

TOMASZ TATARA, PATRYCJA SNAKOWSKA

## Rola diety w reumatoidalnym zapaleniu stawów – przegląd systematyczny badań

The role of diet in rheumatoid arthritis – systematic review of research

Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### KEY WORDS

rheumatoid arthritis, diet, quality of life, efficacy, safety profile

### SUMMARY

**Introduction.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic connective tissue disease of the immune and unknown etiology. The characteristic symptoms of RA include symmetric joint pain and swelling of hands and feet, as well as morning stiffness. Except the pharmacotherapy important role in the treatment of patients with RA plays diet.

**Aim.** Evaluation of clinical efficacy and safety of diets to improve the quality of patient's life with RA.

**Material and methods.** Evaluation of clinical efficacy based on the results of primary studies and secondary evidence found in the context of a systematic review. The following literature databases were searched systematically: Medline, Embase, Cochrane Library and others.

**Results.** Indomethacin vs. indomethacin + omega-3: indomethacin reduces the DAS28 by 34.2%; indomethacin + omega-3 reduces the DAS28 by 41.9%.

Mediterranean diet (MD) vs. standard diet: at 12 week of study in patients with the MD group has been reported improvement in 3 of 4 variables compared to baseline (including disease activity measured in DAS28 and HAQ scale, subjective assessment of health status by the SF-36).

Omega-3 vs. placebo: in most studies has been shown the benefits of taking omega-3, including reduction: the duration of morning stiffness, number of tender and swollen joints, pain of arthritis.

Vegetarian/vegan/mediterranean diet vs. standard diet: vegetarian and mediterranean diet significantly reduced pain compared to the standard diet.

**Conclusions.** Mediterranean diet significantly reduces disease activity in patients with active RA. Scientific evidence indicates the beneficial effects of omega-3 in RA, observed in a reduction: the number of swollen, tender and painful joints, morning stiffness, joint pain, disease activity and the need for NSAIDs.

### WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym i nieznaną etiologią. Charakteryzuje się przewlekłym postępującym procesem zapalnym błony maziowej symetrycznych stawów. Procesy zapalne rozpoczynają się od ognisk zapalnych w błonie maziowej stawu, stopniowo obejmując obszar całego stawu, kaletki maziowe i pochewki ścięgniętych (1-3).

Charakterystycznymi objawami RZS jest symetryczny ból i obrzęk stawów rąk, nadgarstków i stóp, rzadziej dużych

stawów, np. kolanowych lub barkowych. Sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle ponad godzinę, jest niemal zawsze objawem zapalenia stawów. Zmiany w układzie ruchu to zapalenie stawów, zwykle symetryczne. We wczesnym okresie choroby zajęte są stawy nadgarstkowe, palców, kolanowe i stawy stóp; w późniejszym okresie dochodzi do zajęcia stawów barkowych, łokciowych i biodrowych. W typowym przebiegu choroby jako pierwsze zaatakowane są stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe i śródstopno-paliczkowe. Stawy międzypaliczkowe dalsze są wolne (4, 5).

## Epidemiologia

Średnio 1% populacji światowej cierpi na RZS. W Europie chorobowość jest znacznie mniejsza w południowej części kontynentu w porównaniu do północy (3,3 vs. 5,9/10 tys.) (6, 7).

W Polsce na RZS choruje od 0,5 do 2% osób, co oznacza, że choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa u 400-600 tys. ludzi. RZS występuje w różnym wieku. Pierwsze objawy notowane są już między 25. a 35. rokiem życia. Największa zapadalność przypada na 4. i 5. dekadę życia. Choroba 3 do 4 razy częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Ryzyko wystąpienia choroby u krewnych osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 4% dla rodzeństwa, około 4,7% dla krewnych pierwszego stopnia (rodzic/dziecko) i około 1,9% dla krewnych drugiego stopnia (3, 8).

Różnice w występowaniu oraz częstość nowych zachorowań w populacjach mogą wynikać z różnic genetycznych dotyczących antygenów MHC klasy II, głównie HLA-DR4 (9).

## Ocena aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów

Na początku choroby, po ustaleniu rozpoznania, powinny być przeprowadzone następujące oceny:

- VAS – ocena stopnia nasilenia bólu za pomocą wizualnej skali analogowej,
- VAS – zbiorcza ocena stanu zdrowia dokonana przez pacjenta i lekarza,
- EULAR/DAS28 – ocena aktywności choroby,
- FACIT – ocena stopnia męczliwości,
- HAQ – ocena wydolności funkcjonalnej,
- SF-36 – ocena jakości życia.

Badania te umożliwiają ocenę zmienności przebiegu choroby, monitorowanie leczenia oraz podjęcie decyzji o szybkiej zmianie terapii w przypadku zaostrzenia choroby. Przy każdej wizycie należy ocenić nasilenie bólu, czas trwania sztywności porannej, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów oraz ograniczenie funkcji układu ruchu. Kryteria poprawy klinicznej w RZS zostały opracowane przez American College of Rheumatology (ACR) i określane są jako ACR20, ACR50, ACR70 – 20-70% poprawa w odniesieniu do wyjściowej liczby bolesnych i obrzękniętych stawów w 3 na 5 parametrów z zestawu cech opracowanego przez American College of Rheumatology (9).

## Leczenie

Terapia chorych na RZS musi mieć charakter kompleksowy. Powinna obejmować: farmakoterapię, rehabilitację, fizjoterapię, psychoterapię, terapię zajęciową oraz edukację chorego i jego rodziny.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu chorych na RZS są: modyfikujące przebieg choroby (DMARD: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, leki przeciwmalaryczne i sole złota), biologiczne (adalimumab, anakinra, etanercept, golimumab, infiksymbab, tocyliczumab, abatacept, rytuksy-

mab), niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna) i glikokortykosteroidy (4).

## Rodzaje oraz charakterystyka diet w przebiegu RZS

W obszarze badań nad wpływem określonego sposobu żywienia na przebieg RZS znajdują zastosowanie alternatywne metody dietetyczne takie jak (10):

- dieta śródziemnomorska – dieta charakterystyczna dla krajów regionu Morza Śródziemnego. Opiera się na produktach pochodzenia roślinnego, oliwie z oliwek, rybach, drobiu i mlecznych produktach fermentowanych. Na właściwości powyższej diety rzutuje udział składników pokarmowych, tj. mało nasyconych kwasów tłuszczowych, dużo jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Dużo naturalnych antyoksydantów i błonnika pokarmowego (11);
- dieta wegetariańska – sposób odżywiania oparty na produktach roślinnych z udziałem produktów mlecznych (laktowegetarianizm), produktów mlecznych i jaj (laktoowegetarianizm), nabiału oraz drobiu i ryb (semiwegetarianizm). Do zalet tej diety należy zaliczyć niższą gęstość energetyczną a wysoką gęstość odżywczą pożywienia. Ograniczenie podaży tłuszczu z jednoczesnym zwiększeniem udziału jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niska zawartość cholesterolu. Wegetarianie, oprócz stosowania diety bezmięsnej, unikają picia alkoholu, kawy, palenia tytoniu, zwracają większą uwagę na uprawianie aktywności fizycznej (6, 12);
- dieta wegańska – dieta wykluczająca spożywanie wszystkich rodzajów mięs (w tym drobiu, ryb, owoców morza) oraz wszelką żywność pochodzenia zwierzęcego, w tym mleko, nabiał, jaja i żelatynę. Niektórzy weganie wykluczają z diety także miód, uważając go za produkt pochodzenia zwierzęcego (13, 14). Korzyści prozdrowotne: redukcja podaży energii, niska zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu, natomiast wysoka podaż jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, magnezu, potasu, witaminy C i E, folianów, flawonoidów, karotenoidów oraz błonnika.

## CEL PRACY

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diet w poprawie jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

## MATERIAŁ I METODY

Wyszukiwanie badań klinicznych dokonano w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration (15). Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące:

- populacji: pacjenci bez względu na wiek z RZS,
- interwencji: dieta, w tym: śródziemnomorska, wegetariańska, wegańska, suplementacja omega-3,
- technologii alternatywnych (komparatorów): dowolne, w tym: różne rodzaje diet, dieta zwyczajowa, brak stosowania diety,
- metodyki: systematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, metaanalizy,
- punktów końcowych: skuteczność – odpowiedź na leczenie wg ACR 20-70/EULAR (DAS28); liczba obrzękniętych, tkliwych, bolesnych stawów, ocena aktywności choroby wg VAS (ból), HAQ-DI (niepełnosprawność), FACIT-F (zmęczenie), SF-36 (jakość życia); profil bezpieczeństwa.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): Medline (przez PubMed), Embase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), Centre for Reviews and Dissemination. Ostatniego przeszukania baz dokonano w dniach 16-18 stycznia 2015 roku.

W przypadku badań bez grup kontrolnych przeprowadzenie analizy statystycznej za pomocą parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe. W badaniach z grupą kontrolną przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (bazują one na danych pierwotnych i z tego względu stanowią wiarygodne źródło informacji). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie.

## WYNIKI

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 226 publikacji (po eliminacji powtórzeń w programie Reference Manager 11). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 11 publikacji. Ostatecznie 3 publikacje, odpowiadające 3 próbom klinicznym (Cramp 2013, Miles 2012, Hagen 2009), spełniły kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej. Opis metodyki poszczególnych badań przedstawia tabela 1.

### Indometacyna vs. indometacyna + omega-3 (Gupta 2009) (16, 17)

#### Skuteczność

Po podaniu indometacyny liczba obrzękniętych stawów oraz sztywność poranna spadły po 12 tygodniach ( $p < 0,001$ ). Natomiast zwiększyła się wytrzymałość uścisku dłoni. Ponadto w grupie indometacyny ból w ocenie skali VAS, wskaźnik opadania erytrocytów (odczyn Biernackiego)

**Tabela 1.** Analizy efektywności klinicznej diet w leczeniu RZS – metodyka włączonych badań.

Liczba badań	PS 24 RCT (Cramp 2013) <ul style="list-style-type: none"> <li>- indometacyna vs. indometacyna + omega-3 - 1 RCT (Gupta 2009)</li> <li>- dieta śródziemnomorska vs dieta standardowa - 1 RCT (Sköldstam 2003)</li> </ul> Omega-3 vs. placebo (parafina ciekła/oliwa z oliwek/olej kokosowy, roślinny, kukurydziany, sojowy/mieszana olei/suplementacja bez PUFA/dieta zwyczajowa) – PS 23 RCT (Miles 2012)  Dieta specjalistyczna (wegetariańska, wegańska, śródziemnomorska) vs. dieta standardowa – PS 14 RCT, 1 CCT (Hagen 2009)
Populacja	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Grupa badana	1 RCT (Gupta 2009): n = 81 1 RCT (Sköldstam 2003): n = 51 23 RCT (Miles 2012): n = 1296 14 RCT, 1 CCT (Hagen 2009): n = 837
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie wg ACR/EULAR Czas trwania sztywności porannej Liczba obrzękniętych, tkliwych i bolesnych stawów Siła uścisku Ocena aktywności choroby wg VAS, HAQ-DI, FACIT, SF-36 Działania niepożądane
Okres obserwacji	1 RCT (Gupta 2009): 12 tyg. 1 RCT (Sköldstam 2003): 12 tyg. 23 RCT (Miles 2012): 12-52 tyg. 14 RCT, 1 CCT (Hagen 2009): 2-52 tyg.

i wartość białka C-reaktywnego obniżyły się istotnie statystycznie (IS) ( $p < 0,001$ ). W grupie indometacyny + kwasy tłuszczowe omega-3 liczba obrzękniętych stawów w skali DAS28 znacząco ( $p < 0,05$ ) zmniejszyła się, podobnie jak liczba bolesnych stawów i porannych sztywność ( $p < 0,001$ ), podczas gdy wytrzymałość uścisku dłoni miała tendencję do zwiększania. Wartość odczuwanego bólu według skali VAS, odczyn Biernackiego, wartość białka C-reaktywnego znacznie wzrosły ( $p < 0,001$ ) w grupie indometacyna + kwasy tłuszczowe omega-3.

Indometacyna obniża DAS28 o 34,2%; indometacyna w połączeniu z kwasem tłuszczowym omega-3 obniża DAS28 o 41,9%. Indometacyna + kwas omega-3 obniżała wskaźniki DAS28 częściej niż indometacyna podawana samodzielnie ( $p < 0,05$ ). Liczba obrzękniętych i bolesnych stawów oraz sztywność poranna zostały znacznie obniżone w grupie przyjmującej indometacynę + kwas omega-3 w stosunku do indometacyny w monoterapii (odpowiednio: 69,8 vs. 78,2%; 70,9 vs. 83,8%; 69,4 vs. 78,7%). Zwiększenie siły chwytu było bardziej widoczne w grupie leczonej terapią skojarzoną (4,24 vs. 7,9%). Wskaźnik odczuwanego bólu w skali VAS oraz wskaźnik Biernackiego uległy wyraźniejszej poprawie w grupie otrzymującej dodatkowo kwasy omega-3. Natomiast zmiana wartość białka C-reaktywnego była podobna w obu grupach (tab. 2).

W grupie indometacyny sprawność fizyczna IS zwiększyła się ( $z 47,5 \pm 6,4$  do  $61,6 \pm 7,5$ ;  $p < 0,01$ ), odczuwalny ból fizyczny IS wzrósł ( $z 33,4 \pm 3,9$  do  $62,0 \pm 4,5$ ;  $p < 0,001$ ). Ogólny stan zdrowia, vitalność, zdrowie psychiczne uległy poprawie. Natomiast funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie w rolach społecznych były takie same po 12 tygodniach leczenia ( $p < 0,05$ ).

W grupie indometacyny w połączeniu z kwasem tłuszczowym omega-3: funkcjonowanie fizyczne ( $z 47,7 \pm 7,4$  do  $68,1 \pm 6,8$ ;  $p < 0,001$ ), rola fizyczna (od  $28,0 \pm 3,9$  do  $74,3 \pm 6,6$ ;  $p < 0,001$ ), odczuwanie bólu ( $z 33,1 \pm 3,5$  do  $65,8 \pm 4,5$ ;  $p < 0,001$ ), ogólne zdrowie ( $56,3 \pm 0,7$  do  $69,7 \pm 2,2$ ;  $p < 0,01$ ), żywotność ( $47,5 \pm 0,6$  do  $64,2 \pm 4,0$ ;  $p < 0,001$ ), zdrowie psychiczne ( $66,2 \pm 1,3$  do  $79,2 \pm 0,7$ ;  $p < 0,02$ ) znacznie wzrosły po 12-tygodniowej terapii w stosunku do danych wyjściowych sprzed leczenia (tab. 3).

**Tabela 2.** Procentowa zmiana aktywności choroby.

Ocena aktywności choroby	Indometacyna w monoterapii (n = 41)	Indometacyna + omega-3 (n = 40)
DAS28 (2-10 stawów)	-34,2%	-41,9%
Obrzęk stawów	-69,8%	-78,2%
Tkliwość stawów	-70,9%	-83,8%
Szywność poranna	-69,4%	-78,7%
Siła uścisku	+4,24%	+7,9%
Ból w skali VAS	-62,7%	-74,8%
Odczyn Biernackiego	-44,4%	-59,2%
Wartość białka C-reaktywnego	-57,9%	-61,6%

### Bezpieczeństwo

Zaobserwowano, że stosowanie indometacyny w monoterapii i w połączeniu z kwasami tłuszczowymi omega-3 jest dobrze tolerowane i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy między indometacyną w monoterapii a stosowaną w terapii skojarzonej z kwasami tłuszczowymi omega-3, w odniesieniu do częstości występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych i laboratoryjnych.

### Dieta śródziemnomorska vs. dieta standardowa (Sköldstam 2003) (16, 18)

Na początku badania nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupą stosującą dietę śródziemnomorską (MD) i grupą kontrolną. Pod koniec 3. tygodnia badania odnotowano poprawę stanu zdrowia zarówno w grupie MD, jak i grupie kontrolnej w stosunku do spadku aktywności choroby mierzonej w skali VAS. Dodatkowo w obu grupach odnotowano zmniejszenie bólu w skali VAS, szywności porannej i liczby trombocytów.

Po 6 tygodniach, aktywność choroby wg skali VAS powróciła do poziomu wyjściowego na początku badania. W obydwu grupach wykazano rozbieżne zmiany od wartości wyjściowych.

Pod koniec badania (12. tydzień) u pacjentów z grupy MD odnotowano poprawę w stosunku do trzech z czterech zmiennych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Aktywność choroby mierzona w skali DAS28 uległa zmniejszeniu o 0,56 pkt ( $p < 0,001$ ). Aktywność choroby mierzona w skali HAQ uległa zmniejszeniu o 0,15 pkt ( $p = 0,020$ ). Subiektywna ocena stanu zdrowia mierzona kwestionariuszem SF-36 uległa poprawie i była wyższa u pacjentów stosujących MD w porównaniu do grupy kontrolnej – w większości przypadków różnice nie były istotne statystycznie.

**Tabela 3.** Porównanie różnych wymiarów SF-36 przed leczeniem i po leczeniu w grupie indometacyny w monoterapii lub indometacyny w skojarzeniu z kwasami tłuszczowymi omega-3.

SF-36	Grupa indometacyny w monoterapii		Grupa indometacyny w skojarzeniu z kwasami tłuszczowymi omega-3	
	Przed leczeniem (n = 50)	Po leczeniu (n = 41)	Przed leczeniem (n = 50)	Po leczeniu (n = 40)
Funkcjonowanie fizyczne	47,5 ± 6,4	61,6 ± 7,5*	47,7 ± 7,4ns	68,1 ± 6,8
Komponenta fizyczna	28,3 ± 3,7	64,5 ± 10,1*	28,0 ± 3,9	74,3 ± 6,6
Odczuwanie bólu	33,4 ± 3,9	62,0 ± 4,5*	33,1 ± 3,5	65,8 ± 4,5
Ogólny stan zdrowia	56,3 ± 0,7	68,1 ± 2,5**	56,3 ± 0,7	69,7 ± 2,2
Żywotność	46,7 ± 0,67	59,6 ± 5,7**	47,5 ± 0,6	64,2 ± 4,0
Funkcjonowanie społeczne	64,6 ± 1,7	66,4 ± 4,7ns	64,8 ± 1,8	71,9 ± 6,4
Komponenta emocjonalna	51,0 ± 1,0	51,5 ± 1,5ns	50,9 ± 1,1	52,7 ± 0,8
Zdrowie psychiczne	66,3 ± 1,4	78,3 ± 0,9**	66,2 ± 1,3	79,2 ± 0,7

ns – brak różnic IS dla obu grup przed zastosowaniem interwencji; \*różnice IS przed podaniem i po podaniu indometacyny wraz z omega-3 przy  $p < 0,05$ ; \*\*różnice IS przed podaniem i po podaniu indometacyny przy  $p < 0,05$

Łącznie u 15 pacjentów z grupy MD wykazano umiarkowaną lub lepszą poprawę stanu zdrowia ze zmniejszeniem aktywności choroby o  $> 0,6$  pkt w skali DAS28. Dla porównania w grupie kontrolnej ww. wynik uzyskano u 6 pacjentów ( $p = 0,026$ ). Z kolei pogorszenie stanu zdrowia ze wzrostem aktywności choroby o  $> 0,6$  pkt w skali DAS28 uzyskano u 2 pacjentów z grupy MD i 5 z grupy kontrolnej.

W 12. tygodniu obserwacji w grupie MD zaobserwowano istotną statystycznie poprawę stanu zdrowia w porównaniu z danymi wyjściowymi mierzona zmiennymi: DAS28 ( $p = 0,047$ ), HAQ ( $p = 0,012$ ), liczba obrzękniętych stawów ( $p = 0,001$ ), CRP ( $p = 0,006$ ), ból w skali VAS ( $p = 0,006$ ) (tab. 4).

**Omega-3 vs. placebo (w tym: parafina ciekła, oliwa z oliwek, olej kokosowy, mieszanina olei, olej roślinny, olej kukurydziany, suplementacja bez PUFA, olej sojowy, dieta zwyczajowa) (Miles 2012) (19)**

W większości badań wykazano korzyści wynikające z przyjmowania omega-3. Wśród nich najczęściej wymieniano: zmniejszenie czasu trwania sztywności porannej, zmniejszenie liczby tkliwych i obrzękniętych stawów, zmniejszenie bólu stawów, wydłużenie czasu do wystąpienia zmęczenia po przebudzeniu, poprawa siły uścisku, zmniejszenie aktywności choroby (oceniona przez lekarza lub pacjenta), użycie NLPZ (tab. 5).

#### Dieta wegetariańska/wegańska/śródziemnomorska vs. dieta standardowa (Hagen 2009) (20)

##### Skuteczność

W jednym z RCT (Kjeldsen-Kragh 1991) wykazano, że dieta wegetariańska (czas trwania 13 miesięcy) poprzedzona krótkotrwałą głodówką IS zmniejsza ból (w skali od 0 do 10) o 1,89 pkt w stosunku do diety standardowej (MD = -1,89 (95%CI: -3,62; -0,16)). Nie odnotowano poprawy w odniesieniu do komponenty fizycznej i sztywności porannej. W kolejnym RCT (Sköldstam 2003) wykazano, że dieta śródziemnomorska (czas trwania 12 tygodni) IS zmniejsza ból (w skali od 0 do 100) o 14,00 pkt w stosunku do diety standardowej (MD = -14,00 (95%CI: -23,6; -4,37)). Nie odnotowano poprawy w odniesieniu do komponenty fizycznej i sztywności porannej. W dwóch badaniach (Holst-Jensen 1998, Kavanagh 1995) porównywano dietę elementarną z dietą standardową – nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do bólu, komponenty fizycznej i sztywności porannej (MD = -0,80 (95%CI: -4,37; 2,77)). W badaniu Hafströma z 2001 roku w populacji pacjentów otrzymujących dietę wegańską w porównaniu z grupą kontrolną wykazano IS przewagę w odpowiedzi na leczenie – ACR 20 (RR = 8,91 (95%CI: 1,24, 64,30)) (tab. 6).

**Tabela 4.** Kliniczne wskaźniki aktywności choroby na początku badania i w 1., 3., 6. i 12. tygodniu. Dane przedstawiono jako średnia (SD).

Zmienne	Grupa MD (n = 26)				Grupa kontrolna (n = 25)				P
	Tydzień								
	1	3	6	12	1	3	6	12	
Wynik DAS28 (2-10)	4,4 (1,2)	-	4,2 (1,4) $p = 0,145$	3,9 (1,2) $p < 0,001$	4,3 (1,4)	-	4,2 (1,4) $p = 0,623$	4,3 (1,5) $p = 0,694$	0,047
Wynik HAQ (0-3)	0,7 (0,5)	-	0,6 (0,5) $p = 0,148$	0,6 (0,4) $p = 0,020$	0,8 (0,6)	-	0,7 (0,6) $p = 0,484$	0,8 (0,6) $p = 0,208$	0,012
Liczba obrzękniętych stawów (0-28)	7,0 (5,6)	-	6,3 (5,7) $p = 0,135$	5,2 (5,1) $p < 0,001$	6,9 (5,0)	-	7,8 (5,7) $p = 0,154$	7,5 (5,7) $p = 0,516$	0,001
Liczba tkliwych stawów (0-28)	6,8 (5,9)	-	5,1 (5,0) $p = 0,041$	4,5 (5,1) $p = 0,002$	6,9 (6,3)	-	5,9 (5,9) $p = 0,139$	6,1 (6,4) $p = 0,277$	0,212
Skala stanu zdrowia VAS (0-100 mm)	30 (22)	20 (16) $p = 0,005$	26 (21) $p = 0,267$	18 (13) $p = 0,008$	28 (20)	19 (14) $p = 0,007$	26 (21) $p = 0,627$	27 (21) $p = 0,694$	0,061
Skala bólu VAS (0-100 mm)	32 (20)	20 (16) $p = 0,004$	30 (22) $p = 0,769$	20 (13) $p = 0,007$	31 (20)	25 (18) $p = 0,091$	33 (24) $p = 0,570$	34 (21) $p = 0,319$	0,006
Sztywność poranna (min)	49 (42)	35 (33) $p = 0,003$	49 (49) $p = 0,998$	44 (52) $p = 0,514$	64 (38)	53 (44) $p = 0,142$	70 (51) $p = 0,391$	70 (64) $p = 0,531$	0,367
CRP (mg/l)	17 (20)	16 (22) $p = 0,475$	27 (55) $p = 0,965$	12 (15) $p = 0,001$	15 (14)	15 (16) $p = 0,293$	12 (9) $p = 0,152$	15 (12) $p = 0,525$	0,006
Liczba trombocytów ( $\times 10^9/l$ )	273 (55)	250 (59) $p = 0,005$	258 (51) $p = 0,020$	247 (47) $p = 0,001$	306 (69)	300 (58) $p = 0,331$	291 (59) $p = 0,040$	299 (74) $p = 0,470$	0,131

**Tabela 5.** Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego (19) oraz porównanie z wynikami innych metaanaliz odnośnie skuteczności omega-3 w terapii RZS.

Oceniane punkty końcowe	Liczba badań, w których oceniano punkt końcowy	Liczba badań, w których wykazano poprawę w wyniku zastosowania omega-3 vs. stan wyjściowy	Liczba badań, w których wykazano poprawę w wyniku zastosowania omega-3 vs. placebo	Porównanie z wynikami innych metaanaliz
Liczba tkliwych stawów	15	7	2	Fortin: Liczba tkliwych stawów IS spadła (n= 10, p= 0,001)
Liczba obrzękniętych stawów	15	5	0	Maclean: Liczba obrzękniętych stawów nie zmieniła się (n= 6)
Wskaźnik stawowy Ritchiego	8	5	2	Goldberg & Katz: Liczba bolesnych i/lub tkliwych stawów IS spadła (n= 10, p= 0,003) Wskaźnik stawowy Ritchiego nie zmienił się (n = 4)
Bóle stawów	2	2	1	
Obrzęk stawów	2	2	1	
Czas trwania sztywności porannej	21	7	4	Fortin: Czas trwania sztywności porannej IS obniżył się (n = 9, p = 0,01) Goldberg & Katz: Czas trwania sztywności porannej IS obniżył się (n = 8, p = 0,003)
Siła uścisku	17	3	2	-
Ogólna ocena bólu przez lekarza	6	3	0	Goldberg & Katz: Ogólna ocena bólu przez lekarza nie uległa zmianie (n = 3)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	12	6	0	-
Ogólna ocena bólu przez pacjenta	19	4	2	Maclean: Ogólna ocena bólu przez pacjenta nie uległa zmianie (n = 9) Goldberg & Katz: Odczuwany ból w ocenie pacjenta IS obniżył się (n = 13, p = 0,03)
Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta	12	4	2	Maclean: Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta nie uległa zmianie (n = 5)
Użycie NLPZ	8	3	4	Goldberg & Katz: Potrzeba zastosowania NLPZ IS zmalała (n = 3, p = 0,01)

### Bezpieczeństwo

W przypadku stosowania jakiegokolwiek specjalistycznej diety w porównaniu do diety standardowej odnotowano IS wyższy o 10% odsetek osób wykluczonych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RD = 0,10 (95%CI: 0,02; 0,18)) oraz wyższy o 5% odsetek osób wykluczonych z badania z powodu działań niepożądanych związanych z podawaną interwencją (RD = 0,05 (95%CI: -0,03; 0,14)) – różnice nieistotne statystycznie (NS). Ponadto odnotowano IS wyższy odsetek osób z utratą masy ciała w grupie osób przyjmujących dietę specjalistyczną (grupa interwencyjna) w porównaniu do grupy osób przyjmujących dietę standardową (grupa kontrolna) (WMD = -3,23 kg (95%CI: -4,79; -1,67)). W przeglądzie nie wymieniono konkretnych działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją (tab. 7).

### DYSKUSJA

Reumatoidalne zapalenie stawów cechuje symetryczny ból i obrzęk stawów rąk, nadgarstków i stóp, rzadziej dużych stawów, np. kolanowych lub barkowych. Sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle ponad godzinę, jest niemal zawsze objawem zapalenia stawów (4, 5).

Największa zapadalność przypada na 4. i 5. dekadę życia. Choroba 3 do 4 razy częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (8, 21). RZS stanowi poważny problem zdrowia publicznego, zarówno dla jednostki, jak i ogółu populacji. Choroba ta poprzez swoje klasyczne objawy w sposób istotny ogranicza jakość życia pacjenta. Jednocześnie RZS generuje wysokie koszty pośrednie związane z absencją chorobową pacjentów, obciążające budżet płatnika publicznego. W związku z powyższym wprowadzenie odpowiednich narzędzi ukierunkowanych na poprawę jakości życia pacjentów

**Tabela 6.** Wyniki skuteczności klinicznej diety wegetariańskiej, wegańskiej oraz śródziemnomorskiej vs. diety standardowej w populacji pacjentów z RZS.

Badanie	Punkt końcowy	Grupa interwencyjna Średnia (SD) n/N	Grupa kontrolna Średnia (SD) n/N	MD [95%CI]
Dieta wegetariańska vs. dieta standardowa				
Kjeldsen-Kragh 1991	Ból (0-10)	3,6 (2,69)	5,49 (2,44)	-1,89 [-3,62, -0,16]
	Ocena aktywności fizycznej wg HAQ (0-3)	0,98 (0,62)	1,05 (0,6)	-0,07 [-0,48, 0,34]
	Sztynność poranna stawów (h)	1,65 (1,64)	2,73 (1,78)	-1,08 [-2,23, 0,07]
Dieta wegańska vs. dieta standardowa				
Hafström 2001	ACR 20	12/35	1/26	8,91 [1,24, 64,30]
Dieta śródziemnomorska vs. dieta standardowa				
Sköldstam 2003	Ból (0-100)	20 (13)	34 (21)	-14,00 [-23,63, -4,37]
	Ocena aktywności fizycznej wg HAQ (0-3)	0,6 (0,4)	0,8 (0,6)	-0,20 [-0,48, 0,08]
	Sztynność poranna stawów (h)	44 (52)	70 (64)	-26,00 [-58,08, 6,08]

**Tabela 7.** Wykluczenia z badania z powodu zdarzeń i działań niepożądanych dla porównania różnych rodzajów diet z dietą standardową.

Badanie	Grupa interwencyjna n/N	Grupa kontrolna n/N	RD [95%CI]
Liczba osób wykluczonych z badania w wyniku zdarzeń niepożądanych ogółem			
Hafström 2001	3/38	2/28	0,01 [-0,12, 0,14]
Hansen 1996	18/54	10/55	0,15 [-0,01, 0,31]
Kavanagh 1995	18/23	11/24	0,32 [0,06, 0,59]
Kjeldsen-Kragh 1991	10/27	9/26	0,02 [-0,23, 0,28]
Nenonen 1998	3/22	2/21	0,04 [-0,15, 0,23]
Sköldstam 2003	3/29	2/27	0,03 [-0,12, 0,18]
Łącznie	55	36	0,10 [0,02, 0,18]
Liczba osób wykluczonych z badania w wyniku działań niepożądanych związanych z leczeniem			
Holst-Jensen 1998	2/15	2/15	0,13 [-0,06, 0,33]
Kjeldsen-Kragh 1991	5/27	7/26	-0,08 [-0,31, 0,14]
Nenonen 1998	3/22	0/21	0,14 [-0,02, 0,30]
Sköldstam 1979	1/16	0/10	0,06 [-0,12, 0,25]
Sköldstam 2003	2/29	0/27	0,07 [-0,04, 0,18]
Łącznie	13	7	0,05 [-0,03, 0,14]

z RZS (w tym skuteczne leczenie, rehabilitacja i właściwa dieta) pozwoli na obniżenie kosztów następstw choroby.

Niniejsza analiza wykazała, że obok farmakoterapii istotną rolę w leczeniu pacjentów z RZS odgrywa dieta. Istnieją dowody naukowe wskazujące na wpływ stosowania diety (w tym śródziemnomorskiej, wegetariańskiej, wegańskiej) na modyfikację przebiegu choroby, a w konsekwencji poprawę jakości życia pacjentów. Dieta śródziemnomorska spośród diet alternatywnych stanowi „złoty standard” w poprawie parametrów oceniających aktywność RZS. Spośród alternatywnych metod leczenia najskuteczniejsza wydaje się dietoterapia mająca zastosowanie zarówno w łagodzeniu powikłań wynikających z samego przebiegu choroby, jak i działań niepożądanych leków.

Farmakoterapia jest nieodłącznym elementem leczenia RZS, większość leków stosowanych w terapii wykazuje działania uboczne na organizm pacjenta poprzez wpływ na sposób żywienia i odżywienia pacjenta z RZS. Najbardziej istotne klinicznie zmiany w przewodzie pokarmowym wynikają z podawania NLPZ. Następuje wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita cienkiego, powstają stany zapalne naczyń, mikrokrwawienia z wtórną niedokrwistością oraz nadmierna utrata białka z hipoalbuminemią. Istotna w tym przypadku jest odpowiednia podaż z dietą żelaza, kwasu foliowego oraz witamin C, B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> (22).

Terapia sterydami może wywierać negatywny wpływ na układ kostno-szkieletowy. Zalecane jest zwiększone spożycie produktów żywnościowych bogatych w wapń i witaminę D, ewentualna suplementacja jako profilaktyka późniejszych powikłań układu kostnego (osteoporoza) wywołanych leczeniem sterydami.

Leczenie niedoborów zależy od przyjmowanych leków. Antagonistą kwasu foliowego jest metotreksat, dlatego

w diecie należy uwzględnić odpowiednią ilość folacyny. Metotreksat w leczeniu skojarzonym z sulfasalazyną zwiększa stężenie homocysteiny w surowicy, co w efekcie podnosi ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) i wzrost incydentów sercowo-naczyniowych. Istotna w tym przypadku jest dietoprofilaktyka ChNS oraz uzupełnienie diety w wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3, witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwas foliowy (6).

## WNIOSKI

1. Dzienna suplementacja omega-3 w połączeniu z NLPZ może stanowić terapię oszczędzającą u pacjentów z RZS (17).
2. Dieta śródziemnomorska istotnie hamuje aktywność choroby u pacjentów z aktywnym RZS (18).
3. U pacjentów z RZS stosujących dietę śródziemnomorską przez 3 miesiące można uzyskać poprawę w funkcjonowaniu fizycznym (18).
4. Dowody naukowe wskazują na korzystny wpływ omega-3 w RZS, przejawiający się w zmniejszeniu: liczby obrzękniętych, tkliwych i bolesnych stawów, sztywności porannej, bólu stawów, aktywności choroby oraz potrzeby zastosowania NLPZ (19).
5. Skuteczność różnych diet, w tym wegetariańskiej, śródziemnomorskiej i wegańskiej w łagodzeniu objawów RZS wciąż jest mało poznana i wymaga dalszych badań (20).
6. Wyższy współczynnik utraty pacjentów z badania w grupie przyjmującej diety specjalistyczne wskazuje na potencjalne negatywne skutki, które nie powinny być ignorowane zarówno przez pacjenta, jak i lekarza (20).

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Tomasz Tatara  
Katedra i Zakład Zdrowia  
Publicznego WUM  
ul. Banacha 1a blok F,  
02-097 Warszawa  
tel. +48 606-788-969  
ttatara@wum.edu.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Gajewski P, Augustynowicz-Kopeć E: Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
2. Kokot F, Chwalińska-Sadowska H (red.): Choroby wewnętrzne. T. 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
3. Jarosz M: Praktyczny podręcznik dietetyki. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2010.
4. Porter RS, Kaplan JL, Homeier BP (red.): The Merck Manual. Objawy kliniczne. Praktyczny przewodnik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010.
5. Fauci AS: Harrison – reumatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008.
6. Briony T: Manual of dietetic practice. Wiley Blackwell; 3<sup>rd</sup> Editio, 2001: 588-592.
7. Puszczewicz M (red.): Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
8. Samborski W, Brzozko M: Reumatologia praktyczna. Wolters Kluwer Polska, Warszawa 2011.
9. Zimmerman-Górska I: Reumatologia kliniczna. T. 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
10. Ligocki P: Żywnienie w chorobach reumatycznych. Żywnienie człowieka i metabolizm 2007; 1/2: 232-236.
11. Szostak WB, Cichońska A: Dieta śródziemnomorska w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2. Wydawnictwo Medyk, Warszawa 2012.
12. Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.): Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywnieniu. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000.
13. Peckenpaugh NJ: Podstawy żywienia i dietoterapia. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
14. Mądry E, Walkowiak J, Adamczyk-Ratajczak A: Dieta wegetariańska – o czym lekarz powinien pamiętać. Family Medicine & Primary Care Review 2010; 3: 936-938.
15. Higgins JPT, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, London 2011.
16. Cramp F, Hewlett S, Almeida C et al.: Non-



pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Collaboration 2013. **17.** Gupta AB, Mosharraf Hossain AK: Role of omega-3 fatty acid supplementation with indomethacin in suppression of disease activity in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2009; 35: 63-68. **18.** Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G: An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 208-214. **19.** Miles EA, Calder PC: Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 171-184. **20.** Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L et al.: Dietary interventions for rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Collaboration 2009. **21.** Streszczenie raportu projektu badawczego Uczelni Łazarskiego: Stan opieki reumatologicznej w Polsce, Warszawa 2011. **22.** Smolen SJ, Landewé R, Breedveld FC et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.

nadesłano: 06.05.2015

zaakceptowano do druku: 19.05.2015