

Vegetarisk kost - ett möjligt behandlingskomplement för symtomlindring vid reumatoid artrit?

- En systematisk översiktsartikel

Alexandra Ahlsén och Caroline Forsberg

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Anna Winkvist
2012-05-22

Sahlgrenska akademin



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Vegetarisk kost, ett möjligt behandlingskomplement för symtomlindring vid reumatoid artrit? En systematisk översiktsartikel.

Författare: Alexandra Ahlsén och Caroline Forsberg

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp

Datum: 2012-05-22

Bakgrund: Reumatoid artrit (RA) är en kronisk förlöpande polyartrit som går i skov. Symtomen är inflammation i leder med smärta, stelhet och nedbrytning av ledvävnad. I vissa fall engageras även andra delar av kroppen. Behandlingen utgörs av olika läkemedel för att minska smärta, inflammation samt lednedbrytning. I dagsläget är den kostbehandling som erbjuds främst fokuserad på att tillgodose energi- och näringsbehov. Kosten har dock även diskuterats som symtomlindrande behandling, och en av de faktorer som tros kan inverka på symtomen är kött.

Syfte: Att undersöka det vetenskapliga underlaget för om en vegetarisk kost kan påverka symtomen vid ledgångsreumatism och föreslå hur det i så fall kan implementeras i det praktiska dietistarbetet.

Sökväg: De databaser som användes vid litteratursökningen var PubMed, Scopus och AMED. De sökord som användes var: "rheumatoid arthritis", "vegetarian", "vegan", "diet", "meat" och "animal protein".

Urvalskriterier: Studier inkluderades som studerat en vegetarisk kosts påverkan på RA. RCT, clinical trial, controlled clinical trial, humanstudier samt originalartiklar på svenska eller engelska var andra inklusionskrav. Studier exkluderades som enbart studerat fasta eller elementalkost.

Datinsamling och analys: Två studier matchade ovanstående inklusionskrav samt uppnådde medelhög studiekvalitet. Slutsatser evidensgraderades enligt GRADE med avseende på effektmått smärta, antal ömma leder, morgonstelhetens varaktighet samt inflammationsmarkörerna ESR och CRP.

Resultat

- Det saknas underlag för effekten av vegetarisk kost på smärta vid RA (mycket låg evidensstyrka).
- Vegetarisk kost tycks eventuellt minska antalet ömma leder, morgonstelhetens varaktighet eller inflammationsmarkörerna ESR och CRP, hos personer med RA jämfört med omnivor kost (låg evidensstyrka).

Slutsats: Då en studie pekar på signifikant positiv effekt och en annan studie på osignifikanta resultat av vegetarisk kost på symtom vid RA, dras slutsatsen att vegetarisk kost eventuellt kan påverka symtomen. Baserat på detta underlag kan dock inte detta rekommenderas som en generell behandling till alla patienter med RA, men bör inte avrådas ifrån om patienten är intresserad av detta som ett behandlingskomplement.

Abstract

Title: A vegetarian diet, a possible treatment complement for relief of symptoms of rheumatoid arthritis? A systematic review.

Author: Alexandra Ahlsén and Caroline Forsberg

Supervisor: Mette Axelsen
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 22, 2012

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic remitting polyarthritis that is relapsing. Symptoms are inflammation of the joints with pain, stiffness and degradation of joint tissue. In some cases, also other parts of the body are involved. The treatment consists of medications to reduce pain, inflammation and degradation of joint tissue. Today, the offered nutritional treatment is primarily focused on meeting energy requirements and nutrient needs. The diet has also been discussed as symptomatic treatment, and one of the factors believed to influence the symptoms is meat.

Objective: To assess the evidence as to whether a vegetarian diet affects the symptoms of rheumatoid arthritis, and if so, to suggest how it can be implemented in practical dietetics work.

Search strategy The databases used in the literature search was PubMed, Scopus, and AMED. The search words used were: "rheumatoid arthritis", "vegetarian", "vegan", "diet", "meat" and "animal protein".

Selection criteria: Studies investigating a vegetarian diet on the symptoms of RA were included. Only RCT, clinical trial, controlled clinical trial, human studies and original articles in English or Swedish were included. Studies that only studied fasting or elemental diet were excluded.

Data collection and analysis: Two studies matched the above mentioned inclusion criteria and had moderate study quality. The conclusions were graded according to GRADE on the following outcome measures: pain, number of tender joints, duration of morning stiffness, and the inflammation markers ESR and CRP.

Main results:

- There is no basis for the effect of vegetarian diet on pain in patients with RA (very low evidence strength).
- A vegetarian diet might perhaps reduce the number of tender joints, the duration of morning stiffness nor the inflammation markers ESR and CRP in people with RA compared to an omnivore diet (low evidence strength).

Conclusions: As one study points to significant positive effect, and another study on insignificant results of vegetarian diet on symptoms of RA, it is concluded that vegetarian diet may affect the symptoms. However, based on the documentary evidence, this is not recommended as a general treatment for all patients with RA, but should not be discouraged if the patient is interested in this as a complement to traditional treatment.

Förkortningar

ACR:	American College of Rheumatology
AMED:	Allied and Complementary Medicine
CCT:	Controlled Clinical Trial/ Kontrollerat kliniskt försök
CRP:	C-reaktivt protein
CT:	Clinical Trial/kliniskt försök
DMARD:	Disease modifying anti-rheumatic drugs
E%:	Energiprocent
ESR:	Erythrocyte sedimentation rate/sänka
Et al:	(latin) Et alia; med andra
GRADE:	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HB:	Hemoglobin
MeSH:	Medical Subject Headings
RA:	Reumatoid artrit
RCT:	Randomized Controlled Trial/Randomiserat kontrollerat försök
SBU:	Statens beredning för medicinsk utvärdering
VAS:	Visual Analoge Scale/Visuell Analogskala

Ordförklaring

Ad libitum:	(latin) Efter behag, d.v.s. utan restriktion
Articular index:	Formell metod för att uttrycka utbredning och svårighetsgrad av ledengagemang vid inflammatoriska ledsjukdomar.
Polyartrit:	Minst fem leder är inflammerade med eller utan reumatoid faktor (RF) i blodet.
Prevalens:	Term inom epidemiologin för den andel av befolkningen som en viss tid har en viss sjukdom.
Intention to treat:	Avsikt att behandla. Alla individer som påbörjat behandlingen redovisas i resultatet. Deltagare som avbrutit behandling fortsätter tillhöra den grupp de gjorde vid start.
Lactobaciller:	En grupp bakterier som bland annat finns i människors tarmflora.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	8
Reumatoid artrit.....	8
Behandling	8
Kostbehandling.....	9
Problemformulering	9
Syfte	10
Frågeställning	10
Metod	10
Datainsamlingsmetod	10
Inklusions- och exklusionskriterier	10
Databearbetning	10
Resultat.....	11
Inkluderade studier	12
Diskussion	15
Slutsats	18
Referenser.....	19
Bilaga 1 – Granskningsmall för RCT.....	I
Bilaga 2 – Sammanfattande evidensformulär.....	II
Bilaga 3 – Exkluderade studier.....	III

Introduktion

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (RA), även kallad ledgångsreumatism, är en kronisk förlöpande polyartrit vilket innebär en stadigvarande ledinflammation i flertalet småleder med periodvis återkommande smärta och stelhet (1). Lederna drabbas ofta symmetriskt vilket betyder att både vänster och höger sida påverkas lika (1). I många fall påverkas lederna genom nedbrytning av ledens brosk och lednära ben, vilket kan ge funktionsnedsättning i leden (1). Denna process sker snabbast i det tidiga skedet av sjukdomen (1). Prevalensen i Sverige beräknas vara ca 0,5-1 % av den vuxna befolkningen (2). Varje år insjuknar ca 25 personer per 100 000 invånare (1). Kvinnor innan klimakteriet drabbas i högre grad än män men hos äldre är fördelningen jämnare (1). Medelåldern för insjuknande är 55 år (2).

Reumatiska sjukdomar delas ofta in i de två huvudgrupperna inflammatoriska ledsjukdomar och reumatiska systemsjukdomar. RA hör till inflammatoriska ledsjukdomar (3). Sjukdomens svårighetsgrad kan delas in i fyra olika stadier efter lednedbrytning och fyra olika funktionsklasser (I-IV) som bestäms av förmåga att utföra olika aktiviteter (4). RA är en autoimmun sjukdom vilket betyder att kroppens immunförsvar reagerar felaktigt och angriper kroppens egna leder vilket medför en inflammation i lederna, även kallat artrit (5). Orsaken till varför immunförsvaret reagerar så är idag okänd men det anses att flera faktorer spelar in så som ärftlighet, rökning och förändringar i balansen av könshormoner (2, 6). Testosteron verkar vara hämmande på immunreaktioner och prolaktin stimulerande. Östrogen kan verka både och (3). De olika nivåerna av dessa hormoner hos män och kvinnor kan förklara de könsskillnader som finns.

Inflammationen i lederna medför de för RA typiska symtomen smärta i leder samt stelhet, framförallt på morgonen (3). Inflammation kan mätas genom blodprov och är således ett objektiva mått på sjukdomsaktiviteten. C-reaktivt protein (CRP) är en akutfasreaktant som mäts i blodet och ökar snabbt vid inflammation, framförallt den typ av inflammation som uppstår vid RA (3). Erythrocyte sedimentation rate, (ESR), även kallad sänkan, är ett annat mått på inflammation. Det mäter hur snabbt blodkropparna i ett provrör sjunker under en timme (3). Ett högre värde tyder på en högre inflammationsgrad (3). Subjektiva parametrar som smärta mäts ofta med hjälp av en VAS-skala medan morgonstelhetens varaktighet mäts i minuter. Många patienter upplever att reumatisk morgonstelhet påverkar deras livskvalitet och förmåga att arbeta (7). I svåra fall av RA kan inflammationen även engagera andra delar av kroppen som lungsäckar, hjärtsäcken, blod, blodkärl, njurar, nerver och ögon (6). RA kan även ge Sjögrens syndrom och reumatiska noduli som är smärtsamma knutor på huden (8). Patienter med RA har även förhöjd risk för hjärt- kärlsjukdom (3). Inflammationen medför en ökad proteinmetabolism och smärtan och stelheten bidrar ofta till minskad fysisk aktivitet (9). Detta i kombination bidrar till det som kallas reumatoid kakexi vilket ger ökad förlust av kroppscellsmassa (9). Endast 5 % minskning ger ökad infektionskänslighet, ändrad metabolism och minskad muskelstyrka och en förlust av 40 % kan leda till döden (9). RA patienter förlorar i genomsnitt 13-15 % av sin kroppscellsmassa och har två till fem gånger högre dödlighet jämfört med jämnåriga friska (9).

Behandling

Målet med behandlingen är att minska inflammationen i syfte att minska smärta, bibehålla rörligheten i leder och minska nedbrytningen av brosk och ben (8). Behandlingen består av rörelseträning och sjukgymnastik samt läkemedel (8). De grupper av läkemedel som används vid RA är antiinflammatoriska, antireumatiska, biologiska läkemedel och kortison (8). Vid

svåra ledsador och felställningar kan kirurgi vara ett alternativ för att minska smärta och öka rörlighet (8). Alla läkemedel har biverkningar och så även de vid behandlingen av RA. Antiinflammatoriska smärtlindrande läkemedel har ofta små biverkningar men kan ändå ge magbesvär eller orsaka leverpåverkan vid höga doser (5). Antireumatiska läkemedel, även känt som DMARD (Disease modifying anti-rheumatic drugs), kan bland annat ge illamående, munsår, magbesvär, lever- och njurpåverkan samt hämning av produktionen av vita blodkroppar vilket ökar infektionsrisken (3). Biologiska läkemedel är fortfarande en relativt ny behandlingsmetod varför det vetenskapliga underlaget för dess bieffekter fortfarande är sparsamt. Det finns dock ökad risk för infektioner då behandlingen påverkar immunförsvaret. Till exempel minskar kroppens försvar mot tuberkulos (6). Kortison har flera välkända bieffekter vid långvarig högdosbehandling. Dessa innefattar övervikt, svullnader, benskörhet, högt blodtryck, blodfetsrubbningsar och diabetes (3).

För att utvärdera behandling i studier används ofta ett s.k. articular index. Detta är en formell metod för att uttrycka utbredning och svårighetsgrad av ledengagemang vid inflammatoriska ledsjukdomar. För att räkna vilka leder som är inflammerade bedöms flera faktorer som t.ex. ömhet och svullnad. Det finns flera exempel olika articular index, t.ex. Ritchies, Paulus eller ACR20. (10)

Kostbehandling

Kosten sägs vara faktor som kan påverka besvären hos personer med RA. Exempel på födoämnen som patienter uppgett kan förvärra symtomen är rött kött, kryddor, mjölprodukter, citrusfrukter, choklad och alkohol (11). Flertalet forskare har intresserat sig för detta och studerat olika eliminationsdieters påverkan på symtomen, bland annat laktovegetarisk- och vegankost (11-18). Dock saknas noggrann kvalitetsvärdering. Verklig födoämnesallergi tycks däremot sällan vara orsaken till problemen (19). Fasta har visat sig kunna ge positiva förändringar på både subjektiva och objektiva parametrar (14, 20, 21). Problemen återkommer dock när den vanliga kosten återintroduceras och fasta har uppenbart negativa effekter på förlusten av kroppscellmassa, varför detta inte blir en hållbar lösning (14, 20, 21). Supplementering av omega 3-fettsyror har visat sig kunna påverka symtomen på grund av dess antiinflammatoriska egenskaper (22).

Det finns många indikatorer på att kosten har en påverkan på symtomen vid RA. I dagsläget är dock den kostbehandling som erbjuds patienter med RA främst fokuserad på tillräckligt intag av energi och näringsämnen för att möta det ökade behov som inflammation och behandling medför samt minska nedbrytningen av kroppscellmassa. Det finns även fokus på kalcium och D-vitaminintaget på grund av den ökade risken för benskörhet vid kortisonbehandling. (3, 23, 24)

Problemformulering

Det finns idag många teorier om alternativa behandlingar för RA så som kosttillskott, fasta och dieter. Det saknas dock en värdering av det vetenskapliga underlaget, vilket har gjort att sjukvården inte har kunnat rekommendera dessa behandlingar. Detta gör att patienter riskerar att gå miste om en behandling som eventuellt skulle kunna minska dennes symtom. Vegetarisk kost kan utformas så att det blir en balanserad och varierad kost utan allvarliga bieffekter, som de som kan uppträda vid läkemedelsbehandling. Syftet är därför att undersöka om vegetarisk kost kan vara ett bra komplement till övrig behandling för att minska symtomen hos patienter med RA.

Syfte

Att undersöka det vetenskapliga underlaget för om en vegetarisk kost kan påverka symtomen vid ledgångsreumatism och föreslå hur det i så fall kan implementeras i det praktiska dietistarbetet.

Frågeställning

Kan en vegetarisk kost lindra symtom vid reumatoid artrit?

Metod

Datansamlingsmetod

Litteratursökning gjordes i databaserna Pubmed, Scopus och AMED (Allied and Complementary Medicine), se tabell 1. MeSH-termer i Svensk MeSH (Medical Subject Headings) från Karolinska Institutet kontrollerades för att hitta alternativa sökord för "rheumatoid arthritis" och "vegetarian". Referenslistor från översiktsartiklar som hade påträffats granskades.

Inklusions- och exklusionskriterier

Endast originalartiklar inkluderades. Interventionen var en köttfri diet. Både laktovegetarisk kost där mjölkprodukter ingår och de som helt utesluter animalier, så kallad vegankost inkluderades. Dessa kommer härnäst gemensamt benämnas som vegetarisk kost. Kontrollgruppen skulle gå på en blandkost innehållande animaliska livsmedel, så kallad omnivor kost. De effektmått som granskades var smärta, antal ömma leder, morgonstelhetens varaktighet och inflammationsmarkörerna ESR och CRP. Studier togs bort som studerat fler sjukdomar utöver RA. Även studier som endast studerat fasta eller elementalkost exkluderades. Endast artiklar på engelska och svenska inkluderades. Då databasen möjliggjorde detta begränsades också sökningen till RCT, clinical trial, controlled clinical trial och humanstudier. Artiklar exkluderades där titeln angav en i sammanhanget ej relevant artikel. Sammanfattningar lästes på kvarvarande artiklar och de som uppfyllde ovanstående kriterier lästes i helhet.

Databearbetning

Båda granskarna gjorde först varsin individuell bedömning av studiernas kvalitet genom att använda "Granskningsmall för RCT" utvecklad av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), se bilaga 1. Därefter diskuterades de individuella bedömningarna i syfte att dra gemensam slutsats om studierna höll låg, medelhög eller hög kvalitet. Som metod för att summera styrkan i det vetenskapliga underlaget för varje effektmått användes GRADE (25), se tabell 3. Som hjälp användes ett sammanfattande evidensformulär från Göteborgs universitet, se bilaga 2.

Tabell 1. Databasinsamling

Databas	Datum	Sökord, frisökning	Avgränsning	Antal träffar	Antal artiklar med minst medelhög kvalitet
PubMed	120216	Rheumatoid arthrititis, diet	RCT, clinical trial (CT), controlled clinical trial (CCT) humans, svenska, engelska	94	2
PubMed	120216	Rheumatoid arthrititis, diet, vegetarian	RCT, CT, CCT, humans, svenska, engelska	25	2 dubletter
PubMed	120217	Rheumatoid arthrititis, diet, vegetarian, vegan	RCT, CT, CCT, humans, svenska, engelska	25	2 dubletter
PubMed	120217	Rheumatoid arthrititis, meat	RCT, CT, CCT, humans, svenska, engelska	3	0
PubMed	120217	Rheumatoid arthrititis, "animal protein", diet	RCT, CT, CCT, humans, svenska, engelska	1	0
Scopus	120216	Rheumatoid arthrititis, diet, vegetarian, vegan	Svenska, engelska, artikel	19	2 dubletter
Scopus	120217	Rheumatoid arthrititis, diet, vegetarian	Svenska, engelska, artikel	38	2 dubletter
Scopus	120217	Rheumatoid Arthrititis, meat	Svenska, engelska artikel	28	0
Scopus	120217	Rheumatoid arthrititis, "animal protein", diet	Svenska, engelska, artikel	52	0
AMED	120223	Rheumatoid arthrititis AND diet AND vegetarian AND vegan		2	0
AMED	120223	Rheumatoid arthrititis AND diet AND vegetarian		6	0
AMED	120223	Rheumatoid Arthrititis AND meat		0	0
AMED	120223	Rheumatoid arthrititis AND "animal protein" AND diet		0	0

Resultat

Sammanfattningar lästes på 23 artiklar, varav nio som vid denna bedömning matchade inklusionskraven lästes i fulltext. Av dessa exkluderades fyra på grund av bristande matchning mot inklusionskriterierna (13, 15, 18, 26), och tre på grund av bristande redovisning av resultat (14, 16, 17). Två artiklar inkluderades i resultatanalysen (11, 12). Dessa två artiklar bedömdes ha medelhög kvalitet. Sammanfattningar av de inkluderade studierna och deras resultat redovisas i tabell 2. För en sammanfattning av de exkluderade studierna som studerat en vegetarisk kost, se bilaga 3.

En av artiklarna (16) som lästes i fulltext var en preliminär rapport av en studie. Trots sökningar i PubMed, Scopus och clinicaltrials.gov har en fullständig artikel av denna studie inte framkommit. Kontaktförsök med författaren till artikeln gjordes via e-post utan resultat. Den preliminära rapporten har därför fått utgöra underlaget för denna studie.

Inkluderade studier

Kjeldsen-Kragh et. al. 1991 (12)

Denna studie uppnådde medelhög kvalitet. Den främsta orsaken till att hög kvalitet inte uppnåddes var det stora bortfallet i studien.

Studiedesign: RCT

Studiepopulation: Studien bestod av 53 patienter med RA i funktionsklass II-III varav 45 kvinnor och åtta män. Till interventionsgruppen randomiserades 27 patienter och till kontrollgruppen 26 patienter. Deltagarna värvades mellan 1 januari 1987 och 1 oktober 1989 huvudsakligen på Oslo Sanitetsforenings Rheumatism Hospital. Alla hade aktiv sjukdom. Sjukdomsdurationen i interventionsgruppen var i genomsnitt sex år och i kontrollgruppen åtta år. De som medicinerades skulle hålla en stabil dos en tid innan försöket. Studien var en 13 månader prospektiv enkelblindad, blockrandomiserad studie.

Bortfall: 36 % av deltagarna i studien avslutade i förtid varav tio (19 %) från interventionsgruppen. Av dessa tio bortfall var en kostrelaterad, fyra på grund av förvärrade RA-symtom, en på grund av biverkningar av läkemedlet Auranofine och fyra på grund av att de blev erbjudna ledoperation. I kontrollgruppen lämnade totalt nio deltagare (17 %) studien varav sju på grund av förvärrade RA-symtom och två som blev erbjudna ledoperation.

Intervention: Patienterna i interventionsgruppen spenderade de första fyra veckorna på ett hälsohem där de fick börja med att fasta i sju till tio dagar. Därefter återintroducerades ett nytt livsmedel varannan dag. Om det nya livsmedlet ökade sjukdomsbesvären togs det återigen bort från kosten. Under de tre till fem första månaderna åt de en vegankost fri från gluten, socker och citrusfrukter med begränsat intag av salt, starka kryddor, konserveringsmedel, alkohol, te och kaffe. Efter denna period återintroducerades mejeriprodukter och gluten. Patienter förde symtomdagbok kopplat till matintaget. Patienterna i kontrollgruppen spenderade fyra veckor på ett konvalescenthem och fick sedan återvända hem. De ombads äta en omnivor kost genom hela studien, så även på konvalescenthemmet. Kosten registrerades en gång i veckan under hela studien.

Mätningar: Undersökningar gjordes vid start, efter fyra veckor och därefter var tredje månad. ANOVA-tester gjordes för att avgöra skillnader mellan grupperna över hela perioden, 0-13 månader. Patienterna fick ange sin smärta, morgonstelhetens varaktighet, funktionsförmåga samt fyllde i ett hälsoformulär. Vid varje uppföljningstillfälle fick de jämföra sitt tillstånd med studiestart och gradera det från mycket sämre till mycket bättre. De mätte även laboratorievärden som hemoglobin (Hb), ESR och CRP samt utvärderade leddestruktion med röntgenbilder.

Resultat: 34 patienter fullföljde studien. Efter en månad på hälsohemmet visade patienterna i interventionsgruppen förbättring i antal ömma leder, antal svullna leder, smärta, morgonstelhetens varaktighet, ESR och CRP. Dessa förbättringar kvarstod hela året. I kontrollgruppen upplevdes endast förbättring av smärta efter en månad på konvalescenthemmet, men förbättringen var inte signifikant vid studiens slut. Interventionsgruppen förlorade mer vikt än kontrollgruppen och hade under tiden på den glutenfria vegankosten svårt att uppnå sina näringsbehov. Dessa problem eliminerades dock när gluten och mejeriprodukter återintroducerades. Ingen förbättring av lednedbrytning skedde i någon av grupperna.

Nenonen et al. 1998 (11)

Denna studie uppnådde medelhög kvalitet. Orsakerna till att hög kvalitet inte uppnåddes var ändrad studielängd under studiens gång och avsaknad av power-analys.

Studiedesign: RCT

Studiepopulation: Studien bestod av 43 patienter med aktiv RA funktionsklass II-III som värvades på en reumatisk öppenhets i Helsingfors. Randomisering av 22 patienter skedde till

intervention och 21 till kontroll. Sjukdomsdurationen i interventionsgruppen var 12,6 år och i kontrollgruppen 10,3 år. Grupperna var lika förutom att de skilde sig något i medelålder (49 respektive 56 år).

Bortfall: 9 %. Av de 43 deltagarna fullföljde 19 i interventionsgruppen och 20 i kontrollgruppen minst två månader. Studien var tänkt att pågå i tre månader men åtta patienter avslutade efter två månader på grund av illamående, diarré och svårigheter med smaken på vissa livsmedel. Forskarna valde då att även avsluta åtta matchande kontroller för att hålla grupperna så lika som möjligt. Det var ingen skillnad på grupperna vid två och tre månader och varaktigheten av interventionen hade ingen effekt på det kliniska resultatet varför alla dessa individer räknades med i resultatet, men med olika studielängd.

Intervention: Deltagarna randomiserades till två grupper, en dietgrupp som fick äta en otillagad vegankost (levande föda) och en kontrollgrupp som fick fortsätta på sin tidigare kost. Koffeininnehållande drycker, choklad, alkohol och tobaksrökning uteslöts i båda grupperna. En dietist samlade in sju dagars kostregistrering vid tre tillfällen - innan, under och i slutet av interventionen. Interventionsgruppen fick alla livsmedel hemskickade från ett kök specialiserat på levande föda. Följsamheten följdes genom dagliga intervjuer, kostdagböcker och genom att analysera natriummängd i urinen vilket tydde på god följsamhet.

Interventionsgruppen skulle dricka 500-1000 ml av en vetegräsdryck (Rejuvelac) men endast sex av 19 deltagare intog allt enligt föreskrift. Nio patienter hade mindre avvikelser i dieten. Några i kontrollgruppen började använda mindre mängder av levande föda-produkter.

Mätningar: En blindad reumatolog gjorde de kliniska utredningarna. Antal svullna leder, antal ömma leder och reumatisk smärta mättes med VAS-skala. En förbättring eller försämring på 20 % eller mer ansågs vara signifikant. Även morgonstelhetens varaktighet, ESR och CRP mättes.

Resultat: De flesta i interventionsgruppen upplevde positiva subjektiva förändringar gällande reumatisk smärta, ledsvullnad, morgonstelhet och övergripande välmående. De flesta i kontrollgruppen upplevde ingen förändring. ESR, CRP, morgonstelhetens varaktighet samt VAS-skalar för smärta vid vila och rörelse visade dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Alla deltagare var på stabil medicinering innan studien men sex patienter i interventionsgruppen och tre patienter i kontrollgruppen sänkte sin medicinering under studien. En patient i kontrollgruppen ökade sin medicinering under studiens gång. Interventionsgruppen förlorade ca 9 % i vikt och kontrollgruppen gick upp ca 1 %.

Tabell 2. Sammanfattning av resultat av inkluderade studier.

Författare, år	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Smärta	Antal ömma leder	Morgonstelhetens varaktighet	ESR och CRP	Övrigt	Studie-kvalitet
Kjeldsen-Kragh et.al. 1991	RCT	53 påbörjade varav 45 kvinnor, 8 män. Ålder 26-78 I: 27 varav 3 män, 24 kvinnor. Medelålder 53. K: 26 varav 5 män, 25 kvinnor. Medelålder 56.	I: Fasta 7-10 dagar, vegankost 3-5 månader, laktovegetarisk kost 8-10 månader. K: Fortsatte omnivor kost.	Smärta angiven på VAS-skala. I: -1,5 cm (5 cm vid start, 3,5 cm vid studiens slut) K: +0,5 cm (5 cm vid start, 5,5 cm vid studiens slut) p <0,02	I: 27 vid start, 20 vid studiens slut. K: 27 vid start, 30 vid studiens slut. p* <0,0001	Varaktighet på VAS-skala I: -1,1 h (2,7 h vid start, 1,6 h vid studiens slut) K: +0,7 h (2,2 h vid start, 2,9 h vid studiens slut) p* <0,0001	Skillnad i ESR I: -4 mmol/h K: +4 mmol/h P <0,001 Skillnad i CRP I: -4 mg/l K: +6 mg/h p* <0,0001	34 patienter fullföljde. Bortfall: Totalt: 36 % I: 37 % K: 35 %	Medelhög
Nenonen et.al 1998	RCT	43 påbörjade I: 22 randomiserades, 19 fullföljde. 1 man, 18 kvinnor. Medelålder 49. K: 21 randomiserade, 20 fullföljde. 1 man, 19 kvinnor. Medelålder 56.	I: 2-3 månader på en otillagad vegankost (levande föda). Patienterna ombads inta 500-1000 ml av vetegräsdryck dagligen. K: Fortsatte omnivor kost Båda grupper uteslöt koffein, choklad, alkohol samt rökning.	-	I: 9 vid start, 8 vid studiens slut. K: 10 vid start, 10 vid studiens slut. Ej signifikant.	I: -20 min (80 min vid start, 60 min vid studiens slut) K: -20 min (70 min vid start, 50 min vid studiens slut) Ej signifikant.	Skillnad i ESR: I: +6 mmol/h K: -1 mmol/h Ej signifikant Skillnad i CRP: I: +7 mg/l K: -5 mg/l Ej signifikant.	Endast 6 av 19 patienter i I-gruppen intog vetegräsdrycken enligt instruktion. Bortfall: Totalt: 12 % I: 14 %, K: 9,5 %	Medelhög

* p-värden gäller för trend 0-13 månader.

I tabell 3 ser vi evidensgraderingen. Nedgraderingen på effektmåttet smärta skedde på extern validitet på grund av att endast en studie ligger till grund för graderingen och på osäkert underlag då studien dessutom var liten. Den övriga nedgraderingen skedde på grund av studiens medelhöga kvalitet och den oprecisa mätningen av smärta. På övriga effektmått låg två studier till grund för graderingen. Här skedde nedgradering på grund av studiernas interna begränsningar i form av bortfall och ändring av studietid. Övrig nedgradering var på grund av resultatens heterogenicitet då enbart en av studierna visade på signifikanta resultat, problem med precision vid mätningen av effektmåtten samt osäkert underlag då studierna var små.

Tabell 3. Evidensgradering enligt GRADE.

	Smärta	Antal ömma leder	Morgonstelhetens varaktighet	ESR och CRP
Antal studier	1	2	2	2
Studiedesign- intern validitet	Vissa begränsningar	Allvarliga begränsningar -1	Allvarliga begränsningar -1	Allvarliga begränsningar -1
Överrensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenicitet	Viss heterogenicitet	Viss heterogenicitet
Studiepopulation- extern validitet	Osäkerhet -1	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Oprecisa data	Vissa problem med precision	Vissa problem med precision	Vissa problem med precision	Vissa problem med precision
Osäkert underlag	Klar risk för publikationsbias -1	Vissa problem	Vissa problem	Vissa problem
Övrig nedgradering	-1	-1	-1	-1
Evidensstyrka	Mycket låg +	Låg ++	Låg ++	Låg ++

Sammanfattningsvis:

- Det saknas underlag för effekten av vegetarisk kost på smärta vid RA (mycket låg evidensstyrka).
- Vegetarisk kost tycks eventuellt minska antalet ömma leder, morgonstelhetens varaktighet eller inflammationsmarkörerna ESR och CRP, hos personer med RA jämfört med omnivor kost (låg evidensstyrka).

Diskussion

Granskningen visar att det finns två studier med motsägelsefulla resultat om huruvida vegetarisk kost kan påverka symtomen vid RA (10, 11). Vegetarisk kost tycks eventuellt påverka antalet ömma leder, morgonstelhetens varaktighet, eller inflammationsmarkörerna ESR och CRP vid RA. Det saknades vetenskapligt underlag av tillräcklig evidensstyrka för att kunna yttra sig om huruvida smärta påverkas av vegetarisk kost. Resultaten är inte helt i linje med de effekter som observerats i enskilda studier. Ett par studier som studerat vegetariska kosters påverkan på symtomen vid RA har visat signifikanta resultat på subjektiva parametrar som smärta (14, 15), men inte på objektiva inflammationsmarkörer som ESR och CRP (13-16). I en studie sågs ingen skillnad mellan grupperna på någon av dessa parametrar (13). Anledningen till att dessa studier inte kom med i den föreliggande granskningen är att de saknade kontrollgrupp (13, 15) eller hade låg studiekvalitet på grund av osäkerhet kring kontrollgruppens kost och interventionsgruppens följsamhet samt få deltagare (14) eller

bristande redovisning av resultat (16, 17). Även om alla dessa studier tagits med, tyder granskningen på att resultaten fortsatt varit heterogena. Detta stödjer den slutsatsen som drogs vid inklusion av enbart studier med tillfredsställande kvalitet.

Det kan tyckas tveksamt att granskningen inkluderade studien av Kjeldsen-Kragh et al. (11), då den hade ett stort bortfall av deltagare i sin studie. Det sedvanliga sättet att bedöma studiekvalitet anger att studier med högt bortfall bör tillmätas låg kvalitet. Detta var emellertid en lång studie på över ett år och med få antal deltagare, där även få avhopp genererar ett stort procentuellt bortfall. Forskarna har dessutom redovisat anledningarna till avhoppet på ett sätt som gör att detta bortfall vara av mindre allvarig art, och inte tillräckligt skäl för en nedgradering av studiekvalitet. I studien av Nenonen et al. (11) avslutande åtta interventionsdeltagare studien efter två månader på grund av kostrelaterade problem. Dessa individer hade dock data vid två månader och resultaten från dessa skilde sig inte från de kvarvarande deltagarna i interventionsgruppen vid tre månader. Därför ansågs inte detta som ett bortfall som påverkar studieresultatet, men dock överförbarheten på denna kost till klinisk praxis.

I studien av Nenonen et al. (11) sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid studiens slut på effektmåten smärta, antal ömma leder, morgonstelhetens varaktighet, ESR eller CRP. Forskarna låter dock även patienterna ge sin egen subjektiva bedömning över flertalet symtom och låter dem ange om dessa blivit bättre, oförändrade eller sämre. Detta visade signifikanta skillnader mellan grupperna där fler i interventionsgruppen upplevde förbättring på smärta, svullnad, morgonstelhet, rörelseförmåga och generellt intryck än de som ingick i kontrollgruppen. Forskarna diskuterar detta och menar att patienternas upplevelse även påverkades av små förändringar i sin status och att detta förstärktes av tron på behandlingen. Kjeldsen-Kragh et al. (12) diskuterar också möjligheten till placeboeffekt i en uppföljande studie (27) där de sett att deltagarna i studien från 1991 (12) hade lägre förtroende för konventionell RA-behandling än andra RA-patienter. Forskarna anser det dock inte troligt att enbart en placeboeffekt skulle kunna ge detta resultat samt hålla över hela studietiden på 13 månader (12).

I båda studierna finns flera skillnader mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. Kjeldsen-Kragh et al. (12) diskuterar i sin artikel om den större viktnedgången bland interventionspatienterna givit den signifikanta skillnaden mellan grupperna. Justering för detta visade dock att viktnedgången endast kunde förklara en liten del av skillnaden och resultaten kvarstod. Andra studier kommer fram till samma slutsats (11, 28). I studien av Nenonen et al. (11) skedde en förändring i medicinering bland deltagarna. Den främsta sänkningen skedde i interventionsgruppen vilket kan ha bidragit till att skillnaderna mellan grupperna inte blev signifikant.

Det finns även skillnader mellan de två studierna som kan förklara det heterogena resultatet. Könsfördelningen i studierna är något olika. I studien av Kjeldsen-Kragh et al. (12) är 12,5 % i interventionsgruppen män och i studien av Nenonen et al. (11) utgör männen 5,6 %. Motsvarande siffror för kontrollgrupperna är 23,8% respektive 5,3 %. Detta kan ha påverkat resultatet om män har en större fördel av en omställning till vegetarisk kost än kvinnor. I studierna användes olika articular index vilket kan ha gett olika bedömning av antal engagerade leder. I studien av Kjeldsen-Kragh et al. var fler leder engagerade vid studien start vilket ger större möjlighet till förbättring och signifikant skillnad. I studien av Nenonen et al. (11) har studiedeltagarna i genomsnitt haft RA under en längre tid än deltagarna i studien av Kjeldsen-Kragh et al (12). En mer långtgående sjukdom kan ha orsakat större skada på ledvävnad vilket kan göra det svårare att påverka symtom som smärta och stelhet.

Det är svårt att avgöra vad i interventionen som haft effekt i studien av Kjeldsen-Kragh et al (12). Studien tog bort rött kött, kyckling, fisk och ägg från kosten men även en rad andra livsmedel som till exempel alkohol och kaffe, som kan ha påverkat symtomen. Det är också svårt att veta om det var uteslutandet av livsmedel som påverkade symtomen eller om detta berodde på ett ökat intag av frukt och grönsaker till följd av eliminationen. Även i studien av Nenonen et al. upplevde vissa individer subjektiva förbättringar (11). Forskarna designar sin studie runt en hypotes om att kosten kan påverka tarmens bakterieflora som i sin tur kan påverka symtomen vid RA. Denna hypotes är baserad på en studie (29) på tarmfloran hos deltagarna i studien av Kjeldsen-Kragh et al (12). Där sågs en förändring i tarmfloran hos de förbättrade individerna (29). Nenonen et al. (11) visar också i sin studie att interventionsgruppen fick en större mängd lactobaciller i tarmen än kontrollgruppen och drar med stöd av Peltonen et al. 1994 (29), slutsatsen att det finns ett samband mellan bakterieflora och RA-symtom.

Det finns många problem med att göra kostinterventioner av detta slag. Ett av dessa är att RA är en sjukdom som går i skov vilket gör att sjukdomsaktiviteten kan ändras spontant, utan påverkan av den studerade behandlingen. Detta kan göra det svårt att utvärdera resultatet av en kostintervention. Därför krävs det långtidsstudier vilket inte alltid är möjligt på grund av höga kostnader. En längre studietid som den i studien Kjeldsen-Kragh et al. (12) kan bidra till uppkomsten av långtidseffekter vilket kan förklara en del av skillnaden på resultaten. De gjorde även en uppföljning av sin studie ett år efter avslutad intervention och fann att de som svarat bra på behandlingen fortfarande hade ett förbättrat tillstånd jämfört med de i interventionsgruppen som inte svarat på behandlingen samt kontrollgruppen (26). Alla dessa individer uteslöt fortfarande de livsmedel som de ansåg förvärrade symtomen (26). Det är också svårt att få hög studiekvalitet på kostinterventioner då patienterna inte kan blindas inför given behandling. Följsamhet av kostinterventioner är också svårt att mäta då en inte vet vad patienterna egentligen äter av det som förordats. Kosten är också en stor del av vardagen och en omläggning påverkar i betydligt större grad än vid konventionell läkemedelsbehandling.

Då resultaten är motstridiga och en vegetarisk kost kan utformas så att den uppfyller alla nutritionella behov, finns ingen anledning att avråda från vegetarisk kostbehandling om patienten är intresserad. Det är dock viktigt att poängtera det stora behovet av kunskap för att kunna göra en stor kostomläggning och möta sitt energi- och näringsbehov. Framförallt blir detta viktigt för denna patientgrupp som redan har en ökad risk för reumatoid kakexi (9). I båda studierna skedde en viktnedgång i interventionsgruppen som var signifikant jämfört med kontrollerna. Denna effekt kan förväntas vid en radikal kostomläggning, men är en oönskad effekt på patienter med ökad risk för muskelnedbrytning. I studien av Kjeldsen-Kragh et al. (12) kom deltagarna i interventionsgruppen inte upp i det rekommenderade intaget av näringsämnen under perioden på glutenfri vegankost. Vid introduktion av gluten och mejeriprodukter eliminerades dock dessa problem. I studien av Nenonen et al. (11) fick interventionsgruppen ett bättre näringsintag på vegankosten än den kost de hade innan studien (30). Detta är ytterligare bevis på att kosten kan bli fullvärdig men att rätt kunskap krävs. Dagens utbud av vegetariska livsmedel är dessutom betydligt större än vid tidpunkterna för studiernas genomförande, varför det är lättare idag att utforma en kost som passar patientens nutritionella behov och smakmässiga preferenser. Det finns också flera studier på vegetarisk kost som visar positiva hälsoeffekter på lång sikt (31-34). Ett exempel på dessa hälsoeffekter är påverkan på de riskfaktorer som kan leda till risk för hjärt- kärlsjukdom, vilket patienter med RA har en förhöjd risk för (3, 31, 33, 35).

Slutsats

Vegetarisk kost tycks lindra symtom vid RA men underlaget är otillräckligt för att dra några säkra slutsatser. Det är därför viktigt att följa ny forskning på området då detta skulle kunna påverka vår inställning till behandlingen. Det behövs mer långtidsstudier på modern vegetarisk kost med dagens livsmedelsutbud, utan begränsningar av icke-animaliska produkter. Detta för att endast utvärdera uteslutandet av animaliska produkter. Det är också värdefullt att studera anledningen till eventuell effekt genom att vidare utforska faktorer som bakterieflora och födoämnesallergi. På grund av det heterogena underlaget kan inte en vegetarisk kost rekommenderas som generell behandling till alla patienter med RA. Dock finns ingen anledning att avråda från detta om patienten är intresserad av vegetarisk kost som behandlingskomplement. Information bör dock ges att resultaten i studier har varit motstridiga. En dietist kan i dessa fall hjälpa patienten anpassa kosten så att alla dennes behov tillfredsställs.

Referenser

1. Internetmedicin. Reumatoid artrit (RA). 2012; Available from: http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=301.
2. Signäs G. Ledgångsreumatism. vardguiden.se2012; Available from: <http://www.vardguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Ledgangsreumatism>.
3. Frostegård J. Reumatism. Stockholm: Karolinska Institutet University Press 2006.
4. MedicineNet.com. Rheumatoid Arthritis. Available from: http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/page4.htm.
5. Inflammationssjukdomar.se. Orsaker till reumatoid artrit. 2008; Available from: <http://inflammationssjukdomar.se/leder/reumatoid-artrit/orsaker-till-reumatoid-artrit/>.
6. Häggström Å. Läkemedel vid ledgångsreumatism. 1177.se2011; Available from: <http://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Rad-om-lakemedel/Lakemedel-vid-ledgangsreumatism>.
7. da Silva JA, Phillips S, Buttgereit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 2011;125:6-11. Epub 2011/05/06.
8. Reumatikerförbundet.se. Reumatoid artrit (RA). Reumatikerförbundet.se2012; Available from: <https://reumatikerforbundet.org/reumatism/diagnoser/reumatoid-artrit-ra-ledgangsreumatism/>.
9. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. Rheumatology (Oxford). 2004;43(10):1219-23. Epub 2004/08/05.
10. Thompson PW, Kirwan JR. Joints count: a review of old and new articular indices of joint inflammation. Br J Rheumatol. 1995;34(11):1003-7. Epub 1995/11/01.
11. Nenonen MT, Helve TA, Rauma AL, Hanninen OO. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1998;37(3):274-81. Epub 1998/05/05.
12. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. Lancet. 1991;338(8772):899-902.
13. Beri D, Malaviya AN, Shandilya R, Singh RR. Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 1988;47(1):69-72.
14. Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1979;8(4):249-55. Epub 1979/01/01.
15. McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2002;8(1):71-5.
16. Skoldstam L. Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 1986;15(2):219-21.
17. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, 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):1175-9. Epub 2001/10/16.
18. Panush RS, Carter RL, Katz P, Kowsari B, Longley S, Finnie S. Diet therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1983;26(4):462-71. Epub 1983/04/01.
19. van de Laar MA, van der Korst JK. Rheumatoid arthritis, food, and allergy. Seminars in arthritis and rheumatism. 1991;21(1):12-23. Epub 1991/08/01.

20. Uden AM, Trang L, Venizelos N, Palmblad J. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1983;42(1):45-51.
21. Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, Palmblad J, Harms-Ringdahl M. Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(5):585-92. Epub 1988/05/01.
22. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005;35(2):77-94. Epub 2005/10/01.
23. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2003;16(2):97-109. Epub 2003/03/29.
24. Kjeldsen-Kragh J, Hvatum M, Haugen M, Forre O, Scott H. Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one-year vegetarian diet. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(2):167-72. Epub 1995/03/01.
25. group Gw. GRADE. 2005-2011; Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.
26. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Forre O. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis--status: two years after introduction of the diet. *Clin Rheumatol*. 1994;13(3):475-82. Epub 1994/09/01.
27. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Forre O, Laache H, Malt UF. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis: can the clinical effects be explained by the psychological characteristics of the patients? *Br J Rheumatol*. 1994;33(6):569-75. Epub 1994/06/01.
28. Sköldstam L, Brudin L, Hagfors L, Johansson G. Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets. *Nutrition journal*. 2005;4(1):15-.
29. Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Tuominen J, Toivanen P, Forre O, et al. Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet. *Br J Rheumatol*. 1994;33(7):638-43. Epub 1994/07/01.
30. Rauma AL, Nenonen M, Helve T, Hanninen O. Effect of a strict vegan diet on energy and nutrient intakes by Finnish rheumatoid patients. *Eur J Clin Nutr*. 1993;47(10):747-9. Epub 1993/10/01.
31. Deriemaeker P, Aerenhouts D, De Ridder D, Hebbelinck M, Clarys P. Health aspects, nutrition and physical characteristics in matched samples of institutionalized vegetarian and non-vegetarian elderly (> 65yrs). *Nutrition & metabolism*. 2011;8(1):37. Epub 2011/06/16.
32. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010;25(6):613-20. Epub 2010/12/09.
33. Pettersen BJ, Anousheh R, Fan J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian diets and blood pressure among white subjects: results from the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Public health nutrition*. 2012:1-8. Epub 2012/01/11.
34. Ho-Pham LT, Vu BQ, Lai TQ, Nguyen ND, Nguyen TV. Vegetarianism, bone loss, fracture and vitamin D: a longitudinal study in Asian vegans and non-vegans. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(1):75-82. Epub 2011/08/04.
35. Elkan AC, Sjoberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafstrom I, Frostegard J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R34. Epub 2008/03/20.

Bilaga 1

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Anvisningar:

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<i>1. Studiepopulation</i>				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>2. Tilldelning av åtgärd/ intervention/behandling</i>				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3. Gruppernas jämförbarhet</i>				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>4. Blindning (maskering) ³</i>				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) ⁴</i>				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nej	Okart	Ej tillämpligt
<i>6. Följsambet (compliance, adherence, concordance) ⁵</i>				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>7. Rapportering av effektmått</i>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? ⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>8. Resultat och precision</i>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? ⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? ⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämmelsen på ett acceptabelt sätt? ¹⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla (power-analys)? ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>9. Bindningar och jäv</i>				
a) Anges eventuella bindningar och jäv? (conflicts of interest)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total bedömning av studiekvalitet:	<input type="checkbox"/> Hög	<input type="checkbox"/> Medelhög	<input type="checkbox"/> Låg	

Bilaga 2



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
<p>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektåtgärdens relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p>Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/AW

<p>Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Evidensstyrka</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	

Bilaga 3 - Exkluderade studier

Sköldstam et. al. 1979 (14)

Studien exkluderades från vidare granskning på grund av låg studiekvalitet relaterat till bristande redovisning av följsamhet, kontrollgruppens kost samt få deltagare. Studien bestod av 26 patienter varav tio ingick i en kontrollgrupp och 16 patienter i en interventionsgrupp. Interventionen bestod av en sju till tio dagars fasta följt av en nio veckor lång period på en laktovegetarisk kost. Kött, fisk och ägg uteslöts liksom alkohol, tobak, kaffe och te. Patienterna uppmanades också vara restriktiva med salt, socker och vitt mjöl. Yoghurt fick ingå i kosten men mjölk och grädde skulle undvikas. Studien visade ingen signifikant skillnad på smärta, grad av stelhet eller ESR mellan grupperna.

Sköldstam, Lars 1986 (16)

Denna studie exkluderades på grund av låg studiekvalitet relaterat till bristande resultatredovisning. I studien inkluderades 22 patienter. Av dessa fullföljde 17 patienter interventionens fyra månader. Sju följdes i fem månader och 13 i två månader på sin vanliga kost. Detta för att få baslinjedata. Därefter påbörjades interventionen på ett hälsöhem där deltagarna stannade i fyra veckor. Först fastade deltagarna i sju till tio dagar och därefter påbörjades den vegetariska dieten som pågick i fyra månader. Även socker, majsmjöl och salt begränsades. Starka kryddor, konserveringsmedel, alkohol, te och kaffe togs bort helt. Tolv patienter rapporterade själva att de upplevde förbättring, fem förändrades inte och tre fick försämring i sjukdomen. Forskaren fann i sin utredning att elva var förbättrade, sju förändrades inte och två blev försämrade. De blev signifikant förbättrade i smärta och funktion men greppstyrka, antal ömma leder och ledömhetsindex visade ingen skillnad, inte heller värden på ESR, CRP eller C3. Kosten hade således endast effekt på subjektiva parametrar men visade ingen påvekan på inflammation.

Hafström et al 2001 (17)

Denna studie exkluderades på grund av låg studiekvalitet relaterat till bristande resultatredovisning. Randomisering skedde av 66 patienter med aktiv RA till antingen en glutenfri vegandiet (38 st.) eller till en välbalanserad omnivor kost (28 st.). Interventionen pågick i ett år och 22 patienter i interventionsgruppen och 25 i kontrollgruppen fullföljde nio månader eller mer. Enligt intention to treat blev 34,3 % i interventionsgruppen och 3,8 % i kontrollgruppen bättre i sin sjukdom enligt ACR-20 kriterier. Interventionsgruppen fick positiva förbättringar på alla parametrar utom CRP.

Beri et al.1988 (13)

Denna studie exkluderades på grund av avsaknad av kontrollgrupp. Studien bestod av 27 patienter som genomgick en eliminationsdiet där tillägg gjordes i fem steg där varje steg varade i två veckor. Diet I påbörjades av 14 patienter som bestod av frukt, grönsaker, socker och olja. Nästa steg inkluderade diet I plus alla baljväxter. Diet IIIA bestod av diet I plus vete och veteprodukter och diet IIIB inkluderade ris och risprodukter. Diet IV inkluderade även mjölkprodukter och diet V lade även till ägg, kött, fisk och kyckling. Om RA-symtomen ökade efter något tillägg, skulle patienten gå tillbaka till föregående steg. Tio av de 14 som genomgick diet I visade signifikant förbättring. Introduktion av diet II ledde till försämring av tre patienter och sju visade förbättring. Sex gick vidare till diet III och alla blev försämrade. Av de fyra som påbörjade diet IV blev två bättre och två sämre. De två patienter som påbörjade diet V blev båda sämre.

McDougall et. al. 2002 (15)

Denna studie exkluderades på grund av avsaknad av kontrollgrupp. Deltagarna, 24 patienter, ställdes på en vegankost med lågt fettinnehåll, ca 10 E%, under fyra veckor. Kosten innehöll inga animaliska produkter eller tillsatta fetter utan baserades på stärkelseprodukter som bönor, bröd, majs, pasta, potatis, sötpotatis och ris samt frukt och grönsaker. Patienterna uppmuntrades att äta ad libitum. Resultaten visade inte några förändringar i ESR eller CRP. Smärta, ledömhet och ledsvullnad minskade, funktion och grad av morgonstelhet förbättrades. Dessa parametrar var signifikanta medan morgonstelhetens varaktighet var oförändrad.