



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018-2020

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ



ΝΑΣΙΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ
(ΑΜ: mdy18036)

ΑΘΗΝΑ, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018-2020

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ



ΝΑΣΙΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ (ΑΜ: mdy1836)

Όνομα επιβλέπουσας Καθηγήτριας:

Βασιλάκου Ναΐρ-Τώνια: Καθηγήτρια, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας ΠΑ.Δ.Α.

Μέλη εξεταστικής επιτροπής:

Κορνάρου Ελένη: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας ΠΑ.Δ.Α.

Σεργεντάνης Θεόδωρος: Επίκουρος Καθηγητής Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας ΠΑ.Δ.Α.

Αθήνα, Μάρτιος 2023



**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2018-2020**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Βασιλάκου Ναΐρ -Τόνια	Καθηγήτρια	
2	Κορνάρου Ελένη	Καθηγήτρια	
3	Σεργεντάνης Θεόδωρος	Επικ.Καθηγητής	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Νάσιου Καλλιόπη του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 2161 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

« Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος και συναινεί .Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του I.A. (σελ.6):*

[https://www.uniwa.gr/wp-](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

[content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

Η Δηλούσα
Νάσιου Καλλιόπη

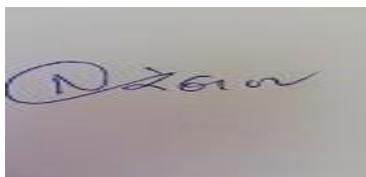
Copyright ©Νάσιου Καλλιόπη, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: .



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού είναι χρόνιες συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις οι οποίες οδηγούν σε βλάβες των ιστών και των οργάνων του σώματος και αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η επιλογή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ), της οστεοπόρωσης (ΟΠ) και της ουρικής αρθρίτιδας, έγινε με βάση τον αυξημένο επιπολασμό τους στον γενικό πληθυσμό σε σύγκριση με άλλα νοσήματα που συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την ομάδα παθήσεων, καθώς και τα σημαντικά αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας, αναπηρίας και θνησιμότητας που επιφέρουν στους πάσχοντες από αυτά. Η φαρμακευτική θεραπεία σε συνδυασμό με τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής στοχεύουν στην επιβράδυνση ή και αποτροπή εξέλιξης των ασθενειών. Ο ρόλος της διατροφής παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεση και πρόγνωση των μυοσκελετικών νοσημάτων. Σε σχέση με τα διάφορα μοντέλα διατροφής, το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο παρέχει μεγαλύτερη ευεργετική και προστατευτική δράση, κυρίως λόγω των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των θρεπτικών συστατικών του.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση, η ανάδειξη και η κριτική αξιολόγηση των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία σχετικά με την επίδραση διαφόρων διατροφικών μοντέλων με εστίαση στη μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) ως επικουρική θεραπεία στην ενεργότητα, στην πρόληψη και την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των μυοσκελετικών παθήσεων και των παθήσεων του συνδετικού ιστού.

Υλικό και Μέθοδος: Η εργασία αποτελεί μία συστηματική ανασκόπηση μελετών. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση αρθρογραφίας στις βάσεις δεδομένων: Pubmed, ScienceDirect και Cochrane, η οποία βασίστηκε στη λίστα ελέγχου PRISMA.

Αποτελέσματα: 15 μελέτες συμπεριλήφθηκαν με στόχο να αξιολογήσουν την επίδραση της ΜΔ στις μυοσκελετικές και τις παθήσεις του συνδετικού ιστού. Από τις 4 μελέτες που αφορούν τη σχέση της ΜΔ και της ΡΑ, 1 μελέτη ανέδειξε θετική επίδραση της κατανάλωσης MUFA (συστατικό της ΜΔ) στον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, 1 μελέτη ανέφερε ευεργετικά αποτελέσματα της αντιφλεγμονώδους διατροφής στην δραστηριότητα της νόσου, ενώ σε 2 μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση επίδρασης της μεσογειακής διατροφής αλλά και της κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο εμφάνισης της ΡΑ. Οι 5 μελέτες για την ΜΔ και την ΟΑ κατέδειξαν θετική επίδραση της τήρησης της ΜΔ στην απώλεια βάρους, μείωση του πόνου και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, μείωση των τιμών των προφλεγμονωδών δεικτών, χαμηλό επιπολασμό της ΟΑ γόνατος, βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των πασχόντων. Από τις 3 μελέτες που διερεύνησαν την σχέση ΜΔ

και ΟΠ παρατηρήθηκε ευεργετική επίδραση της τήρησης της ΜΔ σε συνδυασμό με την κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιόλαδου (VOO) και συμπληρωμάτων ασβεστίου στην υγεία των οστών σε 2 από αυτές, ενώ σε 1 μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση. Τέλος, οι 3 μελέτες που αφορούν την σχέση ΜΔ και ουρικής αρθρίτιδας ανέδειξαν μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος, απώλεια βάρους και προστατευτική δράση ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε εθελοντές με μεγαλύτερη συμμόρφωση στη ΜΔ.

Αναλύθηκαν συνολικά 15 μελέτες για να αξιολογήσουν την επίδραση της ΜΔ σε ασθενείς με παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού με την πλειοψηφία των μελετών να υποδεικνύουν τον θετικό ρόλο του μεσογειακού διατροφικού προτύπου στην πρόληψη και εξέλιξη αυτών των παθήσεων.

Συμπεράσματα: Η υιοθέτηση του μεσογειακού διατροφικού προτύπου μπορεί να προάγει την πρόληψη και να επηρεάσει θετικά την πορεία των παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού όπως της ΡΑ, της ΟΑ, της ΟΠ και της ουρικής αρθρίτιδας, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Λόγω των ελλিপών επιδημιολογικών δεδομένων κρίνεται αναγκαία η διενέργεια περισσότερων μελετών ώστε να οδηγηθούμε σε πιο σαφή συμπεράσματα που να αφορούν τον γενικό πληθυσμό.

Λέξεις-κλειδιά: Ρευματικά νοσήματα, Μυοσκελετικές Παθήσεις, Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Οστεοαρθρίτιδα, Ουρική αρθρίτιδα, Οστεοπόρωση, Δίαιτα/Διατροφή, Μεσογειακή δίαιτα, Αντιφλεγμονώδης δίαιτα, Αντιοξειδωτική δίαιτα.

ABSTRACT

Introduction: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue are chronic systemic inflammatory diseases that lead to damage to body tissues and organs and are one of the leading causes of disability worldwide. The choice of rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), osteoporosis (OP) and gout was based on their increased prevalence in the general population compared to other diseases included in this category, as well as the significantly increased burden of morbidity, disability and mortality rates for the patients. Drug therapy in combination with lifestyle modifications aim to slow down or even prevent the progression of the diseases. The role of nutrition is of particular interest, since it seems to contribute to the pathogenesis and prognosis of musculoskeletal diseases. The Mediterranean dietary pattern seems to provide significant beneficial and protective effects mainly due to the anti-inflammatory and antioxidant properties of its nutrients.

Aim: The aim of the present study is to investigate, highlight and critically assess studies that have been conducted during the last decade on the effect of various dietary models focusing on the Mediterranean diet (MD) as a complementary therapy on the manifestation, prevention and optimal treatment of these diseases.

Material and Method: The study is a systematic review. A literature search was performed in Pubmed, ScienceDirect and Cochrane databases, based on the PRISMA checklist.

Results: 15 studies were included to evaluate the effect of the MD on the diseases of musculoskeletal system and connective tissue. Of the 4 studies concerning the relationship between MD and RA 1 study showed a positive effect of MUFA consumption (a component of MD) on the risk of developing the disease, 1 study reported beneficial effects of anti-inflammatory diet on disease activity, while in 2 of them no association was observed between the effect of the MD and alcohol consumption on the risk of RA. In 5 studies regarding MD and OA a positive effect of the adherence to MD on weight loss, reduction of pain and depressive symptoms, reduction of pro-inflammatory markers, low prevalence of knee OA, improvement of functionality and quality of life of patients was found. Of the 3 studies that investigated the relationship between MD and OP a beneficial effect of adherence to the MD, in combination with virgin olive oil (VOO) consumption and use of calcium supplements on bone health was observed in 2 of them, while in 1 study no association was found. Finally, 4 studies concerning the relationship between the MD and gout showed reduction in uric acid levels, weight loss and a protective effect on the risk of developing the disease in volunteers with greater adherence to MD. A total of 15 studies were analysed to evaluate the effect of MD in patients with rheumatic

diseases with the majority of the studies indicating the positive role of the Mediterranean dietary pattern in the prevention and progression of the diseases.

Conclusions: The adoption of the Mediterranean dietary pattern may promote the prevention and positively influence the course of the diseases of musculoskeletal system and connective tissue such as RA, OA, OP and gout by improving the quality of life of patients. More studies are needed, in order to derive clearer conclusions concerning the general population.

Keywords: Rheumatic Diseases, Musculoskeletal Diseases, Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Gout, Osteoporosis, Diet/Nutrition, Mediterranean Diet, Anti-inflammatory Diet, Antioxidant Diet.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους Καθηγητές μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Δημόσιας Υγείας με κατεύθυνση Χρόνια Νοσήματα και Συμπεριφορές Υγείας του τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, της σχολής Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την συνεισφορά τους στην απόκτηση πολύτιμων γνώσεων. Ευχαριστώ ιδιαίτερα την κ. Βασιλάκου Ναΐρ-Τώνια, Καθηγήτρια Διατροφής Ειδικών Πληθυσμιακών Ομάδων & Δημόσιας Υγείας του ΠΑ.Δ.Α, επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τον συμβουλευτικό της ρόλο και την υπομονή της καθόλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας, καθώς και την κ.Κορνάρου Ελένη και τον κ.Σεργεντάνη Θεόδωρο που δέχτηκαν να αποτελέσουν τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής. Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ουσιαστική στήριξη και την ηθική συμπαράσταση που μου προσέφεραν ώστε να καταστεί εφικτή η υλοποίηση της παρούσης εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	v
ABSRTACT	vii
Ευχαριστίες	ix
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
Κατάλογος πινάκων	xii
Κατάλογος γραφημάτων	xii
Κατάλογος εικόνων	xiv
Συντομογραφίες	xv
Εισαγωγή	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1	
1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα	4
1.1.1 Ορισμός	4
1.2.1 Ταξινόμηση ΡΑ.....	4
1.3.1 Επιδημιολογία.....	4
1.4.1 Αιτιολογία/Παράγοντες κινδύνου για ΡΑ.....	6
1.5.1 Κλινική εικόνα ΡΑ.....	7
1.6.1 Διάγνωση ΡΑ.....	8
1.7.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΡΑ.....	9
1.2 Οστεοαρθρίτιδα.....	12
1.2.1 Ορισμός.....	12
1.2.2 Αιτιολογία ΟΑ.....	12
1.2.3 Ταξινόμηση ΟΑ.....	12
1.2.4 Επιδημιολογία και επιπτώσεις της ΟΑ.....	13
1.2.5 Κλινική εικόνα ΟΑ.....	13
1.2.6 Διάγνωση ΟΑ.....	14
1.2.7 Παράγοντες κινδύνου για ΟΑ.....	14
1.2.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΟΑ.....	16
1.3 Οστεοπόρωση.....	18
1.3.1 Ορισμός.....	18
1.3.2 Ταξινόμηση ΟΠ.....	18
1.3.3 Επιδημιολογία ΟΠ.....	19
1.3.4 Αιτιολογία/Παράγοντες κινδύνου.....	20
1.3.5 Κλινική εικόνα ΟΠ.....	21
1.3.6 Διάγνωση ΟΠ.....	22
1.3.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΟΠ.....	23
1.4 Ουρική αρθρίτιδα.....	25

1.4.1 Ορισμός.....	25
1.4.2 Επιδημιολογία.....	25
1.4.3 Αιτιολογία ουρικής αρθρίτιδας.....	26
1.4.4 Παράγοντες κινδύνου ουρικής αρθρίτιδας.....	26
1.4.5 Κλινική εικόνα ουρικής αρθρίτιδας.....	27
1.4.6 Διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας.....	28
1.4.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση ουρικής αρθρίτιδας.....	28
Κεφάλαιο 2	
2.1 Διατροφική κατάσταση και διατροφικοί κίνδυνοι σε ασθενείς με ΠΜΣ.....	30
2.2 Διατροφικά πρότυπα στα ΠΜΣ.....	31
2.2.1 Στοιχειακή δίαιτα	31
2.2.2 Δίαιτα αποκλεισμού	32
2.2.3 Χορτοφαγική δίαιτα	32
2.2.4 Δίαιτα νηστείας(7-10 ημερών)ακολουθούμενη από Vegan διατροφή	32
2.2.5 Μεσογειακή δίαιτα	33
2.2.6 Πυραμίδα της ΜΔ	34
2.3 Χαρακτηριστικά/Συστατικά ΜΔ	35
2.4 Η συμβολή της ΜΔ στην υγεία	36
Κεφάλαιο 3	
3.1 Ιδιότητες των συστατικών της ΜΔ και η συμβολή τους στην πρόληψη και αντιμετώπιση των ΠΜΣ	38
3.2 Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες συστατικών ΜΔ	38
3.3 Αντιοξειδωτικές ιδιότητες συστατικών ΜΔ	41
3.4 Αναλγητικές ιδιότητες συστατικών ΜΔ	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 4	
4.1 Μεθοδολογία	48
4.1.1 Σκοπός και στόχοι	48
Κεφάλαιο 5	
5.1 Υλικό και Μέθοδοι.....	49
5.1.1 Στρατηγική αναζήτησης για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	49
5.1.2. Κριτήρια εισαγωγής των μελετών	49
Κεφάλαιο 6	
6.1 Αποτελέσματα.....	51
6.1.1 Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας	51
6.1.2 Ανάλυση αποτελεσμάτων	51
6.2 Μεσογειακή διατροφή και ΡΑ	53
6.3 Μεσογειακή διατροφή και ΟΑ	58
6.4 Μεσογειακή διατροφή και ΟΠ	66
6.5 Μεσογειακή διατροφή και Ουρική αρθρίτιδα	73
6.6 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών	78
Κεφάλαιο 7	
Συζήτηση	84
Περιορισμοί μελέτης.....	97

Κεφάλαιο 8

Συμπεράσματα-προτάσεις	99
Βιβλιογραφικές αναφορές	101

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1:Κατηγορίες ασθενειών-ασθένειες και οι αντίστοιχοι κωδικοί ICD-10.....	1
Πίνακας 1.1:Κριτήρια ACR/EULAR για τη διάγνωση ΡΑ.....	9
Πίνακας 1.3:Ορισμός της ΟΠ σύμφωνα με τον ΠΟΥ.....	23
Πίνακας 6.1:Διάγραμμα ροής PRISMA.....	52
Πίνακας 6.2 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στη ΡΑ... ..	57
Πίνακας 6.3 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην ΟΑ.....	65
Πίνακας 6.4 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην ΟΠ.....	72
Πίνακας 6.5 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην ουρική αρθρίτιδα.....	77
Πίνακας 6.6 Αξιολόγηση ποιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.....	78
Πίνακας 6.7 Αξιολόγηση ποιότητας συγχρονικών μελετών	80
Πίνακας 6.8 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών κοόρτης.....	80

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1.1: Επιπολασμός της ΡΑ στον ελληνικό πληθυσμό ανά ηλικιακή ομάδα...5	
Γράφημα 1.2: Επίπτωση της πιθανότητας αύξησης των καταγμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο σε άνδρες και γυναίκες το έτος 2040.....	20
Γράφημα 1.3: Επιδημιολογία ΟΠ στις χώρες ΕΕ27 με σειρά κατάταξης.....	20

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1: Επιπολασμός της ΡΑ σε παγκόσμιο επίπεδο με τυποποιημένα ηλικιακά ποσοστά και των δύο φύλων.....	5
Εικόνα 1.2: Συνοπτική σχηματική απεικόνιση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΡΑ.....	7
Εικόνα 1.3: Κλινικές εκδηλώσεις ΡΑ σε αρθρώσεις άνω άκρων.....	8
Εικόνα 1.4: Ολική αρθροπλαστική ισχίου με τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης.....	11
Εικόνα 1.5: Ολική αρθροπλαστική γόνατος με τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης...	11
Εικόνα 1.6: Αρθρώσεις γονάτων και ισχίων με προχωρημένη ΟΑ.....	14
Εικόνα 1.7: Παράγοντες κινδύνου ΟΑ και θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή της.....	16
Εικόνα 1.8: Οδηγίες Κατευθυντήριων Γραμμών για Διαχείριση ΟΑ γόνατος.....	17
Εικόνα 1.9: Απεικόνιση φυσιολογικού και οστεοπορωτικού οστού.....	18
Εικόνα 1.10: Κλινική εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας μεταταρσοφαλαγγικής άρθρωσης.....	25
Εικόνα 2.1: Αναθεωρημένη Πυραμίδα ΜΔ.....	34

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ANA: Antinuclear Antibodies/Αντιπυρηνικά Αντισώματα
BMD: Bone Mineral Density/Οστική Πυκνότητα Μετάλλων
CRP: C-Reactive Protein/C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
DALYs: Disability Adjusted Life Years/Ετη Ζωής Προσαρμοσμένα στην Αναπηρία
DAS 28: Disease Activity Scores in 28 Joints/Βαθμολογία δραστηριότητας της ΡΑ σε 28 Αρθρώσεις
DECT: Dual-Energy Computed Tomography/Αξονική Τομογραφία Διπλής Ενέργειας
DMARDs: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs/Αντιρευματικά Φάρμακα Τροποποιητικά της Νόσου
DXA/DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry/Απορροφησιομετρία Ακτίνων Χ Διπλής Ενέργειας
ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate/Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
FRAX: Fracture Risk Assessment Tool/Εργαλείο Αξιολόγησης Κινδύνου Κατάγματος
HDL: High Density Lipoprotein/Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis/Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
LDL: Low Density Lipoprotein/Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
MD: Mediterranean Diet/Μεσογειακή Δίαιτα
MSU: Monosodium Urate Crystals/Κρύσταλλοι Ουρικού Μονονατρίου
MUFAs: Monounsaturated Fatty Acids/Μονοακόρεστα Λιπαρά Οξέα
NHANES: National Health and Nutrition Examination Study
NHS: Nurses' Health Study
PTH: Parathormone/Παραθορμόνη ή παραθυρεοειδής ορμόνη
PUFAs: Polyunsaturated Fatty Acids/Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα
PINP: Procollagen type 1 N-terminal propeptide/N-τελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου 1
RF: Rheumatoid Factor/Ρευματοειδής Παράγοντας
VAS: Visual Analogue Scale/Οπτική Αναλογική Κλίμακα
WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index/Δείκτης Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος
ΟΑ: Οστεοαρθρίτιδα
ΟΠ: Οστεοπόρωση
ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
ΠΜΣ: Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, η Οστεοαρθρίτιδα, η Οστεοπόρωση και η Ουρική Αρθρίτιδα είναι χαρακτηριστικά νοσήματα που ανήκουν στην κατηγορία των ρευματικών παθήσεων (Gabriel & Michaud, 2009). Σύμφωνα με την ταξινόμηση των νοσημάτων ICD-10 (International Classification of Diseases) -Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ανήκουν στις παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού, με αυξανόμενο επιπολασμό τα τελευταία χρόνια κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου. Οι ρευματικές παθήσεις ανέρχονται περίπου στις 200 και περιλαμβάνουν εκφυλιστικά, μεταβολικά και αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα που αφορούν όλες τις ηλικίες του πληθυσμού. Καθώς εξελίσσονται με την αύξηση της ηλικίας η πορεία τους είναι χρόνια και επώδυνη (Trontzas, 2017).

Πίνακας 1: Κατηγορίες ασθενειών, ασθένειες και οι αντίστοιχοι κωδικοί ICD-10

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ	ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	ΚΩΔΙΚΟΣ ICD-10
ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ (DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE)	<ul style="list-style-type: none">• Rheumatoid arthritis• Osteoarthritis• Osteoporosis• Gout	<ul style="list-style-type: none">• M06.9• M19.90• M81.8• M10.9

Πηγή: ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) <https://icd.who.int>

Σε οικονομικό επίπεδο επιβαρύνουν άμεσα τα συστήματα υγείας λόγω της υψηλής δαπάνης από την φαρμακευτική αγωγή, την απαιτούμενη νοσηλεία και τις χειρουργικές επεμβάσεις και έμμεσα λόγω της μακροχρόνιας αναπηρίας που αναγκάζει τους πάσχοντες να απουσιάζουν από την εργασία τους ή να λαμβάνουν πρόωρη συνταξιοδότηση. Το συνολικό κόστος των παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού στις αναπτυγμένες χώρες αγγίζει το 1,2-3% του ΑΕΠ μίας χώρας. Χαρακτηριστικά στις ΗΠΑ 46,4 εκατομμύρια άτομα περίπου (πάνω από το 21% των ενηλίκων) έχουν διαγνωστεί με κάποια μορφή αρθρίτιδας σύμφωνα με την μελέτη Global Burden of Disease (GBD, 2017), ενώ στην Ελλάδα το ποσοστό των πασχόντων ανέρχεται σε 26,9% των ενηλίκων, δηλαδή περισσότεροι

από το ¼ των ενηλίκων πάσχουν από ενεργό ή χρόνια μυοσκελετικό νόσημα σε ύφεση (Andrianakos et al., 2003)..

Η εξέλιξη των παθήσεων αυτών είναι προοδευτική με περιόδους ύφεσης και έξαρσης και με σταδιακή απώλεια της λειτουργικότητας, η οποία επιφέρει σημαντικές δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες των πασχόντων, περιορίζοντας την ενεργό συμμετοχή τους στην οικογένεια, την επαγγελματική ζωή και την κοινωνία.

Η θεραπευτική αντιμετώπισή τους απαιτεί συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και τροποποίηση παραγόντων που σχετίζονται με την διατροφή και τον τρόπο ζωής.

Πολλά από τα αυτά τα νοσήματα έχουν ως βάση της διαταραχής την ανάπτυξη φλεγμονής και πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να εξετάσουν την επίδραση της διατροφής στην πρόληψη, την βελτίωση των συμπτωμάτων και τον έλεγχο της εξέλιξης τους. Έχουν μελετηθεί διαφορετικά διατροφικά πρότυπα όπως δίαιτες αποκλεισμού τροφίμων, νηστείας, χορτοφαγικές, στοιχειακές και δίαιτες μεσογειακού τύπου και τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο μιας δίαιτας πλούσιας σε θρεπτικά συστατικά, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες στις χρόνιες παθήσεις που σχετίζονται με την φλεγμονή.

Η παρούσα εργασία θα αποτελέσει μία προσπάθεια προσέγγισης μέσω συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης μελετών που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία με στόχο να διερευνήσει την επίδραση των διατροφικών παραγόντων στην εκδήλωση και αντιμετώπιση των συγκεκριμένων νοσημάτων, δηλαδή της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, της Οστεοαρθρίτιδας, της Οστεοπόρωσης και της Ουρικής Αρθρίτιδας.

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας περιγράφονται τα χαρακτηριστικά νοσήματα, τα οποία ήδη αναφέρθηκαν παραπάνω, και αναλύονται βασικά σημεία τους (ορισμοί, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση, κλινική εικόνα, παράγοντες κινδύνου, θεραπευτική αντιμετώπιση).

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται διαφορετικά διατροφικά πρότυπα, με αναφορά στις δίαιτες αποκλεισμού τροφίμων, στοιχειακές, χορτοφαγικές, νηστείας, ενώ θα δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη δίαιτα μεσογειακού τύπου.

Η σχέση της διατροφής με τις παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού θα αναλυθεί στο τρίτο κεφάλαιο, εστιάζοντας κυρίως στις αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αναλγητικές ιδιότητες των συστατικών της Μεσογειακής διατροφής.

Ακολουθούν τα κεφάλαια που αναφέρονται στην μεθοδολογία και στα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και στο τελευταίο κεφάλαιο θα αναλυθούν οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία και τα κύρια ευρήματά τους σχετικά με το ρόλο που διαδραματίζει η Μεσογειακή Διατροφή στην εξέλιξη και στην αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, της Οστεοαρθρίτιδας, της Οστεοπόρωσης και της Ουρικής Αρθρίτιδας. Θα ακολουθήσουν η συζήτηση, τα συμπεράσματα και οι προτάσεις.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1.1.1 Ορισμός

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από συμμετρική επίμονη φλεγμονή των αρθρώσεων. Είναι δυνατόν να προκαλέσει και εξω-αρθρική φλεγμονή σε άλλα όργανα του σώματος και για αυτό το λόγο αναφέρεται ως συστηματική ασθένεια (Lin et al., 2020).

Είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης αρθροπάθεια παγκοσμίως. Βασικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η αρθρίτιδα η οποία οφείλεται σε φλεγμονή του αρθρικού υμένα και επηρεάζει συχνότερα τις αρθρώσεις του γόνατος και των άνω και κάτω άκρων. Με την εξέλιξη της νόσου επέρχεται καταστροφή του χόνδρου και των οστών της άρθρωσης, δημιουργία παραμορφώσεων και λειτουργική αναπηρία (Wang et al., 2015).

Οι εξω-αρθρικές εκδηλώσεις οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν είναι ρευματοειδή οζίδια, οστεοπόρωση, ξηροφθαλμία, ξηροστομία, προσβολή των πνευμόνων και της καρδιάς, των αιμοφόρων αγγείων και πιο σπάνια προσβολή του νευρικού συστήματος και των νεφρών (Turesson, 2013).

Όταν η νόσος εμφανίζεται σε μικρή ηλικία, σε άτομα ηλικίας κάτω των 16 ετών, αναφέρεται ως νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA) με διαφορετική κλινική εικόνα και πορεία από τη ΡΑ (Barout et al., 2017).

1.2.1 Ταξινόμηση ΡΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα ταξινομείται σε δύο τύπους ανάλογα με την παρουσία ή όχι αντισωμάτων πρωτεΐνης κατά της κίτρουλινης (anti-ccp) και την παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα στον ορό (RF) αντίστοιχα σε “οροθετική ΡΑ” και σε “οροαρνητική ΡΑ” (Coates et al., 2016).

1.3.1 Επιδημιολογία

Η ΡΑ επηρεάζει περίπου το 1% των ενηλίκων στις αναπτυγμένες χώρες, το 0.4% στη ΝΑ. Ασία και το 0,37% στην περιοχή της Ανατ.Μεσογείου. Εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα στις αστικές από τις αγροτικές περιοχές. Ο επιπολασμός της υπολογίζεται περίπου σε 1-2% στο δυτικό κόσμο και περίπου 1% παγκοσμίως (Coates et al., 2016). Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της ΡΑ ανέρχεται στο 0,68% με υψηλότερη επικράτηση του γυναικείου φύλου σε σχέση με το ανδρικό σε αναλογία 2:1 έως 3:1 και επίπτωση που εμφανίζει ανοδική πορεία ως την πέμπτη δεκαετία της ζωής (Andrianakos et al, 2006).

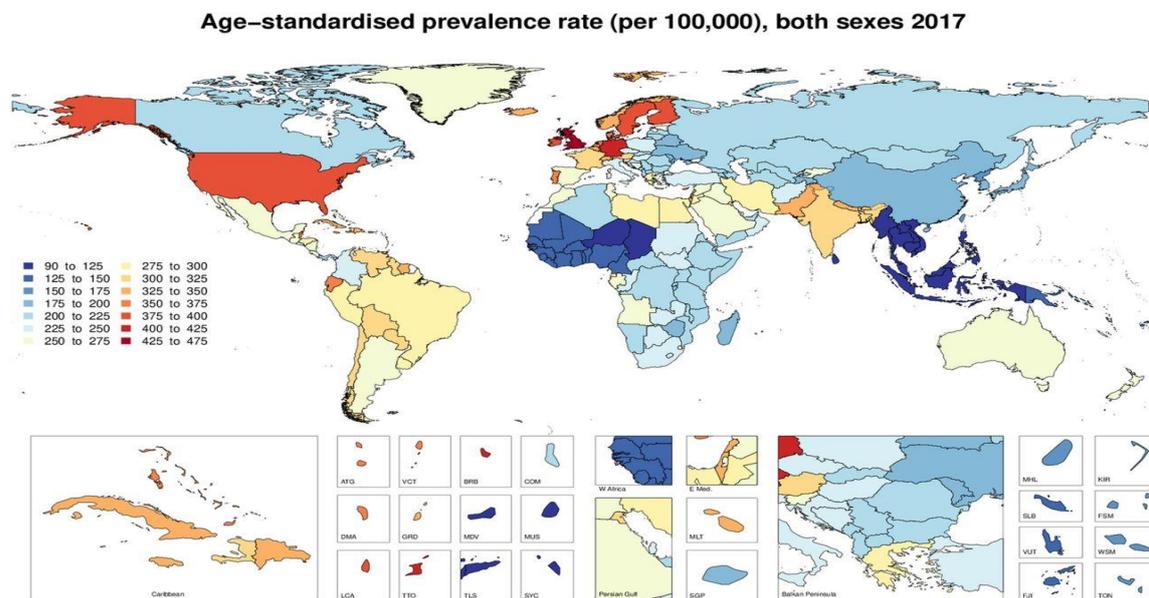
Η εκδήλωση της νόσου αφορά οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα, και ο επιπολασμός αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας(κορυφώνεται την έκτη δεκαετία της ζωής). Οι γυναίκες άνω των 65 ετών προσβάλλονται 2-3 φορές συχνότερα από τους άντρες (Linte et al., 2020).

Οι συννοσηρότητες επιβαρύνουν το φορτίο της νόσου επιφέροντας αυξημένο κίνδυνο

νοσηρότητας και θνησιμότητας προερχόμενο κυρίως λόγω του αυξημένου επιπολασμού καρδιαγγειακών παθήσεων, λοιμώξεων, κακοηθειών και οστεοπορωτικών καταγμάτων που παρουσιάζονται στους πάσχοντες (Figus et al., 2021).

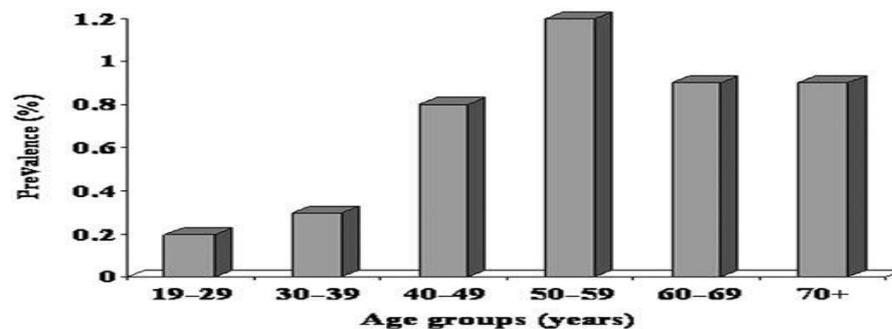
Επιπλέον, ο άμεσος οικονομικός αντίκτυπος της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντικός και οφείλεται στο άμεσο κόστος της φαρμακευτικής αγωγής, της απαιτούμενης νοσηλείας και των χειρουργικών επεμβάσεων αποκατάστασης και στο έμμεσο κόστος λόγω απώλειας παραγωγικότητας, πρόωρης συνταξιοδότησης ή απουσίας από την εργασία. Το άυλο κόστος αναφέρεται στη μειωμένη ποιότητα ζωής των πασχόντων που οφείλεται στη μακροχρόνια αναπηρία (Rudan et al., 2015).

Εικόνα 1.1 Επιπολασμός της PA σε παγκόσμιο επίπεδο με τυποποιημένα ηλικιακά ποσοστά και των δύο φύλων



Πηγή: Safiri et al. *Ann Rheum Dis*, 2019

Γράφημα 1.1 Επιπολασμός της PA στον ελληνικό πληθυσμό ανά ηλικιακή ομάδα



Πηγή: Andrianakos et al. *The ESORDIG Study. J Rheumatol*, 2003

1.4.1 Αιτιολογία /Παράγοντες κινδύνου για ΡΑ

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή. Πολλοί παράγοντες όμως όπως γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί, καθώς και μολυσματικοί όπως ιοί, βακτήρια και μύκητες εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (Romaο & Fonseca, 2021).

Μία κατηγορία κυττάρων, τα ανοσοκύτταρα (λεμφοκύτταρα), όταν ενεργοποιούνται παράγουν αντισώματα ή πρωτεΐνες οι οποίες ονομάζονται κυτοκίνες με κυριότερες τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), την ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και την ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Η δράση των κυτοκινών ενεργοποιεί μια σειρά άλλων κυττάρων και την έκκριση πολλών δραστικών ουσιών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονώδους διήθησης στον αρθρικό υμένα και στο αρθρικό υγρό, καθώς και την πρόκληση βλάβης στον αρθρικό χόνδρο και τα οστά των αρθρώσεων (Scherer et al., 2020).

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΡΑ με την κληρονομικότητα να αγγίζει ποσοστά μεταξύ 50-60%, και πιο συγκεκριμένα για την οροθετική ΡΑ εκτιμάται στο 40-65%, ενώ για την οροαρνητική στο 20%. Για περισσότερο από το 30% του συνολικού κινδύνου ευθύνονται τα αλληλόμορφα γονίδια HLA (ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο), καθώς και ο TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου) (Scherer et al., 2020).

Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τον γενικό αυξημένο επιπολασμό της νόσου εντός των οικογενειών, με τους ισχυρότερους κινδύνους να παρατηρούνται σε συγγενείς των πασχόντων πρώτου βαθμού. Η επίδραση των γενετικών παραγόντων στη ΡΑ ενισχύεται επίσης με τον αυξημένο επιπολασμό της νόσου σε ορισμένες φυλετικές ομάδες όπως οι ιθαγενείς της Β. Αμερικής με ποσοστά όπου φθάνει το 5-7% (Deane et al., 2017).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου περιλαμβάνουν την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 20-30% του περιβαλλοντικού κινδύνου για ΡΑ), στον αμίαντο, στο ορυκτό διοξείδιο του πυριτίου, καθώς και την ατμοσφαιρική ρύπανση (Romaο & Fonseca, 2021).

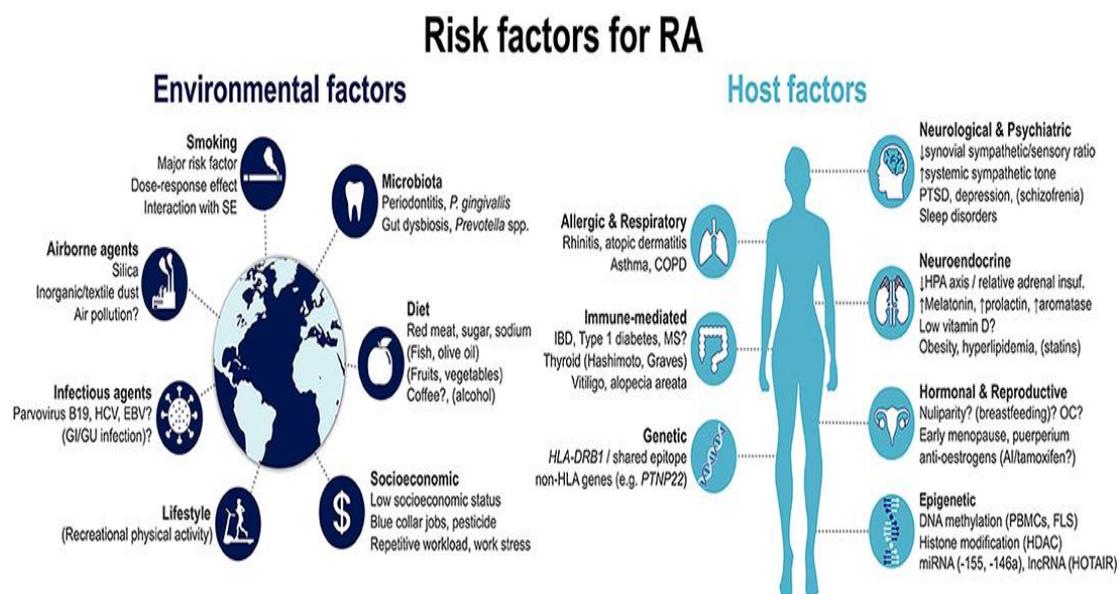
Η επίδραση των ορμονικών παραγόντων σχετίζεται με το φύλο και τις ορμονικές διαταραχές. Οι γυναίκες εμφανίζουν τη νόσο 2-3 φορές συχνότερα από τους άντρες, ενώ παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ αντισυλληπτική θεραπεία από το στόμα ή σε εκείνες που έλαβαν στο παρελθόν σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν ενεργά αντισυλληπτικά και παρουσιάζουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης (Deane et al., 2017).

Στους μολυσματικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις από ορισμένα παθογόνα όπως το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis* που σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο, τα βακτήρια *Proteus* και το *Mycoplasma* αλλά και ιογενείς λοιμώξεις όπως αυτές του ιού Epstein-Barr (Romaο & Fonseca, 2021).

Το μικροβίωμα του εντέρου επίσης σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Deane et al., 2017; Coates et al., 2016).

Η επίδραση της παχυσαρκίας και των διατροφικών παραγόντων θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο.

Εικόνα 1.2 Συνοπτική σχηματική απεικόνιση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΡΑ (παράγοντες ξενιστή και περιβαλλοντικοί παράγοντες)



Πηγή: Romao & Fonseca. *Front Med*, 2021

1.5.1 Κλινική εικόνα ΡΑ

Η έναρξη της νόσου μπορεί να είναι οξεία, υποξεία ή σταδιακή και η διάρκεια των συμπτωμάτων να ποικίλλει από εβδομάδες έως και χρόνια. Ανάλογα με το βαθμό φλεγμονής των ιστών υπάρχουν περιόδοι ύφεσης και έξαρσης/ενεργότητας της νόσου οι οποίες είναι τυπικές της ΡΑ (Bullock et al., 2018).

Όταν υπάρχει ενεργός φλεγμονή, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- πρωινή δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων, συνήθως μετά από αφύπνιση ή μετά από παρατεταμένη ακινησία και με διάρκεια περισσότερη από 30 λεπτά.
- άλγος, οίδημα, ερυθρότητα και θερμότητα στην πάσχουσα άρθρωση
- συμμετρική συμμετοχή των αρθρώσεων (πάσχουν οι αντίστοιχες αρθρώσεις και στις δύο πλευρές του σώματος)
- κόπωση και αίσθημα αδιαθεσίας
- αδυναμία και απώλεια βάρους
- αστάθεια κατά τη βάδιση

Στα αρχικά στάδια της νόσου συνήθως προσβάλλονται οι μικρές αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και των ποδιών και η άρθρωση του καρπού, ενώ καθώς η νόσος εξελίσσεται η προσβολή αφορά μεγαλύτερες αρθρώσεις όπως του αγκώνος, του γόνατος, της ποδοκνημικής, του ώμου, του ισχίου και του αυχένα (Wang et al., 2015).

Η χρόνια φλεγμονή ευθύνεται για τις βλάβες που προκαλούνται στους χόνδρους και τα οστά και το τελικό αποτέλεσμα που είναι η καταστροφή της άρθρωσης, η δημιουργία παραμορφώσεων και η απώλεια λειτουργικότητας (Turesson, 2013; Wang et al., 2015).

- εξωαρθρικές εκδηλώσεις: η RA μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα του σώματος σε ποσοστό 40%, προκαλώντας προβλήματα όπως ξηροστομία, ξηροφθαλμία, ρευματοειδή οζίδια (εμφανίζονται κάτω από το δέρμα κοντά στις αρθρώσεις), προσβολή των πνευμόνων (πλευρίτιδα), της καρδιάς (περικαρδίτιδα), των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα) και πιο σπάνια προσβολή του νευρικού συστήματος και των νεφρών (Wang et al., 2015).

Εικόνα 1.3 3 Κλινικές εκδηλώσεις RA σε αρθρώσεις άνω άκρων



Πηγή: hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-symptoms

1.6.1 Διάγνωση RA

Η διάγνωση της RA βασίζεται στις ακόλουθες παραμέτρους:

- ✓ κλινική εκτίμηση του πάσχοντος για τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (φλεγμονή, οίδημα, ρευματοειδή οζίδια), καθώς και τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού
- ✓ εργαστηριακό έλεγχο όπου αξιολογούνται η παρουσία ή όχι αντισωμάτων καθώς και οι τιμές των δεικτών φλεγμονής, και συγκεκριμένα:
 - ελέγχεται η παρουσία του αντισώματος RF (ρευματοειδής παράγοντας), ο οποίος ανευρίσκεται στο 80% των ασθενών με RA
 - η παρουσία του αντισώματος κιτρουλίνης, το οποίο ανευρίσκεται στο 50-70% των ατόμων με RA
 - η παρουσία του αντισώματος ANA (αντιπυρηνικό αντίσωμα)
 - η ΤΚΕ (ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων) για την μέτρηση του βαθμού φλεγμονής
 - η CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) που υποδηλώνει την παρουσία φλεγμονώδους διαδικασίας στο σώμα

- ✓ απεικονιστικό έλεγχο που σε πρώιμα στάδια της νόσου μπορεί να χαρακτηρίζεται φυσιολογικός, καθώς όμως η νόσος εξελίσσεται, οι ακτινογραφίες μπορούν να αποκαλύψουν οστικές διαβρώσεις που είναι τυπικές της ΡΑ. Επιλέον, χρησιμεύει για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία-MRI είναι δυνατό να αποδείξει την καταστροφή της άρθρωσης και ο υπέρηχος παρέχει σημαντική βοήθεια που αφορά στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου (Aletaha et al., 2018).

Πίνακας 1.1
Κριτήρια ACR/EULAR για τη διάγνωση της ΡΑ

Κριτήρια	Παράμετροι κριτηρίων	Σκορ
Αρθρίτιδα σε	1 μεγάλη άρθρωση	0
	2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
	1-3 μικρές αρθρώσεις	2
	4-10 μικρές αρθρώσεις	3
	>10 αρθρώσεις(με >1 μικρή)	5
ΡΑ test ή αντι-ccp	θετική σε χαμηλό τίτλο	2
αντισώματα	θετική σε υψηλό τίτλο	3
ΤΚΕ ή CRP	φυσιολ.τιμές	0
	αυξημένη ΤΚΕ ή CRP	1
Διάρκεια αρθρίτιδας	< 6 εβδομάδες	0
	> 6 εβδομάδες	1
		10
		*μεγαλύτερο δυνατό σκορ:10

Πηγή:Aletaha et al.Arthritis Rheum, 2010

*ACR: American College of Rheumatology

* EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

1.7.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΡΑ

Οι στόχοι της θεραπείας για τη ΡΑ είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η διατήρηση της λειτουργικότητας της άρθρωσης, η επιβράδυνση ή η αποτροπή της παραμόρφωσης και καταστροφής των αρθρώσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, φυσικοθεραπεία, εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη νόσο και χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης (Bullock et al., 2018).

1) Συντηρητική θεραπεία/φαρμακευτική αγωγή

Κύριος στόχος είναι η ύφεση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση φαρμάκων που λαμβάνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα ή και δια βίου. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι:

- ΜΣΑΦ-Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα: χορηγούνται για ανακούφιση του πόνου και μείωση της φλεγμονής με κύριους εκπροσώπους τις ασπιρίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη κ.α. Η δράση τους έγκειται στην αναστολή της κυκλοοξυγενάσης προκαλώντας αποτροπή της σύνθεσης φλεγμονωδών παραγόντων (προσταγδανδινών, προστακυκλίνης και θρομβοξυνών). Η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται προσεκτικά λόγω των σοβαρών παρενεργειών τους(επιπλοκές από το γαστρεντερικό, το καρδιαγγειακό και το νεφρικό σύστημα) (Bullock et al., 2018).- Στεροειδή: δρουν εμποδίζοντας την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων, μειώνοντας τη δράση των ηωσινόφιλων και χορηγούνται για τη μείωση της φλεγμονής και του πόνου και την επιβράδυνση της βλάβης των αρθρώσεων. Λόγω μεγαλύτερων παρενεργειών (οστεοπόρωση, αύξηση βάρους, σακχαρώδη διαβήτη, ανοσοκαταστολή) χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα σε χαμηλές δόσεις.
 - Οπιοειδή αναλγητικά: κωδεΐνη, τραμαδόλη, δεξτροπροξυφαΐνη χορηγούνται για την ανακούφιση του πόνου.
 - Αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs), τα οποία τροποποιούν τη νόσο με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης της καταστροφής και παραμόρφωσης της άρθρωσης. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδα, η υδροξυχλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη. Σε πολύ επιθετική ΡΑ ή σε επιπλοκές της νόσου χορηγούνται αζαθειοπρίνη, κυκλοφοπομίδη, χλωραμβουκίλη και κυκλοσπορίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, όπως ηπατική βλάβη, καταστολή του μυελού των οστών και της λειτουργίας των νεφρών, λοιμώξεις των πνευμόνων.
 - Βιολογικοί παράγοντες: βιολογικά DMARDs που στοχεύουν σε τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλούν τη φλεγμονή. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων και νευρολογικές διαταραχές.
- 2) Υποστηρικτικές θεραπείες:** φυσικοθεραπεία-εργοθεραπεία για την διατήρηση της φυσιολογικής κίνησης των αρθρώσεων, εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα διατροφικά πρότυπα που έχουν θετική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου τους και ενημέρωση για τα οφέλη της άσκησης και της απώλειας σωματικού βάρους προς αποφυγή της φόρτισης των αρθρώσεων.
- 3) Χειρουργική θεραπεία:** σε αποτυχία της συντηρητικής αγωγής εφαρμόζονται χειρουργικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση των προσβεβλημένων αρθρώσεων και της λειτουργίας τους, οι οποίες περιλαμβάνουν:
- Αρθροσκόπηση για την αποκατάσταση της ρήξεως τενόντων
 - Οστεοτομία με στόχο την ευθυγράμμιση των οστών μιας άρθρωσης
 - Ολική αρθροπλαστική όπου γίνεται αντικατάσταση της κατεστραμμένης άρθρωσης με τοποθέτηση μεταλλικής ή πλαστικής πρόθεσης

Αντένδειξη για τις χειρουργικές επεμβάσεις αντικατάστασης αρθρώσεων αποτελεί η ενεργός αρθρική λοίμωξη (Bullock et al., 2018; Singh et al., 2016).

Εικόνα 1.4 Ολική αρθροπλαστική ισχίου με τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης



Πηγή: stgeorgesurgical.com/anterior-hip-replacement

Εικόνα 1.5 Ολική αρθροπλαστική γόνατος με τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης



Πηγή: arthritis-health.com/surgery/knee-surgery/double-knee-replacement

1.2 ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1.2.1 Ορισμός

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), η οποία είναι γνωστή και ως εκφυλιστική αρθρίτιδα, είναι μία προοδευτική ασθένεια που αφορά τις αρθρώσεις και περιλαμβάνει κυρίως τον αρθρικό χόνδρο, επιφέροντας αλλοιώσεις στα οστά, τους μύες και τον αρθρικό υμένα. Επιπλέον, προκαλεί χαλαρότητα των συνδέσμων, σκλήρυνση και υπερτροφία του υποαρθρικού οστού, σχηματίζει κύστες και οστεόφυτα και φλεγμονή των αρθρώσεων (Chen et al., 2017).

Η νόσος επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένα άτομα και η προσβολή μπορεί να αφορά οποιαδήποτε άρθρωση. Οι συχνότερες ωστόσο αρθρώσεις που επηρεάζονται, κατά σειρά προσβολής είναι οι αρθρώσεις του γόνατος, του ισχίου και των άκρων χειρών και ακολουθούν οι αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης και του άκρου πόδα, ενώ οι αρθρώσεις του καρπού, του ώμου και του αστραγάλου προσβάλλονται σπανιότερα (Marter-Pelletier et al., 2016).

Ο χρόνιος έντονος πόνος, η δυσλειτουργία της άρθρωσης, η ατροφία των μυών καθώς και η μειωμένη λειτουργικότητα, καθιστούν την ασθένεια εξουθενωτική, αφού οι πάσχοντες οδηγούνται προοδευτικά σε αναπηρία η οποία μειώνει την ποιότητα της ζωής τους (Hunter Brisma-Zeimstra, 2019).

1.2.2 Αιτιολογία

Η ακριβής αιτιολογία της οστεοαρθρίτιδας παραμένει έως και σήμερα ασαφής. Θεωρείται ότι οφείλεται σε παράγοντες όπως η δυσκολία διάγνωσης της νόσου σε πρώιμα στάδια, ο μικρός βαθμός συσχέτισης των στοιχείων μεταξύ της κλινικής εικόνας και των ακτινολογικών ευρημάτων, καθώς και η παρουσία πολλών συνοδών παθήσεων σε ασθενείς με ΟΑ (Arden et al., 2014).

Παράγοντες μηχανικοί, μεταβολικοί και φλεγμονώδεις φαίνεται πως συμβάλλουν στην καταστροφή της δομής της άρθρωσης και κατά συνέπεια στην δυσλειτουργία της (Vina et al., 2018).

1.2.3 Ταξινόμηση ΟΑ

Ανάλογα με το αίτιο ή τον προδιαθεσικό παράγοντα που την προκαλεί, η ΟΑ ταξινομείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής ΟΑ χαρακτηρίζεται από την εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου και αποτελεί τον πιο κοινό τύπο ΟΑ με αιτιολογία που παραμένει άγνωστη. Η δευτεροπαθής ΟΑ δεν παρουσιάζει παθολογικές διαφορές από την πρωτοπαθή, έχει όμως σαφή αιτιολογία: οι τραυματισμοί, η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση, τα συστηματικά νοσήματα (αιμοχρωμάτωση, υπερ-παραθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία), οι αιτίες που οφείλονται σε ανατομικές βλάβες (συγγενές εξάρθρωμα ισχίου, ανισοσκελία, σκολίωση), οι

λοιμώξεις που προκαλούν επιπλοκές (σηπτική αρθρίτιδα), αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτής της μορφής (Martel-Pelletier et al., 2016).

1.2.4 Επιδημιολογία και επιπτώσεις της ΟΑ

Η ΟΑ αποτελεί την συχνότερη πάθηση των αρθρώσεων στις αναπτυγμένες χώρες. Το 2017 περισσότερο από 300 εκ. άτομα παγκοσμίως νόσησαν από ΟΑ σύμφωνα με τη μελέτη Global Burden of Disease (GBD, 2017).

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με την πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα για τις ρευματικές παθήσεις στο γενικό πληθυσμό, βρέθηκε ότι η συχνότητα της συμπτωματικής ΟΑ (σε αρθρώσεις άνω-κάτω άκρων και της σπονδυλικής στήλης) ανέρχεται στο 13,1% των ενηλίκων. Είναι συχνότερη στο γυναικείο φύλο και αυξάνεται σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας (Andrianakos et al., 2003).

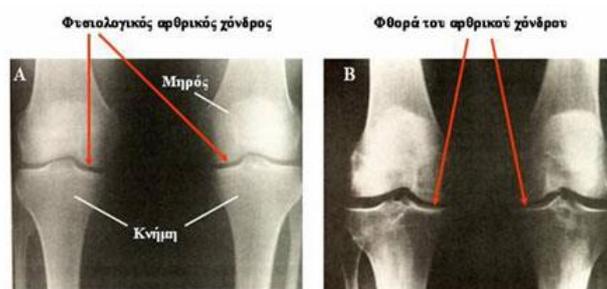
Είναι μία νόσος που προκαλεί σοβαρή επιβάρυνση στη δημόσια υγεία με οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις για τους ασθενείς, το οικογενειακό τους περιβάλλον και το κράτος, αφού αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες μειωμένης λειτουργικότητας και αναπηρίας (Litwick et al., 2013).

1.2.5 Κλινική εικόνα ΟΑ

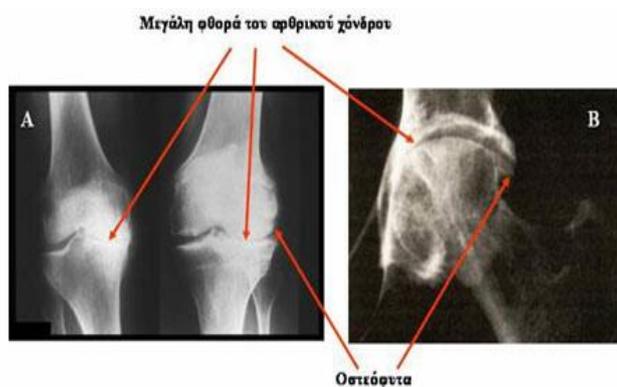
Η πλειοψηφία των ασθενών με ΟΑ ανήκει στην κατηγορία των υπέρβαρων και παχύσαρκων με τα ακόλουθα συμπτώματα:

- ❖ πόνος: αποτελεί το πιο κοινό σύμπτωμα της νόσου και εμφανίζεται χαρακτηριστικά κατά το κάθισμα ή την ανάπαυση, με τις κινήσεις της άρθρωσης ή όταν η άρθρωση φέρει το βάρος του σώματος όπως η άρθρωση του ισχίου και του γόνατος (Heidari, 2011). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ο πόνος μπορεί να εμφανίζεται και στην διάρκεια του νυκτερινού ύπνου και επιφέρει μυϊκή αδυναμία και αλλαγές στον τρόπο βάδισης - γεγονός που επηρεάζει την φόρτιση των αρθρώσεων (Rice et al., 2019).
- ❖ πρωινή δυσκαμψία: με κύριο χαρακτηριστικό τη μικρή διάρκεια (μικρότερη από 30 λεπτά). Παρατηρείται κυρίως τις πρωινές ώρες ή μετά από περιόδους αδράνειας (Kornaat et al., 2006).
- ❖ αστάθεια: παρατηρείται κυρίως σε προχωρημένα στάδια της νόσου και συνήθως οφείλεται σε βλάβη του χόνδρου ή εξάρθρωση του συνδέσμου (Hunter et al., 2008).
- ❖ οίδημα της άρθρωσης: κατά την ψηλάφηση η άρθρωση είναι πιθανό να είναι σκληρή, δηλαδή να είναι οστικής προέλευσης λόγω δημιουργίας οστεόφυτων ή να είναι μαλακή λόγω συσσώρευσης υγρού (Hunter et al., 2008).
- ❖ περιορισμός του εύρους κίνησης της άρθρωσης: προκαλείται είτε λόγω δυσκαμψίας είτε λόγω πόνου και οφείλεται στο σχηματισμό οστεόφυτων και στη σοβαρού βαθμού απώλεια του αρθρικού χόνδρου (Kim et al., 2016).

Εικόνα 1.6 Αρθρώσεις των γονάτων και των ισχίων με προχωρημένη οστεοαρθρίτιδα, παρουσία οστεοφύτων και φθορά του αρθρικού χόνδρου



Εικόνα 30. Ακτινογραφίες γονάτων. Α: Φυσιολογικά γόνατα. Β: Οστεοαρθρίτιδα γονάτων σε αρχόμενο στάδιο.



Εικόνα 31. Οστεοαρθρίτιδα σε προχωρημένο στάδιο. Α: γονάτων, Β: ισχίου.

Πηγή: Ε.Ι.ΡΕ Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας http://www.elire.gr/info_det.php?di=19

1.2.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΟΑ μπορεί να επιτευχθεί βασισόμενη στην κλινική εικόνα του πάσχοντος και να επιβεβαιωθεί με τα ακτινολογικά ευρήματα της άρθρωσης που έχει προσβληθεί. Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) αποτελεί χρήσιμη απεικονιστική μέθοδο λόγω της διάγνωσης του οιδήματος του χόνδρου σε πρώιμα στάδια (Sinusas et al., 2012).

1.2.7 Παράγοντες κινδύνου για ΟΑ

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΟΑ ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες.

1) Παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο ατόμου στους οποίους περιλαμβάνονται:

- ✚ Ηλικία: η ηλικία αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες εμφάνισης και επιβάρυνσης της νόσου. Οι μεταβολές που προκαλούνται από την

γήρανση και η συνολική έκθεση σε παράγοντες κινδύνου είναι δυνατόν να επιφέρουν σταδιακή καταστροφή στις αρθρώσεις (Zhang et al., 2010).

- ✚ Φύλο: το γυναικείο φύλο συσχετίζεται με μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου και παρουσιάζει υψηλότερο επιπολασμό. Η συχνότητα αυτή αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, πιθανώς λόγω των ορμονικών αλλαγών που την συνοδεύουν - αν και σχετικά με αυτή τη θεωρία τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα - και πιθανώς η υπεροχή που αφορά στη συχνότητα του γυναικείου φύλου να οφείλεται σε άλλους παράγοντες όπως η έλλειψη μυϊκής δύναμης, ο μειωμένος όγκος του χόνδρου, η απώλεια οστού (Johnson et al., 2014).
- ✚ Εθνικότητα: παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός της ΟΑ σε ηλικιωμένες Αφρικανές - Αμερικανές ιθαγενείς και σε μη λευκές Ισπανόφωνες γυναίκες (Wright et al., 2008).
- ✚ Γενετικοί παράγοντες: η κληρονομικότητα της ΟΑ ισχύει ανέρχεται περίπου σε ποσοστό 60%, του γόνατος στο 40%, του χεριού στο 65% και της σπονδυλικής στήλης στο 70%, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών. Στην ανάπτυξη της νόσου συμβάλλουν και γονιδιακές αλληλεπιδράσεις στα οστά, στον χόνδρο και στο κολλαγόνο (Warners & Valdes., 2019).
- ✚ Διατροφή: διατροφικοί παράγοντες που πιθανώς αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΟΑ αποτελούν η μειωμένη πρόσληψη βιταμινών D, C και K, καθώς και σεληνίου (Zhang et al., 2010). Για τη σχέση της διατροφής στην εμφάνιση της νόσου θα αναφερθούμε σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας.
- ✚ Παχυσαρκία: το αυξημένο βάρος σώματος, η καταπόνηση των αρθρώσεων λόγω αυτού και οι αδυποκίνες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, ρεζιστίνη), καθώς και τα μακροφάγα που συσχετίζονται με την παχυσαρκία, προκαλούν μηχανικές και μεταβολικές ή φλεγμονώδεις επιδράσεις (Heidari, 2011).

2) Παράγοντες κινδύνου σε πληθυσμιακό επίπεδο

- ✚ τραυματισμοί: αποτελούν ιδιαίτερα ισχυρά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΟΑ. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί νωρίς (σε λιγότερο από 1 χρόνο) ή ακόμα και 10-20 χρόνια μετά τον αρχικό τραυματισμό (Thomas et al., 2016).
- ✚ κακή ευθυγράμμιση του γόνατος: αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την προοδευτική ΟΑ του γόνατος, αφού επηρεάζει την κατανομή του φορτίου στο γόνατο επιφέροντας υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Zhang et al., 2010).
- ✚ είδος εργασίας - επαγγελματικοί κίνδυνοι: η εργασία που απαιτεί έντονη σωματική δραστηριότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ αφού προκαλεί φόρτιση και καταπόνηση των αρθρώσεων. Η ΟΑ γόνατος είναι συχνή σε επαγγέλματα στα οποία τα άτομα εργάζονται οκλαδόν ή γονατιστά, η ΟΑ ισχίου σε επαγγέλματα που απαιτούν παρατεταμένη ανύψωση ή ορθοστασία και η ΟΑ χεριών σε επαγγέλματα που απαιτούν αυξημένη χειρωνακτική εργασία (Luyeten et al., 2018).

Εικόνα 1.7 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας και οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή της.



Πηγή: *Mohammadinejad et al. Current Rheumatology Reports, 2021*

1.2.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΟΑ

Στις αρχικές και ήπιες μορφές της νόσου εφαρμόζεται συντηρητική θεραπεία η οποία περιλαμβάνει:

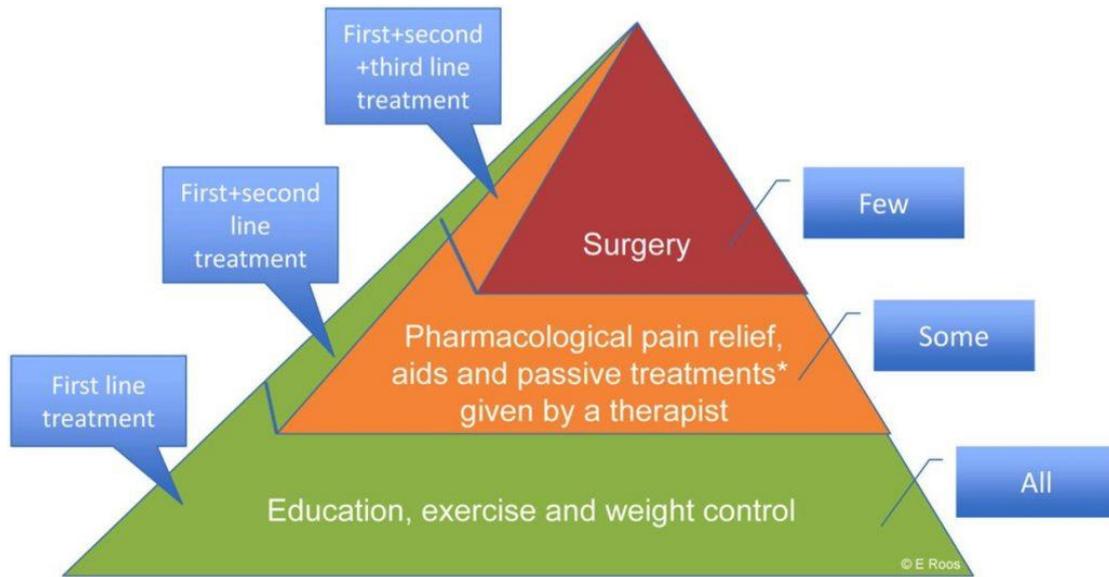
- φυσικοθεραπεία που στοχεύει στη βελτίωση της μυϊκής ισχύος και στη διατήρηση της κινητικότητας της άρθρωσης.
- διατροφή: εφαρμογή συνδυασμού κατάλληλης διατροφής και απώλειας βάρους με στόχο την αποφυγή φόρτισης της άρθρωσης. Πολλές μελέτες επισημαίνουν τον θετικό ρόλο που μπορεί να έχει αυτός ο συνδυασμός τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της νόσου (Kolasinski et al., 2019). Το θέμα αυτό θα αναλυθεί σε επόμενα κεφάλαια.

Σε προχωρημένες μορφές της νόσου, όπου τα συμπτώματα είναι έντονα, απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία η οποία περιλαμβάνει:

- αναλγητικά φάρμακα, κυρίως παρακεταμόλη
- ΜΑΣΦ: μη αντιφλεγμονώδη στεροειδή φάρμακα με αντιφλεγμονώδη δράση. Η χορήγησή τους γίνεται με προσοχή λόγω των σοβαρών παρενεργειών σε καρδιαγγειακό-πεπτικό-νεφρικό σύστημα (Hunter&Bierma-Zeinstra, 2019).
- ενδοαρθρικές εγχύσεις στεροειδών που στοχεύουν στην ανακούφιση από τον πόνο και την αύξηση της ευκαμψίας των αρθρώσεων (Kloppenburger & Berenbau, 2020).

Σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος ή ισχίου τελικού σταδίου, όπου τα συμπτώματα δεν αντιμετωπίζονται με την συντηρητική αγωγή, εφαρμόζεται χειρουργική θεραπεία, κυρίως ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου (αντικατάσταση της άρθρωσης με πλαστική ή μεταλλική πρόθεση) (Brignardello-Petersen et al., 2017).

Εικόνα 1.8 Οδηγίες Κατευθυντήριων Γραμμών για Διαχείριση ΟΑ γόνατος με βάση τη σοβαρότητα της νόσου



Πηγή: <https://gladaustralia.com.au/treatment-for-osteoarthritis>

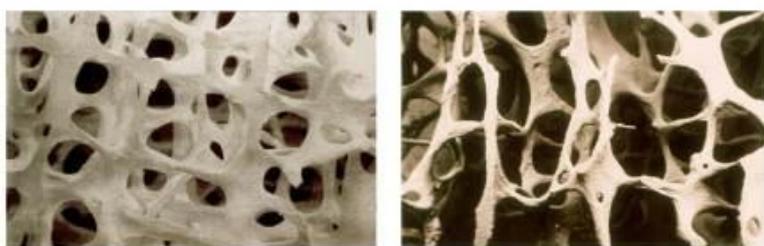
1.3 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

1.3.1 Ορισμός

Η Οστεοπόρωση (ΟΠ) αποτελεί την πιο κοινή και χρόνια πάθηση του μεταβολισμού των οστών, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή απώλεια της πυκνότητας και της ποιότητάς τους. Με την πάροδο του χρόνου επέρχεται επιδείνωση και αλλοίωση της δομής των οστών, γεγονός που ευθύνεται για τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καταγμάτων (Burden et al., 2021).

Η Οστεοπόρωση λειτουργικά ορίζεται με βάση την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας. Σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), η ΟΠ ορίζεται ως η οστική πυκνότητα (bone mineral density-BMD, g/cm^2) που βρίσκεται 2,5 τυπικές αποκλίσεις (SD) ή περισσότερο κάτω από τη μέση τιμή για νεαρές υγιείς γυναίκες (βαθμολογία $Ta < -2,5 \text{ SD}$) (Burden et al., 2021).

Εικόνα 1.9 Εικόνα υγιούς οστού σε σύγκριση με οστεοπορωτικό οστό που απεικονίζει τις αλλοιώσεις και τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος



Normal Bone

Osteoporotic bone: one can see thinning of connecting bone and big spaces in the bone structure making the bone more fragile

Πηγή: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/units/womenshealth/infosheets/definition-and-diagnosis-of-osteoporosis>

1.3.2 Ταξινόμηση ΟΠ

Η ΟΠ ταξινομείται σε δύο κατηγορίες: την γενικευμένη και την τοπική.

Η γενικευμένη μορφή αφορά:

- ✚ την πρωτοπαθή ΟΠ, η οποία περιλαμβάνει την μετεμμηνοπαυσιακή ΟΠ (τύπος I) που προκαλείται από την ανεπάρκεια οιστρογόνων και την

γεροντική ΟΠ (τύπος II) που παρατηρείται σε γυναίκες και άνδρες άνω των 70 ετών και σχετίζεται με την απώλεια οστικής μάζας λόγω γήρανσης.

- ✚ την δευτεροπαθή ΟΠ η οποία είναι αποτέλεσμα διαφόρων παθήσεων όπως:
 - νοσήματα ενδοκρινών αδένων
 - νοσήματα πεπτικού συστήματος
 - νοσήματα του συνδετικού ιστού
 - νοσήματα του μυελού των οστών
 - νοσήματα των νεφρών
 - κακοήθεις νεοπλασίες

Η τοπική μορφή αφορά την παροδική οστεοπόρωση μίας άρθρωσης, κυρίως του ισχίου, και είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας, την οστική ατροφία Sudeck (αλγοδυστροφία) και την οστεοπόρωση μετά από ακινητοποίηση λόγω κατάγματος (Marcucci et al., 2015).

1.3.3 Επιδημιολογία

Η ΟΠ αποτελεί μία νόσο με παγκόσμια διασπορά με περίπου 200 εκατομμύρια πάσχοντες σε όλο τον κόσμο. Η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη στο γυναικείο φύλο σε σχέση με το αντρικό φύλο, στην Καυκάσια φυλή και στους ηλικιωμένους.

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 86 μελετών αναφέρθηκε ότι ο επιπολασμός της ΟΠ παγκοσμίως ήταν 18,3%, με τον υψηλότερο να παρατηρείται στην Αφρική σε ποσοστό 39,5%. Ο επιπολασμός στο γυναικείο φύλο βρέθηκε 23,1%, ενώ στο αντρικό φύλο 11,7% (Salari et al., 2021).

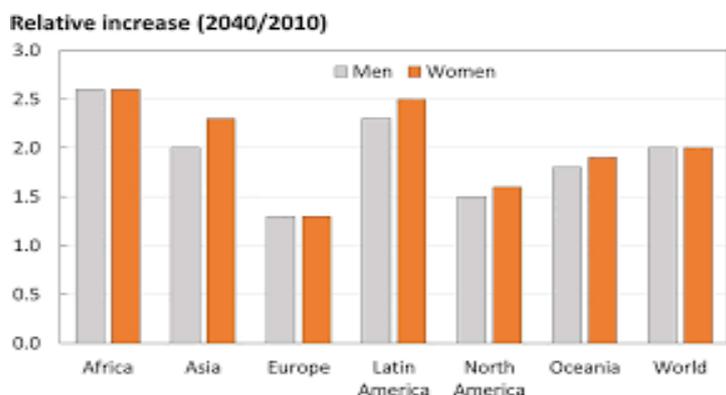
Ο επιπολασμός της ΟΠ παγκοσμίως αναφέρθηκε στο 21,7% και ο συνολικός επιπολασμός σε ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες ήταν 35,3%, με την υψηλότερη τιμή να αναφέρεται στην Ασία με ποσοστό 24,3% (Salari et al., 2021).

1 στις 4 γυναίκες και 1 στους 8 άντρες ηλικίας άνω των 50 ετών πάσχουν από ΟΠ (Salari et al., 2021).

Ο επιπολασμός της νόσου στον ελληνικό πληθυσμό ανέρχεται στο 3%, σύμφωνα με τη μελέτη ESORDIG που πραγματοποιήθηκε για τη διερεύνηση του επιπολασμού των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό στις γυναίκες (5,65%), από ότι στους άνδρες (0,3%) τόσο στο συνολικό ενήλικο πληθυσμό με αναλογία 19:1, όσο και σε όλες τις πληθυσμιακές υπο-ομάδες, καθώς και αύξηση με την πρόοδο της ηλικίας. Ο επιπολασμός της ΟΠ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν 13,1%, ενώ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 0,12% (Andrianaivos et al., 2003).

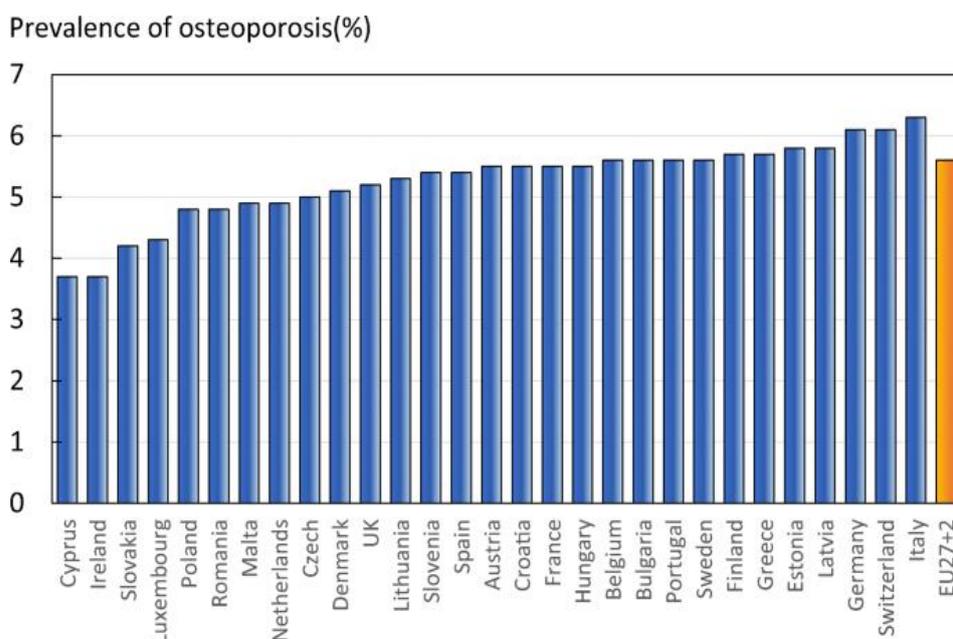
Τον τελευταίο αιώνα το μέσο προσδόκιμο ζωής των ανθρώπων έχει αυξηθεί λόγω της μακροζωίας, την αύξηση της ασφάλειας και την τήρηση των αρχών υγείας, γεγονός που επιφέρει αυξημένα ποσοστά επιπολασμού της ΟΠ και των σχετικών καταγμάτων σε σχέση με το παρελθόν (Park et al., 2016).

Γράφημα 1.2 Επίπτωση της πιθανότητας αύξησης των καταγμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο σε άνδρες και γυναίκες το έτος 2040



Πηγή: Oden et al., *Osteoporos International*, 2015

Γράφημα 1.3 Επιδημιολογία ΟΠ στις χώρες της ΕΕ27 με σειρά κατάταξης



Πηγή: Kanis et al., 2021

1.3.4 Αιτιολογία/Παράγοντες κινδύνου

Ο ακριβής μηχανισμός της μεταβολικής αυτής νόσου παραμένει ασαφής. Ο οστικός ιστός απορροφάται και αναδομείται συνεχώς. Η οστική απώλεια συμβαίνει όταν ο ρυθμός απορρόφησης είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό σχηματισμού. Η οστική μάζα από την γέννηση έως την ενήλικη ζωή διαμορφώνεται και φτάνει στη μέγιστη οστική μάζα (PBM) στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Στη συνέχεια αρχίζει η απώλεια της οστικής μάζας. Η μέγιστη οστική μάζα καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από παράγοντες γενετικούς, ενδοκρινικούς, το φύλο, τη φυσική δραστηριότητα, τη διατροφική

κατάσταση, και την κατάσταση υγείας κατά την περίοδο της ανάπτυξης. Άτομα με μεγάλη τιμή οστικής μάζας έχουν μικρότερες πιθανότητες να νοσήσουν από ΟΠ, γεγονός που υποδεικνύει την σημασία της επίτευξης της μέγιστης οστικής μάζας σε σχέση με την κλινική εκδήλωση της νόσου στο μέλλον (Akkawi et al., 2018). Η αύξηση της ηλικίας καθώς και η εμμηνόπαυση θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες που προκαλούν διαταραχές μεταξύ των ρυθμών απορρόφησης και του σχηματισμού των οστών, αυξάνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση ΟΠ και των σχετικών καταγμάτων των οστών (Sozen et al., 2017). Από την ηλικία των 50 ετών αρχίζει και για τα δύο φύλα η σταδιακή απώλεια της οστικής μάζας, με το γυναικείο φύλο να επηρεάζεται περισσότερο, κυρίως μετά την εμμηνόπαυση, ενώ στην γεροντική ηλικία έχει χαθεί περίπου το 50% της οστικής μάζας στις γυναίκες και το 35% στους άντρες (Su et al., 2020).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1) Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΟΠ

- τα γενετικά χαρακτηριστικά (Salari et al., 2021)
- η κληρονομικότητα (Akkawi et al., 2018)
- το φύλο: οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άντρες αφού έχουν λιγότερη οστική μάζα κατά 30% (Salari et al., 2021)
- η φυλή: η λευκή φυλή προσβάλλεται συχνότερα σε σχέση με τη μαύρη φυλή λόγω μικρότερης οστικής μάζας (Salari et al., 2021)
- η ηλικία: συχνότερη σε ενήλικες άνω των 50 ετών (Salari et al., 2021)
- η εμμηνόπαυση (Salari et al., 2021)
- το ιστορικό κατάγματος (Salari et al., 2021)
- χρόνιες παθήσεις: ενδοκρινικές παθήσεις όπως παθήσεις επινεφριδίων και θυρεοειδούς, ρευματικές παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος που μειώνουν την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών όπως το σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κακοήθειες νεοπλασίες κ.α (Akkawi et al., 2018).

2) Τροποποιήσιμοι παράγοντες ΟΠ:

- διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου και βιταμίνης D (Akkawi et al., 2018)
- υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (Akkawi et al., 2018)
- απουσία σωματικής άσκησης: ήπια άσκηση με βάρος ή χωρίς αντιστάσεις (π.χ. κολύμβηση) κατά τη διάρκεια της νεανικής ζωής (Akkawi et al., 2018)
- μακροχρόνια χρήση φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά, διουρητικά, ανοσοκαταστατικά (Morins et al., 2011; Nikitovic et al., 2013).

1.3.5 Κλινική εικόνα ΟΠ

Η οστεοπόρωση αναφέρεται ως ύπουλη νόσος λόγω της απουσίας συμπτωμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Με την αύξηση της ηλικίας, οι υφιστάμενες αλλαγές στην έκκριση των ορμονών οδηγούν σε διατάραξη της αρχικής ισορροπίας στο σώμα προκαλώντας δυσλειτουργίες σε διάφορα όργανα του σώματος, μεταξύ των οποίων και τα οστά. Αυτή η διαταραχή εκδηλώνεται στον σκελετό, κυρίως λόγω της αύξησης

ή της μείωσης της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα να επέρχεται μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD) (Su et al., 2020).

Τα πιο κοινά συμπτώματα που εμφανίζονται είναι ο χρόνιος πόνος στην πλάτη ή την μέση, η σταδιακή μείωση του ύψους, η κύρτωση της σπονδυλικής στήλης προς τα εμπρός (κύφωση) και η προβολή της κοιλιάς προς τα εμπρός (Zhang et al., 2020).

Όσο εξελίσσεται η νόσος, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της πιο επικίνδυνης επιπλοκής της ΟΠ που είναι το κατάγμα. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στους ηλικιωμένους (Salari et al., 2021). Μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε μέρος του σκελετού, όμως συχνότερα εντοπίζονται στη σπονδυλική στήλη σε ποσοστό 40%, στον αυχένα του μηριαίου οστού σε ποσοστό 20%, στο αντιβράχιο (20%) και στα υπόλοιπα οστά του σκελετού σε ποσοστό 20% (Camacho et al., 2020). Συμβαίνουν συνήθως μετά από πτώση από χαμηλό ή εξ'ιδίου ύψους, άρση βάρους ή τελειώς αυτόματα μετά από άσκηση ελάχιστης δύναμης και η συχνότητά τους είναι αυξημένη στο γυναικείο φύλο (Camacho et al., 2020). Τα κατάγματα του μηριαίου οστού συμβαίνουν συνήθως σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών σε ποσοστό >75% (Burden et al., 2021).

Παγκοσμίως, η ΟΠ οδηγεί σε 9 εκατομμύρια κατάγματα κάθε χρόνο (Salari et al., 2021). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν σοβαρό αντίκτυπο στην υγεία που οδηγεί σε απώλεια ανεξαρτησίας αλλά και αύξηση της θνησιμότητας. Τα κατάγματα του ισχίου που παρατηρούνται μετά από πτώση, έχουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας κατά 15-20% εντός 1 έτους (Ciubean et al., 2018).

Προκαλούν οξύ πόνο, μείωση ή και απώλεια λειτουργικότητας και σχεδόν πάντα απαιτούν νοσηλεία. Η ανάρρωση είναι αργή και η αποκατάσταση συνήθως ανεπαρκής, οδηγώντας τους πάσχοντες σε μειωμένη ποιότητα ζωής (Ciubean et al., 2018). Στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιστοιχούν σε 2,8 εκατομμύρια χρόνια ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία ετησίως και αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των DALYs που αποδίδονται σε μη μεταδοτικές ασθένειες (Johnston & Dagar., 2020).

Επιπλέον επιφέρουν υψηλό άμεσο και έμμεσο κόστος στην παγκόσμια οικονομία λόγω του υψηλού κόστους των απαιτούμενων χειρουργικών επεμβάσεων και της αποκατάστασής τους, αλλά και λόγω της απώλειας παραγωγικότητας που οδηγεί σε πρόωρη συνταξιοδότηση και αναπηρία. Το ετήσιο κόστος της ΟΠ για το σύστημα υγείας των ΗΠΑ είναι τουλάχιστον 5-10 δισεκατομμύρια δολάρια (Ciubean et al., 2018; Pinat et al., 2017; Johnston & Dagar., 2020).

1.3.6 Διάγνωση ΟΠ

Η ΟΠ διαγιγνώσκεται σύμφωνα με τον ΠΟΥ με βάση τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (bone mineral density-BMD) με τη μέθοδο διπλής φωτονιακής απορρόφησης (DEXA). Διαγνωστική θεωρείται όταν το T-score είναι -2,5 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή για μία νεαρή λευκή ενήλικη γυναίκα (Sins et al., 2014).

Η διάγνωση της ΟΠ αρχικά στηρίζεται στην φυσική εξέταση και το ιστορικό του πάσχοντος και την εκτίμηση για κίνδυνο κατάγματος με το εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX- fracture risk assessment tool) (Camacho et al., 2020). Επιπλέον πραγματοποιείται εργαστηριακή αξιολόγηση με πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο όπου εξετάζονται οι τιμές του ασβεστίου, του φωσφόρου, της αλκαλικής φωσφατάσης και των επιπέδων 25-υδροξυβιταμίνης D (Johnston & Dagar, 2020).

Πίνακας 1.3

Ορισμός της ΟΠ σύμφωνα με τον ΠΟΥ με βάση τις μετρήσεις BMD από το DEXA

Ορισμός	Μέτρηση οστικής πυκνότητας	T-score
Κανονική	BMD εντός 1 SD από τη μέση οστική πυκνότητα για νεαρές ενήλικες γυναίκες	T-score > -1
Χαμηλή οστική μάζα (οστεοπενία)	BMD 1-2,5 SD κάτω από το μέσο όρο για νεαρές ενήλικες γυναίκες	T-score μεταξύ -1 και -2,5
Οστεοπόρωση	BMD > 2,5 SD κάτω από τον κανονικό ΜΟ για νεαρές ενήλικες γυναίκες	T-score < -2,5
Σοβαρή ΟΠ	BMD > -2,5 SD κάτω από τον κανονικό ΜΟ για νεαρές ενήλικες γυναίκες σε ασθενή που ήδη έχει υποστεί >1 κάταγμα	T-score < -2,5 με κάταγμα ευθραστότητας(α)

Πηγή: ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>

1.3.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΟΠ

Η θεραπεία σε ασθενείς με οστεοπόρωση στοχεύει στην πρόληψη των καταγμάτων και στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας βελτιώνοντας την αντοχή των οστών.

Οι φαρμακολογικοί παράγοντες που χορηγούνται ταξινομούνται σε δύο ομάδες: σε αυτούς που μειώνουν την οστική απορρόφηση (αντιρροφητικοί παράγοντες) και σε αυτούς που αυξάνουν τον σχηματισμό του σκελετού (αναβολικοί παράγοντες).

Τα αντιαπορροφητικά φάρμακα (διφωσφονικά-BPs, δеноσομάμπη, ρανελικό στράντιο, θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων (ERT) και εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέα οιστρογόνων-SERM) επιβραδύνουν τον ρυθμό οστικής απορρόφησης και κατέχουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση. Χορηγούνται ως

θεραπεία κατά ασθενειών που χαρακτηρίζονται από υπερβολική απώλεια οστικής μάζας. Τα αναβολικά φάρμακα (τεριπαρατίδη, ρομοζουμάμπη) ενισχύουν τον σχηματισμό οστών, αντί να εμποδίζουν την περαιτέρω απώλεια οστού και έχουν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη αύξηση της οστικής μάζας και της αντοχής.

Τα διφωσφονικά είναι η πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (Akkawi et al., 2018).

Τα άτομα με κίνδυνο κατάγματος θα πρέπει να συνεχίζουν χωρίς διακοπές την θεραπευτική τους αγωγή και συνιστάται επανεξέταση της θεραπείας σε 3-5 χρόνια (Akkawi et al., 2018).

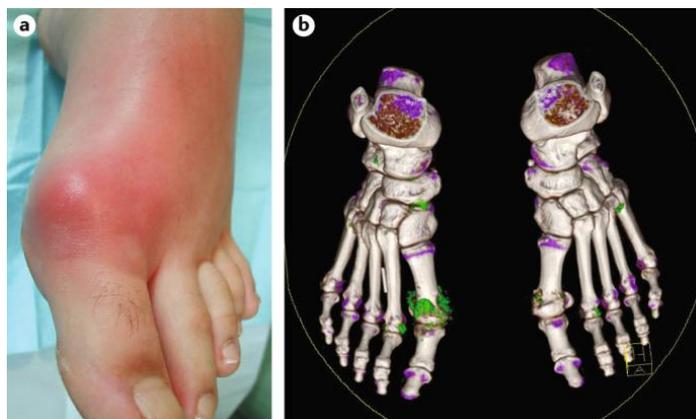
1.4 ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1.4.1 Ορισμός

Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας στους άνδρες παγκοσμίως. Είναι ένα μεταβολικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό και την καθίζηση κρυστάλλων ουρικού μονονάτριου (monosodium urate crystals-MSU) στις αρθρώσεις, αλλά και σε άλλους εξωαρθρικούς ιστούς, ως αποτέλεσμα της περίσσειας του ουρικού ορού που κρυσταλλώνεται στο σώμα προκαλώντας οξεία έντονη φλεγμονή στην προσβεβλημένη άρθρωση (Underwood M., 2015).

Η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση (1^η MTP) που είναι ευρέως γνωστή και ως *podagra*, είναι η συχνότερη προσβαλλόμενη άρθρωση σε ποσοστό >70%, ενώ συχνά επηρεάζονται και αρθρώσεις των κάτω άκρων όπως οι αρθρώσεις του τάρσους, η ποδοκνημική, το γόνατο, η πτέρνα αλλά και των άνω άκρων όπως οι αρθρώσεις του καρπού, του αγκώνος και των δακτύλων των χεριών (Stewart et al., 2016).

Εικόνα 1.10 Τυπική κλινική εκδήλωση ουρικής αρθρίτιδας μεταταρσοφαλαγγικής άρθρωσης



Πηγή: Dalbeth et al. Gout. Nat Rev Dis Primers, 2019

1.4.2 Επιδημιολογία

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μία νόσος με παγκόσμια διασπορά και παράλληλα με την επιδημία της παχυσαρκίας (η οποία θεωρείται σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας) τις τελευταίες δεκαετίες, παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση και επικράτηση κυρίως στις δυτικές χώρες του κόσμου.

Ο επιπολασμός της νόσου το 1990 αναφέρθηκε στο 20,2%, ενώ το 2017 παρουσίασε διπλασιασμό φθάνοντας το 41,2%. Η επίπτωση για την ίδια χρονική περίοδο από 3,6 εκατομμύρια διπλασιάστηκε σε 7,4 εκατομμύρια (Danve et al., 2020).

Οι υψηλότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε περιοχές της Β. Αμερικής με υψηλό εισόδημα (34%), στην Αυστραλία (19%) και στην τροπική Λατινική Αμερική (16%). Ορισμένες εθνοτικές ομάδες επίσης όπως οι Μαορί (Ν. Ζηλανδία), οι λαοί του Ειρηνικού και οι ιθαγενείς της Ταϊβάν παρουσιάζουν συχνότερη εμφάνιση της νόσου (Danve et al., 2020).

Σύμφωνα με την μελέτη Global Burden of Disease Study 2017 (GBD, 2017) 41 εκατομμύρια ενήλικες πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα παγκοσμίως.

Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες, τα παιδιά έχουν μικρή συχνότητα προσβολής, ενώ οι γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση επηρεάζονται σπάνια (Murdoch et al., 2021).

Την επιβάρυνση από την νόσο επιδεινώνουν οι συννοσηρότητες που επικρατούν σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα όπως η υπέρταση (75%), η χρόνια νεφρική νόσος (70%), η παχυσαρκία (53%) και η καρδιαγγειακή νόσος (10-14%), αυξάνοντας τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας (Danve et al., 2020; Murdoch et al., 2021).

1.4.3 Αιτιολογία ουρικής αρθρίτιδας

Η ουρική αρθρίτιδα οφείλεται στη χρόνια αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον οργανισμό. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του καταβολισμού των πουρινών, δηλαδή των πρωτεϊνών που βρίσκονται κυρίως στα ζωικά κύτταρα. Αποβάλλεται με τα ούρα κατά 70% από τους νεφρούς και κατά 30% από το έντερο. Οι φυσιολογικές τιμές του για τους άντρες είναι 3,5-7,2 mg/dl και για τις γυναίκες 2,6-6 mg/dl. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα προκαλεί διαταραχή στο μηχανισμό διάσπασης των πουρινών και αποβολής τους από τους νεφρούς και δημιουργία υπερουριχαιμίας (Lipkowitz, 2012).

Η υπερουριχαιμία θεωρείται ο κεντρικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας. Αποτελεί μία μεταβολική διαταραχή και οφείλεται κυρίως σε μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς (κατά 90%) ή σε αυξημένη ενδογενή παραγωγή ουρικού οξέος λόγω κυτταρικής καταστροφής (κατά 10%) όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή πάσχουν από κακοήθειες παθήσεις, ή μπορεί να οφείλεται σε συνδυασμό και των δύο μηχανισμών (Murdoch et al., 2021).

1.4.4 Παράγοντες κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα

Ως παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου αναφέρονται οι ακόλουθοι:

- φύλο: η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες ηλικίας < 65 ετών σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ μετά την ηλικία των 65 ετών ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 3 φορές μεγαλύτερος στο αντρικό φύλο. Όσον αφορά τις γυναίκες φαίνεται ότι η επίδραση των οιστρογόνων έχει προστατευτικό ρόλο σε σχέση με την ανάπτυξη της νόσου (Hak et al., 2010).

- ηλικία: η αύξηση του επιπολασμού της νόσου συσχετίζεται άμεσα με την ηλικία. Η αυξημένη μακροζωία, οι παθήσεις που συχνά συνοδεύουν τη γήρανση (υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο κ.α) και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής που σχετίζονται με τη γήρανση (θειαζιδικά διουρητικά), μπορεί να συμβάλλουν σε υψηλότερο επιπολασμό της ουρικής αρθρίτιδας (Saag & Choi., 2006).
- φυλή-εθνικότητα: οι Αφροαμερικανοί έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με την Καυκάσια φυλή, σύμφωνα με μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό των ΗΠΑ και αφορούσε και τα δύο φύλα (Maynard et al., 2014).
- διατροφικοί παράγοντες: η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πουρίνες (κόκκινο κρέας, θαλασσινά, λιπαρά ψάρια), αναψυκτικά με ζάχαρη και η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας, ενώ αντίθετα τα γαλακτοκομικά με λίγα λιπαρά, η βιταμίνη C και ο καφές φαίνεται ότι έχουν προστατευτικές ιδιότητες (Singh et al., 2011). Η σχέση της εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας με τους διατροφικούς παράγοντες θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας.
- συννοσηρότητες: όπως ήδη έχει αναφερθεί παραπάνω, χρόνια νοσήματα όπως η υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπερουριχαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου (Roddy et al., 2014).
- φάρμακα: ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων όπως θειαζιδικά φάρμακα, διουρητικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (εκτός από τη λοσαρτάνη) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Singh et al., 2011).

1.4.5 Κλινική εικόνα ουρικής αρθρίτιδας

Η νόσος ακολουθεί συγκεκριμένα στάδια εξέλιξης:

- ✚ ασυμπτωματική υπερουριχαιμία που είναι η περίοδος πριν την πρώτη εμφάνιση της νόσου. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα θα έχει ως αποτέλεσμα το ουρικό να δεσμεύσει ουρικό άλας και να σχηματίσει κρυστάλλους, ενώ δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα.
- ✚ οξεία ουρική αρθρίτιδα (gout): η ηλικία έναρξης είναι περίπου τα 40-60 έτη στους άντρες και η περίοδος μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Εμφανίζεται μετά την πάροδο πολλών ετών συνεχούς μη θεραπευμένης υπερουριχαιμίας. Οι πρώτες κρίσεις αφορούν σε μεγάλο ποσοστό την πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση και ακολουθούν σε συχνότητα οι αρθρώσεις του ταρσού, της ποδοκνημικής, του γόνατος, του καρπού, του αγκώνος, των δακτύλων των χεριών. Συνήθως υποχωρεί σε 7-14 ημέρες. Χαρακτηριστικό της πρώτης προσβολής είναι η ταχεία έναρξη έντονου πόνου,

το οίδημα, η ερυθρότητα, η θερμότητα της πάσχουσας άρθρωσης, ενώ συχνά συνυπάρχει ήπια πυρετική κίνηση.

- ✚ νόσος των μεσοδιαστημάτων των κρίσεων: είναι η περίοδος μεταξύ των κρίσεων όταν το άτομο είναι ασυμπτωματικό.
- ✚ χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα: χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό τόφων οι οποίοι είναι οζώδεις μάζες κρυστάλλων ουρικού μονονάτριου σε μαλακούς ιστούς του σώματος (χόνδρους, τένοντες, αρθρικό υμένα, ορογόνο θύλακα) και μπορούν να συμβάλλουν στην καταστροφή της άρθρωσης. Εμφανίζεται σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία και εκδηλώνεται μετά από 10 ή περισσότερα χρόνια και μετά από πολλά επεισόδια οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Chhana et al., 2015; Singh et al., 2011).

1.4.6 Διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας

Η ουρική αρθρίτιδα μπορεί να διαγνωστεί με τη λήψη ιστορικού και την κλινική εκτίμηση του πάσχοντος βασιζόμενη στο πρότυπο της εισβολής της νόσου, τα χαρακτηριστικά συμπτώματα, τη χρονική πορεία και την παρουσία συννοσηροτήτων. Επιβεβαιώνεται με παρακέντηση και εργαστηριακή ανάλυση του αρθρικού υγρού ή δείγματος από ουρικό τόφο, όπου εντοπίζονται οι χαρακτηριστικοί κρύσταλλοι του ουρικού οξέος.

Επιπλέον πραγματοποιείται αιματολογικός έλεγχος για τη μέτρηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα. Ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να εντοπίσει βλάβη στις αρθρώσεις σε ουρική αρθρίτιδα μεγάλης διάρκειας.

Τέλος η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας-DECT ή το υπερηχογράφημα ή η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμες για τη διάγνωση της ύπαρξης εναποθέσεων κρυστάλλων ουρικού οξέος (Newberry et al., 2017).

1.4.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση ουρικής αρθρίτιδας

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος, η ελαχιστοποίηση της εμφάνισης κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας και κατ'επέκταση η μείωση του κινδύνου για την ανάπτυξη αρθροπάθειας, νεφρολιθίασης και άλλων επιπλοκών (Singh et al., 2011).

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Για την επίτευξη της μείωσης του επιπέδου ουρικού οξέος χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως η κολχικίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, και σε ανθεκτικές περιπτώσεις οι αναστολείς ιντερλευκίνης (η ιντερλευκίνη σχετίζεται με την πρόκληση φλεγμονής (Shekelle et al., 2017).

Για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας χορηγούνται φάρμακα που είτε μειώνουν την παραγωγή ουρικού οξέος με κύριο εκπρόσωπο την αλλοπουρινόλη, είτε αυξάνουν την αποβολή του από τους νεφρούς όπως κυρίως τα διουρητικά της

αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά και σε μικρότερο βαθμό οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές του ασβεστίου (Shekelle et al., 2017).

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στόχος είναι ο εντοπισμός και η τροποποίηση των παραγόντων που προκαλούν επιδείνωση της νόσου, με συστάσεις οι οποίες αφορούν:

- * αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών, μείωση τροφών πλούσιων σε πουρίνες (κόκκινο κρέας, λιπαρά ψάρια, θαλασσινά)
- * αποφυγή κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών (κυρίως μπύρας)
- * επαρκής λήψη υγρών η οποία βοηθά στην απομάκρυνση του ουρικού οξέος από τον οργανισμό
- * μείωση σωματικού βάρους των πασχόντων
- * αποφυγή τραυματισμών
- * διακοπή ή αντικατάσταση φαρμάκων που προκαλούν αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα (Shekelle et al., 2017; Seth et al., 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Διατροφική κατάσταση και διατροφικοί κίνδυνοι σε ασθενείς με παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Οι ασθενείς με RA αντιμετωπίζουν αρκετές διατροφικές προκλήσεις και επιπλέον είναι επιρρεπείς στην υποθρεψία. Η υποθρεψία που σχετίζεται με ασθένειες είναι μία κατάσταση απειλητική για τη ζωή και συχνά μειώνει την αντίσταση των ασθενών στις λοιμώξεις και την ποιότητα ζωής και αυξάνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αυτοί οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε υποσιτισμό, καθώς η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν συχνά επηρεάζει την όρεξη, την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και την πέψη, ενώ η φλεγμονή μπορεί να αυξήσει τις διατροφικές ανάγκες και επιπρόσθετα ο πόνος και η κόπωση τους προκαλεί δυσκολία στην αγορά και την προετοιμασία τροφίμων (Olsen et al., 2020).

Η διατροφική κατάσταση συνήθως αξιολογείται με τον δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}/\text{kg}/\text{m}^2$) σε κλινικό περιβάλλον. Σε ασθενείς με μυοσκελετικές παθήσεις ωστόσο, έχουν αναφερθεί μειωμένη άλιπη μάζα σώματος και αυξημένο σωματικό λίπος λόγω του υπερμεταβολισμού που προκαλείται από την κυτοκίνη και των μειωμένων επιπέδων σωματικής δραστηριότητας. Η ρευματοειδής καχεξία (rheumatoid cachexia) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει αυτό το φαινόμενο (Olsen et al., 2020).

Μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία σε ενήλικες ασθενείς με μυοσκελετικές παθήσεις για να αξιολογήσει τη διατροφική τους κατάσταση και τις διατροφικές συνήθειές τους, διαπίστωσε ότι οι περισσότεροι ασθενείς ήταν παχύσαρκοι/υπέρβαροι με υψηλά ποσοστά κοιλιακού μάζας λίπους, είχαν χαμηλή μειωμένη άλιπη μάζα σώματος και ακόμα και οι ασθενείς με φυσιολογικό $\Delta\text{ΜΣ}$ είχαν φτωχές διατροφικές γνώσεις (Olsen et al., 2020).

Τόσο η ασθένεια όσο και η φαρμακευτική αγωγή μπορούν να επηρεάσουν τη σύσταση του σώματος. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή αυξάνουν την όρεξη και επηρεάζουν τη σύσταση του σώματος, αυξάνοντας την περίμετρο μέσης και μειώνοντας τη μυϊκή μάζα. Λόγω του γεγονότος ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου, χαμηλότερη πιθανότητα ύφεσης και φτωχότερη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, η διαχείριση της παχυσαρκίας είναι υψίστης σημασίας (Olsen et al., 2020).

Οι διατροφικοί περιορισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Πολλοί ασθενείς αλλάζουν τη διατροφή τους για να μειώσουν τα συμπτώματα της νόσου, περιορίζοντας κυρίως τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο και πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες είναι σημαντικές για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας και το ασβέστιο για την πρόληψη της ΟΠ. Επιπλέον οι ελλειπείς διατροφικές γνώσεις που διαθέτουν πολλοί ασθενείς καθιστούν ιδιαίτερα αναγκαία την ατομική διατροφική καθοδήγηση με στόχο οι ασθενείς να είναι σε θέση να διασφαλίσουν την ποιότητα της διατροφής τους, να επιτύχουν τον έλεγχο του σωματικού βάρους και να αποτρέψουν τις συννοσηρότητες. Η πρώιμη εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου και η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης είναι μεγάλης

σημασίας λόγω της πιθανής παρουσίας υποθρεψίας, παχυσαρκίας και χαμηλού επιπέδου διατροφικών γνώσεων (Olsen et al., 2020).

2.2 Διατροφικά πρότυπα στις παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Στο πλαίσιο μιας ευρύτερης στρατηγικής που αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών η επιλογή της κατάλληλης διατροφής διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Πέρα από τα ήδη γνωστά οφέλη μιας ισορροπημένης διατροφής όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και στη συνολική υγεία των ατόμων, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να διερευνήσουν την επίδραση διαφορετικών διατροφικών παρεμβάσεων με στόχο να διαπιστωθεί η συμβολή τους ή μη στην επιβράδυνση της εξέλιξης, καθώς και στη κλινική βελτίωση των μυοσκελετικών νοσημάτων (Alunno et al., 2020).

Συνήθη διατροφικά πρότυπα που έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και οι δράσεις τους σύμφωνα με αποτελέσματα των αντίστοιχων ερευνών είναι τα ακόλουθα:

2.2.1 Στοιχειακή δίαιτα

Η δίαιτα αυτή περιλαμβάνει τροφές σε υγρή μορφή καλύπτοντας τις καθημερινές ανάγκες του οργανισμού αφού περιέχει πλήθος θρεπτικών συστατικών: βιταμίνες, αμινοξέα, υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα, ιχνοστοιχεία και μέταλλα. Η απορρόφηση των συστατικών αυτού του διατροφικού προτύπου είναι εύκολη και ταυτόχρονα διευκολύνει τη διαδικασία της πέψης, επιτρέποντας την ξεκούραση του πεπτικού συστήματος. Θεωρείται υποαλλεργική, καθώς δεν περιέχει συστατικά όπως γλουτένη και λακτόζη, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλούν σε κάποια άτομα μια φλεγμονώδη ή ανοσολογική επίδραση (Khanna et al., 2017).

Στα μειονεκτήματα αυτού του τύπου δίαιτας πρέπει να αναφερθούν τα εξής: καθώς οι στερεές τροφές αποκλείονται από το διαιτολόγιο και τα άτομα αισθάνονται κουρασμένα και ευερέθιστα λόγω των μειωμένων διατροφικών επιλογών, η υιοθέτηση αυτού του μοντέλου για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι εφικτή. Συνήθως η περιεκτικότητα των υγρών σε λιπαρά είναι χαμηλή με κίνδυνο αδυναμίας κάλυψης των ημερήσιων αναγκών σε πρόσληψη λίπους. Επιπλέον η υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της τιμής του σακχάρου του αίματος (Vitetta et al., 2012). Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί το εξαιρετικά υψηλό κόστος για την κάλυψη των ημερήσιων διατροφικών αναγκών στο οποίο αδυνατούν να ανταπεξέλθουν πολλοί ασθενείς (Vitetta et al., 2012).

Κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν στοιχειακή δίαιτα έδειξε βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και συγκεκριμένα του πόνου και της πρωινής δυσκαμψίας σε ποσοστό 72%, ενώ οι εργαστηριακές παράμετροι δεν παρουσίασαν βελτίωση (Podas et al., 2007).

Σε άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, οι ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν στοιχειακή δίαιτα παρουσίασαν μείωση των συμπτωμάτων της νόσου, οι εργαστηριακές και

κλινικές παράμετροι βελτιώθηκαν, αλλά με την διακοπή της δίαιτας παρουσίασαν υποτροπή (Holst-Jensen et al., 1998).

2.2.2 Δίαιτα αποκλεισμού

Οι δίαιτες αυτού του τύπου χρησιμοποιούνται με σκοπό να εντοπίσουν τις τροφές οι οποίες θεωρούνται ύποπτες για την πρόκληση των συμπτωμάτων της νόσου. Γίνεται προσωρινή αφαίρεση κάποιων τροφίμων για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα που διαρκεί περίπου 5-6 εβδομάδες και στη συνέχεια γίνεται σταδιακή επαναφορά των τροφίμων ώστε να προσδιοριστεί η σύνδεση ανάμεσα στα τρόφιμα και την πρόκληση συμπτωμάτων (Khanna et al., 2017). Η φλεγμονώδης διαδικασία σύμφωνα με μελέτες μπορεί να ρυθμιστεί με δίαιτες αυτού του τύπου, οδηγώντας σε μια ρύθμιση της φλεγμονής τοπικά και συστηματικά. Επιπλέον, η δίαιτα αποκλεισμού χρησιμοποιείται για να εντοπιστούν τροφικές αλλεργίες, ευαισθησίες και δυσανεξίες (Hagen et al., 2009; Vitetta et al., 2012).

2.2.3 Χορτοφαγική δίαιτα

Αυτό το διατροφικό πρότυπο περιλαμβάνει την πρόσληψη μόνο φρούτων και λαχανικών και την διακοπή της κατανάλωσης ζωικών προϊόντων. Σε ασθενείς με RA παρουσιάζει ευεργετική επίδραση στην ύφεση της νόσου, η οποία πιθανώς οφείλεται στη μείωση της ανοσοαντιδραστικότητας σε ορισμένα τροφικά αντιγόνα στο γαστρεντερικό σωλήνα τα οποία εξαλείφονται με την αλλαγή της διατροφής (Khanna et al., 2017).

Σύμφωνα με στοιχεία μελέτης σε ασθενείς με RA που ακολούθησαν χορτοφαγική διατροφή, παρατηρήθηκε μείωση στη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, του ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR), του αρθρικού δείκτη και αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Hafstrom et al., 2001). Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της απελευθέρωσης της λυσοζύμης από τα ουδετερόφιλα (τα συστατικά της οποίας προκαλούν φλεγμονή και καταστροφή των αρθρώσεων σε ασθενείς με RA) και της απελευθέρωσης του λευκοτριένιου B₄ (LTB₄) από τα ουδετερόφιλα (εμπλέκεται στην προαγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών που οδηγούν σε φλεγμονή των ιστών και ιστική βλάβη) (Hafstrom et al., 2001).

Σε άλλη τυφλή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρού τύπου RA, οι οποίοι έλαβαν χορτοφαγική διατροφή πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 10%) για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων, παρατηρήθηκε βελτίωση της συμπτωματολογίας της νόσου, εκτός από τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και στον ρευματοειδή παράγοντα, ενώ και ο ρυθμός της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) παρέμεινε αμετάβλητος (Vitetta et al., 2012; Khanna et al., 2017).

2.2.4 Δίαιτα νηστείας (7-10 ημερών) ακολουθούμενη από Vegan διατροφή

Η νηστεία έχει τεκμηριωμένα ευεργετικά αποτελέσματα σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που αντανακλούν στην ενεργότητα της νόσου στη RA. Διάφορες μελέτες υποδηλώνουν ότι η νηστεία που ακολουθείται από μία χορτοφαγική διατροφή μπορεί να αποδειχθεί σημαντικά ωφέλιμη στη θεραπεία του

πόνου σε ασθενείς με RA, ενδεχομένως λόγω της μειωμένης έκθεσης σε πιθανά αντιγόνα που περιλαμβάνει η μεικτή δίαιτα (Khanna et al., 2017).

Σε μελέτη όπου οι ασθενείς έλαβαν περιορισμένη ποσότητα συμπληρωμάτων βιταμινών και ανόργανων συστατικών, υδατανθράκων και ενέργειας με τη μορφή χυμού λαχανικών, μειώθηκε η ενεργοποίηση και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων CD4, τα οποία φαίνεται ότι είναι υπεύθυνα για την εξέλιξη της νόσου. Η μειωμένη ενεργοποίηση των T κυττάρων υποδηλώνει μία παροδική ανοσοκαταστολή, καταστέλλοντας έτσι τη νόσο (Fraser et al., 2000).

Τα αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευεργετική επίδραση της νηστείας στην κλινική βελτίωση σε ασθενείς με RA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από αλλοιώσεις στην εντερική χλωρίδα (Michalsen et al., 2005).

Νηστεία διάρκειας 7-10 ημερών, με μέτρια πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από ζωμό λαχανικών, αφεψήματα βοτάνων, μαϊντανό, σκόρδο, αφέψημα πατάτας, χυμό από καρότα, παντζάρια και σέλινο και ελεγχόμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, που ακολουθείται από 1 χρόνο vegan διατροφή, σε σύγκριση με τη δίαιτα παμφάγων μελετήθηκε σε διαφορετικές δοκιμές. Οι μελέτες αυτές παρατήρησαν μια αξιοσημείωτη μείωση στις διογκωμένες και ευαίσθητες αρθρώσεις, τον πόνο, τον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (Khanna et al., 2017).

2.2.5 Μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ)

Η Μεσογειακή Διατροφή (αναγνωρισμένη από την UNESCO το 2010 ως άυλο πολιτιστικό αγαθό της ανθρωπότητας) αποτελεί ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά μοντέλα παγκοσμίως. Περιλαμβάνει τα θρεπτικά συστατικά σε ιδανική ισορροπία μέσω των οποίων ασκούνται ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν αναδείξει τον σημαντικό ρόλο αυτού του τύπου διατροφής στη μείωση του πόνου και στην βελτίωση της λειτουργικότητας σε ασθενείς με παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού οι οποίες θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας (Altomare et al., 2013).

Ο όρος Μεσογειακή Διατροφή σύμφωνα με τον Ancel Keys χαρακτηρίζει το διατροφικό πρότυπο που ακολουθούσαν οι κάτοικοι της ευρύτερης περιοχής της Μεσογείου στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και τις αρχές του 1960 με διαφορές στις διατροφικές προτιμήσεις μεταξύ των λαών ανάλογα με την πολιτισμική ή και τη θρησκευτική τους κουλτούρα (Trichorou et al., 2014).

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο παρέχει εξαιρετική διατροφική ισορροπία μέσω πληθώρας θρεπτικών συστατικών. Χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, δημητριακών ολικής αλέσεως, λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών και οσπρίων. Η κατανάλωση των ψαριών και των πουλερικών είναι μέτρια, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρέατος χαμηλή, ενώ η κατανάλωση κρασιού-κυρίως κόκκινου- το οποίο καταναλώνεται στη διάρκεια των γευμάτων-είναι χαμηλή έως μέτρια (Trichoroulou, 1995).

Σε παγκόσμιο επίπεδο η ΜΔ παρέχει ισορροπία στην πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών από τα οποία αποτελείται με εξαιρετικά σημαντικά αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα. Είναι η μόνη προτεινόμενη διαίτα για μυοσκελετικά νοσήματα που τα αποτελέσματά της έχουν επιβεβαιωθεί από κλινικές μελέτες (Naska & Trichoroulou, 2014; Khanna et al., 2017).

2.2.6 Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής

Η πυραμίδα της ΜΔ δημιουργήθηκε για να αποτυπώσει μία γενική εικόνα από τις προτεινόμενες αναλογίες των τροφίμων, την συχνότητα και την ποσότητα κατανάλωσής τους, με στόχο την παροχή των προτεινόμενων υγιεινών επιλογών των τροφών και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (Altomare et al, 2013).

Στη βάση της πυραμίδας βρίσκονται τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται συχνότερα και σε μεγάλες ποσότητες, στην κορυφή αυτά που πρέπει να καταναλώνονται σπανιότερα και σε μικρές ποσότητες, ενώ τις ενδιάμεσες θέσεις της πυραμίδας καταλαμβάνουν τα υπόλοιπα τρόφιμα (Bach-Faig et al., 2011).

Η δημιουργία της αναθεωρημένης διατροφικής πυραμίδας στοχεύει στην υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών επιλογών, δίνοντας έμφαση σε υψηλότερη κατανάλωση φυτικών τροφίμων και αντίστοιχα χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων με πλήρη λιπαρά. Επιπλέον τονίζει την σημασία της σωματικής δραστηριότητας, της ανάπαυσης, των μεθόδων μαγειρέματος και των διατροφικών επιλογών, ως απαραίτητες αλλαγές για έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής (Serra-Majem et al., 2020).

Εικόνα 2.1 Αναθεωρημένη Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής



Πηγή: Serra-Majem et al. *Int J Environ Res Public Health*, 2020

2.3 Χαρακτηριστικά/Συστατικά της Μεσογειακής Διατροφής

-Λημητριακά και τα προϊόντα τους: (πατάτες, όσπρια, ζυμαρικά, ρύζι, ψωμί), κυρίως μη επεξεργασμένα. Αποτελούν την βάση της ΜΔ και παρέχουν ενέργεια μέσω της περιεκτικότητάς τους σε υδατάνθρακες. Η συχνή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου διαβήτη τύπου II, καθώς και καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 20%-30% (Gong et al., 2018). Επιπλέον η περιεκτικότητά τους σε φυτικές ίνες συμβάλλει στην καλύτερη λειτουργία του εντέρου, στη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα και στον έλεγχο του σωματικού βάρους (Zhu, 2018).

-Φρούτα & λαχανικά: είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για την υγεία, έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες, φυλλικό οξύ, βιταμίνες A, C, K, β-καροτένιο (Septembre-Malaterre et al., 2017). Σύμφωνα με μελέτες η αυξημένη πρόσληψή τους συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και διαφόρων μορφών καρκίνου (Septembre-Malaterre et al., 2017).

-Όσπρια: είναι τρόφιμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, πλούσια σε φυτικές ίνες, σύνθετους υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, φυλλικό οξύ, σίδηρο, ψευδάργυρο και βιταμίνες. Η κατανάλωσή τους συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, πρόληψη της οστεοπόρωσης και μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου προστάτη (Singh et al., 2016).

-Ξηροί καρποί: περιέχουν φυτικές ίνες, φυτοστερόλες, φαινολικές ενώσεις, σίδηρο, ηλεκτρολύτες, βιταμίνη E και η πρόσληψή τους συνδέεται με μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, ρύθμιση υπέρτασης, φλεγμονής και απώλεια βάρους, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές (Bitok et al., 2018).

-Ελαιόλαδο: αποτελεί κύριο συστατικό της ΜΔ (Mastorakou et al., 2019) και κύρια πηγή πρόσληψης λίπους. Είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικά συστατικά και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία ελαττώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης παρέχοντας προστασία κατά της αθηρωμάτωσης. Επιπλέον πολλές μελέτες επισημαίνουν τον προστατευτικό ρόλο του σε διάφορες μορφές καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων (Mastorakou et al., 2019).

-Γάλα & γαλακτοκομικά προϊόντα: αποτελούν πηγή ανόργανων στοιχείων, βιταμινών και ασβεστίου το οποίο θεωρείται απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη του σκελετού και τη διατήρηση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής (Hu et al., 2019). Είναι πηγές πρωτεϊνών υψηλής διατροφικής αξίας. Συστήνεται να καταναλώνονται σε μικρές έως μέτριες ποσότητες. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα που είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Xu et al., 2019).

-Ψάρια: είναι πλούσια σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, βιταμίνες, μεταλλικά στοιχεία, φώσφορο, ασβέστιο, ιώδιο και κάλιο (Mastorakou et al., 2019). Έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και μελέτες έχουν διαπιστώσει την συμβολή τους στην υγιή λειτουργία του εγκεφάλου, την μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, άνοιας, αρθρίτιδας,

κατάθλιψης και καρδιαγγειακών παθήσεων (Mastorakou et al., 2019). Η σύσταση για κατανάλωση αφορά μικρές έως μέτριες ποσότητες σε εβδομαδιαία βάση.

- **Κρέας & προϊόντα του:** περιέχει πρωτεΐνες πολύ υψηλής βιολογικής αξίας, βιταμίνες του συμπλέγματος Β, σελήνιο, σίδηρο και ψευδάργυρο (Boada et al., 2016). Το κόκκινο κρέας θεωρείται απαραίτητο στη διατροφή, αλλά σε μικρές ποσότητες, αφού η υπερβολική κατανάλωση κυρίως κόκκινου κρέατος σύμφωνα με μελέτες, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη και ορισμένων μορφών καρκίνου (Battaglia et al., 2015).

- **Κρασί:** συστήνεται η κατανάλωση κυρίως κόκκινου κρασιού (που συνοδεύει συνήθως τα γεύματα) το οποίο είναι πλούσιο σε τανίνες, αντιοξειδωτικά συστατικά και πολυφαινόλες (Iriti et al., 2014). Η μέτρια πρόσληψη κρασιού συμβάλλει στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και μειώνει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου II και παχυσαρκία (Iriti et al., 2014).

2.4 Η συμβολή της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία

Καρδιαγγειακά νοσήματα: η θετική συσχέτιση της προσκόλλησης στη ΜΔ και της πρόληψης εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αναδειχθεί από τις μελέτες των 7 χωρών, Lyon Diet Heart Study, EPIC, Cardio 2000, ΑΤΤΙΚΑ κ.α. (De Lorgeril, 1999; Kontogianni et al., 2006; Pitsavos et al., 2003 κ.α).

Καρκίνος: το ελαιόλαδο φαίνεται ότι δρα προστατευτικά σε σχέση με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού (Cottet et al., 2009). Επιπλέον η προσκόλληση στη ΜΔ φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον καρκίνο παχέος εντέρου, φάρυγγα, οισοφάγου (Mentella et al., 2019).

Σακχαρώδης διαβήτης: τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο ελαιόλαδο βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ και συμβάλλουν στον γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Ditano-Vazquez et al., 2019).

Σε έρευνα των Esposito και συνεργατών το 2015, η ΜΔ συσχετίστηκε με καλύτερο έλεγχο των γλυκαιμικών παραγόντων και βελτιωμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τις δίαιτες ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης μιας δίαιτας με χαμηλά λιπαρά, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η ΜΔ είναι κατάλληλη για τη συνολική αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II (Esposito et al., 2015).

Αρτηριακή υπέρταση: η μελέτη ΑΤΤΙΚΑ που πραγματοποιήθηκε στην Αττική από τους Παναγιωτάκο και συνεργάτες έδειξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην υιοθέτηση του μεσογειακού διατροφικού μοντέλου και στον έλεγχο της υπέρτασης (Panagiotakos et al., 2015).

Χρόνια Νεφρική Νόσος: η μείωση της παραγωγής ενδογενούς οξέος και η αύξηση των διατητικών ινών οδηγούν σε καλύτερο έλεγχο της μεταβολικής οξέωσης (Chauveau et al., 2018). Η τήρηση της ΜΔ είχε ευνοϊκές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στην εμφάνιση φλεγμονής, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην αρτηριακή πίεση (Chauveau et al., 2018). Συμπερασματικά, σύμφωνα με την μελέτη

των Chauveau και συνεργατών το 2018, η ΜΔ φάνηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Chauveau et al., 2018).

Κατάθλιψη: τα αποτελέσματα της έρευνας από τους Ψαλτοπούλου και συνεργάτες το 2013 ανέδειξαν την θετική συσχέτιση της ΜΔ με την πρόληψη των εγκεφαλικών παθήσεων και κυρίως με την κατάθλιψη (Psaltopoulou et al., 2013).

Άνοια: η μελέτη των Petersson και συνεργατών το 2016 έδειξε ότι η προσκόλληση στη ΜΔ μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή τα οποία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ΜΔ επιβραδύνει τη σχετιζόμενη με την ηλικία γνωσιακή έκπτωση και την πρόοδο της άνοιας (Petersson et al., 2016).

Όσον αφορά στον ελληνικό πληθυσμό, τα αποτελέσματα της μελέτης σε Έλληνες ηλικιωμένους από τους Αναστασίου και συνεργάτες το 2017, ανέδειξαν τη θετική επίδραση της συμμόρφωσης στη ΜΔ με καλύτερες γνωστικές επιδόσεις και χαμηλότερα ποσοστά άνοιας (Anastasiou et al., 2017).

Το 2015 τα αποτελέσματα της μελέτης από τους Τριχοπούλου και συνεργατών, που πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένο πληθυσμό στην περιοχή της Αθήνας, έδειξαν την προστατευτική επίδραση της υψηλότερης κατανάλωσης λαχανικών, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα συστατικά της ΜΔ, από την γνωσιακή έκπτωση (Trichopoulou et al., 2015).

Παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση της ΜΔ στην πρόληψη και κλινική βελτίωση σε ασθενείς με αυτά τα νοσήματα θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Ιδιότητες των συστατικών της Μεσογειακής Διατροφής και η συμβολή τους στην πρόληψη και αντιμετώπιση των παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Στα μυοσκελετικά νοσήματα οι φλεγμονώδεις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα εξελίσσονται και επιβαρύνουν τους πάσχοντες προκαλώντας έντονο πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα. Ταυτόχρονα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άλλων συνοδών παθήσεων όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, κατάθλιψη (Oliviero et al., 2015).

Η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει τα θετικά αποτελέσματα της ΜΔ στην πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ηλικιωμένους με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η μελέτη PREDIMED (PrevenCIÓN con Dieta Mediterránea). Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η υιοθέτηση της ΜΔ συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, μεταβολικού συνδρόμου, μείωση σωματικού βάρους (η οποία είναι σημαντική γιατί μειώνει το φλεγμονώδες φορτίο που σχετίζεται με την περίσσεια λιπώδους ιστού) και μείωση δεικτών φλεγμονής (Guasch-Ferre et al., 2013).

Τα συστατικά του διατροφικού μεσογειακού μοντέλου, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών, μπορούν να επηρεάσουν τα συμπτώματα και την εξέλιξη των μυοσκελετικών νοσημάτων μέσω άμεσων ή έμμεσων αλληλεπιδράσεων με το ανοσοποιητικό σύστημα μειώνοντας τον πόνο και τη φλεγμονή, ενώ ταυτόχρονα δρουν προληπτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών χρόνιων νοσημάτων που επιβαρύνουν σημαντικά την συνολική κατάσταση της υγείας των πασχόντων (Khanna et al., 2017).

3.2 Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες συστατικών ΜΔ

Τα συστατικά της ΜΔ τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αφορούν κυρίως στο ελαιόλαδο, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τις βιταμίνες.

Η πρόσληψη έξτρα παρθένου ελαιόλαδου που έχει ως κύριο συστατικό του το ελαϊκό οξύ (ω-9), το οποίο είναι μονοακόρεστο λιπαρό οξύ, ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στην παραγωγή κυτοκινών παρέχοντας αντιφλεγμονώδη δράση (Oliviero et al., 2015). Η υψηλή περιεκτικότητα του ελαιόλαδου σε φαινόλες ασκεί προστατευτική δράση στην καρδιά και στα αγγεία οφειλόμενη στα αντιφλεγμονώδη συστατικά που περιέχει αυξάνοντας τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και μειώνοντας αντίστοιχα τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Οι φαινόλες ασκούν ευεργετική δράση στην ανθρώπινη υγεία μέσω μηχανισμών δράσης που σχετίζονται κυρίως με τη ρύθμιση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α, IL-1β), των προσταγλανδινών (PGE2) και την αλληλεπίδραση με τις οδούς NF-kB και κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2). Πολλές κλινικές μελέτες έχουν

πραγματοποιηθεί για να διερευνηθούν τον ευεργετικό ρόλο των φαινολών έναντι των χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων (Oliviero et al., 2015).

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) διαθέτουν ισχυρές ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Kostoglou-Athanassiou et al., 2020). Πολλές κλινικές μελέτες αξιολόγησαν τα οφέλη των συμπληρωμάτων διατροφής με ιχθυέλαια σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ΡΑ. Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι έλαβαν συμπληρώματα PUFA, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του πόνου στις διογκωμένες-ευαίσθητες αρθρώσεις, στη βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου σε 28 αρθρώσεις, στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου αξιολόγησης της υγείας, καθώς και σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής (Kostoglou-Athanassiou et al., 2020).

Μέσω της ρύθμισης της ποσότητας και των τύπων των εικοσανοειδών που προσλαμβάνονται, τα ω-3 λιπαρά οξέα δρουν μειώνοντας τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, εξασθενώντας την διαδικασία της φλεγμονής και ρυθμίζοντας την αυτοανοσία. Μπορούν να επιφέρουν βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου και να αποτελέσουν μία επικουρική θεραπεία σε φλεγμονώδεις χρόνιες παθήσεις (Kostoglou-Athanassiou et al., 2020).

Τα ψάρια αποτελούν καλή πηγή ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και είναι δυνατόν να εμποδίσουν την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, παρέχοντας θετικά αποτελέσματα στην ανακούφιση από τον πόνο και μειώνοντας τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες σε ασθενείς με αρθρίτιδα (IL-6 και CRP), οι οποίοι σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου (Mastorakou et al., 2019).

Τα φρούτα (ανανάς, σταφύλια, μήλα, ροδάκινα, μπανάνα, ρόδια, κεράσια κ.α), καθώς και τα λαχανικά (μελιτζάνα, μαρούλι, σπανάκι, μπρόκολο κ.α) επίσης αποτελούν πηγή πολυφαινολών και παρέχουν αντιφλεγμονώδη δράση, σύμφωνα με το μηχανισμό που αναφέρθηκε παραπάνω (Basu et al., 2018).

Τα βότανα και τα αρωματικά φυτά (πράσινο τσάι, βασιλικός, ρίγανη κ.α) είναι πλούσια σε πολυφαινόλες και η τακτική κατανάλωσή τους προάγει τη συνολική υγεία παρέχοντας αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες (Oliviero et al., 2015).

Το κρεμμύδι (*Allium cepa* L) ανήκει στην οικογένεια Liliaceae με καταγωγή από την Κεντρική Ασία και τα συστατικά του περιλαμβάνουν νερό, υδατάνθρακες, μέταλλα, λίπη, βιταμίνες, πρωτεΐνες, φλαβονοειδή και φαινολικές ενώσεις. Παρέχει αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την χημειοταξία των λευκοκυττάρων, αντιοξειδωτική δράση μειώνοντας την υπεροξειδωση των λιπιδίων και ενισχύοντας τα αντιοξειδωτικά και ανοσοτροποποιητική δράση μειώνοντας τις κυτοκίνες, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου και τα επίπεδα IgE. Η συμβολή του στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενειών που σχετίζονται με την φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες θεωρείται σημαντική (Marefati et al., 2021).

Το σκόρδο (*Allium sativum* L) περιέχει φυτοχημικά, φλαβονοειδή όπως η κερκετίνη και ενώσεις που περιέχουν θείο όπως η αλλιλίνη, η αλλισίνη, οι ατζόνες (Majewski M, 2014). Διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές, αντικαρκινικές, αντιβακτηριακές και αντιδιαβητικές δράσεις. Αποτελέσματα μελέτης σε ασθενείς με ΡΑ κατέδειξαν μείωση του TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου) και

της CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνης) στον ορό, μείωση της έντασης του πόνου, της ευαισθησίας των αρθρώσεων, της κόπωσης και της βαθμολογίας δραστηριότητας της νόσου (Moosavian et al., 2020).

Τα προβιοτικά είναι μη παθογόνοι ζωντανοί μικροοργανισμοί που μπορούν να προσφέρουν οφέλη για την ανθρώπινη υγεία όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες. Ρυθμίζουν την εμφάνιση και την εξέλιξη χρόνιων νοσημάτων όπως της ΡΑ, ΟΑ, ουρικής αρθρίτιδας μέσω του χειρισμού της μικροχλωρίδας, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές, βελτιώνοντας τους φλεγμονώεις δείκτες και τους δείκτες δραστηριότητας των νοσημάτων. Τα προβιοτικά, κυρίως τα στελέχη *Bifidobacterium* ή *Lactobacillus*, προέρχονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου υγιών ανθρώπων ή από γαλακτοκομικά προϊόντα (Oliviero & Spinella, 2020).

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με ΡΑ έδειξαν βελτίωση της κλίμακας πόνου, του βιοδείκτη C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της αυτοαξιολογούμενης αναπηρίας, μείωση του DAS-28 (σύνθετη μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου στη ΡΑ), στην ευαισθησία και τις διογκωμένες αρθρώσεις, καθώς και μείωση στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ορού (Mandel et al., 2010; Alipour et al., 2014; Vaghef-Mehrabany et al., 2014).

Κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση προβιοτικών στην ΟΑ θεωρούν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου, της φλεγμονής και της ανάπτυξης της νόσου. Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία έχει θεωρηθεί ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας για την έναρξη της ΟΑ. Σε μία μεγάλη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος στους οποίους χορηγήθηκαν προβιοτικά, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στον δείκτη WOMAC (Δείκτης ΟΑ των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster που είναι μία σύνθετη βαθμολογία που περιλαμβάνει πόνο και κίνηση στην ΟΑ) (Oliviero & Spinella., 2020).

Μία μικρή κλινική δοκιμή που αξιολόγησε την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έδειξε μείωση του επιπέδου ουρικού οξέος στον ορό (Oliviero & Spinella., 2020).

Τα βιοενεργά λιπίδια (ceramides) είναι μικρά μόρια τα οποία αποτελούν συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και ρυθμίζουν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες. Επηρεάζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τις φλεγμονώδεις διεργασίες που ρυθμίζουν τον πόνο, την αγγειακή υπεραντιδραστικότητα, και την διακίνηση λευκοκυττάρων. Βάσει της βιοχημικής τους λειτουργίας διακρίνονται στις οικογένειες των εικοσανοειδών τα οποία εμπλέκονται στην ανάπτυξη αρθρίτιδας και στην αποσύνθεση των αρθρώσεων στη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, των λυσογλυκεροφωσfolιπιδίων, των σφιγγολιπιδίων τα οποία δρουν μειώνοντας τις εκδηλώσεις της νόσου και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των ενδοκανναβινοειδών που συνδέονται με την παθοφυσιολογία της ΡΑ και αναστέλλουν την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων και προφλεγμονωδών κυτοκινών και ενισχύουν την αποικοδόμηση των οστών ανακουφίζοντας τη νόσο (Chiurchiu et al., 2018).

Η διατροφή φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στη σύνθεση των κεραμιδίων και κατά συνέπεια οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να αλλάξουν τις συγκεντρώσεις των κεραμιδίων στο αίμα και να επηρεάσουν στη συνέχεια την υγεία.

Σε πιλοτική μελέτη ασθενών με PA που ακολούθησαν διατροφική παρέμβαση με φρούτα και λαχανικά, περιορισμένα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA), καθώς και επεξεργασμένους υδατάνθρακες, διαπιστώθηκε μείωση στα κυκλοφορούντα κεραμίδια των συμμετεχόντων και βελτίωση της φλεγμονής μέσω της μείωσης των συγκεντρώσεων κυτοκίνης στην κυκλοφορία (Alexandropoulou et al., 2023).

Σε κλινική δοκιμή αντικατάστασης λιπιδίων που εξέτασε την επίδραση του εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου (EVOO) έναντι του φοινικέλαιου στη βελτίωση των συγκεντρώσεων κεραμιδίων, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μερική αντικατάσταση των SFAs με MUFAs (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα) επέφερε μείωση των επιβλαβών επιπτώσεων των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και μείωση των επιβλαβών κυκλοφορούντων σφιγγολιπιδίων σε νεαρούς ενήλικες (Alexandropoulou et al., 2023).

Κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με PA και διερεύνησε την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε SFA είτε PUFA (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) έδειξε ότι η πρόσληψη SFA συσχετίστηκε με αυξημένο λίπος στο ήπαρ και κεραμίδια ορού, ενώ η πρόσληψη διαιτητικών PUFA συσχετίστηκε με μείωση της συσσώρευσης ηπατικού λίπους, των κεραμιδίων και της υπερλιπιδαιμίας.

Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις κεραμιδίων συσχετίζονται με μείωση της δραστηριότητας της νόσου, μείωση της φλεγμονής και μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα και αποτελούν μία νέα θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του αριθμού και της σοβαρότητας των επιπλοκών, καθώς και του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων που σχετίζεται με αυτά τα νοσήματα (Alexandropoulou et al., 2023).

3.3 Αντιοξειδωτικές ιδιότητες συστατικών ΜΔ

Η φλεγμονή στις παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού είναι αποτέλεσμα της οξειδωσης των ελεύθερων ριζών, οι οποίες είναι ενεργά συστατικά που αποσπώντας μόρια υδρογόνου από τα μόρια των μακροθρεπτικών συστατικών και του DNA προκαλούν αντιδράσεις οι οποίες με τη σειρά τους δημιουργούν προβλήματα στη λειτουργία των κυττάρων. Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών O₂ (ROS) είναι δυνατό να προκαλέσει βλάβη στις πρωτεΐνες, στα λιπίδια και στο νουκλεϊνικό οξύ. Η δράση τους έγκειται στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση και σχετίζεται με φλεγμονώδεις διαταραχές και χρόνιες αρθροπάθειες (Pattison et al., 2004).

Η ΜΔ περιέχει πολλά τρόφιμα και συστατικά με αντιοξειδωτική δράση όπως τα ακόλουθα:

Ξηρούς καρπούς, όπως αμύγδαλα, φουντούκια, καρύδια, φιστίκια: είναι τρόφιμα πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και περιέχουν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), πρωτείνες, βιταμίνες E και K, μέταλλα όπως μαγνήσιο, χαλκό, κάλιο, σελήνιο, φυτικές ίνες, καροτενοειδή και φυτοστερόλες. Η τακτική κατανάλωση ξηρών καρπών παρέχει ευεργετική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία και στην πρόληψη ή θεραπεία παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με χρόνιες καταστάσεις και ασθένειες, όπως το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή (Bitok et al., 2018).

Φρούτα όπως σταφύλια, μήλα, πορτοκάλια, ρόδια, κεράσια κ.α που αποτελούν, όπως ήδη έχει αναφερθεί, σημαντική πηγή πολυφαινόλων. Οι πολυφαινόλες είναι μία κατηγορία φυτοχημικών και δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών με υψηλές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ευρήματα μελετών έχουν διαπιστώσει ότι αυτές οι ενώσεις ενεργοποιούν το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα στα χονδροκύτταρα και καταστέλλουν τη φλεγμονή (καταστέλλουν τη φλεγμονώδη διαδικασία που αφορά στις αρθρώσεις σε ασθενείς με OA και αναστέλλουν την ενεργοποίηση βασικών οδών σηματοδότησης στην παθογένεση της OA) (Basu et al., 2018).

Οι επιδράσεις των πολυφαινόλων όπως η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη που βρίσκεται στο πράσινο τσάι, η κουρκουμίνη, η καρνοσόλη, η υδροξυτυροσόλη που βρίσκεται στο ελαιόλαδο, η ρεσβεσατρόλη, μία φυτοαλεξίνη που βρίσκεται στη φλούδα των κόκκινων σταφυλιών, η κερκετίνη (ένα από τα κύρια συστατικά της οικογένειας των φλαβονοειδών πολυφαινόλων) που βρίσκεται σε πολλά κοινά φρούτα και λαχανικά όπως το κρεμμύδι, καθώς και σε ποτά και ροφήματα φυτικής προέλευσης (κρασί ή τσάι), είναι ευεργετικές για την πρόληψη σε ασθενείς με OA μειώνοντας τους οξειδωτικούς δείκτες φλεγμονής. Επίσης, αποκαθιστούν την ομοιόσταση του χόνδρου και μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος (Riegsecher et al., 2013).

Βιταμίνες όπως οι C, E, το β-καροτένιο, το σελήνιο αποτελούν ουσίες με σημαντική αντιοξειδωτική δράση. Οι βιταμίνες C και E συμμετέχουν στην καταστροφή των ελεύθερων ριζών και αποτρέπουν τον σχηματισμό νέων (Badsha et al., 2018).

Η βιταμίνη D, μία στεροειδής ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και των φωσφορικών αλάτων, συμβάλλει στη διατήρηση ενός υγιούς σκελετού και επιπλέον ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιδρά ευεργετικά σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα με την παρουσία υποδοχέων βιταμίνης D σε εξωστικά κύτταρα, ελέγχοντας την μεταγραφή των γονιδίων που εμπλέκονται στις μυοσκελετικές παθήσεις. Δεδομένων των ειδικών δράσεων της βιταμίνης D στο σκελετικό και ανοσοποιητικό σύστημα, μπορεί να βοηθήσει στην προστασία από την ανάπτυξη και να μειώσει τη σοβαρότητα των παθήσεων αυτών (Charoenngam N., 2021).

Ασθενείς με PA οι οποίοι έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D, σύμφωνα με αποτελέσματα κλινικών μελετών, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στο DAS (δείκτης δραστηριότητας της νόσου), στο ESR (ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων) και στις επώδυνες αρθρώσεις, αφού η βιταμίνη D θεωρείται ότι συμβάλλει στη ρύθμιση της παθογένεσης και της δραστηριότητας της νόσου καταστέλλοντας των πολλαπλασιασμό των ρυθμιστικών κυττάρων TH1 και TH17. Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία μειώθηκε το μέσο επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Σε ασθενείς

με ΟΠ συνίστανται τα συμπληρώματα βιταμίνης D για την πρόληψη της ΟΠ, καθώς και την μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Όσον αφορά σε ασθενείς με ΟΑ πολλές κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει στην επίδραση της βιταμίνης D στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου, καθώς συμβάλλει στην ποιότητα των οστών και στη μείωση του πόνου λόγω μειωμένης φλεγμονής και βελτίωση της λειτουργικότητας, ωστόσο δεν είναι σε θέση να αναστρέψει την ανάπτυξη της νόσου (Charoenngam N., 2021).

Η **N-ακετυλοκυστεΐνη** (NAC) που αποτελεί μία από τις βασικότερες μορφές L-κυστεΐνης για τον οργανισμό, είναι μία μορφή του αμινοξέος κυστεΐνη που είναι πιο εύκολα απορροφήσιμη από τα συμπληρώματα και παρέχει αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση (Jamali et al., 2021). Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι έλαβαν NAC κατέδειξαν μείωση της πρωϊνής δυσκαμψίας, του DAS-28 (δείκτης δραστηριότητας της νόσου), του ESR (ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων), καθώς και στη συνολική αξιολόγηση των ασθενών, δηλώνοντας ότι η NAC μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΡΑ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία (Esalatmanesh et al., 2022).

Το δεντρολίβανο (*rosmarius officinalis*, L) είναι ένα αρωματικό ενδημικό φυτό της περιοχής της Μεσογείου και ανήκει στην οικογένεια των Lamiaceae. Τα εκχυλίσματα και τα αιθέρια έλαια του φυτού περιέχουν αντιοξειδωτικά συστατικά τα οποία ανήκουν στις κατηγορίες των φαινολικών οξέων, των φλαβονοειδών, των διτερπενοειδών και στα παράγωγα του καφεϊκού οξέος. Παρέχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακή, αντιδιαβητική, αντιαγγειογενετική, ηπατοπροστατευτική και νευροπροστατευτική δράση. Επιπλέον το εκχύλισμα δεντρολίβανου χρησιμοποιείται ευρέως στη συντήρηση τροφίμων, καθώς εμποδίζει την οξείδωση και την μικροβιακή μόλυνση. (Nieto et al., 2018).

Το θυμάρι (*thymus vulgaris*) είναι ένας πολυετής θάμνος που ανήκει στην οικογένεια των Lamiaceae με καταγωγή από την περιοχή της Μεσογείου. Αποτελείται κυρίως από φλαβονοειδή και αντιοξειδωτικά και περιέχει μέταλλα, βιταμίνες, φυτικές ίνες, και πρωτεΐνες. Τα αιθέρια έλαια του φυτού, κυρίως η θυμόλη και η καρβακρόλη, διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντινεοπλασματικές και αντιμικροβιακές δράσεις. Είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε βιταμίνες, κυρίως βιταμίνη Α, η οποία αποτελεί ένα αντιοξειδωτικό ζωτικής σημασίας για την διατήρηση υγιών βλεννογόνων και δέρματος, καθώς και για καλή όραση, βιταμίνη C η οποία παρέχει προστατευτική δράση έναντι των προφλεγμονωδών ελεύθερων ριζών, βιταμίνες του συμπλέγματος Β, κυρίως βιταμίνη Β6, η οποία συμβάλλει στη διατήρηση των επιπέδων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στον εγκέφαλο και δρα βοηθητικά στο στρες, καθώς και βιταμίνες Κ, Ε και φολικό οξύ. Τα φύλλα του φυτού αποτελούν σημαντική πηγή καλίου, ασβεστίου, σιδήρου, μαγνησίου και σεληνίου (Hammoudi et al., 2022).

Σύμφωνα με μελέτες, οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των εκχυλισμάτων θυμαριού οφείλονται κυρίως στις φαινολικές ενώσεις, οι οποίες δρουν ως σαρωτές των ελεύθερων ριζών και ως αναστολείς των οξειδωτικών ενζύμων. Παράλληλα μειώνουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών μεσολαβητών του παράγοντα νέκρωσης όγκου

(TNF) α , IL-1B και IL-6, οι οποίοι σχετίζονται με την πρόκληση φλεγμονής, παρέχοντας ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Hammoudi et al., 2022).

Η ρίγανη (Oregano) είναι ένα αρωματικό ποώδες φυτό της Μεσογείου και της Κεντρικής Ασίας με περίπου 60 είδη και 17 γένη και χρησιμοποιείται ευρέως ως καρύκευμα και αρωματικό τροφίμων. Τα φλαβονοειδή και τα φαινολικά οξέα είναι οι κύριοι τύποι φαινολικών ενώσεων που υπάρχουν στο φυτό και διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, παρέχοντας προστασία από τις οξειδωτικές βλάβες, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνοντας την έκκριση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και επιπλέον έχουν νευροπροστατευτικές, αντιδιαβητικές, αντιμικροβιακές και αντικαρκινικές δράσεις (Gutierrez-Grijalva et al., 2017).

3.4 Αναλγητικές ιδιότητες συστατικών ΜΑ

Ο χρόνιος πόνος είναι βασικό σύμπτωμα πολλών μυοσκελετικών παθήσεων και η κατανάλωση τροφίμων τα οποία μπορούν να μετριάσουν τον πόνο ή την φλεγμονή χρησιμοποιούνται ευρέως ως συμπληρωματική θεραπεία.

Τα πιο γνωστά τρόφιμα και μπαχαρικά που διαθέτουν αναλγητικές ιδιότητες είναι τα ακόλουθα:

Κουρκουμάς: ανήκει στην οικογένεια Zingiberaceae και τα συστατικά του, η κουρκουμίνη, η δεμεθοξυκουρκουμίνη, η δις-δεμεθοξυκουρκουμίνη και τα αιθέρια έλαια κουρκουμά, διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μέσω του μηχανισμού τροποποίησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Aggarwal & Harikumar., 2009). Το κύριο βιοδραστικό του κουρκουμά είναι η πολυφαινόλη κουρκουμίνη η οποία, σύμφωνα με συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών, ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ΡΑ και η ΟΑ, μειώνοντας την εμφάνιση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας (κυρίως του πόνου και της φλεγμονής) (Shehzad et al., 2013; Daily et al., 2016).

Πιπερόριζα (τζίντζερ): ανήκει επίσης στην οικογένεια Zingiberaceae. Τα κύρια συστατικά του είναι η τζιντζερόλη και η ζινγκερόνη τα οποία διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αναστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών και λευκοτριενίων που είναι παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή (Al-Nahain et al., 2014). Η αναλγητική δράση του τζίντζερ σε μυϊκές παθήσεις αναδείχτηκε από συστηματικές ανασκοπήσεις κλινικών δοκιμών (Aryaeian et al., 2019).

Πράσινο τσάι: ανήκει στην οικογένεια των Theaceae, καλλιεργείται κυρίως στην ΝΑ Ασία και παράγεται από τα ξερά φύλλα του *camelia sinensis*. Έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση μέσω των κατεχινών που περιέχει (Ahmed, 2010). Η ομάδα κατεχινών (flavan-3-ol) ανήκει στην ομάδα των φλαβονοειδών και περιλαμβάνει την επικατεχίνη, την επιγαλλοκατεχίνη, τη γαλλική επικατεχίνη και τη γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (EGCG), η οποία διαθέτει τις πιο ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και κατά συνέπεια αναλγητικές (αφού η μείωση της φλεγμονής οδηγεί σε κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων και του πόνου σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα), καθώς και αντικαρκινικές ιδιότητες (Riegsecher et al., 2013). Οι κατεχίνες βρίσκονται

επίσης στο μαύρο τσάι, τον καφέ, τα μούρα, τα σταφύλια και το κρασί (Riegsecher et al., 2013).

Κρόκος (σαφράν): είναι ένα μπαχαρικό που προέρχεται από το άνθος του *Crocus Sativus* και ανήκει στην οικογένεια των *Iridaceae*. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης σε ασθενείς με ενεργό PA, η χορήγηση σαφράν οδήγησε σε κλινική βελτίωση των πασχόντων αρθρώσεων, στη μείωση της έντασης του πόνου μέσω αναλγητικής δράσης, καθώς και σε μείωση των τιμών των δεικτών φλεγμονής (Hamidi et al., 2020).

Επιπλέον ο κρόκος και τα συστατικά του θεωρούνται παράγοντες με εξαιρετικά ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, καθώς διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο κατά της παθογένεσης των νοσημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος (Zeinali et al., 2019).

Κανέλα: η χρήση της είναι ευρέως διαδεδομένη στην Ασία επί αιώνες. Ανήκει στην οικογένεια *Lauraceae* και το κύριο συστατικό της που είναι η κινναμαλδεΐδη έχει αποδεδειγμένα ευεργετικά αποτελέσματα συνολικά για την υγεία των ανθρώπων με αναλγητικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιαλλεργικές ιδιότητες και πλήθος άλλων δράσεων (Shen et al., 2012). Αποτελέσματα μελέτης, όπου αξιολογήθηκε η δράση της χορήγησης κανέλας σε γυναίκες με PA, έδειξαν συσχέτισή της με μείωση των δεικτών φλεγμονής, μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (Shishehdor et al., 2018).

Φλοιός λευκής ιτιάς (*salix alba*): τα εκχυλίσματα του φλοιού ιτιάς περιέχουν σαλικυλικά, πολυφαινόλες και φλαβονοειδή και σύμφωνα με κλινικές μελέτες χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη για την αντιμετώπιση των χρόνιων πόνων στις αρθρώσεις με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αντιφλεγμονώδης δράση τους σχετίζεται με τη ρύθμιση των φλεγμονωδών μεσολαβητών του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β (Shara & Stohs, 2015). Αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με OA ισχίου ή γόνατος, καθώς και σε ασθενείς με ενεργό PA, οι οποίοι έλαβαν εκχύλισμα φλοιού ιτιάς που αντιστοιχεί σε 240 gr σαλικίνης/ημέρα, δικλοφενάκη (100mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο, κατέδειξαν μείωση της βαθμολογίας πόνου WOMAC (δείκτης OA) και μέση μείωση του πόνου στο VAS (αξιολόγηση του πόνου από τον ασθενή που αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), αλλά η διαφορά μεταξύ του εκχυλίσματος φλοιού ιτιάς και του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την δικλοφενάκη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική, υποδηλώνοντας μειωμένη αποτελεσματικότητα της χρήσης του φλοιού ιτιάς σε ασθενείς με OA και PA (Biegert et al., 2004).

Μαύρο πιπέρι (*piper nigrum L*): προέρχεται από την Ινδία και είναι ένα από τα παλαιότερα και πιο δημοφιλή μπαχαρικά. Το κύριο συστατικό του είναι η πιπερίνη, η οποία αποτελεί την σημαντικότερη βιοδραστική ένωση του μαύρου πιπεριού παρουσιάζοντας προστατευτική δράση κατά της οξειδωτικής βλάβης, αναστέλλοντας τη δράση των ελεύθερων ριζών και των δραστικών μορίων οξυγόνου. Το μαύρο πιπέρι και η πιπερίνη έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαταθλιπτικές, αναλγητικές, αντικαρκινικές και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών (Srinivasan, 2007).

Το φασκόμηλο (*salvia officinalis*) ανήκει στην οικογένεια των Labiatae/Lamiaceae και είναι ένας πολυετής θάμνος με καταγωγή από την Μέση Ανατολή και τις περιοχές της Μεσογείου. Στις χώρες της Ευρώπης χρησιμοποιείται συχνά για θεραπεία ήπιας δυσπεψίας, υπερβολικής εφίδρωσης, φλεγμονών του δέρματος και του λαιμού, καθώς και γνωστικών διαταραχών, ενώ στις χώρες της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής χρησιμοποιείται για θεραπευτική αντιμετώπιση διαταραχών, όπως επιληπτικών κρίσεων, ουρικής αρθρίτιδας, ρευματισμών, υπεργλυκαιμίας, παράλυσης κ.α. Τα συστατικά του φυτού περιλαμβάνουν αλκαλοειδή, υδατάνθρακες, γλυκοσικά παράγωγα, λιπαρά οξέα και φαινολικές ενώσεις, ενώ τα εκχυλίσματα του φυτού είναι πλούσια σε φλαβονοειδή (ροσμαρινικό οξύ, ελλαγικό οξύ, ρουτίνη, χλωρογενικό οξύ και κερκετίνη). Η περιεκτικότητά του σε αποτελεσματικά αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως καρνοσόλη, ροσμαρινικό οξύ, καφεϊκό οξύ κ.α τα οποία δρουν απομακρύνοντας τις ελεύθερες ρίζες, υποδηλώνουν τις ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες του φασκόμηλου, σύμφωνα με μελέτες. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις του οφείλονται στις ενώσεις των φλαβονοειδών και στα τερπένια τα οποία δρουν μειώνοντας την φλεγμονή και επιφέρουν αναλγητικό αποτέλεσμα (Ghorbani & Esmailizadeh, 2017).

Ο αστεροειδής γλυκάνισος (*Illicium verum*) είναι ένα αειθαλές δέντρο που ανήκει στην οικογένεια των Schisandraceae με καταγωγή από την ΝΔ Ασία και την ανατολική Μεσόγειο. Το αιθέριο έλαιο του φυτού περιέχει ως βασικό συστατικό την ανηθόλη, αλλά και άλλα τερπένια, φλαβονοειδή, στερόλες, λιπαρά οξέα, πρωτεΐνες, φουροκουμαρίνες και φαινυλοπροπανοειδή. Διαθέτει ισχυρές αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, γαστροπροστατευτικές, σπασμολυτικές, ηρεμιστικές, αποχρεμπτικές και αντιερεθιστικές ιδιότητες. Είναι η πηγή του σικιμικού οξέος, ενός μορίου που χρησιμοποιείται στην παρασκευή του oseltamivir (Tamiflu), ενός αντικού φαρμάκου για την θεραπευτική αντιμετώπιση της γρίπης Α και γρίπης Β. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ευρέως ως μπαχαρικό στη μαγειρική και αποτελεί βασικό συστατικό στο ελληνικό ούζο, καθώς και στην παρασκευή πολλών λικέρ (Patra et al., 2020 ; De et al., 2002).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1.1 Σκοπός και στόχοι

Σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής και ειδικότερα της Μεσογειακής διατροφής σε ασθενείς με παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού, συγκεκριμένα σε ασθενείς που πάσχουν από Ρευματοειδή αρθρίτιδα, Οστεοαρθρίτιδα, Οστεοπόρωση και Ουρική αρθρίτιδα.

Κύριοι στόχοι της εργασίας είναι η παρουσίαση των δεδομένων που υπάρχουν σήμερα σχετικά με το ρόλο της διατροφής σε ασθενείς με τα προαναφερθέντα νοσήματα, η ανάδειξη της αξίας της εφαρμογής διατροφικών προτύπων ως συμπληρωματικό μέτρο στην πρόληψη εμφάνισης, στον έλεγχο της δραστηριότητας των παθήσεων, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, μέσω ευεργετικών επιδράσεων σε σωματικό, αλλά και ψυχολογικό επίπεδο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Υλικό και Μέθοδος

5.1.1 Στρατηγική αναζήτησης για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Η εργασία αποτελεί μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), όπου χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized controlled trials-RCTs), προοπτικές και συγχρονικές μελέτες (Liberati et al., 2009). Η αναζήτηση της σχετικής αρθρογραφίας πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, ScienceDirect και Cochrane, την περίοδο από τον Μάρτιο έως και τον Ιούνιο 2022.

Η στρατηγική αναζήτησης που εφαρμόστηκε ήταν η εξής: [“rheumatic diseases” OR “musculoskeletal diseases” OR “rheumatoid arthritis” OR osteoarthritis OR osteoporosis OR gout, AND [diet OR nutrition OR “Mediterranean diet” OR “anti-inflammatory diet” OR “antioxidant diet”] είτε μόνες τους είτε με συνδυασμό των όρων αυτών στην ελληνική και αγγλική ονομασία, ώστε να εμφανιστούν άρθρα που προσεγγίζουν το περισσότερο δυνατό το θέμα της εργασίας. Εντοπίστηκαν πρόσθετα άρθρα κατά τη διαδικασία της μη αυτόματης αναζήτησης.

Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω φίλτρα: αγγλική γλώσσα, μελέτες σε ανθρώπους, μελέτες σε ενήλικες (>18 ετών), χρονολογία δημοσίευσης έως προ 10 χρόνων, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, μελέτη παρατήρησης, πολυκεντρική μελέτη.

5.1.2 Κριτήρια ένταξης των μελετών

Η διαδικασία ένταξης και αποκλεισμού των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν σχετικά με την επίδραση της διατροφής στα μυοσκελετικά νοσήματα, βασίστηκε στα κριτήρια PICOS, που περιγράφουν τον συγκεκριμένο πληθυσμό, την παρέμβαση, την παράμετρο σύγκρισης, την έκβαση και το σχεδιασμό των μελετών και είναι τα ακόλουθα:

P: Ενήλικες πάσχοντες από παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (> 18 ετών)

I: Υγιεινή διατροφή

C: Σύγκριση μεταξύ αυτών που ακολουθούν έναντι αυτών που δεν ακολουθούν υγιεινή διατροφή

O: Δείκτες που σχετίζονται με τα μυοσκελετικά νοσήματα ή την ποιότητα ζωής των ασθενών

S: Πρωτογενείς μελέτες παρέμβασης και παρατήρησης

Πιο συγκεκριμένα, αντικείμενο της εργασίας αποτελούν:

- μελέτες σε ενήλικες ανθρώπους (>18 ετών)
- μελέτες που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της τήρησης ή της παρέμβασης της δίαιτας μεσογειακού τύπου στην εξέλιξη των μυοσκελετικών νοσημάτων
- μελέτες, όπου η διατροφική παρέμβαση αφορά ολόκληρη τη δίαιτα και όχι μεμονωμένα συστατικά

- μελέτες όπου έγινε σύγκριση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής με αυτή άλλων διατροφικών προτύπων ή άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων
- η έκβαση αφορούσε την πρόληψη εμφάνισης, τον έλεγχο της δραστηριότητας των παθήσεων, τη βαρύτητα των συμπτωμάτων των νοσημάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων
- μελέτες παρέμβασης και παρατήρησης
- μελέτες με χρονολογία δημοσίευσης που αφορά την τελευταία δεκαετία (2012-2022).

Επιπλέον, μπορούν να συμπεριληφθούν άρθρα με παλαιότερες χρονολογίες δημοσίευσης ως αναφορά ιστορικής αναδρομής ή παλαιότερα άρθρα που έχουν επανεξεταστεί

- μελέτες δημοσιευμένες στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ή μεταφρασμένες σε αυτές τις γλώσσες.
- μελέτες δημοσιευμένες από επίσημους φορείς, πανεπιστημιακά ιδρύματα, τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, σε επιστημονικά περιοδικά.
- οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικες >18 ετών.
- μελέτες που αφορούν αρκετά μεγάλο αριθμό δείγματος πληθυσμού (n>25)
- μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες πάσχουν από συγκεκριμένα μυοσκελετικά νοσήματα και παθήσεις του συνδετικού ιστού: ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση και ουρική αρθρίτιδα.

Κριτήρια αποκλεισμού

Λόγοι αποκλεισμού ένταξης μελετών από την εργασία είναι οι ακόλουθοι:

- μελέτες με ανεπαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση της διατροφικής παρέμβασης
- μελέτες με έλλειψη συνδυασμού των ζητούμενων παραμέτρων
- αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες άρθρο
- η επίσημη γλώσσα δεν ήταν η ελληνική ή αγγλική ή δεν υπήρχε δυνατότητα μετάφρασης
- οι συμμετέχοντες δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (πάσχοντες από άλλα νοσήματα ή διαφορετική ηλικιακή ομάδα πχ έφηβοι-παιδιά)
- μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα
- μελέτες με μικρό δείγμα πληθυσμού (< 25 άτομα)
- διπλότυπα άρθρα

Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία αξιολογήθηκε για συστηματική μεροληψία (risk of bias). Συγκεκριμένα όσον αφορά την ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Risk of Bias-2 RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias of randomized trials (Sterne et al, 2019), ενώ για τις συγχρονικές και προοπτικές μελέτες το εργαλείο Newcastle Ottawa Scale (NOS) (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

Ο σχετικός πίνακας για την αξιολόγηση των μελετών ακολουθεί σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας.

Κεφάλαιο 6

6.1 Αποτελέσματα

6.1.1 Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε για τις μελέτες που αφορούν την επίδραση της διατροφής στα μυοσκελετικά νοσήματα και τις παθήσεις του συνδετικού ιστού προέκυψαν αρχικά 764 άρθρα. Από αυτά μετά από ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης κρίθηκαν επιλέξιμα 141, από τα οποία επιλέχθηκαν 15 για να αναλυθούν στη συστηματική ανασκόπηση, ενώ τα υπόλοιπα άρθρα απορρίφθηκαν.

6.1.2 Ανάλυση αποτελεσμάτων

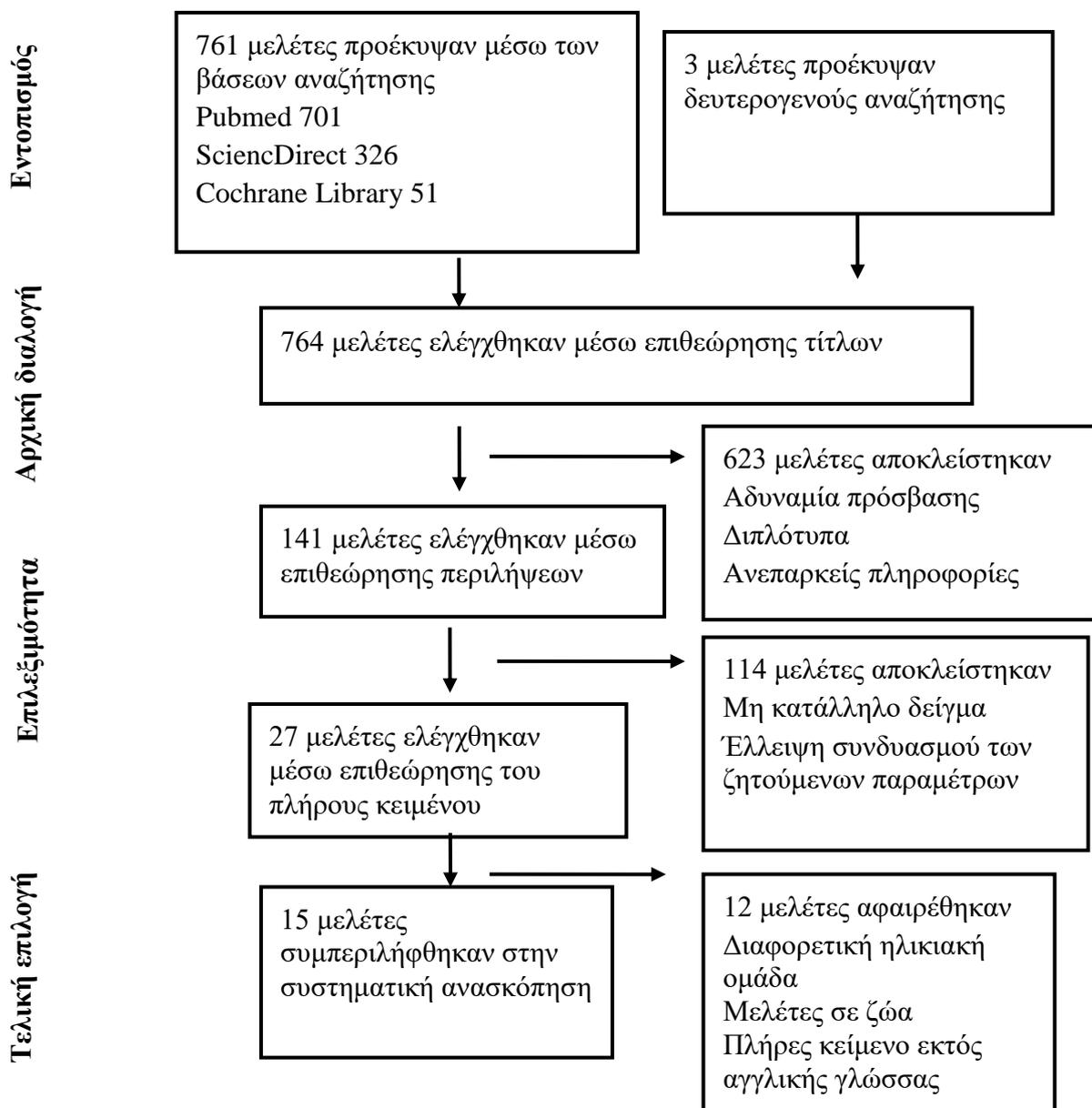
Συνολικά προέκυψαν 15 μελέτες:

- 1 κλινική δοκιμή και 3 προοπτικές μελέτες που αφορούν την ΜΔ και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα,
- 3 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 2 συγχρονικές μελέτες, που αφορούν την ΜΔ και την οστεοαρθρίτιδα
- 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 1 προοπτική μελέτη που αφορούν την ΜΔ και την οστεοπόρωση
- 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και 1 συγχρονική μελέτη για την ΜΔ και την ουρική αρθρίτιδα.

Τα αποτελέσματα αναζήτησης και επιλογής μελετών βασίζονται στη μέθοδο PRISMA και αναφέρονται στον πίνακα 6.1.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΡΙΣΜΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πίνακας 6.1 Διάγραμμα ροής PRISMA



Πηγή: Τροποποιημένο από Liberati et al, 2009

6.2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Το 2018 διεξήχθη μία μελέτη από τους Matsumoto et al, με σκοπό να διερευνηθούν την επίδραση της ΜΔ και των βασικών συστατικών της στην καταστολή της δραστηριότητας της ΡΑ. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 413 εθελοντές. Από αυτούς, 208 ήταν ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι εντάχθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, ενώ 205 υγιείς μάρτυρες εντάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Η ηλικία και το φύλο των εθελοντών ήταν ίδιο με τους συμμετέχοντες της προοπτικής μελέτης TOMORROW (Total management of risk factors in rheumatoid arthritis patients to lower morbidity and mortality), μία 10ετή προοπτική μελέτη κοόρτης που ξεκίνησε το 2010 στην Ιαπωνία. Για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία DAS28-ESR (Disease activity scores in 28 joints using erythrocyte sedimentation rates), το οποίο είναι μία βαθμολογία που αξιολογεί την κατάσταση 28 αρθρώσεων (ευαισθησία και οίδημα), τον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) ή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ως δεικτών φλεγμονής, σε συνδυασμό με την συνολική αξιολόγηση της υγείας μέσω μίας οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS). Μία βαθμολογία DAS28 < 2,6 υποδηλώνει ύφεση, από 2,6-3,2 υποδηλώνει χαμηλή δραστηριότητα της νόσου, από 3,2-5,1 ενδιάμεση δραστηριότητα και > 5,1 υψηλή δραστηριότητα της νόσου.

Για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο λήψης διατροφικού ιστορικού (BDHQ), που περιλάμβανε ερωτήσεις για την πρόσληψη 60 τροφίμων και περίπου 100 θρεπτικών συστατικών. Οι βαθμολογίες της ΜΔ εκτιμήθηκαν με βάση την διατροφική πρόσληψη της ομάδας ελέγχου.

Στην ομάδα παρέμβασης η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (P=0,003), ενώ η αναλογία μονοακόρεστων-κορεσμένων λιπαρών (MUFA-SFA) με βάση το DAS28 και ESR υπερείχε στην ομάδα παρέμβασης. Μετά την προσαρμογή της ηλικίας οι τιμές του DAS28 και ESR συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατανάλωση MUFA-SFA (R=-0,228, P<0,01). Η υψηλή κατανάλωση MUFA αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που προκαλεί ύφεση της νόσου (p=0,057). Επιπλέον μετά την προσαρμογή της ηλικίας οι αλλαγές στο DAS28 και στην ESR είχαν σημαντική συσχέτιση με την αναλογία πρόσληψης MUFA-SFA (R=0,180, p=0,01) μεταξύ 2010-2011. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η καθημερινή κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία αποτελούν βασικά συστατικά της ΜΔ, μπορούν να συμβάλλουν στην καταστολή της δραστηριότητας της νόσου (Matsumoto et al., 2017). Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία μεταξύ 1991-2011 από τους Sundstrom et al είχε σκοπό να διερευνηθεί την επίδραση της διατροφής και του αλκοόλ στον κίνδυνο εκδήλωσης της ΡΑ μέσω σχεδιασμού περιστατικού ελέγχου στην κοόρτη Vasterbotten Intervention Program (VIP). Οι συμμετέχοντες ήταν 2.272 άτομα, με μέσο χρόνο εξέτασης πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων 7,7 έτη. Όλα τα άτομα συμπλήρωσαν δύο ερωτηματολόγια, ένα που αφορούσε τις διατροφικές τους συνήθειες, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ και ένα που αφορούσε προσωπικά δεδομένα όπως φύλο, ηλικία, ημερομηνία εξέτασης.

Η βαθμολογία μεσογειακής διατροφής (MDS) που βασίστηκε στη χρήση ενός ημερολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων με 65 ερωτήσεις, χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την τήρηση της ΜΔ. Για να αξιολογήσουν το κάπνισμα οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: τους καπνιστές για αυτούς που κάπνιζαν 1 ή περισσότερα τσιγάρα ημερησίως και σε μη καπνιστές για αυτούς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ ή το είχαν διακόψει κατά τη διάρκεια εξέλιξης της έρευνας. Η πρόσληψη αλκοόλ υπολογίστηκε σε g/ημέρα και αναλύθηκε ανάλογα με το φύλο και με την αντιστοίχιση σε ποτήρια (1 ποτήρι=15 g αιθανόλης που αναλογεί σε 40 ml λικέρ, 150 ml κρασιού, 500ml μπύρας).

Από τους συμμετέχοντες 386 άτομα εμφάνισαν ΡΑ, η οποία διαπιστώθηκε από τα ιατρικά αρχεία της ρευματολογικής κλινικής του Νοσοκομείου της Umea, και οι υπόλοιποι 1.886 αποτέλεσαν τους μάρτυρες. Παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ όσοι είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση είχαν μειωμένες πιθανότητες ανάπτυξης ΡΑ. Από τα 1.886 άτομα της ομάδας ελέγχου, τα 167 κατανάλωναν τέσσερα ή και περισσότερα ποτήρια αλκοόλ την εβδομάδα και από τους 386 που νόσησαν, οι 30 κατανάλωναν τις ίδιες ποσότητες αλκοόλ. Συγκρίθηκαν με άτομα που κατανάλωναν λιγότερες ποσότητες (λιγότερο από ένα ποτήρι την εβδομάδα) αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με την ανάπτυξη ΡΑ. Επίσης καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με βάση το φύλο, το είδος του αλκοόλ ή την παρουσία θετικού ρευματοειδούς παράγοντα (RF) ή παρουσία anti-CCP. Όσον αφορά την αξιολόγηση της διατροφής, φάνηκε ότι η ΜΔ δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και κάποιες συσχετίσεις που αναφέρθηκαν για την κατανάλωση πρωτεΐνης από τους καπνιστές ή τον περιορισμό των υδατανθράκων μεταξύ των θετικών anti-CCP δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Συμπερασματικά, καμία συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της πρόσληψης αλκοόλ σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΡΑ δεν παρατηρήθηκε, και επιπλέον δεν φάνηκαν ωφέλιμες δράσεις του αλκοόλ στη μείωση εμφάνισης της νόσου (Sundstrom et al, 2015).

Η επόμενη μελέτη πραγματοποιήθηκε το 2015 από τους Hu et al, από το νοσοκομείο της Βοστώνης και το Brigham, με σκοπό να διερευνήσουν την επίδραση ενός μεσογειακού προτύπου διατροφής στον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ στις γυναίκες των ΗΠΑ. Έλαβαν μέρος 83.245 γυναίκες νοσηλεύτριες ηλικίας 30-55 ετών από τη μελέτη NHS (Nurses' Health Study 1980-2008) και 91.393 γυναίκες ηλικίας 25-42 ετών από την παράλληλη μελέτη NHSII (Nurses' Health Study II 1991-2009), οι οποίες δεν νοσούσαν από κάποιο ρευματικό νόσημα κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Κάθε 4 χρόνια οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ώστε να λαμβάνονται οι διατροφικές πληροφορίες. Ο δείκτης aMed χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τη ΜΔ και υπολογίστηκε με βάση την συχνότητα κατανάλωσης 9 ομάδων τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά, φρούτα, ψάρια, όσπρια, κόκκινο κρέας, αλκοόλη και αναλογία μονοακόρεστων-κορεσμένων λιπαρών οξέων. Κατά τη διάρκεια των ετών παρακολούθησης της μελέτης, διαπιστώθηκαν 916 γυναίκες που εμφάνισαν ΡΑ (631 γυναίκες στο NHS και 282 στο NHS II). Οι γυναίκες και στις δύο ομάδες με υψηλή βαθμολογία aMed, ήταν

μεγαλύτερης ηλικίας, με μεγαλύτερο εισόδημα, μεγαλύτερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, μικρότερο ΔΜΣ και μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη. Επιπλέον στην υψηλή βαθμολογία, παρατηρήθηκε χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου επεξεργασμένου κρέατος και υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, λαχανικών και ψαριών. Και στις δύο ομάδες η κατανάλωση των ξηρών καρπών ήταν μικρή, ενώ παρατηρήθηκαν παρόμοιες τιμές στην αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών οξέων. Συμπερασματικά η τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης PA κα στις δύο ομάδες. Κατά την εξέταση της σχέσης μεταξύ κάθε συστατικού της βαθμολογίας aMed και του κινδύνου εμφάνισης PA, βρέθηκε μόνο μία μέτρια συσχέτιση της υψηλότερης κατανάλωσης οσπρίων (p για τάση 0,04) (Hu et al, 2015).

Μία κλινική δοκιμή, η μελέτη ADIRA, που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία από τους Vadell et al σε ενήλικες ασθενείς με PA είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης μίας αντιφλεγμονώδους διαίτας στην δραστηριότητα της νόσου.

Η επιλογή των ασθενών έγινε βάση της βαθμολογίας δραστηριότητας της νόσου σε 28 αρθρώσεις (DAS28-ESR) $>2,6$ και με κριτήριο να μην έχουν αλλάξει την φαρμακευτική τους θεραπεία τους προηγούμενους 2 μήνες, ενώ αποκλείστηκαν όσοι ήταν αλλεργικοί ή είχαν δυσανεξία στα τρόφιμα που περιλαμβάνονταν στη μελέτη, όσοι έπασχαν από σοβαρές παθήσεις, εγκυμοσύνη και γαλουχία. Οι εθελοντές κατανεμήθηκαν τυχαία στις ομάδες διαίτας παρέμβασης και διαίτας ελέγχου που είχαν διάρκεια περίπου 10 εβδομάδες, με περίοδο έκπλυσης από 2-5 μήνες και στη συνέχεια έγινε αλλαγή στη διαίτα.

Η διαίτα παρέμβασης, που ονομάστηκε διαίτα με ίνες και αντιστοιχούσε στο 50% των ενεργειακών αναγκών, αφορούσε τρόφιμα με αντιφλεγμονώδη δράση όπως ψάρια, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, λαχανικά, φρούτα, μπαχαρικά και χυμούς με προβιοτικά τα οποία παραδίδονταν κάθε εβδομάδα στα σπίτια τους. Επιπλέον έλαβαν οδηγίες για να περιορίσουν την κατανάλωση κρέατος, για κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά και για χρησιμοποίηση λαδιού ή μαργαρίνης. Η διαίτα ελέγχου, που ονομάστηκε πρωτεϊνική διαίτα αφορούσε τρόφιμα όπως κρέας ή κοτόπουλο, επεξεργασμένα δημητριακά και διάφορα σνακ με οδηγίες για κατανάλωση κρέατος >5 φορές/εβδομάδα, θαλασσινών <1 φορά/εβδομάδα και λαχανικών-φρούτων <5 μερίδες/ημέρα, γαλακτοκομικών προϊόντων με υψηλά λιπαρά και χρησιμοποίηση βούτυρου.

Μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων αξιολογήθηκε και βαθμολογήθηκε η συμμόρφωση με τις δίαιτες που αφορούσε τη συχνότητα των τροφίμων που κατανάλωναν. Στο τέλος κάθε περιόδου οι συμμετάχοντες συμπλήρωσαν ένα αρχείο φαγητού με ζύγισμα όλων των τροφών που κατανάλωσαν σύμφωνα με οδηγίες από διατροφολόγο, ο οποίος και ανέλυσε τα αρχεία. Επίσης συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) που αφορούσε 53 τρόφιμα που καταναλώθηκαν τον τελευταίο χρόνο καθώς και ένα ερωτηματολόγιο για τον τρόπο ζωής (μορφωτικό επίπεδο, επάγγελμα, καταγωγή, κάπνισμα τσιγάρων).

Η δραστηριότητα της νόσου αξιολογήθηκε μέσω του γραμμικού μικτού μοντέλου ANCOVA με τη σύνθετη βαθμολογία DAS28-ESR και DAS28-CRP με

αιματολογικούς ελέγχους πριν την έναρξη και πριν και μετά το τέλος κάθε περιόδου διαίτας, καθώς και η εκτίμηση του ασθενούς για τη γενική του υγεία μέσω της οπτικής αναλογικής κλίμακας VAS-GH. Επιπλέον μετρήθηκαν το ύψος, το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ των εθελοντών.

Και τις δύο περιόδους διαίτας ολοκλήρωσαν τελικά 44 ασθενείς με συνολικά ολοκληρωμένες 45 περιόδους διαίτας παρέμβασης και 46 περιόδους διαίτας ελέγχου με το 91% των συμμετεχόντων να παρουσιάζει συμμόρφωση. Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν στα αρχεία τροφίμων μεταξύ της περιόδου παρέμβασης και ελέγχου όσον αφορά την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών. Η πρόσληψη των φυτικών ινών ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την περίοδο παρέμβασης ($P < 0,001$), ενώ δεν υπήρξαν διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη και το σωματικό βάρος κατά την διάρκεια των χωριστών περιόδων διαίτας (μέσος όρος: 0,4kg, IQR: -1,4, 0,6 kg κατά την περίοδο παρέμβασης, $P = 0,082$ και διάμεσος: 0,3 kg, IQR: 0,7, 1,6 kg κατά την περίοδο ελέγχου, $P = 0,379$). Το σωματικό βάρος δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές μεταξύ των περιόδων διαίτας (-0,4 kg σε σύγκριση με 0,3 kg, $P = 0,122$).

Στο DAS 28-ESR δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των περιόδων παρέμβασης και ελέγχου (μέσος όρος: -0,289; 95% CI: -0,652, 0,075; $P = 0,116$), όμως ήταν σημαντικά χαμηλότερο μετά την περίοδο παρέμβασης από ότι ήταν πριν ($P = 0,012$), ενώ μετά την περίοδο ελέγχου δεν βρέθηκαν διαφορές ($P = 0,694$). Κατά την ανάλυση των συμμετεχόντων χωρίς αλλαγές στη φαρμακευτική τους αγωγή παρατηρήθηκαν ευνοϊκές διαφορές ως προς τη διαίτα παρέμβασης στο DAS 28-ESR, VAS-GH και DAS 28-CRP (μέση διαφορά: 0,442, 95% CI: -0,917, 0,033, $p = 0,067$, μέση διαφορά: $P = 0,700$, 95% CI: -1,462, $P = 0,070$; και μέση διαφορά: 0,407; 95% CI: -0,851, 0,038; $P = 0,071$ αντίστοιχα).

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο που μπορεί να παρέχει μία αντιφλεγμονώδη διαίτα στη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με PA (Vadell et al, 2020).

Πίνακας 6.2 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στη ΡΑ

Συγγραφέας	Χώρα/ Έτος	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Παρέμβαση	Κύρια ευρήματα	Αποτελέσματα
Sundstrom	Σουηδία 2015	Προοπτική μελέτη	N=2.272	ΜΔ- Αλκοόλ	386 άτομα ανέπτυξαν τη νόσο	Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση επίδρασης της διατροφής και της κατανάλωσης αλκο- όλ στην εμφάνιση της ΡΑ
Hu	ΗΠΑ 2015	Προοπτική μελέτη	N=83.245 NHS I N=91.933 NHS II	ΜΔ		Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της τήρησης ΜΔ και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ
Matsumoto	Ιαπωνία 2018	Προοπτική μελέτη	N=413	ΜΔ	↓DAS28 ↓ ESR	Η κατανάλωση MUFA, συστατικό της ΜΔ, μπορεί να περιορίσει την εμφάνιση της ΡΑ
Vadell	Σουηδία 2020	Κλινική δοκιμή	N=50	Αντιφλε- γμονώδη δίαιτα	↓DAS28- ESR μετά την περίοδο παρέμβασης ↓DAS28- CRP	Η αντιφλεγμονώδης δίαιτα συσχετίστηκε θετικά στη μείωση δραστηριότητας της ΡΑ

ΜΔ: μεσογειακή δίαιτα ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα MUFA: μονοακόρεστα λιπαρά οξέα DAS28: βαθμολογία δραστηριότητας της ΡΑ σε 28 αρθρώσεις ESR: ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττά CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

6.3 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Οι Veronese et al πραγματοποίησαν μία μελέτη στις ΗΠΑ με τη συμμετοχή 4470 ατόμων, οι οποίοι προσλήφθηκαν ως μέρος της πολυκεντρικής και διαχρονικής μελέτης OAI-Osteoarthritis Initiative και επιλέχθηκαν με βάση την ύπαρξη ΟΑ γόνατος. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναδείξει αν η υψηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή (aMED) συσχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής, μείωση των συμπτωμάτων της νόσου και της κατάθλιψης.

Το διατροφικό πρότυπο αναλύθηκε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων Block Brief 2000, το οποίο περιέχει μία λίστα με 70 στοιχεία και αξιολόγησε τη συνήθη κατανάλωση τροφίμων και ποτών κατά το προηγούμενο έτος. Επιπλέον υπήρχαν ερωτήματα διατροφικής συμπεριφοράς για τις μεθόδους παρασκευής φαγητού και την πρόσληψη λίπους, φυτικών ινών, βιταμινών και μετάλλων. Για την αξιολόγηση του aMED χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής τροποποιημένη στις διατροφικές συνήθειες των Βορειοαμερικανών. Κάθε τρόφιμο βαθμολογήθηκε ξεχωριστά, και οι συνολικές υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν υψηλότερο aMED. Τα τρόφιμα που συμπεριλήφθηκαν προς αξιολόγηση ήταν δημητριακά, λαχανικά, φρούτα, όσπρια, ψάρια, πατάτες, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, ελαιόλαδο και αλκοολούχα ποτά.

Στα αποτελέσματα της μελέτης διερευνήθηκε η ποιότητα ζωής, ως πρωταρχικό αποτέλεσμα, μέσω της έρευνας Αποτελεσμάτων Υγείας 12 σημείων σύντομης μορφής SF-12), που περιλαμβάνει 12 ερωτήσεις που αφορούν την φυσική σύνθετη κλίμακα (PCS) και την ψυχική σύνθετη κλίμακα (MCS) και τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν καλύτερη κατάσταση υγείας και ποιότητας ζωής. Στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, αξιολογήθηκε ο πόνος, η δυσκαμψία και η σωματική λειτουργία ή αναπηρία που προκαλείται από ΟΑ με βάση τον Δείκτη Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και Mc Master (WOMAC) με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντικατροπτίζουν μεγαλύτερους περιορισμούς δραστηριότητας. Τα συμπτώματα κατάθλιψης ερευνήθηκαν από το όργανο 20 στοιχείων του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών για την Κλίμακα Κατάθλιψης (CES-D), με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα. Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε επίσης, με τη χρήση κλίμακας φυσικής δράσης για ηλικιωμένους που περιλαμβάνει 12 διαφορετικές δραστηριότητες, ενώ οι μεταβλητές όπως: φυλή, κάπνισμα, εκπαίδευση, ετήσιο εισόδημα καθώς και η ύπαρξη συννοσηροτήτων με τη βαθμολογία συννοσηρότητας Charlson (καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, ΧΑΠ, ΣΔ, καρκίνο, επιπολασμό καταγμάτων) συνυπολογίστηκαν στην μελέτη.

Οι συμμετέχοντες με χαμηλότερη προσκόλληση στα λαχανικά είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν χαμηλό SF-12 (OR: 1,52 ; 95% CL: 1,10, 2,13; P=0,01) και κατάθλιψη (OR:1,72 95% CL:1,14, 2,63, P=0,01). Τα άτομα με χαμηλότερη κατανάλωση ψαριών είχαν υψηλότερες πιθανότητες να αναφέρουν πόνο (δε) γόνατος (OR:1,2 ; 95% CL:1,00 1,61 P=0,048). Οι συμμετέχοντες με υψηλότερη κατανάλωση πουλερικών είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν κατάθλιψη (OR: 1,34, 95% CL: 1,07, 1,67 P=0,01).

Οι συμμετέχοντες με υψηλότερο aMED έχουν καλύτερο προφίλ υγείας και χαμηλότερο επιπολασμό καταγμάτων. Το υψηλότερο aMED σχετίζεται με μείωση της φλεγμονής λόγω του πιθανού μηχανισμού της επίδρασης της ΜΔ στους δείκτες οξειδωτικού στρες. Όσον αφορά τη συσχέτιση aMED και ποιότητα ζωής τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση καρδιαγγειακών και μεταβολικών παθήσεων, μείωση φλεγμονής, χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ, λιγότερο πόνο, αναπηρία και συμπτώματα κατάθλιψης λόγω των συστατικών της ΜΔ, τα οποία διαθέτουν αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση, με προσαρμογή στο σύνολο του διαιτητικού προφίλ και όχι σε μεμονωμένα συστατικά. Υψηλότερη aMED συσχετίστηκε με υψηλότερη τιμή φυσικής σύνθετης κλίμακας SF-12 (β :0,10; 95% CL:0,05, 0,15; $P<0,0001$), χαμηλότερες βαθμολογίες WOMAC και χαμηλότερες βαθμολογίες CES-D (β :-0,05; 95% CL:-0,09, -0,01 ; $P=0,01$) (Veronese et al., 2016).

Η μελέτη των Dyer et al πραγματοποιήθηκε με στόχο να ερευνηθεί η επίδραση της δίαιτας μεσογειακού τύπου σε ασθενείς με Οστεοαρθρίτιδα (OA).

Συμμετείχαν 124 άτομα στην περιοχή του Ην.Βασιλείου οι οποίοι είχαν διαγνωστεί κλινικά με OA και εντάχθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: την ομάδα διαιτητικής παρέμβασης (DIET) (n=50) και την ομάδα ελέγχου (CON) (n=49). Από αυτούς οι 61 (DIET=33, CON=28) παρακολούθησαν μία ερευνητική κλινική στην αρχή και στο τέλος της μελέτης και εξετάστηκαν για να διαπιστωθεί το εύρος της κίνησης στις αρθρώσεις του γόνατος και του ισχίου και η κινητικότητα του δείκτη. Σε 54 (DIET=29, CON=25) ελήφθη αιματολογικός έλεγχος για να αξιολογηθούν οι δείκτες φλεγμονής και σε 39 (DIET=22, CON=17) μετρήθηκε η μάζα σώματος. Την μελέτη τελικά ολοκλήρωσαν 99 άτομα και το 83% ήταν γυναίκες.

Οι συμμετέχοντες στην ομάδα DIET, ακολούθησαν την μεσογειακή διατροφή για 16 εβδομάδες και έλαβαν διατροφικές συμβουλές σύμφωνα με τη μεσογειακή δίαιτα, ενώ ταυτόχρονα τους δόθηκαν οδηγίες και καθοδήγηση, μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας από διαιτολόγο, ο οποίος ήταν απασχολούμενος στη Δράση για την Αρθρίτιδα. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα CON δεν ακολούθησαν καμία παρέμβαση, ακολούθησαν την κανονική τους δίαιτα και δεν ενημερώθηκαν για την Δράση για την Αρθρίτιδα.

Και οι δύο ομάδες συμπλήρωσαν ένα ημερολόγιο τροφίμων 7 ημερών το οποίο αφορούσε τη συχνότητα της τροφής καθώς και ένα ερωτηματολόγιο κλίμακα μέτρησης επιπτώσεων αρθρίτιδας (AIMS 2) στην αρχή, στο μέσο και στο τέλος της μελέτης. Ο αιματολογικός έλεγχος αξιολόγησε βιοδείκτες, την πρωτεΐνη ολιγομερούς μήτρας του χόνδρου του ορού (sCOMP) ως κύριο βιοδείκτη (ο οποίος είναι δείκτης αποικοδόμησης του χόνδρου που υποδεικνύει τη σοβαρότητα της αρθρίτιδας και έχει αναγνωριστεί ως χρήσιμος δείκτης OA πρώιμου σταδίου) και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες ως δευτερογενείς, λόγω συσχετίσεων με την OA.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στις μετρήσεις επιπτώσεων αρθρίτιδας (AIMS 2), ούτε και στους περισσότερους βιοδείκτες μεταξύ των ομάδων. Στην ομάδα DIET παρατηρήθηκαν μειώσεις στην προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-1a, η οποία ευθύνεται για την παθογένεση της OA (-47%, $p=0,010$), στο βιοδείκτη sCOMP κατά 1U/L (-8%, $p=0,014$), ενώ παρατηρήθηκε σημαντική

βελτίωση στην κάμψη του γόνατος και την περιστροφή του ισχίου ($p < 0,05$). Μέσω των διατροφικών αλλαγών επιτεύχθηκε απώλεια βάρους και παρόλο που η μείωση της μάζας σώματος ήταν μικρή (2,2%), θεωρήθηκε σημαντική γιατί μπορεί να επιφέρει βελτιώσεις στον πόνο και στην λειτουργικότητα της άρθρωσης, και κατά συνέπεια η τήρηση μιας δίαιτας μεσογειακού τύπου μπορεί να έχει πρακτικό και κλινικό όφελος για ασθενείς που πάσχουν από ΟΑ.

Συμπερασματικά η διατροφική παρέμβαση ήταν επιτυχής στην αλλαγή των διατροφικών συμπεριφορών, γεγονός που συσχετίστηκε με την απώλεια βάρους. Επιπλέον η μέση μείωση του sCOMP στην ομάδα DIET αντιπροσωπεύει μία σημαντική αλλαγή σε σχέση με την ΟΑ, αλλά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτής της παρέμβασης απαιτούν περισσότερη μελέτη (Dyer et al., 2017).

Οι Veronese et al πραγματοποίησαν μία μελέτη στη Β.Αμερική με σκοπό να διερευνήσουν τη σχέση της ΜΔ με το χαμηλότερο επιπολασμό της ΟΑ στο γόνατο. Συμμετείχαν 4.358 ασθενείς με ΟΑ γόνατος από τέσσερις τοποθεσίες των ΗΠΑ και η συλλογή των δεδομένων έγινε από τη βάση δεδομένων για την ΟΑ- Osteoarthritis Initiative (OAI). Οι εθελοντές έλαβαν ένα διατροφικό πρότυπο ΜΔ το οποίο αναλύθηκε με το ερωτηματολόγιο Block Brief 2000 και αφορούσε τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων. Αξιολογήθηκαν 70 στοιχεία που αφορούσαν τα τρόφιμα και ποτά που καταναλώθηκαν το προηγούμενο έτος, ενώ η συχνότητα κατανάλωσης αναφέρθηκε σε 9 επίπεδα πρόσληψης. Επιπλέον δόθηκε ερωτηματολόγιο σχετικά με την πρόσληψη λίπους, φυτικών ινών, βιταμινών, μετάλλων καθώς και για τις μεθόδους παρασκευής του φαγητού.

Η βαθμολογία aMED χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την τήρηση της ΜΔ, με βάση ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συνήθως καταναλώνονται στη ΜΔ και καταγράφηκε στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Κάθε τρόφιμο βαθμολογήθηκε ξεχωριστά, με την υψηλότερη τιμή να υποδηλώνει μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ. Συμπεριλήφθηκαν τρόφιμα όπως: δημητριακά, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρια, κόκκινο κρέας, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, ελαιόλαδο και αλκοολούχα ποτά, ενώ οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τεταρτημόρια.

Η κύρια ανάλυση της έρευνας ήταν η παρουσία ΟΑ στο γόνατο που ορίστηκε κλινικά με την παρουσία πόνου και δυσκαμψίας και ακτινογραφικά με την παρουσία κνημομηριαίων οστεοφύτων. Ο Δείκτης ΟΑ των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster (WOMAC), χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την κλινική ΟΑ (πόνος-δυσκαμψία-αναπηρία) με τις απαντήσεις των ασθενών για κάθε κατηγορία μέσω της κλίμακας Likert. Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν ο ΔΜΣ, η φυλή, το κάπνισμα, η εκπαίδευση, το ετήσιο εισόδημα και η σωματική δραστηριότητα μέσω της κλίμακας φυσικής δραστηριότητας για ηλικιωμένους. Οι συννοσηρότητες εκτιμήθηκαν μέσω της βαθμολογίας συννοσηρότητας Charlson για τον επιπολασμό κοινών ασθενειών όπως καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνο και συγκεκριμένα κατάγματα. Οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τεταρτημόριο ήταν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, πιθανότερο γυναίκες, λευκές με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, μεγαλύτερο εισόδημα σε σύγκριση με τα άτομα των άλλων

τεταρτημορίων, χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ, λιγότερες ιατρικές παθήσεις εκτός από αναφερόμενο υψηλότερο επιπολασμό καρκίνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με την υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ είχαν σημαντικά μειωμένη πιθανότητα ΟΑ του γόνατος (OR=0,83, 95% CI: 0,69-0,99, p=0,04). Επιπλέον από τα συστατικά της ΜΔ μόνο η υψηλότερη πρόσληψη δημητριακών σχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη πιθανότητα ΟΑ γόνατος (OR=0,76, 95% CI: 0,60-0,98 ; P=0,03).

Η έρευνα υποδηλώνει ότι η ΜΔ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ στο γόνατο, που πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη δίαιτα μεσογειακού τύπου συνδέεται με μείωση της φλεγμονής, η οποία θεωρείται σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης ΟΑ. Επίσης τα αντιφλεγμονώδη συστατικά που περιέχονται στη δίαιτα μπορούν να την τροποποιήσουν, ενώ τα αντιοξειδωτικά συστατικά της μειώνουν τους δείκτες οξειδωτικού στρες, οι οποίοι αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την έναρξη της νόσου. Η υψηλότερη πρόσληψη δημητριακών λόγω των ίδιων δράσεων, αλλά και επιπλέον επειδή αποτελούν καλές πηγές βιταμινών μπορούν να συμβάλλουν στο χαμηλότερο επιπολασμό της ΟΑ στο γόνατο (Veronese et al., 2017)

Οι Cooper et al πραγματοποίησαν μία μελέτη που έλαβε χώρα στην Αυστραλία με στόχο να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα μιας αντιφλεγμονώδους διατροφικής παρέμβασης που παρέχεται μέσω τηλευγείας, καθώς και τις επιδράσεις της στα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα του γόνατος.

Η μελέτη είχε διάρκεια 9 εβδομάδες και συμμετείχαν 28 εθελοντές ηλικίας 40-85 ετών με συμπτωματική ΟΑ γόνατος. Το 82% ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας 66 ετών, υπέρβαρες, καυκάσιοι, με προϋπάρχοντες συννοσηρότητες (85%) και επίμονο πόνο στο γόνατο για >1 χρόνο (67%).

Σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκε μία παρέμβαση αντιφλεγμονώδους δίαιτας από διαιτολόγους ή από ερευνητές, η οποία στηρίχθηκε στα πρότυπα της ΜΔ και αποτελούσε μία δίαιτα πλούσια σε θρεπτικά συστατικά ολικής αλέσεως καλών λιπαρών και χαμηλή έως ελάχιστη περιεκτικότητα σε επεξεργασμένες τροφές. Η παρέμβαση χορηγήθηκε μέσω τηλευγείας, στις 3 και 6 εβδομάδες, παρέχοντας διατροφικές συμβουλές, εκπαίδευση και απαντήσεις σε απορίες των εθελοντών.

Τα τρόφιμα που προτάθηκαν ήταν άπαχα κρέατα, αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα σε μέτριες ποσότητες, ψάρια, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί και σπόροι σε υψηλότερες ποσότητες και επεξεργασμένα τρόφιμα όπως ζυμαρικά, ψωμί και ρύζι σε περιορισμένες ποσότητες. Τα καλά λιπαρά περιλάμβαναν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα με ω-3 όπως ψάρια, σπόροι, ελαιόλαδο.

Όλες οι διατροφικές συμβουλές δόθηκαν στους συμμετέχοντες μέσω τηλευγείας, με οδηγία να μην λάβουν μέρος σε καμία άλλη παρέμβαση ΟΑ στο γόνατο κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, εκτός από τις σταθερές δόσεις φαρμάκων. Ενθαρρύνθηκαν να καταναλώνουν μία δίαιτα με φυσιολογικές θερμίδες και να τρώνε μέχρι να χορτάσουν. Επιπλέον συμπλήρωναν ημερολόγια φαγητού 3 ημερών τα οποία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Food Works 10.

Η σκοπιμότητα της μελέτης αξιολογήθηκε και περιλάμβανε τις παραμέτρους: ποσοστά επιλεξιμότητας, πρόσληψης και διατήρησης, τήρηση της διατροφής,

συμπλήρωση ημερολογίων διατροφής 3 ημερών, συμμετοχή στις διαβουλεύσεις τηλευγείας, καθώς και εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η διατροφική συμμόρφωση αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας Likert 5 βαθμών που ρωτούσε πόσο συχνά ακολουθήθηκε η διατροφική παρέμβαση καθώς και με τη συμπλήρωση του ημερολογίου διατροφής 3 ημερών. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες ορίστηκαν όσες περιορίζαν τις καθημερινές δραστηριότητες, την εργασία, την ψυχαγωγία ή απαιτούσαν ιατρική φροντίδα. Πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις και αναλύθηκαν οι απαντήσεις για την αποδοχή, την προσβασιμότητα, τη συμμόρφωση και την ικανοποίηση από τη θεραπεία.

Η δευτερεύουσα έκβαση της μελέτης αφορούσε τα αποτελέσματα στο γόνατο. Τα συμπτώματα του γόνατος αξιολογήθηκαν με τη Βαθμολογία Έκβασης του τραυματισμού στο γόνατο και της ΟΑ (KOOS) που είναι ένα μέτρο έκβασης 42 στοιχείων και αποτελείται από 5 υπο-κλίμακες: πόνος, συμπτώματα, δραστηριότητες καθημερινής ζωής (APL), λειτουργία στον αθλητισμό-αναψυχή (Sport-Rec) και ποιότητα ζωής (QoL), το οποίο θεωρείται αξιόπιστο μέτρο για την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ΟΑ γόνατος. Οι συμμετέχοντες βαθμολογούν κάθε σημείο. Επίσης αξιολογήθηκε ο αυτοαναφερόμενος πόνος στο γόνατο κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες μέσω μίας οπτικής αναλογικής κλίμακας 100mm (VAS).

Το αποτέλεσμα που αφορά στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, αξιολογήθηκε με το EuroQol-SD (EQ0SD), που περιλαμβάνει 5 τομείς υγείας: την κινητικότητα, την αυτοφροντίδα, τις συνήθειες δράσεις, τον πόνο και το άγχος-κατάθλιψη, καθώς και ένα VAS για τη συνολική κατάσταση υγείας βασιζόμενο στις απαντήσεις των συμμετεχόντων.

Όσον αφορά στο αποτέλεσμα για την αναλγητική φαρμακευτική αγωγή, η αλλαγή στη χρήση αναλγητικών φαρμάκων αξιολογήθηκε με την κλίμακα Likert 7 βαθμών, ενώ για τη μάζα σώματος υπολογίστηκε ο ΔΜΣ από το βάρος και το ύψος που αναφέρθηκε από τους συμμετέχοντες.

Στα αποτελέσματα της μελέτης, αναφέρθηκαν δύο ανεπιθύμητες ενέργειες :δυσκοιλιότητα που υποχώρησε μετά από διατροφικές συμβουλές και τραυματισμός γόνατος μετά από πτώση που δεν σχετίζεται με τη δίαιτα. Από τους συμμετέχοντες το 27% ανέφεραν καθημερινή συμμόρφωση, το 68% συμμόρφωση τις περισσότερες φορές και το 4,5% συμμετοχή μερικές φορές. Ικανοποίηση με την διατροφική παρέμβαση, βάση των απαντήσεων των συνεντεύξεων, το 86% απάντησαν ότι είναι πιθανό να συνεχίσουν τη δίαιτα και το 14% να συνεχίσουν με τροποποιήσεις.

Για την διαιτητική πρόσληψη παρατηρήθηκαν μειώσεις στους συνολικούς υδατάνθρακες. Η πρόσληψη λίπους αυξήθηκε, τα κορεσμένα λιπαρά ως ποσοστό της συνολικής πρόσληψης λίπους μειώθηκαν, ενώ αυξήθηκε η πρόσληψη MUFA και PUFA.

Αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή: η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία βελτιώθηκε, παρατηρήθηκε απώλεια σωματικής μάζας και μείωση του ΔΜΣ. Το 32% των συμμετεχόντων ανέφεραν πολύ λιγότερη λήψη αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής, το 14% λιγότερο, το 46% ίδια ποσότητα και το 9% περισσότερο.

Συμπερασματικά το 86% των συμμετεχόντων έμεινε ικανοποιημένο με την παρέμβαση. Παρατηρήθηκαν αξιόλογα αποτελέσματα θεραπείας σε συμπτώματα που σχετίζονται με το γόνατο, τη λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Η παροχή διατροφικής παρέμβασης μέσω τηλευγείας υποστηρίχθηκε στα ραντεβού τηλευγείας (99%) και εξ'αποστάσεως με συμπλήρωση ημερολογίων διατροφής 3 ημερών από τους ασθενείς (98%). Η πρόσληψη υδατανθράκων και επεξεργασμένων δημητριακών μειώθηκε σημαντικά, ενώ τα διαιτητικά λίπη με τη μορφή MUFA και PUFA αυξήθηκαν. Η μέση πρόσληψη πρωτεΐνης μειώθηκε, και παρατηρήθηκε μείωση βάρους 3 kgr. Η αναφορά των ασθενών για το σύνολο των διαθέσιμων τροφών και τον επαρκή κορεσμό βοήθησε στην τήρηση της δίαιτας (Cooper et al., 2022).

Οι Sadeghi και συνεργάτες πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή το 2020, με στόχο τη σύγκριση των επιδράσεων της ΜΔ και δίαιτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά σε ασθενείς με ΟΑ σε παραμέτρους που αφορούν τον πόνο, τη σωματική λειτουργία και τη δυσκαμψία. Στη δοκιμή συμμετείχαν 129 ασθενείς με ΟΑ γόνατος ηλικίας 40-75 ετών οι οποίοι με τυχαία κατανομή τοποθετήθηκαν σε τρεις διατροφικές ομάδες. Η πρώτη ομάδα ακολούθησε ΜΔ (n=43) η δεύτερη δίαιτα με χαμηλά λιπαρά (n=43) και η τρίτη- που αποτελούσε την ομάδα ελέγχου- την κανονική της δίαιτα (n=43) για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.

Η ομάδα ΜΔ έλαβε δίαιτα με τη συνολική πρόσληψη θερμίδων να αποτελείται από 35% λίπη, 50% υδατάνθρακες και 15% πρωτεΐνη και με συστάσεις για κατανάλωση ελαιόλαδου, οσπρίων, ξηρών καρπών, γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά και μικρή κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Η ομάδα με δίαιτα χαμηλών λιπαρών έλαβε τη συνολική πρόσληψη θερμίδων με 20% σε λίπη, 65% σε υδατάνθρακες και 15% σε πρωτεΐνες και δεν τους δόθηκε καμία συμβουλή, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν άλλαξε το διατροφικό της πρότυπο. Η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν 12 εβδομάδες και οι συμμετέχοντες ενθαρρύνθηκαν να μην αλλάξουν την δραστηριότητά τους και είχαν άσκηση ήπιας μορφής (περπάτημα). Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας (IPAQ). Επιπλέον διατροφολόγος υπενθύμιζε διατροφικές συμβουλές για να βοηθήσει την τήρηση της δίαιτας. Κάθε μήνα συμπληρώνονταν ημερολόγια 3 ημερών από τους ασθενείς για έλεγχο συμμόρφωσης. Για την αξιολόγηση του πόνου, της δυσκαμψίας και της σωματικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο WOMAC (βαθμολογία του Δείκτη Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και MacMaster) και η βαθμολογία του πόνου στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) καταγράφηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο του ερωτηματολογίου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν σημαντική διαφορά πριν την παρέμβαση μεταξύ των ομάδων, ως προς την ηλικία (p=0,36), το φύλο (p=0,4), τον πόνο (p=0,22), την σωματική λειτουργία (p=0,49), τη δυσκαμψία (p=0,84), και το ανάλογο οπτικής κλίμακας (p=0,4). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο βάρος και την περιφέρεια μέσης στις ομάδες ΜΔ (p<0,001) και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (p<0,001) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο πόνος στην ομάδα ΜΔ μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλών λιπαρών (p<0,04) και την κανονική δίαιτα (p<0,002), η σωματική λειτουργία βελτιώθηκε σημαντικά στη ΜΔ σε σχέση με

την κανονική διαίτα ($p < 0,01$), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στην ακαμψία. Η σοβαρότητα του πόνου (VAS) μειώθηκε σημαντικά στη ΜΔ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,004$).

Συμπερασματικά τα διατροφικά συστατικά της ΜΔ φαίνεται ότι μετά από παρέμβαση 12 εβδομάδων επιφέρουν απώλεια βάρους, η οποία συνίσταται ως θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος, καθώς και μείωση του πόνου βελτιώνοντας την κλινική συμπτωματολογία αυτών των ασθενών (Sadeghi et al., 2022).

Πίνακας 6.3 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην Οστεοαρθρίτιδα

Συγγραφέας	Χώρα/ Έτος	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Παρέμβαση	Κύρια ευρήματα	Αποτελέσματα
Veronese	ΗΠΑ 2016	Συγχρονική μελέτη	N=4.470	ΜΔ	↑ aMed ↓ ↑ SF-12 ↓ WOMAC ↓ CES-D	Υψηλή τήρηση ΜΔ συσχετίστηκε με μείωση πόνου, ανα- πηρίας και κατάθλιψης
Dyer	ΗΒ 2017	Κλινική δοκιμή	N=124	ΜΔ	↓ IL-1α ↓ sCOMP ↓ απώλειας βάρους	Θετική επίδραση της ΜΔ στην απώ- λεια βάρους, στη μείωση του sCOMP, στην κάμψη του γόνατος και στην περιστροφή του ισχίου στην ομάδα DIET
Veronese	ΗΠΑ 2017	Συγχρονική μελέτη	N=4.358	ΜΔ		Υψηλή τήρηση ΜΔ συσχετίστη- κε με χαμηλό επιπολασμό ΟΑ γόνατος
Cooper	Αυστραλία 2022	Κλινική δοκιμή	N=28	Αντιφλεγμο- νώδες δίαιτα (συστατικά της ΜΔ)	↓ λήψης φ.α ↓ ΔΜΣ	Θετικά αποτελέ- σματα της παρέ- μβασης σε συμπτώματα που σχετίζονται με το γόνατο, την λειτου- ργία και την ποιότητα ζωής
Sadeghi	Ιράν 2022	Κλινική δοκιμή	N=129	ΜΔ Δίαιτα χαμη- λών λιπαρών Συνήθης δίαιτα	↓ ΣΒ+περιφέρεια μέσης ↓ πόνου ↑ σωματικής λειτουργίας	Η παρέμβαση της ΜΔ επιφέρει απώλεια βάρους και μείωση του πόνου

ΜΔ: μεσογειακή δίαιτα ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος ΟΑ: οστεοαρθρίτιδα aMed:βαθμολογία τήρησης
ΜΔ SF-12:αποτελέσματα υγείας 12 σημείων WOMAC:δείκτης ΟΑ CES-D: κλίμακα κατάθλιψης IL-
1α:προφλεγμονώδη κυτοκίνη sCOMP:βιοδείκτης ΟΑ (πρωτεΐνη ολιγομερούς μήτρας του χόνδρου)

6.4 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Το 2017-2018 πραγματοποιήθηκε μία προοπτική παρατηρητική μονοκεντρική μελέτη στην Ιταλία από τους Quattrini et al, με σκοπό να διερευνηθεί το επίπεδο συμμόρφωσης στη ΜΔ και στη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου σε περιεμμηνόπαυσιακές και μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, προκειμένου να αξιολογηθεί ο ρόλος της ΜΔ στη διατήρηση της υγείας των οστών.

200 γυναίκες ηλικίας 30-80 ετών περι-και μετεμμηνόπαυσιακές προσλήφθηκαν κατά στη Μονάδα Μεταβολισμού Οστών και Ορυκτών, την οποία επισκέφτηκαν δύο φορές και αξιολογήθηκαν από τον ειδικό, με βάση τα αποτελέσματα της πρώτης επίσκεψης και τις ανάγκες κάθε ατόμου.

Κατά την πρώτη επίσκεψη, ένας διαιτολόγος παρουσίασε τη μελέτη, και καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα, κλινική αξιολόγηση, συνήθειες του τρόπου ζωής.

Η διατροφική διερεύνηση πραγματοποιήθηκε μέσω 2 ειδικών ερωτηματολογίων. Αρχικά χορηγήθηκε ένα ερωτηματολόγιο 14 θεμάτων για την αξιολόγηση του επιπέδου προσκόλλησης στη ΜΔ, εξετάζοντας την κατανάλωση τυπικών μεσογειακών τροφίμων όπως ελαιόλαδο, φρούτα, λαχανικά και όσπρια, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να δηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ.

Για την αξιολόγηση της πρόσληψης ασβεστίου, χορηγήθηκε ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο τροφίμων (FFQ), το οποίο αποτελούνταν από 15 είδη διατροφής: γάλα- γαλακτοκομικά προϊόντα, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά, κρέατα, ψάρια, αυγά, μεταλλικό νερό πλούσιο σε ασβέστιο, και ζητήθηκε από τα άτομα να αναφέρουν τη συχνότητα κατανάλωσης και το μέγεθος της μερίδας. Η πρόσληψη ασβεστίου αξιολογήθηκε από ένα συγκεκριμένο φύλλο εργασίας που ανέφερε την περιεκτικότητα σε ασβέστιο κάθε τροφίμου. Η συλλογή δεδομένων και η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από διαιτολόγο, ο οποίος στην συνέχεια παρείχε διατροφικές συμβουλές στους συμμετέχοντες, εστιάζοντας στην πρόσληψη ασβεστίου και στη βελτίωση της τήρησης της ΜΔ. Κατά τη διάρκεια της επακόλουθης επίσκεψης στη Μονάδα, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με ιατρική θεραπεία, αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, εξέταση οργάνων, συμπληρώματα και συνήθειες του τρόπου ζωής. Επαναλήφθηκε επίσης η διατροφική αξιολόγηση. Και στις δύο επισκέψεις καταγράφηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις και αξιολόγηση σύστασης σώματος. Εφαρμόστηκε ένα δείγμα t-test για την αξιολόγηση της βαθμολογίας προσκόλλησης ΜΔ στο T0 (πρώτη επίσκεψη) και T1 (επίσκεψη παρακολούθησης). Για να συγκριθούν οι συχνότητες απαντήσεων με το ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης με τη ΜΔ και το FFQ στο T0 και T1 διεξήχθη το τεστ McNemar. Για να εκτιμηθεί η αναλογία σε κάθε ομάδα των βαθμών προσκόλλησης της ΜΔ και της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου σε T0 και T1 χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση Chi-Square.

Από τις 200 γυναίκες που συμμετείχαν, οι 172 (86%) αξιολογήθηκαν επίσης στο T1. Στην αξιολόγηση T0 το 93,5% των γυναικών ήταν σε εμμηνόπαυση, το 17,5% είχε κατάγματα ευθραστότητας των οστών και το 73,5% συμπληρώθηκε με βιταμίνη D.

Το ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης στη ΜΔ έδειξε και στην T0 και στην T1 ότι η πλειονότητα των γυναικών είχε μεσαίο επίπεδο προσκόλλησης στη ΜΔ. Η μέση

βαθμολογία στα T0 και T1 ήταν αντίστοιχα 6,98 και 7,53. Το δείγμα t-test αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ T0 και T1 ($p < 0,001$), άρα η βαθμολογία ΜΔ αυξήθηκε. Η κατανάλωση λαχανικών-ξηρών καρπών αυξήθηκε σημαντικά $p=0,003$ και $p=0,037$ και η ημερήσια κατανάλωση κόκκινου κρέατος μειώθηκε $p=0,004$. Η κατανάλωση μεταλλικού νερού πλούσιο σε ασβέστιο αυξήθηκε σημαντικά $p < 0,001$, ενώ η πλειοψηφία των συμμετεχόντων είχε ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και στο T0 $p < 0,001$ και στο T1 $p < 0,001$.

Αποτελέσματα μελέτης: στο T0 ο πληθυσμός έδειξε μέσο επίπεδο προσκόλλησης 70,5%, ενώ στο T1 75%. Η βαθμολογία αυξήθηκε σημαντικά υποδηλώνοντας βελτίωση των διατροφικών συνηθειών. Ο διαιτητικός έλεγχος και η διατροφική παρέμβαση θεωρήθηκαν χρήσιμες παρεμβάσεις για τη διαχείριση χρόνιων παθήσεων (παχυσαρκία, διαβήτης) και για τη βελτίωση του τρόπου ζωής. Σε αυτό τον πληθυσμό επίσης αυξήθηκε η κατανάλωση λαχανικών/ξηρών καρπών και μειώθηκε η κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και στο T0 και στο T1 σε σχέση με τον ιταλικό πληθυσμό στην εμμηνόπαυση (1200 mg/day). Η κατανάλωση μεταλλικού νερού πλούσιου σε ασβέστιο αυξήθηκε σημαντικά $p < 0,002$ από T0 σε T1.

Συμπερασματικά διαπιστώθηκε ότι η υιοθέτηση ισορροπημένων διατροφικών επιλογών συμβάλλουν στην επαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Η υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου καταγράφεται σε υψηλότερα επίπεδα προσκόλλησης στη ΜΔ. Οι συμβουλές στο πλαίσιο ρουτίνας καλής κλινικής πρακτικής, δίνει υποσχόμενα αποτελέσματα για τη βελτίωση του τρόπου ζωής και την πρόληψη ΟΠ (Quattrini et al., 2021).

Μία άλλη μελέτη από τους Fernandez-Real et al πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διερευνήσει τα διαχρονικά αποτελέσματα μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μιας ΜΔ εμπλουτισμένης με ξηρούς καρπούς (MedDiet+nuts) ή μιας ΜΔ εμπλουτισμένης με παρθένο ελαιόλαδο (MedDiet+VOO) σε κυκλοφορούντες μορφές οστεοκαλσίνης (OC) και δείκτες σχηματισμού οστού, σε ηλικιωμένους άνδρες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο στόχος της μελέτης ήταν να ερευνηθεί τους δείκτες σχηματισμού οστού και απορρόφησης στην κυκλοφορία σε συνδυασμό με την πρόσληψη ελαιόλαδου. Για σύγκριση ερευνήθηκαν επίσης τα αποτελέσματα της κατανάλωσης ξηρών καρπών και τα αποτελέσματα μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Οι συμμετέχοντες ήταν 127 άνδρες ηλικίας 55-80 ετών, οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία από ένα από τα κέντρα μελέτης Prevenció con Dieta Mediterránea (PREDIMED) και παρακολούθησαν τουλάχιστον για 2 έτη. Η μελέτη PREDIMED είναι μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που στοχεύει στην αξιολόγηση της επίδρασης της ΜΔ στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα άτομα που επιλέχθηκαν ήταν ηλικιωμένα χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο, αλλά είχαν διάγνωση με διαβήτη τύπου 2 ή είχαν τουλάχιστον 3 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιακής νόσου.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες παρέμβασης. Η 1^η ομάδα έλαβε συμβουλές για το MedDiet+συμπληρώματα με παρθένο ελαιόλαδο

(MedDiet+VOO), η 2^η έλαβε συμβουλές για το medDiet+συμπληρώματα με ανάμεικτους ξηρούς καρπούς (MedDiet+nuts) και η 3^η ομάδα συμβουλές για μία δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά (ομάδα ελέγχου). Οι συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν τυχαία στις τρεις διαφορετικές δίαιτες και έλαβαν διατροφικές συμβουλές από διαιτολόγους, καθώς και οδηγίες για την αναβάθμιση της βαθμολογίας συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων, σύσταση για χρήση ελαιόλαδου για μαγείρεμα, αυξημένη κατανάλωση φρούτων/λαχανικών/οσπρίων/ψαριών, μείωση της συνολικής κατανάλωσης κρέατος προτείνοντας λευκό κρέας αντί κόκκινου/επεξεργασμένου, προετοιμασία σπιτικής σάλτσας, αποφυγή κατανάλωσης λιπαρών τροφών και γλυκών και τέλος μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Όσοι συμμετείχαν στην δίαιτα χαμηλών λιπαρών έλαβαν συστάσεις για μείωση όλων των τύπων λίπους και από ζωικές και από φυτικές πηγές. Στην ομάδα παρέμβασης MedDiet+VOO, τα άτομα συμβουλευτήκαν να χρησιμοποιήσουν εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, ενώ όσοι έπαιρναν άλλες πηγές φυτικού ελαίου επίσης συμβουλευτήκαν να αλλάξουν με χρήση παρθένου ελαιόλαδου κατανάλωσης τουλάχιστον 50 ml/ημέρα και με μικτούς ξηρούς καρπούς (καρύδια, αμύγδαλα, φουντούκια) σε ημερήσια δόση 30g.

Κατά την έναρξη της μελέτης, ένα χρόνο και δύο χρόνια διατροφικής παρέμβασης λήφθηκε ένα σύντομο ερωτηματολόγιο σχετικά με τις μεταβλητές του τρόπου ζωής, τις ιατρικές καταστάσεις και τη χρήση φαρμάκων. Οι συνήθειες διατροφικές προσλήψεις αξιολογούνταν μία φορά το χρόνο χρησιμοποιώντας ένα επικυρωμένο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο 137 σημείων συχνότητας τροφής. Οι προσλήψεις ενέργειας και θρεπτικών συστατικών υπολογίστηκαν από τους ισπανικούς πίνακες σύνθεσης τροφίμων, ενώ η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας ελεύθερου χρόνου της Μινεσότα.

Επιπλέον κατά την έναρξη και δύο χρόνια μετά, πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές μετρήσεις σε δείγματα αίματος νηστείας. Μετρήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων καθώς και η συγκέντρωση της LDL-χοληστερόλης, η ινσουλίνη νηστείας, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αλλαγμένη λειτουργία των β-κυττάρων, τα επίπεδα ολικής και μη καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης, οι συγκεντρώσεις ανθρώπινου διασυνδεδεμένου C-τελοπεπτιδίου κολλαγόνου τύπου 1 (CTX) και προκολλαγόνου 1N-τερματικού προπεπτιδίου (PINP). Στα αποτελέσματα της μελέτης τα βασικά χαρακτηριστικά (ηλικία, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης, λιπιδικό προφίλ, ινσουλίνη νηστείας, οστεοκαλσίνη) ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες παρέμβασης εκτός από την ομάδα MedDiet+nuts που η γλυκόζη ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Μετά από παρέμβαση 2 ετών, η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια νηστείας μειώθηκαν επίσης σημαντικά στην ίδια ομάδα. Η συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας και οι τιμές HOMA έτειναν να μειώνονται στην ομάδα ελέγχου και στους συμμετέχοντες στην ομάδα MedDiet +nuts, ενώ σημαντική αύξηση στα β-κύτταρα HOMA παρατηρήθηκε στην ομάδα MedDiet +VOO (p=0,01). Η υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη έτεινε να αυξάνεται στην ομάδα MedDiet +nuts (p=0,06) αλλά αυτές οι αλλαγές έγιναν μη σημαντικές όταν τα άτομα λάμβαναν αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα. Η ολική οστεοκαλσίνη αυξήθηκε στην ομάδα MedDiet +VOO (p=0,007) αλλά όχι στην ομάδα

MedDiet + nuts ή στις ομάδες ελέγχου. Η βασική ολική OC διέφερε ευρέως. Αν και ο δείκτης οστικής απορρόφησης CTX σχηματισμού οστού P1NP αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες μελέτης ($P=0,0001$), ο δείκτης σχηματισμού οστού P1NP αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα MedDiet +VOO ($P=0,01$). Παράλληλα μη σημαντικές αλλαγές βρέθηκαν στο ασβέστιο του ορού σε αυτή την ομάδα, ενώ μειώθηκε σημαντικά στις άλλες 2 ομάδες. Η αύξηση της ολικής OC μετά το MedDiet +VOO ήταν ακόμα σημαντική όταν τα άτομα που έπαιρναν αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Η κατανάλωση ελιάς συσχετίστηκε θετικά με τις βασικές συγκεντρώσεις ολικής OC ($r=0,23$, $P=0,02$) και με την παρακολούθηση της OC ($r=0,2$, $P=0,04$) στη συνολική κοόρτη.

Στην ομάδα MedDiet+VOO, η ολική OC αυξήθηκε σημαντικά σε άτομα που δεν έλαβαν ποτέ στατίνες, σε άτομα με προσθήκη στατίνης κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ή άτομα που διατήρησαν την ίδια θεραπεία, είτε λάμβαναν στατίνες είτε όχι. Επίσης σε αυτά τα άτομα αυξήθηκαν τα επίπεδα P1NP στον ορό. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ολική OC ή στην P1NP ορού στην ομάδα MedDiet + nuts ή στην ομάδα ελέγχου σε άτομα που έπαιρναν ή όχι στατίνες. Οι αλλαγές στην OC ορού ήταν παρόμοιες σε άτομα που έπαιρναν ή όχι αντιυπερτασικά. Η παρούσα τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή είναι η πρώτη που αξιολόγησε τα αποτελέσματα της MedDiet στις ολικές συγκεντρώσεις OC στον άνθρωπο. Διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση μιας MedDiet εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο σχετίστηκε με σημαντική αύξηση των συνολικών συγκεντρώσεων OC που ήταν παράλληλη με αύξηση του HOMA-BCF. Αυτά τα ευρήματα ενισχύθηκαν από την ταυτόχρονη παρατήρηση αυξημένου P1NP ορού σε άτομα που έλαβαν ελαιόλαδο, ενώ τα επίπεδα CTX στην κυκλοφορία μειώθηκαν. Η συγκέντρωση του P1NP στον ορό είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου 1 και επηρεάζεται κυρίως από αλλαγές στο μεταβολισμό των οστών. Σύμφωνα με τον διατηρημένο μεταβολισμό των οστών δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο ασβέστιο του ορού σε άτομα που έλαβαν ελαιόλαδο.

Η υψηλότερη πρόσληψη ελιών συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις OC στον ορό και βρέθηκε μειωμένο κυκλοφορικό CTX με όλες τις παρεμβάσεις. Η συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό βρέθηκε να μειώνεται σε άτομα με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και στη MedDiet + nuts. Υπάρχει διαφορά ως προς την ικανότητα των ανθρώπων να απορροφούν το ασβέστιο που καταναλώνουν, πιθανόν επειδή τα άτομα με δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και σε MedDiet + nuts έχουν μειωμένη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό, όχι όμως σε άτομα που καταναλώνουν MedDiet +VOO..Η πρόσληψη στατινών δεν επηρέασε τα αποτελέσματα σχετικά με τα μεταβαλλόμενα επίπεδα OC ή P1NP σε άτομα της ομάδας MedDiet +VOO.

Συνοπτικά η κατανάλωση μιας MedDiet εμπλουτισμένης με παρθένο ελαιόλαδο για 2 χρόνια, συσχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις OC στον ορό που παραλληλίζουν την αύξηση της λειτουργίας των β-κυττάρων σε ηλικιωμένους άνδρες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο υποδηλώνοντας προστατευτική δράση στα οστά (Fernandez-Real et al., 2012).

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Jennings et al είχε σκοπό να ερευνήσει την επίδραση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου σε δείκτες φλεγμονής,

οστικής πυκνότητας (BMD) και βιοδείκτες αποικοδόμησης των οστών και κολλαγόνου σε ηλικιωμένους Ευρωπαίους.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 5 ευρωπαϊκά κέντρα. Τα άτομα στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωναν την διαίτα NU-AGE (New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe) για 1 έτος με διατροφικές συμβουλές και προμήθειες τροφίμων, ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν φυλλάδια σχετικά με την υγιεινή διατροφή στη χώρα τους.

Συμμετείχαν 1294 εθελοντές ηλικίας 65-79 ετών οι οποίοι προσλήφθηκαν μέσω τοπικών διαφημίσεων, δημοσιότητας στα μέσα ενημέρωσης και γενικών ιατρών στα 5 κέντρα πρόσληψης (Ιταλία, Ην.Βασίλειο, Πολωνία, Ολλανδία και Γαλλία), κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ή ελέγχου και είχαν ελευθερία επιλογών. Αποκλείστηκαν άτομα με χρόνια νόσο, χρήση κορτικοστεροειδών ή ινσουλίνης, πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών ή εμβολιασμών, πρόσφατη αλλαγή στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή, τροφική αλλεργία ή δυσανεξία που απαιτεί ειδική διαίτα, παρουσία αδυναμίας ή υποσιτισμό.

Η ομάδα παρέμβασης έλαβε τυποποιημένες διατροφικές συμβουλές βασιζόμενες σε συστάσεις για ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας στο τροποποιημένο My Pyramid για ηλικιωμένους και σε θρεπτικές απαιτήσεις από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και το Ινστιτούτο Ιατρικής. Οι διατροφικές συμβουλές χορηγήθηκαν 9 φορές κατά τη διάρκεια του έτους είτε προσωπικά είτε τηλεφωνικά από διατολόγο και υποστηρίχθηκαν μέσω ταχυδρομείου ή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Για ενίσχυση της συμμόρφωσης η ομάδα παρέμβασης έλαβε τρόφιμα όπως ζυμαρικά ολικής αλέσεως, ελαιόλαδο, μαργαρίνη υψηλής περιεκτικότητας σε MUFA-PUFA, τυρί με χαμηλά λιπαρά, χαμηλό αλάτι, κατεψυγμένες σούπες λαχανικών (μόνο στην Ιταλία) και συμπληρώματα βιταμίνης D3. Ο λόγος για τη χορήγηση βιταμίνης D3 ήταν η ελαχιστοποίηση των διαφορών μεταξύ των τοποθεσιών μελέτης στις οποίες η συνήθης διαίτα και η έκθεση στο ηλιακό φως μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση της βιτ.D3. Συμπληρώθηκαν ημερολόγια διατροφής και επεστράφηκαν αχρησιμοποίητα συμπληρώματα βιτ.D3.

Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου κλήθηκαν να συνεχίσουν τη συνήθη διαίτα τους για το έτος και έλαβαν μόνο ένα φυλλάδιο με εθνική διατροφική καθοδήγηση.

Η συμμόρφωση και για τις δύο ομάδες αξιολογήθηκε με ημερολόγιο τροφίμων 7 ημερών στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης και βαθμολογήθηκε η τήρηση της διαίτας. Συμπεριλήφθησαν 16 διατροφικά συστατικά, 12 για τα οποία οι υψηλότερες προσλήψεις ήταν ιδανικές (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά και τυρί, ψάρια, άπαχο κρέας, πουλερικά, ξηροί καρποί, αυγά, ελαιόλαδο, υγρά και συμπληρώματα βιτ.D3), 2 για τις οποίες η μέτρια πρόσληψη ήταν ιδανική (σιτηρά ολικής αλέσεως και αλκοόλ) και 2 για τις οποίες η χαμηλή πρόσληψη ήταν ιδανική (αλάτι και γλυκά). Κάθε υλικό βαθμολογήθηκε ξεχωριστά και οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν την καλύτερη τήρηση της διαίτας.

Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν πλήρης συλλογή ούρων 24ωρου στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης, οι συγκεντρώσεις της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), οι συγκεντρώσεις της 25-υδροξυβιταμίνης D, η ελεύθερη πυριδινόλη (IPYD)

και η ελεύθερη δεοξυπυριδινόλη (IDPD). Επιπλέον μετρήθηκε η οστική πυκνότητα με τη χρήση απορρόφησης ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA).

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των 2 ομάδων, οστεοπενία βρέθηκε στο 37% και οστεοπόρωση στο 8% των συμμετεχόντων.

Μετά τη διατροφική παρέμβαση 1 έτους δεν υπήρξε καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα σε οποιαδήποτε θέση των οστών ή στις συγκεντρώσεις των ούρων. Η μέση συγκέντρωση της 25-υδροξυβιταμίνης D του ορού αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης ($p < 0,001$) και παρέμεινε αμετάβλητη στην ομάδα ελέγχου. Η μέση συγκέντρωση της παραθυροειδούς ορμόνης αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$) και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην ομάδα παρέμβασης.

Για τους συμμετέχοντες με ΟΠ κατά την έναρξη ($n=54$) υπήρξε διαφορά 0,9% μεταξύ των ομάδων στην αλλαγή της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού. Η οστική πυκνότητα αυξήθηκε στην ομάδα παρέμβασης και μειώθηκε στην ομάδα ελέγχου, ενώ η παρέμβαση δεν είχε καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα που μετρήθηκε στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή σε ολόκληρο το σώμα.

Στη συμμόρφωση με τη δίαιτα δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην ομάδα ελέγχου αλλά αύξηση κατά 23,3 μονάδες στην ομάδα παρέμβασης. Όσον αφορά τις αλλαγές σε συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά που σχετίζονται με την υγεία των οστών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη ελαιόλαδου, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών και ασβεστίου στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Συμπερασματικά η κλινική δοκιμή έδειξε, ότι η κατανάλωση ενός μεσογειακού διατροφικού μοντέλου μαζί με συμπληρώματα βιτ. D για 1 έτος, δεν είχε καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένους χωρίς ΟΠ. Όμως διαπιστώθηκε μια σημαντικά ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής μαζί με βιτ. D3 στην οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού σε άτομα που είχαν ΟΠ κατά την έναρξη.

Οι φαινολικές ενώσεις που περιέχονται στο ελαιόλαδο, προτείνονται ως ένα από τα συστατικά της ΜΔ που είναι υπεύθυνα για την επίδραση στα οστά, βάση του μηχανισμού ρύθμισης της πολλαπλασιαστικής ικανότητας και της κυτταρικής ωρίμανσης των οστεοβλαστών μέσω αυξημένης δραστηριότητας αλκαλικής φωσφατάσης και εναπόθεσης ιόντων ασβεστίου στην εξωκυτταρική μήτρα. Η συγκεκριμένη παρέμβαση πρόσφερε παρθένο ελαιόλαδο στην ομάδα παρέμβασης με σκοπό την ενθάρρυνση των ατόμων για την κατανάλωσή του. Η αρχική πρόσληψη ελαιόλαδου ήταν υψηλότερη στην Ιταλία και χαμηλότερη στη Γαλλία. Μία μείωση στην πρόσληψη νατρίου επίσης μπορεί να είναι μία από τις συνέπειες της κατανάλωσης ΜΔ (με μειωμένη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος και αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών) έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία των οστών μέσω της μείωσης απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα (Jennings et al., 2018).

Πίνακας 6.4 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην Οστεοπόρωση

Συγγραφέας	Χώρα/ Έτος	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Παρέμβαση	Κύρια ευρήματα	Αποτελέσματα
Quattrini	Ιταλία 2021	Προοπτική μελέτη	N=200	ΜΔ+πρόσληψη ασβεστίου		Υψηλή τήρηση της ΜΔ συσχετί- στηκε με υψηλό- τερη πρόσληψη ασβεστίου Θετική επίδραση των διατροφικών συμβουλών στην πρόληψη ΟΠ
Fernandez- Real	Ισπανία 2012	Κλινική δοκιμή	N=127	Δίαιτα χαμηλών λιπαρών ΜΔ+nuts ΜΔ+VOO	↓ γλυκόζης στην ΜΔ+nuts ↓ ολικής χοληστερόλης ↓ HDL στην ΜΔ+VOO ↑ OC στην ΜΔ+VOO ↑ δείκτη σχη- ματισμού οστού στην ΜΔ+VOO	Κατανάλωση ΜΔ+VOO συσχε- τίστηκε με αύξη- ση λειτουργίας των β-κυττάρων και OC Προστατευτική επίδραση στα οστά
Jennings	Ιταλία HB Ολλανδία Πολωνία Γαλλία 2018	Κλινική δοκιμή	n=1294	ΜΔ Συνήθης δίαιτα	↑ συγκέντρωση της 25-υδρο- ξυβιταμίνης ↑ PTH ορμόνης ↑ Οστικής πυ- κνότητας μη- ριαίου οστού σε άτομα με ΟΠ	Η ΜΔ+συμπληρώ- ματα ασβεστίου έδειξαν θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού σε άτομα με ΟΠ

ΜΔ: μεσογειακή δίαιτα VOO: παρθένο ελαιόλαδο OC: ολική οστεοκαλσίνη PTH: παραθυρεοειδής ορμόνη

6.5 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Οι Yokose et al πραγματοποίησαν μία δευτερογενή μελέτη της Τυχαιοποιημένης Ελεγχόμενης Δοκιμής Διατροφικής Παρέμβασης (DIRECT), με σκοπό να διερευνήσουν αν οι δίαιτες απώλειας βάρους μπορούν να μειώσουν το ουρικό άλας του ορού μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και την επίδρασή τους στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Τα Direct είναι μία τυχαιοποιημένη δοκιμή απώλειας βάρους που διεξήχθη στο Ισραήλ το 2005-2007 σε χώρο εργασίας και συνέκρινε τα αποτελέσματα 3 διαιτών (χαμηλών λιπαρών περιορισμένων θερμίδων, μεσογειακή περιορισμένων θερμίδων και χαμηλών υδατανθράκων μη περιορισμένων θερμίδων) στην απώλεια βάρους σε διάστημα 24 μηνών.

Η μελέτη χρησιμοποίησε αποθηκευμένα δείγματα από 235 συμμετέχοντες με μέτρια παχυσαρκία, τυχαία ταξινομημένα σε δίαιτες με χαμηλά λιπαρά περιορισμένων θερμίδων (n=85), μεσογειακή δίαιτα περιορισμένης θερμιδικής αξίας (n=76) ή δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων μη περιορισμένων θερμίδων (n=74) και εξέτασε τις αλλαγές του ουρικού οξέος (SU) στους 6 και 24 μήνες συνολικά και μεταξύ εκείνων με (SU>416 μmol/L), μία σχετική υποομάδα σε κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα.

Οι συμμετέχοντες στη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά περιορισμένων θερμίδων, η οποία βασίστηκε σε οδηγίες από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία, συμβουλεύτηκαν να καταναλώνουν δημητριακά, λαχανικά, φρούτα και όσπρια με χαμηλά λιπαρά και να περιορίσουν την κατανάλωση λιπαρών και γλυκών. Τα άτομα που ακολούθησαν την μεσογειακή δίαιτα περιορισμένων θερμίδων, κατανάλωσαν τροφές μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά, λαχανικά, χαμηλή ποσότητα κόκκινου κρέατος και κύριες πηγές λίπους έλαβαν από το ελαιόλαδο και τους ξηρούς καρπούς. Οι συμμετέχοντες στη δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων μη περιορισμένων θερμίδων που προσαρμόστηκε από τη δίαιτα Atkins, είχαν στόχο την παροχή 20 g υδατανθράκων και την αποφυγή τρανς λιπαρών.

Σε αυτή τη μελέτη έλαβαν μέρος άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-65 ετών με ΔΜΣ τουλάχιστον 27 kg/m² ή διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή στεφανιαίας νόσου, ανεξαρτήτου ηλικίας ή ΔΜΣ. 322 άτομα χωρίστηκαν τυχαία σε μία από τις 3 δίαιτες κατά την περίοδο της μελέτης και παρακολούθηθηκαν για απώλεια βάρους. Αυτή η δευτερεύουσα μελέτη περιλαμβάνει δεδομένα από 235 συμμετέχοντες που είχαν αποθηκευμένα δείγματα αίματος διαθέσιμα για μέτρηση SU στην αρχική φάση και στην παρακολούθηση.

Για την μέτρηση SU λήφθηκαν δείγματα αίματος μετά από νηστεία 12 ωρών καθόλη τη διάρκεια της δοκιμής και αποθηκεύτηκαν για μελλοντική ανάλυση. Το 2017 τα δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων SU στην έναρξη, στους 6 και στους 24 μήνες. Μετρήθηκαν και άλλες μεταβλητές όπως το βάρος, το ύψος, ο ΔΜΣ, η αρτηριακή πίεση, δείγματα αίματος και ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Στην ανάλυση συμμετείχαν 235 άτομα με ισορροπημένα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των 3 ομάδων δίαιτας. Η μέση ηλικία πληθυσμού ήταν 52 έτη και το 88% των

συμμετεχόντων ήταν άνδρες. Η μέση συγκέντρωση SU στην έναξη ήταν 363 $\mu\text{mol/L}$ (6,1 mg/dl) και το 24% είχε SU > 416 $\mu\text{mol/L}$. Το 59% είχαν υπέρταση, το 36% στεφανιαία νόσο και το 15% διαβήτη. Οι 87 αρχικοί συμμετέχοντες που δεν είχαν διαθέσιμα δείγματα αίματος για μετρήσεις SU έτειναν να έχουν υψηλότερο ΔΜΣ και βάρος και ελαφρώς χειρότερη αρτηριακή πίεση και μεταβολικές παραμέτρους. Και οι 3 ομάδες δίαιτας εμφάνισαν μείωση του SU κατά την αρχική περίοδο μέγιστης απώλειας βάρους 6 μηνών -48 $\mu\text{mol/L}$ και κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου της μελέτης οι μέσες αλλαγές ήταν -24 $\mu\text{mol/L}$ για τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών, -12 $\mu\text{mol/L}$ για τη μεσογειακή διατροφή και -18 $\mu\text{mol/L}$ για τη δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων. Δεν υπήρξε διαφορά στην αλλαγή SU μεταξύ των 3 ομάδων δίαιτας. Οι μειώσεις SU που παρατηρήθηκαν στους 6 και 24 μήνες σε άτομα με υπερουριχαιμία ήταν -113 $\mu\text{mol/L}$ και -65 $\mu\text{mol/L}$ αντίστοιχα για τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών, -119 $\mu\text{mol/L}$ και -83 $\mu\text{mol/L}$ για τη μεσογειακή διατροφή και -143 $\mu\text{mol/L}$ και -77 $\mu\text{mol/L}$ για τη δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων. Όσον αφορά στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και στους 6 και στους 24 μήνες και οι 3 δίαιτες είχαν ως αποτέλεσμα βελτιώσεις στο λίπος, το προφίλ λιπιδίων, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τη συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος νηστείας σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην απώλεια βάρους μεταξύ της δίαιτας χαμηλών λιπαρών και της δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων μεταξύ της αρχικής και των 6 μηνών (-2,1 kg, $P=0,02$) ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στην απώλεια βάρους στους 24 μήνες (όλα $P > 0,05$). Επιπλέον υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στη συγκέντρωση της HDL και της ολικής χοληστερόλης σε κάθε ομάδα δίαιτας κατά τους πρώτους 6 και στους 24 μήνες, στην συστολική αρτηριακή πίεση σε όλες τις ομάδες και στη διαστολική αρτηριακή πίεση για την ομάδα μεσογειακής διατροφής. Οι τιμές των τριγλυκεριδίων ορού καθώς και στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος νηστείας παρουσίασαν βελτίωση και στις 3 ομάδες, με υπεροχή στις ομάδες μεσογειακής δίαιτας και χαμηλών υδατανθράκων στους 24 μήνες. Το eGFR βελτιώθηκε σε όλες τις ομάδες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ινσουλίνη πλάσματος νηστείας σε κανένα χρονικό σημείο μεταξύ των ομάδων.

Για τους συμμετέχοντες με υπερουριχαιμία υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στο βάρος και στην ινσουλίνη πλάσματος νηστείας στην ομάδα χαμηλών λιπαρών. Στην ομάδα μεσογειακής διατροφής και στην ομάδα χαμηλών υδατανθράκων υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στο βάρος, την αναλογία ολικής χοληστερόλης HDL-C, τα τριγλυκερίδια και την ινσουλίνη πλάσματος νηστείας. Η απώλεια βάρους στους 24 μήνες συσχετίστηκε με μείωση SU και παρέμεινε σημαντική ($P= < 0,001$). Μεταξύ των συμμετεχόντων χωρίς διαβήτη, η αλλαγή στην ινσουλίνη πλάσματος νηστείας και η απώλεια βάρους στους 24 μήνες συσχετίστηκαν σημαντικά με μείωση του SU στους 24 μήνες.

Συμπερασματικά και οι 3 δίαιτες απώλειας βάρους μείωσαν τις συγκεντρώσεις SU ομοίως. Η μείωση του SU που προκαλείται μέσω της μείωσης βάρους και της αντίστασης στην ινσουλίνη μεταξύ των ατόμων με υπερουριχαιμία ήταν μεγάλη, από 113-143 $\mu\text{mol/L}$ τους πρώτους μήνες, και παρέμεινε σημαντική στους 24 μήνες, από 65-83 $\mu\text{mol/L}$. Επιπλέον βελτιώθηκαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλες

τις ομάδες δίαιτας όπως τριγλυκερίδια, συστολική αρτηριακή πίεση, HDL-C, αναλογία ολικής χοληστερόλης HDL-C, συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος νηστείας.

Αυτά τα οφέλη είναι ιδιαίτερα σημαντικά για άτομα με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία δεδομένου του υψηλού επιπέδου καρδιομεταβολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας τις τελευταίες δεκαετίες, χωρίς εμφανή οφέλη από τα φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ. Τα καρδιομεταβολικά οφέλη που είναι αποτέλεσμα της μεσογειακής διατροφής είναι καλά εδραιωμένα. Το γεγονός ότι και οι 3 δίαιτες οδήγησαν σε παρόμοιες βελτιώσεις σε SU και πολλαπλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και στους 6 και στους 24 μήνες είναι σημαντικό γιατί υποδηλώνει ότι υπάρχουν πολλές βιώσιμες διατροφικές επιλογές. Οι δίαιτες απώλειας βάρους που δεν επικεντρώνονται στην πουρίνη μπορούν να βελτιώσουν ταυτόχρονα τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και SU που πιθανώς μεσολαβούν από την μείωση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η μεσογειακή διατροφή μπορεί να έχει την καλύτερη τήρηση και κατά συνέπεια την καλύτερα διατηρημένη απώλεια βάρους μεταξύ των 3 διαιτών (βάση μιας 4ετους παρακολούθησης του DIRECT - συνολικά 6 χρόνια) (Yokose et al., 2020).

Η μελέτη ATTICA έλαβε χώρα στην Ελλάδα με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της συμμόρφωσης στη ΜΔ σε σχέση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό (SUA). Στη μελέτη συμμετείχαν 2.380 άνδρες και γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακό ή νεφρικό νόσημα ενώ αποκλείστηκαν όσοι λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή που πιθανόν είχε επηρεάσει τις τιμές SUA. Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε βιοχημικές και κλινικές μετρήσεις από νοσηλευτές και έλαβαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ποτών (FFQ) που περιείχε συνολικά 156 τρόφιμα και ποτά για να αξιολογηθεί η διατροφική πρόσληψη καθώς και ένα ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής. Η τήρηση της ΜΔ εκτιμήθηκε με τη χρήση του MedDiet Score και περιλάμβανε 9 ομάδες τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά, φρούτα, πατάτες, όσπρια, ψάρια, κόκκινο κρέας και τα προϊόντα του, πουλερικά και γαλακτοκομικά προϊόντα. Στα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό και μικρότερη πιθανότητα υπερουριχαιμίας στους συμμετέχοντες με την υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ, υποδηλώνοντας ότι το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο πιθανόν να ασκεί θετική επίδραση στην πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας και κατ'επέκταση της ουρικής αρθρίτιδας (Kontogianni et al., 2012).

Η μελέτη PREDIMED πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία με στόχο να διερευνήσει την επίδραση της τήρησης της ΜΔ σε σχέση με τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Η μελέτη διάρκειας 5 ετών συμπεριέλαβε 4.449 εθελοντές ηλικίας 55-80 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή με 3 ή > κριτήρια για στεφανιαία νόσο (υπέρταση 140/90 mmHg, χρήση αντιυπερτασικής αγωγής, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ύπαρξη υπερχοληστεριναιμίας, παχυσαρκία, κάπνισμα), ενώ αποκλείστηκαν άτομα που είχαν χρόνιες παθήσεις υγείας, έκαναν χρήση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών, είχαν αλλεργία ή δυσανεξία σε ελιές-ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν τα ακόλουθα διατροφικά πρότυπα: η πρώτη ομάδα έλαβε ΜΔ εμπλουτισμένη με εξαιρετικά

παρθένο ελαιόλαδο (MEDIET+VOO), η δεύτερη ΜΔ εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς (MEDIET+NUTS) και η τρίτη έλαβε μία δίαιτα ελέγχου με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Αξιολογήθηκαν 14 διατροφικοί παράγοντες και η επίδραση της διαιτητικής συμμόρφωσης με τα επίπεδα ουρικού οξέος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι εθελοντές ανεξαρτήτου ηλικίας που συμμορφώθηκαν με τη δίαιτα, μείωσαν τα επίπεδα SUA σε ποσοστό περίπου 44%. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και για τους υπέρτασικούς, τους υπέρβαρους, τους καπνιστές ή μη, καθώς και για άτομα με σωματική δραστηριότητα ή όχι. Σε αντίθεση, η συχνή πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων κρέατος και θαλασσινών, η υπερκατανάλωση αλκοολούχων ποτών - κυρίως μύρας - οδήγησε σε αύξηση του SUA και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Συμπερασματικά η τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου φαίνεται ότι παρέχει προστατευτική δράση σε σχέση με τις τιμές των επιπέδων ουρικού οξέος και τον κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας (Guasch-Ferre et al., 2013).

Πίνακας 6.5 Κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της ΜΔ στην ουρική αρθρίτιδα

Συγγραφέας	Χώρα/ Έτος	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Παρέμβαση	Κύρια ευρήματα	Αποτελέσματα
Kontogianni	Ελλάδα 2012	Συγχρονική μελέτη	N=2.380	ΜΔ	↓ SUA	Η συμμόρφωση στη ΜΔ πιθανόν ασκεί θετική επίδραση στη πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας
Guasch-Ferre	Ισπανία 2013	Κλινική δοκιμή	N=4.449	Mediet+VOO Mediet+Nuts Δίαιτα χαμηλών λιπαρών	↓ SUA και στις 3 ομάδες	Η μεγαλύτερη τήρηση της ΜΔ παρέχει προστατευτική δράση στον κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας
Yokose	Ισραήλ 2021	Κλινική δοκιμή	N=235	Δίαιτα χαμηλών λιπαρών ΜΔ περιορισμένων θερμίδων Δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων	↓SUA ↓ ΣΒ ↓ Καρδιαγγειακού κινδύνου	Η ΜΔ μπορεί να έχει την καλύτερη τήρηση-καλύτερη διατήρηση απώλειας βάρους

ΜΔ: μεσογειακή διαίτα ΣΒ: σωματικό βάρος SUA: επίπεδα ουρικού οξέος VOO: έξτρα παρθένο ελαιόλαδο

6.6 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία αξιολογήθηκε για συστηματική μεροληψία (risk of bias). Συγκεκριμένα όσον αφορά την ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Risk of Bias-2 RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias of randomized trials (Sterne et al, 2019), ενώ για τις συγχρονικές και προοπτικές μελέτες το εργαλείο Newcastle Ottawa Scale (NOS) (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

Ακολουθούν οι σχετικοί πίνακες με τα συνολικά αποτελέσματα.

Πίνακας 6.6: Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RoB 2)

Τομείς	Dyer et al, 2017	Cooper et al, 2022	Sadeghi et al, 2022	Fernandez-Real et al, 2012
Κίνδυνος μεροληψίας που προκύπτει από την διαδικασία τυχαιοποίησης	Χαμηλό	Υψηλό	Χαμηλό	Χαμηλό
Κίνδυνος μεροληψίας λόγω αποκλείσεων από τις επιδιωκόμενες παρεμβάσεις	Μερικές ανησυχίες	Υψηλό	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες
Προκατάληψη λόγω ελλιπών δεδομένων αποτελέσματος	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό	Μερικές ανησυχίες
Μεροληψία στη μέτρηση του αποτελέσματος	Χαμηλό	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες
Μεροληψία στην επιλογή του αναφερόμενου αποτελέσματος	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό
Συνολική προκατάληψη (Συνολικός κίνδυνος μεροληψίας)	Μερικές ανησυχίες	Υψηλό	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες

Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RoB 2)

Τομείς	Jennings et al, 2018	Gausch-Ferre et al, 2013	Yokose et al, 2021	Vadell et al, 2020
Κίνδυνος μεροληψίας που προκύπτει από την διαδικασία τυχαιοποίησης	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό
Κίνδυνος μεροληψίας λόγω αποκλίσεων από τις επιδιωκόμενες παρεμβάσεις	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Χαμηλό
Προκατάληψη λόγω ελλιπών δεδομένων αποτελέσματος	Μερικές ανησυχίες	Χαμηλό	Μερικές ανησυχίες	Χαμηλό
Μεροληψία στη μέτρηση του αποτελέσματος	Χαμηλό	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες
Μεροληψία στην επιλογή του αναφερόμενου αποτελέσματος	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό	Μερικές ανησυχίες
Συνολική προκατάληψη (Συνολικός κίνδυνος μεροληψίας)	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες	Μερικές ανησυχίες

- * Όσον αφορά τον χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας που προκύπτει από την διαδικασία τυχαιοποίησης στις μελέτες των Jennings et al. (2018), Guasch-Ferre et al. (2013), Yokose et al. (2021), και Vadell et al. (2020), αυτός συνίσταται στην τυχαία ακολουθία καταναμής, στην απόκρυψη των συμμετέχοντων έως ότου ανατεθούν σε παρεμβάσεις και στο ότι οι βασικές διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν φάνηκε να υποδεικνύουν πρόβλημα με τη διαδικασία τυχαιοποίησης (Sterne et al, 2019).

Πίνακας 6.7: Συγχρονικές μελέτες (NOS)

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα		Αποτέλεσμα		Σύνολο (10*)
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	
Kontogianni et al, 2012	*	-	*	*	*	*	*	*	7
Veronese et al, 2016	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Veronese et al, 2017	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Πίνακας 6.8: Μελέτες κοόρτης (NOS)

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα		Αποτέλεσμα			Σύνολο (9*)
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Sundstrom et al,2015	*	*	*	-	*	*	*	*	-	7
Hu et al,2015	-	*	*	-	*	*	*	*	*	7
Matsumoto et al,2018	*	*	*	-	*	*	-	*	*	7
Quattrini et al,2021	-	*	*	*	*	*	*	-	*	7

Όσον αφορά στη συγκρισιμότητα των ανωτέρω συγχρονικών και προοπτικών μελετών, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των κυρίων παραγόντων, σύμφωνα με τα βασικά σημεία του σχεδιασμού και της ανάλυσης των μελετών (έκθεση: διατροφική πρόσληψη και η τήρηση της ΜΔ, και έκβαση: η αξιολόγηση της δραστηριότητας των νοσημάτων βάσει δεικτών), αλλά και πρόσθετων παραγόντων (πρόσληψη μεμονωμένων συστατικών της ΜΔ, κοινωνικοοικονομικές παράμετροι, συννοσηρότητες), όπου μετά από πολυπαραγοντικές αναλύσεις φάνηκε ότι συσχετίζονται με τα αποτελέσματα των μελετών.

Συγκεκριμένα, οι Veronese et al., (2016) αξιολόγησαν τον βαθμό συμμόρφωσης στη ΜΔ με την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος, ως πρωταρχικό αποτέλεσμα της μελέτης, μέσω της Έρευνας Αποτελεσμάτων Υγείας 12 σημείων σύντομης μορφής (SF-12). Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων διεξήχθη μέσω του ερωτηματολογίου Block Brief 2000 για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και η τήρηση στη ΜΔ μέσω της βαθμολογίας aMED. Πρόσθετοι παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν η παρουσία πόνου, δυσκαμψίας, σωματικής λειτουργίας ή αναπηρίας που προκαλούνται από τη νόσο και αξιολογήθηκαν με τον Δείκτη Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster (WOMAC), η παρουσία κατάθλιψης μέσω του οργάνου 20 σημείων του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών για την κλίμακα κατάθλιψης (CES-D), η σωματική δραστηριότητα με τη χρήση κλίμακας φυσικής δραστηριότητας για ηλικιωμένους, οι συννοσηρότητες μέσω της βαθμολογίας συννοσηρότητας Charlson, καθώς και συμμεταβλητές όπως φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, εκπαίδευση, κάπνισμα, ετήσιο εισόδημα, χρήση αναλγητικών φαρμάκων και συνολική ενεργειακή πρόσληψη. Μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες σε αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης, η υψηλότερη βαθμολογία aMED συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερη τιμή φυσικής σύνθετης κλίμακας SF-12 ($p < 0,0001$), χαμηλότερες βαθμολογίες WOMAC (εκτός από ακαμψία) και χαμηλότερες βαθμολογίες CES-D ($p = 0,01$). Επιπλέον εκείνοι με υψηλότερη aMED διαπιστώθηκε ότι ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο ($p < 0,0001$), μεγαλύτερο ετήσιο εισόδημα ($p < 0,0001$) και καλύτερο προφίλ υγείας.

Οι Veronese et al. (2017) διερεύνησαν αν η τήρηση της ΜΔ συσχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό ΟΑ γόνατος. Το διατροφικό πρότυπο αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου Block Brief 2000 για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), ενώ η τήρηση της ΜΔ με τη χρήση της βαθμολογίας aMED. Κύρια έκβαση της μελέτης ήταν η παρουσία ΟΑ γόνατος με βάση την κλινική αναφορά, την ακτινογραφική ΟΑ, τον πόνο, την δυσκαμψία, τη σωματική λειτουργία ή αναπηρία που αξιολογήθηκαν μέσω του WOMAC. Επίσης μελετήθηκαν άλλες παράμετροι όπως μεμονωμένα συστατικά της ΜΔ, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και σοβαρότητα συννοσηρότητας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η υψηλή βαθμολογία aMED συσχετίζεται με χαμηλότερη παρουσία ΟΑ γόνατος και η πολυπαραγοντική ανάλυση υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία, η ηλικία, η φυλή, και η εκπαίδευση παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την ΟΑ.

Στη μελέτη των Kontogianni et al. (2012) διερευνήθηκε αν η τήρηση της ΜΔ συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα. Ο βασικός στόχος

της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και η τήρηση της ΜΔ μέσω της βαθμολογίας MedDietScore. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της τήρησης της ΜΔ με την μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης υπερουριχαιμίας. Επιπλέον, μελετήθηκαν πρόσθετοι παράγοντες όπως το φύλο, ο ΔΜΣ, η υπέρταση, η μη φυσιολογική γλυκόζη, η κατανάλωση αλκοόλ ή καφέ και μετά από στρωματοποιημένες αναλύσεις η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος ορού και του MedDietScore παρέμεινε σημαντική στις γυναίκες ($p < 0,001$) και στα υπέρβαρα άτομα ($p = 0,02$).

Η μελέτη των Hu et al. (2015) διερεύνησε την σχέση μεταξύ της τήρησης της ΜΔ και του κινδύνου εμφάνισης ΡΑ σε γυναίκες. Ο βασικός έλεγχος της μελέτης εστιάστηκε στις διατροφικές πληροφορίες μέσω ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και στην αξιολόγηση της τήρησης της ΜΔ μέσω του δείκτη aMed, που υπολογίστηκε σύμφωνα με την κατανάλωση 9 συστατικών της ΜΔ τροφίμων χρησιμοποιώντας αθροιστική μέση τιμή. Για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της βαθμολογίας aMed και του κινδύνου ΡΑ χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά μοντέλα για μεμονωμένα συστατικά τροφίμων και καταγράφηκαν ξεχωριστά αποτελέσματα για την ολική ΡΑ, την οροθετική ΡΑ και την οροαρνητική ΡΑ. Επιπλέον, μελετήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως ηλικία, οικογενειακό εισόδημα, κάπνισμα, χρήση ορμονών, σωματική δραστηριότητα, ΔΜΣ, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, χρήση πολυβιταμινών, κατανάλωση αλκοόλ ή καφέ και βρέθηκε ότι στην υψηλή βαθμολογία aMed ανήκαν γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, με υψηλό οικογενειακό εισόδημα, υψηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, υψηλότερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη και χαμηλότερο ΔΜΣ. Από τον έλεγχο για τα μεμονωμένα συστατικά της ΜΔ μόνο η μεγαλύτερη κατανάλωση οσπρίων είχε μία μέτρια συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ ($p = 0,04$), ενώ η μακροχρόνια χρήση αλκοόλ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Οι Sundstrom et al. (2015) ερεύνησαν την επίδραση της διατροφής και του αλκοόλ στον κίνδυνο εκδήλωσης ΡΑ μέσω σχεδιασμού μελέτης περίπτωσης στην κοόρτη VIP. Το βασικό αντικείμενο της μελέτης που αφορούσε τις διατροφικές συνήθειες και την κατανάλωση αλκοόλ αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίου και ο βαθμός τήρησης της ΜΔ μέσω ημερολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Επιπλέον έλεγχος πραγματοποιήθηκε για τα κοινωνικο-δημογραφικά δεδομένα (φύλο, ηλικία, ημερομηνία εξέτασης) μέσω ερωτηματολογίου.

Στη μελέτη των Matsumoto et al. (2018) σε ασθενείς με ΡΑ διερευνήθηκε η επίδραση της ΜΔ στην καταστολή της νόσου. Το βασικό αντικείμενο της μελέτης αφορούσε την διατροφική πρόσληψη που αξιολογήθηκε μέσω λήψης διατροφικού ιστορικού, την βαθμολογία τήρησης της ΜΔ που υπολογίστηκε με βάση την πρόσληψη από τους μάρτυρες, την δραστηριότητα της νόσου που αξιολογήθηκε με την βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου DAS28-ESR (κατάσταση 28 αρθρώσεων και ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων) και την συνολική αξιολόγηση υγείας μέσω της οπτικής αναλογικής κλίμακας VAS. Πρόσθετος παράγοντας που μελετήθηκε ήταν η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) ως βασικό συστατικό της ΜΔ,

όπου μετά την προσαρμογή για την ηλικία βρέθηκε σημαντική συσχέτιση, υποδηλώνοντας ότι η υψηλή κατανάλωση MUFA συσχετίζεται με ύφεση της νόσου ($p=0,057$).

Στη μελέτη των Quattrini et al.(2021) αξιολογήθηκαν το επίπεδο συμμόρφωσης με τη ΜΔ και η πρόσληψη ασβεστίου σε σχέση με τη διατήρηση της υγείας των οστών σε περι- και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δύο χρονικές στιγμές, της πρώτης (T0) και της δεύτερης (επακόλουθης) επίσκεψης (T1). Ο βασικός έλεγχος της μελέτης για να αξιολογηθεί η τήρηση της ΜΔ πραγματοποιήθηκε με την χρήση ερωτηματολογίου 14 θεμάτων και εφαρμογή ανάλυσης ζευγοποιημένου δείγματος t-test, ενώ για την αξιολόγηση της πρόσληψης ασβεστίου χρησιμοποιήθηκε ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ). Πρόσθετες παράμετροι που ελέγχθηκαν στη μελέτη ήταν κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά (οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, κάπνισμα, δείκτης φυσικής δραστηριότητας) και ανθρωπομετρικές τιμές (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, σύσταση σώματος), όπου χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική (μέση και τυπική απόκλιση) για τη σύνοψή τους. Για τη σύγκριση των συχνοτήτων απαντήσεων (%) στο ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης στη ΜΔ και το FFQ στις χρονικές στιγμές T0 και T1 διεξήχθη το test McNemar, ενώ για την εκτίμηση της αναλογίας του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ και της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου σε κάθε ομάδα χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square. Ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ συσχετίστηκε με υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου, αναδεικνύοντας την θετική συσχέτιση της ΜΔ με την πρόληψη της ΟΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΡΑ αποτελεί την πιο κοινή φλεγμονώδη αρθροπάθεια με παγκόσμιο επιπολασμό περίπου 1%, αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας κυρίως λόγω παρουσίας συννοσηροτήτων που την συνοδεύουν και μεγάλο οικονομικό και κοινωνικό κόστος για την κοινωνία και τις υπηρεσίες υγείας (Wang et al., 2015; Coates et al., 2016; Rudan et al., 2015).

Στη συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από τους Forsyth et al, το 2017 περιλαμβάνονται 4 μελέτες που διερευνούν την επίδραση της ΜΔ στη θεραπεία της ΡΑ. Οι δύο από αυτές πληρούσαν χρονολογικά τα κριτήρια ένταξης και αναλύονται παρακάτω.

Οι Hu et al (2015) διεξήγαγαν μία μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την επίδραση διατροφής μεσογειακού τύπου και των συστατικών της στην εξέλιξη της ΡΑ παρακολουθώντας μία μεγάλη ομάδα γυναικών επί 28 έτη. Εξετάζοντας μεμονωμένα την κατανάλωση των τροφίμων διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ. Βρέθηκε μία μέτρια συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ και του μειωμένου κινδύνου ΡΑ σε γυναίκες που κατανάλωναν αλκοόλ σε ποσότητα 5-9,9 gr/ημέρα, οι οποίες είχαν χαμηλότερο κίνδυνο κατά 22% να αναπτύξουν ΡΑ (HR: 0,78, 95% CI: 0,61-1,00). Μεγαλύτερη συσχέτιση είχαν οι γυναίκες με οροθετική ΡΑ (HR 0,69, 95% CI: 0,50-0,95). Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του αλκοόλ είναι μέσω της ανοσολογικής ρύθμισης, καταστέλλοντας τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυτταροκινών και χημειοκινών. Σχετικά με την κατανάλωση οσπρίων βρέθηκε μία μέτρια συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ, πιθανώς λόγω της περιεκτικότητας σε λεκτίνες που αλληλεπιδρώντας με συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν να διευκολύνουν την αυτοάνοση διαδικασία. Για τους ξηρούς καρπούς, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και την κατανάλωση φρούτων δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ. Τα μηδενικά ευρήματα της μελέτης για τα συστατικά της ΜΔ είναι πιθανό να οφείλονται σε διάφορες παραμέτρους: δεν διευκρινίστηκε αν τα λαχανικά ήταν μαγειρεμένα ή ωμά, δεν ήταν γνωστές πληροφορίες για τα είδη ψαριών που καταναλώνονταν (πχ. λιπαρά ή μέτρια σε λιποπεριεκτικότητα ψάρια). Στην παρούσα μελέτη την κύρια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών αποτέλεσε το κρέας και όχι το ελαιόλαδο, που διαθέτει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και είναι η κύρια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών στη ΜΔ. Το κόκκινο κρέας έχει πιθανές προφλεγμονώδεις επιδράσεις και τα ασήμαντα αποτελέσματα στη μελέτη από την αναλογία μονοακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων μπορεί να υποδεικνύουν μία μικτή επίδραση των τροφίμων. Όσον αφορά την κατανάλωση φρούτων, όλα τα είδη φρούτων δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της ΡΑ. Επιπλέον η βαθμολογία aMed δεν μπορεί να ερμηνεύσει τυχόν μέτριες συσχετίσεις γιατί είναι πολύ χαμηλή. Η μελέτη έχει ισχυρά σημεία: αποτελεί μία προοπτική μελέτη που αξιολόγησε πληροφορίες για τη διατροφή και τον τρόπο ζωής με υψηλό ποσοστό

παρακολούθησης. Η χρήση ερωτηματολογίου κάθε 4 χρόνια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για τη συλλογή των διατροφικών πληροφοριών αξιολογούσε την διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων μακροπρόθεσμα και μείωνε το σφάλμα μέτρησης. Για να αποκλειστεί η πιθανότητα άτομα με πρώιμα συμπτώματα PA να άλλαξαν τη συνήθη διατροφή τους, πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση καθυστέρησης που απέκλεισε τις πιο πρόσφατες διατροφικές πληροφορίες. Υπήρξε λεπτομερής προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Παρόλα αυτά ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από γυναίκες επαγγελματίες υγείας, καθιστώντας αδύνατη την αξιολόγηση της συσχέτισης σε ανδρικό πληθυσμό και άτομα με πρώιμα συμπτώματα ή άτομα που δεν ήταν επαγγελματίες υγείας, γεγονός που δεν επιτρέπει την γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης και σε άλλους πληθυσμούς. Ουσιαστικά κανένα από τα συστατικά της ΜΔ δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης PA, εκτός από την κατανάλωση αλκοόλ (Hu et al., 2015).

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Sundstrom et al (2015) είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης διατροφικών προτύπων και κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο ανάπτυξης PA. Εθελοντές με PA κατανεμήθηκαν σε ομάδα δίαιτας φτωχής σε υδατάνθρακες, σε ομάδα ΜΔ και σε ομάδα υγιεινής διατροφής. Αφού αναλύθηκαν τα διατροφικά πρότυπα αξιολογήθηκαν η κατανάλωση των τροφίμων και η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Στην ομάδα της φτωχής σε υδατάνθρακες δίαιτας βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με αντι-CCP-θετική νόσο (1,40), καθώς και με την κατανάλωση πρωτεΐνης μεταξύ των καπνιστών (OR:-1,80; 95% CI: 1,09-2,95) που όμως μετά την προσαρμογή για την πρόσληψη νατρίου, οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης PA πιθανώς λόγω χαμηλής κατανάλωσης στον πληθυσμό. Επιπλέον δεν υπήρξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και της εμφάνισης PA (Sundstrom et al., 2015).

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθούν επιγραμματικά τα αποτελέσματα των δύο παλαιότερων μελετών που περιλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση των Forsyth et al. Το 2003, τα αποτελέσματα της μελέτης από τους Skoldstam et al, στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση της ΜΔ με αυτής μίας διατροφής δυτικού τύπου σε ασθενείς με ενεργό PA έδειξαν ότι η τήρηση της ΜΔ μείωσε την δραστηριότητα της νόσου και την φλεγμονή και αύξησε την λειτουργικότητα των ασθενών, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους (Skoldstam et al., 2003). Το 2007 η μελέτη από τους McKellar et al προώθησε σε ασθενείς με PA την ΜΔ με σκοπό να αξιολογήσει την αλλαγή στην δραστηριότητα της νόσου, και διαπίστωσε ότι η τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού μοντέλου μπορεί να βοηθήσει στην κατανάλωση θρεπτικών/υγιεινών τροφών και μακροπρόθεσμα να λειτουργήσει ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με PA (McKellar et al., 2007).

Οι Matsumoto et al (2017) διεξήγαγαν μία μελέτη για να διερευνήσουν την επίδραση της ΜΔ και των συστατικών της στην εξέλιξη της PA. Οι εθελοντές από την προοπτική μελέτη TOMORROW (Total Management Of Risk factors in Rheumatoid arthritis to lower morbidity and mortality) εντάχθηκαν σε ομάδες παρέμβασης και ελέγχου και αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίου για την διατροφική πρόσληψη

και μέσω της βαθμολογίας DAS-28-ESR (Disease activity scores in 28 joints using erythrocyte sedimentation rates) για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου. Η ομάδα με υψηλότερη κατανάλωση MUFA (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα), τα οποία αποτελούν βασικά συστατικά της ΜΔ, παρουσίασε μειώσεις στις τιμές του DAS 28 και ESR υποδηλώνοντας την ευεργετική τους επίδραση στην καταστολή της δραστηριότητας της νόσου (Matsumoto et al., 2018).

Η κλινική δοκιμή από τους Vadell et al που έλαβε χώρα το 2020 στη Σουηδία είχε ως στόχο να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της επίδρασης μίας διατροφής που αποτελούνταν από τρόφιμα με αντιφλεγμονώδη δράση, παρόμοια με τα συστατικά της ΜΔ, στην δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ

Οι συμμετέχοντες στη δοκιμή κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης στα μέλη της οποίας κάθε εβδομάδα παραδίδονταν στην οικεία τους τρόφιμα με αντιφλεγμονώδη δράση όπως ψάρια, λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, μπαχαρικά και χυμοί με προβιοτικά, ενώ έλαβαν οδηγίες για χρήση λαδιού ή μαργαρίνης, κατανάλωση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά και περιορισμό της κατανάλωσης κρέατος. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου κατανάων τρόφιμα πλούσια σε πρωτεΐνη όπως κρέας ή κοτόπουλο, επεξεργασμένα δημητριακά, διάφορα σνακ, και έλαβαν οδηγίες να χρησιμοποιούν βούτυρο, να καταναλώνουν υψηλές ποσότητες κρέατος και γαλακτοκομικών με υψηλά λιπαρά και να περιορίσουν την κατανάλωση ψαριών, φρούτων και λαχανικών. Αφού οι ομάδες ακολούθησαν τις δίαιτες αυτές για 10 εβδομάδες, υπήρξε μία περίοδος έκπλυσης και στη συνέχεια άλλαξαν οι ομάδες άλλαξαν δίαιτα.

Η δραστηριότητα της νόσου αξιολογήθηκε μέσω του γραμμικού μικτού μοντέλου ANCOVA με την σύνθετη βαθμολογία DAS 28-ESR και DAS 28-CRP και τη λήψη αιματολογικών δειγμάτων σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα της μελέτης, της εκτίμησης του ασθενούς για την κατάσταση της γενικής του υγείας μέσω της οπτικής κλίμακας VAS-GH, της συμμόρφωσης στη δίαιτα μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων, της συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων μέσω ερωτηματολογίου FFQ και του τρόπου ζωής μέσω της συμπλήρωσης ερωτηματολογίου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν σημαντική διαφορά του DAS 28-ESR μεταξύ των περιόδων παρέμβασης και ελέγχου, σε αντίθεση με τις τιμές μετά την περίοδο παρέμβασης που βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερες. Επιπλέον για τους συμμετέχοντες που δεν είχαν αλλάξει την φαρμακευτική τους αγωγή οι τάσεις διαφοράς στο DAS 28-ESR, VAS-GH και DAS 28-CRP ήταν υπέρ της δίαιτας παρέμβασης, υποδηλώνοντας τον ευεργετικό ρόλο της αντιφλεγμονώδους δίαιτας στην δραστηριότητα της ΡΑ.

Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε αντιφλεγμονώδη τρόφιμα πλούσια σε n-3 λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικά, προβιοτικά και φυτικές ίνες που συνδυαστικά οι επιδράσεις τους παρέχουν οφέλη όσον αφορά τη βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας ασθενών με ΡΑ. Οι θετικές επιδράσεις των n-3 λιπαρών οξέων έχουν αποδειχθεί όσον αφορά την δραστηριότητα ΡΑ μέσω της μείωσης των συγκεντρώσεων των μεσολαβητών της φλεγμονής (Mastorakou et al., 2019; Pattison et al., 2004; Charoenngam, 2021).

Τα ισχυρά σημεία της μελέτης αφορούν την υψηλή ποιότητα της δίαιτας παρέμβασης με τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων και τυφλή δοκιμή, ώστε να εξαλειφθούν

πιθανές συγχυτικές επιδράσεις. Η διεξαγωγή της δοκιμής πραγματοποιήθηκε σε όλες τις εποχές του έτους, μειώνοντας έτσι την πιθανή επίδραση της εποχικότητας που θα μπορούσε να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Επιπλέον, η υψηλή συμμόρφωση των συμμετεχόντων πιθανώς να οφείλεται στην κατ'οίκον παράδοση των τροφίμων, στο γεγονός ότι τα γεύματα ήταν έτοιμα και αποτελούνταν από κοινές τροφές που τους διευκόλυνε ιδιαίτερα.

Στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να αναφερθεί το στοιχείο ότι επειδή πραγματοποιήθηκε σε μία συγκεκριμένη περιοχή της χώρας, θα μπορούσαν να υπάρχουν διαφορετικά αποτελέσματα στον γενικό πληθυσμό. Επίσης, παράγοντες όπως ότι κάποιοι από τους συμμετέχοντες που είχαν βασικές γνώσεις για την υγιεινή διατροφή και ότι η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη κάλυπτε το 50% των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μελέτης (Vadell et al., 2020).

Στη συστηματική ανασκόπηση των Giohari et al (2018), 20 RCTs με τη συμμετοχή 717 ασθενών με PA στην ομάδα παρέμβασης και 535 ασθενείς με PA στην ομάδα ελέγχου, οι ερευνητές αξιολόγησαν τις επιδράσεις στη δραστηριότητα της νόσου, την φλεγμονή και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων μετά από λήψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στους δείκτες που σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου, ενώ όσον αφορά την φλεγμονή μειώθηκε μόνο το λευκοτριένιο B4 (SMD -0,440, 95% CI -0,676 έως -0,205, $p < 0,001$). Τα επίπεδα της τριακυλογλυκερόλης στο αίμα βελτιώθηκαν σημαντικά ($p = 0,012$) υποδηλώνοντας θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με PA (Giohari et al., 2018).

Οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mackey et al., 2018) και η συμβολή του μεσογειακού διατροφικού προτύπου είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας (Guasch-Ferre et al., 2014).

Η ΟΑ αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας το οποίο σχετίζεται με μεγάλη οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Επηρεάζει παγκοσμίως 240 εκατομμύρια ανθρώπους και οι επιπτώσεις της νόσου οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Εκτός από την απαιτούμενη φαρμακευτική θεραπεία, θεωρείται ότι κάποιοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η διατροφή, μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και εξέλιξη την ΟΑ (Litwick et al., 2013; Zhang et al., 2010)

Στις μελέτες που ακολουθούν, οι οποίες έλαβαν χώρα σε διάφορες χώρες του κόσμου, διερευνάται η επίδραση του μεσογειακού διατροφικού προτύπου σε διαφορετικές παραμέτρους της νόσου.

Στην Β. Αμερική οι δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Veronese et al (2016 και 2017) είχαν ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της ΜΔ στην ποιότητα ζωής και τον επιπολασμό της ΟΑ. Η πρώτη μελέτη διεξήχθη το 2016 με τη συμμετοχή 4.478 εθελοντών με ΟΑ γόνατος. Μέσω του ερωτηματολογίου Block Brief 2000 αναλύθηκαν τα διατροφικά πρότυπα και για την αξιολόγηση του βαθμού συμμόρφωσης στη ΜΔ από τους συμμετέχοντες χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία aMed.

Αξιολογήθηκαν η ποιότητα ζωής μέσω της Έρευνας Αποτελεσμάτων Υγείας 12 σημείων σύντομης μορφής (SF-12), η παρουσία κλινικών συμπτωμάτων (πόνου, δυσκαμψίας και σωματικής λειτουργίας ή αναπηρίας) με τον Δείκτη Αρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster (WOMAC), η παρουσία κατάθλιψης μέσω του εργαλείου 20 σημείων του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών για την Κλίμακα Κατάθλιψης (CES-D), η σωματική δραστηριότητα με την κλίμακα φυσικής δραστηριότητας για ηλικιωμένους και οι συννοσηρότητες που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς μέσω της βαθμολογίας συννοσηρότητας Charlson.

Οι συμμετέχοντες με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση στο πρότυπο διατροφής τύπου ΜΔ, δηλαδή με το υψηλότερο aMed είχαν υψηλότερο SF-12 ($p < 0,0001$) και χαμηλότερες βαθμολογίες CES-D ($p < 0,05$) (Veronese et al., 2016).

Η δεύτερη μελέτη έγινε το 2017 με τη συμμετοχή 4.358 ασθενών με ΟΑ γόνατος και στόχο την διερεύνηση της επίδρασης της ΜΔ στον χαμηλότερο επιπολασμό της ΟΑ στο γόνατο. Τα διατροφικά πρότυπα αναλύθηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίου Block Brief 2000 και η τήρηση στη ΜΔ με τη βαθμολογία aMed. Ο δείκτης WOMAC (Δείκτης των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων της ΟΑ στο γόνατο, δηλαδή για την εκτίμηση του πόνου, της δυσκαμψίας, της σωματικής λειτουργίας ή της αναπηρίας. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν και άλλες παράμετροι όπως η φυλή, το εισόδημα, το μορφωτικό επίπεδο, ο ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος), η σωματική δραστηριότητα και οι συννοσηρότητες. Οι εθελοντές με μεγαλύτερη τήρηση του προτύπου που προσεγγίζει στη ΜΔ, δηλαδή με την υψηλότερη aMed, παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό της ΟΑ γόνατος ($p = 0,04$). Παρατηρήθηκε επιπλέον ότι από τα συστατικά της ΜΔ η υψηλότερη κατανάλωση δημητριακών συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη πιθανότητα ΟΑ γόνατος ($p = 0,03$) (Veronese et al., 2017).

Η μελέτη των Dyer et al (2017) έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο με δείγμα 124 ασθενείς με ΟΑ και στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της ΜΔ στη νόσο. Κατόπιν τυχαίας επιλογής οι ασθενείς κατανεμήθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης (DIET), οι οποίοι έλαβαν διατροφικές συμβουλές για τη ΜΔ και υποστήριξη από διαιτολόγο είτε στην ομάδα ελέγχου οι οποίοι δεν ακολούθησαν καμία παρέμβαση. Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο τροφίμων διάρκειας 7 ημερών σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ένα ερωτηματολόγιο κλίμακας μέτρησης επιπτώσεων αρθρίτιδας (AIMS2), που αποτελεί ένα μέτρο έκβασης για την αρθρίτιδα, σε διάφορα χρονικά σημεία της μελέτης. Επιπλέον, ελέγχθηκαν βιοδείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με την ΟΑ μέσω δειγμάτων αίματος. Οι εθελοντές με υψηλή συμμόρφωση στη ΜΔ στην ομάδα παρέμβασης είχαν σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ατόμων που άλλαξαν τις διατροφικές συνήθειές τους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μέτρηση των βιοδεικτών δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των ομάδων, εκτός από την προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-1α που μειώθηκε στην ομάδα παρέμβασης, ενώ σε κανένα από τα συστατικά του AIMS δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς με υψηλή συμμόρφωση στη ΜΔ είχαν χαμηλότερο WOMAC και στα δύο γόνατα όσον αφορά τον πόνο: (δε) γόνατο ($p = 0,008$), (αρ) γόνατο ($p = 0,02$), ενώ δεν βελτιώθηκε η ακαμψία ($p > 0,05$) (Dyer et al., 2017).

Η τέταρτη μελέτη από τους Cooper et al (2022) στην Αυστραλία είχε ως στόχο να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα μιας διατροφικής εκπαίδευσης που αφορά την αντιφλεγμονώδη διαίτα, η οποία παρέχεται σε ενήλικες με ΟΑ γόνατος μέσω τηλεϊατρικής. Οι εθελοντές έλαβαν διατροφική εκπαίδευση από διαιτολόγους σχετικά με την αντιφλεγμονώδη διαίτα. Η διατροφική συμμόρφωση αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας Likert 5 βαθμών με τη χρήση ερωτηματολογίου και η ικανοποίηση των ασθενών από την παρέμβαση μέσω συνεντεύξεων. Η βαθμολογία έκβασης του τραυματισμού του γόνατος και της ΟΑ (KOOS), ένα μέτρο έκβασης της νόσου που αφορά διάφορες παραμέτρους και αναφέρεται από τον ασθενή, χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των συμπτωμάτων στο γόνατο. Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το EurQoL-5D σε 5 τομείς της υγείας: κινητικότητα, αυτοφροντίδα, άγχος/κατάθλιψη και σωματική δραστηριότητα. Η αλλαγή στη χρήση αναλγητικής αγωγής εκτιμήθηκε με την κλίμακα Likert 7 βαθμών και υπολογίστηκε ο ΔΜΣ μετά από αναφορά των ίδιων των ασθενών για το βάρος και το ύψος τους, κατόπιν οδηγιών μέτρησης που είχαν λάβει. Καταγράφηκαν ποσοστά εγγραφής 58%, παρακολούθησης 99% και ικανοποίησης από την παρέμβαση 86%. Οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση για το KOOS, την ποιότητα ζωής, την μέση απώλεια σωματικού βάρους, το μειωμένο ΔΜΣ και τη μειωμένη χρήση αναλγητικών φαρμάκων (Cooper et al., 2022).

Η μελέτη των Sadeghi et al (2022) στο Ιράν έγινε με τη συμμετοχή 129 ασθενών με ΟΑ και στόχο τη σύγκριση των επιδράσεων της ΜΔ και της διαίτας χαμηλών λιπαρών στον πόνο, την δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν στις ομάδες ΜΔ, διαίτας χαμηλών λιπαρών και κανονικής διαίτας με τυχαία επιλογή και αξιολογήθηκαν μέσω του ερωτηματολογίου WOMAC για την ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων. Οι ομάδες χαμηλών λιπαρών και ΜΔ παρουσίασαν μείωση της περιφέρειας μέσης και του σωματικού βάρους, η ομάδα ΜΔ παρουσίασε σημαντική μείωση του πόνου, ενώ η ακαμψία δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ των ομάδων (Sadeghi et al., 2022).

Όλες οι μελέτες κατέδειξαν ότι υπάρχει προστατευτική επίδραση των συστατικών της ΜΔ στη νόσο. Η παθογένεση της ΟΑ οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού και η παρουσία της σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων, απώλεια του χόνδρου, μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα. Η διατροφή αποτελεί έναν από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, καθώς έχει σημαντικές επιδράσεις στους παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία (Zhang et al., 2010)

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΑ είναι υψηλότερος στα παχύσαρκα άτομα, αφού η παχυσαρκία μέσω της συστηματικής φλεγμονής που προκαλείται από την έκκριση φλεγμονωδών δεικτών, συμβάλλει στον εκφυλισμό των αρθρώσεων. Η τήρηση της ΜΔ, μέσω των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων που παρέχουν τα συστατικά της, μπορεί να επιφέρει μείωση του σωματικού βάρους και των τιμών των βιοδεικτών που σχετίζονται με τη νόσο. Επιπλέον, το ελαιόλαδο, ένα από τα βασικά συστατικά της ΜΔ, έχει αποδεδειγμένα ευεργετική δράση στη μείωση του πόνου, στις βαθμολογίες WOMAC, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στον επιπολασμό της ΟΑ (Heidari, 2011; Kolasinski et al., 2019; Mastorakou et al., 2019).

Ωστόσο, λόγω περιορισμένων επιδημιολογικών δεδομένων απαιτούνται περισσότερες μελέτες, ώστε να καταστεί εφικτή η διαπίστωση της προστατευτικής επίδρασης της ΜΔ μακροπρόθεσμα στην πρόληψη της ΟΑ και στη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Genel et al το 2020, 5 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αξιολόγησαν την επίδραση μίας δίαιτας φτωχής σε φλεγμονώδεις παράγοντες (συμπεριλαμβανομένης της αντιφλεγμονώδους και της ΜΔ) και 2 προοπτικές δοκιμές με χρήση συμπληρωμάτων φτωχών σε φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως σκόνη φράουλας και βατόμουρου, σε 468 ασθενείς με ΟΑ και ΡΑ. Η επίδραση της δίαιτας συγκρίθηκε με την επίδραση άλλων διατροφικών παρεμβάσεων σε παραμέτρους όπως η ποιότητα ζωής, τα κλινικά συμπτώματα, οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες και η αλλαγή του σωματικού βάρους.

Διαπιστώθηκε αλλαγή του σωματικού βάρους (SMD -0,45, 95% CI -0,71, -0,18, $p=0,0009$), και βελτίωση των φλεγμονωδών βιοδεικτών (SMD -2,33, 95% CI -3,82, -0,84, $p=0,002$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στα γενικά αποτελέσματα υγείας (SMD 0,89, 95% CI -0,39, 2,16, $p=0,17$), στη βαθμολογία του πόνου στις αρθρώσεις (SMD -0,98, 95% CI -2,90, 0,93, $p=0,31$), καθώς και στη φυσική λειτουργία (SMD -0,62μ 95% CI -1,39, 0,14, $p=0,11$).

Τα αποτελέσματα των μελετών υποδηλώνουν ότι μία δίαιτα φτωχή σε φλεγμονώδεις παράγοντες συσχετίζεται με μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους και μείωση των δεικτών φλεγμονής σε σύγκριση με τις συνηθισμένες δίαιτες και μεγαλύτερα οφέλη σε ασθενείς με ΡΑ παρά σε ασθενείς με ΟΑ. Η ποιότητα των στοιχείων των μελετών ήταν πολύ χαμηλή. Οι μελέτες είχαν μικρό μέγεθος δείγματος, δεν περιλάμβαναν διαιτολόγο στο σχεδιασμό της δίαιτας και δεν χρησιμοποίησαν επικυρωμένο εργαλείο για να αξιολογηθεί η συμμόρφωση με τη διατροφή κατά τη διάρκεια των δοκιμών, οδηγώντας σε ελλιπή δεδομένα και μειώνοντας την αξιοπιστία των συνολικών αποτελεσμάτων (Genel et al., 2020).

Η ΟΠ, η οποία επηρεάζει πάνω από 200 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο, αποτελεί επίσης ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας αφού τα κατάγματα ευθραστότητας που είναι συνέπεια της νόσου οδηγούν σε αναπηρία και μειωμένη ποιότητα ζωής των πασχόντων (Salari et al., 2021; Park et al., 2016).

Η διατροφή, σύμφωνα με μελέτες αποτελεί έναν αποτελεσματικό παράγοντα για την πρόληψη της ΟΠ και τα σχετικά κατάγματα, αφού μία ισορροπημένη δίαιτα που παρέχει επαρκή θρεπτικά συστατικά μπορεί να έχει ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη και παθογένεια της νόσου αλλά ταυτόχρονα και υποστηρικτικό ρόλο στη φαρμακευτική θεραπεία. Το ασβέστιο που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής θεωρείται ότι είναι ο κύριος παράγοντας που προάγει την υγεία των οστών και η επαρκής κατανάλωση των συστατικών της ΜΔ (ελαιόλαδο, ψάρια, όσπρια, φρούτα, λαχανικά) είναι απαραίτητα για την διατήρηση της υγείας των οστών. Η μεγαλύτερη συμμόρφωση στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, σύμφωνα με μελέτες, σχετίζεται με υψηλότερη οστική πυκνότητα (BMD) και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων (Akkawi et al., 2018).

Οι μελέτες εστιάζουν στον ρόλο που μπορεί να έχει η τήρηση της ΜΔ και της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου, ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει θετική συσχέτιση με την πρόληψη της νόσου.

Η μελέτη των Quattrini et al (2021) έλαβε χώρα στην Ιταλία και αφορούσε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης του επιπέδου συμμόρφωσης στη ΜΔ και στην πρόσληψη ασβεστίου στη διατήρηση της υγείας των οστών. Η διατροφική πρόσληψη εκτιμήθηκε μέσω δύο ερωτηματολογίων: ένα που αφορούσε το επίπεδο συμμόρφωσης στη ΜΔ και ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για να εκτιμηθεί η πρόσληψη ασβεστίου. Δόθηκαν διατροφικές συμβουλές από διατροφολόγο και αξιολογήθηκαν επίσης η σύσταση του σώματος, το βάρος, το ύψος και η περίμετρος μέσης. Το επίπεδο τήρησης στη ΜΔ ήταν μέτριο, οι διατροφικές συνήθειες βελτιώθηκαν και παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κατανάλωσης νερού πλούσιου σε ασβέστιο, το οποίο μπορεί να καλύψει τις ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού. Η έλλειψη ομάδας ελέγχου ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών μεταξύ των ομάδων και η αδυναμία απόδειξης της σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της τήρησης της ΜΔ και της πρόσληψης ασβεστίου αποτελούν περιορισμούς της μελέτης (Quattrini et al., 2021).

Στη μελέτη των Jennings et al (2018) σε πέντε ευρωπαϊκά κέντρα συμμετείχαν 1294 ηλικιωμένοι Ευρωπαίοι και ο στόχος των ερευνητών ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της ΜΔ σε δείκτες φλεγμονής και στην οστική πυκνότητα. Οι εθελοντές μετά από τυχαία επιλογή κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, όπου έλαβαν διατροφικές συμβουλές βασισμένες στη ΜΔ και συμπλήρωμα βιταμίνης D και επιπλέον τους χορηγήθηκαν προμήθειες τροφίμων, ώστε να διευκολυνθεί η τήρηση της δίαιτας και στην ομάδα ελέγχου οι οποίοι ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν τη συνήθη διατροφή τους και έλαβαν μόνο ενημερωτικά φυλλάδια για την υγιεινή διατροφή. Η τήρηση της ΜΔ και για τις δύο ομάδες αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίων τροφίμων, η οστική πυκνότητα με ολόσωμη μέτρηση, ενώ μετρήθηκαν και η ελεύθερη πυριδινολίνη (fPYD), η ελεύθερη δεοξυπυριδινολίνη (fDPD), η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH) και οι συγκεντρώσεις της 25-υδροξυβιταμίνης D 25(OH) D. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συνολικής 25(OH) D ορού ($p < 0,001$) και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης PTH ($p < 0,001$). Σε ηλικιωμένους χωρίς ΟΠ δεν υπήρξε καμία επίδραση στην οστική πυκνότητα, σε αντίθεση με τα άτομα που είχαν ΟΠ στους οποίους παρατηρήθηκε μία σημαντικά θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού. Τα ισχυρά σημεία αυτής της μελέτης εστιάζονται στο μεγάλο δείγμα ατόμων που συμπεριλαμβάνονται και στη μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών (>1 έτος), ενώ στους περιορισμούς θα πρέπει να αναφερθούν ο μικρός αριθμός των ατόμων με ΟΠ, καθώς και το γεγονός ότι επειδή η κατηγοριοποίηση της ΟΠ στηρίχθηκε σε γυναικείες τιμές, αυτό πιθανώς να οδήγησε σε υποεκτίμηση της ΟΠ σε άνδρες συμμετέχοντες (Jennings et al., 2018).

Στην Ισπανία η μελέτη των Fernandez-Real et al (2012) είχε ως στόχο την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επίδρασης τριών διατροφικών προτύπων σε κυκλοφορούσες μορφές οστεοκαλσίνης (OC) και στους δείκτες σχηματισμού οστών σε 127

ηλικιωμένους άνδρες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και οι οποίοι επιλέχθηκαν από τα κέντρα της μελέτης PREDIMED (Prevention con Dieta Mediterranea). Κατόπιν τυχαίας επιλογής οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες α) MedDiet+VOO (με διατροφικές συμβουλές για τη ΜΔ και συμπληρωματική χορήγηση έξτρα παρθένου ελαιολάδου), β) MedDiet+nuts (με συμβουλές για τη ΜΔ και συμπληρωματική χορήγηση ξηρών καρπών) και γ) στην ομάδα ελέγχου (με συμβουλές για δίαιτα χαμηλών λιπαρών). Η διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, η σωματική δραστηριότητα βάσει ερωτηματολογίου, ενώ πραγματοποιήθηκαν και βιοχημικές μετρήσεις. Στην ομάδα MedDiet+VOO παρατηρήθηκε αύξηση των β-κυττάρων HOMA, αύξηση της OC ($p=0,007$), αύξηση του δείκτη σχηματισμού οστού PINP ($p=0,01$), ενώ στις ομάδες MedDiet+nuts και ομάδα ελέγχου μειώθηκαν οι τιμές της συγκέντρωσης ινσουλίνης νηστείας και των β-κυττάρων HOMA. Σε όλες τις ομάδες ο δείκτης οστικής απορρόφησης CTX μειώθηκε σημαντικά ($p=0,0001$). Η μακροχρόνια παρακολούθηση (2 έτη) της ομάδας ανδρών με τυχαίοποίηση αποτελεί ένα ισχυρό σημείο της μελέτης, ενώ οι μεμονωμένες μετρήσεις που έγιναν κατά την διάρκεια της μελέτης, καθώς και η έλλειψη μέτρησης των θυρεοειδικών ορμονών, της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης στον ορό, της μέτρησης της οστικής πυκνότητας ή της λειτουργίας των β-κυττάρων με πιο αξιόπιστους δείκτες από το HOMA-β-κύτταρο αποτελούν περιορισμούς της μελέτης (Fernandez-Real et al., 2012). Όλες οι ανωτέρω μελέτες αναδεικνύουν ότι η τήρηση της ΜΔ, συνδυαστικά με λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, συσχετίζονται θετικά με την πρόληψη της νόσου και την διατήρηση της καλής υγείας των οστών. Επιπλέον, η ΜΔ εμπλουτισμένη με παρθένο ελαιόλαδο δρα προστατευτικά στα οστά. Το ελαιόλαδο, το οποίο αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά της ΜΔ, με την περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις να προτείνεται για τις θετικές επιδράσεις που επιφέρει στην υγεία των οστών, ενώ η συμμόρφωση σε μια διατροφή που βασίζεται στο μεσογειακό πρότυπο αυξάνει τον σχηματισμό οστού. Ο συνδυασμός της ΜΔ με συμπληρώματα ασβεστίου και η εφαρμογή τους ως επικουρική θεραπεία στην θεραπευτική αγωγή απαιτεί περισσότερες μελέτες. Όσον αφορά τη διερεύνηση του ερωτήματος αν η αυξημένη συγκέντρωση οστεοκαλσίνης είναι η αιτία ή η συνέπεια της αυξημένης λειτουργίας των β-κυττάρων, είναι αναγκαία η διενέργεια περισσότερων μελετών σε υγιείς εθελοντές (Mastorakou et al., 2019).

Στη συγχρονική μελέτη των Chen et al (2016) διερευνήθηκε η επίδραση της ΜΔ στην οστική πυκνότητα (BMD) με τη συμμετοχή 2.371 ενήλικων Κινέζων. Αξιολογήθηκαν οι διατροφικές προσλήψεις με τη χρήση της κλίμακας aMed. Η υψηλότερη κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, ξηρών καρπών και η χαμηλότερη κατανάλωση κόκκινου, επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας σε διάφορα σημεία των οστών (BMD 1,94% σε όλο το σώμα, 3,01% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 2,80% στο ολικό ισχίο, 2,81% στον αυχένα του μηριαίου οστού, 2,62% στον τροχαντήρα), ενώ η κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, ψαριών, μονοακόρεστου λίπους και αλκοόλ δεν έδειξαν ανεξάρτητες συσχετίσεις με την οστική πυκνότητα.

Η ΜΔ μέσω μίας αντιφλεγμονώδους οδού μπορεί να αποτρέψει ή να επιβραδύνει την ΟΠ. Η μεγαλύτερη συμμόρφωση στη ΜΔ συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (CPR, IL-6). Επιπλέον, μπορεί να παρέχει αντίσταση στην οξειδωση έναντι του οξειδωτικού στρες και των ενεργών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, το οποίο αναστέλλει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών κυττάρων και παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (Chen et al., 2016).

Η μελέτη EPIC που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 48.814 ανδρών και 139.981 γυναικών, αξιολόγησε την τήρηση της ΜΔ σε σχέση με τον κίνδυνο συχνότητας καταγμάτων ισχίου και διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη τήρηση στη ΜΔ συσχετίστηκε με μείωση της συχνότητας κατάγματος ισχίου κατά 7% (95% CI 0,02-0,11) (Benetou et al., 2013).

Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων 726 ζευγών ηλικιωμένων Κινέζων, οι υψηλότερες βαθμολογίες aMed έδειξαν χαμηλότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου (OR 0,28, 95% CI 0,18-0,43) (Zeng et al., 2014).

Αντίθετα, σε μία προοπτική μελέτη διάρκειας 8 ετών σε 1482 ηλικιωμένους Γάλλους, η τήρηση της ΜΔ έδειξε μηδενικές συσχετίσεις με τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου, σπονδύλου και μέσης (Fear et al., 2013), ενώ σε μία συγχρονική μελέτη σε 196 Ελληνίδες, οι βαθμολογίες aMed δεν συσχετίστηκαν με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Kontogianni et al., 2009). Τα μη σημαντικά αποτελέσματα αυτών των μελετών πιθανώς να οφείλονται σε μικρότερα μεγέθη δειγμάτων, στη χρήση διαφορετικών δεικτών για την αξιολόγηση της τήρησης της διαίτας, σε διαφορετικές μεθόδους ή διαφορετικά αποτελέσματα στις διαφορετικές τοποθεσίες.

Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί μία σοβαρή νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας και επηρεάζει το 1-2% του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο με 41 εκατομμύρια ενήλικες πάσχοντες (Danve et al., 2020). Οι τρεις μελέτες που ακολουθούν αποτελούν μία προσέγγιση διερεύνησης της επίδρασης της ΜΔ στην εξέλιξη ή πρόληψη της νόσου.

Η ανασκόπηση μελετών που πραγματοποιήθηκε από τους Stamostergiou et al με σκοπό να διερευνήσουν τον ευεργετικό ρόλο της ΜΔ στον έλεγχο της υπερουριχαιμίας και κατ'επέκταση της ουρικής αρθρίτιδας περιλαμβάνει 4 μελέτες. Οι 2 από αυτές πληρούσαν τα χρονολογικά κριτήρια ένταξης και αναλύονται στη συνέχεια (Stamostergiou et al., 2018).

Η μελέτη που έλαβε χώρα στην Ελλάδα από τους Kontogianni et al, η μελέτη Attica, είχε ως στόχο, μεταξύ άλλων, την διερεύνηση της επίδρασης της τήρησης της ΜΔ σε σχέση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. 2.380 εθελοντές χωρίς καρδιαγγειακό ή νεφρικό νόσημα αξιολογήθηκαν για την διατροφική πρόσληψη μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής, ενώ με τη χρήση του δείκτη MedDiet Score εκτιμήθηκε η τήρηση της ΜΔ. Πραγματοποιήθηκαν επίσης βιοχημικές και κλινικές μετρήσεις στους συμμετέχοντες. Τα άτομα με υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης υπερουριχαιμίας, γεγονός που υποδηλώνει την θετική επίδραση αυτού του

διατροφικού προτύπου στην πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας και κατ'επέκταση της ουρικής αρθρίτιδας (Kontogianni et al., 2012).

Η μελέτη των Guasch-Ferre et al που έγινε στην Ισπανία με τη συμμετοχή 4.449 ηλικιωμένων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, κλινική δοκιμή δοκιμή PREDIMED (Prevention con Dieta Mediterranea), ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της τήρησης της ΜΔ και των συστατικών της στη μείωση ή αποτροπή της ανάπτυξης υπερουριχαιμίας. Οι εθελοντές κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες διατροφικής παρέμβασης: την ομάδα MedDiet+VOO, την ομάδα MedDiet+ξηροί καρποί και την ομάδα δίαιτας με χαμηλά λιπαρά. Τα άτομα που είχαν υπερουριχαιμία κατά την έναρξη της μελέτης και είχαν μεγαλύτερη συμμόρφωση στη ΜΔ παρουσίασαν αναστροφή υπερουριχαιμίας, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της τήρησης της ΜΔ και της συχνότητας εμφάνισης υπερουριχαιμίας. Και οι τρεις διατροφικές παρεμβάσεις είχαν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση της υπερουριχαιμίας. Από τα συστατικά της ΜΔ διαπιστώθηκε ότι η μείωση κατανάλωσης του κόκκινου κρέατος, που έχει υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υπερουριχαιμίας κατά 23%, ενώ η κατανάλωση ψαριών/θαλασσινών συσχετίστηκε θετικά με τον επιπολασμό της υπερουριχαιμίας, πιθανώς λόγω της υψηλής περιεκτικότητας αυτών των τροφίμων σε πουρίνες. Η κατανάλωση αλκοόλ μέσω του μηχανισμού αύξησης παραγωγής ουρικών, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα όσπρια, που αποτελούν πηγή φυτικών ινών, βιταμινών και μετάλλων, παρέχουν οφέλη για την υγεία και βελτιώνουν την φλεγμονή, ενώ και η κατανάλωση σάλτσας αποτελούμενης από συστατικά της ΜΔ με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά, φαίνεται ότι μειώνει την οξειδωτική βλάβη.

Η ΜΔ και τα συστατικά της μέσω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων που διαθέτουν μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο στη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος, τα οποία αποτελούν ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mastorakou et al., 2019). Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε την τήρηση της ΜΔ και της επίδρασής της στην εμφάνιση ή μείωση υπερουριχαιμίας και το στοιχείο αυτό σε συνδυασμό το μεγάλο μέγεθος δείγματος αποτελούν τα δυνατά σημεία της μελέτης. Επειδή το δείγμα αφορά συγκεκριμένη ομάδα ατόμων (Ισπανοί ηλικιωμένοι με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο), τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό, γεγονός που πρέπει να αναφερθεί στους περιορισμούς της μελέτης. Επίσης επειδή οι ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά την διάγνωση μπορεί να αλλάξουν τις διατροφικές συνήθειές τους, υπάρχει η πιθανότητα μεροληψίας αντίστροφης αιτιολογίας. Στα αποτελέσματα μπορεί ακόμα να συμβάλλουν παράγοντες οι οποίοι δεν μετρήθηκαν. Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι η τήρηση της ΜΔ σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας σε ηλικιωμένους με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων σε άλλους πληθυσμούς είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες (Guasch-Ferre et al., 2013).

Η τελευταία μελέτη της ανασκόπησης που δεν αναλύθηκε στην παρούσα εργασία, είναι η μελέτη Ikaría που έλαβε χώρα στην Ελλάδα, στο νησί της Ικαρίας και αξιολόγησε την επίδραση της ΜΔ στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ακόμα και με μικρή συμμόρφωση στη ΜΔ τα επίπεδα του ουρικού οξέος

μειώθηκαν στους άνδρες συμμετέχοντες αλλά όχι στις γυναίκες, παρέχοντας προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της διατροφής (Chrysohoou et al., 2011).

Οι Yokose et al διεξήγαγαν μία μελέτη στο Ισραήλ με σκοπό να εξετάσουν την επίδραση διαφορετικών διατροφικών προτύπων σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου και του ουρικού οξέος. Στη μελέτη συμμετείχαν 235 εθελοντές με μέτρια παχυσαρκία, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία στις ομάδες παρέμβασης περιορισμένων θερμίδων και χαμηλών λιπαρών, στη ΜΔ περιορισμένων θερμίδων και στη δίαιτα μη περιορισμένων θερμίδων χαμηλών υδατανθράκων. Χρησιμοποιήθηκαν αποθηκευμένα δείγματα από τη δευτερεύουσα μελέτη DIRECT (Δευτερεύουσα ανάλυση της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής διατροφικής παρέμβασης). Και στις τρεις ομάδες διαπιστώθηκαν βελτιώσεις στις τιμές των τριγλυκεριδίων, της συγκέντρωσης ινσουλίνης, στην αναλογία ολικής χοληστερόλης, στην HDLχοληστερόλη και στο σωματικό βάρος. Οι μέσες μειώσεις των επιπέδων ουρικού οξέος δεν είχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων, όμως οι μειώσεις στα άτομα με υπερουριχαιμία ήταν σημαντικές σε όλες τις ομάδες. Επιπλέον, και στις τρεις ομάδες βελτιώθηκαν το λιπιδαιμικό προφίλ, η συστολική αρτηριακή πίεση και η συγκέντρωση της ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η υιοθέτηση διαφορετικών διατροφικών προτύπων μπορεί να παρέχει οφέλη σε ασθενείς με υπερουριχαιμία μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το ισχυρό σημείο της παρούσης μελέτης είναι το γεγονός ότι τρία διαφορετικά διατροφικά πρότυπα αξιολογήθηκαν ταυτόχρονα για την επίδραση της απώλειας βάρους στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι περιορισμοί αφορούν το δείγμα της μελέτης το οποίο αποτελούνταν κυρίως από άνδρες εθελοντές με χαρακτηριστικά πληθυσμού με ουρική αρθρίτιδα, δηλαδή με αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος και αυξημένο επιπολασμό καρδιομεταβολικών συννοσηροτήτων, καθώς και το γεγονός ότι η μελέτη έλαβε χώρα σε εργασιακό περιβάλλον. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα μπορούσαν να γενικευτούν σε πληθυσμό με κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Για τα οφέλη από την απώλεια βάρους και τους καθορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μελλοντικά απαιτείται επιβεβαίωση, μέσω της διερεύνησης αυτής της επίδρασης σε άλλους πληθυσμούς (Yokose et al., 2021).

Εκτός από τις μελέτες που πραγματεύονται την επίδραση της ΜΔ στην εξέλιξη των ρευματικών νοσημάτων, έχουν αξιολογηθεί και άλλα διατροφικά πρότυπα.

Η επίδραση της νηστείας σύμφωνα με μελέτες υποδηλώνει θετικές επιδράσεις στη φλεγμονή, στον πόνο και την πρωινή δυσκαμψία. Στη συστηματική ανασκόπηση των Muller et al (2001) ασθενείς με ΡΑ ακολούθησαν χορτοφαγική διατροφή και τα αποτελέσματα ήταν ευεργετικά σε σχέση με την συμπτωματολογία των ασθενών, πιθανώς λόγω της μειωμένης έκθεσης σε πιθανά αντιγόνα που η συνήθης δίαιτα περιέχει (Muller et al., 2001). Στη μελέτη των Uden et al (1983) σε ασθενείς με ΡΑ, μετά από νηστεία, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της δίαιτας στα κλινικά συμπτώματα και στις λειτουργίες των ουδετερόφιλων του αίματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέση απώλεια σωματικού βάρους 5,1 kg και μείωση της φλεγμονής και του ρυθμού καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR). Η νηστεία φαίνεται ότι βελτιώνει την κλινική

κατάσταση ασθενών με RA, πιθανώς μέσω μηχανισμού αλλαγής στη λειτουργία των ουδετερόφιλων τα οποία συμβάλλουν στην πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης στις αρθρώσεις (Uden et al., 1983).

Δίαιτες χωρίς γλουτένη υποδεικνύουν μία μικρή βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου, υπάρχουν όμως στοιχεία που υποδεικνύουν ότι πιθανώς η δίαιτα αυτού του τύπου αυξάνει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός ιδιαίτερα επιβαρυντικό, αφού αυτοί οι ασθενείς έχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (Potter et al., 2018 ; Lebowhl et al., 2017).

Μελέτες που αφορούν δίαιτες με στοιχειακή διατροφή, δηλαδή τροφή στην υγρή μορφή της που αποτελείται από γλυκόζη, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, αμινοξέα, υποδεικνύουν ότι είναι λιγότερο ανοσογόνες, ενώ είναι υποαλλεργικές και περιέχουν όλα τα θρεπτικά συστατικά που καλύπτουν τις καθημερινές ανάγκες του οργανισμού (Khanna et al., 2017). Οι Podas et al διαπίστωσαν βελτίωση του πόνου, της πρωϊνής δυσκαμψίας και του αρθρικού δείκτη Ritchie, αλλά καμία βελτίωση στις εργαστηριακές παραμέτρους. Επιπλέον, μετά τη διακοπή της δίαιτας παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων (Podas et al., 2007). Στις μελέτες των Kavanaghi et al και Holst-Jensen et al παρομοίως διαπιστώθηκε βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και υποτροπή με την διακοπή της δίαιτας (Kavanaghi et al., 1995; Holst-Jensen et al., 1998).

Η μελέτη των Van de Laar και Van der Korst (1992) αξιολόγησε την δίαιτα αποκλεισμού, δηλαδή εξάλειψης των αντιγόνων που σχετίζονται με τα τρόφιμα που είναι πιθανό να επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νόσου σε ασθενείς με RA, όπου η μία ομάδα ασθενών ακολούθησε δίαιτα χωρίς πρόσθετα αλλεργιογόνα και η άλλη ομάδα δίαιτα με περιορισμένη χρήση αλλεργιογόνων, και δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στα κλινικά συμπτώματα των ασθενών. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες αυξάνονται με την κατανάλωση αλλεργιογόνων τροφών, επομένως αποκλείοντας αυτές τις τροφές από τη διατροφή είναι αναμενόμενο να επέρχεται μείωση των τροφικών αλλεργιογόνων, που πυροδοτούν το ανοσοποιητικό σύστημα και οδηγούν στη φλεγμονή (Van de Laar & Van der Korst, 1992).

Όλα τα διατροφικά μοντέλα που αναφέρθηκαν παραπάνω θεωρούνται δύσκολο ή ακόμα και ανέφικτο να τηρηθούν από τους πάσχοντες για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω παραγόντων, όπως ο περιορισμός των διατροφικών επιλογών, το υψηλό κόστος σε κάποια από αυτά (στοιχειακή διατροφή) και επιπλέον το γεγονός ότι μετά την διακοπή τους η δραστηριότητα των νοσημάτων παρουσιάζει υποτροπή (Vitetta et al., 2012; Khanna et al., 2017). Η υιοθέτηση αντίθετα του μεσογειακού διατροφικού προτύπου, λόγω της πλούσιας ποικιλίας τροφών, της ευκολίας στην υιοθέτηση, αλλά και πλήθους ευεργετικών επιδράσεων συνολικά για την ανθρώπινη υγεία, θεωρείται ως η καλύτερη διατροφική επιλογή και στην περίπτωση των νοσημάτων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (Khanna et al., 2017).

Περιορισμοί της μελέτης

Αριθμός μελετών: κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση υπήρξε ένας μεγάλος αριθμός μελετών (141) οι οποίες πραγματεύονται την επίδραση της διατροφής στην εξέλιξη των νοσημάτων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού, συμβατές όμως με το αντικείμενο της παρούσης εργασίας βρέθηκαν μόνο 15 μελέτες (4 που αφορούν την επίδραση της ΜΔ στη ΡΑ, 5 στην ΟΑ, 3 στην ΟΠ, και 3 στην ουρική αρθρίτιδα). Αυτό το γεγονός οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των δοκιμών δεν εστίασε στο σύνολο των διατροφικών συστατικών που αποτελούν την ΜΔ αλλά σε μεμονωμένα συστατικά της και επιπλέον οι πληροφορίες που αφορούν στην επίδραση της διατροφής σε σχέση με την πορεία και εξέλιξη των συγκεκριμένων νοσημάτων ήταν ανεπαρκείς.

Μικρό δείγμα και φύλο ασθενών: πολλές από τις μελέτες ερεύνησαν ένα μικρό δείγμα ασθενών (Matsumoto et al., Vadell et al., Dyer et al., Cooper et al., Sadeghi et al., Quattrini et al., Fernandez-Real et al., Yokose et al.) και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι αρκετές αφορούσαν μόνο το γυναικείο φύλο ή μεγαλύτερα ποσοστά γυναικείου πληθυσμού (Hu et al., Dyer et al., Jennings et al., Veronese et al., Matsumoto et al.) αυτά αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες για την εξαγωγή σαφών και ασφαλών συμπερασμάτων που να αντιπροσωπεύουν τον γενικό πληθυσμό.

Χρονικό διάστημα των μελετών: περιοριστικοί παράγοντες αποτελούν το μικρό χρονικό διάστημα των διατροφικών παρεμβάσεων σε κάποιες μελέτες (Dyer et al., Cooper et al., Sadeghi et al.) καθώς και η έλλειψη μακροχρόνιας παρακολούθησης (follow-up), παράγοντες οι οποίοι δεν μας επιτρέπουν να εξάγουμε σαφή συμπεράσματα για την μακροπρόθεσμη επίδραση της ΜΔ στις ομάδες ασθενών που συμμετείχαν ως προς την εξέλιξη των νοσημάτων.

Ελληνικές μελέτες: αν και η ΜΔ θεωρείται κατά κύριο λόγο χαρακτηριστική των χωρών της Μεσογείου και κατ'επέκταση της Ελλάδας, εντός των χρονικών περιορισμών της εργασίας (την τελευταία δεκαετία) βρέθηκε μόνο 1 μελέτη με Έλληνες συμμετέχοντες (Kontogianni et al., η μελέτη ΑΤΤΙCΑ), γεγονός που αδυνατεί να παρέχει στοιχεία μιας αντιπροσωπευτικής ελληνικής έρευνας.

Χαρακτηριστικά ομάδων ασθενών: σε κάποιες μελέτες το δείγμα πληθυσμού αποτέλεσαν ομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (Hu et al., γυναίκες επαγγελματίες υγείας, Guasch-Ferre et al., Ισπανοί ηλικιωμένοι με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, Yokose et al., η μελέτη που έλαβε χώρα σε εργασιακό περιβάλλον σε κυρίως αντρικό πληθυσμό με χαρακτηριστικά ουρικής αρθρίτιδας), αποτελώντας περιοριστικούς παράγοντες αφού τα αποτελέσματα των μελετών δεν μπορούν να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό.

Ποιότητα μελετών: από τις 8 RCTs που αναλύονται στην παρούσα εργασία, 1 εμφανίζει υψηλό κίνδυνο συστηματικής μεροληψίας (συνολικός κίνδυνος μεροληψίας) ενώ για τις υπόλοιπες 7 υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες. Οι 3 συγχρονικές μελέτες (7-8/10) καθώς και οι 4 μελέτες κοόρτης (7/9) θεωρούνται υψηλής ποιότητας, με την επισήμανση ότι οι συγχρονικές μελέτες επιτρέπουν μόνο τη

διατύπωση συσχετίσεων και όχι την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ενδεχόμενη ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης..

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η οστεοπόρωση και η ουρική αρθρίτιδα αποτελούν κύριους εκπροσώπους της κατηγορίας των ρευματικών παθήσεων που αήκουν στην κατηγορία των μυοσκελετικών παθήσεων και των παθήσεων του συνδετικού ιστού με ιδιαίτερα αυξανόμενο επιπολασμό τα τελευταία χρόνια, κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου, και μεγάλο οικονομικό και κοινωνικό αντίκτυπο.

Τα τελευταία χρόνια ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στη διερεύνηση της επίδρασης διάφορων διατροφικών μοντέλων όσον αφορά την πρόληψη και την εξέλιξη των χρόνιων παθήσεων. Πλήθος μελετών έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση της ΜΔ επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της δραστηριότητας των νοσημάτων, στη μείωση της βλάβης των αρθρώσεων, στη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, καθώς και την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ρευματικών νοσημάτων.

Το μοντέλο της ΜΔ έχει αποδεδειγμένα ωφέλιμες επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία που κυρίως εστιάζονται στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, του μεταβολικού συνδρόμου, διαφόρων τύπων καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών και ρευματικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διαδικασία. Στην παθογένεια αυτών των νοσημάτων η διατροφή καθώς και ο τρόπος ζωής είναι πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και να επηρεάζουν θετικά την πορεία τους.

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο περιλαμβάνει τρόφιμα όπως ελαιόλαδο, φρούτα, λαχανικά, ψάρια, όσπρια, δημητριακά και ξηρούς καρπούς τα οποία χαρακτηρίζονται ως «λειτουργικά τρόφιμα», δηλαδή τρόφιμα με ιδιότητες που προάγουν την υγεία έναντι των χρόνιων εκφυλιστικών και φλεγμονωδών παθήσεων. Μέσω της κατανάλωσης αυτών των τροφίμων, η ΜΔ έχει πλήθος αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων που οφείλονται στην πρόσληψη ελαιόλαδου, το οποίο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε MUFAs, τροφών πλούσιων σε βιταμίνες, μέταλλα, φαινολικές ενώσεις και PUFAs, επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων που ευθύνονται για την πρόκληση φλεγμονής και την δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα οφέλη σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που υιοθετούν αυτού του τύπου την διατροφή εστιάζονται κυρίως στη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, στην απώλεια σωματικού βάρους, καθώς και στη μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο ουσιαστικά τις μελλοντικές επιπλοκές που σχετίζονται με τα νοσήματα. Η συστηματική χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς προδιαθέτει για μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας που πιθανώς οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως η φλεγμονώδης διαδικασία, η φαρμακευτική αγωγή, η παρουσία συνοσηροτήτων και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου.

Συμπερασματικά. οι ομάδες τροφίμων που χαρακτηρίζουν τη ΜΔ παρέχουν μία ισορροπημένη, υγιεινή διατροφή η οποία μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς δυσκολίες, επηρεάζοντας καθοριστικά την εξέλιξη της υγείας και την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Για την εξαγωγή ασφαλέστερων αποτελεσμάτων σχετικά με τα οφέλη της ΜΔ στην εξέλιξη των νοσημάτων του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού κρίνονται αναγκαία τα ακόλουθα:

- διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και μακροχρόνια παρακολούθηση των παρεμβάσεων
- δημιουργία ιατρικών σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας για παροχή εξατομικευμένων διατροφικών οδηγιών στους πάσχοντες και παρακολούθηση της τήρησης αυτών σε μελλοντικές επισκέψεις
- ενημέρωση του πληθυσμού σε τακτά χρονικά διαστήματα για την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφικών επιλογών με στόχο την πρόληψη εμφάνισης των νοσημάτων
- εκπαίδευση των παιδιών στο σχολικό περιβάλλον με σκοπό να γίνει κατανοητή η σημασία και τα οφέλη ενός ισορροπημένου διαιτολογίου για την πορεία της υγείας τους στην ενήλικη ζωή τους
- συνεχιζόμενη εκπαίδευση όλων των επαγγελματιών υγείας για τα νέα δεδομένα στον τομέα της διατροφής, ώστε να είναι σε θέση να παρέχουν ενημερωμένες και αποτελεσματικές οδηγίες στους ασθενείς με παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού.

Βιβλιογραφία

- Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(1):40-59. doi:10.1016/j.biocel.2008.06.010
- Ahmed S. Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in arthritis: progress and promise. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):208. doi:10.1186/ar2982
- Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018;6(2):122-127. Published 2018 Jun 14. doi:10.1055/s-0038-1660790
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
- Alexandropoulou I, Grammatikopoulou MG, Gkouskou KK, et al. Ceramides in Autoimmune Rheumatic Diseases: Existing Evidence and Therapeutic Considerations for Diet as an Anticeramide Treatment. *Nutrients.* 2023;15 (1): Published 2023 Jan 2. doi: 10.3390/nu15010229
- Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5): 519-527. doi: 10.1111/1756-185X.12333
- Al-Nahain A, Jahan R, Rahmatullah M. Zingiber officinale: A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis.* 2014; 2014: 159089. doi: 10.1155/2014/159089
- Alunno A, Nikiphorou E, Philippou E, et al. Nutrition in RMDs: is it really food for thought? Focus on rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2020; 4:10. Published 2020 Mar 10. doi: 10.1186/s41927-020-0113-4
- Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health.* 2013;42(5): 449-457. Published 2013 May 1.
- Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One.* 2017;12(8): e0182048. Published 2017 Aug 1. doi: 10.1371/journal.pone.0182048

- Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol*. 2003; 30(7): 1589-1601.
- Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 (12) :1549-1554. doi: 10.1093/rheumatology/ke1140
- Arden, N., Blanco, F.J., Bruyère, O., Cooper, C., Guermazi, A., Hayashi, D., Hunter, D., Javaid, K., Reginster, J.-Y., Rannou, F. and Roemer, F.W. (2014). Atlas of osteoarthritis. London: Springer Healthcare, pp. 36–40
- Aryaeian N, Shahram F, Mahmoudi M, et al. The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Gene*. 2019;698: 179-185. doi: 10.1016/j.gene. 2019.01.048
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14 (12A) :2274-2284. doi: 10.1017/S1368980011002515
- Badsha H. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2018;12: 19-28. Published 2018 Feb 8. doi: 10.2174/1874312901812010019
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017;34(2): 90-101.doi: 10.4274/balkanmedj. 2017. 0111
- Basu A, Schell J, Scofield RH. Dietary fruits and arthritis. *Food Funct*. 2018;9 (1) :70-77. doi: 10.1039/c7fo01435
- Battaglia Richi E, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health Risks Associated with Meat Consumption: A Review of Epidemiological Studies. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85 (1-2): 70-78. doi: 10.1024/0300-9831/a000224
- Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, et al. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24(5): 1587-1598. doi: 10.1007/s00198-012-2187-3

- Biegert C, Wagner I, Lüdtkke R, et al. Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J Rheumatol.* 2004;31 (11) : 2121-2130.
- Bitok E, Sabaté J. Nuts and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61 (1): 33-37. doi: 10.1016/j.pcad. 2018.05.003
- Boada LD, Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP. The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes: Epidemiological evidences. *Food Chem Toxicol.* 2016;92: 236-244. doi: 10.1016/j.fct. 2016.04.008
- Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Buchbinder R, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7 (5): e016114. Published 2017 May 11. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016114
- Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27 (6):501-507. doi: 10.1159/000493390
- Burden AM, Tanaka Y, Xu L, et al. Osteoporosis case ascertainment strategies in European and Asian countries: a comparative review. *Osteoporos Int.* 2021;32 (5) :817-829. doi: 10.1007/s00198-020-05756-8
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020;26 (Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22 (19):10659. Published 2021 Oct 1. doi: 10.3390/ijms221910659
- Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33 (5):725-735. doi: 10.1093/ndt/gfx085

- Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044. Published 2017 Jan 17. doi: 10.1038/boneres.2016.44
- Chen GD, Dong XW, Zhu YY, Tian HY, He J, Chen YM. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a higher BMD in middle-aged and elderly Chinese. *Sci Rep.* 2016;6: 25662. Published 2016 May 9. doi: 10.1038/srep25662
- Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16: 296. Published 2015 Oct 14. doi: 10.1186/s12891-015-0762-4
- Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front Immunol.* 2018;9: 38. Published 2018 Jan 29. doi: 10.3389/fimmu.2018.00038
- Chrysohoou C, Skoumas J, Pitsavos C, et al. Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: the Ikaria study. *Maturitas.* 2011;70 (1) :58-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.06.003
- Ciubean AD, Ungur RA, Irsay L, et al. Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures. *Clin Interv Aging.* 2018;13: 2465-2472. Published 2018 Dec 3. doi: 10.2147/CIA.S190440
- Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46 (3) :291-304. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.012
- Cooper I, Brukner P, Devlin BL, et al. An anti-inflammatory diet intervention for knee osteoarthritis: a feasibility study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23 (1) :47. Published 2022 Jan 13. doi: 10.1186/s12891-022-05003-7
- Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009;170 (10) :1257-67
- Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2016;19 (8) :717-729. doi: 10.1089/jmf.2016.370

- Dalbeth N, Zhong CS, Grainger R, et al. Outcome measures in acute gout: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2014;41 (3) :558-568. doi: 10.3899/jrheum. 131244
- Danve A, Neogi T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (11) :1786-1788. doi: 10.1002/art. 41453
- De M, De AK, Sen P, Banerjee AB. Antimicrobial properties of star anise (*Illicium verum* Hook f). *Phytother Res*. 2002;16(1): 94-95. doi: 10.1002/ptr. 989
- Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31 (1) :3-18. doi: 10.1016/j. berh. 2017.08.003
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99 (6) :779-785. doi: 10.1161/01.cir. 99.6.779
- Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*. 2019;11 (11) :2833. Published 2019 Nov 19. doi: 10.3390/nu11112833
- Dyer J, Davison G, Marcora SM, Mauger AR. Effect of a Mediterranean Type Diet on Inflammatory and Cartilage Degradation Biomarkers in Patients with Osteoarthritis. *J Nutr Health Aging*. 2017;21 (5) :562-566. doi: 10.1007/s12603-016-0806-y
- Esalatmanesh K, Jamali A, Esalatmanesh R, Soleimani Z, Khabbazi A, Malek Mahdavi A. Effects of N-acetylcysteine supplementation on disease activity, oxidative stress, and inflammatory and metabolic parameters in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Amino Acids*. 2022;54 (3) :433-440. doi: 10.1007/s00726-022-03134-8
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5 (8):e008222. Published 2015 Aug 10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008222

- Feart C, Lorrain S, Ginder Coupez V, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporos Int.* 2013;24(12): 3031-3041. doi: 10.1007/s00198-013-2421-7
- Fernández-Real JM, Bulló M, Moreno-Navarrete JM, et al. A Mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (10) :3792-3798. doi: 10.1210/jc.2012-2221
- Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20 (4) :102776. doi: 10.1016/j. autrev. 2021.102776
- Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 2018;38 (5) :737-747. doi: 10.1007/s00296-017-3912-1
- Fraser DA, Thoen J, Djøseland O, Førre O, Kjeldsen-Kragh J. Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18 (3) :357-362.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3): 229. doi: 10.1186/ar2669
- Genel F, Kale M, Pavlovic N, Flood VM, Naylor JM, Adie S. Health effects of a low-inflammatory diet in adults with arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci.* 2020;9: e37. Published 2020 Aug 27. doi: 10.1017/jns.2020.31
- Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment. *Nutrients.* 2014;6 (4) :1406-1423. Published 2014 Apr 4. doi: 10.3390/nu6041406
- Ghorbani A, Esmaeilizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(4):433-440. Published 2017 Jan 13. doi: 10.1016/j. jtcme. 2016.12.014
- Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic

review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45: 114-124. e4. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.023

- Gong L, Cao W, Chi H, et al. Whole cereal grains and potential health effects: Involvement of the gut microbiota. *Food Res Int*. 2018;103: 84-102. doi: 10.1016/j.foodres. 2017.10.025
- Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68 (10) :1263-1270. doi: 10.1093/gerona/glt028
- Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014; 12:78. Published 2014 May 13. doi: 10.1186/1741-7015-12-78
- Gutiérrez-Grijalva EP, Picos-Salas MA, Leyva-López N, Criollo-Mendoza MS, Vazquez-Olivo G, Heredia JB. Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. *Plants (Basel)*. 2017;7(1):2. Published 2017 Dec 26. doi:10.3390/plants7010002
- Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40 (10) :1175-1179. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1175
- Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1) : CD006400. Published 2009 Jan 21. doi: 10.1002/14651858.CD006400.pub2
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 (7) :1305-1309. doi: 10.1136/ard. 2009.109884
- Hamidi Z, Aryaeian N, Abolghasemi J, et al. The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020;34 (7) :1650-1658. doi: 10.1002/ptr.6633
- Hammoudi Halat D, Krayem M, Khaled S, Younes S. A Focused Insight into Thyme: Biological, Chemical, and Therapeutic Properties of an Indigenous Mediterranean Herb. *Nutrients*. 2022;14(10): 2104. Published 2022 May 18. doi: 10.3390/nu14102104

- Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*. 2011;2 (2) :205-212.
- Holst-Jensen SE, Pfeiffer-Jensen M, Monsrud M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 1998;27 (5) :329-336. doi: 10.1080/0300974985015433
- 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;67 (5) :597-606. doi: 10.1002/acr.22481
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393 (10182) :1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34 (3) :623-643. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.004
- Jamali F, Ahmadzadeh A, Sahraei Z, Salamzadeh J. Study of the Effects of N-acetylcysteine on Inflammatory Biomarkers and Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20 (5) :574-583. Published 2021 Sep 28. doi: 10.18502/ijaai.v20i5.7407
- Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108 (3) :633-640. doi: 10.1093/ajcn/nqy122
- Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2020;104 (5) :873-884. doi: 10.1016/j.mcna.2020.06.004
- Iriti M, Varoni EM. Cardioprotective effects of moderate red wine consumption: Polyphenols vs ethanol. *J Appl Biomed*. 2014;12 (4) :193-202
- Kavanaghi R, Workman E, Nash P, Smith M, Hazleman BL, Hunter JO. The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(3): 270-273. doi: 10.1093/rheumatology/34.3.270
- Khanna S, Jaiswal KS, Gupta B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Front Nutr*. 2017;4: 52. Published 2017 Nov 8. doi: 10.3389/fnut.2017.00052

- Kim K, Lee HY, Lim SJ. Effects of increased standing balance on pain in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci.* 2016;28 (1) :87-89. doi: 10.1589/jpts.28.87
- Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.*2020;28 (3) :242-248. doi: 10.1016/j.joca. 2020.01.002
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* 2021 May;73 (5) :799]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72 (2) :220-233. doi: 10.1002/art.41142
- Kontogianni MD, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(6): 442-449. doi: 10.3109/03009742.2012.679964
- Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. *Nutrition.* 2009;25(2): 165-171. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.019
- Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Modelling dairy intake on the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(5): 791-797. doi: 10.1097/01.hjr. 0000219115.48285.33
- Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou L, Athanassiou P. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Rheumatoid Arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(2): 190-194. Published 2020 Jun 30. doi: 10.31138/mjr. 31.2.190
- Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology.* 2006;239(3) :811-817. doi: 10.1148/radiol.2393050253
- Lebwohl B, Cao Y, Zong G, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357: j1892. Published 2017 May 2. doi: 10.1136/bmj. j1892
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare

interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339: b2700. Published 2009 Jul 21. doi: 10.1136/bmj. b2700

- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4): 880. Published 2020 Apr 3. doi: 10.3390/cells9040880
- Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2): 179-188. doi: 10.1007/s11926-012-0240-z
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105: 185-199. doi: 10.1093/bmb/lds038
- Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr*. 2013;4(3): 384S-92S. Published 2013 May 1. doi: 10.3945/an.112.003517
- Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(3): 475-487. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.006
- Majewski M. Allium sativum: facts and myths regarding human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014;65(1): 1-8.
- Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10: 1. Published 2010 Jan 12. doi: 10.1186/1472-6882-10-1
- Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):1 51-156. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.151
- Marefati N, Ghorani V, Shakeri F, et al. A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents. *Pharm Biol*. 2021;59(1): 287-302. doi: 10.1080/13880209.2021.1874028
- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16072. Published 2016 Oct 13. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
- Mastorakou, D., Rabaeus, M., Salen, P., Pounis, G. and de Lorgeril, M. Mediterranean Diet: A Health-Protective Dietary Pattern for Modern Times. In

“Analysis in Nutrition Research”, edited by Elsevier.2019 Greece. pp. 233-258

- Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, et al. Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. *Clin Nutr.* 2018;37(2): 675-680. doi: 10.1016/j.clnu. 2017.02.011
- Maynard JW, McAdams-DeMarco MA, Law A, et al. Racial differences in gout incidence in a population-based cohort: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2014;179(5): 576-583. doi: 10.1093/aje/kwt299
- McKellar G, Morrison E, McEntegart A, et al. 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;66(9): 1239-1243. doi: 10.1136/ard.2006.065151
- Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2019;11(9): 2059. Published 2019 Sep 2. doi: 10.3390/nu11092059
- Michalsen A, Riegert M, Lüdtkke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2005;5: 22. Published 2005 Dec 22. doi: 10.1186/1472-6882-5-22
- Moosavian SP, Paknahad Z, Habibagahi Z, Maracy M. The effects of garlic (*Allium sativum*) supplementation on inflammatory biomarkers, fatigue, and clinical symptoms in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2020;34(11): 2953-2962. doi: 10.1002/ptr.6723
- Morin S, Lix LM, Azimaee M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int.* 2011;22(9): 2439-2448. doi: 10.1007/s00198-010-1480-2
- Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1): 1-10. doi: 10.1080/030097401750065256

- Murdoch R, Barry MJ, Choi HK, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) common language definition of gout. *RMD Open*. 2021;7(2): e001623. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001623
- Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(3): 216-219. doi: 10.1016/j.numecd.2013.11.007
- Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(1): 27-36. doi: 10.7326/M16-0462
- Nieto G, Ros G, Castillo J. Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A Review. *Medicines (Basel)*. 2018;5(3): 98. Published 2018 Sep 4. doi: 10.3390/medicines5030098
- Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, Cadarette SM. Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(2): 659-669. doi: 10.1007/s00198-012-2034-6
- Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, Ramonda R, Sfriso P, Punzi L. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2015;145: w14190. Published 2015 Nov 2. doi: 10.4414/smw.2015.14190
- Oliviero F, Spinella P. Benefits of Probiotics in Rheumatic Diseases. *Front Nutr*. 2020;7: 157. Published 2020 Sep 8. doi: 10.3389/fnut.2020.00157
- Olsen MN, Tangvik RJ, Halse AK. Evaluation of Nutritional Status and Methods to Identify Nutritional Risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Nutrients*. 2020;12(11): 3571. Published 2020 Nov 21. doi: 10.3390/nu12113571
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, et al. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol*. 2015;180: 178-184. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.206
- Park SB, Kim J, Jeong JH, et al. Prevalence and Incidence of Osteoporosis and Osteoporotic Vertebral Fracture in Korea: Nationwide Epidemiological Study Focusing on Differences in Socioeconomic Status. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(4): 328-336. doi: 10.1097/BRS.0000000000001291

- Patra JK, Das G, Bose S, et al. Star anise (*Illicium verum*): Chemical compounds, antiviral properties, and clinical relevance. *Phytother Res.* 2020;34(6): 1248-1267. doi: 10.1002/ptr.6614
- Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis?. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(1): 137-143. doi: 10.1079/pns2003319
- Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(5): 889-904. Published 2016 Sep 15. doi: 10.3945/an.116.012138
- Pinar G, Kaplan S, Pinar T, et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18- to 49-year-old Turkish women. *Women Health.* 2017;57(9): 1080-1097. doi: 10.1080/03630242.2016.1243604
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health.* 2003;3: 32. Published 2003 Oct 20. doi: 10.1186/1471-2458-3-32
- Podas T, Nightingale JM, Oldham R, Roy S, Sheehan NJ, Mayberry JF. Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgrad Med J.* 2007;83(976): 128-131. doi: 10.1136/pgmj.2006.050245
- Potter MDE, Briennes SC, Walker MM, Boyle A, Talley NJ. Effect of the gluten-free diet on cardiovascular risk factors in patients with coeliac disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(4): 781-791. doi: 10.1111/jgh.14039
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013;74(4): 580-591. doi: 10.1002/ana.23944
- Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, Giusti F, Brandi ML. The Mediterranean Diet in Osteoporosis Prevention: An Insight in a Peri- and Post-Menopausal Population. *Nutrients.* 2021;13(2): 531. Published 2021 Feb 6. doi: 10.3390/nu13020531

- Rice D, McNair P, Huysmans E, Letzen J, Finan P. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 5: Osteoarthritis. *J Clin Med*. 2019;8(11): 1769. Published 2019 Oct 24. doi: 10.3390/jcm8111769
- Riegsecker S, Wiczynski D, Kaplan MJ, Ahmed S. Potential benefits of green tea polyphenol EGCG in the prevention and treatment of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2013;93(8): 307-312. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.006
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2): 155-175. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001
- Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8: 689698. Published 2021 Nov 26. doi: 10.3389/fmed.2021.689698
- Rudan I, Sidhu S, Papana A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1): 010409. doi: 10.7189/jogh.05.010409
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1): S2. doi: 10.1186/ar1907
- Sadeghi A, Zarrinjooiee G, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N. Effects of a Mediterranean Diet Compared with the Low-Fat Diet on Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Feeding Trial. *Int J Clin Pract*. 2022;2022: 7275192. Published 2022 Jan 31. doi: 10.1155/2022/7275192
- Salari N, Darvishi N, Bartina Y, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1): 669. Published 2021 Nov 13. doi: 10.1186/s13018-021-02821-8
- Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1): 609. Published 2021 Oct 17. doi: 10.1186/s13018-021-02772-0
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110: 102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400
- Septembre-Malaterre A, Remize F, Poucheret P. Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive

compounds during lactic fermentation. *Food Res Int*. 2018;104: 86-99. doi: 10.1016/j. foodres. 2017.09.031

- Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23): 8758. Published 2020 Nov 25. doi: 10.3390/ijerph17238758
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10): CD006077. Published 2014 Oct 14. doi: 10.1002/14651858.CD006077. pub3
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110: 102400. doi: 10.1016/j. jaut. 2019.102400
- Shara M, Stohs SJ. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytother Res*. 2015;29(8): 112-1116. doi: 10.1002/ptr. 5377
- Shehzad A, Rehman G, Lee YS. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors*. 2013;39(1): 69-77. doi: 10.1002/biof. 1066
- Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD, et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(1): 37-51. doi: 10.7326/M16-0461
- Shen Y, Jia LN, Honma N, Hosono T, Ariga T, Seki T. Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects - a review. *J Tradit Complement Med*. 2012;2(1): 27-32. doi: 10.1016/s2225-4110(16)30067-0
- Shishehbor F, Rezaeyan Safar M, Rajaei E, Haghhighizadeh MH. Cinnamon Consumption Improves Clinical Symptoms and Inflammatory Markers in Women with Rheumatoid Arthritis [published online ahead of print, 2018 May 3]. *J Am Coll Nutr*. 2018;1-6. doi: 10.1080/07315724.2018.1460733
- Singh B, Singh JP, Shevkani K, Singh N, Kaur A. Bioactive constituents in pulses and their health benefits. *J Food Sci Technol*. 2017;54(4): 858-870. doi: 10.1007/s13197-016-2391-9
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2): 192-202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13

- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1): 1-26. doi: 10.1002/art. 39480
- Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2012 Nov 15;86(10): 893]. *Am Fam Physician.* 2012;85(1): 49-56.
- Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3): 208-214. doi: 10.1136/ard. 62.3.208
- Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1): 46-56. doi: 10.5152/eurjrheum. 2016.048
- Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47(8): 735-748. doi: 10.1080/10408390601062054
- Stamostergiou J, Theodoridis X, Ganochoriti V, Bogdanos DP, Sakkas LI. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(1): 21-25. Published 2018 Mar 19. doi: 10.31138/mjr. 29.1.21
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366: 14898. Published 2019 Aug 28. doi: 10.1136/bmj. 14898
- Stewart S, Dalbeth N, Vandal AC, Rome K. The first metatarsophalangeal joint in gout: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17: 69. Published 2016 Feb 11. doi: 10.1186/s12891-016-0919-9
- Su Y, Chen Z, Xie W. Swimming as Treatment for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020: 6210201. Published 2020 May 15. doi: 10.1155/2020/6210201
- Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int.* 2015;35(3): 533-539. doi: 10.1007/s00296-014-3185-x

- Trichopoulou A, Kyrozis A, Rossi M, et al. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr.* 2015;54(8): 1311-1321. doi: 10.1007/s00394-014-0811-z
- Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med.* 2014;12: 112. Published 2014 Jul 24. doi: 10.1186/1741-7015-12-112
- Trontzas P. Rheumatology: Necessary adjustments to the realities of the new era in Greece. *Mediterr J Rheumatol* 2017;28(2): 94
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3): 360-366. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835f693f
- Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2014;30(4): 430-435. doi: 10.1016/j.nut.2013.09.007
- van de Laar MA, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3): 298-302. doi: 10.1136/ard.51.3.298
- Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Maggi S. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5): 1403-1409. doi: 10.3945/ajcn.116.13639
- Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clin Nutr.* 2017;36(6): 1609-1614. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.035
- Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2): 160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
- Vitetta L, Coulson S, Schloss J, Beck SL, Allen R, Sali A. Dietary recommendations for patients with rheumatoid arthritis: a review. *Nutrition and Dietary Supplements.* 2012;4: 1-15

- Udén AM, Trang L, Venizelos N, Palmblad J. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(1): 45-51. doi: 10.1136/ard.42.1.45
- Underwood M. Gout. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015: 1120. Published 2015 Mar 19.
- Xiang L, Xiao L, Wang Y, Li H, Huang Z, He X. Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much. *Food Chem.* 2014;156: 258-263. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.01.006
- Xu PP, Yang TT, Xu J, et al. Dairy Consumption and Associations with Nutritional Status of Chinese Children and Adolescents. *Biomed Environ Sci.* 2019;32(6): 393-405. doi: 10.3967/bes2019.054
- Yokose C, McCormick N, Rai SK, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care.* 2020;43(11): 2812-2820. doi: 10.2337/dc20-1002
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4): 369-395. doi: 10.1111/joim.12395
- Warner SC, Valdes AM. The Genetics of Osteoarthritis: A Review. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology.* 2016; 1(1): 140-153.
- Wright NC, Riggs GK, Lisse JR, Chen Z; Women's Health Initiative. Self-reported osteoarthritis, ethnicity, body mass index, and other associated risk factors in postmenopausal women-results from the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9): 1736-1743. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01812.x
- Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(4): 334-344. doi: 10.22038/ijbms.2019.34365.8158
- Zeng FF, Xue WQ, Cao WT, et al. Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2014;25(8): 2131-2141. doi: 10.1007/s00198-014-2741-2

- Zhang Q, Cai W, Wang G, Shen X. Prevalence and contributing factors of osteoporosis in the elderly over 70 years old: an epidemiological study of several community health centers in Shanghai. *Ann Palliat Med.* 2020;9(2): 231-238. doi: 10.21037/apm. 2020.02.09
- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis [published correction appears in *Clin Geriatr Med.* 2013 May;29(2): ix]. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3): 355-369. doi: 10.1016/j. cger. 2010.03.001
- Zhu F. Anthocyanins in cereals: Composition and health effects. *Food Res Int.* 2018;109: 232-249. doi: 10.1016/j. foodres. 2018.04.015