

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



REVISIÓN

Recomendaciones dietéticas en la artritis reumatoide

María Rosa Alhambra-Expósito^{a,*}, María Elena Arjonilla-Sampedro^b, María José Molina-Puerta^a,
Carmen Tenorio-Jiménez^b, Gregorio Manzano-García^a, Paloma Moreno-Moreno^a,
Pedro Benito-López^a

^a Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

^b Hospital universitario Morales Meseguer. Murcia, España.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mralhambra@hotmail.com (M. R. Alhambra-Expósito)

Recibido el 7 de diciembre de 2012; aceptado el 18 de junio de 2013.

➤ Recomendaciones dietéticas en la artritis reumatoide

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica, con gran impacto en la vida social, emocional y física de los pacientes. Desde hace décadas, se han utilizado distintas dietas para tratar de mejorar los síntomas de las personas que la padecen. En este artículo se revisan los posibles beneficios de la terapia dietética en la artritis reumatoide. Los objetivos nutricionales en esta patología son frenar la pérdida de masa ósea, favorecer la recuperación de fracturas óseas y mejorar los trastornos inflamatorios asociadas al hueso y a las articulaciones. En general, se recomiendan dietas bajas en grasas saturadas, ricas en grasas polinsaturadas: omega 3 y omega 6, en hidratos de carbono complejos y fibra.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide;
dietoterapia;
dieta;
terapia nutricional;
nutrición.

› Dietetic recommendations in rheumatoid arthritis

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis;
diet therapy;
diet;
nutrition therapy;
nutrition.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that has a significant effect on patients' physical, emotional, and social functioning. For decades, patients have used different diets to try to improve the symptoms of RA. The possible benefits of dietary therapy for rheumatoid arthritis are reviewed in this article. Nutritional objectives for RA, are to halt the loss of bone mass, promote healing of bone fractures and improving bone-associated inflammatory disorders and joints. In general, diets low in saturated fat, rich in polyunsaturated fats: omega 3 and omega 6, rich in complex carbohydrates and fiber are recommended.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica, cuya prevalencia varía poco entre países y afecta del 0,3 al 1,2% de la población general¹, con mayor prevalencia en mujeres (ratio mujer:hombre de 2:1). En España, se estima que la prevalencia podría oscilar entre el 0,3 y el 1,6%¹. Por una parte, dicha enfermedad tiene un gran impacto en la vida social, emocional y física de los pacientes, afectando considerablemente a su percepción del dolor, fatiga y calidad de vida. Distintos estudios ponen de manifiesto que un ambiente optimista y de apoyo familiar es determinante en el estado de ánimo de los pacientes con AR y establecen una posible relación entre la depresión y los problemas en el ámbito social de esta población. Las intervenciones dirigidas a mejorar el apoyo social y a evitar la importancia de la apariencia física, son claves en la mejora de la depresión en este grupo de pacientes².

En este sentido, la evaluación precoz de dicho impacto mediante cuestionarios puede resultar en un aumento de la calidad de vida de los pacientes³. Por otra parte, el impacto económico directo (costes derivados del tratamiento de la enfermedad) e indirecto (costes derivados, por ejemplo, en la pérdida de productividad) de la artritis reumatoide sobre el sistema sanitario y sobre la sociedad, es considerablemente alto⁴. Los costes directos atribuidos a la artritis reumatoide se han estimado en 14 billones de euros al año en Europa, además del gasto por pérdida de productividad que contribuye a incrementar significativamente los costes sociales. Por ello, las estrategias encaminadas a la prevención

de la enfermedad, así como a la mejora del cuadro clínico y de la calidad de vida de los pacientes, sin gasto médico adicional, como por ejemplo la dietoterapia, deberían considerarse como una prioridad.

Desde la década de 1920, se han utilizado distintas dietas para tratar de mejorar los síntomas de la artritis reumatoide. Los objetivos primordiales en la patología articular son: frenar la pérdida de masa ósea, favorecer la recuperación de fracturas óseas⁵ y mejorar los trastornos inflamatorios asociadas al hueso y a las articulaciones. En este sentido, la alimentación, el estilo de vida y el estado nutricional, son los factores modificables más importantes en el crecimiento y el mantenimiento de la masa ósea. Aproximadamente el 80-90% del contenido del hueso se compone de calcio y fósforo, aunque también las proteínas, magnesio, zinc, flúor, hierro y vitaminas C, A, D y K son necesarios. Factores como el consumo de cafeína o de alcohol, el consumo excesivo de sodio o de proteínas, así como el sedentarismo, pueden tener un impacto negativo sobre la salud ósea.

Los posibles beneficios adicionales de la terapia dietética descritos en la literatura científica, destacan la disminución de la sintomatología asociada a la enfermedad con la modificación de la flora intestinal, la reducción de la permeabilidad de las mucosas intestinales a las bacterias y otros antígenos, y la eliminación de los posibles alimentos dañinos⁶. La flora intestinal de los pacientes con AR tienen una alta frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado. Los cambios en la flora fecal causada por una dieta vegetariana o vegana en algunos pacientes con AR se asocia con una mejoría en las medidas de actividad de la enfermedad. Además, se ha descrito un aumento de la

permeabilidad intestinal, como resultado de la inflamación del intestino que existe en hasta el 67% de los pacientes con AR⁷, posiblemente agravada por el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y con los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad, lo que puede permitir el paso de bacterias lumbales y polipéptidos. Estos pueden ser absorbidos en cantidades suficientes para producir respuestas inmunológicas que conducen a la expresión manifiesta de AR. Los alimentos con muchas especias, granos de cereal, lectinas (legumbres / cereales) café fuerte o té y el alcohol puede aumentar la permeabilidad intestinal. Evitar estos elementos puede reducir la permeabilidad gastrointestinal, lo que reduce los síntomas de la enfermedad⁷. Por último, las lectinas, que se encuentran en las legumbres y los cereales, pueden actuar como inmunógenos, alérgenos e irritantes intestinales, y puede interactuar directamente con las bacterias del tracto digestivo⁸.

Pese a que es importante evitar el sobrepeso, ya que sobrecarga las articulaciones de sostén (rodilla, tobillos y caderas) y puede agravar la patología articular⁹, en la artritis reumatoide concretamente, el proceso inflamatorio implica un aumento de las necesidades proteico-calóricas del paciente¹⁰. Entre los pacientes con artritis reumatoide se detectan, con frecuencia, situaciones de malnutrición y bajo peso¹¹ que comprometen su salud, siendo recomendables dietas con adecuado aporte de energía y elevada densidad en nutrientes. En estos pacientes destaca la disminución en la cantidad de masa magra corporal por la respuesta sistémica derivada de la inflamación, debido al aumento en gasto energético y al incremento en el catabolismo de proteínas estructurales por efecto de citocinas inflamatorias como lo son interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral; con la consecuente depleción de músculo, tejido visceral e inmune. Todo ello se engloba bajo el término de caquexia reumatoide, la cual se traduce en disminución en la fuerza muscular, disminución a la tolerancia al ejercicio y detrimento de la funcionalidad¹².

El objetivo de la presente revisión de la literatura científica es establecer el estado del conocimiento sobre la prevención de la artritis reumatoide, así como los posibles beneficios de la terapia dietética en pacientes que padecen dicha enfermedad. Para realizar dicha revisión, se han explotado las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed y National Guidelines Clearinghouse, en busca de estudios epidemiológicos (para la prevención), ensayos clínicos (placebo-controlados o no), meta-análisis y guías de práctica clínica (para el tratamiento). Durante la búsqueda no existió limitación por fechas, y se aceptaron únicamente estudios escritos en español e inglés.

ESTILO DE VIDA, MASA CORPORAL Y DIETA PARA LA PREVENCIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Calcio y vitamina D

Algunos estudios han puesto de manifiesto que la suplementación de calcio no disminuye la incidencia de artritis reumatoide en mujeres postmenopáusicas, incluso que los niveles altos de vitamina D pueden aumentar la incidencia de esta enfermedad¹³. Este hecho no está claro, pues otros estudios asocian un mayor consumo de vitamina D con menor riesgo de AR en las mujeres postmenopáusicas¹⁴. Se necesitan más estudios para explorar a fondo los beneficios y los posibles efectos adversos de la suplementación con calcio o vitamina D en la artritis reumatoide.

Suplementación con vitamina E y otros antioxidantes

Los suplementos de vitamina E pueden reducir el riesgo de desarrollar AR por sus efectos antioxidantes. Aunque hay estudios observacionales que han investigado esta cuestión, hay pocos datos de ensayos clínicos aleatorios disponibles. La suplementación con 600 UI de vitamina E cada dos días no se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar AR entre las mujeres¹⁵.

Otros estudios prospectivos sugieren que los antioxidantes de la dieta pueden tener un efecto protector de AR¹⁶. La ingesta de micronutrientes antioxidantes, particularmente ciertos beta-criptoxantina y suplementos de cinc y, posiblemente, las dietas ricas en frutas y verduras crucíferas, pueden tener un efecto protector contra el desarrollo de la artritis reumatoide¹⁷.

Niveles bajos de selenio, pueden ser un factor de riesgo para desarrollar AR en pacientes con factor reumatoide negativo; y niveles bajos de alfa-tocoferol pueden ser un factor de riesgo para AR independientemente de la presencia o no de factor reumatoide¹⁸.

Lactancia materna

La lactancia materna de larga duración (más de 12 meses) está inversamente relacionada con el desarrollo de la AR. Este efecto parece ser dosis-dependiente, con una tendencia significativa hacia un menor riesgo con una mayor duración de la lactancia materna. Los ciclos menstruales irregulares y una menarquia temprana parecen aumentar el riesgo de AR. Sin embargo, otros factores hormonales reproductivos no se asociaron con riesgo AR^{19,20}. Ni la paridad ni el uso de anticonceptivos orales ha mostrado tener ningún efecto significativo en el riesgo de AR²⁰.

Hábito tabáquico, sobrepeso y obesidad

Los factores del estilo de vida influyen en el desarrollo de la AR. En distintos estudios se pone de manifiesto que el tabaquismo y el sobrepeso aumenta el riesgo de desarrollo de AR, en pacientes con factor reumatoide positivo²¹. Fumar contribuye hasta un 25% de la carga poblacional de la AR. Después de dejar de fumar, hasta 20 años son necesarios para volver a riesgos de referencia. Existe también una asociación inversa con la ingesta de alcohol (especialmente en los fumadores) y con la clase social y nivel de educación (especialmente en pacientes con factor reumatoide positivo) y un mayor riesgo de obesidad (pacientes con factor reumatoide negativo)¹⁶.

Consumo de café

El consumo de café puede ser un factor de riesgo para la AR, posiblemente a través de mecanismos que contribuyen a la producción de factor reumatoide. Sin embargo, esta hipótesis aún no se ha probado en ensayos clínicos²². En algunos estudios prospectivos, han encontrado poca asociación entre el consumo de café, café descafeinado, o el té y el riesgo de padecer AR, fundamentalmente en mujeres²³.

Prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes afectados de artritis reumatoide

En pacientes con AR se debe de prestar gran atención al riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que es responsable del exceso de morbilidad y mortalidad. Hay que reconocer que la AR puede ser un factor independiente de riesgo cardiovascular, ya que la inflamación persistente es un factor de riesgo adicional. Como en todos los pacientes con exceso de riesgo, el riesgo cardiovascular debe ser evaluado, y los factores de riesgo modificables deben corregirse.

En cuanto a los fármacos que se usan como tratamiento de la AR, en aquellos pacientes que requieren terapia con glucocorticoides, debe usarse la menor dosis efectiva posible, por la necesidad de reducir al mínimo el riesgo cardiovascular. El metotrexato puede reducir la mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Los antagonistas de TNFalfa están contraindicados en pacientes con AR e insuficiencia cardíaca grave, aunque no parecen empeorar la insuficiencia cardíaca moderada y pueden proteger contra la mortalidad cardiovascular. En los pacientes con AR, el tratamiento con estatinas debe considerarse sólo cuando los niveles de colesterol son elevados a pesar del tratamiento dietético adecuado²⁴.

RECOMENDACIONES PARA LA MEJORA DE LA SALUD ÓSEA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Por un lado, una adecuada ingesta de calcio contribuye a la formación de una masa ósea óptima en el adulto, para evitar en cierta medida la osteoporosis y reducir el riesgo de fracturas. Junto a un alto aporte de calcio, son necesarias la realización de ejercicio físico aeróbico, así como evitar factores de riesgo como el consumo de alcohol (>30 g/día), el hábito tabáquico²⁵, y el consumo excesivo de sodio.

Por otro lado, los niveles de vitamina D dependen de su síntesis cutánea y, en menor medida, de la ingesta. Para tener un buen estado de vitamina D, se recomienda la exposición solar de cara, escote y antebrazos durante diez o quince minutos al día.

La suplementación con calcio es efectiva en aquellos individuos con ingesta baja de calcio y en la población mayor de 50 años de edad, al verse aumentados sus requerimientos debido a la reducción de la absorción intestinal que se produce con la edad, como consecuencia de una producción limitada (hasta el 50%) de calcitriol.

En el estudio de Carrasco *et al.*, los pacientes fueron aleatorizados para recibir suplementación oral diaria de 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D o placebo y 400 UI de vitamina D durante 24 meses. El efecto de los suplementos de calcio sobre la fisiología ósea se determinó periódicamente mediante el uso de marcadores de recambio óseo. Concluyeron que los niveles de los marcadores de recambio óseo se redujeron significativamente en los niños con AR juvenil que recibían suplementos de calcio. Sus hallazgos sugieren que la suplementación con calcio, en pacientes con una dieta rica en calcio, produce un aumento de la pérdida de calcio en orina²⁶. En otro estudio se pone de manifiesto que la suplementación con 2.000 UI de vitamina D3 diarias, aumenta la concentración sérica de 25 (OH) D y los niveles de calcio, pero no mejoran la masa ósea. Resultados similares se obtuvieron con la suplementación de 1.000 mg de calcio al día²⁷.

Así, parece ser que los suplementos de Ca y vitamina D (1.000 mg/400 U) o una intervención conductual para aumentar la ingesta de calcio en adolescentes con artritis reumatoide juvenil, dan lugar a un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea en comparación con placebo^{28,29}.

Asimismo, la ingesta excesiva de fibra podría disminuir la absorción intestinal de calcio, pudiendo relacionarse con la presencia de ácido fítico en el salvado y cubierta de legumbres y cereales. El ácido oxálico presente en las verduras y

hortalizas de la familia de las crucíferas (espinacas, coles, alcachofas, etc.) podría interferir en la absorción del calcio. Por lo que no deben coincidir las tomas de alimentos ricos en calcio con aquellos ricos en fitatos u oxalatos. El consumo elevado de sodio, alcohol y cafeína, podría dar lugar a un aumento de excreción urinaria de calcio que podría contribuir a acelerar la pérdida de masa ósea.

Finalmente, debe asegurarse un correcto estado de vitamina A (necesaria para el crecimiento y desarrollo del esqueleto mediante su efecto sobre la síntesis de proteínas y la diferenciación celular ósea), vitamina K, (relacionada con la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas), vitamina C (su déficit puede provocar un déficit en la producción de colágeno y matriz ósea, y especialmente en fumadores, el aporte de vitamina C puede disminuir el número de fracturas³⁰), y el flúor (relacionado con la actividad de los osteoblastos y la masa ósea). Para ninguno de dichos nutrientes se han hallado estudios científicos que indiquen o recomienden su suplementación.

NUTRIENTES Y ALIMENTOS PARA LA MEJORA DE LA SINTOMATOLOGÍA DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

Suplementos de vitamina D

En el meta-análisis de la Cochrane, a pesar de que los cuatro estudios incluidos fueron heterogéneos con respecto a la calidad del estudio, sólo un estudio informó un efecto beneficioso, los otros no encontraron beneficios de la suplementación con vitamina D sobre el placebo en el tratamiento del dolor crónico; por lo que la base para el uso de la vitamina D para el dolor crónico en adultos es baja en la actualidad. Esto se debe a la baja calidad e insuficiencia de ensayos controlados aleatorios en esta área de investigación^{31,32}.

Suplementación con vitaminas del grupo B

Es frecuente la detección de niveles disminuidos de piridoxal, cianocobalamina y folatos en pacientes con AR, debido a un metabolismo anormal de la homocisteína. Es aconsejable consumir alimentos ricos en estas vitaminas: vísceras, cereales, legumbres, verduras.

Además, los pacientes en tratamiento con metrotexate, deben tomar suplementos de ácido fólico y/o ácido folínico, pues han demostrado reducir la toxicidad de este fármaco. El efecto de la suplementación con ácido fólico tiene un efecto beneficioso sobre la homocisteína y puede evitar la formación del metabolito 7-hidroxi-MTX³³.

En cuanto a la suplementación con vitaminas del grupo B, no está claro si una dosis de 100 mg/día de vitamina B6 puede suprimir citoquinas pro-inflamatorias, como la IL-6 o el TNF-alfa en pacientes con AR³⁴. Aunque sí, los niveles bajos de vitamina B6 observados en la AR pueden ser corregidos con la suplementación de 50 mg de piridoxina durante 30 días, los datos de algunos estudios sugieren que los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayores requerimientos de vitamina B6 que los de una población normal sana³⁵.

Antioxidantes

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la artritis inflamatoria han sido metodológicamente débiles y han producido resultados contradictorios. Actualmente, no hay pruebas convincentes de que el selenio, vitamina A, vitamina C, o el producto de combinación ACE selenio es eficaz en el tratamiento de cualquier tipo de artritis³⁶.

De hecho en el artículo de Bae SI, la suplementación de antioxidantes 900 mg/día durante 4 semanas no cambió los biomarcadores de inflamación y gravedad de la enfermedad de los pacientes con AR, en comparación con los tratamientos médicos convencionales³⁷.

Ácidos grasos omega-3

En la artritis reumatoide, el contenido de ácidos grasos poliinsaturados de la dieta podría tener un efecto favorable sobre el proceso inflamatorio. La suplementación con aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, reduce la rigidez articular a corto plazo y disminuye el número de articulaciones doloridas e inflamadas en suplementaciones a largo plazo.

Los resultados del meta-análisis de la Cochrane sugieren que los omega-3 PUFAs son un tratamiento atractivo complementario para el dolor en las articulaciones asociados con la AR³⁸. De hecho, en el meta-análisis de Fortin *et al.* demostró que la suplementación de la dieta con aceite de pescado durante 3 meses redujo significativamente el recuento de articulaciones dolorosas y la rigidez matinal en comparación con los aceites heterogéneos control de la dieta³⁹.

Además, la suplementación con ácidos grasos omega-3 explica la reducción del riesgo cardiovascular, por sus efectos sobre la presión arterial, la dislipemia, la trombosis y la inflamación. Aunque se carece de estudios específicos en pacientes con AR, un doble efecto beneficioso de la suplementación con ácidos grasos omega 3 parece probable⁴⁰.

Dieta vegetariana y dieta mediterránea

En el meta-análisis de la Cochrane, los efectos de la manipulación dietética, incluyendo dietas vegetarianas, mediterráneas, elemental y la eliminación de alimentación, en la artritis reumatoide son todavía inciertas debido a que se incluyeron estudios pequeños y ensayos individuales con moderado a alto riesgo de sesgo⁴¹. La dieta sin gluten vegana en la AR induce cambios que son potencialmente atero-protectores y anti-inflamatorios, incluyendo la disminución de los niveles de LDL y oxLDL y los niveles de IgA⁴².

Probióticos

La suplementación de la dieta con *Bacillus coagulans* GBI-30 en pacientes con AR, parece mejorar la evaluación subjetiva del dolor, la evaluación global del paciente, reduce la PCR, y mejora la capacidad de caminar y participar en las actividades diarias. No se han descrito efectos adversos relacionados con el tratamiento, por lo que el tratamiento adyuvante con el probiótico *Bacillus coagulans* GBI-30, parece ser seguro y eficaz en pacientes que sufren de AR⁴⁴. Aunque los probióticos no mejoran clínicamente la AR, medida por el ACR20, parece que pueden obtener una mejoría funcional⁴⁵.

CONCLUSIONES

En pacientes con AR, el propio proceso inflamatorio incrementa las necesidades de proteínas, por lo que se recomiendan dietas ligeramente hiperproteicas, con adecuado aporte de energía y elevada densidad de nutrientes, sobre todo durante la exacerbación de la enfermedad. Los suplementos de vitamina E y de otros micronutrientes antioxidantes, particularmente ciertos beta-criptoxantina y suplementos de cinc pueden tener un efecto protector contra el desarrollo de la artritis reumatoide⁴⁷. Debe asegurarse un correcto estado de vitamina A, K, C y flúor. En aquellos pacientes en tratamiento con metrotexate, la suplementación con ácido fólico está indicada.

Para asegurar una masa ósea óptima en el adulto, es necesario una adecuada ingesta de calcio, la realización de ejercicio físico aeróbico, así como evitar factores de riesgo como el consumo de alcohol (>30 g/día), el hábito tabáquico²⁵ y el consumo excesivo de sodio. No se recomiendan suplementos de calcio, salvo en aquellos individuos con ingesta baja de calcio y en la población mayor de 50 años. Tampoco son necesarios suplementos de vitamina D.

La suplementación con ácidos grasos omega-3 reduce el riesgo cardiovascular, por sus efectos sobre la presión arterial, la dislipemia, la trombosis y la inflamación. Además, disminuyen la inflamación articular en la AR.

En conclusión, una dieta equilibrada, rica en frutas, vegetales, con proteínas de alto valor biológico, con consumo moderado de cierto tipo de grasas (aceite de oliva y ácidos grasos omega 3) y con control del peso, podría ser beneficiosa en la evolución de las enfermedades reumáticas. Más estudios son necesarios para aclarar la efectividad de otras intervenciones nutricionales en dichos procesos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona, L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002; 29:86-90.
2. McBain H, Shipley M, Newman S; members of the Appearance Research Collaboration (ARC). The Impact of Appearance Concerns on Depression and Anxiety in Rheumatoid Arthritis. *Musculoskelet. Care* 11 (2013) 19-30.
3. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov; 63 Suppl 11: S4-13.
4. Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, Bellelli S, Cortesi PA, Turchetti G. Systematic literature review on economic implications and pharmaco-economic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (Suppl. 73): S72-S84.
5. Li S, Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 Feb; 37(1): 119-33.
6. Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc*. 2010 May; 110(5): 727-35.
7. Cordain L, Toohy L, Smith MJ & Hickey MS. Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *The British Journal of Nutrition* 2000; 83: 207-217.
8. M. Rayman. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 22 (3) (2008), pp. 535-561.
9. Theodora PM, Vliet Vlieland and Cornelia H. Van den Ende. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011; 23:259-264.
10. Morley J, Thomas D, Wilson M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-43.
11. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2005 Jun; 24(3): 442-54.
12. Puente L, Hurtado G, Abud C, Bravo A. Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide. *Nutr. Hosp*. 2009; 24(2): 233-238.
13. Racovan M, Walitt B, Collins CE, Pettinger M, Parks CG,

- Shikany JM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Moreland L, Wright N, Jackson R, Howard BV. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol Int.* 2012 Dec; 32(12): 3823-30.
14. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan; 50(1): 72-7.
15. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15; 59(11): 1589-95.
16. Lahiri M, Morgan C, Symmons DP, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar; 51(3): 499-512.
17. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 15; 157(4): 345-54.
18. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000 Jul; 11(4): 402-5.
19. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr; 68(4): 526-30.
20. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis. Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov; 50(11): 3458-67.
21. De Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, Tak PP. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov 17. [Epub ahead of print].
22. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Aug; 59(8): 631-5.
23. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov; 48(11): 3055-60.
24. Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loët X, Mariette X, Puéchal X, Schaefferbeke T, Sibilia J, Tebib J, Wendling D, Dougados M. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006 Jul; 73(4): 379-87.
25. Bronner F, Eastell R, Lambert H. Strategies for skeletal health in the elderly. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(2): 173-80.
26. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, Henderson CJ, Huang B, Kramer S, Ranz J, Heubi J, Glass D. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec; 58(12): 3932-40.
27. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10): 3255-63.
28. Lovell DJ, Glass D, Ranz J, Kramer S, Huang B, Sierra RI, Henderson CJ, Passo M, Graham B, Bowyer S, Higgins G, Rennebohm R, Schikler KN, Giannini E. A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul; 54(7): 2235-42.
29. Stark LJ, Davis AM, Janicke DM, Mackner LM, Hommel KA, Bean JA, Lovell D, Heubi JE, Kalkwarf HJ. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 2006 Apr; 148(4): 501-7.
30. Simon JA, Hudes ES. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults. *American Journal Epidemiology* 2001; 154: 427-433.
31. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20; (1): CD007771.
32. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011 Oct; 14(4): 332-9.
33. Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct; 28(5 Suppl 61): S102-9.
34. Huang SC, Wei JC, Wu DJ, Huang YC. Vitamin B(6) supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Sep; 64(9): 1007-13.
35. Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallal G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(6): R1404-11.
36. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug; 46(8): 1223-33.
37. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr.* 2009 Feb; 28(1): 56-62.
38. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007 May; 129(1-2): 210-23.
39. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, Wright EA, Beckett LA, Chalmers TC, Sperling RI. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1995 Nov; 48(11): 1379-90.
40. Rontoyanni VG, Sfrikakis PP, Kitas GD, Protogerou AD. Marine n-3 fatty acids for cardiovascular risk reduction and disease control in rheumatoid arthritis: "kill two birds with one stone". *Curr Pharm Des.* 2012; 18(11): 1531-42.
41. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD006400.
42. Elkan AC, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegård J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2): R34.
43. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010 Jan 12; 10: 1.
44. Pineda Mde L, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit.* 2011 Jun; 17(6): CR347-54.
45. Wardhana, Eko E. Surachmanto, E.A. Datau. The Role of Omega-3 Fatty Acids Contained in Olive Oil on Chronic Inflammation. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2011 May; 43(2): 138-143.