CRP ή ΤΚΕ. (Majithia et al, 2007)

Ακόμη, οι διατροφικές συνήθειες βρέθηκε ότι επηρεάζουν τους ασθενείς μόνο αναφορικά με την τιμή της CRP. Συγκεκριμένα, άτομα με υψηλότερη κατανάλωση λευκού ψωμιού είχαν μειωμένα odds φυσιολογικής παρατηρούμενης τιμής CRP (OR=0.31, p=0.009). Αντιθέτως, η αυξημένη κατανάλωση μαύρου ψωμιού αντιστοιχεί σε υψηλότερα odds φυσιολογικής μέτρησης CRP (OR=1.17, p=0.007). Η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων (OR=0.76, p=0.045) και η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρη σε λιπαρά (OR=0.88, p=0.022) φαίνεται να συνδέονται με μειωμένα odds φυσιολογικής τιμής CRP. Αντίθετα, η κατανάλωση λευκού κρέατος (OR=1.95, p=0.055) και η κατανάλωση

γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά (OR=1.12, p=0.049) συνδέονται σε οριακά στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένα odds φυσιολογικής τιμής CRP.

Τέλος, οι εξεταζόμενοι φαίνεται να ακολουθούν ως ένα βαθμό τη λογική της μεσογειακής διατροφής, όπου οι αμυλούχες τροφές είναι στη βάση και το κρέας στην κορυφή της πυραμίδας, όμως σε κάποιες περιπτώσεις φαίνεται να καταναλώνουν λιγότερες ή περισσότερες ποσότητες από αυτές που συστήνονται στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφική πυραμίδα. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους συνολικά φτάνει στις 17.86 μικρομερίδες/εβδομάδα δηλαδή περίπου 2.55 μικρομερίδες ανα ημέρα ενώ συστήνεται η κατανάλωση 8 μικρομερίδων αδρών επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους ανά ημέρα. Η κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών (γιαούρτι, γάλα) φαίνεται να είναι 5.20 μικρομερίδες/εβδομάδα και των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά 5.50 μικρομερίδες/εβδομάδα ενώ η κατανάλωση φέτας και άλλων τυριών ανέρχεται στις 5.12 και 3.84 μικρομερίδες/εβδομάδα, αντίστοιχα και συνολικά η κατανάλωση γαλακτοκομικών προσεγγίζει τις 2 μικρομερίδες που συστήνονται ημερησίως από την μεσογειακή πυραμίδα. Ακολουθώντας, η κατανάλωση φρούτων είναι 11.98 και λαχανικών 9.11 μικρομερίδες/εβδομάδα δηλαδή περίπου 3 μικρομερίδες φρούτων και 1.3 μικρομερίδες λαχανικών ημερησίως, παρατηρώντας ότι ενώ η κατανάλωση φρούτων συμφωνεί με τις συστάσεις της μεσογειακής διατροφής, η κατανάλωσης λαχανικών είναι σημαντικά χαμηλότερη (1.3 μικρομερίδες έναντι 6 που συστήνονται). Παρόλα αυτά οι εξεταζόμενοι φαίνεται να καταναλώνουν συνολικά 21.09 μικρομερίδες φρούτων και λαχανικών εβδομαδιαίως και έχει αποδειχτεί ότι μια πρόσληψη περίπου 20 μικρομερίδων φρούτων και λαχανικών ανά εβδομάδα δρα ευεργετικά στην έκβαση της PA. (Vitetta et al, 2012) Τα όσπρια φαίνεται να καταναλώνονται με συχνότητα 1.63 μικρομερίδων/εβδομάδα και οι ξηροί καρποί 1.45 μικρομερίδων/εβδομάδα ενώ περίπου 2 μικρομερίδες/εβδομάδα και 1.56 μικρομερίδες/εβδομάδα ήταν η κατανάλωση σε ψάρια/θαλασσινά και πουλερικά/λευκό κρέας αντίστοιχα. Από την πυραμίδα μεσογειακής διατροφής συστήνεται η κατανάλωση 4 μικρομερίδων/εβδομάδα λευκού κρέατος και 5-6 μικρομερίδων/εβδομάδα ψαριών/θαλασσινών. Τα ψάρια είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και είναι γνωστά για τα οφέλη τους στην υγεία καθώς έχουν εκτός των άλλων, και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. (Hurst et al, 2010) Το κρέας και τα αλλαντικά φάνηκε να καταναλώνονται περίπου 2 φορές την εβδομάδα, ενώ τα γλυκά λίγο πάνω από 2 μικρομερίδες/εβδομάδα. Παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αλκοόλ και γλυκών είναι μεγαλύτερη από τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής και τα

συγκεκριμένα τρόφιμα σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, φαίνεται να επιδεινώνουν τα συμπτώματα της ΡΑ. (Maxwell, 2010, Agarwal, 2010, Escott-Stump et al, 2012) Τέλος, το ελαιόλαδο το οποίο αποτελεί την κύρια πηγή διατροφικού λίπους στη μεσογειακή διατροφή και περιέχει υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) και ιδιαίτερα ελαϊκό οξύ, φαίνεται να καταναλώνεται κατά μέσο όρο σε 14 μερίδες/εβδομάδα δηλαδή λίγο παραπάνω από 4 κ.σ ανά ημέρα, ενώ 2.28 μικρομερίδες/εβδομάδα καταναλώνονται τα διάφορα άλλα λίπη. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο ελαιόλαδο, φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος και επιπλέον η συχνή κατανάλωση ελαιολάδου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΡΑ. (Patterson et al, 2012)

Συμπερασματικά, οι συμμετέχοντες ακολουθούν γενικότερα τη λογική της μεσογειακής διατροφής (βάση πυραμίδας → αμυλούχα τρόφιμα, φρούτα λαχανικά, ελαιόλαδο, γαλακτοκομικά) αλλά σε κάποια σημαντικά σημεία αποκλίνουν (π.χ., χαμηλή κατανάλωση ψαριών, αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, γλυκών και αλκοόλ). Παρόλα αυτά τα άτομα με μέτρια ή έντονα ενεργή νόσο (από το DAS28) φάνηκε να είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συμμόρφωση (MedScore) με τη μεσογειακή διατροφή σε σχέση με τα άτομα με ήπια/ σε καταστολή νόσο, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με το πλήθος των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα και ίσως οφείλεται στο ότι τα άτομα με σοβαρότερη ΡΑ λόγω των ενοχλητικών συμπτωμάτων της ασθένειας, ίσως προσπαθούν να είναι πιο προσεκτικοί στις διατροφικές τους επιλογές ώστε να αποφύγουν τυχόν επιπλέον αρνητικά συμπτώματα που οφείλονται σε τρόφιμα και να επωφεληθούν από τα οφέλη που προσφέρουν οι πιο υγιεινές επιλογές διατροφής.

Αξίζει να σημειωθεί ότι εξετάστηκε αν ανάλογα με την κατανάλωση των τροφών του FFQ επηρεάζεται η σοβαρότητα της νόσου. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ανάλογα αν ανήκαν σε 'ήπια ενεργή/σε καταστολή' και σε 'μέτρια/έντονα ενεργή' νόσο, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PG-SGA, και οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν με τις ομάδες τροφίμων του FFQ. Κανένα στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα δεν προέκυψε από τη σύγκριση αυτή. Επίσης θεωρήθηκε αξιόλογο όλες οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν να εξεταστούν και ανάλογα με την ηλικία δηλαδή ασθενείς >50ετών ή <50 ετών, αλλά επειδή πάνω από το 90% των ασθενών ήταν >50 ετών δεν υπήρχε αυτή η δυνατότητα.



Τέλος, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ερευνά αυτή δεν είναι εντελώς αντιπροσωπευτική καθώς είχαμε μικρό αριθμό δείγματος, πολύ διαφορετικές ηλικίες (32-84 ετών) καθώς και συμμετοχή και των δυο φύλων ενώ σε πολλές περιπτώσεις το δείγμα μας χαρακτηρίζονταν από μεγάλη ομοιογένεια. Απαιτείται περισσότερη διερεύνηση για να αποσαφηνίσουμε εάν τελικά η μεσογειακή διατροφή δρα ευεργετικά στη ΡΑ και στην κατάσταση θρέψης των ασθενών. Η κατάλληλη ενημέρωση, η συνεργασία των φορέων υγείας και η καλύτερη υποστήριξη από την πολιτεία (οργάνωση ενημερωτικών ημερίδων, ρευματολογικά κέντρα κτλ) θα μπορέσουν να οδηγήσουν τους ασθενείς με ΡΑ σε μια καλύτερη ποιότητα υγείας άρα και ζωής.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agarwal S. Newer Nutritional basis in the management of Rheumatoid arthritis. *ElectronPysician*. 2010; 2:33-38

Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score Without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res* 2011;63(S11): S14–S36

A. Ανδριανάκος, Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος, Γ. Καζιόλας, Ε. Βαφειάδου, Κ. Παντελίδου, Δ. Καραμήτσος, Λ. Κοντέλης, Π. Κράχτης, Ζ. Νικολιά, Ε. Κασκάνη, Ε. Ταβανιώτου, Χ. Αντωνιάδης, Γ. Καρανικόλας, Α. Κοντογιάννη. Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, Τμήμα Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων, Αθήνα. *IATPIKH* 2003;84:18-206

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease T, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, and Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.

Altomare R, Cacciabauda F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, Tomasello G, Lo Monte AI. The mediterranean diet: a history of health. *Iranian Journal of Public Health*. 2013; 42(5): 449–457

Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, Emtner M. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: Chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2009;27(3):141-7

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011 Dec;14(12A):2274-84

Bauer J, Capra S and Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2002;56:779–785

Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6 Suppl):1505S-1519S.

Calder PC. Fatty acids Long-chain fatty acids and inflammation. Proceedings of the Nutrition Society (2012), 71, 284–289

Canter PH, Wider B and Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2007;46:1223–1233

Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M., Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Dec;53(12):2143-54

Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:v3\_v11

Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, Jones JG, Maddison P and Thom JM. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. Journal of aging research 2011(10):681640

Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant Intake and Risks of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in Women. Am J Epidemiol. 2010 Jul 15;172(2):205-16.

Cuppen B, Jacobs J, Borg E, Marijnissen A, Bijlsma J, Lafeber F, Laar van J. Necessity of TNF-alpha inhibitor discontinuation in rheumatoid arthritis is predicted by smoking and number of previously used biological DMARDs, The Netherlands Association for Health Research and Development. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017;35: 221-228.

Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis. Lancet. 1986 Feb 1;1(8475):236-8

Dernini S and Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. Frontiers in Nutrition. 2015; 2: 15.

Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1949-53.

Dos Santos AT , Queiroz Assuncao AA , Foschetti DA, Macêdo Uchôa FN, Alves N , Aragao KS. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):4282-4290

Elkan AC, Engvall IL ,Tengstrand B , Cederholm T and Hafstroöm I, Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *European Journal of Clinical Nutrition* (2008) 62, 1239–1247

Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin. 2011 Feb;27(1):1-10

Escott-Stump S. Nutrition and Diagnosis-Related Care, 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business. Baltimore, 2012

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.

Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. Proc Nutr Soc. 2013 Feb;72(1):140-52

Fransen J, Stucki G, Van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). Arthritis Care Res 2003;49(5): S214–S224

Galland L. Diet and Inflammation. Nutrition in clinical practice. 2010 Dec;25(6):634-40

Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care. 2012 Dec;18(13):295-302.

Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009 Jan21; (1):CD006400

Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J and 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. 2003;2: 5.

Hagfors L, Mediterranean dietary intervention study of patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Nutrition 2005; 49 (1): 42

Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Bakhtiyari M, Delpisheh A. Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. Womens Health (Lond). 2011 Sep;7(5):599-605.

Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 May;67(5):597-606.

Hurst S, Zainal Z, Caterson B, Hughes CE, Harwood JL. Dietary fatty acids and arthritis, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010 Apr-Jun;82(4-6):315-8

Kafatos, A, Diacatou A, Voukiklaris G, Nikolakakis N, Vlachonikolis J, Kounali D, Mamalakis G, and Dontas AS. Heart Disease Risk-factor Status and Dietary Changes in the Cretan Population Over the Past 30 y: The Seven Countries Study. American Journal of Clinical Nutrition. 1997;65:1882–1886.

Kahlenberg JM and Fox DA. Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis. Hand Clin. 2011 Feb; 27(1): 11–20

Keys A. Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press 1980

Kim SY, [Schneeweiss S](#), [Liu J](#), [Daniel GW](#), [Chang CL](#), [Garneau K](#), [Solomon DH](#). Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12(4):R154

Kjeldsen-Kragh J. Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 193-195

[Kostoglou-Athanassiou I](#), [Athanassiou P](#), [Lyraki A](#), [Raftakis I](#), and [Antoniadis C](#). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012 Dec; 3(6): 181–187.

Lee TH, [Jin WS](#), [Park J](#), [Choi HH](#) and [Bae EJ](#). Vitamin D status and its associations with rheumatoid arthritis in Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2014. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2016;12(6):610-617

[Lee YH](#), [Bae SC](#), [Song GG](#). Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1575-83.

[Linos A](#), [Kaklamani VG](#), [Kaklamani E](#), [Koumantaki Y](#), [Giziaki E](#), [Papazoglou S](#), [Mantzoros CS](#). Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr*. 1999 Dec;70(6):1077-82

Lu B, [Solomon DH](#), [Costenbader KH](#), [Karlson EW](#). Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):1998-2005

[Majithia V](#), [Geraci SA](#). Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11):936-9.

[Matsumoto Y](#), [Sugioka Y](#), [Tada M](#), [Okano T](#), [Mamoto K](#), [Inui K](#), [Habu D](#), [Koike T](#). Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. *Clin Nutr*. 2017 Feb 21. pii: S0261-5614(17)30061-4.

Maxwell J R, Gowers I R., Moore D J and Wilson A G. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010;49:2140–2146

[McKellar G](#), [Morrison E](#), [McEntegart A](#), [Hampson R](#), [Tierney A](#), [Mackie G](#), [Scoular J](#), [Scott JA](#), [Capell HA](#). A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1239-43.

[Merlino LA](#), [Curtis J](#), [Mikuls TR](#), [Cerhan JR](#), [Criswell LA](#), [Saag KG](#). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72-7

[Metsios GS](#), [Stavropoulos-Kalinoglou A](#), [Veldhuijzen van Zanten JJ](#), [Treharne GJ](#), [Panoulas VF](#), [Douglas KM](#), [Koutedakis Y](#), [Kitas GD](#). Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):239–248

Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition* 2012 Jun;107 Suppl 2:S171-84

Morsley K, Berntzen B, Erwood L, Bellerby T, Williamson L. Progressive resistance training (PRT) improves rheumatoid arthritis outcomes: A district general hospital (DGH) model. *Musculoskeletal Care*, 12 April 2017

Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Barsky AJ. Prediction of Nonspecific Side Effects in Rheumatoid Arthritis Patients by Beliefs About Medicines. *Arthritis Care & Research*. 2010 Jun;62(6):791-9.

NIAMS/NIH, "Handout on Health: Rheumatoid Arthritis." National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. U.S. Department of Health and Human Services, Feb. 2016.

Oliviero F, Punzi L and Spinella P. Mediterranean Food Pattern in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 2009;5:233-240

Ospelt C, Bang H, Feist E, Camici GG, Keller S, Detert J, Krämer A, Gay S, Ghannam K, Burmester GR. Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–8

Ottery F, Supportive nutritional management of the patient with pancreatic cancer. [Oncology \(Williston Park\)](#). 1996 Sep;10(9 Suppl):26-32.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Dec;16(8):559-68

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007 Apr;44(4):335-40

Papadaki, A, Hondros G, Scott A, and Kapsokefalou M. Eating Habits of University Students Living at, or Away from Home in Greece. *Appetite* 2007;49:169–176.

Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP and Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012; 2012: 539426.

Panush RS, Carter RL, Katz P, Kowsari B, Longley S, Finnie S. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1983 Apr;26(4):462-71.

Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas* 2009 Oct 20;64(2):67-79

Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiology & Behavior*, 2008;94(2):270-5

Punder K and Pruimboom L. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients* 2013 Mar; 5(3): 771–787.

[Rajaei E](#), [Mowla K](#), [Ghorbani A](#), [Bahadoram S](#), [Bahadoram M](#), [Dargahi-Malamir M](#). The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. [Glob J Health Sci](#). 2015 Nov 3;8(7):18-25

Rajaei E, Ghorbani A, Mowla K, Zakerkish M, Mohebi M, Dargahi-Malamir M. The Relationship between Serum Level of Vitamin D3 and the Severity of New Onset Rheumatoid Arthritis Activity. [J Clin Diagn Res](#). 2017 Mar;11(3):OC28-OC30

Rajbhandary R, Khezri A and Panush RS. Rheumatoid Cachexia: What Is It and Why Is It Important?. [The Journal of Rheumatology](#) 2011;38;406-408

Rosell M, [Wesley AM](#), [Rydin K](#), [Klareskog L](#), Alfredsson L. Dietary Fish and Fish Oil and the Risk of Rheumatoid Arthritis. [Epidemiology](#) 2009 Nov;20(6):896-901

Rossini M, [Maddali Bongi S](#), [La Montagna G](#), [Minisola G](#), [Malavolta N](#), [Bernini L](#), [Cacace E](#), [Sinigaglia L](#), [Di Munno O](#), [Adami S](#). Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. [Arthritis Research & Therapy](#) 2010;12(6):R216

Short CL. The Antiquity of Rheumatoid Arthritis. [Arthritis and Rheumatism](#). 1974;17(3):193-205

Sindhi V, Vartika G, Kameshwar S, Sonal B, Reeta K, Neeti D. Potential Application of antioxidants. [Journal of Pharmacy Research](#) 2013;7(9):828-835.

Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. [Ann Rheum Dis](#) 2003;62:208–214

Sokka T, Hakkinen A, Krishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. [Ann Rheum Dis](#) 2004;63:494–497

Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y and Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. [Rheumatology](#) 2011;50:450–462

Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. [Br J Nutr](#). 2004 Nov;92(5):799-808.

Tyrovolas S, Polychronopoulos E, Bountziouka V, Zeimbekis A, Tsiligiani I, Papoutsou S, Gotsis E, Metallinos G, Lionis C & Panagiotakos D.B. Level of adherence to the Mediterranean diet among elderly individuals living in Mediterranean Islands: nutritional report from the MEDIS study. [Ecol Food Nutr](#) 2009;48:76-87

[van Santen S](#), [van Dongen-Lases EC](#), [de Vegt F](#), [Laarakkers CM](#), [van Riel PL](#), [van Ede AE](#), [Swinkels DW](#). Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. [Arthritis Rheum](#). 2011 Dec;63(12):3672-80.



Vitetta L, Coulson S, Schloss J, Beck SL, Allen R and Sali A. Dietary recommendations for patients with rheumatoid arthritis: a review. *Nutrition and Dietary Supplements* 2012;4 1–15

Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):89-99.

Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician.* 2011 Dec 1;84(11):1245-1252.

Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D and van Rie P L C M. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68(6): 954–960

Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witchi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;51-65.

Willett W.C, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.