



Special Article

อาหารและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Food and Rheumatoid Arthritis)

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

แผนกโรคมาตีก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรัง ซึ่งสันนิษฐานว่ามีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ท่ามกลางปัจจัยแวดล้อมมากมาย การสูบบุหรี่และโรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) เป็นปัจจัยที่ได้รับการศึกษาแล้วว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรค สำหรับอาหารก็เป็นอีกปัจจัยแวดล้อมที่มีบทบาทสำคัญ ซึ่งนอกจากจะมีการศึกษาว่าอาหารอาจเป็นทั้งสาเหตุของโรคและอาจช่วยป้องกันการเกิดโรค อาหารยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้ จึงทำให้มีการศึกษาถึงชนิดและรูปแบบของอาหารที่อาจจะช่วยลดหรือเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รวมถึงการนำอาหารบางชนิดหรือการปรับเปลี่ยนรูปแบบอาหารมาใช้ในการรักษาโรค

อาหารกับความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของอาหารกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมีจำนวนมาก การศึกษาในระยะแรกส่วนใหญ่เป็นการศึกษาชนิด case-control มีประชากรไม่มาก แต่ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาชนิด cohort ในกลุ่มประชากรที่ใหญ่มากขึ้น ทำให้การศึกษามีความน่าเชื่อถือ อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่อาศัยข้อมูลจากแบบสอบถามความถี่การบริโภคอาหาร (food frequency questionnaire) จึงอาจมีปัญหาเรื่องอคติที่เกิดจากการลืม

(recall bias) และความแม่นยำของแบบสอบถามที่ใช้ ในบทความนี้จะแบ่งการศึกษาออกเป็น 3 ประเภท คือ

1. การศึกษาเกี่ยวกับชนิดของอาหาร เช่น ปลา เนื้อสัตว์ ผลิตภัณฑ์นม ผัก ผลไม้ น้ำมันมะกอก เป็นต้น
2. การศึกษาเกี่ยวกับสารอาหาร เช่น กรดไขมัน โอเมกา-3 วิตามินดี ซีลีเนียม เป็นต้น
3. การศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบของอาหาร (dietary pattern) เช่น อาหารเมดิเตอร์เรเนียน อาหารมังสวิรัต

การศึกษาเกี่ยวกับชนิดของอาหาร

ปลา

การบริโภคปลาเป็นที่ยอมรับว่าสามารถป้องกันโรคเรื้อรังหลายโรค เช่น โรคมะเร็ง¹⁻³ โรคหัวใจและหลอดเลือด^{4,5} เป็นต้น การศึกษาโดยการสังเกต (observational study) ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคปลาและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทั้งหมด 7 ฉบับมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน⁶⁻¹² การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของผลการศึกษาทั้ง 7 ฉบับ พบว่า การรับประทานปลา 1 - 3 หน่วยบริโภค (serving size) หรือประมาณ 9 ออนซ์ต่อสัปดาห์ลดความเสี่ยงของโรคได้ร้อยละ 20-24 เมื่อเทียบกับการไม่รับประทานปลา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ ผลการศึกษาที่แตกต่างกันส่วนหนึ่งอาจเป็นจากปลาแต่ละชนิดมีปริมาณของกรดไขมันโอเมกา-3 ที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ปลาอาจมีสารปนเปื้อนเช่น polychlorinated

biphenyls และ methyl mercury เป็นต้น ซึ่งมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁴

เนื้อสัตว์

เนื้อสัตว์เป็นแหล่งอาหารที่สำคัญของโปรตีนและสารอาหารที่จำเป็นรวมทั้งเหล็ก สังกะสีและวิตามินบี 12 มีการศึกษาจำนวนมากพบว่าการบริโภคเนื้อแดงเพิ่มความเสียหายของโรคหัวใจและหลอดเลือด^{15,16} และมะเร็งลำไส้ใหญ่^{17,18} การศึกษาทางระบาดวิทยาได้แสดงให้เห็นว่าความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงขึ้นในประเทศที่มีการบริโภคเนื้อแดงมาก¹⁹ อย่างไรก็ตามการศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่กลับไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภคเนื้อกับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁸⁻¹⁰ มีเพียงการศึกษาในกลุ่มประชากรนอร์โพลด์พบว่ามีความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบ (inflammatory arthritis) เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าในผู้ที่บริโภคเนื้อแดงปริมาณมากกว่า 58 กรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคเนื้อแดงปริมาณน้อยกว่า 25.5 กรัมต่อวัน (OR 1.9, 95% CI 0.9 - 4.0) เช่นเดียวกับผู้ที่บริโภคเนื้อแดงและผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์อื่น ๆ ปริมาณมากกว่า 87.8 กรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคเนื้อในปริมาณน้อยกว่า 49 กรัมต่อวัน (OR 2.3, 95% CI 1.1 - 4.9)²⁰

ผลิตภัณฑ์นม

ผลิตภัณฑ์นมหมายถึงนมและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากนมรวมทั้งโยเกิร์ต ชีส และเนย ผลิตภัณฑ์นมมีแคลเซียม แมกนีเซียม วิตามินดี และโปรตีนเวย์ในปริมาณที่สูง ผลิตภัณฑ์จากนมบางชนิด เช่น เนยแข็ง ครีม และเนยยังมีปริมาณไขมันสูงที่อาจบดบังประโยชน์ของแคลเซียมจากนมหรือส่วนประกอบที่เป็นประโยชน์อื่นๆ

การศึกษาทางระบาดวิทยาถึงความสัมพันธ์ของการบริโภคผลิตภัณฑ์นมกับความเสียหายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน การศึกษาในประชากรเมืองวอชิงตันดีซี ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าในปี ค.ศ. 1996 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคผลิตภัณฑ์นมและความเสียหายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁸ แต่การศึกษาในประชากรรัฐไอโอวา กลับพบแนวโน้มของความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างการบริโภคผลิตภัณฑ์นม เช่น ไขมัน ไอศกรีมโยเกิร์ต ชีส ครีมชีส เป็นต้น และความเสียหายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RR 0.66, 95% CI 0.42 - 1.01)²¹ ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในกลุ่มประชากรนอร์โพลด์ พบว่ามีความเสียหายของโรคข้ออักเสบเพิ่มขึ้น

ประมาณ 2 เท่าในผู้ที่บริโภคผลิตภัณฑ์นมปริมาณมากกว่า 260 กรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคผลิตภัณฑ์นมน้อยกว่า 153 กรัมต่อวัน (OR 1.9, 95% CI 0.9 - 4.2)²⁰

ผักและผลไม้

ผักและผลไม้มีบทบาทสำคัญในอาหารเนื่องจากช่วยป้องกันโรคเรื้อรังหลายโรค เช่น โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด²²⁻²⁵ เป็นต้น ทั้งนี้โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังคล้ายกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์²⁶ การบริโภคผักและผลไม้ที่มีสารต้านอนุมูลอิสระจึงอาจจะช่วยป้องกันโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้

การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคผักและผลไม้กับความเสียหายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความขัดแย้งกัน การศึกษาในเมืองวอชิงตันดีซีและในประเทศเดนมาร์ก ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคผักและผลไม้และความเสียหายของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{8,10} แต่การศึกษาในประเทศกรีซพบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างการรับประทานผักสุก (cooked vegetable) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยผู้ที่รับประทานผักสุกมากกว่า 85 หน่วยบริโภคต่อเดือนมีความเสียหายของโรคน้อยกว่าผู้ที่รับประทานผักสุกน้อยกว่า 20 หน่วยบริโภคต่อเดือนประมาณร้อยละ 60 (OR 0.39, 95% CI 0.20 - 0.77) และไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ที่รับประทานผักดิบ⁷ การศึกษาในกลุ่มประชากรหญิงในไอโอวา (the Iowa Women's Health Study, IWHS) พบว่าผู้ที่รับประทานผักและผลไม้มีความเสียหายต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในบรรดาผลไม้ ส้มและ grapefruit มีความเสียหายต่ำที่สุด ในขณะที่ในบรรดาผัก ผักตระกูลกะหล่ำมีความเสียหายต่ำที่สุด²⁷ สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาในนอร์โพลด์แสดงให้เห็นว่าการบริโภคผักและผลไม้ไม่น้อยกว่า 167 กรัมต่อวัน มีความเสียหายของโรคข้ออักเสบเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคผักและผลไม้มากกว่า 275 กรัมต่อวัน (OR 1.9, 95% CI 1.0 - 4.0)²⁸

น้ำมันมะกอก

น้ำมันมะกอกเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของอาหารเมดิเตอร์เรเนียนและมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อสุขภาพมากมาย²⁹ ผลกระทบต่อสุขภาพของน้ำมันมะกอกเชื่อว่าเป็นเพราะน้ำมันมะกอกมีกรดโอเลอิกและสารต้าน

อนุโมลอิสระธรรมชาติในปริมาณที่สูง³⁰ กรดโอเลอิกเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว (monounsaturated fatty acid, MUFA) ที่จะถูกเปลี่ยนเป็น 8,9,11-Eicosatrienoic acid³¹ กรดโอเลอิกและ 8,9,11-Eicosatrienoic acid นี้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่มีกลไกคล้ายกับน้ำมันปลา⁷ โดยมีการวิจัยพบว่ากรดโอเลอิกมีประโยชน์ต่อโรคเมเร็งและโรคแพ้ภูมิคุ้มกันตัวเอง³²

ผลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาถึงความสัมพันธ์ของการบริโภคน้ำมันมะกอกกับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด การศึกษาชนิด case-control ในประเทศกรีซพบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างการบริโภคน้ำมันมะกอกและความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (OR 0.39, 95% CI 0.19 - 0.82)^{6,7} อย่างไรก็ตามการศึกษาชนิด cohort ในประเทศเดนมาร์กซึ่งศึกษาในประชากร 57,053 รายกลับไม่พบความสัมพันธ์นี้¹⁰

ธัญพืชไม่ขัดสี (whole grain) และพืชตระกูลถั่ว (legume)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจ เบาหวาน และ เมเร็ง พบว่าการบริโภค whole grain สามารถลดการอักเสบโดยการลด C-reactive protein (CRP) และ interleukin-6 (IL-6)³³ เช่นเดียวกับพืชตระกูลถั่วที่สามารถลดระดับของสารที่บ่งชี้การอักเสบทางชีวภาพ (inflammatory biomarkers) ได้เช่นกัน³⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาในปี ค.ศ. 1996 ไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภคธัญพืชเส้นใยสูงกับความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁸

กาแฟ

กาแฟเป็นเครื่องดื่มที่นิยมบริโภคกันทั่วโลก การศึกษาในประเทศฟินแลนด์³⁵ พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟมากกว่า 4 แก้วต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณ 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ดื่มกาแฟน้อยกว่า 4 แก้วต่อวัน (RR 2.20, 95% CI 1.13-4.27) เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศเดนมาร์กที่พบความเสี่ยงของโรคสูงขึ้นในผู้ที่ดื่มกาแฟ โดยเฉพาะประชากรที่มี anti-CCP เป็นบวกและมี shared epitope³⁶ อย่างไรก็ตามการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและนอร์เวย์กลับไม่พบความสัมพันธ์นี้^{20,37-39}

สำหรับกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีน การศึกษาในกลุ่ม

ประชากรหญิงผิวดำ Black Women's Health Study (BWHs) พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีนมากกว่า 1 แก้ว เพิ่มความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณ 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ดื่มกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีนน้อยกว่า 1 แก้วต่อวัน (OR 3.9, 95% CI 1.8 - 8.3)³⁷ เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มประชากร IWHs พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีนมากกว่า 4 แก้วต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณ 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีน (RR 2.44, 95% CI 1.52 - 3.89)³⁸

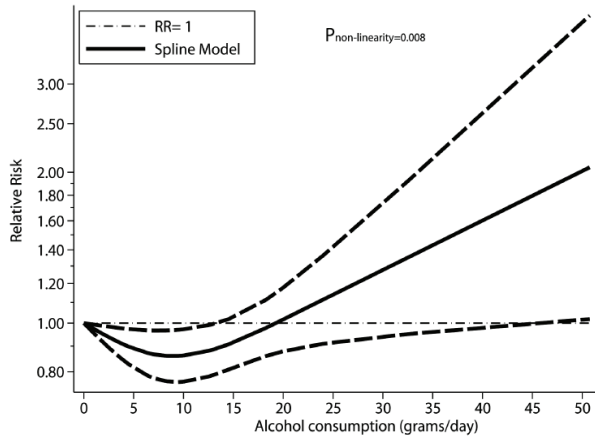
ชา

ชามีสารต้านอนุมูลอิสระและมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ⁴⁰ แต่ผลการศึกษาจากการสังเกตในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความขัดแย้งกัน โดยการศึกษาในไอโอวาพบความเสี่ยงของโรคลดลงในผู้ที่ดื่มชา³⁸ แต่การศึกษาผู้หญิงผิวดำกลับพบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่ดื่มชา³⁷ ในขณะที่การศึกษาอีก 2 ฉบับ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับการดื่มชา^{20,39}

แอลกอฮอล์

การศึกษาจำนวนหนึ่งพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณปานกลางในระยะยาวอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของภูมิคุ้มกันและสามารถลดการผลิตไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) ซึ่งมีส่วนสำคัญของกระบวนการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴¹⁻⁴³ แม้ว่าการศึกษาเชิงสังเกตทั้งชนิดไปข้างหน้าและย้อนกลับหลายฉบับพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้⁴⁴⁻⁴⁹ แต่การศึกษาอีกจำนวนหนึ่งกลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว^{20,27,35,36,50,51}

เมื่อไม่นานมานี้ มีการวิเคราะห์อภิมานการศึกษา 8 ฉบับ พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณน้อยถึงปานกลางสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ร้อยละ 14 (RR 0.86, 95% CI 0.78 - 0.94) โดยความสัมพันธ์ที่พบมีลักษณะไม่เป็นเส้นตรง (non-linear relationship) ความเสี่ยงของโรคต่ำที่สุดเมื่อดื่มแอลกอฮอล์ 9 กรัมต่อวัน (RR 0.86, 95% CI 0.76 - 0.97) ในขณะที่ความเสี่ยงของโรคสูงที่สุดเมื่อดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 30 กรัมต่อวัน (RR 1.28, 95% CI 0.94 - 1.73)⁵² (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของปริมาณแอลกอฮอล์กับความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

(ดัดแปลงจาก Jin Z, et al. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(11):1962-7.)

การศึกษาเกี่ยวกับสารอาหาร

กรดไขมันโอเมกา-3 (n-3 fatty acid)

กรดไขมันโอเมกา-3 เป็นกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่หลายตำแหน่ง (polyunsaturated fatty acids, PUFA) โดยมีตำแหน่งของพันธะคู่ที่ตำแหน่งคาร์บอนที่ 3 นับจากปลายสายด้านเมธิลคาร์บอน (terminal methyl carbon) กรดไขมันโอเมกา-3 ซึ่งได้แก่ eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) เป็นกรดไขมันที่พบมากในปลาและอาหารทะเล ปลาที่มีไขมันสูง (oily fish) จะมีกรดไขมันโอเมกา-3 สูงกว่าปลาที่มีไขมันต่ำ (lean fish) โดยปลาที่มีไขมันสูง เช่น ปลาแซลมอน ปลาแมคเคอเรล เป็นต้น จะมีกรดไขมันโอเมกา-3 ประมาณ 1.5-3 กรัมต่อหนึ่งหน่วยบริโภค ในขณะที่ปลาที่มีไขมันต่ำ เช่น ปลาคอด เป็นต้น จะมีกรดไขมันโอเมกา-3 เพียง 0.2-0.3 กรัมต่อหนึ่งหน่วยบริโภค กรดไขมันโอเมกา-3 ชนิด DHA จะถูกเปลี่ยนเป็น resolvins, protectins และ maresins โดยเอนไซม์ 12-lipoxygenase 15-lipoxygenase และ 5-lipoxygenase ส่วน EPA จะถูกเปลี่ยนเป็น resolvins โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และ 5-lipoxygenase ทั้งนี้มีการค้นพบว่า resolvins, protectins และ maresins เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง

กระบวนการอักเสบได้⁵³ (รูปที่ 2)

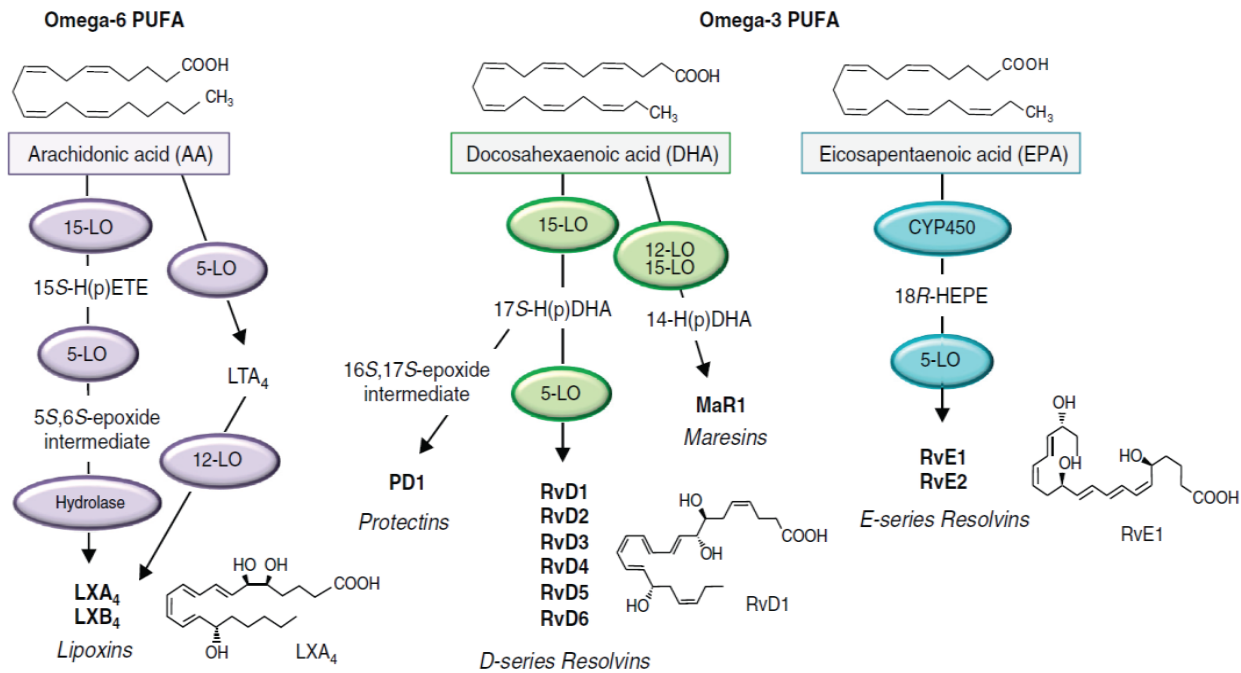
การศึกษาชนิด case-control ซึ่งศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการบริโภคกรดไขมันโอเมกา-3 กับการเกิดโรคในผู้หญิงตะวันตกพบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคกรดไขมันโอเมกา-3 และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีสารรูมาตอยด์ (rheumatoid factor)⁸ แต่ในการศึกษาชนิด cohort ในผู้ป่วย 57,053 ราย กลับไม่พบความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁰ ในขณะที่การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้ ในผู้ป่วย 32,232 ราย พบว่าการบริโภคกรดไขมันโอเมกา-3 ปริมาณมากกว่า 0.21 กรัมต่อวันลดความเสี่ยงในการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 35 (RR 0.65, 95% CI 0.48-0.90) และถ้าบริโภคมากกว่า 10 ปี ลดความเสี่ยงในการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 52 (RR 0.48, 95% CI 0.33-0.71)¹²

วิตามินดี

วิตามินดีนอกจากจะทำหน้าที่เป็นฮอร์โมนที่จะรักษาสมดุลของแคลเซียมแล้ว ยังมีคุณสมบัติที่สามารถควบคุมกระบวนการอักเสบได้ โดยคุณสมบัติที่สามารถควบคุมกระบวนการอักเสบนี้เชื่อว่าเป็นผลมาจากการเปลี่ยน 25(OH)D ไปเป็น 1,25(OH)2D โดยเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ที่ dendritic cell และ macrophage

การศึกษาย่างน้อย 8 ฉบับได้ศึกษาระดับของวิตามินดีกับความรุนแรงของโรค ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาชนิดตัดขวาง พบว่าระดับของ 25(OH)D มีความผกผันกับความรุนแรงของโรค การวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าผู้ที่บริโภควิตามินดีปริมาณมากมีความเสี่ยงในการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่าผู้ที่บริโภควิตามินดีปริมาณน้อย (RR 0.76, 95% CI 0.58-0.94)⁵⁴ อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาชนิดตัดขวางไม่สามารถสรุปได้ว่าการขาดวิตามินดีทำให้เกิดโรค ทำให้โรครุนแรงขึ้นหรือโรคที่รุนแรงอาจทำให้วิตามินดีต่ำ

มีการศึกษาชนิด cohort หลายการศึกษาที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการบริโภควิตามินดีกับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การศึกษาในประชากรไอโอวาเป็นการศึกษาแรกที่พบว่าการศึกษาชนิดตัดขวางมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบว่าผู้หญิงที่บริโภควิตามินดีมากกว่าหรือเท่ากับ 467.7 ยูนิต์ต่อวันมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่าผู้หญิงที่บริโภควิตามินดีน้อยกว่า 221.4 ยูนิต์ต่อวัน (RR



รูปที่ 2 กรดไขมันโอเมกา-3 ชนิด DHA จะถูกเปลี่ยนเป็น resolvins, protectins และ maresins โดยเอนไซม์ 12-lipoxygenase 15-lipoxygenase และ 5-lipoxygenase ส่วน EPA จะถูกเปลี่ยนเป็น resolvins โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และ 5-lipoxygenase

(ดัดแปลงจาก Norling LV, Perretti M. The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):476-81.)

0.67, 95% CI 0.44-1.00)²¹ อย่างไรก็ตามการศึกษาในกลุ่มประชากรอื่น ได้แก่ Danish Diet, Cancer and Health (DCH), Nurses' Health Study I (NHS), และ NHS II^{10,55,56} ไม่สามารถที่จะยืนยันการค้นพบเหล่านี้ นอกจากนี้การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการบริโภควิตามินดีกับความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบ (inflammatory arthritis) ในกลุ่มประชากรนอร์ฟอล์กก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸

การบริโภควิตามินดีเสริมแล้วเฝ้าระวังโรคในระยะยาวน่าจะเป็นการทดลองที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดวิธีหนึ่งในการทดสอบว่าวิตามินดีสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้หรือไม่ ในการศึกษา Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial ซึ่งทำการทดลองโดยการให้อาสาสมัครรับประทานแคลเซียมและวิตามินดีเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีไม่มีผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁵⁷

ซีลีเนียม

ซีลีเนียมเป็นสารอาหารที่มีมากในปลา ซีลีเนียมใน

ระดับที่เพียงพอมีความสำคัญสำหรับการสร้างภูมิคุ้มกันและกระบวนการอักเสบเรื้อรัง⁵⁸ การศึกษาในกลุ่มประชากรนอร์ฟอล์กไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภคซีลีเนียมกับความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบ²⁸ เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศฟินแลนด์ในปี 2004 ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับระดับซีลีเนียม แต่การศึกษาในประเทศเดียวกันในปี 2000 กลับพบว่าประชากรที่มีซีลีเนียมอยู่ในระดับสูงมีโอกาสเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่มีสารรูมาตอยด์น้อยกว่าประชากรที่มีซีลีเนียมอยู่ในระดับต่ำ (RR 0.16, 95% CI 0.04-0.69)^{59,60}

โปรตีน

การศึกษาในกลุ่มประชากรนอร์ฟอล์กพบว่ามีความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าในผู้ที่บริโภคโปรตีนปริมาณมากกว่า 75.3 กรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคโปรตีนน้อยกว่า 62.4 กรัมต่อวัน (OR 2.9, 95% CI 1.1-7.5)²⁰ ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในกลุ่มประชากรหญิง พบว่าสัดส่วนของแคลอรีจากโปรตีนต่อแคลอรีทั้งวันมีความสัมพันธ์ผกผันกับความ

เสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีสารรูมาตอยด์ (RR 0.52, 95% CI 0.32- 0.86) แต่การศึกษาในประชากร 82,063 รายซึ่งได้มีการแบ่งชนิดของโปรตีนที่ได้จากสัตว์และพืช กลับไม่พบความสัมพันธ์ใด ๆ¹¹

ธาตุเหล็ก

การบริโภคธาตุเหล็กมีความสัมพันธ์กับการอักเสบที่มากขึ้นในสัตว์ทดลอง⁶¹ อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายฉบับกลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคธาตุเหล็กกับความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{8,10,11,20}

สารต้านอนุมูลอิสระ

เนื่องจากการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระมากมาย จึงมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สารต้านอนุมูลอิสระที่มีการศึกษากันมาก ได้แก่ วิตามินเอ วิตามินซี วิตามินอี และสารแคโรทีนอยด์ สารแคโรทีนอยด์มีหลายชนิด ได้แก่ α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin, lycopene และ lutein/zeaxanthin การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระและความเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งชนิดไปข้างหน้าหรือย้อนหลังยังมีความขัดแย้งกันมาก^{8,10,20,27,28,59,60,62,63}

การศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบของอาหาร (dietary pattern)

รูปแบบการบริโภคอาหารที่แตกต่างกันทำให้ได้รับสารอาหารที่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจำนวนหนึ่งได้ทำการศึกษารูปแบบของอาหารโดยรวมว่ามีผลต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากน้อยเพียงใด ประเภทของอาหารที่ได้ความสนใจมากที่สุดคือ อาหารเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean diet) ซึ่งอาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เพราะมีสารอาหารต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดไขมันโอเมกา-3 ในขณะที่อาหารของชาวตะวันตกอาจเพิ่มความเสี่ยงกับการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

อาหารเมดิเตอร์เรเนียน

อาหารชนิดนี้มีสัดส่วนของ ผลไม้ ผัก พืชตระกูลถั่ว ธัญพืช ปลา และน้ำมันมะกอกสูง มีแอลกอฮอล์ประมาณปานกลาง แต่มีเนื้อสัตว์น้อย การรับประทานอาหารเมดิเตอร์เรเนียน นอกจากจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงแล้ว อาหาร

ชนิดนี้ยังลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็ง โรคพาร์กินสัน และโรคอัลไซเมอร์² โดยประโยชน์ของอาหารเมดิเตอร์เรเนียนนั้นเป็นผลพลอยได้จากการลดอักเสบลดระดับไขมันในเลือด และลดความดันโลหิต³⁻⁵

การศึกษาในกลุ่มประชากร NHS I ซึ่งติดตามผู้หญิง 83,245 คน นาน 28 ปี และกลุ่มประชากร NHS II ซึ่งติดตามผู้หญิง 91,393 คน นาน 20 ปี พบว่า การรับประทานอาหารเมดิเตอร์เรเนียนในปริมาณมากไม่มีผลกับการเกิดโรค เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดโดยแบ่งอาหารเป็น 9 ชนิด ได้แก่ ผัก (ไม่รวมมันฝรั่ง) ผลไม้ ถั่ว ธัญพืช พืชตระกูลถั่ว ปลา อัตราส่วนของไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยวกับไขมันอิ่มตัว เนื้อแดง และแอลกอฮอล์ พบว่า ไม่มีอาหารชนิดใดมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของโรคอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นแอลกอฮอล์ ซึ่งลดความเสี่ยงในการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้⁶⁴

Prudent diet

รูปแบบการบริโภคอาหารแบบพรูเดนซ์ ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ มีสัดส่วนการบริโภค ผัก ผลไม้ ถั่ว ธัญพืช สัตว์ปีก และปลาสูง ช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ในปีที่ผ่านมาการศึกษาจากกลุ่มประชากร NHS II ซึ่งติดตามผู้หญิง 93,859 คน นาน 20 ปี พบว่าผู้ที่บริโภคอาหารพรูเดนซ์ในสัดส่วนที่มาก (ควอไทล์ที่ 4) มีความเสี่ยงต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่าผู้ที่บริโภคอาหารพรูเดนซ์ในสัดส่วนที่น้อย (ควอไทล์ที่ 1) (RR 0.71, 95% CI 0.52 - 0.98) ในขณะที่ผู้ที่บริโภคอาหารแบบชาวตะวันตก (Western pattern) ซึ่งมีสัดส่วนการบริโภคเนื้อแดง เนื้อสัตว์แปรรูป ธัญพืชที่ผ่านการขัดสี มันฝรั่งทอด ขนมหวาน และผลิตภัณฑ์นมที่มีไขมันสูงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RR 1.57, 95% CI 1.09 - 2.67)⁶⁵

การปรับเปลี่ยนอาหาร (dietary intervention) เพื่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

สืบเนื่องจากการวิจัยในอดีตที่พบว่าอาหารหลายชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จึงมีความพยายามที่จะนำอาหารมาช่วยในการรักษาโรค โดยมีการวิจัยทั้งแบบการปรับเปลี่ยนรูปแบบการบริโภคอาหารและการทดแทนสารอาหาร

การปรับเปลี่ยนรูปแบบการบริโภคอาหาร (dietary pattern intervention)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา นักวิจัยได้พยายามศึกษาผลของการปรับเปลี่ยนอาหารเพื่อช่วยในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การปรับเปลี่ยนรูปแบบการบริโภคอาหารที่มีการศึกษา ได้แก่ อาหารมังสวิรัต อาหารเมดิเตอร์เรเนียน อาหารพื้นฐาน (elemental diet) และการหลีกเลี่ยงอาหารบางชนิด (elimination diet) กลไกที่เป็นไปได้ของการปรับเปลี่ยนอาหารเพื่อให้ได้ประโยชน์ต่อสุขภาพ อาจเป็นผลจากกระบวนการอักเสบที่ลดลงและการเปลี่ยนชนิดของแบคทีเรียในลำไส้ ส่วนการรักษาด้วยการหลีกเลี่ยงอาหารบางชนิดนั้นมาจากความเชื่อที่ว่าแอนติเจนในอาหารมีบทบาทในการเกิดโรคและการกำจัดต้นเหตุของโรคน่าจะทำให้โรคดีขึ้น อย่างไรก็ตามการวิจัยที่ศึกษาการปรับเปลี่ยนรูปแบบของอาหารไม่อาจทำได้จากการใช้การปกปิดหรืออาหารลอกได้ ต้องทำการวิจัยเปรียบเทียบกับอาหารดั้งเดิมหรืออาหารอีกรูปแบบหนึ่ง ดังนั้นผลการศึกษาก็มีความน่าเชื่อถือค่อนข้างมาก

การวิจัยการปรับเปลี่ยนรูปแบบของอาหารในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการศึกษาชนิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ได้แก่ การอดอาหารเป็นเวลา 7 - 10 วัน แล้วตามด้วยการรับประทานอาหารมังสวิรัต อาหารเมดิเตอร์เรเนียน อาหารพื้นฐาน (elemental diet) อาหารกราสเทนเนอร์ (Graastener diet) อาหารคอลลินดอง (Collin Dong diet) อาหารที่ไม่มีสารก่อภูมิแพ้ (allergen-free diet) และอาหารที่มีสารก่อภูมิแพ้ต่ำ (hypoallergenic diet) การวิเคราะห์ห่อภิธานและการศึกษาอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ.2009 และ 2010 พบว่ามีเพียงการอดอาหาร 7 - 10 วันแล้วตามด้วยอาหารมังสวิรัต กับ อาหารเมดิเตอร์เรเนียน เท่านั้นที่สามารถลดความปวดจากโรคได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้มีจำนวนอาสาสมัครน้อย และมีอาสาสมัครที่ออกจากการศึกษาเป็นจำนวนมากทำให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือน้อย^{66,67}

การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (dietary supplement)

จากที่ได้ทบทวนวรรณกรรมในข้างต้น จะเห็นได้ว่าสารอาหารหลายชนิดมีศักยภาพที่อาจจะนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ เพราะมีคุณสมบัติในการลดกระบวนการอักเสบ สารอาหารที่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากที่สุด คือ กรดไขมันโอเมกา-3 ในการ

รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีหลายการศึกษา การทบทวนวรรณกรรมในปี ค.ศ. 2005 พบว่ามีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา โดยทำการศึกษาเป็นเวลานานตั้งแต่ 3-12 เดือน มีจำนวนอาสาสมัคร 16 - 67 ราย มีการใช้กรดไขมันโอเมกา-3 ในขนาดต่าง ๆ กัน ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ากรดไขมันโอเมกา-3 ช่วยลดอาการข้อติดในตอนเช้า จำนวนข้อที่ปวด และลดการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)⁶⁸⁻⁸¹ แต่ไม่มีการศึกษาในระยะยาวว่าจะช่วยลดการทำลายข้อได้หรือไม่

สรุป

อาหารเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญ การรับประทานอาหารที่ถูกสุขลักษณะเป็นสิ่งที่ทุกคนควรปฏิบัติ แต่สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอาหารหลายชนิดที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค เช่น ชา กาแฟ เนื้อสัตว์ เป็นต้น อาหารหลายชนิดอาจช่วยป้องกันการเกิดโรค เช่น กรดไขมันโอเมกา-3 วิตามินดี แอลกอฮอล์ เป็นต้น รูปแบบของอาหารก็มีความสำคัญโดยเฉพาะอาหารเมดิเตอร์เรเนียนและอาหารพวเดนท์มีผลดีกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่าอาหารแบบชาวตะวันตก อย่างไรก็ตามการวิจัยยังคงมีความขัดแย้งกันในหลายประเด็น จึงยังไม่มีข้อสรุปถึงแนวทางการปรับเปลี่ยนอาหารที่เป็นที่ยอมรับ การแนะนำอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงคงยึดตามหลักการทั่วไปของอาหารสุขภาพดี คือ รับประทานผักจากทุกกลุ่มย่อย เช่น ผักสีเขียวเข้ม สีแดง สีส้ม เป็นต้น ผลไม้ นมพร่องหรือขาดมันเนย รวมทั้งโยเกิร์ต ซีส อาหารที่มีโปรตีนจากหลายแหล่ง เช่น อาหารทะเล เนื้อสัตว์ไม่ติดมัน สัตว์ปีก ไข่ พืชตระกูลถั่ว และผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง และลดการบริโภคไขมันอิ่มตัว ไขมันทรานส์รวมถึงอาหารที่มีน้ำตาลและเกลือโซเดียมสูง⁸²

เอกสารอ้างอิง

1. Jiang G, Li B, Liao X, Zhong C. Poultry and fish intake and risk of esophageal cancer: A meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013.
2. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(6):551-9e5.

3. Kolahdooz F, van der Pols JC, Bain CJ, Marks GC, Hughes MC, Whiteman DC, et al. Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1752-63.
4. Li YH, Zhou CH, Pei HJ, Zhou XL, Li LH, Wu YJ, et al. Fish consumption and incidence of heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(5):942-8.
5. Vrablik M, Prusikova M, Snejdrova M, Zlatohlavek L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: do we understand the relationship? *Physiol Res.* 2009; 58 Suppl 1:S19-26.
6. Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis-a case control study. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):419-26.
7. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr.* 1999;70(6):1077-82.
8. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology.* 1996;7(3):256-63.
9. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L, group Es. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2009;20(6):896-901.
10. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjonneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1249-52.
11. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R16.
12. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1949-53.
13. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(5):446.
14. Lee DH, Steffes M, Jacobs DR. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):883-8.
15. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(2):171-7.
16. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke.* 2012;43(10):2556-60.
17. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res.* 1994;54(9):2390-7.
18. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2657-64.
19. Grant WB. The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr.* 2000;84(5):589-95.
20. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804-12.
21. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1):72-7.
22. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr.* 2012; 51(6):637-63.
23. Slavin JL, Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. *Adv Nutr.* 2012;3(4):506-16.
24. Mosby TT, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt KL, Kaina B. Nutrition in adult and childhood cancer: role of carcinogens and anti-carcinogens. *Anticancer Res.* 2012;32(10):4171-92.
25. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk.

- Cochrane Database Syst Rev. 2013;3:CD002128.
26. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999; 100(21):2124-6.
 27. 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;157(4):345-54.
 28. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):843-7.
 29. Bermudez B, Lopez S, Ortega A, Varela LM, Pacheco YM, Abia R, et al. Oleic acid in olive oil: from a metabolic framework toward a clinical perspective. *Curr Pharm Des*. 2011;17(8):831-43.
 30. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, Herrerias JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Curr Pharm Des*. 2001; 7(10):933-50.
 31. James MJ, Gibson RA, Neumann MA, Cleland LG. Effect of dietary supplementation with n-9 eicosatrienoic acid on leukotriene B4 synthesis in rats: a novel approach to inhibition of eicosanoid synthesis. *J Exp Med*. 1993;178(6):2261-5.
 32. Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC, da Silva JS, Cardoso CR. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(2):201-10.
 33. Lefevre M, Jonnalagadda S. Effect of whole grains on markers of subclinical inflammation. *Nutr Rev*. 2012; 70(7):387-96.
 34. Bouchenak M, Lamri-Senhadjji M. Nutritional quality of legumes, and their role in cardiometabolic risk prevention: a review. *J Med Food*. 2013;16(3):185-98.
 35. 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;59(8):631-5.
 36. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthr Res Ther*. 2006;8(4):R133.
 37. Formica MPJ, Rosenberg L, McAlindon TE. Lifestyle factors associated with the development of rheumatoid arthritis (RA): results for the Black Women's Health Study (BWHS). *Arthritis Rheum*. 2001;44(Suppl 9):S376.
 38. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):83-91.
 39. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3055-60.
 40. Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(13):1038-49.
 41. Mandrekar P, Catalano D, White B, Szabo G. Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(1):135-9.
 42. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Keenan BT, Chibnik LB, Karlson EW. Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12): 3554-9.
 43. Waldschmidt TJ, Cook RT, Kovacs EJ. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2006 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol*. 2008;42(2):137-42.
 44. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(12):980-2.
 45. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):222-7.
 46. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49(11):2140-6.
 47. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Wirfalt E, Turesson C. Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):123-30.
 48. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheu-

- matoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4230.
49. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):1998-2005.
 50. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1994;5(5):525-32.
 51. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int*. 2015; 35(3): 533-9.
 52. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1962-7.
 53. Norling LV, Perretti M. The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(3): 476-81.
 54. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1733-9.
 55. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):530-5.
 56. Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, Karlson EW. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12): 1829-36.
 57. Racovan M, Walitt B, Collins CE, Pettinger M, Parks CG, Shikany JM, et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3823-30.
 58. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-43.
 59. Heliövaara M, Knekt P, Aho K, Aaran RK, Alftan G, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):51-3.
 60. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alftan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 2000;11(4):402-5.
 61. Chua AC, Klopčič BR, Ho DS, Fu SK, Forrest CH, Croft KD, et al. Dietary iron enhances colonic inflammation and IL-6/IL-11-Stat3 signaling promoting colonic tumor development in mice. *PloS one*. 2013; 8(11):e78850.
 62. Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *Am J Epidemiol*. 2010;172(2):205-16.
 63. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Bingham SA, Day NE, et al. Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(2):451-5.
 64. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res*. 2015; 67(5):597-606.
 65. Lu B, Hu Y, Sparks JA, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW. Prospective Study of Dietary Patterns and Risk of Rheumatoid Arthritis in Women [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10).
 66. 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;110(5):727-35.
 67. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1): CD006400.
 68. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(2):77-94.
 69. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2):85-97.
 70. Kremer JM, Lawrence DA, Pettilo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1107-14.
71. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6):824-9.
 72. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis-a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(11):982-9.
 73. Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS, Teglbjaerg KL, Jensen LT, Hansen TM, et al. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22(10):687-91.
 74. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, Finnanger B, Haaland K, Finstad R, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992; 19(10):1531-6.
 75. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand J Rheumatol.* 1992; 21(4):178-85.
 76. van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49(2):76-80.
 77. Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism.* 1990;33(9):1416-9.
 78. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum.* 1990;33(6):810-20.
 79. Cleland LG, French JK, Betts WH, Murphy GA, Elliott MJ. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1988;15(10):1471-5.
 80. Kremer JM, Bigauoette J, Michalek AV, Timchalk MA, Lininger L, Rynes RI, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1985;1(8422):184-7.
 81. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigaouette J, et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):497-503.
 82. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *Dietary Guidelines for Americans.* 8th Edition. 2015-2020.