



EN METAANALYSE PÅ EFFEKT AV BÆRINNTAK SOM BEHANDLING FOR KNEARTROSEPASIENTER

Vurdert på smerte, inflammasjonsmarkører og/eller
funksjon

MANUELLTERAPI TEORI: MANT395
MASTERPROGRAM I HELSEFAG –
KLINISK MASTERSTUDIUM I MANUELLTERAPI FOR
FYSIOTERAPEUTER.
INSTITUTT FOR GLOBAL HELSE OG SAMFUNNSMEDISIN
UNIVERSITETET I BERGEN
Antall ord: 10820 (forord ekskludert)

Karita Vassdal Davidsen
Høst 2022

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Abstract	4
Forord og begrepsavklaringer:	5
1.0 INTRODUKSJON:	10
1.1 Epidemiologi	10
1.2 Patogenese	10
1.3 Risikofaktorer for artrose	11
1.4.0 Teori og empiri	11
1.4.1 Oksidativt stress og artrose	11
1.4.2 Inflammasjon, artrose og kost	12
1.4.3 Tidligere forskning	13
1.4.4 Hva mangler?	13
2.0 HENSIKT OG PROBLEMSTILLING	15
3.0 METODE	16
3.1 Design	16
3.2 Bakgrunnssjekk og forberedelser	16
3.3 Utvalg	17
3.4 Datainnsamling og søkestrategi	18
3.5 Seleksjonsprosess av studier	18
3.6 Prosedyre for gjennomføringen av metaanalysen	19
3.7 Risikovurdering av inkluderte studier	19
3.8 Kostnader, utstyr og ressurser	20
3.9 Etikk	20
4.0 RESULTATER	21
4.1.0 Karakteristika for inkluderte studier:	21
4.1.1 Ekskluderte studier	23
4.1.2 Varighet og type RCT	26
4.1.3 Alder og kjønn	26
4.1.4 Variasjoner innen type utfallsmål i inkluderte studier	26

4.2	<i>Risikovurdering av indre validitet i studiene</i>	27
4.3	<i>Presentasjon av resultat fra metaanalyse på primært utfallsmål - smerte</i>	28
4.4	<i>Presentasjon av funn uten metaanalyse</i>	30
4.4.1	<i>Smerte</i>	30
4.4.2	<i>Inflammasjon:</i>	32
4.4.3	<i>Funksjon</i>	34
5.0	DISKUSJON	36
5.1	<i>Hensikt med studie</i>	36
5.2	<i>Sammendrag av evidens for denne studien</i>	36
5.3	<i>Vurdering av metodisk kvalitet</i>	36
5.4	<i>Primært utfallsmål - smerte</i>	37
5.5.0	<i>Sekundære utfallsmål - inflammasjon</i>	39
5.5.1	<i>Signifikante effekter</i>	39
5.5.2	<i>Usignifikante effekter</i>	40
5.6.0	<i>Sekundære utfallsmål –funksjon</i>	42
5.6.1	<i>Signifikante funn</i>	42
5.6.2	<i>Usignifikante resultater</i>	43
5.7	<i>Sammenligninger med andre studier på frukt og bær for kneartrosepasienter</i>	43
5.8.0	<i>Sammenligning av bærinntak med andre studier på symptomreduksjon for kneartrosepasienter</i>	43
5.8.1	<i>Sammenligning med farmakologisk intervensjon på smerte</i>	44
5.8.2	<i>Sammenligning med manuell mobilisering, trening og manuellterapi på smerte</i>	45
5.8.3	<i>Smerte, funksjon og stivhet sammenlignet med manuellterapi</i>	46
5.9	<i>Styrker og begrensninger ved studien</i>	47
5.10	<i>Kliniske betraktninger overføringsverdi til praksis</i>	48
5.11	<i>Trengs det mer forskning?</i>	49
6.0	KONKLUSJON	51
7.0	REFERANSELISTE - APA 7	52
8.0	APPENDIX	69

Sammendrag

Studiedesign: Systematisk oversikt med metaanalyse.

Bakgrunn: Identifisere besparende og mildere behandlingstiltak for kneartrosepasienter, spesielt med tanke på å utfordre kostbare behandlingsformer som farmakologisk og operativ intervensjon.

Hensikt: En systematisk sondering av eksisterende litteratur for å undersøke om inntak av bærplanter kan ha symptomdempende effekt hos kneartrosepasienter.

Metode: De aktuelle artiklene ble funnet i databasene Embase, PubMed og CINAHL. Det viktigste inklusjonskriteriet var RCTer som undersøkte bærplanteinntak alene hos kneartrosepasienter. Primært utfallsmål var pasient-registrert smerte og sekundære utfallsmål var alle inflammasjonsmarkører og/eller pasient-registrert funksjon.

Resultater: Fire RCTer ble inkludert (n = 346). RCTene tar for seg kirsebærjuice, blåbærpulver, bringebærblad-ekstrakt og jordbærpulver. Metaanalysen lot seg kun gjøre på smerte og resulterte i en total effektstørrelse på: SMD = 0,34 ([95 % CI: 0,14 til 0,55] I²=0 %, P = 0,001) på alle inkluderte artikler. Videre viste subgruppeanalyser en økende effekt ved økt intervensjonsvarighet: fra usignifikant SMD = 0,15 ved uke 4-8 til 12-26 uke SMD = 0,34 ([95 % CI: 0,14 til 0,55] I²=0 %, P = 0,001). Subgruppeanalyse målt av jordbærpulver var SMD = 0,85 (95 % CI: 0,15 til 1,56) og bringebær-ekstrakt 400 mg SMD = 0,45 (95 % CI: 0,03 til 0,87). Angående funksjon ble det observert signifikant effekt på WOMAC-stivhet og HAQ-DI. Inflammasjonsmarkører viste signifikant bedring av: IL-6, IL-1, MMP-3, hs-TNF- α , sTNF-R2 og CRP.

Konklusjon: Inntak av ulike bærplanter ser ut til å ha en signifikant effekt når det gjelder smertereduksjon hos kneartrosepasienter. Denne effekten ser ut til å være på høyde med enkelte farmakologiske intervensjoner. Det observeres også en signifikant forbedring av opplevd stivhet og funksjon, samt signifikant bedring av flere inflammasjonsmarkører.

Nøkkelord: Kneartrose, osteoartrose, inflammasjonsmarkører, funksjon, smerte, biomarkører, bær, bærinntak, bærplanter, systematisk oversikt, metaanalyse, antiinflammasjon.

A meta-analysis to determine the effect of berry-consumption as treatment for knee osteoarthritis patients.

Abstract

Study design: Systematic review and a meta-analysis.

Background: To identify inexpensive and less invasive treatments for knee osteoarthritis patients, to challenge the expensive treatments options as operations or pharmacology.

Purpose: A systematic research for existing knowledge to examine if consumption of berry-plants could reduce symptoms in knee osteoarthritis patients (KOP).

Method: The relevant articles were found in Embase, PubMed and CINAHL. The most important inclusion criteria were RCT's studying berry consumption alone on KOP. Primary outcome was patient-reported pain registration. Secondary outcomes were all kinds of measuring of inflammation markers and/or patient-reported function.

Results: Four RCT's were included (n = 346). The study examines tart cherry juice, blueberry powder, raspberyleaves-extract and strawberrypowder. The meta-analysis was only possible for pain outcome revealed following effect sizes: SMD = 0,34 ([95 % CI: 0,14 to 0,55] I²=0 %, P = 0,001) for all included articles. A subgroup analysis showed increasing effect from: non-significant SMD = 0,15 at 4-8 weeks to 12-26 weeks showed: SMD = 0,34 ([95 % CI: 0,14 to 0,55] I²=0 %, P = 0,001). Another subgroup analysis for strawberry powder showed SMD = 0,85 (95 % CI: 0,15 til 1,56) and for raspberyleaves-extract 400 mg SMD = 0,45 (95 % CI: 0,03 til 0,87). Regarding physical function significant effects were observed for WOMAC-stiffness and HAQ-DI. The following inflammation markers appear to get significantly better: IL-6, IL-1, MMP-3, hs-TNF- α , sTNF-R2 and CRP.

Conclusion: Consumption of different berry plants seems to significantly reduce pain in KOP. Concurrently it seems like these effects resembles the effect of certain types of oral pharmacological interventions for KOP. Its observed and significant improvement for self-evaluated stiffness and physical function, as well a significant improvement of several inflammation markers.

Keywords: Knee osteoarthritis, osteoarthritis, inflammation markers, physical function, pain, disability, berries, berry consumption, systematic review, meta-analysis, anti-inflammation

Forord og begrepsavklaringer:

Botanisk definisjon av bær: «Bær er ofte saftige helt gjennom (blåbær/solbær), mens andre har et læraktig skall (appelsin). Bær har som regel mange frø. Steinfukt er for eksempel som plommen med kjøttfull ytre del og en hard stein som omfavner frøet. Både tomater, agurk og squash regnet som bær ut fra botanisk definisjon (Aarnes, 2021, 20. desember).

Botanisk definisjon av frukt: «Botanisk setter frukt et frøhus som skal beskytte og spre frøene til planten. Videre er kapselfrukt/tørr frukt noe som inneholder flere frø og åpner seg for å spre dem.» (Aarnes, 2021, 20. desember).

Nordiske bær: Som det vises til ovenfor kan definisjoner mellom bær og frukt være varierende. I forsøk på å strukturere søkeprosessen og for å unngå flytende definisjoner mellom store mengder ulike frukt og bær. Har jeg valgt å definere nordiske bær, som noe det er mulig å dyrke i norsk klima og som allerede eksisterer i den norske floraen. Eksempler på dette kan være bærplanter som kulturelt ansees som bær: Jordbær, blåbær, kirsebær, rips, solbær, bringebær, stikkelsbær, multer og tyttebær.

Fenylsyre: Finnes i mange planter og kan være høyt i tørket frukt, fra planter ansees fenolsyre som en antioksidant(Staszowska-Karkut & Materska, 2020).

Ellagitanniner: Hydroliserbare garvestoffer, en form for antioksidant (Yoshida et al., 2010).

Glukosaminer: Middel som brukes for behandling av artrose (begrenset dokumentasjon på mennesker), kroppen kan produsere dette selv eller det kan inntas peroralt (Towheed et al., 2005).

Signalveier: Sende et signal f.eks. utenfra og inn i cellen. Disse veiene består ofte av flere ledd, ofte med forsterking av signalene i flere av leddene (Jupe et al., 2018).

Cytokiner: Cytokiner er signalmolekyler og produseres av hvite blodceller. De spiller en rolle i betennelsesreaksjoner, hvor noen øker inflammasjon og andre senker den(Zhang & An, 2007).

Kjemokiner: Er en undergruppe av cytokiner i likhet med bl.a. interleukiner (IL), tumor necrose faktor (TNF) og interferoner (INF) (Charo & Ransohoff, 2006).

Polyfenoler: Er en gruppe makromolekyler som finnes i planter og fungerer som antioksidanter (Fraga et al., 2019).

Oksidativt stress: En ubalanse mellom produksjon og nøytralisering av skadelige biprodukter fra cellerespirasjon, disse biproduktene er det som kalles frie radikaler (Jones, 2006).

Reactive oxygen speices (ROS): (Reaktive oksygen arter) er oksygen som inneholder frie radikaler, hvor molekylene har uparede elektroner som gjør dem svært reaktive og ustabile (Liochev, 2013).

WOMAC: The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, standardiserte spørreskjema for å evaluere smerte- og funksjonsgrad hos artrosepasienter (kne og hofte). Er et validert og reliabelt spørreskjema for å vurdere alvorlighetsgraden av artrose (Salaffi et al., 2003)

ICOAP: Måling av total, intermitterende og konstant artrosesmerte. Valideringsstudier viser at dette er et eksakt mål og reliabelt på smerter hos pasienter med uttalt kneartrose (Erel et al., 2015; Kessler et al., 2011).

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire- Disability Index (HAQ-DI. Måler fysisk funksjon (påkledning/stell, stå opp, måltider, mobilitet, hygiene, rekkevidde, grep og aktiviteter). Inneholder 20 spørsmål som er delt inn i 8 komponenter (f.eks. hygiene) med 2 -3 spørsmål per dimensjon. Spørsmålene er gradert på en skala fra 0 -3. God validitet og intern konsistens og reliabilitet, men selve validiteten antas å være begrenset for generalisert artrose (Cuperus et al., 2015). HAQ-DI har sterk sammenheng med andre validerte funksjonstester, men burde anbefales å brukes i kombinasjon med objektive målinger for å få et helhetlig bilde av funksjon (Douglas-Withers et al., 2019).

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire er et spørreskjema som assierer fysisk aktivitetsnivå og er antatt å være relevant for en bred del av befolkningen (Craig et al., 2003).

SPPB: Short Physical Performance Battery er en funksjonstest for å vurder balanse, gange, styrke og utholdenhet hos eldre (Guralnik et al., 1994).

SF-36: 36-Item Short-Form er et generisk og diagnoseuavhengig spørreskjema som måler fysisk funksjon, smerte og helse på en psykososial måte. (Ware & Sherbourne, 1992)

IL-6: Er en et interleukin som ofte observeres hos OA-pasienter og det antas at IL-6 er en aktiv del av sykdomsutviklingen. Økte IL-6 nivåer er assosiert med økt alvorlighetsgrad av artrose. IL-6s sin fulle rolle er ikke helt forstått enda, men den antas å ha en beskyttende effekt via å motvirke nedbrytning i kroppen (Wiegertjes et al., 2020).

IL-1: Er med på å oppregulere brusknedbrytning, pådriver til synovitt og kan være med på å sensitivere smerte innen OA. Likevel antas den ikke å være en av hovedforklaringene til OA-patologien (Vincent, 2019).

IL-10: Ansees for å være et viktig anti-inflammatorisk cytokin (Fiorentino et al., 1991). Og det er funnet økte nivåer av IL-10 hos OA-pasienter i blodserum og synovialveske hvor det er antatt at det reduserer sykdomsindusert inflammasjon (Moos et al., 1999). IL-10 er funnet

økte nivåer av i synovialveske til OA-pasienter som utfører moderat fysisk aktivitet (Castrogiovanni et al., 2019). Dette ansees for å være en del av den beskyttede rolle IL-10 har på progresjon av OA (Di Rosa et al., 2019).

IL-13: Er et antatt å være antiinflammatorisk interleukin gjennom å beskytte brusk via å aktivere en type metalloproteinase enzym (ADAM15) som antas å ha en bruskbeskyttende rolle (Yang et al., 2020).

Tumor Necrose Factor (TNF- α): regnes for å være en markør som er forbundet med dårligere prognose ved OA (López-Armada et al., 2006). TNF- α er assosiert med WOMAC-total smerte i aktivitet og hvile (Leung et al., 2017).

Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3): Serum MMP-3 er antatt som en prognostisk markør for bruskskade hos pasienter med kneartrose. MMP-3 assosieres med prognostisk forverring av kneartrose (Georgiev et al., 2020). MMP-3 er også antatt å være en markør som assosieres med polyartrose (Georgiev et al., 2018).

Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8): Antatt at denne har en nedbrytende rolle av collagen type 1, som kanskje ikke er den viktigste faktoren for OA-patogenesen (Burrage et al., 2006). Liten mengde av MMP-8 brusk så det stilles spørsmål til om hvor essensiell denne er for brusknedbryting hos OA-pasienter (Stremme et al., 2003).

MMP-13: Regnes for å være en viktig del av OA-patogenesen da økte nivåer av MMP-13 resulterer i økt brusknedbryting (Mueller & Tuan, 2011). MMP-13 regnes for å være hovedrolle i nedbryting av collagen 2 som hevdes å være viktig for bruskforandringer i OA-ledd (Mitchell et al., 1996).

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): Hevdes å være assosiert med både strukturelle forandringer hos overvektige med kneartrose og CRP med symptomer (Martel-Pelletier et al., 2019). Metanalyse bekrefter at det er høyere nivåer av MCP-1 hos OA-pasienter enn friske (Ni et al., 2020).

Creatin Reaktivt Protein (CRP) Serum-CRP er vist å ha høyere nivåer hos OA-pasienter enn friske kontroller (Mao et al., 2016). CRP er litt høyere enn friske og CRP nivåer har sammenheng med smerte og nedsatt funksjon (Jin et al., 2015).

VAS: Visuell analog skala er i følge en metaanalyse et valid og reliabelt smertemål og praktisk for bruk i klinikk (Karcioglu et al., 2018).

Kollagentyper 1: Det er påvist at inntak av Collagen 1 kan beskytte mot kneartrosesyntomer, gjennom beskytte mot brusktak via å stimulere proteoglycan i kondrocyttene i skadede ledd (Dar et al., 2017)

Kollagentype 2: Det eksisterer en sammenheng mellom mengden nedbrytingen type-2 kollagen og økte WOMAC-smerter, og redusert funksjon hos kneartrosepasienter (Selistre et al., 2021). Kollagen type 2 er ansett som en av de viktigste biomarkørene for OA (Rousseau & Delmas, 2007).

Kollagentype 3: Det viser seg at aggrecan-aktivitet er assosiert med strukturendringer i ledd og symptomatisk sykdom via degenerasjon av ekstracellulære matrix-sproteiner som kollagen type 3 (Bay-Jensen et al., 2018).

En stor takk rettes til Martin Bjørn Stausholm for inspirasjon og god veiledning!

Effekt av bærinntak som behandling for kneartrosepasienter.

1.0 INTRODUKSJON:

1.1 Epidemiologi

Artrose er en av de vanligste muskelskjelettlidelsene en kan møte i en klinisk hverdag, spesielt i møte med eldre (Vos et al., 2012). En insidensstudie viser at kneartrose og håndartrose ser ut til å ha raskest økning fra 50-75 år (Prieto-Alhambra et al., 2014). Turkiewicz et al. (2014) forespeiler at artrose hos 45-åringene generelt kommer til å øke fra 26,9 % til 29,5% innen 2032. Videre mener de at kneartrose kommer til å øke fra 13,2 % til 15,8 %. Ved målt sykdomsbyrde utgjør kneartrose ca. 85% av alle artrosetilfeller på verdensbasis (Vos et al., 2016). Angående funksjonsbyrde, altså hvor lenge man har levd med redusert funksjon skårer artrose høyest globalt, sammen med diabetes (Vos et al., 2016). Det antas at en av hovedårsakene til artrose kan være økt oksidativt stress og inflammasjon (Geyer & Schonfeld, 2018).

1.2 Patogenese

Robinson et al. (2016) hevder at inflammasjon er en viktig del av patogenesen til artrose. Sykdommen affiserer ikke bare brusk, men leddet som en helhet. Leddaffeksjon kan bestå av inflammasjon av leddvæske, hypertrofi av leddkapsel, dannelse av osteofytter, degenerasjon av ligamenter, inflammasjon av adipøst vev samt fortykkelse av subkondralt ben og menisk, (Robinson et al., 2016). Derfor anslås det at artrose kanskje kan sees mer på som en systemisk sykdom. Av den grunn antas det at inflammasjon har en kritisk funksjon i samspill mellom de ulike vevene som eksisterer i ledd. Radiologisk har man sett funn på sklerosering av ben, cyster og mikrofrakturer ved alvorlig artrose. De understreker at patofysiologien til inflammatoriske mekanismer i artrose er kompleks. Synovitt er en av kjennetegnene til et artroseledd. Dersom synovitt er til stede er det assosiert med økt alvorlighetsgrad av symptomer, dysfunksjon og brusktap (Robinson et al., 2016). De medfødte immunsystemets systemer antas også å være en viktig del av patogenesen, særskilt komplementsystemet og celler (reseptorer) som gjenkjenner mønstre og derfra aktiverer forsvarsreaksjoner (Robinson et al., 2016).

1.3 Risikofaktorer for artrose

Risikofaktorer for debut av kneartrose har i likhet med artrose generelt høyere forekomst hos eldre og de med høy BMI (Driban et al., 2016). Samtidig skiller to grupper seg ut med høyere risiko for rask utvikling av kneartrose: 1. De under 63,5 år med BMI over 32,5 kg/m². 2. Personer over 63,5 år, med biomekanisk feilstilling og glukosenivåer over 81,98 (Driban et al., 2018). I tillegg kan både høy BMI og alder føre til økt blodsukker verdi og videre forhøyet inflammasjon (Driban et al., 2017).

En metaanalyse (Silverwood et al., 2015) konkluderer i likhet med Driban et al. (2017) at kvinner har høyere risiko, enn menn for å utvikle kneartrose. Denne studien samsvarer også med Driban et al. (2017) at overvekt er en risikofaktor. De finner også at tidligere kneskade er en faktor som øker mulighetene for kneartrose. Ut fra det disse artiklene tar opp kan man være spesielt oppmerksom på overvektige kvinner med tidligere kneskader (Silverwood et al., 2015).

1.4.0 Teori og empiri

1.4.1 Oksidativt stress og artrose

Ansari et al. (2020) konkluderer med at oksidativt stress og inflammasjon i kondrocytter og annet vev som eksisterer i ledd, er assosiert med sykdomsprogresjon og alvorlighetsgrad av artrose. Derfor antas det at å redusere oksidativt stress og inflammasjon kan være en effektiv måte å angripe artroseproblematikken. Trachootham et al. (2008) undersøkte ulike polyfenoler, og viste at de kan samle opp reaktive oksygenarter (ROS) samt aktivere et forsvarssystem av antioksidanter i bruskcellene. Dersom det er en ubalanse i denne homeostasemekanismen fører det til økt uttrykk av kjemokiner og cytokiner, disse igjen vil føre til en oksidering (gir fra seg elektroner) av makromolekyler som DNA, fett og proteiner (Trachootham et al., 2008). Videre vil dette kunne undertrykke inflammasjon ved å hemme proinflammatoriske signalveier. Altindag et al. (2007) mener at oksidativt stress er resultatet av overproduksjon av ROS, som overstiger evnen forsvarssystemet av antioksidanter har til å eliminere disse overflødige reaktive oksygenartene. Når dette skjer i bruskceller har vi en av

hovedårsakene til hvordan artrose oppstår (Altindag et al., 2007). Ansari et al. (2020) antar at oksidativt stress er skadende for leddhelse og leddfunksjon. Derfor tenkes det at reduksjon av oksidativt stress kan være en viktig faktor for reduksjon av artroseplager.

1.4.2 Inflammasjon, artrose og kost

Shen et al. (2017) ser på inflammasjon og epigenetikk og konkluderer med at inflammasjon absolutt kan spille en rolle i å regulere katabolske kondrocytter i bruskvev. Epigenetiske brytere som de eksempelvis peker på er Tet Methylcytosine Dioxygenase 1 (TET1), DNMT3B (utvikling i embryo), Histone Dacetylases (HDACs) og Sirtuin1 (SIRT1) (Shen et al., 2017). Disse genetiske bryterne er proteiner som blir kodet av genene nevnt over, altså er alle proteinkodingsgener. SIRT1 er relatert til aldring og har blitt linket opp mot behandling av artrose via reduksjon av oksidativt stress (Feng et al., 2019). De antar at en form for terapi som imiterer epigenetiske enzymer (f.eks. SIRT1, TET1) kan være lovende strategier i behandlingen av artrose (Shen et al., 2017).

Det hevdes i en prospektiv kohortstudie at diett kan påvirke inflammasjon gjennom ulike parametere, som er uavhengige av totalt energiinntak (Hebert et al., 2019). Derfor ønsker samme forskergruppe seg flere RCTer for å vurdere *effekten* og ikke bare sammenhengen av inflammasjon og diett. For eksempel er IL-6, TNF-a og CRP er assosiert med knesmerter og leddskade (Jin et al., 2015) (Stannus et al., 2010) (Livshits et al., 2009).

En prospektiv kohortstudie (Liu et al., 2020) inkluderte 2940 menn og kvinner med høy risiko for kneartrose og så på sammenheng mellom kosthold og artroseutvikling fire år senere. De brukte et godt validert spørreskjema for kostevaluering, samt D-II, som er en algoritme for å vurdere inflammatorisk potensial av dietten. Sistnevnte skjema (D-II) har blitt validert i 27 studier og kan predikere CRP, IL-6 og TNF-a. De fant at høyere score på D-II var assosiert med økt risiko for artrose, selv etter å ha kontrollert for relevante variabler som totalt energiinntak. I denne studien viser de delvis også sammenheng med BMI. Likevel understreker de det interessante med at BMI alene ikke er forklaringen. Med dette mener de at man kan forebygge artrose ved å unngå inflammasjonsrik kost hos høyrisiko artrosepasienter.

Det har blitt demonstrert lovende effekter på inflammasjonsnivåer av polyfenolrik kost, spesielt frukt og bær, samt middelhavsdietten (frukt, grønnsaker og rødvin) (Oliviero et al.,

2015). Studien konkluderer blant annet med at man burde identifisere de mest effektive frukt og bærene for å påvirke OA- utvikling og sykdomsprogresjon. Skrovankova et al. (2015) hevder at bærtyperne Rosaceae (jordbær, bringebær, bjørnebær) og Ericacea (blåbær og tranebær) består av sterke antioksidanter som bl.a. fenylsyrer, flavonoider -flavonoler og tanniner. Disse antioksidantene er forespeilet å ha en forebyggende effekt på ulike inflammatoriske lidelser (Skrovankova et al., 2015).

1.4.3 Tidligere forskning

Basu et al. (2018b) oppsummerer at det finnes sju studier på dyr som omhandler frukt og artrose. Alle disse dyrestudiene viser reduserte verdier av inflammasjonsmarkører eller artrosesyntomer. De har også inkludert seks RCTer på mennesker med osteoartrose (OA) eller revmatoid artritt (RA), også her er det en nedgang av inflammasjonsmarkører og/eller artrosesyntomer. De konkluderer med at jordbær, blåbær, bringebær og granateple som er sett på som vanlige og lett tilgjengelig frukter og bær kan vise seg å ha effekt på artritt (Basu et al., 2018b). Joseph et al. (2014) mener at bær kan være en måte å redusere metabolsk stress og senke inflammasjonsmarkører på, og at dette trolig må tilføres jevnlig for å ha en «vedvarende» effekt. Det stilles samtidig spørsmål til biotilgjengeligheten av ulike bær og ulike former av bær.

En oversikt fra Shen et al. (2012) påpeker at annen forskning foreslår at inntak av polyfenoler kan være hensiktsmessig for behandling av inflammatorisk artritt, og derfor også kanskje artrose. Videre sier de at kroppslig effekt av reduksjon av artrosesyntomer skjer via nedregulering av inflammatoriske cytokiner, antioksidant eller antiinflammatoriske veier og deres signalmekanismer. Den tidligere forskingen de har syntetisert ser ut til å hjelpe på artrosesyntomer. Per i dag eksisterer ingen kur for artrose, kun symptomreduksjon. Det er heller ikke identifisert noen effektive tilskudd for å motvirke artrose, selv glukosamin har sparsom virkning (Shen et al., 2012).

1.4.4 Hva mangler?

Per i dag eksisterer det ingen spesifikke retningslinjer for artrose og kosthold i Norge, bare for paraplybegrepet revmatiske sykdommer. Disse retningslinjene baserer seg på tre kilder, to av dem er omhandlende urinsyregikt (Choi et al., 2004a, 2004b) og en revmatoid artritt (Hagen et al., 2009). Derav finnes ingen kilder spesifikt for osteoartrose og kostanbefalinger. Etter et

dypdykk på Osteoarthritis Research Society International (OARSI) fines det heller ingen spesifikke retningslinjer annet enn at å gå ned i vekt og spise sunt kan være effektivt som et ledd i behandling av artrose.

Det mangler randomiserte kontrollstudier på artrosepasienter med høyt deltakerantall, blinding og god metodikk innen temaet kosthold og inflammasjon. Ansari et al. (2020) understreker at det mangler flere studier på mengden av polyfenoliske stoffer på *ulike affiserte ledd av artrose*, for å øke effektiviteten av behandling. Flere RCTer med høyt antall deltagere er nødvendig for å kunne si noe sikkert om den bruskskyttende rollen av polyfenoler (Ansari et al., 2020). En artikkel av Shen et al. (2017) peker på at det trengs mer forskning på epigenetiske faktorer som de genetiske bryterne DNMT eller TETs både for å finne mer ut av deres funksjonelle rolle. I tillegg funksjonell rolle av DNMT eller TETs i sammenheng med å regulere brusks homeostaserespons (Shen et al., 2017).

En studie av Robinson et al. (2016) ønsker videre forskning på å definere molekytlære veier for å mediere lavgradig inflammasjon i OA og bruke denne infoen til å utvikle terapi for å hankses med dette. De foreslår at kliniske forsøk trengs for å vurdere om lavgradig inflammasjon kan hindre eller senke utviklingen og forverringen av artrose på mennesker. Da peker de spesielt på om en antiinflammatorisk behandling kan vise seg å være effektiv (Robinson et al., 2016). En oversiktsartikkel fra 2018 mener at det mangler kunnskap om spesifikke frukter eller bærs riktige dosering for å ha tilstrekkelig effekt (Basu et al., 2018b). Imens en oversiktsartikkel fra Shen et al. (2012) understreker at det trengs flere menneskelige RCTer med godt design for å vurdere inntak av polyfenoler, utfallsmål som er ønskelig å vite mer om da er biokjemiske verdier som funksjon, struktur- og symptommodifisering.

2.0 HENSIKT OG PROBLEMSTILLING

Formålet med denne litteraturgjennomgangen er å kunne være et bidrag til å utfylle nasjonale eventuelle globale retningslinjer om behandling av artrose. Resultatet av dette kan være med på å minske operativ eller farmakologisk behandling, som kan føre med seg ugunstige bivirkninger (O'Neil et al., 2012) og store kostnader for verdenssamfunnet (Puig-Junoy & Ruiz Zamora, 2015). I tillegg kan det tilby et behandlingsalternativ til de som av ulike grunner ikke kan/bør ta NSAIDS eller opioider (rusavhengige, gravide, allergikere, medisininteraksjoner eller ved komorbiditet). Til slutt kan pasienter som ønsker, få hjelp til en livsstil som kan fungere som en del av artrosebehandlingen. Derfor vil denne studien og ta for seg følgende problemstilling:

«Kan kneartrosepasienter, ved å innta nordiske bær i ulike former bedre sine symptomer, målt på smerte og/eller inflammasjonsmarkører og/eller funksjon?»

3.0 METODE

3.1 Design

Det ble valgt en systematisk oversiktsartikkel med metaanalyse av resultater for å besvare forskningsspørsmålet, siden det er velkjent at dette er av øverste kvalitet på kunnskapspyramiden. Kun RCTer ble inkludert da dette er ansett for å være gullstandarden for å vurdere effekt og kausalitet av intervensjoner (Hariton & Locascio, 2018). Thomas (2005) beskrev systematiske oversikter som en kritisk gjennomgang av eksisterende forskning på et emne, hvorav forskeren måtte ha god oversikt over temaet. Det bør være en analyse, evaluering og sammenfatning av eksisterende litteratur, som kunne ende i en viktig konklusjon om kunnskapen som eksisterer på dette tidsrom (Thomas, 2005). En god metaanalyse burde ha flere mulige konklusjoner som igjen kan skape videre engasjement for forskning på temaet. Det har hendt seg at en slik forskningssyntese kan lede til revisjon av teori (Thomas, 2005).

3.2 Bakgrunnssjekk og forberedelser

Det ble undersøkt på PROSPERO om kommende systematiske litteraturstudier på dette tema, hvor det var forespeilet flere interessante studier. Dette gav verdifull informasjon om søkeord og problemstillinger. Samtidig var det en forsikring om at det ikke kom noen systematiske oversiktsartikler på denne studiens eksakte forskningsspørsmål. Det ble også gjennomført noen prøvesøk i Cochrane Central og PubMed for å finne ut hva som eksisterte og manglet på emnet. Prøvesøkene ble dokumentert i et Word-dokument, dersom disse søkeordene og søkestrengene senere skulle bli relevant. «PRISMA 2020 Checklist» ble brukt for strukturering og kvalitetssikring av denne metaanalysen, denne sjekklisten ansås som et oppdatert og anerkjent verktøy for bruk i slike studier (Page et al., 2021).

3.3 Utvalg

Utvalget var utelukkende bestående av RCTer som hadde studert pasienter med sekundær eller primær kneartrose. Selve oppbyggingen av søket ble assistert ved bruk av PICO (population, intervention, comparison, outcome).

Inklusjonskriterier:

- **Deltakere:** Mennesker med kneartrose.
- **Intervensjon:** Studiedeltakere måtte ha peroralt inntatt nordiske bærplanter i en eller annen form:
 - Juice ekstrakt.
 - Bær
 - Kapsler/tabletter
 - Pulver.
- **Kontrollgruppe:** Placebo eller annen form for konservativ behandling, f.eks. trening, tøyning e.l.
- **Utfall:** Inflammasjon eller funksjon eller smertevariabler
 - Smerte: pasient-rapportert smerte.
 - Funksjon: Pasient-rapportert funksjon
 - Inflammasjon: Alle biokjemiske markører som kunne gi et mål på inflammasjon.
 - Faktisk undersøkelse av blodprøver og som viste til resultater av disse.
- **Studiedesign:** RCT – Parallell eller crossover.

Eksklusjonskriterier:

- Revmatoid artritt og andre revmatiske diagnoser, utenom osteoartrose.
- Kneprotese.
- Intervensjon: Inntak av både bær og frukt, eller grønnsaker, eller urter.
- Intervensjon: Inntak av bare frukt, grønnsaker eller urter.
- Kutane bær preparater.
- Inntak av bær som ikke ansås som nordiske bær (se definisjon i begrepsavklaringer).

3.4 Datainnsamling og søkestrategi

PubMed, CINAHL og Embase var databasene som ble brukt for uthenting av relevante RCTer. Enkelte blokk søk ble gjort først, med hensikt å luke ut feilkilder i søkeprosessen, til slutt ble enkeltsøkene kombinert. Alle totale funn fra de nevnte databasene ble samlet i EndNote, fjerning av duplikater og deretter gjennomgått via tittel og abstrakt (Figur 1). Referanselistene på inkluderte artikler og større oversiktsartikler på emnet ble gjennomgått for å fange opp eventuelle andre relevante RCTer. Hovedsøket ble organisert i en tabell slik at søket enkelt kan reproduseres. Det ble også laget en tabell med relevante synonymer for hvert ord for ulike databaser (Appenix: Tabell XI).

Søkeprosessen skulle gjerne blitt gjort av flere personer for å ha styrket studiens validitet, men det var ikke dessverre ressurser til dette, derav ble dataekstraksjonen kun gjennomført av en person, siste gang 28. september 2022. Valget falt på en mellomting av bredt og spesifikt søk uten filter, dette var for å favne flest mulig relevante studier. Søket ble så reprodusert tre ganger, for å sjekke reliabiliteten av søket samt oppdage nye artikler som eventuelt skulle dukke opp i 2022.

Søkestrengen for PubMed ble til slutt formulert slik: (*"osteoarthritis, knee"[MeSH Terms] OR "Knee Joint"[MeSH Terms] OR "Knee"[MeSH Terms] OR "Osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "Knee"[Title/Abstract] OR "Knees"[Title/Abstract] OR "osteoarthr*"[Title/Abstract]) AND (fruit OR berries OR berry OR blueberr* OR cranberr* OR Lingonberr* OR Huckleberr* OR Bilberr* OR Whortleberr* OR Vaccinium OR strawberr* OR raspberr* OR blackberr* OR Rubus OR cloudberr* OR mulberr* OR aronia OR "red currant" OR "black currant" OR gooseberr* OR Ribes OR Cherr* OR Acai OR Fragaria* OR Euterpe* OR Lycium* OR Ampelopsis*).*

3.5 Seleksjonsprosess av studier

Totalt ble 1486 treff samlet i EndNote, da var 862 fra PubMed, 161 fra CINAHL og 463 fra Embase (Figur 1). Så ble 280 duplikater fjernet ved en funksjon i EndNote, men også via manuell gjennomgang. 1206 artikler ble screenet ut fra abstrakt og tittel, hvorav bare 19 ble videre inkludert for lesning av fulltekst. Av de fulltekstleste studiene ble 14 ekskludert: fire artikler inkluderte ikke bær, tre var ikke mulig å finne i fulltekst, en inkluderte både frukt og

bær, tre studier hadde ikke kneartrose som primærfokus og tre var in vitro studier. Til slutt ble annen litteratur gjennomgått via referanseliste på inkluderte artikler, hvor ingen artikler var relevant for inklusjon.

3.6 Prosedyre for gjennomføringen av metaanalysen

For metaanalysen ble det brukt en analysemodell som passet for kontinuerlig databruk (Higgins JP, 2021). Pasient-rapportert smerte ble analysert med Hedges' *g Standardized Mean Difference* (SMD) metoden ved bruk av endringsdata (definert som baseline minus oppfølgingstidspunkt) og ble tolket som følgende: En SMD på 0.2, 0.5 og 0.8 indikerte henholdsvis en liten, moderat og stor forskjell (Higgins JP, 2021).

En *Random Effects metaanalyse* ble utført og betydningen av statistisk heterogenitet på analysen ble undersøkt med I^2 -statistikk. En I^2 verdi på 0% indikerte ingen inkonsistens, imens en I^2 verdi på 100% indikerte maksimal inkonsistens (Higgins JP, 2021). Disse I^2 -verdiene ble kategorisert som lav (25%), moderat (50%) og høy (75%) (Higgins et al., 2003). Standarddeviasjoner (SD) til analysen ble ekstrahert eller estimert med annen variansdata (Higgins JP, 2021). Det ble ikke nok artikler (over 10) inkludert til å kjøre en Funnel Plott analyse for å vurdere grad av publikasjonsbias (Higgins JP, 2021). Det var kun nok homogen data til å gjennomføre en metaanalyse på det primære utfallsmålet smerte. Derfor ble det forsøkt å sammenfatte de sekundære utfallsmålene på funksjon og inflammasjon i tabeller (Tabell IV og V) (Thomas, 2005).

3.7 Risikovurdering av inkluderte studier

PEDro-skalaen ble brukt for risikovurdering av studienes validitet og regnes som et godt validert skjema for dette (Yamato et al., 2017). Skjemaet vurderer hovedsakelig indre validitet, ettersom kun et av de 11 spørsmålene vurderte ekstern validitet (Tabell III). Scoringen ble gjort av både meg og veileder for å sikre et mer reliabelt resultat av studienes metodekvalitet. Scoringen av skalaen fra 0-10 ble vurdert etter følgende kriterier under 4 ble regnet som lav, 4-5 var ansett som greit, 6-8 ble ansett som bra og 9-10 ble sett på som utmerket (Cashin & McAuley, 2020). Alle studier ble inkludert i analysene uavhengig av

risikovurderingsresultatet, samtidig som det ble gjort subgrupperingsanalyser med og uten artikkelen med dårligst indre validitet.

3.8 Kostnader, utstyr og ressurser

Veileder med statistikkerfaring var en viktig ressurs. REVMAN var nødvendig for uthenting av analyser og figurer. Bistand av erfarende bibliotekarer ved UIB var nyttig for spørsmål og hjelp til søkeprosessen. EndNote var viktig for gjennomføring av søkeprosess, strukturering av teori samt selve kilderefereringen. Det var ingen kostnader ved gjennomføring av studien som krevdes.

3.9 Etikk

Det eksisterte ingen uetiske forhold med å se på dette forskningsspørsmålet. Alle inkluderte artikler informerte om at etiske hensyn ble tatt. Det var heller ingen interessekonflikter ved å skrive denne oppgaven.

4.0 RESULTATER

Litteratursøket for denne oversiktsartikkelen endte med totalt 1486 treff (Figur 1). Bærplanter og artrose var et tema med relativt få humanstudier, derav gav et relativt et bredt søk ikke flere treff enn litt under 1500. Ingen filter ble brukt i søkeprosessen for å unngå å overse relevante studier. Fem artikler ble inkludert, men bare fire ulike RCTer var gjennomført. Ut fra disse RCTene ble 320 pasienter ble fordelt på analysene. Deltakerantall i studiene fordelte seg slik: De startet med (endte med): 58 (46) + 63 (49) + 17 (17) + 208 (198) = 138 = 346 deltakere fra start. Hvor totalt frafall fra alle studier var 36 personer (10,4 %). Fire studier ble inkludert i metaanalyse for smerte, da den ene studien (Basu et al., 2018a) kun hadde inflammasjonsmarkører. Ingen andre utfallsmål ble gjort metaanalyser på grunnet mangel på homogenitet i type utfallsmål.

4.1.0 Karakteristika for inkluderte studier:

Totalt fire studier ble inkludert (Tabell I), og studien til Schell et al. (2017) er rapportert via to publikasjoner (Basu et al., 2018a). Hvorav sistnevnte artikkel ser på flere inflammasjonsmarkører enn den første. Resultatene som ble presentert i denne studien med hensyn til pasientpopulasjonen, var det altså kun referert til fire RCTer. Signifikante funn fra de totalt fem artiklene blir presentert i tabell (Tabell IV). Utfyllende oversikt over studiekarakteristikka finnes også i appendix (Tabell X).

Tabell I: Studiekarakteristika og baselineverdier for intervensjon og kontrollgruppe.

Første-forfatter (År) Sted Antall	Intervensjonsgruppe baseline (gjennomsnitt)	Kontrollgruppe baseline (gj)	Intervensjon VS kontroll	Utfallstype og målingstidspunkt
Schumacher (2013) USA - Philadelphia N= 58	N: 27. K/M: 14k/44Menn (totalt). Alder: 56 totalt. BMI: 31,8 totalt. Smerte: WOMAC-pain 42,1. Funksjon: WOMAC 46,1. Inflammasjon: hsCRP: 2,38 +1,83.	N: 31. K/M: 14k/44Menn (totalt). Alder: 56 totalt. BMI: 31,8 totalt. Smerte: WOMAC-pain 41,5. Funksjon: WOMAC: 45,8. Inflammasjon: HsCRP: 4,21 ± 2.92.	RCT- Crossover: 1 uke (utvasking av analgetika før oppstart av studie) 6 uker intervensjon med Kirsebærpulver/pl acebopulver. 1 uke utvasking. Gruppene bytter behandling.	Smerte: WOMAC subskala 0-100: Ja Funksjon: WOMAC 0-100: Ja. Inflammasjon: hsCRP, UaA, Creatinin. ICOAP: --- HAQ-D1: ---

			6 uker ny intervensjon/placebo.	SF-36: --- IPAQ: --- SPPB: --- Målingstidspunkt: WOMAC: Uke: 6, 7, og 13. Blodprøver: Uke 6 og uke 13.
Schell (2017) USA-Oklahoma N=17	N: 8. Kvinner: 13/17 totalt. Alder: 57 ± 7 totalt. BMI: 39,1 ± 1,5 totalt Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2. Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1. Inflammasjon: IL-6: 8,8 ± 0,4. IL-1: 18,6 ± 4. MMP-3: 6,9 ± 0,6.	N: 9. Kvinner: 13/17 totalt. Alder: 57 ± 7 totalt. BMI: 39,1 ± 1 totalt. Smerte (VAS) 1,4 ± 0,2. Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1. Inflammasjon: IL-6: 8,8 ± 0,4. IL-1: 18,6 ± 4. MMP-3: 6,9 ± 0,6.	RCT - Crossover: 12 uker intervensjon jordbærpulver/placebopulver. 2 uker utvasking. Bytte av intervensjon/placebo, så 12 nye uker.	Smerte: VAS-smerte: Ja. ICOAP: konstant-, intermitterende- og total smerte: Ja. Funksjon: VAS-helse: Ja. HAQ-DI: Ja. Inflammasjon: hsCrp, IL-6, IL-1, MMP-3, MMP-8, Kreatinin, Nitritt. WOMAC: --- SF-36: --- IPAQ: --- SPPB: --- Målingstidspunkt: 12 uker, 14 uker 26 uker.
Basu (2018) USA – Oklahoma N=17	N: 8. Kvinner: 13/17 totalt. Alder: 57 ± 7 totalt. BMI: 39,1 ± 1,5 totalt. Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2. Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1. Inflammasjon: TNF-α: 5,5 ± 1,5. TNF-R2: 2384,2 ± 247,5.	N: 9. Kvinner: 13/17 totalt. Alder: 57 ± 7 totalt. BMI: 39,1 ± 1 totalt. Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2. Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1. Inflammasjon: TNF-α: 5,5 ± 1,5. TNF-R2: 2384,2 ± 247,5.	RCT – Crossover. 12 uker intervensjon jordbærpulver/placebopulver. 2 uker utvasking. Bytte av intervensjon/placebo, så 12 nye uker.	Smerte: VAS-smerte: Ja. ICOAP: konstant-, intermitterende- og total smerte: Ja. Funksjon: VAS-helse: Ja. Inflammasjon: hs-TNF-α, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF8, sTNF-R1, sTNF-R2, IL-19, TNFSF12, sCD164, CHI3L1, Osteocalcin, Pentraxin. HAQ-DI: Ja WOMAC: --- SF-36: --- IPAQ: --- SPPB: --- Målingstidspunkt: 12 uker, 14 uker 26 uker.

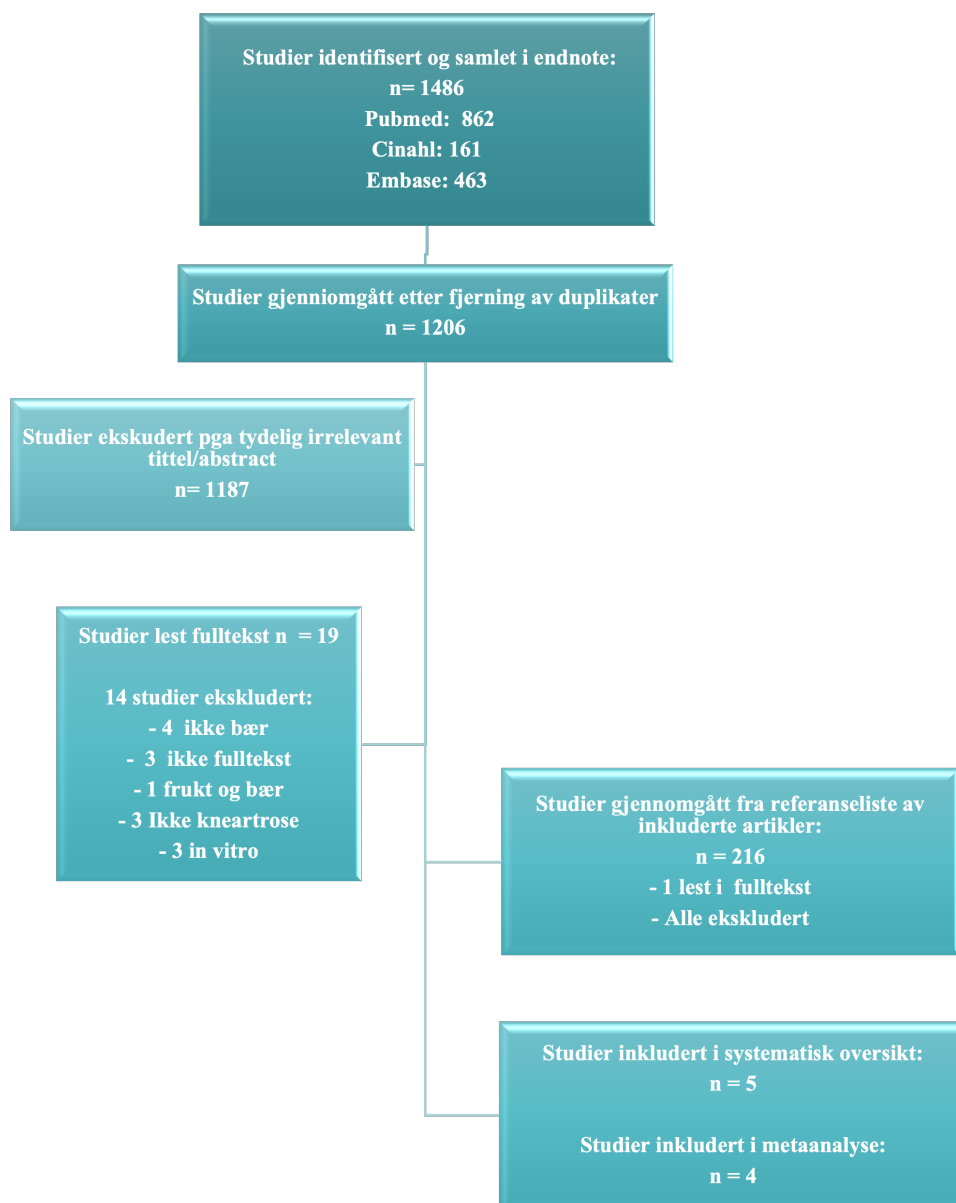
<p>Du (2019)</p> <p>USA-Texas</p> <p>N= 63</p>	<p>N: 33. Kvinner/menn: 24/9. Alder: 57,7. BMI:32,1. Smerte (VAS): ca. 180 mm Funksjon: WOMAC total: ca. 820. DIPDA (dysfunksjon): ca. 550. Stivhet: ca. 95 mm. Inflammasjon: TNF-α ca.: 2,2 pg/ml. IL-1β: ca.0,68 pg/ml. IL-6: ca. 1,48 pg/ml. IL-10: ca. 4,5 pg/ml. IL-13: ca. 1,80 pg/ml. MMP-3: ca. 22500 pg/ml. MMP-13: ca. 4400 pg/ml</p>	<p>N: 30. Kvinner/menn: 23/7. Alder: 55,3. BMI: 30,2. Smerte (VAS): Ca. 170 mm. Funksjon: WOMAC: ca. 760. DIPDA: ca. 505. Stivhet: ca. 80 mm. Inflammasjon: TNF-α: ca. 2 pg/ml. IL-1β: ca. 0,67 pg/ml. IL-6: ca. 1,30 pg/ml. IL-10: ca. 3,8 pg/ml. IL-13: ca. 2,55 pg/ml. MMP-3: ca. 28000 pg/ml. MMP-13: ca. 4200 pg/ml.</p>	<p>RCT – parallell. 4 mnd med frysetørket blåbærpulver.</p>	<p>Smerte: WOMAC-smerte: Ja. Funksjon: WOMAC: Ja GaitRite setup: Ja Inflammasjon: IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10, IL-13, MMP-3, MMP-13, and MCP-1. ICOAP: --- HAQ-D1: ---</p> <p>Målingstidspunkt: 2 mnd. og 4 mnd.</p>
<p>Henrotin (2022)</p> <p>Belgia</p> <p>N= 208</p>	<p>N: 69 200 mg (ITT 66) K/M: 38/28. Alder gj.: 55,71 totalt. BMI: 26,70. Smerte (VAS): 40,95. WOMAC total: 25,84. WOMAC pain: 5,14. WOMAC stiffness: 2,77. WOMAC function:16,89.</p> <p>N: 69 400 mg (ITT 64) K/M: 43/21. Alder gj: 55,69. BMI: 26,88 totalt. Smerte (VAS): 40,75 mm. WOMAC total: 24,80. WOMAC pain:4,87. WOMAC stiffness: 2,78. WOMAC function: 16,16.</p>	<p>N: 70 (ITT 68) K/M: 43/25. Alder gj: 52,93. BMI: 27,49. Smerte (VAS): 40 mm. Funksjon: WOMAC total: 24,43. WOMAC pain: 4,66. WOMAC stiffness: 2,71. WOMAC function: 16,09.</p>	<p>RCT – parallell. 12 uker med kapsler av placebo, 200 mg eller 400 mg av bringebærblad-ekstrakt.</p>	<p>WOMAC: Ja VAS: Ja SF-36: ja IPAQ spørreskjema: Ja SPPB: ja Gangtest tredemølle: Ja Inflammasjon: --- ICOAP: ---- HAQ-D1: ----</p> <p>Måletidspunkt: 6 og 12 uker.</p>

4.1.1 Ekskluderte studier

14 studier ble ekskludert grunnet mangel på samsvar med inklusjonskriterier. Fire studier undersøkte ikke bærplanter. Tre studier var ikke mulig å oppdrive i fulltekst. En studie hadde frukt og bær, ikke bær alene. Tre studier undersøkte ikke kneartrose eller kneartrose alene. Og de siste tre studiene var in vitro, ikke humanstudier. Ytterligere informasjon om ekskluderte artikler sees i Tabell II.

Tabell II: Detaljer om ekskluderte artikler, med tittel år, resultater og begrunnelse for ekskludering

Tittel	Forfatter, år, design	Funn på utfallsmål	Begrunnelse for eksklusjon
1. <i>The effect of Elaeagnus angustifolia L. whole fruit and medulla powder on women with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial</i>	Ebrahimi, 2014, RCT	Signifikant reduksjon sammenlignet med placebo på smerte og fysisk funksjon	Frukt, ikke bær.
2. <i>Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis</i>	Farid, 2010, RCT	Signifikant bedring av WOMAC i intervensjonsgruppe på smerte, stivhet, fysisk funksjon og sammensatt WOMAC. Mens en forverring i placebogruppen.	Frukt, ikke bær.
3. <i>The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis</i>	Ghoochani, 2016, RCT	Signifikant bedring av WOMAC totalscore, stivhet og fysisk funksjon i intervensjonsgruppe. Signifikant bedring av: MMP-13 (red.) og glutathion peroxidase (økt) i intervensjon versus kontroll.	Frukt, ikke bær.
4. <i>Pomegranate (Punica granatum) - A healing fruit with protective effect</i>	Hartwich, 2007, vitenskapelig artikkel?	Ser ut til å være vitenskapelig tekst fra en tysk avis.	Finner ikke fulltekst.
5. <i>A Polyphenol-rich Pomegranate Fruit Extract Suppresses NF-kappaB and IL-6 Expression by Blocking the Activation of IKKbeta and NIK in Primary Human Chondrocytes</i>	Haseeb, 2017, in vitro	Granateple ekstrakt inhiberte mRNA og proteinuttrykket til IL-6 og reaktive oksygen arter. Fosforylering av NF-kappaB-indusert kinase ble blokkert av granateple ekstrakt i IL-1beta behandlede humane OA-kondrocytter.	In vitro + frukt.
6. <i>Black Currant Nectar Reduces Muscle Damage and Inflammation Following a Bout of High-Intensity Eccentric Contractions</i>	Hutchison, 2016, RCT	Signifikante bedringer av: Creatin Kinase, IL-6 og ORAC (antioksidant) i bjørnebærgruppe. Ingen statistiske forskjeller mellom gruppene på opplevd stivhet.	Ikke kneartrose.
7. <i>Improved joint mobility associated with reduced inflammation related to consumption of nopal cactus fruit juice: results from a placebo-controlled trial using digital inclinometry to objectively document mobility of all major joints</i>	Jensen, 2020, RCT	Cervikal og lumbal Rom signifikant bedret sammenlignet med placebo. Intervensjonsgruppen brukte signifikant mindre smertestillende. CRP ble signifikant redusert med 30 % i intervensjonsgruppe og økt med 31 % i placebo.	Ikke kneartrose + frukt, ikke bær.
8. <i>Pain reduction and improvement in range of motion after daily consumption of an acai (Euterpe oleracea Mart.) Pulp-fortified polyphenolic-rich fruit and berry juice blend</i>	Jensen, 2011, Klinisk pilot studie	Signifikant bedring av smerte, ROM og ADL. Antioksidant status signifikant bedring.	Frukt og bær, ikke bær alene.
9. <i>Anti-osteoarthritic Effects of an Herbal Composition LI73014F2 on Interleukin-1beta-induced Primary Human Articular Chondrocytes</i>	Kim, 2020, in vitro	Urtekomposisjon reduserte IL-1b-induserte proinflammatoriske mediatorer, inflammatoriske cytokiner, MMPs og apoptoserelaterte proteiner gjennom undertrykkning av fosforylering av NF-kB p65 og p38 MAKP i OA-kondrocytter.	In vitro + urter, ikke bær.
10. <i>Consumption of 100% Tart Cherry Juice Reduces Serum Urate in Overweight and Obese Adults</i>	Martin, 2019, RCT	Kirsebærjuice reduserte signifikant serum Urinsyre, CRP og MCP-1.	Ikke kneartrose.
11. <i>Effects of Elaeagnus angustifolia L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis</i>	Nikniaz, 2014, Klinisk studie	Signifikante bedringer i gjennomsnittlig MMP-1 og TNF-a i medulla og helfrukt gruppe. Signifikant bedring i IL-10 (anti-inflammatorisk) i medulla og helfruktgruppe sammenlignet med placebo.	Ikke bær.
12. <i>Effectivity and safety of phaleria macrocarpa fructus extract for osteoarthritis treatment.</i>	Rahmadi, 2016 PROBE	PM-frukt ekstrakt reduserer smerte i like stor grad som smertestillende meloxicam 7,5 mg. Ingen effekt av proinflammatoriske faktorer på OA-pasienter ila14 dager.	Indonesisk frukt/bær, ikke kjent nordisk bær + finner ikke fulltekst.
13. <i>Chondroprotective potential of fruit extracts of Phyllanthus emblica in osteoarthritis</i>	Sumantran, 2008, In vitro	Ekstrakt av begge fruktpulver signifikant inhibisjon av hyaluronidase og kollagenase. Ekstrakt av glucosamin sulphat og pulver B signifikant langtid bruskbeskyttende aktivitet hos 50% av testede pasienter.	In vitro + ikke kjent bær.
14. <i>The effect of Psidium guajava hydroalcoholic extract on reducing the expression of Resistin and TNF-alpha genes in articular chondrocytes of patients with knee osteoarthritis</i>	Wu, 2021 In vitro	Utrykket av resistin gen og TNF-a gene ble redusert til 56,59% og %1,86% av hydroalkoholisk ekstrakt av guavafrukten	In vitro + finner ikke fulltekst



Figur 1: Flytskjema over utvelgelsesprosessen av relevante studier.

4.1.2 Varighet og type RCT

Alle studiene hadde intervensjonsvarighet på 6 uker eller mer og tre av studiene var av crossoverdesign (Basu et al., 2018a; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013).

Schumacher et al. (2013) hadde en 6-ukers intervensjonsperiode med en uke utvasking mellom (totalt 13 uker). De resterende to crossoverstudiene gjennomførte 12-ukers intervensjoner med to ukers utvaskingsperiode (totalt 26 uker). Crossoverstudier ble inkludert da dette ansås som en styrket metodikk. De gjenværende to studiene var parallelle RCTer Du et al. (2019) gjennomførte fire måneder altså (13 uker og 3 dager) og Henrotin et al. (2022) hadde intervensjon på 12 uker (Tabell I).

4.1.3 Alder og kjønn

Gjennomsnittsalder totalt på alle studiene var: 55,9 år med ytterpunkter på 54,3 år til 57 år.

Andel kvinner og menn totalt med (prosent): 198 kvinner totalt (58,9 %) og 138 menn (41,1%). Antall inkluderte kvinner i prosent varierer fra 24,1 % til 76,6% kvinner og for menn er variasjonen 23,6 % til 75,9 %. Generelt for studiene var det hovedvekt av kvinner, men enkeltstudier hadde større skjevhet i kjønnskvoteringen i favør menn (Tabell I).

4.1.4 Variasjoner innen type utfallsmål i inkluderte studier

Smerte:

Variabler brukt i de inkluderte studiene var: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) nærmere bestemt WOMAC-smerte, Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) og Visuell Analog Skala (VAS). Alle studier med unntak av Basu et al. (2018a) målte smertevariabler. VAS ble målt av tre studier (Basu et al., 2018a; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017). WOMAC-pain ble målt av tre studier (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013). ICOAP ble vurdert av to studier, men et pasientutvalg (Basu et al., 2018a; Schell et al., 2017) (Tabell I).

Inflammasjon:

Alle studiene med unntak av Henrotin et al. (2022) målte inflammasjon/serumverdier på sin pasientpopulasjon. To studier måler IL1- og IL-6 og MMP3 begge bruker ELISA-kits i prøveanalysene (Du et al., 2019; Schell et al., 2017). CRP måles av 2 studier (Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013). TNF- α måles av to studier (Basu et al., 2018a; Du et al.,

2019). Total oversikt over alle de ulike biomarkørene som måles i de ulike studiene finnes i appendix (Tabell VI).

Funksjon:

Utfallsmålene brukt på funksjon var: Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), WOMAC-stivhet, WOMAC-funksjon, WOMAC-total, Short Physical Performance Battery (SPPB), Short Form Health Survey (SF-36), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Gangfunksjon: Time to walk 10 m og GAITRite en portabel matte som kan måle ganghastighet, balanse, stegfrekvens, steglengde. Alle studiene hadde et eller annet mål på funksjon med unntak av Basu et al. (2018a). HAQ-DI ble målt av to studier med samme pasientpopulasjon (Basu et al., 2018a; Schell et al., 2017). WOMAC ble målt av tre studier (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013). Gangfunksjon ble målt av to studier (Du et al., 2019; Schumacher et al., 2013). SPPB, IPAQ og SF-36 ble kun målt av Henrotin et al. (2022) (Tabell I).

4.2 Risikovurdering av indre validitet i studiene

Pedro-skalaen ble brukt for risikovurdering av studienes validitet, da hovedsakelig indre ettersom kun ett av de 11 spørsmålene vurderer ekstern validitet (Tabell III). Scoringen ble gjort av både meg og veileder for å sikre et mer reliabelt resultat av studienes metodekvalitet. Tre av fem studier (Basu et al., 2018a; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017) har 10/10 på risikovurderingen grunnet en problemstilling og metodikk som faktisk lar seg score høyeste nivå. En studie har 7/10 på risikovurderingen (Du et al., 2019) og den siste studien scoret 9/10 (Schumacher et al., 2013). Ut ifra disse resultatene ble Du et al. (2019) kategorisert som av god metodisk kvalitet, mens de resterende studiene ble regnet som av utmerket studiekvalitet (Cashin & McAuley, 2020). Ingen av de inkluderte artiklene var forhåndsscoret i PEDros egenrevisering av artiklene. Legger ved full oversikt og begrunnelse for scoringen i appendix (Tabell VII).

Tabell III: Risk of bias scoring med bruk av Pedro-skalaen.

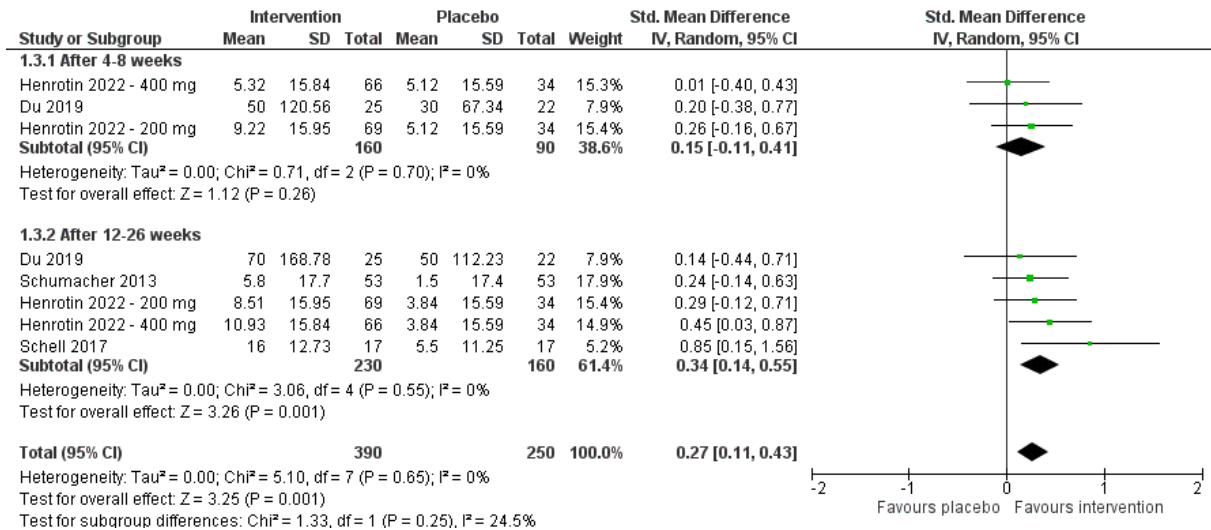
Forfatter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Schumacher et. al 2013	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	9/10
Schell et al.2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Basu et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10
Du et al. 2019	+	+	?	+	+	+	+	-	-	+	+	7/10
Henrotin et. al 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10

Forklaring av tabell III:

- Item 1: Eligibility criteria were specified (not scored because this measures external validity)
 - Item 2: Subjects were randomly allocated
 - Item 3: Allocation was sealed
 - Item 4: The groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators
 - Item 5: There was blinding of all subjects
 - Item 6: There was blinding of all therapists who administered the therapy
 - Item 7: There was blinding of all assessors who measured at least one key outcome
 - Item 8: Measurements of at least one key outcome were obtained for more than 85% of the subjects initially allocated to groups
 - Item 9: Data for at least one key outcome was analyzed by “intention to treat”
 - Item 10: The results of between-group statistical comparisons were reported for at least one key outcome
 - Item 11: The study provided both point measures and measures of variability for at least one key outcome
- = not satisfy the criteria; + = satisfy the criteria

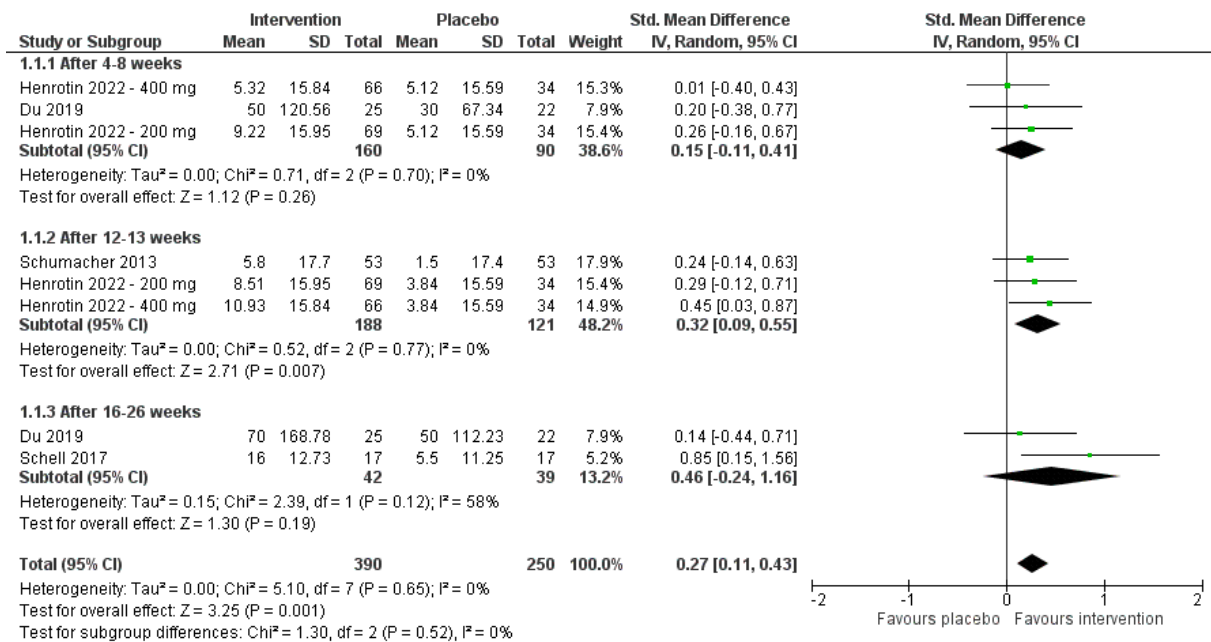
4.3 Presentasjon av resultat fra metaanalyse på primært utfallsmål - smerte

Alle RCTene ble brukt i metaanalysene (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013). Antall pasienter som ble inkludert i metaanalysen var 320. Figur 2, subgrupperingsanalyse viser resultatene hvor tidsaspektet synliggjøres med økt effekt ved økt varighet. Etter 4-8 uker var effektstørrelsen usignifikant, men på 0,15 (95 % CI: -0,11 til 0,41) dette resultatet ble vektet med: 38,6 % (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022). Derimot ble analysene etter 12-26 uker signifikante og viste en effektstørrelse på 0,34 (95 % CI: 0,14 til 0,55) vektet 61,4%. Alle disse resultatene sammenlagt fikk følgende effektstørrelse = 0,27 (95 % CI: 0,11 til 0,43), med en inkonsekvens på 0% og P-verdi lik 0,001.



Figur 2: Forestplott av subgrupperingsanalyse ved 4-8 uker og 12-26 uker.

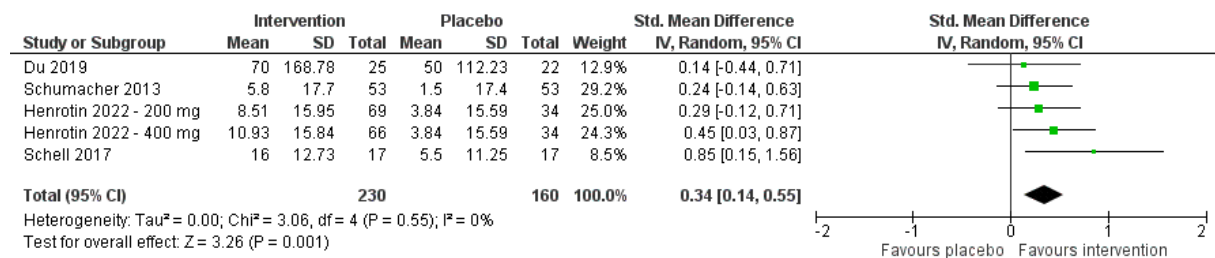
En subgruppeanalyse av resultatene hvor varigheten deles opp i 4-8 uker, 12-13 uker og 16-26 uker (Figur 3). Etter 12-13 uker var den signifikante effektstørrelsen 0,32 (95 % CI: 0,09 til 0,55) (Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013). Samt analysen gjort etter 16-26 uker ble effektstørrelsen på 0,46, men nådde ikke statistisk signifikans (95 % CI: -0,24 til 1,16) (Du et al., 2019; Schell et al., 2017). Av de tre subgrupperingsanalysene gjort her nådde kun 1.1.2 statistisk signifikans med P-verdi på 0,007. Sluttresultatet viste også her en signifikant effektstørrelse på 0,27 (95 % CI: 0,11 til 0,43), med inkonsistens og subgruppe-forskjell på 0 % og total P-verdi på 0,001.



Figur 3: Forestplott av subgrupperingsanalyse av ved 4-8 uker og 12-16 uker og 16-26 uker.

En analyse ble gjort på alle artikler uten tidsaspektet (Figur 4). Siden Henrotin et al. (2022) inkluderte både dosering med 200 mg og 400 mg bringebærbladedekstrakt, kunne disse resultatene brukes som to individuelle variabler i analysen. Totalt ble effektstørrelsen på 0,34 (95 % CI: 0,15 til 1,56) funnet, med et relativt smalt konfidensintervall (Figur 4).

Inkonsekvensen er på 0 % og P-verdi = 0,001.



Figur 4: Forestplott alle artikler totalt på smerte.

4.4.0 Presentasjon av funn uten metaanalyse

Dette avsnittet vil presentere signifikante funn for å gjøre resultatene mer oversiktlige, da det er mange funn å forholde seg til. Fullstendig presentasjon av både signifikante og usignifikante funn vil presenteres i appendix (Tabell VIII).

4.4.1 Smerte

Kirsebærjuice:

Schumacher et al. (2013) registrerte en signifikant bedring av WOMAC-smerte på 14 %, men denne variabelen var ikke signifikant bedre enn placebo.

Jordbærpulver:

Schell et al. (2017) (og Basu et al. (2018a)) observerte en signifikant bedring sammenlignet med placebo på utfallsmålene ICOAP-total, ICOAP-konstant og ICOAP-intermitterende. På *ICOAP-konstant pain* ble det sett en 57 % bedring etter 12 ukers jordbærintervensjon. I etterkant av en toukers utvaskingsperiode ble det registrert en økning på 133 %. Etter siste intervensjonsrunde med 12 ukers placebobehandling ble det sett en svak bedring på 24 % (P=0,01).

Ved utfallsmålet *ICOAP-Intermittent pain* så man kun en 7 % bedring etter 12 ukers jordbærbehandling og etter utvaskingsperioden var det 40 % økning i plager. Imens det etter 12 ukers placebobehandling ble sett en svak forverring på 1 % (P=0,02). På *ICOAP-total pain* ble det notert en 45 % bedring etter 12 uker jordbærintervensjon. Mens etter utvaskingsperioden så de en forverring på 71 %. Til slutt ble det registrert en svak bedring etter 12 uker inntak av placebo på 10 % (P=0,007).

Tabell IV: Oversikt over signifikante resultater samt Risk of bias. Tegnforklaringer: + signifikant effekt/bedring i intervensjonsgruppe. ++ signifikant effekt og signifikant forskjell fra placebo. 0 ingen forskjell. – forverring.

Uthevet tekst: Tydeliggjøring av signifikante funn.

Første-forfatter (År)	Signifikante effekter: smerte	Signifikante effekter: inflammasjon	Signifikant effekter: funksjon	ROB Pedro-skala
Schoumacher (2013)	*WOMAC smerte: +	*CRP: ++	*WOMAC total: + *WOMAC stivhet: ++ *WOMAC funksjon: +	9/10
Schell (2017)	*ICOAP konstant: ++ *ICOAP intermitterende: ++ *ICOAP total: ++	*IL-6: ++ *IL-1: ++ *MMP-3: ++	*HAQ-DI: ++	10/10
Basu (2018)	Samme som over	*Hs-TNF- α : ++ *sTNF-R2: ++	Funksjon: samme som over.	10/10
Du (2019)	*WOMAC smerte: +	Ingen signifikante funn.	*WOMAC total: + *WOMAC stivhet: + *WOMAC dysfunksjon: +	7/10
Henrotin (2022)	<u>6 uker:</u> * WOMAC smerte: + <u>12 uker:</u> *VAS - RIE 200 mg: ++ *VAS - RIE 400 mg: ++ * WOMAC smerte: +	Undersøkte ikke inflammasjon-/biomarkører.	*WOMAC global: + *WOMAC stivhet: + *WOMAC Sivhet normal BMI 6 uker: ++ *WOMAC dysfunksjon: + *IPAQ 400 mg 12 uker normal BMI: ++	10/10

Blåbærpulver:

Du et al. (2019) observerte på utfallet WOMAC-smerte en signifikant bedring, dog heller ikke her signifikant bedre sammenlignet med placebo.

Bringebærbladekstrakt:

Henrotin et al. (2022) så at VAS-målinger etter inntak 12 ukers inntak av bringebærekstrakt på 200 mg og 400 mg ble signifikant bedret. Men kun høyeste dose hadde signifikant bedre effekt enn placebo. Videre fikk disse resultatene kalkulert effektstørrelser følgende 0,30 ES (lav-moderat effekt) ved 200 mg og 0,45 ES (moderat effekt) ved 400 mg bringebærekstrakt. WOMAC-smerte viste bedre effekt, men ikke signifikant bedre enn placebo ved både 6 og 12 uker. Subgrupperingsanalyse av VAS-målingene viste at overvektige (definert som BMI over 25) nådde signifikant bedring sammenlignet med placebo både ved inntak av 200 mg og 400 mg bringebærekstrakt. Mens normalvektige ikke hadde signifikant effekt av RIE.

4.4.2 Inflammasjon:

3/4 studier som tok for seg inflammasjonsmarkører hadde signifikante bedring av inflammasjonsmarkører (Basu et al., 2018a; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013).

Kirsebærjuice:

Schumacher et al. (2013) fant signifikant bedring av CRP sammenlignet med placebo. Deres juiceekstrakt på 0,45 g, tilsvarte 50 stykker kirsebær. På utfallsmålet hsCRP (mg/L) hos de som fikk kirsebærjuice først fortonet resultatene seg slik: Pretest: 2.38 +/- 1.83. Post kirsebærjuice: 1.98 +/- 1.73. Post placebo: 3.49 +/- 4.00. Mens den gruppen som fikk placebo først ble resultatene følgende: Pretest: 2.99 +/- 2.39. Post placebo: 4.21 +/- 2.98. Post kirsebærjuice: 3.17 +/- 2.55. Den totale bedringen ble altså på 23% (P=0,043) ved inntak av kirsebær og 51% forverring ved placebo (P=0,004) (Tabell V).

Jordbærpulver:

Schell et al. (2017) fant at jordbærpulver hadde en signifikant forbedring av IL-6, IL-1 og MMP-3 sammenlignet med placebo. Mengden jordbærpulver inntatt var 50 g var tilsvarende 500 g jordbær. På utfallsmålet IL-6 (pg/ml) ble resultatene følgende: Baseline 8,8 -> 12 uker med jordbærintervensjon: 3,4 -> etter utvaskingsperiode på to uker: 8,1 -> 12 uker med placebopulver: 8,7 (P = 0,006). For IL-6 resulterte dette i en total bedring på 61 % etter 12 ukers inntak av jordbærpulver og en 138% forverring etter en toukers utvaskingsperiode. Videre viste resultatene en 7 % ytterligere forverring etter de følgende 12 ukene med placebopulver (P= 0,006) (Tabell V).

Ved målingene av IL-1 β (pg/ml) fortonet resultatene seg slik: Fra 18,6 ved baseline -> Etter 12 uker med inntak av jordbærpulver: 7,5 -> deretter med 2 uker utvaskingsperiode 16,3 -> Så ble det observert en økning igjen etter 12 nye uker med placebopulver: 16,2 (P = <0,0001). Totalt sett har vi en 60 % bedring etter 12 uker jordbær, samt en 117% forverring etter 2 uker utvasking, og til slutt så man en 0,6 % bedring etter de 12 siste placeboukene (P= <0,0001) (Tabell V).

Resultatene for registreringen av MMP-3 (pg/ml) ble observert på denne måten: Ved baseline var målingen 6,9 -> Etter 12 uker inntak av jordbærpulver en bedring til 5,3 -> så etter toukers utvasking en forverring til 7,1 -> til slutt etter 12 ukers placeboinntak er vi så og si tilbake til utgangsnivået 6,8 (P = <0,004). Totalbilde ved endringene av MMP-3 (pg/ml) viser til en 23 % bedring etter 12 uker jordbær for så å ha en 34% forverring etter 2 ukers utvasking, hvor vi til slutt at en svak bedring på 4 % etter de siste 12 placeboukene (P= <0,004) (Tabell V).

Basu et al. (2018a) hadde pasientgruppe som Schell et al. (2017), men de observerte effekten av en mengde andre inflammasjonsmarkører. På utfallsmålet hs-TNF- α (pg/ml) fortonet resultatene seg slik: Med baselineverdier på 5,5 -> Og etter 12 uker jordbærbehandling bedret til 2,8 -> Etter en videre toukers utvasking forverret til 4,5 -> Etter de siste 12 ukene placebointervensjon er nivåene nesten like «dårlig» som ved start 5,2 (P = 0,02). Helhetsbilde av endringene på hs-TNF- α (pg/ml) ble altså en 49 % bedring etter 12 uker jordbærbehandling og fikk en 61% forverring etter utvaskingsperioden og til slutt ble det notert en 16 % ytterligere forverring etter 12 ukers placebointervensjon (P = 0,02) (Tabell V).

Resultatene av et lignende utfallsmål s-TNF-R2 (pg/ml) ble observert til å være: 2384,2 ved baseline -> for så å bedres til 1685 etter 12 uker med jordbærbehandling -> Etter utvaskingsperioden på to uker ble det sett en liten økning til 1994,5 -> Mens etter 12 uker placebointervensjon ble det registrert en betydelig forverring av utgangsnivå 3047,2 (P = 0,01). De oppsummerte resultatene av s-TNF-R2 (pg/ml) ble en 29 % bedring etter jordbærpulver inntak også en 18 % forverring, imens etter 12 uker placebointervensjon ble en ytterligere forverring 53 % observert (P = 0,02) (Tabell V).

Blåbærpulver:

Du et al. (2019) fant ingen signifikant effekt av noen inflammasjonsmarkører. De fant dog en tendens til bedring hos de i blåbærgruppen av MMP-3 og MMP-13 (Appendix - Tabell VII).

4.4.3 Funksjon

Kirsebærjuice:

Schumacher et al. (2013) så signifikant bedring av WOMAC-stivhet sammenlignet med placebo. Hvorav kirsebærgruppen opplevde en bedring på 23 % etter 12 ukers intervensjon ($P = 0,06$). Imens placebogruppen fikk en 7 % forverring etter 12 uker. Det ble totalt utregnet en signifikant forskjell på 126.87 % ($P = 0,04$). WOMAC-total og WOMAC-funksjon finner signifikant bedring, men ikke signifikant bedring sammenlignet med placebo.

Jordbærpulver:

Schell et al. (2017) (og Basu et al. (2018a) finner en signifikant bedring av HAQ-DI sammenlignet med placebo. Bedringen av HAQ-DI var på 33% i kirsebærgruppen etter 12 uker. Videre første en ukes utvaskingsperiode til 25 % forverring og ytterligere 0 % forverring etter 12 ukers placebointervensjon.

Blåbærpulver:

Du et al. (2019) finner en signifikant bedring av WOMAC-total, WOMAC-stivhet og WOMAC-funksjon, men ikke signifikant bedring sammenlignet med placebo.

Bringebærbladekstrakt:

Henrotin et al. (2022) observerte på utfallsmålet signifikant bedring sammenlignet med placebo av WOMAC-stivhet etter 6 ukers intervensjon, men dette var *kun* hos de med normal BMI. De fikk lignende resultater på utfallsmålet IPAQ. Hvorav de som fikk 400 mg bringebærkstrakt ble signifikant bedre etter 12 ukers intervensjon sammenlignet med placebo, men også var denne effekten til stede hos de med normal BMI.

Ellers var WOMAC-total, WOMAC-stivhet og WOMAC-funksjon signifikant bedret i intervensjonsgruppen, men heller ikke her signifikant bedret sammenlignet med placebo.

Tabell V: Resultater fra studiene. Oppgitt i gjennomsnitt uten spredningsmål, med oppgitt p-verdi på signifikante effekt sammenlignet med baseline. For info om resultater i sin helhet se artiklene (Basu et al., 2018a; Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013).

Forfatter (År) Type RCT	Hovedfunn smerte Pretest -> posttest	Hovedfunn inflammasjon- /biomarkører Pretest -> posttest.	Hovedfunn funksjon Pretest -> posttest
Schumacher (2013) <i>Crossover</i> <i>1 uke washout</i>	WOMAC-smerte (mm): kirsebær: 42,1-> 36,3 (p<<0,007). Placebo: 41,5 -> 40,0.	hsCRP (mg/L): Kirsebærjuice først: 2.38 +/- 1.83. -> 1.98 +/- 1.73. Post placebo: 3.49 +/- 4.00. Placebo først: 2.99 +/- 2.39. -> 4.21 +/- 2.98. Post kirsebærjuice: 3.17 +/- 2.55. Total: (P = 0,006) (P = 0,043) nedgang kirs. Økning etter placebo (P =0,004).	WOMAC total (mm): Kirsebær: 46,1 -> 39,2 Placebo: 45,1 -> 43. WOMAC-stivhet(mm): kirsebær: 51,1 -> 39,1 (p<<0,06). Placebo: 39,5-> 42,4. WOMAC-DPDA (mm): kirsebær: 46,9 -> 39,1 (p= 0,0002). Placebo: 46,7 -> 44,7.
Schell (2017) <i>Crossover</i> <i>2 uker washout</i>	VAS PAIN (M): Jordbær: 1.4 -> 0.8. Washout: 1.1 -> Placebo: 1.0. ICOAP (Constant pain) %: Jordbær: 31.8 -> 13.8. Washout: 32.1 -> placebo: 24.2. (P=0.01) ICOAP (Intermittent pain) %: Jordbær: 38.5 ->24.3. Washout: 34.1 -> placebo: 34.6 (p=0.02) ICOAP (Total pain) %: Jordbær: 35.4 -> 19.4. Washout: 33.2 -> placebo: 29.9. (P=0.007)	IL-6 (pg/ml): Jordbær: 8,8 -> 3,4 -> washout: 8,1 -> Placebo: 8,7. (P = 0,006.) IL-1b (pg/ml): Jordbær: 18,6 -> 7,5 -> washout: 16,3 -> Placebo: 16,2. (P = <0,0001) MMP-3 (pg/ml): Jordbær: 6,9 -> 5,3 -> washout: 7,1 -> Placebo: 6,8. (P = <0,004) MMP-8 (ng/mL): Jordbær: 1.8 -> 2.2 Washout: 2,4 -> Placebo: 2.1. hs-CRP (mg/L): 5.7 -> 4.6. washout: 5.4 -> placebo: 4.8.	HAQ-DI (M): Jordbær: 0.6 ->0.4. Washout: 0.5 -> Placebo: 0.6. (P= 0.026) VAS HEALTH(M): Jordbær: 0.7 -> 1.0. Washout: 0.2 -> Placebo: 0.2
Basu (2018) <i>Crossover</i> <i>2 uker washout</i>	Smerte: samme som over.	Hs-TNF-a: (pg/ml): Jordbær: 5,5 -> 2,8. washout: 4,5 -> Placebo: 5,2. (P = 0,02). sTNF-R2: (pg/ml): Jordbær: 2384,2-> 1685 -> washout: 1994,5 -> Placebo -> 3047,2 (P = 0,01).	Funksjon: samme som over.
Du (2019) <i>Parallell</i> <i>12 uker</i>	WOMAC-smerte (mm): blåbær: 175 -> 110 (p<<0,05). Placebo: 160 -> 125 (p<<0,05).	TNF-A (pg/ml): blåbær: 2,20 -> 2,40. Placebo: 2,0 -> 2,0. IL-1b (pg/ml): Blåbær: 0,70 -> 0,75. Placebo: 0,70 -> 0,70. IL-6 (pg/ml): blåbær: 1,45 -> 1,25. Placebo: 1,30 -> 1,05. IL-10 (pg/ml): blåbær: 4,5 -> 4,4. Placebo: 3,8 -> 3,7. IL-13 (pg/ml): blåbær: 1,8 -> 2,2. Placebo: 2,5 -> 2,0. MMP-3 (pg/ml): blåbær: 22000 -> 21500. Placebo: 23000 -> 21000. MMP-13 (pg/ml): blåbær: 4400 -> 3500. Placebo: 4100 ->3800.	WOMAC-Total (mm): blåbær: 820 -> 610. (p= < 0,05). Placebo: 750 -> 600. WOMAC-stivhet(mm): blåbær: 95 -> 70 (p<<0,05). Placebo: 80 -> 50 (p<<0,05). WOMAC-DPDA (mm): blåbær: 550 -> 400 (p= <0,05). Placebo: 505 -> 420.
Henrotin (2022) <i>Parallell</i> <i>12 uker</i>	Absolutt endring fra baseline: VAS(M) 6 uker: RIE 200 mg: - 9,22. RIE 400 mg: -5,32. Placebo: - 5,12 (p= 0,007). 12 uker: RIE 200 mg: -8,51. RIE: 400 mg: -14,76 *(p=0,017). Placebo: -3,84. (p=0,04) WOMAC-smerte(M): 6 uker: RIE 200 mg: -1,91 (p<<0,0001). RIE 400 mg: -1,79 (p<<0,0001). Placebo: 1,29 (p<<0,0001). 12 uker: RIE 200 mg: -2,01. (p<<0,0001) RIE: 400 mg: -2,46 (p<<0,0001) Placebo: - 1,98. (n<<0,0001)	Undersøkte ikke inflammasjons- eller biomarkører.	Absolutt endring fra baseline (M): WOMAC total (mm): 6 uker: RIE 200 mg: -7,28. RIE 400 mg: -7,66. Placebo: - -5,6 (p<<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: - 9,41. RIE: 400 mg: -11,49 (p<<0,001) Placebo: - 10,22. (p<<0,001) WOMAC-stivhet(mm): 6 uker: RIE 200 mg: -0,79 (p<<0,001). RIE 400 mg: -0,95* (p<<0,001). Placebo: - 0,48 ((p<<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: - 1,08 (p<<0,001). RIE: 400 mg: -1,01 (p<<0,001) Placebo: -1,14. (p<<0,001) WOMAC-funksjon (mm): 6 uker: RIE 200 mg: -4,3 (p<<0,001). RIE 400 mg: -4,61 (p<<0,001). Placebo: - 3,6 ((p<<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: -5,95 (p<<0,001). RIE: 400 mg: -7,36 (n<<0,001) Placebo: -6,69 (n<<0,001)

5.0 DISKUSJON

5.1 Hensikt med studie

Studiens rasjonale er å identifisere om det er mulig å bedre artrosepasienters symptomer gjennom å innta ulike bærplanter, målt på smerte, inflammasjon og funksjon. For å finne mulige alternativer til farmakologisk behandling, både for å redusere bivirkninger og helsekostnader i samfunnet.

5.2 Sammendrag av evidens for denne studien

I denne oversiktsartikkelen er det kjørt metaanalyse på fire studier på utfallsmålet smerte, mens utfallsmålene inflammasjonsmarkører eller funksjon blir oppsummert i tabeller.

Årsaken til at bare smertevariabelen er analysert er grunnet for lite homogene data til å kjøre analyser på funksjon og inflammasjonsmarkører. På smerte ser vi en effekt i favør bær versus placebo, da er ICOAP og VAS er de utfallsmålene som er signifikant bedret med placebo. På utfallsmålet inflammasjonsmarkører er det totalt i alle studier undersøkt 41 biomarkører hvorav 6 har signifikant effekt: hs-TNF- α , sTNF-R1, CRP, MMP-3, IL-1 og IL-6. Av funksjonsutfallsmål spesielt WOMAC-stivhet, ICOAP og HAQ-DI signifikant bedret effekt sammenlignet med placebo (Tabell 4).

5.3 Vurdering av metodisk kvalitet

Alle studiene har indre metodikk. $\frac{3}{4}$ av studiene er kategorisert som utmerkede resultater etter risikovurdering via PEDro-skala (Basu et al., 2018a; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013), imens Du et al. (2019) «bare» har god indre validitet. Fordelene med å studere ernæring i form av pulver/juice/tablett og ekstrakt er at de oftere er lette å blinde enn f.eks. andre fysioterapistudier der intervensjonene ikke er mulig å blinde på samme måte. Det at tre av studiene er crossoverstudier ansees i tillegg som en styrke, siden man får dobbeltsjekk om effektene er omvendt proporsjonale med at pasientene er sin egen kontrollgruppe. Et slikt crossoverdesign egner seg dessuten godt for å studere bær, da man

regner med at de har kort halveringstid, og derfor må inntas daglig for å opprettholde eller akkumulere en effekt (Ceci et al., 2020; Lila et al., 2017).

5.4 Primært utfallsmål - smerte

Ut fra metaanalysen av de fire artiklene på smerte ser det ut til at lengde på behandlingen er av betydning, resultatet av alle artikler viser en total SMD = 0,34 som tolkes som liten effekt. Ut fra Guyatt et al. (1998) sine vurderinger kan dette karakteriseres som av høyeste sikkerhetsnivå og en liten, viktig effekt.

Figur 2 framstiller effektstørrelsen som markant lavere (og usignifikant) ved 4-8 uker 0,15 (95 % CI -0,11 til 0,41) enn ved 12-26 uker 0,34 (95 % CI 0,14 til 0,55). Derfor er det naturlig å anta at bærplante inntaket må være av minimum 12 uker for å ha en effekt på smertereduksjon. Ved 12-26 uker er det tydelig at Schell et al. (2017) skiller seg ut med best effekt. Nettopp dette resultatet kan også vurderes som en utligger med risiko for falsk positiv effekt grunnet lavt deltakerantall. På den andre siden har den trolig av den grunn fått den laveste vektningen på 5,2 % slik at den statistiske utregning burde ha tatt høyde for dette. Men igjen har den et relativt bredt konfidensintervall som er gjennomgående i flere av analysene, av den grunn blir den mindre tillitsvekkende. Henrotin et al. (2022) markerer bringebærekstrakt 400 mg seg med dårligste effektstørrelse og høy vektning ved første måling dernest observeres det markant bedring av effekt ved siste måletidspunkt. Ut fra analysene viser første resultatet seg som lite presist, men siste resultat er både signifikant, moderat vektet og et av de smalere konfidensintervallene. Derfor støtter sannsynligvis dette teorien om at økt varighet, tilsvarer økt effekt.

I Figur 3 visualiseres dosering per tidsenhet noe bedre, hvor man kan se på studien av bringebærblad en tydelig forskjell ved 200 mg og 400 mg ved 12-13 uker 0,29 (95 % CI -12 til 0,71) og 0,45 (95 % CI 0,03 til 0,87). Figur 3 viser også en gradvis økende effekt ved lengde på behandlingen fra 0,15 (95 % CI -0,11 til 0,41) ved 4-8 uker, 12-13 uker 0,32 (95 % CI 0,09 til 0,55) og 16-26 uker 0,46 (95 % CI -0,24 til 1,16). Samtidig må en merke seg at selv om effektstørrelsen er størst ved siste måling, er hverken resultatet signifikant eller har smalt konfidensintervall. I tillegg ser vi at Du et al. (2019) vektet mest, trolig grunnet det

høyeste deltakerantallet. Siden sistnevnte studie finner lite effekt vil dette dra ned subgruppeanalysen betraktelig.

I begge subgruppeanalyser hvor blåbær (Du et al., 2019) er inkludert ser man at den totale verdien av subgruppene ikke er signifikante ($P = 0,26$ og $P=0,19$). Følgende årsak til dette kan være at Du et al. (2019) har den dårligste metodiske kvaliteten og et høyt deltakerantall (Tabell 3). På en annen side kan det være at blåbær ikke ser ut til å fungere så bra for kneartrosesmerter. Subgruppeanalyse ved siste måling ser man også at inkongruensen er betraktelig høyere enn de andre analysene: 58% og at blåbærstudien trekker ned mens jordbærstudien (Schell et al., 2017) trekker opp som trolig forklarer graden av ulikhet mellom studiene.

Når Figur 4 studeres nærmere viser jordbærpulver (Schell et al., 2017) en relativt høy effektstørrelse på 0,85 (95 % CI 0,15 til 1,56). Samt en moderat effektstørrelse for bringebærbladekstrakt 400 mg på 0,45 (95 % CI 0,03 til 0,87) (Henrotin et al., 2022). Imens kirsebær har en lavere effektstørrelse på 0,24 (95 % CI -0,14 til 0,63). De to studiene med høyeste effektstørrelser her har tilsvarende brede konfidensintervaller, selv om resultatene er signifikante kan det likevel stilles spørsmål til påliteligheten. Schell et al. (2017) har få deltakere som gjør at det trolig er lettere å finne større effekter (Konietschke et al., 2021). Mens Henrotin et al. (2022) har noe mindre effektstørrelse, men et betydelig smalere konfidensintervall. Samme studie har også et høyere deltakerantall, slik at det er lavere sannsynlighet for en statistisk konstruert feilmargin. Denne analysens inkongruens er på 0 % som gjør at sannsynligheten for variasjon mellom alle inkluderte studier er lav. Lav inkongruens kan derfor være støttende for at den sammenlagte effektstørrelsen er presis (Guyatt et al., 2011). Sistnevnte resultat støtter også inklusjon av studien med bringebærblad ettersom det har lik effekt som de andre studiene på bær (Henrotin et al., 2022).

5.5.0 Sekundære utfallsmål - inflammasjon

5.5.1 Signifikante effekter

Kirsebær og CRP:

Schumacher et al. (2013) viser at kirsebærekstrakt (Tart Cherry Juice Blend) reduserer CRP-nivået med 23 % hos kneartrosepasienter. Videre forklarer de resultatene med at begge grupper har likt innhold av sukker i stoffet som inntas. Grunnen til at CRP øker i placebo og minsker i kirsebærgruppa antar de er anti-inflammatoriske egenskaper av kirsebærjuicen. Samtidig foreslår de at et kirsebærjuiceekstrakt med lavere sukkernivå kunne økt effekten ytterligere (Schumacher et al., 2013). Ettersom en av risikofaktorene for artrose er økte glukosenivåer i blodet, er trolig preparater med lave sukroseverdier (sukker) en essensiell faktor i behandling (Driban et al., 2018).

Ved en observerbar effekt er det viktig å vurdere om CRP er et godt mål for å se på alvorlighetsgrad av OA, og det er flere studier som viser assosiasjoner med økt CRP (og økte nivåer av IL-6 i synovialvæske) hos OA-pasienter versus friske (Kondo et al., 2021; Pearle et al., 2007; Zhu et al., 2022). Chai et al. (2019) finner også at kirsebærjuice kan ha effekt på inflammasjon og oksidativt stress. En oversiktsartikkel (Kelley et al., 2018) viser flere positive helseeffekter av kirsebær, samt også bedring av flere inflammasjonsmarkører (TNF- α , IL-6, MCP-1).

På den andre siden er det verdt å merke seg at studien til Schumacher et al. (2013), er finansiert av et kirsebærfirma og at en av medforfatterene: Dr. McHugh jobber som rådgiver og er eier i samme firma. De oppgir dette som en interessekonflikt, så det er positivt at de i det minste er gjennomsiktige angående dette. Samtidig kan en spørre seg om denne studien da er betalt med hensikt å skape et nytt kommersielt produkt. Med en slik tydelig mulighet for feilkilde og eventuell «resultatfiksing» bør trolig studiens funn tolkes med et ekstra kritisk blikk.

Jordbær:

Schell et al. (2017) finner at IL-6, IL-1 og MMP-1 har signifikant bedre effekt enn placebo. Et år senere finner Basu et al. (2018a) med samme pasientgruppe samme effekt av hs-TNF α og s-TNF-R2. Totalt sett har de to studiene de undersøkt 34 ulike inflammasjonsmarkører,

hvorav altså de finner effekt på 5/35. De peker på at det som er unikt med deres studier er at de finner reduserte nivåer av inflammasjonsmarkører i blodet, da flere andre studier har undersøkt dette i synovialvæsken. Det er spesielt interessant med serumnivåer av inflammasjonsmarkører da dette får fram helheten i den systemiske patogenesen til OA (Robinson et al., 2016). Fra et annet synspunkt kan man se for seg å få et mer riktig lokalt bilde av KOA-leddstatus ved å se på intraartikulære inflammasjonsmarkører i synovialvæsken i tillegg (Yang et al., 2021).

Basu et al. (2018a) forklarer at jordbær er interessant å forske på siden de inneholder ulike fytokjemikalier som ellaginsyre (polyfenoler) og antocyaniner (fargestoff) som blir assosiert med mindre RA-symptomer (Tedeschi et al., 2017). Ettersom TNF- α er assosiert ved metabolsk syndrom og diabetes kan Basu et al. (2018a) Basu et al. (2018a) sine resultater forklare hvorfor jordbær kan være effektive i å bekjempe den metabolske inflammasjonen ved OA (Zhuo et al., 2012). TNF-R2 er assosiert med høyere inflammasjonsscore fra diett når dette undersøkes via validerte spørreskjemaer (Tabung et al., 2017). En nyere studie hevder at TNF-R2 er en tidligere ukjent del av OA-patogenesen, som det trolig vil forskes mer på i fremtiden (Fu et al., 2021). På en annen side er det viktig å merke seg at en assosiasjon ikke nødvendigvis viser til en kausal effekt både med hensyn til TNF- α og TNF-R2.

5.5.2 Usignifikante effekter

Blåbær:

Ut fra Du et al. (2019) sine resultater ser ikke blåbær ut til å ha signifikant effekt på de undersøkte inflammasjonsmarkørene: IL-6, IL-1b, IL-10, IL-13 MMP-3, MMP-13, MCP-1. Det er dog en svak tendens til bedring av MCP-1 men ikke statistisk signifikant. Det kan være flere ting som er årsak til disse resultatene. For det første er det den inkluderte studien med lavest metodisk score (7/10). For det andre, ut fra analysene gjort i skrivende studie (Figur 2,3 og 4), ser Du et al. (2019) ut til å være en gjennomgående utligger. En tredje mulighet er at selve makroinnholdet i blåbær ikke er effektivt for kneartrosepasienter eller tas effektivt opp av kroppen (Williamson & Clifford, 2010).

En rottestudie fra 2016 viser at kollagenindusert (type 2 kollagen) artritt lar seg modifisere med ca. 70 % etter bare 13 dagers inntak av blåbærekstrakt. Både akutt symptomreduksjon gjennom 30 % mindre poteødem etter seks timer ble observert (Figueira et al., 2016). Denne

studien undersøker artritt som kan ha en mer hissig inflammasjonsreaksjon, enn den lavgradige artrosereaksjonen (Zhang et al., 2021). Samtidig kan en karreganindusert artrittreaksjon antas å opptre annerledes, enn en helt naturlig indisert artrosereaksjon. Sett fra et annet perspektiv er det også lettere å kontrollere miljøet til rotter enn mennesker, derav muligens lettere å finne solide effekter. Samt at fysiologien og genetikk til mennesker og dyr er unektelig ulike, som innlysende også kan forklare forskjellen i effekt. Likevel er effekt på dyrestudier et viktig grunnleggende element av kunnskapspyramiden, og selv om vi enda ikke har identifisert store effekter på mennesker, betyr det ikke at de ikke eksisterer. Årsaken til effektmangel kan være at en ikke har undersøkt med riktig metode, teknologi, protokoll, eller dosering for eksempel (Smith et al., 2021)

Typen blåbær og geografisk opphav kan også være av betydning. Su et al. (2017) undersøkte 16 ulike bær med hensyn til innhold av polyfenoler. De fant assosiasjoner som svarer til desto høyere polyfenolnivå i bæra, desto mer anti-inflammatorisk effekt målt ved IL-6 og TNF- α (Su et al., 2017). Samtidig er nåværende forskning på inflammasjon og blåbær sparsom, så det er vanskelig å trekke spesifikke sammenligninger og motsetninger begrunnet fra litteratur. Med bakgrunn i Su et al. (2017) sine resultater kan det tenkes at bærplantens geografiske opphav og klimapåvirkning videre kan generaliseres til de andre bærplantene, jordbær, kirsebær og bringebærblad. Som kan være et viktig element med hensyn til videre forskning på inntak av bærplanter og artrose.

Jordbær og CRP:

I studien til Schell et al. (2017) som ser på antiinflammatorisk effekt av jordbærpulver er det ingen signifikant effekt på CRP, derimot i studien til (Schumacher et al., 2013) som studerer kirsebærjuice viser effekt på CRP. Begge studier er crossoverstudier, mens jordbærstudien har god metodikk, har den samtidig tre ganger så lite studiedeltakere som kirsebærstudien. De sprikende resultatene kan forklares med ulik biotilgjengelighet av de forskjellige stoffene, juice versus pulver eller jordbær versus kirsebær (Del Rio et al., 2010; Neilson & Ferruzzi, 2011; Rein et al., 2013). I tillegg kan det hevdes at den fysiske tilstanden til produktet som inntas peroralt vil ha noe å si, for eksempel at flytende produkter kan føre til raskere absorpsjon og derav høyere topp i blodet. Derimot kan fast struktur kan føre til et langsommere og mer varig nivå i blodet (Neilson & Ferruzzi, 2011). Her blir dosering av riktig mengde, form og type for de ulike bærplantene viktig for å ha lengst effekt i det terapeutiske vindu (Niederberger & Parnham, 2021). Derfor kan biotilgjengelighet og

bærplantens form være mulige perspektiver på hvorfor jordbærpulver ikke har effekt på CRP mens kirsebærjuice har signifikant effekt.

På den andre siden kan det også være de ulike bærenes egenskaper og fytokjemikalier som er grunnlaget for å forklare resultatene. En studie på blåbærjuice med høyt polyfenol-innhold finner effekt på reduksjon av Sirtuin-1 (DPP4) (Domazetovic et al., 2019). Siden Sirtuin-1 antas å være en del av patogenesen til OA, gjennom at de øker autofagi av bruskceller (Wang et al., 2020). Videre finner Wang et al. (2020) at druefrø-ekstrakt kan redusere denne autofagiprosessen (gjennom inhibering av DPP4) og derav redusere nedbryting av bruskceller. Denne nyere studien er riktig nok gjort på dyr, men gir et interessant bilde av videre forståelse av både OA-patogenese og sammenkoblingen til lavgradig inflammasjon. Domazetovic et al. (2019) finner videre at blåbærjuice kan beskytte osteocytter og benceller mot oksidativ stress gjennom Sirtuin-1. Av den grunn er det nærliggende å anta at samme prosess kunne skjedd via bruskceller, siden Wang et al. (2020) hevder at Sirtuin-1 er en del artrosepatogenesen.

5.6.0 Sekundære utfallsmål – funksjon

5.6.1 Signifikante funn

Det ser ut til at WOMAC-stivhet er signifikant bedret mot placebo i to studier (Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013), hvor altså kirsebær og bringebærblad ser ut til å fungere. Salaffi et al. (2003) finner at WOMAC-stivhet på ICC (intraclass correlation coefficient) kommer dårligere ut sammenlignet med WOMAC-funksjon og smerte. Dette antar de er fordi WOMAC-stivhet bare har to spørsmål, mens WOMAC-smerte hadde fem og WOMAC-funksjon 17. I denne studien er jo stivhet den eneste variabelen som er signifikant. En mulig årsak kan være som beskrevet ovenfor, altså for få spørsmål i forhold til de andre WOMAC-subgruppene. HAQ-DI er også signifikant bedret sammenlignet med placebo ved inntak av jordbær (Schell et al., 2017; van Groen et al., 2010). Derimot kan alle spørreskjemaer kritiseres ettersom de baseres på subjektive vurderinger. Ettersom muligheten for både placebopåvirkning, registreringsbias og eventuelle feiltolkninger av spørsmål er gjeldende (Acosta et al., 2020; Compton et al., 2019).

5.6.2 Usignifikante resultater

WOMAC-total og WOMAC-funksjon/dysfunksjon er kun signifikant bedret i intervensjonsgruppe, men ikke signifikant sammenlignet med placebo (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013). Dette kan bety at det er en tendens, men at man må ha bedre studiekvalitet, økt dose i form av mengde eller varighet. Samtidig studerer (Henrotin et al., 2022) selve bringebærbladet og ikke selve bæra, deres argument for det er at polyfenolmengden er større enn selve bæra. På den andre siden er det mulig at det hadde blitt observert helt andre effekter dersom bringebæret hadde blitt undersøkt. Schumacher et al. (2013) mangel på effekt kan forklares med at de bruker kirsebærjuice, de nevner også at det er høyt sukkerinnhold i produktet og anslår at effektene kunne vært tydeligere med mindre sukkerinnhold. Dersom de hadde brukt rent frysetørket bærpulver slik som de andre studiene (Du et al., 2019; Schell et al., 2017) kunne resultatene vært endret. Ettersom det er vist at placebovirkningen er ulik ved ulik farge på placebopille, kan det tenkes være ulik placeboeffekt på hvilken form et middel inntas også, juice, ekstrakt, pille, eller pulver (Meissner & Linde, 2018).

5.7 Sammenligninger med andre studier på frukt og bær for kneartrosepasienter

En effektstudie (Ghoochani et al., 2016) av granateplejuice på kneartrose viser signifikant bedring av MMP-1 og MMP-13 sammenlignet med placebo etter 6 ukers inntak. Samme forskergruppe finner ikke signifikante forskjeller mellom gruppene på noen på WOMAC-utfall. Likevel observerte de en signifikant bedring av WOMAC-stivhet og- funksjon i intervensjonsgruppen, dog ikke på WOMAC-smerte. Deres WOMAC-resultater er relativt like blåbærstudien til Du et al. (2019), bringebærbladstudien til Henrotin et al. (2022), samt i noen grad Kirsebærjuicestudien til Schumacher et al. (2013). Fordi heller ingen av de inkluderte studiene som målte WOMAC (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013) hadde fant signifikant forskjell på WOMAC-smerte, bare en signifikant bedring i alle subgrupper. Hovedforskjellen mellom Ghoochani et al. (2016) og denne studien er til at WOMAC-stivhet viser en signifikant bedring sammenlignet med placebo i to av tre studier (Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013).

En nyere oversiktsartikkel (Mahdavi & Javadivala, 2021) ser på generell artrose og effekt av granateple, hvor alle inkluderte humanstudiene (fra Iran) er på kneartrose. De fleste studiene viser effekt på inflammasjonsmarkører, men ingen signifikant effekt på WOMAC (Haghighian et al., 2021; Rafrat et al., 2017). Derimot har de effekt på andre kliniske mål som KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) og VAS som også ligner på resultatene i denne litteraturstudien.

Farid et al. (2010) undersøker effekt av lilla pasjonsfruktskall-ekstrakt på kneartrosesyntomer, hvor de finner signifikante bedringer av WOMAC-total, -smerte, -stivhet og -funksjon i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontroll. De inntok 150 mg i pilleformat i 60 dager. Denne studien er så trygge på sine konklusjoner at de anbefaler allerede å erstatte NSAIDs med pasjonsfrukt. Det kan tenkes sistnevnte utsagn bør vurderes noe mer nøkternt, enn studiens forfattere har gjort. Spesielt ettersom studien deres ble finansiert av fabrikken som lager pasjonsfrukt-ekstraktet. Deres resultater skiller seg fra studiene inkludert i denne oversikten, som har begrensede funn på WOMAC-underkategorier, med unntak av WOMAC-stivhet. Liu et al. (2017) oppsummerer daværende kunnskap om diett og generell artrose. De observerer blant annet også høye effektstørrelser pasjonsfrukt-studier. Samtidig ser de at de fleste studiene har få deltakere og begrenset metodekvalitet og antar derfor at framtidig studier med høyere deltakerantall og bedre kvalitet vil endre på dette.

5.8.0 Sammenligning av bærinntak med andre studier på symptomreduksjon for kneartrosepasienter

5.8.1 Sammenligning med farmakologisk intervensjon på smerte:

Totalt sammenslåtte resultater fra figur 2 og figur 3 viser en liten signifikant effekt med effektstørrelse på 0,27 totalt. Mens enkelteffekter fra jordbærpulver har en høy effektstørrelse på 0,85 og bringebærblad 400 mg har en moderat effektstørrelse på 0,45. Dersom dette sammenlignes med følgende resultater fra Gregori et al. (2018) på farmakologiske intervensjon: Celecoxib SMD: -0.18 (95% CI -0.35 til -0.01) og Glukosamin Sulfat SMD: -0.29 (95% CI, -0.49 til -0.09) ser man at resultatene på bærinntak er bedre enn Celecoxib og på høyde med Glukosamin Sulfat. Denne studien hevder i tillegg at smertevariabelen er usikker på alle effektstørrelser når de sammenlignes med placebo. Kun Glukosamin Sulfat

med ekskluderte studier av lav bias var signifikant. Her er det sannsynlig at jordbærpulver og bringebærekstrakt overgår effekten av Glukosamin Sulfat og Celecoxib med god margin. At inntak av gratis «preparater» som bærplanter har effektstørrelser på høyde med dyre medisiner kan være verdifull kunnskap for allmenheten. Spesielt når disse bærplantene ikke lar seg patentere eller utnyttes økonomisk på samme måte som legemidler og eksisterer gratis i den norske/skandinaviske floraen.

Bannuru et al. (2015) fant effektstørrelser for peroral intervensjon på følgende nivåer: Paracet (Acetaminophen) 0,18, Celecoxib 0,33, Naproxen 0,38, Ibuprofen 0,44 og Diclofenac 0,52. Imens intraartikulære Corticosteroider 0,61 og intraartikulær Hyaluronsyre hadde effektstørrelser på henholdsvis 0,61 og 0,63 (Bannuru et al., 2015). Det er samtidig interessant med denne studien at det er tydelig høyere effektstørrelser ved intraartikulære behandlinger enn perorale (Bannuru et al., 2015). Sistnevnte kan være et argument imot systemisk behandling av OA da veien fra munnen til kneleddet kan ha mange hindringer (Del Rio et al., 2010). Ut fra dette kan man se at bringebærblad har bedre effekt enn peroral Paracet, Celecoxib, Naproxen og Ibuprofen, imens jordbærpulver ser ut til å være bedre enn alle perorale og intraartikulære tiltak. Samtidig burde det ikke undertrykkes at jordbærpulver og bringebærekstrakt til tross for statistisk signifikans, hadde brede konfidensintervaller.

En oversiktsstudie fra 2006 vurderer effekt av topikal smertebehandling med NSAIDS versus placebo på kneartrose (Biswal et al., 2006). Etter en samlet vurdering av topikale NSAIDS får de en effektstørrelse på -0,28 (95% CI -0,28 til -0,42) i favør av NSAIDS. Til tross for at dette er en lokal behandling direkte på området, ser det ut til at en systemisk behandling ved peroralt inntak av bær har bedre effekt enn topikale NSAIDS.

5.8.2 Sammenligning med manuell mobilisering, trening og manuellterapi på smerte:

En systematisk review og metaanalyse fra 2011 sammenligner styrketrening alene, treningsterapi alene og treningsterapi med manuell mobilisering på KAP (Jansen et al., 2011). Deres effektstørrelser på smerte var 0,38 (95% CI 0,23 til 0,54) for styrketrening, for treningsterapi alene 0,3 (95% CI 0,19 til 0,49) og for treningsterapi med mobilisering 0,69 (95% CI 0,42 til 0,96). Sammenlignet med denne studiens resultater 0,34 (95% CI 0,14 til 0,55) er det litt interessant å se at styrketrening og treningsterapi har lignende effektstørrelser

på smerte som inntak av bærplanter totalt. Men enkeltresultater på jordbær og bringebærblad har bedre effekt enn også mobilisering, trening og smerte. Samtidig ser man at konfidensintervallene til bær som smertebehandling er noe bredere enn både styrketrening og treningsterapi, som gjør at man trolig kan stole litt mer på resultatene fra Jansen et al. (2011).

Når det gjelder bær som smertebehandling versus både treningsterapi og manuell mobilisering, er manuell mobilisering overlegen med effektstørrelse på 0,34 versus 0,69, men også her kan man se nærmere på konfidensintervallet som er betydelig smalere i denne studien versus Jansen et al. (2011). Av den grunn kan man trolig tolke skrivende studies resultater som noe sikrere en akkurat Jansen et al. (2011) på sistnevnte utfallsmål. Derfor hadde det vært meget interessant å sett på treningsterapi og inntak av bærplanter versus treningsterapi og manuell mobilisering. Ettersom det kan tenkes at to behandlinger i kombinasjon vil gi bedre effektstørrelser enn, én behandling alene. På en annen side er Jansen et al. (2011) sin oversiktsstudie en eldre oppsummering av daværende forskning, så det er ikke sikkert at effektstørrelsene hadde vært like «små» dersom en lignende litteraturgjennomgang ble gjort i dag.

Salamh et al. (2017) er oversiktsartikkel med metaanalyse som vurderer effekten av manuellterapi på kneartrose. Effektstørrelsene på manuellterapi sammenlignet med annen behandling var 0,73 (95% CI 0,10 til 1,37) for smerte. Som er betydeligere høyere effektstørrelser enn Jansen et al. (2011). Total effekt av bærplante inntak og bringebærblad alene ser ut til å være dårligere enn manuellterapi, imens jordbær muligens er bedre. Derimot har Salamh et al. (2017) analysert effektstørrelsene på smerte bare fra en enkelt studie, som kan være en forklaring til deres høye effektstørrelse og ikke minst, brede konfidensintervall. Så til tross for at studien til Salamh et al. (2017) er nyere enn Jansen et al. (2011), kan det i dette tilfelle argumenteres for at nyere studier ikke nødvendigvis er bedre sammenligningsgrunnlag enn gamle. Det kan tenkes at det vil være vanskelig med en reell sammenligning effektstørrelsene til Salamh et al. (2017) med skrivende studie, siden deres gjennomførelse av metaanalysen på smerte ser ut til å være upålitelig.

5.8.3 Smerte, funksjon og stivhet sammenlignet med manuellterapi:

En oversiktsartikkel gjort av Xu et al. (2017) viser gode effektstørrelser når det gjelder manuellterapi som behandling av kneartrose på smerte, stivhet og dysfunksjon.

Smertereduksjon SMD = -0.61, (95% CI -0.95 til -0.28, P = 76%), stivhet SMD: -0.58 (95% CI -0.95 til -0.21 P = 81%), bedring av fysisk funksjon SMD = -0.49 (95% CI -0.76 til -0.22, P = 65%) og total score SMD = -0.56 (95% CI -0.78 to -0.35, P = 50%). Ut fra disse resultatene er effektstørrelsene til manuellterapi som smertebehandling betraktelig høyere enn bærplanter og stort sett mer presise konfidensintervaller. Her ser det ut som kun jordbærinntak alene kan ha bedre effekt på smerte enn manuellterapi.

5.9 Styrker og begrensninger ved studien

Det er svært få studier som er gjort på OA og inntak av bær, så det er en svakhet for studien at det ikke eksisterer nok og solid data. På den andre siden kan det være styrke at det er identifisert et tema som det trengs mer forskning og søkelys mot. I tillegg kan dette temaet ha uant kapasitet ettersom effektstørrelsene for bærplanter er på høyde med enkelte medisiner. Trolig er det en styrke å ha avgrenset problemstillingen til nordiske bær da det eksisterer store variasjoner i definisjonene av bær. Man kan tenke seg at makroinnholdet i bærene kan være mer like og lettere å sammenligne, enn dersom bær-definisjonen hadde vært bredere (Vita et al., 2013; Yu et al., 2008). På en annen side kan det sees på som en svakhet at det ble inkludert en studie med bringebærblad og ikke selve bringebæret. Dette ble diskutert og vurdert til siden så lite data eksisterer på området, ville det heller være styrkene med inklusjon for å øke datamengden til en metaanalyse. I tillegg er heterogenitetsanalysene gode og viser ingen diskrepans mellom bær eller blad. De fleste inkluderte studier har lavt deltakerantall som er en svakhet da det er påvist at man lettere kan finne effekt i et mindre antall deltakere enn større (Konietschke et al., 2021). Samtidig er det totale deltakerantallet tålelig (N= 346) da enkeltstudier drar opp antallet.

Det som styrker denne studien, er dens gode resultater på indre validitet ved PEDro-score, dette er i tillegg gjort av to personer for å styrke reliabiliteten. Av den grunn kan resultatene muligens tolkes med noe større sikkerhet. Derimot er to av de inkluderte studiene finansiert av fabrikk som lager «naturlige» bærpreparater hvor medforfattere jobber eller har verv ved fabrikkene (Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013). Slike økonomiske interessekonflikter er en svakhet, ettersom sannsynligheten for «resultatfiksing» er høyere.

Studien har gjort et nøye litteratursøk og replisert dette tre ganger for å favne eventuelt nye artikler og trippelsjekke reliabiliteten av søkeprosedyren. Det er dessverre ikke nok homogene data for å kjøre en metaanalyse på funksjon og inflammasjonsmarkører, da det ikke eksisterer nok studier på dette enda. Men det er nok data til å gjøre en metaanalyse på smertevariabelen, som igjen er styrkende for studien. Det er heller ikke gjort noen analyse av risikovurderingen via PEDro-skalaen. En annen svakhet er at studieprotokoll ikke ble sendt inn til PROSPERO for godkjenning og registrering i forkant av studiestart. Samt at kun en person har gjort utvelgelse av relevante artikler, da det gjerne burde vært to stykker som gjennomførte det (Higgins JP, 2021).

5.10 Kliniske betraktninger overføringsverdi til praksis

Resultatene kan trolig generalisere til den norske befolkning med kneartrose og alder rundt 60 år. Det er riktignok noen flere kvinner inkludert totalt i de studiene enn menn, derfor er trolig disse resultatene noe mer relevant for kvinner enn menn. Samtidig kan man anta at det ikke vil være enorme forskjeller i overførbarhet mellom kvinner og menn, siden det er en total fordeling på henholdsvis 59/41%. Videre kan en tenke seg at fysiologien rundt mage og tarm samt opptak av bærplanter, sannsynligvis ikke vil resultere i enorme kjønnsforskjeller. Samtidig hevder Silverwood et al. (2015) at kvinner har økt risiko for utvikling av kneartrose i utgangspunktet, slik at det kan være en forklaring på rekruttering av flest kvinnelige studiedeltakere. Ut fra dette kan tenke seg at det vil være lurt å inkludere bær eller polyfenolrik frukt/bær i kosten for både kvinner og menn, men kanskje spesielt hos kneartrosepasienter med metabolske eller inflammatorisk komorbiditet. Samtidig eksisterer det ikke tilstrekkelig kunnskap til å bruke kosthold som en erstatning eller tillegg til farmakologisk behandling. Men en ting alle inkluderte studier konkluderer med er, at bærinntak ser ut til å være helt trygt og uten negative bivirkninger (Basu et al., 2018a; Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013). Bivirkningene kan trolig heller være av positiv karakter via aktivering av anti-aldnings gener og forebygge andre sykdommer (Djedjibegovic et al., 2020; Widowati et al., 2020). Derav vil det trolig bare være positivt å inkludere mer bær i kosten for alle artrosepasienter, men spesielt kneartrosepasienter imens forskningen på dette forhåpentligvis fortsetter.

5.11 Trengs det mer forskning?

Det er tydelig at det trengs mer kunnskap om kneartrose og inntak av spesifikke bærplanter, ut fra det begrensede funnet av menneskelige RCTer gjennom dette litteratursøket. Da er det ønskelig med gode metodiske studier, høyt deltakerantall og økt antall RCTer på flere ulike bær. Dersom det blir gjort flere enkeltstudier på samme bærtype er det mulig å vurdere effekten av de ulike bærene via større og sterkere metaanalyser. Studier fra flere forskningsmiljøer og land ville vært hensiktsmessig, da to av fem inkluderte studier er fra samme forskermiljø og de fleste studiene fra USA. Forskning på kosthold/diett er alltid er vanskelig, da det er vanskelig å kontrollere for hva annet personer spiser (Astarita & Langridge, 2013). Så flere RCTer som bedre kartlegger total diettstatus i kombinasjon med undersøkelse av bærinntak. Dette vil nok være utfordrende å gjennomføre, dog ville det kanskje fungert bedre i samarbeid med rehabiliteringsinstitusjoner hvor daglig inntak og mengde kunne latt seg kontrollere i større grad (enn hjemme) eller ved hjelp av nyere teknologi (Thompson et al., 2010).

Videre forskning som inkluderer spesifikke inflammasjonsmarkører, gjerne mer om: IL-1, -6, -10, -13, MMC-1, MMP-1, MMP-3, TNF- α og CRP er behøvelig. I tillegg er det fordelaktig med videre undersøkelse av hvilke biomarkører som er mest sensitive for å fange opp inflammatoriske endringer ved osteoartrose. Samt studier med inkludering av ulike former for inntak av bær og eller bærbladet, som: pulver, bæret selv og eventuelt i juice eller pulverform for å vurdere biotilgjengeligheten av de ulike bærplantene (Del Rio et al., 2010). Ettersom det er nærliggende å tro at biotilgjengeligheten kan variere fra bær til bær (Galicia-Campos et al., 2020). I de inkluderte studiene er funksjonsmålene oftest vurdert med subjektive spørreskjemaer som kan føre til rapporteringsbias (Johnson et al., 1998). Derav kunne det i tillegg vært interessant å sett på validerte funksjonsmål som er av mer objektiv karakter.

Ut fra denne studiens inkluderte artikler er det ingen signifikante forskjeller fra placebo på vurdering av WOMAC-total og WOMAC-funksjon (Du et al., 2019; Henrotin et al., 2022; Schumacher et al., 2013), så flere studier som kan bekrefte eller avkrefte dette er hensiktsmessig. Ettersom vi ser en signifikant effekt på CRP, ville videre undersøkelser av kirsebær og inflammasjonsmarkører være av interesse. Angående kirsebærinntaket ville spesielt andre former enn Tart Cherry Juice særlig ville mindre sukkerinnhold i kirsebærpreparatet vært lovende å studere videre. I denne studien skiller blåbær seg ut med

dårlig metode og ingen signifikante resultater (Du et al., 2019), så flere studier med bedret metodikk og eventuell økt dosering av et blåbærpreparat er ønskelig for å kunne bekrefte eller avkrefte reell effekt. Siden det i denne studien ble inkludert en studie på bringebærblad (Henrotin et al., 2022), ville en lignende studie på selve bringebæret vært spennende å sett effektene på. Også gjerne videre forskning smertereduserende behandling med manuellterapeutiske teknikker i kombinasjon med inntak av bærplanter. Og sist, men ikke minst kunne det vært spesielt interessant å sett kommende RCTer med bærinntak sammenlignet med farmakologiske tiltak og placebo.

6.0 KONKLUSJON

Denne litteraturstudien viser at nordiske bærplanter kan redusere smerter hos kneartrosepasienter. Metaanalysen på smerte viste overordnet en signifikant liten positiv effekt av bærinntak versus placebo. Analysen viste en tendens til økt smertereduksjon med økende antall uker med bærinntak. Smerteresultatet rett etter 4-8 ukers bærinntak var ikke-signifikant og neglisjerbart i favør av bær, men etter 12-26 ukers bærinntak var forskjellen signifikant og moderat i favør av bær versus placebo. De inkluderte studiene var av høy metodologisk kvalitet og de viste samme effekt på smerte som reflektert i fravær av statistisk heterogenitet. Det var ikke mulig å gjøre en metaanalyse på inflammasjon og funksjon grunnet datamangel, men en narrativ analyse av disse utfallsmålene tyder på at stivhet og flere inflammasjonsmarkører kan signifikant bedres sammenlignet med plasebo. Avslutningsvis anbefales det flere større studier, før det med større sikkerhet kan konkluderes med at bærplanteinntak er en reell effektiv behandlingsform. Derfor kunne det vært spesielt interessant å sett kommende studier med bærinntak sammenlignet med farmakologiske tiltak og placebo.

7.0 REFERANSELISTE - APA 7

- Acosta, J., Tang, P., Regal, S., Akhavan, S., Reynolds, A., Schorr, R., & Hammarstedt, J. E. (2020). Investigating the Bias in Orthopaedic Patient-reported Outcome Measures by Mode of Administration: A Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 4(12), e20.00194. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00194>
- Altindag, O., Erel, O., Aksoy, N., Selek, S., Celik, H., & Karaoglanoglu, M. (2007). Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 27(4), 339-344. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0247-8>
- Ansari, M. Y., Ahmad, N., & Haqqi, T. M. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother*, 129, 110452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
- Astarita, G., & Langridge, J. (2013). An emerging role for metabolomics in nutrition science. *Lifestyle Genomics*, 6(4-5), 181-200.
- Bannuru, R. R., Schmid, C. H., Kent, D. M., Vaysbrot, E. E., Wong, J. B., & McAlindon, T. E. (2015). Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 162(1), 46-54. <https://doi.org/10.7326/m14-1231>
- Basu, A., Kurien, B. T., Tran, H., Byrd, B., Maher, J., Schell, J., Masek, E., Barrett, J. R., Lyons, T. J., Betts, N. M., & Hal Scofield, R. (2018a). Strawberries decrease circulating levels of tumor necrosis factor and lipid peroxides in obese adults with knee osteoarthritis. *Food & function*, 9(12), 6218-6226. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1039/c8fo01194j>
- Basu, A., Schell, J., & Scofield, R. H. (2018b). Dietary fruits and arthritis. *Food Funct*, 9(1), 70-77. <https://doi.org/10.1039/c7fo01435j>
- Bay-Jensen, A. C., Kjelgaard-Petersen, C. F., Petersen, K. K., Arendt-Nielsen, L., Quasnicka, H. L., Mobasheri, A., Karsdal, M. A., & Leeming, D. J. (2018). Aggrecanase degradation of type III collagen is associated with clinical knee pain. *Clin Biochem*, 58, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.04.022>
- Biswal, S., Medhi, B., & Pandhi, P. (2006). Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumatol*, 33(9), 1841-1844.

- Burrage, P. S., Mix, K. S., & Brinckerhoff, C. E. (2006). Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*, *11*, 529-543. <https://doi.org/10.2741/1817>
- Cashin, A. G., & McAuley, J. H. (2020). Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother*, *66*(1), 59. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.005>
- Castrogiovanni, P., Di Rosa, M., Ravalli, S., Castorina, A., Guglielmino, C., Imbesi, R., Vecchio, M., Drago, F., Szychlinska, M. A., & Musumeci, G. (2019). Moderate physical activity as a prevention method for knee osteoarthritis and the role of synoviocytes as biological key. *International journal of molecular sciences*, *20*(3), 511.
- Ceci, C., Graziani, G., Faraoni, I., & Cacciotti, I. (2020). Strategies to improve ellagic acid bioavailability: from natural or semisynthetic derivatives to nanotechnological approaches based on innovative carriers. *Nanotechnology*, *31*(38), 382001. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab912c>
- Chai, S. C., Davis, K., Zhang, Z., Zha, L., & Kirschner, K. F. (2019). Effects of Tart Cherry Juice on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Older Adults. *Nutrients*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/nu11020228>
- Charo, I. F., & Ransohoff, R. M. (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine*, *354*(6), 610-621.
- Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., & Curhan, G. (2004a). Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, *363*(9417), 1277-1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16000-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16000-5)
- Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., & Curhan, G. (2004b). Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, *350*(11), 1093-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035700>
- Compton, J., Glass, N., & Fowler, T. (2019). Evidence of Selection Bias and Non-Response Bias in Patient Satisfaction Surveys. *Iowa Orthop J*, *39*(1), 195-201.
- Craig, B. N., Congleton, J. J., Kerk, C. J., Amendola, A. A., Gaines, W. G., & Jenkins, O. C. (2003). A prospective field study of the relationship of potential occupational risk factors with occupational injury/illness. *AIHA J (Fairfax, Va)*, *64*(3), 376-387. <https://doi.org/10.1080/15428110308984830>
- Cuperus, N., Mahler, E. A., Vliet Vlieland, T. P., Hoogeboom, T. J., & van den Ende, C. H. (2015). Measurement properties of the Health Assessment Questionnaire Disability Index for generalized osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, *54*(5), 821-826. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu386>

- Dar, Q.-A., Schott, E. M., Catheline, S. E., Maynard, R. D., Liu, Z., Kamal, F., Farnsworth, C. W., Ketz, J. P., Mooney, R. A., & Hilton, M. J. (2017). Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PloS one*, *12*(4), e0174705.
- Del Rio, D., Borges, G., & Crozier, A. (2010). Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects. *Br J Nutr*, *104 Suppl 3*, S67-90.
<https://doi.org/10.1017/s0007114510003958>
- [Record #15 is using a reference type undefined in this output style.]
- Djedjibegovic, J., Marjanovic, A., Panieri, E., & Saso, L. (2020). Ellagic Acid-Derived Urolithins as Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, *2020*, 5194508.
<https://doi.org/10.1155/2020/5194508>
- Domazetovic, V., Marcucci, G., Pierucci, F., Bruno, G., Di Cesare Mannelli, L., Ghelardini, C., Brandi, M. L., Iantomasi, T., Meacci, E., & Vincenzini, M. T. (2019). Blueberry juice protects osteocytes and bone precursor cells against oxidative stress partly through SIRT1. *FEBS Open Bio*, *9*(6), 1082-1096. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12634>
- Douglas-Withers, J., McCulloch, K., Waters, D., Parker, K., Hogg, N., Mitsushashi, T., Treharne, G. J., Abbott, J. H., & Stebbings, S. (2019). Associations between Health Assessment Questionnaire Disability Index and physical performance in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*, *22*(3), 417-424.
<https://doi.org/10.1111/1756-185x.13460>
- Driban, J. B., Eaton, C. B., Amin, M., Stout, A. C., Price, L. L., Lu, B., Lo, G. H., McAlindon, T. E., & Barbe, M. F. (2017). Glucose homeostasis influences the risk of incident knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *J Orthop Res*, *35*(10), 2282-2287. <https://doi.org/10.1002/jor.23531>
- Driban, J. B., Eaton, C. B., Lo, G. H., Price, L. L., Lu, B., Barbe, M. F., & McAlindon, T. E. (2016). Overweight older adults, particularly after an injury, are at high risk for accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*, *35*(4), 1071-1076. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3152-2>
- Driban, J. B., McAlindon, T. E., Amin, M., Price, L. L., Eaton, C. B., Davis, J. E., Lu, B., Lo, G. H., Duryea, J., & Barbe, M. F. (2018). Risk factors can classify individuals who develop accelerated knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *J Orthop Res*, *36*(3), 876-880. <https://doi.org/10.1002/jor.23675>

- Du, C., Smith, A., Avalos, M., South, S., Crabtree, K., Wang, W., Kwon, Y.-H., Vijayagopal, P., & Juma, S. (2019). Blueberries Improve Pain, Gait Performance, and Inflammation in Individuals with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Nutrients*, *11*(2), 290.
<https://doi.org/10.3390/nu11020290>
- Erel, S., Şimşek İ, E., & Özkan, H. (2015). Analysis of the reliability and validity of the Turkish version of the intermittent and constant osteoarthritis pain questionnaire. *Acta Orthop Traumatol Turc*, *49*(5), 508-512. <https://doi.org/10.3944/aott.2015.14.0235>
- Farid, R., Rezaieyazdi, Z., Mirfeizi, Z., Hatf, M. R., Mirheidari, M., Mansouri, H., Esmali, H., Bentley, G., Lu, Y., Foo, Y., & Watson, R. R. (2010). Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis. *Nutrition Research*, *30*(9), 601-606.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2010.08.010>
- Feng, K., Ge, Y., Chen, Z., Li, X., Liu, Z., Li, X., Li, H., Tang, T., Yang, F., & Wang, X. (2019). Curcumin Inhibits the PERK-eIF2 α -CHOP Pathway through Promoting SIRT1 Expression in Oxidative Stress-induced Rat Chondrocytes and Ameliorates Osteoarthritis Progression in a Rat Model. *Oxid Med Cell Longev*, *2019*, 8574386.
<https://doi.org/10.1155/2019/8574386>
- Figueira, M. E., Oliveira, M., Direito, R., Rocha, J., Alves, P., Serra, A. T., Duarte, C., Bronze, R., Fernandes, A., Brites, D., Freitas, M., Fernandes, E., & Sepodes, B. (2016). Protective effects of a blueberry extract in acute inflammation and collagen-induced arthritis in the rat. *Biomed Pharmacother*, *83*, 1191-1202.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.040>
- Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M., & O'Garra, A. (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*, *147*(11), 3815-3822.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*, *10*(2), 514-528.
<https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>
- Fu, W., Hettinghouse, A., Chen, Y., Hu, W., Ding, X., Chen, M., Ding, Y., Mundra, J., Song, W., Liu, R., Yi, Y. S., Attur, M., Samuels, J., Strauss, E., Leucht, P., Schwarzkopf, R., & Liu, C. J. (2021). 14-3-3 epsilon is an intracellular component of TNFR2 receptor complex and its activation protects against osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, *80*(12), 1615-1627. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220000>

- Galicia-Campos, E., Ramos-Solano, B., Montero-Palmero, M. B., Gutierrez-Mañero, F. J., & García-Villaraco, A. (2020). Management of Plant Physiology with Beneficial Bacteria to Improve Leaf Bioactive Profiles and Plant Adaptation under Saline Stress in *Olea europea* L. *Foods*, *9*(1), 57.
- Georgiev, T., Ivanova, M., Kopchev, A., Velikova, T., Miloshov, A., Kurteva, E., Yuzeir, K., Penkov, M., Kabakchieva, P., Rashkov, R., & Stoilov, R. (2018). Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*, *38*(5), 821-830.
<https://doi.org/10.1007/s00296-017-3887-y>
- Georgiev, T., Ivanova, M., Velikova, T., & Stoilov, R. (2020). Serum levels of matrix metalloproteinase-3 as a prognostic marker for progression of cartilage injury in patients with knee osteoarthritis. *Acta Reumatol Port*, *45*(3), 207-213. (Serum levels of matrix metalloproteinase-3 as a prognostic marker for progression of cartilage injury in patients with knee osteoarthritis.)
- Geyer, M., & Schonfeld, C. (2018). Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*, *14*(2), 98-107.
<https://doi.org/10.2174/1573397113666170807122312>
- Ghoochani, N., Karandish, M., Mowla, K., Haghizadeh, M. H., & Jalali, M. T. (2016). The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *J Sci Food Agric*, *96*(13), 4377-4381. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7647>
- Gregori, D., Giacobelli, G., Minto, C., Barbetta, B., Gualtieri, F., Azzolina, D., Vaghi, P., & Rovati, L. C. (2018). Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, *320*(24), 2564-2579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19319>
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, *49*(2), M85-94.
<https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.m85>
- Guyatt, G. H., Juniper, E. F., Walter, S. D., Griffith, L. E., & Goldstein, R. S. (1998). Interpreting treatment effects in randomised trials. *Bmj*, *316*(7132), 690-693.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., Alonso-Coello, P., Glasziou, P., Jaeschke, R., Akl, E. A., Norris, S., Vist, G., Dahm, P.,

- Shukla, V. K., Higgins, J., Falck-Ytter, Y., & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*, *64*(12), 1294-1302. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>
- Hagen, K. B., Byfuglien, M. G., Falzon, L., Olsen, S. U., & Smedslund, G. (2009). Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006400.pub2>
- Haghighian, M. K., Rafraf, M., Hemmati, S., Haghavan, S., & Asghari-Jafarabadi, M. (2021). Effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract supplementation on serum lipid profile and oxidative stress in obese women with knee osteoarthritis: A double blind, randomized, placebo controlled study. *Advances in Integrative Medicine*, *8*(2), 107-113.
- Hariton, E., & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials—the gold standard for effectiveness research. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, *125*(13), 1716.
- Hebert, J. R., Shivappa, N., Wirth, M. D., Hussey, J. R., & Hurley, T. G. (2019). Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr*, *10*(2), 185-195. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy071>
- Henrotin, Y., Cozannet, R. L., Faça-Berthon, P., Truillet, R., Cohen-Solhal, M., DunnGalvin, G., Grouin, J.-M., & Doolan, A. (2022). *Rubus idaeus* extract improves symptoms in knee osteoarthritis patients: results from a phase II double-blind randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *23*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05612-2>
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, *327*(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Higgins JP, T. J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor(s). (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (updated February 2021)*. *Cochrane*, 2021.
- Jansen, M. J., Viechtbauer, W., Lenssen, A. F., Hendriks, E. J., & de Bie, R. A. (2011). Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J Physiother*, *57*(1), 11-20. [https://doi.org/10.1016/s1836-9553\(11\)70002-9](https://doi.org/10.1016/s1836-9553(11)70002-9)

- Jin, X., Beguerie, J. R., Zhang, W., Blizzard, L., Otahal, P., Jones, G., & Ding, C. (2015). Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 74(4), 703-710. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204494>
- Johnson, R. K., Soutanakis, R. P., & Matthews, D. E. (1998). Literacy and body fatness are associated with underreporting of energy intake in US low-income women using the multiple-pass 24-hour recall: a doubly labeled water study. *J Am Diet Assoc*, 98(10), 1136-1140. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(98\)00263-6](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(98)00263-6)
- Jones, D. P. (2006). Extracellular redox state: refining the definition of oxidative stress in aging. *Rejuvenation Res*, 9(2), 169-181. <https://doi.org/10.1089/rej.2006.9.169>
- Joseph, S. V., Edirisinghe, I., & Burton-Freeman, B. M. (2014). Berries: anti-inflammatory effects in humans. *J Agric Food Chem*, 62(18), 3886-3903. <https://doi.org/10.1021/jf4044056>
- Jupe, S., Ray, K., Roca, C. D., Varusai, T., Shamovsky, V., Stein, L., D'Eustachio, P., & Hermjakob, H. (2018). Interleukins and their signaling pathways in the Reactome biological pathway database. *J Allergy Clin Immunol*, 141(4), 1411-1416. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.992>
- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*, 36(4), 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- Kelley, D. S., Adkins, Y., & Laugero, K. D. (2018). A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/nu10030368>
- Kessler, S., Grammozis, A., Günther, K. P., & Kirschner, S. (2011). [The intermittent and constant pain score (ICOAP) - a questionnaire to assess pain in patients with gonarthrosis]. *Z Orthop Unfall*, 149(1), 22-26. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249967> (Testtheoretische Überprüfung der deutschen Version des Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain Score (ICOAP) - ein Fragebogen zur Schmerzerfassung bei Patienten mit Gonarthrose.)
- Kondo, F., Takegami, Y., Ishizuka, S., Hasegawa, Y., & Imagama, S. (2021). The association of the progression of knee osteoarthritis with high-sensitivity CRP in community-dwelling people-the Yakumo study. *Clin Rheumatol*, 40(7), 2643-2649. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05541-2>
- Konietschke, F., Schwab, K., & Pauly, M. (2021). Small sample sizes: A big data problem in high-dimensional data analysis. *Stat Methods Med Res*, 30(3), 687-701. <https://doi.org/10.1177/0962280220970228>

- Leung, Y. Y., Huebner, J. L., Haaland, B., Wong, S. B. S., & Kraus, V. B. (2017). Synovial fluid pro-inflammatory profile differs according to the characteristics of knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*, 25(9), 1420-1427. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.04.001>
- Lila, M. A., Schneider, M., Devlin, A., Plundrich, N., Laster, S., & Foegeding, E. A. (2017). Polyphenol-enriched berry extracts naturally modulate reactive proteins in model foods. *Food Funct*, 8(12), 4760-4767. <https://doi.org/10.1039/c7fo00883j>
- Liochev, S. I. (2013). Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med*, 60, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011>
- Liu, Q., Hebert, J. R., Shivappa, N., Guo, J., Tao, K., Zeng, C., Lei, G., Lin, J., & Zhang, Y. (2020). Inflammatory potential of diet and risk of incident knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*, 22(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02302-z>
- Liu, X., Machado, G., Eyles, J., Ravi, V., & Hunter, D. (2017). Dietary supplements for treating osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(Supplement 1), S292-S293. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=620927287> (2017 Osteoarthritis Research Society International, OARSI World Congress. Las Vegas, NV United States.)
- Livshits, G., Zhai, G., Hart, D. J., Kato, B. S., Wang, H., Williams, F. M., & Spector, T. D. (2009). Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum*, 60(7), 2037-2045. <https://doi.org/10.1002/art.24598>
- López-Armada, M. J., Caramés, B., Lires-Deán, M., Cillero-Pastor, B., Ruiz-Romero, C., Galdo, F., & Blanco, F. J. (2006). Cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 14(7), 660-669. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.01.005>
- Mahdavi, A. M., & JavadiVala, Z. (2021). Systematic review of the effects of pomegranate (*Punica granatum*) on osteoarthritis. *Health Promotion Perspectives*, 11(4), 411.
- Mao, Y., Xu, W., Xie, Z., & Dong, Q. (2016). Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 20(2), 86-89. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0170>
- Martel-Pelletier, J., Tardif, G., Rousseau Trépanier, J., Abram, F., Dorais, M., Raynauld, J. P., & Pelletier, J. P. (2019). The ratio adiponin/MCP-1 is strongly associated with

- structural changes and CRP/MCP-1 with symptoms in obese knee osteoarthritis subjects: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(8), 1163-1173. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.016>
- Meissner, K., & Linde, K. (2018). Are Blue Pills Better Than Green? How Treatment Features Modulate Placebo Effects. *Int Rev Neurobiol*, 139, 357-378. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2018.07.014>
- Mitchell, P. G., Magna, H. A., Reeves, L. M., Lopresti-Morrow, L. L., Yocum, S. A., Rosner, P. J., Geoghegan, K. F., & Hambor, J. E. (1996). Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *The Journal of clinical investigation*, 97(3), 761-768.
- Moos, V., Fickert, S., Müller, B., Weber, U., & Sieper, J. (1999). Immunohistological analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage. *J Rheumatol*, 26(4), 870-879.
- Mueller, M. B., & Tuan, R. S. (2011). Anabolic/catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: identifying molecular targets. *PM&R*, 3, S3-S11.
- Neilson, A. P., & Ferruzzi, M. G. (2011). Influence of formulation and processing on absorption and metabolism of flavan-3-ols from tea and cocoa. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2, 125-151. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133725>
- Ni, F., Zhang, Y., Peng, X., & Li, J. (2020). Correlation between osteoarthritis and monocyte chemotactic protein-1 expression: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*, 15(1), 516. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02045-2>
- Niederberger, E., & Parnham, M. J. (2021). The Impact of Diet and Exercise on Drug Responses. *Int J Mol Sci*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147692>
- O'Neil, C. K., Hanlon, J. T., & Marcum, Z. A. (2012). Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*, 10(6), 331-342. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.09.004>
- Oliviero, F., Spinella, P., Fiocco, U., Ramonda, R., Sfriso, P., & Punzi, L. (2015). How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly*, 145, w14190. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14190>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C.,

- Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pearle, A., Scanzello, C., George, S., Mandl, L., DiCarlo, E., Peterson, M., Sculco, T., & Crow, M. (2007). Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 15(5), 516-523.
- Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., & Arden, N. K. (2014). Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*, 73(9), 1659-1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203355>
- Puig-Junoy, J., & Ruiz Zamora, A. (2015). Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*, 44(5), 531-541. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.10.012>
- Rafraf, M., Hemmati, S., Asghari Jafarabadi, M., Moghaddam, A., & Khadem Haghighian, M. (2017). Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel hydroalcoholic extract supplementation reduces pain and improves clinical symptoms of knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo controlled study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(1).
- Rein, M. J., Renouf, M., Cruz-Hernandez, C., Actis-Goretta, L., Thakkar, S. K., & da Silva Pinto, M. (2013). Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br J Clin Pharmacol*, 75(3), 588-602. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04425.x>
- Robinson, W. H., Lepus, C. M., Wang, Q., Raghu, H., Mao, R., Lindstrom, T. M., & Sokolove, J. (2016). Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 12(10), 580-592. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
- Rousseau, J. C., & Delmas, P. D. (2007). Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 3(6), 346-356. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0508>
- Salaffi, F., Leardini, G., Canesi, B., Mannoni, A., Fioravanti, A., Caporali, R., Lapadula, G., & Punzi, L. (2003). Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 11(8), 551-560. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00089-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00089-x)

- Salamh, P., Cook, C., Reiman, M. P., & Sheets, C. (2017). Treatment effectiveness and fidelity of manual therapy to the knee: A systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Care*, 15(3), 238-248. <https://doi.org/10.1002/msc.1166>
- Schell, J., Christiansen, D., Barrett, J., Lohrman, E., Betts, N., Zhao, Y. D., James, J., Scofield, H., & Basu, A. (2017). Strawberries improve pain symptoms in obese participants with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *FASEB Journal*, 31(1 Supplement 1).
http://www.fasebj.org/content/31/1_Supplement/646.41.abstract?sid=6710fad9-f173-4db3-9372-a13a8fa8d311
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=616959386> (Experimental Biology 2017, EB. Chicago, IL United States.)
- Schumacher, H. R., Pullman-Moore, S., Gupta, S. R., Dinnella, J. E., Kim, R., & McHugh, M. P. (2013). Randomized double-blind crossover study of the efficacy of a tart cherry juice blend in treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(8), 1035-1041. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.009>
- Selistre, L. F. A., Gonçalves, G. H., Vasilceac, F. A., Serrão, P., Nakagawa, T. H., Petrella, M., Jones, R. K., & Mattiello, S. M. (2021). The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*, 25(1), 62-69.
<https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.02.002>
- Shen, C. L., Smith, B. J., Lo, D. F., Chyu, M. C., Dunn, D. M., Chen, C. H., & Kwun, I. S. (2012). Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *J Nutr Biochem*, 23(11), 1367-1377. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.001>
- Shen, J., Abu-Amer, Y., O'Keefe, R. J., & McAlinden, A. (2017). Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis. *Connect Tissue Res*, 58(1), 49-63.
<https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1208655>
- Silverwood, V., Blagojevic-Bucknall, M., Jinks, C., Jordan, J. L., Protheroe, J., & Jordan, K. P. (2015). Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 23(4), 507-515.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>
- Skrovankova, S., Sumczynski, D., Mlcek, J., Jurikova, T., & Sochor, J. (2015). Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. *Int J Mol Sci*, 16(10), 24673-24706. <https://doi.org/10.3390/ijms161024673>

- Smith, P. R. M., Ware, L., Adams, C., & Chalmers, I. (2021). Claims of 'no difference' or 'no effect' in Cochrane and other systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), 118-120.
- Stannus, O., Jones, G., Cicuttini, F., Parameswaran, V., Quinn, S., Burgess, J., & Ding, C. (2010). Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(11), 1441-1447. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.016>
- Staszowska-Karkut, M., & Materska, M. (2020). Phenolic Composition, Mineral Content, and Beneficial Bioactivities of Leaf Extracts from Black Currant (*Ribes nigrum* L.), Raspberry (*Rubus idaeus*), and Aronia (*Aronia melanocarpa*). *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020463>
- Stremme, S., Duerr, S., Bau, B., Schmid, E., & Aigner, T. (2003). MMP-8 is only a minor gene product of human adult articular chondrocytes of the knee. *Clin Exp Rheumatol*, 21(2), 205-209.
- Su, X., Zhang, J., Wang, H., Xu, J., He, J., Liu, L., Zhang, T., Chen, R., & Kang, J. (2017). Phenolic Acid Profiling, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities, and miRNA Regulation in the Polyphenols of 16 Blueberry Samples from China. *Molecules*, 22(2). <https://doi.org/10.3390/molecules22020312>
- Tabung, F. K., Smith-Warner, S. A., Chavarro, J. E., Fung, T. T., Hu, F. B., Willett, W. C., & Giovannucci, E. L. (2017). An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Enhances Prediction of Circulating Inflammatory Biomarkers in Adults. *J Nutr*, 147(8), 1567-1577. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248377>
- Tedeschi, S. K., Frits, M., Cui, J., Zhang, Z. Z., Mahmoud, T., Iannaccone, C., Lin, T. C., Yoshida, K., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., & Solomon, D. H. (2017). Diet and Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(12), 1920-1925. <https://doi.org/10.1002/acr.23225>
- Thomas, R. J., Nelson, K. J & Silverman, J. S. (2005). Research methods in Physical Activity (5. utg). In (Vol. 5. utgave, pp. s.18). Human Kinetics.
- Thompson, F. E., Subar, A. F., Loria, C. M., Reedy, J. L., & Baranowski, T. (2010). Need for technological innovation in dietary assessment. *J Am Diet Assoc*, 110(1), 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.10.008>

- Towheed, T., Maxwell, L., Anastassiades, T. P., Shea, B., Houpt, J., Welch, V., Hochberg, M. C., & Wells, G. A. (2005). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews*(2).
- Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M. A., Nilsa, R. D., & Huang, P. (2008). Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*, *10*(8), 1343-1374. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1957>
- Turkiewicz, A., Petersson, I. F., Bjork, J., Hawker, G., Dahlberg, L. E., Lohmander, L. S., & Englund, M. (2014). Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*, *22*(11), 1826-1832. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.07.015>
- van Groen, M. M., ten Klooster, P. M., Taal, E., van de Laar, M. A., & Glas, C. A. (2010). Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. *Qual Life Res*, *19*(9), 1255-1263. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9690-9>
- Vincent, T. L. (2019). IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Research*, *8*.
- Vita, F., Lucarotti, V., Alpi, E., Balestrini, R., Mello, A., Bachi, A., Alessio, M., & Alpi, A. (2013). Proteins from Tuber magnatum Pico fruiting bodies naturally grown in different areas of Italy. *Proteome Sci*, *11*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-11-7>
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., & Chen, A. Z. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, *388*(10053), 1545-1602.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Bahalim, A. N., Barker-Collo, S., Barrero, L. H., Bartels, D. H., Basanez, M. G., Baxter, A., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bernabe, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Black, J. A., Blencowe, H., Blore, J. D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T. S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder,

R., Buckle, G., Budke, C. M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C. E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A. T., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., De Leo, D., Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S. E., Erskine, H., Erwin, P. J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S. E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D. T., Ferrari, A., Ferri, C. P., Fevre, E. M., Finucane, M. M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabbe, B. J., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Ganatra, H. A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gmel, G., Gosselin, R., Grainger, R., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y. A., Hall, W., Haring, D., Haro, J. M., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P. J., Hoy, D., Huang, J. J., Ibeanusi, S. E., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jarvis, D., Jassrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J. B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J. P., King, C. H., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lalloo, R., Laslett, L. L., Lathlean, T., Leasher, J. L., Lee, Y. Y., Leigh, J., Lim, S. S., Limb, E., Lin, J. K., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S. L., Lyons, R., Ma, J., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D. J., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M. E., Meltzer, M., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Meyer, A. C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T. R., Mitchell, P. B., Mocumbi, A. O., Moffitt, T. E., Mokdad, A. A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M. E., Mwaniki, M. K., Naidoo, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nelson, P. K., Nelson, R. G., Nevitt, M. C., Newton, C. R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Patten, S. B., Pearce, N., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D.,

- Phillips, M. R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G. V., Polinder, S., Pope, C. A., 3rd, Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R. L., Ramaiah, K. D., Ranganathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F. P., Roberts, T., Robinson, C., De Leon, F. R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D. C., Scott, J. G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D. S., Shin, H., Shivakoti, R., Singh, D., Singh, G. M., Singh, J. A., Singleton, J., Sleet, D. A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J. L., Stapelberg, N. J., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W. A., Stovner, L. J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H. R., Taylor, J. A., Taylor, W. J., Thomas, B., Thomson, W. M., Thurston, G. D., Tleyjeh, I. M., Tonelli, M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M. K., Ubeda, C., Undurraga, E. A., van der Werf, M. J., van Os, J., Vavilala, M. S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D. J., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Weisskopf, M. G., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, S. R., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Zaidi, A. K., Zheng, Z. J., Zonies, D., Lopez, A. D., Murray, C. J., AlMazroa, M. A., & Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Wang, K., Chen, X., Chen, Y., Sheng, S., & Huang, Z. (2020). Grape seed procyanidins suppress the apoptosis and senescence of chondrocytes and ameliorates osteoarthritis via the DPP4-Sirt1 pathway. *Food Funct*, 11(12), 10493-10505. <https://doi.org/10.1039/d0fo01377c>
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(6), 473-483.
- Widowati, W., Ginting, C. N., Lister, I. N. E., Girsang, E., Amalia, A., Wibowo, S. H. B., Kusuma, H. S. W., & Rizal. (2020). Anti-aging Effects of Mangosteen Peel Extract and Its Phytochemical Compounds: Antioxidant Activity, Enzyme Inhibition and Molecular Docking Simulation. *Trop Life Sci Res*, 31(3), 127-144. <https://doi.org/10.21315/tlsr2020.31.3.9>
- Wiegertjes, R., van de Loo, F. A., & Blaney Davidson, E. N. (2020). A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology*, 59(10), 2681-2694.

- Williamson, G., & Clifford, M. N. (2010). Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br J Nutr*, *104 Suppl 3*, S48-66.
<https://doi.org/10.1017/s0007114510003946>
- Xu, Q., Chen, B., Wang, Y., Wang, X., Han, D., Ding, D., Zheng, Y., Cao, Y., Zhan, H., & Zhou, Y. (2017). The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*, *20*(4), 229-243.
- Yamato, T. P., Maher, C., Koes, B., & Moseley, A. (2017). The PEDro scale had acceptably high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. *J Clin Epidemiol*, *86*, 176-181.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.03.002>
- Yang, C., Chanalaris, A., Bonelli, S., McClurg, O., Hiles, G. L., Cates, A., Zarebska, J. M., Vincent, T., Day, M., & Müller, S. (2020). Interleukin 13 (IL-13)-regulated expression of the chondroprotective metalloproteinase ADAM15 is reduced in aging cartilage. *Osteoarthritis and cartilage open*, *2*(4), 100128.
- Yang, X., Thudium, C. S., Bay-Jensen, A. C., Karsdal, M. A., van Santen, J., Arden, N. K., Perry, T. A., & Kluzek, S. (2021). Association between Markers of Synovial Inflammation, Matrix Turnover and Symptoms in Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Cells*, *10*(7). <https://doi.org/10.3390/cells10071826>
- Yoshida, T., Amakura, Y., & Yoshimura, M. (2010). Structural features and biological properties of ellagitannins in some plant families of the order Myrtales. *International journal of molecular sciences*, *11*(1), 79-106.
- Yu, W. W., Fu, Q. G., Dai, W. S., & Li, Z. J. (2008). [Study on correlation between effective ingredients of dogwood fruit from genuine producing regions and traits]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, *33*(23), 2751-2755.
- Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*, *45*(2), 27.
- Zhang, R., Zhou, X., Jin, Y., Chang, C., Wang, R., Liu, J., Fan, J., & He, D. (2021). Identification of differential key biomarkers in the synovial tissue between rheumatoid arthritis and osteoarthritis using bioinformatics analysis. *Clin Rheumatol*, *40*(12), 5103-5110. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05825-1>
- Zhu, J., Ruan, G., Cen, H., Meng, T., Zheng, S., Wang, Y., Li, B., Zhu, Z., Han, W., Winzenberg, T., Wluka, A. E., Cicuttini, F., Wang, B., & Ding, C. (2022). Association of serum levels of inflammatory markers and adipokines with joint symptoms and

structures in participants with knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 61(3), 1044-1052. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab479>

Zhuo, Q., Yang, W., Chen, J., & Wang, Y. (2012). Metabolic syndrome meets osteoarthritis.

Nat Rev Rheumatol, 8(12), 729-737. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.135>

Aarnes, H. (2021, 20. desember). *Frukt*. Store Norske Leksikon. <https://snl.no/frukt>

8.0 APPENDIX

Tabell VI: Inflammasjonsmarkører som ble gjort i de ulike studiene.

<i>Gruppe av Biomarkører</i>	Type inflammasjonsmarkør (studier som tar for seg disse)
<i>Interleukiner</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1b (Du et al., 2019; Schell et al., 2017) • IL-6 (Du et al., 2019; Schell et al., 2017) • IL-10 (Du et al., 2019) • IL-11 (Basu et al., 2018a). • IL-13 (Du et al., 2019) • IL-19 (Basu et al., 2018a). • IL-20 (Basu et al., 2018a). • IL-26 (Basu et al., 2018a). • IL-27 (Basu et al., 2018a). • IL-28A (Basu et al., 2018a). • IL-29 (Basu et al., 2018a). • IL-32 (Basu et al., 2018a). • IL-34 (Basu et al., 2018a). • IL-35 (Basu et al., 2018a).
<i>TNF</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor Necrose Factor (TNF-a) (Basu et al., 2018a; Du et al., 2019) • Høy sensitiv Tumor Necrose Factor (Hs-TNF-a)
<i>MMP</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) (Du et al., 2019; Schell et al., 2017) • Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) (Schell et al., 2017) • MMP-13 (Du et al., 2019)
<i>TNF</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Tumor Necrose Factor (S-TNF) • S-TNF-R1 (Basu et al., 2018a). • S-TNF-R2 (Basu et al., 2018a). • TNF-homologue with weak apoptosisinducing activity (TWEAK) (Basu et al., 2018a). • TNF Super Familiy member 14 (TNFSF14) (Basu et al., 2018a).
<i>Andre biomarkører</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Thymic stromal lymphopietin (TSLP) (Basu et al., 2018a). • Osteocalcin (Basu et al., 2018a). • Pentraxin-3 (Basu et al., 2018a). • Interferon (IFN)-β (Basu et al., 2018a). • Glycoprotein 130 (Gp130) (Basu et al., 2018a).

- A proliferation-inducing ligand/tumor necrosis factor superfamily 13 (APRIL/TNFSF13) (Basu et al., 2018a).
- B cell activating factor of the TNF family (BAFF/TNFSF13B) (Basu et al., 2018a).
- Chitinase 3-like 1 (CHI3L1) (Basu et al., 2018a).
- Soluble CD30/TNF receptor superfamily member 8 (sCD30/TNFRSF8) (Basu et al., 2018a).
- Serum makrofag lavgradig inflammasjonsmarkør (sCD163) (Basu et al., 2018a).
- Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (Du et al., 2019)
- Hs-Creatin Reaktivt Protein (CRP) (Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013)
- Langtidsblodsukker (HbA1c) (Schell et al., 2017)
- Glucose (Schell et al., 2017)
- Lipidprofiler (Schell et al., 2017)
- Urinsyre/urat (UA) (Schumacher et al., 2013)
- Ceratinin (Schell et al., 2017; Schumacher et al., 2013)

Tabell VII (I-V): Utfyllende oversikt over hvorfor Pedro-scoringen ble registrert i denne studien.

Schumacher 2013 (VII. I)		
Type bias Pedro Skala	Vurdering Ja. Nei. Usikkert.	Støtte for vurderingen
1. Spesifiserte kvalifikasjonskriterier	Ja.	Sitat: "June 2007eJune 2010 by physicians in the Rheumatology or Primary Care Clinics at the Department of Veterans Affairs Medical Center in Philadelphia, PA based on presence of clinical OA and evaluated, and treated in the Rheumatology Clinic. Inclusion criteria were capacity to give informed consent, age over 18 years, and mild to moderate OA of the knee that met clinical ACR criteria ²⁵ (knee pain plus at least three of the following six): age >50 years, stiffness <30 min, crepitus, bony tenderness, bony enlargement, and no palpable warmth. Kellgren grade had to be 2e 3 on a standing knee X-ray within the previous 24 months, and a VAS pain score of 4e9 at the screening visit. Exclusion criteria were rheumatoid arthritis or other systemic inflammatory condition, chronic pain syndrome (fibromyalgia), corticosteroid medication in last 2 months (intra-articular or oral), intraarticular injections of hyaluronic acid in the last 9 months, pregnancy, diabetes, inability to discontinue prescription medication for arthritis, unstable medical conditions that would likely prevent the subject from completing the study, or food allergiesecherries, apples." Kommentar: Tydelig tilfredstilt krav.
2. Subjekter tilfeldig randomisert	Ja.	Sitat: "Subjects were randomized by a computer program developed by the research pharmacy"
3. Skjult fordeling	Ja.	Sitat: "Investigators and subjects were blinded to group assignments." Kommentar: Trolig skjult fordeling gjennom randomisert dataprogram.
4. Grupper like ved baseline	Ja.	Kommentar: Dette visualiseres i tabell 2 og 3.
5. Blinding av subjekter	Ja.	Sitat: «At the end of the cherry juice treatment 57% of patients thought that they had been on the cherry juice. At the end of the placebo treatment 63% of patients thought that they had been on the placebo. Thus adequate blinding was achieved. Changes in WOMAC scores between treatments were unaffected by whether the patients correctly determined if they were on placebo or cherry juice" Kommentar: Styrkende at de har gjort analyse på effekt av blinding.
6. Blinding av terapeuter	Ja.	Sitat: "Investigators and subjects were blinded to group assignments" Kommentar. Trolig sant.
7. Blinding av bedømmere av utfallsmål	Ja?	Sitat: "Investigators and subjects were blinded to group assignments." Kommentar: Noe usikker på om investigators dekker dette punktet. Studien kaller seg dobbeltblind, så ikke sikkert at dette kravet er dekket?
8. 85 % av subjekter målt på et utfallsmål	Nei.	Kommentar: Ut fra figur 1 og tabell 2 ser det ut til at dette kravet ikke er tilfredstilt, da målingene ikke tilfredstiller 85% av subjektene opprinnelig fordelt til gruppene.
9. Intention to treat	Ja.	Sitat: «WOMAC scores were analyzed with an intention to treat approach (ITT). If a patient dropped out during the initial treatment period and a post treatment WOMAC was not obtained (n . 7) the pretreatment WOMAC was entered as the post treatment score. Since these patients did not receive a treatment in the second treatment period no attempt was made to impute missing data. For patients dropping out during the second treatment period (n . 3) pre treatment WOMAC scores were entered as the post treatment score" Kommentar: Tilfredstillende.
10. Statistisk sammenligning mellom grupper	Ja.	Sitat: "For statistical analyses of WOMAC scores within subjects factors (repeated measures) were Treatment (cherry juice vs placebo) and Time (pre treatment vs post treatment), and the between subjects factor was Treatment Order (cherry juice or placebo in first period). Total WOMAC scores, and each subscale were analyzed with Treatment Time Treatment Order mixed-model analysis of variance (ANOVA). If a significant three-way interaction occurred the Treatment Time effects were reported for each treatment period separately (patients starting with cherry juice then proceeding to placebo vs patients starting with placebo then proceeding to cherry juice). Effect of Time (pre treatment vs post treatment) within each treatment period (cherry juice or placebo) was assessed using paired t-tests with Bonferroni corrections for planned pairwise comparisons (P value multiplied by two)."

11. Punktmål og variasjonsmål	Ja.	Kommentar: Tabell 2 visualiserer også dette. Tilfredstillende. Kommentar: Tabell 2 visualiserer dette med konfidensintervall på alle utfallsmål samt forskjell i p-verdi mellom gruppene.
Funding- Quote:	“Conflict of interest: Dr McHugh has served as a consultant to CherryPharm Inc. and owns equity in CherryPharm Inc. Funding source: Funding and cherry juice were provided by CherryPharm, Inc. Geneva, NY. ”	

Schell 2017 (VII. II)

Type bias Pedro Skala	Vurdering Ja. Nei. Usikkert.	Støtte for vurderingen
1. Spesifiserte kvalifikasjonskriterier	Ja.	Sitat: "Participants were recruited at the Oklahoma Clinical and Translational Sciences Institute (OCTSI) at OUHSC and at the Department of Nutritional Sciences Clinical Assessment Unit at OSU. The recruitment was conducted through campus-wide e-mail advertisements and physician referrals." 2.1. Participants Obese participants with a body mass index (BMI) >30 kg/m ² , a large waist circumference (>35 in for women and >40 in for men), and radiographic evidence of knee OA were enrolled in the study. A diagnosis of knee OA was verified by a rheumatologist based on the radiological evidence of mild to moderate bilateral primary knee OA defined by the American College of Rheumatology (ACR) [26]. Radiological evidence of degenerative OA, but without fractures or dislocation, confirmed eligibility for the study. Participants were excluded if they had any of the following conditions: previous knee surgery, rheumatoid arthritis, a metabolic disorder (such as diabetes and cancer), liver or kidney failure, pregnant or lactating, use of corticosteroids and/or intra-articular injections during the preceding 3 months, use of fish oils and glucosamine, participation in a weight loss program in the preceding 6 months, and recent changes in physical activity levels, regular smoking, or allergic to strawberries."
2. Subjekter tilfeldig randomisert	Ja.	"Upon qualification, the participants were randomly assigned to one of the two study groups in a 26-week crossover study: strawberry and control. Randomization was performed using a sequence of randomly generated numbers using SAS (Version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).
3. Skjult fordeling	Ja.	Kommentar: Det står ikke direkte, men det antas at fordeling er skjult gjennom denne versjonen av randomiseringsprogram.
4. Grupper like ved baseline	Ja.	Kommentar: I tabell 2 og 4 visualiseres dette.
5. Blinding av subjekter	Ja.	Sitat: "The nutrient and phytochemical composition of the strawberry and control powders was determined at the RobertM. Kerr Food and Agricultural Products Center at Oklahoma State University (Stillwater, OK, USA), and at the Brunswick Laboratories (Southboroug)." "Based on the administration of a control powder that matched the freeze-dried strawberries in sensory qualities, we were able to keep the participants and study coordinators blinded to the identity of the test agents." Kommentar: Trolig sant.
6. Blinding av terapeuter	Ja.	"Based on the administration of a control powder that matched the freeze-dried strawberries in sensory qualities, we were able to keep the participants and study coordinators blinded to the identity of the test agents." Kommentar: Kaller seg en dobbelblindstudie, så trolig inngår studie koordinatører også terapeuter.
7. Blinding av bedømmere av utfallsmål	Ja?	"Based on the administration of a control powder that matched the freeze-dried strawberries in sensory qualities, we were able to keep the participants and study coordinators blinded to the identity of the test agents." Kommentar: Ettersom studiekordinatører er et bredt bedrep vil det trolig befatte de som vurderer utfallsmål også. Tilfredsstilles under tvil.
8. 85 % av subjekter målt på et utfallsmål	Ja.	Sitat: "There were no drop-outs in the study." Kommentar: Vises i figur 1. Ingen dropouts i studien.
9. Intention to treat	Ja.	Sitat: "There were no drop-outs in the study. Among the participants who completed the study, compliance was 100% for the strawberry group and 97% for the control group as assessed by mandatory thrice weekly visits, with the return of any unconsumed strawberry and control powder on the days the participants did not come to the clinic."
10. Statistisk sammenligning mellom grupper	Ja.	Sitat: "For baseline demographics and characteristics, continuous variables were expressed as means ± SD and discrete variables were presented as counts and proportions. Our main objective was to assess whether the selected biomarkers of inflammation and cartilage degradation, as well as knee pain scores, were different between the strawberry and control phases at 12 vs. 26 weeks of the crossover study. To test this aim, we used a linear mixed-effects model (PROC MIXED) with time as within-subject factor and intervention group as a between-subject factor for each variable. Data were corrected for baseline values. We also examined associations of

the serumbiomarkers with knee pain scores at baseline using a multiple linear regression model, adjusting for baseline age, BMI, and energy intake. The assumptions used in the sample size calculation were conservative, based on the report by Panahi et al. [13]. From previous dietary intervention studies in knee OA, we expected a decrease in serum IL-6 in the range of 0.39–0.45 pg/mL [31]. All p-values < 0.05 were considered statistically significant and data were analyzed using SAS/STAT software (Version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).”
Kommentar: Dette visualiseres også i tabell 4 og 5. Tilfredstillende.

11. Punktmål og variasjonsmål

Ja.

Kommentar: Tabell 4 og 5. De inkluderer p-verdi og standard feil

Funding- Quote:

“This study was made possible by the strawberry and control powder generously provided by the California Strawberry Commission (Watsonville, CA, USA). Support for this study was obtained from the Jim and Lynne Professorship Endowments at OSU and the NIH grant U54GM104938 (Oklahoma Shared Clinical and Translational Resource), OUHSC. The authors also wish to thank Judith James and Eliza Chakravarty in the initial project planning. In addition, the authors thank all OSU and OUHSC faculty and staff who participated as volunteers and made this study possible, as well as Janice Gales for assistance in recruitment and participant follow ups. Nutrients 2017, 9, 949 10 of 13 Author Contributions: J.S., R.H.S., J.R.B., B.T.K., N.B. and A.B. designed the study, performed the participant recruitment and the laboratory analyses, and wrote, reviewed, and edited the manuscript. Y.D.Z. performed the statistical analyses. T.J.L. assisted with data interpretation and the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. Conflicts of Interest: The authors declare no competing interests”

Basu 2018 (VII. II)

Type bias Pedro Skala	Vurdering Ja. Nei. Usikkert.	Støtte for vurderingen
1. Spesifiserte kvalifikasjonskriterier	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
2. Subjekter tilfeldig randomisert	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
3. Skjult fordeling	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
4. Grupper like ved baseline	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
5. Blinding av subjekter	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
6. Blinding av terapeuter	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
7. Blinding av bedømmere av utfallsmål	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
8. 85 % av subjekter målt på et utfallsmål	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
9. Intention to treat	Ja.	Samme som Schell et. al. 2017 da denne studien baserer seg på samme studiepopulasjon og metode.
10. Statistisk sammenligning mellom grupper	Ja.	Sitat: «Continuous variables were expressed as means ± SE; discrete variables were presented as counts and proportions. Our main objective was to assess whether the selected biomarkers of inflammation and lipid peroxidation, in addition to knee pain scores, were different between the strawberry and control phases of 12-week each. To test this hypothesis, we used a linear mixed-effects model (PROC MIXED) with time as within subject factor and intervention group as a between-subject factor for each variable. Data were corrected for baseline values. The assumptions used in the sample size calculation were conservative, based on the report by Panahi et al. using curcumin supplementation in OA. ³¹ Our original power calculation was based on a previous dietary intervention study in knee OA; we expected a decrease in serum IL-6 in the range of 0.39–0.45 pg mL ⁻¹ . ³² All p-values <0.05 were considered statistically significant and data were analyzed using SAS/STAT software (Version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).
11. Punktmål og variasjonsmål	Ja.	Kommentar: Dette visualiseres i tabell 1 og 2, samt figur 3.
Funding- Quote:		Conflicts of interest: There are no conflicts to declare. Acknowledgements: This study was made possible by the strawberry and control powder generously provided by the California Strawberry Commission (Watsonville, CA, USA). Support for this study was obtained from the Jim and Lynne Professorship Endowments at OSU and the NIH grant U54GM104938 (Oklahoma Shared Clinical and Translational Resource), OUHSC. In addition, the authors thank all OSU and OUHSC faculty and staff who participated as volunteers and made this study possible, as well as Janice Gales for assistance in recruitment and participant follow ups.

Du 2019 (VII. IV)

Type bias Pedro Skala	Vurdering Ja. Nei. Usikkert.	Støtte for vurderingen
1. Spesifiserte kvalifikasjonskriterier	Ja.	<p>Sitat: "Identification of potential subjects included a short screening questionnaire completed by phone. This screening questionnaire included questions on demographic information, smoking history, medical history, current medications/supplements, special diet, food allergies, and blueberry consumption. The inclusion criteria were men and women aged 45 to 79 experiencing knee pain, and in relatively healthy condition. The exclusion criteria were men and women who smoke more than one pack of cigarettes per day, have uncontrolled diabetes, who were on an insulin regimen that does not allow additional carbohydrate as part of a routine diet, who have congestive heart failure, who have knee replacements on both knees, or those who were using prescribed COX-2 inhibitors, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, or glucosamine hydrochloride powder and were not willing to stop taking these medications/supplements during the study period. Those who were allergic to blueberries were also excluded from participation."</p> <p>"A total of 63 men and women, between the ages of 45 and 79, with self-reported symptomatic osteoarthritis were recruited through the local Denton community, Texas Woman's University, and local orthopedic clinics. Recruited participants agreed to not take any cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, or glucosamine hydrochloride powder, all of which are known to have anti-inflammatory effects and/or influence the symptoms of knee pain. In addition, participants agreed not to consume any blueberry products or blueberries during the study."</p> <p>Kommentar: tilfredstillende.</p>
2. Subjekter tilfeldig randomisert	Ja.	<p>Sitat: "Eligible men and women were randomly assigned to one of two groups, a treatment group (n = 33) or a placebo group (n = 30)."</p> <p>Kommentar: Trolig sant.</p>
3. Skjult fordeling	Nei?	<p>Kommentar: Står ikke beskrevet noe mer om skjult fordeling.</p>
4. Grupper like ved baseline	Ja.	<p>Sitat: «For body weight, height, and BMI, there was <i>no significant difference between treatment groups at baseline</i>. The body weight increased significantly at final point over baseline and midpoint in the placebo group, whereas the blueberry group maintained their body weight throughout the study, as shown in (Figure 1a).»</p> <p>Kommentar: Alle figurerne fra 1 til 7 viser forskjell mellom gruppene og standardavvik ved baseline.</p>
5. Blinding av subjekter	Ja.	<p>Sitat: «The placebo powder was constituted of maltodextrins to mimic the carbohydrate composition of whole blueberries, but without whole blueberries. The appearance of the placebo powder, along with energy content, are similar to blueberry powder. Participants in the treatment and control groups were instructed to reconstitute their respective powders in 10–12 ounces of water, immediately followed by consumption.»</p> <p>Kommentar: De omtaler i tillegg studien som dobbeltblind. Så dette stemmer nok høyst sannsynlig</p>
6. Blinding av terapeuter	Ja.	<p>Sitat: «Using a double-blind randomized placebo-controlled pre-test and post-test design.»</p> <p>Kommentar: Trolig sant.</p>
7. Blinding av bedømmere av utfallsmål	Ja.	<p>Kommentar: Står ingenting om dette direkte, men det antas at pasienten er assessor og den er blindet.</p>
8. 85 % av subjekter målt på et utfallsmål	Nei.	<p>Kommentar: For høyt antall frafall til at dette kravet tilfredstilles. Se tabell: 1 for drop-rate over 15 %. 19% og 20 % i respektive grupper.</p>
9. Intention to treat	Nei.	<p>Sitat: «Alternatively, intent-to-treat analysis may be used to preserve the sample size, but the analysis needs to be used with caution.»</p>

<p>10. Statistisk sammenligning mellom grupper</p>	<p>Ja.</p>	<p>Kommentar: Ikke tilfredstillende. De nevner selv at dette er en svaket ved studien i slutten av diskusjon.</p> <p>Sitat: «Descriptive statistics were calculated for all variables, comprising means, standard deviations, minima, and maxima for all continuous variables. Frequencies and percentages were calculated for all categorical variables. Distributions of the response variables were examined to determine if statistical tests of hypotheses based on the assumption of normality were being met, and that parametric testing is appropriate. Extreme outliers were investigated for technical or clerical error. Baseline differences of dependent variables were tested using independent sample t-tests. Although dependent variables in each area are related to each other, due to the small sample size, repeated measures (ANOVAs) were conducted to examine outcome differences of pain, stiffness, difficulties to perform daily activities gait performance parameters, and inflammation biomarkers between treatments over time at baseline, midpoint, and final. Most variables are normally distributed, and some variables contain outliers. Therefore, the analyses were done on outlier-removed data as well. The data was analyzed using SPSS 25.0.0. (IBM, Armonk, NY, USA) All p-value 0.05 were considered statistically significant»</p> <p>Kommentar: Dette visualiseres i figurer: 1-8 med standard error mean.</p>
<p>11. Punktmål og variasjonsmål</p>	<p>Ja.</p>	<p>Kommentar: Figur 4: WOMAC; SEM. Figur 3 smerte/stivhet. Fig 5 TNF IL 10 IL13 og IL6</p>
<p>Funding- Quote:</p>		<p>Author Contributions: Conceptualization, S.J., P.V., and Y.-H.K.; methodology, S.J., P.V., and Y.-H.K.; formal analysis, W.W. and C.D.; investigation, C.D., A.S., M.A., and S.J.; writing—original draft preparation, C.D.; writing—review and editing, C.D., S.J., P.V., M.A., S.S., and K.C.; supervision, S.J.; project administration, S.J.;</p> <p>funding acquisition, S.J. Funding: This research was funded by US Highbush Blueberry Council.</p> <p>Acknowledgments: The authors wish to thank the students at TexasWoman’s University (TWU) who assisted this research, and Johanna Sissons who helped with gait performance assessment. In addition, all TWU faculty and staff, along with other participants who participated as volunteer and made this study possible. Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.</p>

Henrotin 2022 (VII. V)

Type bias Pedro Skala	Vurdering Ja. Nei. Usikkert.	Støtte for vurderingen
1. Spesifiserte kvalifikasjonskriterier	Ja.	Sitat: «primary knee OA. Participants were recruited from June 1, 2017, to December 31, 2018. The main inclusion criteria were an age of 30 to 75 years, a Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 35 kg/m ² , a documented diagnosis of primary OA of the target knee made at least 12 months before screening, radiographic evidence of OA in the tibiofemoral compartment of the target knee with at least one osteophyte and a measurable joint space narrowing, as diagnosed by standard X-rays taken no longer than 18 months, and a mild to moderate pain not adequately or completely controlled with NSAIDs. The most painful knee was considered the target knee. The main exclusion criteria were pregnancy or lactation, secondary knee OA, a Kellgren-Lawrence grade IV in the patellofemoral compartment of the target knee, a clinically objective effusion of the target knee or other joint, asymptomatic OA of the contralateral knee that was not responsive to paracetamol and required other therapy, change of dietary habit within the preceding month, allergy or contraindication to the tested product, a concurrent medical or psychiatric condition that, in the opinion of the investigator, could have compromised patient's ability to comply with the study requirements, use of viscosupplementation in any joint including the target knee or other joint within 9 months before screening. Calcium or other dietary supplements in the last months were also exclusion criteria. Participants enrolled could have taken paracetamol and/or oral NSAIDs to manage knee pain. Participants were then asked to use these rescue medications only when needed during the trial» Kommentar: Tilfredstillende
2. Subjekter tilfeldig randomisert	Ja.	Sitat: «The participants were randomly assigned to one of the study groups» Kommentar: Står ikke noe videre om randomiseringsprosess. Trolig sant.
3. Skjult fordeling	Ja	Sitat: «This study was a phase II randomized, double-blind, placebo- controlled with three parallel groups and a monocentric trial including 195 patients with a primary knee OA.» Kommentar: Står ingenting annet om skjult allokering enn dobbeltblindet og randomisert.
4. Grupper like ved baseline	Ja.	Sitat: «At baseline, participants in each group were well-matched (Table 1). Females and males were equally distributed among the three groups. 68.7% in RIE 400 mg, 74.3% in RIE 200 mg, and 70.6% of placebo participants were overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m ²). All participants had a diagnosis of OA. 53% had a Kellgren-Lawrence score of 1 and 38% had a Kellgren-Lawrence score of 2. The remaining participants (9%) had a Kellgren-Lawrence score of 3. No significant differences were observed between the three treatment groups according to demographic characteristics and BMI. Fifty-one participants had a BMI < 25 kg/m ² and 147 had a BMI ≥ 25. At baseline, global WOMAC and subscores, VAS pain, SF-36, SPPB, and IPAQ scores were not significantly different between BMI groups.» Kommentar: Tabell 1 viser også dette tilfredstillende.
5. Blinding av subjekter	Ja.	Sitat: «The participants were randomly assigned to one of the study groups. They received one daily each morning for 12 weeks either 1 capsule containing 400 mg of RIE or 1 capsule containing 200 mg of RIE or 1 capsule of placebo.» Kommentar: Blinding av alle subjekter gjennom placebopreparatet maltodextrin og alle intervensjoner i tablettform.
6. Blinding av terapeuter	Ja.	Sitat «This study was a phase II randomized, double-blind, placebo- controlled with three parallel groups and a monocentric trial including 195 patients with a primary knee OA.» Kommentar: De beskriver studien som dobbeltblindet, derfor trolig sant. Studien bruker kapsler som seg selv skal være mulig å dobbeltblinde for terapeuter også.
7. Blinding av bedømmere av utfallsmål	Ja	Kommentar: står ingenting om dette direkte, men psienten blir testen av pasientrapporterte outcomes.
8. 85 % av subjekter målt på et utfallsmål	Ja.	Kommentar: I følge figur 1: Ser det ut til at det over 85 % compliance av subjektene i alle grupper.
9. Intention to treat	Ja.	Sitat: «ITT: Statistical analyses were conducted by using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) on the intent-to-treat (ITT) population, which included all participants who were randomized into the study and consumed at least one dose of the study product» Kommentar: Kan også sees i figure 1. Tilfredstillende.

10. Statistisk sammenligning mellom grupper	Ja.	<p>Sitat: «Statistical analyses were conducted by using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) on the intent-to-treat (ITT) population, which included all participants who were randomized into the study, and consumed at least one dose of the study product. Between-group assessments at baseline were evaluated by one-way-analysis-of-variance (ANOVA) for continuous data and Chi-Square for independence for categorical data. In a posthoc analysis, participants with BMI < 25 or ≥ 25 kg/m² have been compared. The cut-off of 25 was selected because over this value the patient fell within the overweight or obese range. Change from baseline was used for comparisons. Change scores were evaluated by mixed-model repeated measures analysis containing the treatment group, the visit, the baseline score of dependent outcomes, and the treatment x visit interaction. The adequacy of the model was verified by residuals analysis. Normality distribution of the residuals was verified by Skewness and Kurtosis (less than 2 in absolute value). Data presented were the mean and standard error model (SEM). All tests of significance were completed at $\alpha = 0.05$, two-tailed. Dunnett corrections were performed to adjust the p-value for multiple comparisons (active treatment group versus a placebo group).»</p>
11. Punktmål og variasjonsmål	Ja.	<p>Sitat: «RIE significantly and rapidly relieved pain evaluated by VAS in knee OA patients. At the daily dosage of 200 mg or 400 mg, the effect size calculated on the VAS pain score of the ITT population was 0.30 and 0.45 after 12 weeks, respectively. Compared to NSAIDs and paracetamol, the effect size for the pain of RIE is comparable. Indeed, a meta-analysis has reported effect sizes for pain compared to oral placebo comprised between 0.38 and 0.52 for NSAIDs after 12 weeks of treatment[10].»</p>
Funding- Quote:		<p>Authors' contributions: YH participated in the analysis and interpretation of data, drafted and participated in the finalization of the manuscript. RLC conceived the study design, interpreted the results, participated in manuscript drafting, and was responsible for the final approval of the manuscript version to be submitted. PFB took part in the conception and design of the study, participated in the interpretation of data and final approval of the submitted version. RT performed the statistical analysis and reviewed the final version of the paper. MCS participated in the analysis and interpretation of data, drafted and revised the manuscript. GDG drafted the protocol, organized the study, and reviewed the final version of the paper. JMG performed the statistical analysis and reviewed the final version of the paper. AD drafted the protocol, organized the study, and reviewed the final version of the paper. The author(s) read and approved the final manuscript. Funding: All the operational phase of this study (patient recruitment, data collection, and statistical analysis) was funded by Naturex and run by Atlantia. Competing interests: YH received consulting fees from Naturex and is the founder and president of Artialis SA. RT from Atlanstats and JMG supported statistical analysis. RLC and PB are employees of Naturex. GDG and AD are employees of Atlantia. MCS has no disclosed conflicts of interest.</p>

Tabell VIII: Total oversikt over de mest essensielle resultatene med både signifikante og usignifikante verdier

Førsteforfatter (År) Antall (K/M)	Hovedunn smerte	Hovedfunn inflammasjon-/biomarkører Pretest -> posttest.	Hovedfunn funksjon
Schumacher 2013 crossover 1 uke washout	<u>WOMAC-smerte (mm):</u> kirsebær: 42,1-> 36,3 (p=<0,007). Placebo: 41,5 -> 40,0.	<u>hsCRP (mg/L):</u> Kirsebærjuice først: 2.38 +- 1.83. -> 1.98 +- 1.73. Post placebo: 3.49 +- 4.00. Placebo først: 2.99 +- 2.39. -> 4.21 +- 2.98. Post kirsebærjuice: 3.17 +- 2.55. Total: (P = 0,006) (P = 0,043) nedgang kirs. Økning etter placebo (P =0,004).	<u>WOMAC total (mm):</u> Kirsebær: 46,1 -> 39,2 Placebo: 45,1 -> 43. <u>WOMAC-stivhet(mm):</u> kirsebær: 51,1 -> 39,1 (p=<0,06). Placebo: 39,5-> 42,4. <u>WOMAC-DPDA (mm):</u> kirsebær: 46,9 -> 39,1 (p= 0,0002). Placebo: 46,7 -> 44,7. Signifikant effekt av kirsebær, men ikke signifikant forskjell mellom placebo.
Schell 2017 crossover 2 uker washout	<u>VAS PAIN (M):</u> Jordbær: 1.4 -> 0.8. Washout: 1.1 -> Placebo: 1.0. <u>ICOAP (Constant pain) %:</u> Jordbær: 31.8 -> 13.8. Washout: 32.1 -> placebo: 24.2. (P=0.01) <u>ICOAP (Intermittent pain) %:</u> Jordbær: 38.5 ->24.3. Washout: 34.1 -> placebo: 34.6 (p=0.02) <u>ICOAP (Total pain) %:</u> Jordbær: 35.4 -> 19.4. Washout: 33.2 -> placebo: 29.9. (P=0.007)	<u>IL-6 (pg/ml):</u> Jordbær: 8,8 -> 3,4 -> washout: 8,1 -> Placebo: 8,7. (P = 0,006.) <u>IL-1b (pg/ml):</u> Jordbær: 18,6 -> 7,5 -> washout: 16,3 -> Placebo: 16,2. (P = <0,0001) <u>MMP-3 (pg/ml):</u> Jordbær: 6,9 -> 5,3 -> washout: 7,1 -> Placebo: 6,8. (P = <0,004) <u>MMP-8 (ng/mL):</u> Jordbær: 1.8 -> 2.2 Washout: 2,4 -> Placebo: 2.1. <u>hs-CRP (mg/L):</u> 5.7 -> 4.6. washout: 5.4 .-> placebo: 4.8.	<u>HAQ-DI (M):</u> Jordbær: 0.6 ->0.4. Washout: 0.5 -> Placebo: 0.6. (P= 0.026) <u>VAS HEALTH(M):</u> Jordbær: 0.7 -> 1.0. Washout: 0.2 -> Placebo: 0.2
Basu 2018 Crossover 2 uker washout	Smerte: samme som over.	<u>Hs-TNF-a: (pg/ml):</u> Jordbær: 5,5 -> 2,8. washout: 4,5 -> Placebo: 5,2. (P = 0,02). <u>sTNF-R2: (pg/ml):</u> Jordbær: 2384,2-> 1685 -> washout: 1994,5 -> Placebo -> 3047,2 (P = 0,01).	Funksjon: samme som over.
Du, 2019 (ikke crossover) 12 uker	<u>WOMAC-smerte (mm):</u> blåbær: 175 -> 110 (p=<0,05). Placebo: 160 -> 125 (p=<0,05).	<u>TNF-A (pg/ml):</u> blåbær: 2,20 -> 2,40. Placebo: 2,0 -> 2,0. <u>IL-1b (pg/ml):</u> Blåbær: 0,70 -> 0,75. Placebo: 0,70 -> 0,70. <u>IL-6 (pg/ml):</u> blåbær: 1,45 -> 1,25. Placebo: 1,30 -> 1,05. <u>IL-10 (pg/ml):</u> blåbær: 4,5 -> 4,4. Placebo: 3,8 -> 3,7. Ingen signifikante forskjeller i blåbærgruppen, eller sammenlignet med placebo.	<u>WOMAC-Total (mm):</u> blåbær: 820 -> 610. (p= < 0,05). Placebo: 750 -> 600. <u>WOMAC-stivhet(mm):</u> blåbær: 95 -> 70 (p=<0,05). Placebo: 80 -> 50 (p=<0,05). <u>WOMAC-DPDA (mm):</u> blåbær: 550 -> 400 (p= <0,05). Placebo: 505 -> 420. Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

<p>Henrotin 2022 <i>(ikke crossover 12 uker)</i></p>	<p>Absolutt endring fra baseline: <u>VAS(M)</u> 6 uker: RIE 200 mg: -9,22. RIE 400 mg: -5,32. Placebo: - 5,12 (p= 0,007). 12 uker: RIE 200 mg: -8,51. RIE: 400 mg: -14,76 *(p=0,017). Placebo: -3,84. (p=0,04) <u>WOMAC-smerte(M):</u> 6 uker: RIE 200 mg: -1,91 (p=<0,0001). RIE 400 mg: -1,79 (p=<0,0001). Placebo: 1,29 (p=<0,0001). 12 uker: RIE 200 mg: -2,01. (p=<0,0001) RIE: 400 mg: -2,46 (p=<0,0001) Placebo: -1,98. (p=<0,0001) <u>WOMAC-smerte: sig nedgang</u> I alle gruppene (p < 0.0001). Ingen forskjell mellom gruppene. *Bedring sammenlignet med baseline OG placebo. <u>VAS 12 uker:</u> of 200 mg = 0,30 or 400 mg = 0,45, the effect size</p>	<p>Undersøkte ikke inflammasjon-/biomarkører.</p>	<p>Absolutt endring fra basline (M): <u>WOMAC total (mm):</u> 6 uker: RIE 200 mg: -7,28. RIE 400 mg: -7,66. Placebo: - -5,6 (p=<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: -9,41. RIE: 400 mg: -11,49 (p=<0,001) Placebo: -10,22. (p=<0,001) <u>WOMAC-stivhet(mm):</u> 6 uker: RIE 200 mg: -0,79 (p=<0,001). RIE 400 mg: -0,95* (p=<0,001). Placebo: - 0,48 ((p=<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: -1,,08 (p=<0,001). RIE: 400 mg: -1,01 (p=<0,001) Placebo: -1,14. (p=<0,001) <u>WOMAC-funksjon (mm):</u> 6 uker: RIE 200 mg: -4,3 (p=<0,001). RIE 400 mg: -4,61 (p=<0,001). Placebo: - 3,6 ((p=<0,001) 12 uker: RIE 200 mg: -5,95 (p=<0,001). RIE: 400 mg: -7,36 (p=<0,001) Placebo: -6,69 (p=<0,001) <u>Womac total, stivhe og funksjon:</u> ble bedre i alle grupper, større trenf i RIE gruppene, men nådde ikke sig forskjell. <u>I normal BMI:</u> større nedgang i WOMAC smerte, funksjon og total ble observer i RIE 200 mg etter 6 uker (WOMAC global pain: p = 0.007742; WOMAC physical function: p = 0.0027; WOMAC global: p = 0.0026). <u>RIE ingen sig eff på:</u> IPAQ, SF-36, walking distance in treadmill test, SPPB, untatt, IPAQ score 400 mg I normal BMI gruppe 12 weeks (p = 0.017).</p>
--	--	---	---

Tabell IX: Utfyllende oversikt med hensyn til studiekarakteristika og resultater. Intervensjon, kontroll, intervensjon versus kontroll, utfallstype/målingstidspunkt, resultat og ROB.

Førsteforfatter (År)	Intervensjonsgruppe baseline (gjennomsnitt)	Controll gruppebaseline	Intervensjon VS control progra,	Utfallstype og målingstidspunkt	Hovedresultater:	ROB
Schoemaker 2013 N=58 K/M=14/44 24,1/75,9 %	N: 27 (19 fullførte) K/M: 14k/44Menn (totalt) Alder gj: 56 totalt BMI: 31,8 totalt Smerte (VAS): Funksjon: WOMAC 46,1 Inflammasjon: hsCRP: 2,38 +1,83	N: 31 (27 fullførte) K/M: 14k/44Menn (totalt) Alder: 56 totalt BMI: 31,8 totalt Smerte (VAS): Funksjon: WOMAC: 45,8 Inflammasjon: HsCRP: 4,21 ± 2.92	<u>Cross over:</u> 1 uke (washout på smertemedisin før oppstart av studie) 6 uker intervensjon med Kirsebærpulver/pl acebopulver. 1 uke washout. Gruppene bytter behandling. 6 uker ny intervensjon/place bo.	<u>Smerte:</u> WOMAC subskala 0-100. <u>Funksjon:</u> WOMAC <u>Inflammasjon:</u> hsCRP, UaA, Creatinin ICOAP: --- HAQ-D1: --- <u>Målingstidspunkt:</u> Womac: Uke: 6, 7, og 13 Blodprøver: Uke 6 og uke 13.	<u>Smerte/funksjon:</u> Signifikant bedring, men ikke sig forskjell sammenlignet med placebo. <u>Funksjon:</u> Signifikant bedring i womac gruppe: men, ikke sig bedre enn placebo. P = 0,16. <u>Inflammasjon:</u> Signifikant bedreP = 0,006. P = 0,043 nedgang kirs. Økning etter placebo =0,004. BRA	9
Schell 2017 N=17 K/M=13/4 76,4/23,6 %	N: 8 Kvinner: 13/17 (totalt) Alder: 57 ± 7 BMI: 39,1 ± 1 1,5 totalt Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2 Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1 Inflammasjon: Il-6: 8,8 ± 0,4 Il-1: 18,6 ± 4 MMP-3: 6,9 ± 0,6	N: 9 Kvinner: 13/17 totalt Alder: 57 ± 7 totalt BMI: 39,1 +1 totalt Smerte (VAS) 1,4 ± 0,2 Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1 Inflammasjon: Il-6: 8,8 ± 0,4 Il-1: 18,6 ± 4 MMP-3: 6,9 ± 0,6	<u>Cross over:</u> 12 uker intervensjon jordbærpulver/pla cebopulver. 2 uker wash out. Bytte av intervensjon/place bo, så 12 nye uker.	<u>Smerte:</u> VAS smerte. ICOAP: konstant-, intermitterende- og total smerte. <u>Funksjon:</u> VAS helse. HAG-D1 <u>Inflammasjon:</u> HAQ-D1: ---- Målingstidspunkt: 12 uker, 14 uker 26 uker.	<u>Smerte:</u> ICOAP konstant: jordbær 13,8. Washout: 32,1. Kontroll: 24,2. P = 0,01. ICOAP total: jordbær 19,4. Washout: 33,2. Kontroll: 29,9. P = 0,007. <u>Funksjon:</u> HAQ-DI: Jordbær: 0,4. Washout: 0,5. Kontroll: 0,6. P= 0,026. <u>Inflammasjon:</u> Il-6: jordbær: 3,4. Wash out: 8,1. Kontroll: 8,7 P=0,006 IL-1: Jordbær: 7,5. Wash out. 16,3. Kontroll. 16,2. P= <0,0001 MMP-3: Jordbær: 5,3. Washout: 7,1. Kontroll: 6,8. P= 0,004.	10
Basu 2018 N=17 K/M=	N: 8 Kvinner: 13/17 (totalt) Alder: 57 ± 7 totalt	N: 9 Kvinner: 13/17 totalt Alder: 57 ± 7 totalt BMI: 39,1 +1 totalt	<u>Cross over:</u> 12 uker intervensjon jordbærpulver/pla cebopulver.	<u>Smerte:</u> VAS smerte. ICOAP: konstant-, intermitterende- og total smerte.	<u>Smerte:</u> samme som over. <u>Funksjon:</u> samme sm over. <u>Inflammasjon:</u>	10

13/4	BMI: 39,1 ± 1,5 totalt Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2 Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1 Inflammasjon: TNF-α: 5,5 ± 1,5 TNF-R2: 2384,2 ± 247,5	Smerte (VAS): 1,4 ± 0,2 Funksjon: HAQ-D1: 0,6 ± 0,1 Inflammasjon: TNF-α: 5,5 ± 1,5 TNF-R2: 2384,2 ± 247,5	2 uker wash out. Bytte av intervensjon/placebo, så 12 nye uker.	<u>Funksjon:</u> VAS-helse. HAQ-DI Inflammasjon: Tnfa <u>Målingstidspunkt:</u> 12 uker, 14 uker 26 uker.	TNF-α: jordbær: 2,8. Washout 4,5. Kontroll: 5,2. P = 0,02. TNF-R2: Jordbær: 1685. Washout: 1994. Kontroll: 3047. P = 0,01.	
Du, 2019 N= 63 K/M = 47/16 74,6/25,4 % Alder totalt gj: 56,5	N: 33 Kvinner/menn: 24/9 Alder: 57,7 BMI: 32,1 Smerte (VAS): ca 180 mm Funksjon: Womac total: ca 820 DIPDA(dysfunksjon): ca 550 Stivhet: ca 95 mm Inflammasjon: TNF-a: 2,2 pg/ml IL-1b: ca 0,68 pg/ml IL-6: ca 1,48 pg/ml IL-10: ca 4,5 pg/ml IL-13: 1,80 pg/ml Fig:7 MMP-3 MMP-13:	N: 30 Kvinner/menn: 23/7 Alder: 55,3 BMI: 30,2 Smerte (VAS): Ca 170 mm. Funksjon: WOMAC: ca 760 DIPDA: ca 505 Stivhet: ca 80 mm Inflammasjon: TNF-a: 2 pg/ml IL-1b: 0,67 pg/ml IL-6: ca 1,30 pg/ml IL-10: ca 3,8 pg/ml IL-13: 2,55 pg/ml	<u>Parallell:</u> 4 mnd med frysetørket blåbærpulver.	<u>Smerte:</u> WOMAC-pain. ICOAP: --- <u>Funksjon:</u> WOMAC + GaitRite setup. HAQ-D1: --- <u>Inflammasjon:</u> IL-1, IL-6, TNF-a, IL-10, IL-13, MMP-3, MMP-13, and MCP-1. <u>Målingstidspunkt:</u> 2 mnd og 4 mnd.	<u>Smerte:</u> Blåbærgruppe signifikant redusert smerte midt og slutt. Men dette skjedd også i placebogruppene. <u>Funksjon:</u> WOMAC: Sig bedring av total WOMAC. (ingen forandring i placebogruppen). Signifikant mindre ADL vanskeligheter på smerte, stivhet og funksjon i blåbærgruppen. MEN ingen forskjell mellom blåbær og placebo gruppe i smerte, stivhet og ADL. <u>Inflammasjon:</u> Ingen markører viser signifikant bedre effekt. Men en trend på bedring av: MMP-3 og MMP-13 i blåbærgruppen.	7
Henrotin 2022 N= 208 K/M = 124/74 59,6/40,4 % Alder totalt : 54,32	N: 69 200 mg (ITT 66) Oppgitt i gj: K/M: 38/28 Alder gj: 55,71 totalt BMI: 26,70 Smerte(VAS): 40,95 WOMAC total: 25,84 WOMAC pain: 5,14 WOMAC stiffness: 2,77 WOMAC function: 16,89 N: 69 400 mg (ITT 64)	N: 70 (ITT 68) Oppgitt i gj: K/M: 43/25 Alder gj: 52,93 BMI: 27,49 Smerte(VAS): 40 mm Funksjon: WOMAC total: 24,43 WOMAC pain: 4,66 WOMAC stiffness: 2,71 WOMAC function: 16,09	<u>Parallell:</u> 12 uker med kapsler av placebo, 200 mg eller 400 mg av bringebærblad ekstrakt.	<u>Smerte:</u> WOMAC-pain: VAS: ICOAP: ---- <u>Funksjon:</u> 20 m gangtest: SF-36 livskvalitets spørreskjema: IPAQ spørreskjema: SPPB (shot fysikal performance battery): HAQ-D1: ---- <u>Inflammasjon:</u> - --	WOMAC pain baseline: 4.89 (0.21)) sig nedgang i alle gruppene (p < 0.0001). Ingen forskjell mellom gruppene. VAS: RIE 200 mg and 400 mg etter 12 uker: -8.51 (1.92) mm and -10.93 (1.95) reduksjon Sammenlignet med baseline. Placebo: a -3.84 (1.89) mm reduksjon. 400 mg, Sig mot placebo: (-7.09 (2.71); 95% CI, -13.11 to -1.07; p = 0,017) VAS 12 uker: of 200 mg = 0,30 or 400 mg = 0,45, the effect size Subgruppeanalyse: BMI ≥ 25, VAS pain Reduksjon: 200 og 400 mg	10

	<p>Oppgitt i gj: K/M: 43/21 Alder gj: 55,69 BMI: 26,88 totalt Smerte (VAS): 40,75 mm WOMAC total: 24,80 WOMAC pain:4,87 WOMAC stiffness: 2,78 WOMAC function: 16,16</p>			<p>Måletidspunkt: 6 og 12 uker.</p>	<p>-11.25 (2.14) mm and -13.36 (2.26) mm (placebo = -0.37 (2,16) mm). Sig forskjellig mot placebo i begge grupper (200 mg - 10.88 (3.04); 95% CI, -17.64 to -4.12 p = 0.0008 and 400 mg - 12.99 (3.13); 95% CI, -19.95 to -6.04 p < 0,0001) Ingen sig eff av RIE i normal BMI gruppe.</p> <p>Womac total, stivhet og funksjon: ble bedre i alle grupper, større trenf i RIE gruppene, men nådde ikke sig forskjell. I normal BMI: større nedgang i WOMAC smerte, funksjon og total ble observer i RIE 200 mg etter 6 uker WOMAC global pain: p = 0.007742; WOMAC physical function: p = 0.0027; WOMAC global: p = 0.0026).</p> <p>RIE ingen eff på: IPAQ, SF-36, walking distance in treadmill test, SPPB, and evaluation of associated treatments needed to manage OA) except for the IPAQ score at 400 mg in the normal BMI group at 12 weeks (p = 0.017).</p>
--	--	--	--	--	--

Tabell X: Visualisering av hvordan søkeprosessen ble strukturert for å finne søkeord.

Søkeord	Bær	Kneartrose
Mesh (PubMed/Medline)	"fruit"[MeSH Terms]	"osteoarthritis, knee"[MeSH Terms]
Subject headings EMBASE	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinium Fruit (exp. Alle bær +++) 	Knee osteoarthritis (+ se synonymer)
fritekst	<ul style="list-style-type: none"> "fruit"[All Fields] OR "berries"[All Fields] OR "berry"[All Fields]) blueberr* OR cranberr* OR Lingonberr* OR Huckleberr* OR Bilberr* OR Whortleberr* OR Vaccinium OR strawberr* OR raspberr* OR blackberr* OR Rubus OR cloudberr* OR mulberr* OR aronia OR red currant or black currant OR gooseberr* OR Ribes OR 	<ul style="list-style-type: none"> "Knee"[Title/Abstract] OR "Knees"[Title/Abstract] OR "osteoarthr*"[Title/Abstract]) Knee Osteoarthritides OR Knee Osteoarthritis OR Osteoarthritis of Knee OR Osteoarthritis of the Knee femorotibial arthrosis OR Gonarthrosis OR knee arthrosis OR knee joint arthrosis OR knee joint osteoarthritis OR knee osteo-arthritis OR knee osteo-arthrosis OR knee osteoarthrosis