

Dieta w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Diet in rheumatoid arthritis

Summary

Gut involvement in pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) was postulated long ago. Many clinical studies undertaken so far have cast more light on the influence of particular nutrients on the risk of development and activity of RA. Nevertheless there is still no efficacious additional dietary treatment for everyday use. In this review the significance of diet as an pathologic and therapeutic factor was investigated. The role of digestive tract and the intestinal symptoms during the course of disease or during treatment were also discussed.

The emphasis was put on the practical implications.

All the recent research postulates the reduction of the amount of saturated fatty acids (SFA) and the increase of the amount of unsaturated fatty acids (UFA) in the diet. The ratio of ω -6 to ω -3 UFA of 1 should be restored. The increased fruits and vegetables intake plus vitamin and minerals supplementation would also be beneficial.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, dieta, kwasy tłuszczowe, witaminy, antyoksydanty.

Keywords: rheumatoid arthritis, diet, fatty acids, vitamins, antioxidants.

*Lek. med. Magdalena Sokalska-Jurkiewicz,
dr hab. med. Piotr Wiland,
Zakład Reumatologii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szechiński*

Etioopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) jest w pełni znana, ale wiadomo, że biorą w niej udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Wśród czynników środowiskowych ogromną rolę pełni dieta. Istotny postęp, jaki dokonał się w zakresie nauk biologicznych, umożliwił poznanie wielu nowych aspektów działania substancji, które spożywamy. Wiele produktów odżywczych posiada właściwości modulujące czynności organizmu człowieka na różnych poziomach. Niektóre działają podobnie do hormonów, wiążąc się z różnymi receptorami błonowymi lub jądrowymi, co zmienia procesy metaboliczne komórek. Stąd tematyka prewencji i terapii dietetycznej w różnych chorobach przewlekłych, między innymi w rzs, staje się przedmiotem coraz większego zainteresowania.

Liczne badania przynoszą nowe informacje o wpływie poszczególnych składników diety na ryzyko zachorowania i aktywność rzs, co zostało przedstawione w niniejszej pracy.

Rola przewodu pokarmowego w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Zaburzenia w składzie flory jelitowej

Rola przewodu pokarmowego w patogenezie rzs była od dawna postulowana. Już na początku dwudziestego wieku obserwowano pozytywny wpływ częściowej resekcji jelita objętego infekcją na aktywność choroby (1). Mansson i Olhagen stwierdzili zaburzenia w składzie fizjologicznej flory jelitowej ze znacznym wzrostem liczby *Clostridium perfringens* u pacjentów na rzs. Wykazano również podwyższone stężenie fosfolipazy C produkowanej przez niektóre szczepy tej bakterii (2,3). Inną podejrzewaną o udział w patogenezie rzs bakterią był *Proteus* (4). Przez pewien czas sugerowano nawet możliwość krzyżowej reakcji autoimmunologicznej między antygenami własnymi organizmu i bakteryjnymi.

Badania chorych na wczesną postać rzs (< 6 miesięcy) wykazały, że ich flora jelitowa różni się w sposób znaczący od flory osób z grupy kontrolnej, szczególnie pod względem liczby bakterii beztlenowych. Było to zwłaszcza wyraźne u chorych z nadżerkami lub dodatnim czynnikiem reumatoidalnym (5). W wielu badaniach stwierdzono, że ściany komórek bakteryjnych zawierające peptydoglikany, w większości beztlenowych bakterii Gram-dodatnich, spotykanych w ludzkiej florze jelitowej, mogą wywoływać w warunkach doświadczalnych przewlekłe zapalenie stawów. Immunizowanie peptydoglikanami, jak również innymi produktami metabolizmu bakterii, może prowadzić do syntezy czynnika reumatoidalnego (6).

Alergia pokarmowa

Mało prawdopodobne jest, aby alergia pokarmowa, definiowana jako nadwrażliwość na antygeny znajdujące się w pożywieniu, leżała u podstaw procesu patogenetycznego rzs. Jednakże u chorych na rzs stwierdzono podwyższenie stopnia odpowiedzi humoralnej wyrażone syntezą immunoglobulin klasy IgG, IgM i IgA skierowanych przeciwko różnym substancjom pokarmowym, jak np. gluten czy białka mleka (7).

Możliwe wydaje się zatem, że reakcja na antygen pokarmowy powoduje inicjację patologicznej odpowiedzi układu immunologicznego u osób genetycznie predysponowanych (8).

Powikłania reumatoidalnego zapalenia stawów w zakresie przewodu pokarmowego

Powikłania wynikające z przebiegu samego reumatoidalnego zapalenia stawów

Zmiany w przewodzie pokarmowym występujące w rzs mogą być powodowane przez zapalenie naczyń, odkładanie się amyloidu w ścianie przewodu pokarmowego oraz zmienioną przepuszczalność błony śluzowej jelit.

Wskutek zapalenia naczyń dochodzić może do silnych bólów jamy brzusznej, perforacji jelit lub do masywnych krwawień z przewodu pokarmowego. Odkładanie się złogów amyloidu w jej obrębie może objawiać się naprzemiennymi zaporami i biegunkami, powodując zaburzenia wchłaniania. Zmieniona przepuszczalność błony śluzowej może również być związana z podawaniem chorym niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

U chorych na rzs zaobserwowano również zmniejszone podstawowe i maksymalne wydzielanie kwasu żołądkowego oraz hipergastrynemię. Obserwuje się też dość często zmniejszenie amplitudy skurczów perystaltycznych i napięcia dolnego zwieracza przełyku (9).

Powikłania polekowe

Najbardziej istotne klinicznie zmiany w przewodzie pokarmowym wynikają z podawania NLPZ. Leki te prowadzą najczęściej do powstawania zapalenia i owrzodzeń we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego. Na tle tych zmian dochodzić może do krwawień i perforacji. Podawanie NLPZ może prowadzić do enteropatii. Czynniki etiologiczne nie zostały do końca wyjaśnione, ale uważa się, że istotną rolę może odgrywać krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych oraz nieprawidłowa flora jelitowa. Enteropatii jelitowej towarzyszą - oprócz wspomnianej zmienionej przepuszczalności błony śluzowej jelita cienkiego - zmiany zapalne, mikrokrowawienia z wtórną niedokrwistością oraz utrata białka

z hipalbuminemią (9).

Znaczenie diety jako czynnika etiopatogenetycznego

W badaniach nad wpływem diety na aktywność choroby u pacjentów cierpiących na różne schorzenia z kręgu reumatologicznych ponad 1/3 badanych podawała znaczne zaostrzenie objawów po spożyciu wybranych pokarmów. Jednakże nie stwierdzono istotnych różnic w częstości tych objawów pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi, co sugeruje, że dieta wpływa niespecyficycznie hamująco na proces zapalny, nie zaś specyficycznie na rzs (10).

Jednym z możliwych wyjaśnień sposobu, w jaki pokarm może nasilać objawy zapalenia, jest jego wpływ na zwiększenie stężenia amin wazoaktywnych we krwi. Wiele produktów spożywczych wymienianych przez chorych jako szkodliwe (np. wieprzowa i wołowa kielbasa, mięso, pomidory, szpinak) ma wysoką zawartość histaminy. Inne pokarmy (np. truskawki, czekolada) powodują zwiększone jej uwalnianie. Owoce cytrusowe, mogące zawierać różne rodzaje amin wazoaktywnych (np. octopaminę), również często są przez chorych podawane jako szkodliwe.

Powyższa hipoteza tłumaczyłaby zjawisko natychmiastowego zaostrzenia objawów chorobowych po spożyciu niektórych produktów spożywczych.

Dieta jako element procesu terapeutycznego

W ostatnich latach byliśmy świadkami wielkiego postępu w zakresie terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Zsyntezowano nowe, bardzo skuteczne leki o działaniu antycytokinowym i immunomodulującym. Nie zmniejszyło to jednak zainteresowania pacjentów możliwościami leczenia dietetycznego.

Badania naukowe nad wspomagającą terapią dietetyczną w rzs rozpoczęli ponad dwie dekady temu lekarze szwedzcy. Od tego czasu wykonano wiele prospektywnych projektów, mających na celu głębsze poznanie tego zagadnienia. Niestety, ze względu na liczne trudności obiektywne związane z prowadzeniem studiów na temat diety, wyniki tych badań wciąż nie mają charakteru rozstrzygającego.

Suplementacja

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Gatunek ludzki ewoluował na diecie, w której udział wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) ω -6 był zbliżony do WKT ω -3. Niestety, obecna dieta w krajach rozwiniętych zdecydowanie zmieniła się pod tym względem. Nadmiar kwasów ω -6 i ich znaczna przewaga w stosunku do WKT ω -3 we współczesnej diecie sprzyja występowaniu choroby niedokrwiennej serca, wielu chorób autoimmunologicznych i nowotworowych (11).

WKT pełnią istotną rolę w budowie i funkcjonowaniu błon komórkowych, uczestniczą w przebiegu reakcji zapalnej, transmitują sygnały przez błonowe, regulują funkcję kanałów jonowych i mają działanie immunomodulujące.

Podstawowym przedstawicielem rodziny kwasów tłuszczowych ω -6 jest kwas arachidonowy (KA). Stanowi on substrat do produkcji prozapalnych eikozanoidów, takich jak prostaglandyna E2 (PGE2) i leukotrien B4 (LTB4). Natomiast kwasy z rodziny ω -3 np. eikozapentanowy (EPA) i dokozaheksanowy (DHA) są w organizmie przekształcane w eikozanoidy o działaniu przeciwzapalnym. KA nasila syntezę i sekrecję cytokin, czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) oraz interleukiny 6 (IL-6). EPA i DHA na zasadzie kompetycji enzymatycznej hamują syntezę prozapalnych pochodnych KA (12,13). Zatem wzrost stężenia kwasów ω -6 (a szczególnie KA) i spadek stężenia kwasów ω -3 powoduje zmianę równowagi homeostaticznej w kierunku prozapalnym i prozakrzepowym.

Z badań doświadczalnych wynika, że jeśli w diecie zmniejsza się stosunek kwasów ω -6 do ω -3 z 3:1 na 1:1, wtedy ulega

zmniejszeniu aktywność procesu zapalnego u chorych na rzs (11,14). Metaanaliza dziesięciu badań, obejmująca dane uzyskane od 395 pacjentów, potwierdziła, że suplementacja kwasów tłuszczowych ω -3 w postaci oleju rybnego przez okres trzech miesięcy znacząco zmniejszyła liczbę bolesnych stawów i sztywność poranną (15). Dzięki zastosowaniu diety z niską zawartością KA oraz ze stałym dodatkiem oleju rybnego po upływie sześciu miesięcy możliwa była redukcja dawek NLPZ oraz glikokortykosteroidów (14).

Ponadto wiadomo, że pacjenci z rzs mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Dodatkowo metotreksat (zwłaszcza w kombinacji z sulfasalazyną), powszechnie stosowany w terapii rzs, znacznie zwiększa stężenie w surowicy homocysteiny, będącej znanym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej (16). Z tego powodu postulowane jest włączenie do standardu terapeutycznego rzs suplementacji długołańcuchowych kwasów ω -3 (3-6 g dziennie), które nie tylko działają przeciwzapalnie w rzs, ale też mogą zmniejszyć śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych (17).

Oliwa z oliwek i MUFA - dieta śródziemnomorska

Równowaga pomiędzy stężeniem nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych jest kolejnym istotnym elementem mającym wpływ na stan układu immunologicznego. Uważa się, że dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe z niską zawartością kwasów nasyconych może mieć silniejsze działanie immunosupresyjne niż sama suplementacja kwasów ω -3. Takie wymagania spełnia tzw. dieta śródziemnomorska - niejednorodny zbiór diet regionalnych stosowanych przez ludność żyjącą wokół basenu Morza Śródziemnego. Charakteryzują się one dużą zawartością oliwy z oliwek (13).

Oliwa z oliwek jest tłuszczem roślinnym zawierającym znaczne ilości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Mimo niewielu badań zajmujących się oddziaływaniem tych kwasów na organizm ludzki wiadomo, że wywierają one efekt przeciwzapalny poprzez zmniejszanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na monocytach krwi obwodowej (13). Mają też zdolność hamowania aktywności limfocytów NK oraz produkcji wybranych cytokin (np. IL-1) (18). Jednakże większość tych zjawisk obserwowana była *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Skoldstam i wsp. postanowili zbadać wpływ diety Morza Śródziemnego na aktywność choroby u pacjentów cierpiących na rzs. Po trzymiesięcznej kuracji stwierdzili spadek nasilenia stanu zapalnego, poprawę samopoczucia i witalności u chorych w grupie badanej w stosunku do kontrolnej (19,20). Badania te wymagają dalszego potwierdzenia na większej populacji chorych.

Antyoksydanty i witaminy

Wolne rodniki są to cząsteczki chemiczne o niesparowanym elektronie na ostatniej orbicie, charakteryzujące się bardzo dużą reaktywnością. Powstają one w niewielkich ilościach w procesach oddychania tlenowego. Mogą być też syntezowane przez leukocyty w trakcie reakcji zapalnej lub pochodzić ze środowiska zewnętrznego (np. dym tytoniowy).

W organizmie wolne rodniki działają destrukcyjnie na lipidy i błony lipidowe, białka oraz DNA. Uważa się, że są odpowiedzialne za śmierć komórki po urazach chemicznych i radiacyjnych, starzenie się tkanek oraz za niszczenie mikroorganizmów przez fagocyty.

Powodują też uwolnienie kwasu arachidonowego z błon, mają więc działanie prozapalne.

Wolne rodniki są zaangażowane w proces patologiczny w bardzo wielu, jeśli nie we wszystkich, chorobach (np. choroba niedokrwiennej serca, chorobie Parkinsona, zaćmie, nowotworach).

Jednymi z najlepiej poznanych antyoksydantów, związków chroniących przed negatywnym wpływem wolnych rodników, są: witamina A, witamina C, witamina E, β -karoten, selen i cynk. Ponadto potencjał antyoksydacyjny mają flawonoidy, karotenoidy

i inne związki roślinne.

Obniżone stężenie selenu i cynku stwierdzano w surowicy chorych na rzs od dawna, a w miarę trwania badań okazało się, że stężenie witamin A i E jest mniejsze niż u osób zdrowych (10). Jednakże zmniejszone osoczowe stężenie antyoksydantów u pacjentów na rzs uważa się raczej za konsekwencję zwiększonego zużycia i zapotrzebowania niż za niedobór w pożywieniu.

Niemniej Pattison i wsp. wykazali, że zmniejszone spożycie owoców i warzyw oraz witaminy C jest związane z większym ryzykiem zachorowania na rzs (21).

W niektórych doniesieniach wykazano, że zwiększona zawartość witaminy D, immunomodulatora i regulatora gospodarki wapniowej, w diecie koreluje ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju rzs. Dodatkowo witamina D pochodząca z preparatów farmaceutycznych ma silniejszy wpływ niż naturalna (22).

Fitoestrogeny (flawonoidy)

Fitoestrogeny jest to grupa polifenolowych niesterydowych substancji pochodzenia roślinnego. Cechują je wielokierunkowe działania na organizm ludzki. Wywierają one wpływ na funkcje układu płciowego przez wiązanie się z receptorem estrogenowym (ER), chociaż w przeciwieństwie do ludzkich estrogenów, wykazują powinowactwo jedynie do izoformy ER β . Fitoestrogeny mają własności fotoprotekcyjne, dzięki czemu hamują starzenie się i nowotworzenie komórek skóry. Jako polifenole charakteryzują się działaniem antyutleniającym. Wpływają też na metabolizm hormonów sterydowych, transport jonów wapnia, profil lipidowy i wiele innych procesów biologicznych (23).

Badania w zakresie wpływu fitoestrogenów na występowanie i przebieg rzs ujawniły, że mogą one wpływać korzystnie poprzez blokowanie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (24). Z drugiej strony Knekt i wsp. wykazali, że zwiększone spożycie niektórych flawonoidów (kaempferol) jest skorelowane ze wzrostem ryzyka zachorowania na rzs (25). Z pokarmów bogatych we flawonoidy wzrost ryzyka zachorowania powodowała duża ilość białej kapusty i jabłek w diecie (25).

Probiotyki

Nieprawidłowy skład bakteryjnej flory jelitowej jest istotnym elementem rozpatrywanym w patogeniezie rzs, co powoduje zainteresowanie naukowców dietą probiotyczną, czyli bogatą w *Lactobacillus*. Hataka i wsp. badali wpływ *Lactobacillus rhamnosus* na aktywność rzs. Po dwunastomiesięcznej obserwacji nie stwierdzili oni znaczących różnic w nasileniu procesu chorobowego pomiędzy grupą badaną a kontrolną (26). W próbie testującej wpływ diety wegańskiej, bazującej na produktach surowych bogatej w bakterie *Lactobacillus* (tzw. *living food*), na przebieg rzs, również nie stwierdzono znaczącej różnicy w zakresie obiektywnych parametrów pomiędzy grupami (27). Jednakże w obu badaniach obserwowano poprawę subiektywną, co zachęca do rozszerzenia zakresu poszukiwań.

Diety eliminacyjne

Głodzenie

Od dłuższego czasu wiadomo, że głodzenie ma działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Hamuje odpowiedź immunologiczną zarówno indukowaną przez mitogeny, jak i antygeny, zmniejsza syntezę interleukiny 2 (IL-2), zmniejsza liczbę i stopień aktywacji limfocytów CD4+ (10). Wyniki najnowszych badań sugerują, że wpływ głodzenia na reaktywność limfocytów T jest konsekwencją hamowania sekrecji leptyny - hormonu o działaniu prozapalnym, wydzielanego przez adipocyty (28).

Pacjenci poddawani kilku- lub kilkunastodniowemu głodzeniu w większości odczuwali poprawę subiektywną potwierdzaną spadkiem parametrów zapalenia. Niestety wkrótce po zaprzestaniu głodzenia niezależnie od diety (normalnej, wegetariańskiej czy wegańskiej) następował powrót do stanu wyjściowego (10).

Dieta Dong

Dieta Dong, będąca dietą biednego Chińczyka, polega na eliminacji produktów mlecznych, czerwonego mięsa, owoców cytrusowych, pomidorów, ziół, alkoholu i kawy. W dziesięciodniowym badaniu nad wpływem tej diety na aktywność rzs nie uzyskano statystycznej różnicy pomiędzy grupą badaną a kontrolną (29).

Dieta wegańska, wegetariańska i laktowegetariańska

Różne diety wegetariańskie, włączając najbardziej restrykcyjną odmianę - dietę wegańską bezglutenową, stały się od pewnego czasu tematem rozważań jako możliwość alternatywnej terapii rzs. Kierując się tym rosnącym zainteresowaniem podjęto badania mające na celu stwierdzenie ewentualnych korzyści stosowania diety bezmięsnej u chorych na rzs. Hafstrom i wsp. stwierdzili, że 40% pacjentów stosujących przez 9 miesięcy dietę wegańską bezglutenową spełniało pod koniec badania kryteria poprawy ACR 20 w porównaniu z 4% z grupy kontrolnej (30).

McDougall i wsp. w próbie badającej wpływ niskotłuszczowej diety wegańskiej na aktywność rzs również stwierdzili istotną poprawę w zakresie symptomatologii choroby u pacjentów z grupy badanej (31). Również w innych badaniach potwierdzano korzystny wpływ różnych odmian diety wegetariańskiej na przebieg rzs, jednakże w większości przypadków był on niewielki, tak że chorzy rzadko decydowali się na pozostanie przy nowej diecie. Wyjątek stanowiło badanie wykonane przez Kjejsden-Kragh i wsp., które wykazało znaczną poprawę u 44% chorych stosujących początkowo dietę wegańską, a następnie laktowegetariańską łącznie przez ponad rok w stosunku do 8% z grupy kontrolnej. 37% tych pacjentów po dwóch latach nadal kontynuowało dietę wegetariańską (10).

Eliminacja kawy i herbaty

Dane na temat wpływu kawy na przebieg rzs są niejednoznaczne. Istnieją badania, w których stwierdzono istnienie zależności pomiędzy konsumpcją kawy albo kofeiny a rozwojem rzs (32,33). Według Heliovaara i wsp. ryzyko wystąpienia rzs istnieje, gdy osoby z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym spożywają ponad cztery filiżanki kawy dziennie (32). Natomiast Karlsen i wsp. nie stwierdzili związku pomiędzy spożyciem kawy kofeinowej, kawy bezkofeinowej i herbaty a ryzykiem zachorowania na rzs (34).

Podsumowanie i wskazówki praktyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą przewlekłą, wymagającą długotrwałej, często agresywnej terapii. Zainteresowanie alternatywnymi metodami wspomagającymi konwencjonalne leczenie jest zrozumiałe.

W świetle dotychczas przeprowadzonych badań skuteczne wydaje się włączenie do diety pacjentów cierpiących na rzs większej ilości tłustych ryb morskich w celu poprawy stosunku kwasów tłuszczowych ω -6 do ω -3. W przypadku trudności z gotowaniem lub niechęci pacjenta do potraw rybnych można włączyć do terapii preparaty farmakologiczne zawierające niezbędne kwasy ω -3. Kolejnym elementem jest zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych, co można uzyskać proponując choremu spożywanie oliwy z oliwek jako podstawowego tłuszczu (zarówno do smażenia, jaki i do sałatek).

Warto również polecić zwiększenie ilości owoców i warzyw w diecie oraz suplementację witamin, szczególnie A, D, E i C, a także minerałów, takich jak cynk i selen. Jedynymi owocami, których ilość należałoby zredukować są jabłka, a warzywem - biała kapusta.

Ponadto wybrane subpopulacje chorych reagują korzystnie na drastyczne zmiany dietetyczne, takie jak pełna rezygnacja z produktów pochodzenia zwierzęcego, jednakże diety takie są trudne do realizacji i tylko pojedyncze osoby je kontynuują.

Celowe wydaje się natomiast polecenie choremu, aby sam spróbował wyłączyć z diety produkty, które podejrzewa o zastrzeżenie przebiegu choroby. Takie postępowanie połączone z powyżej wymienionymi wskazówkami często okazuje się najkorzystniejsze.

Mimo uzyskanego postępu w zakresie leczenia dietetycznego rzs, problematyka ta wymaga dalszych szerszej zakrojonych badań.

Piśmiennictwo:

1. Smith R.: The surgical relief of intestinal foci of infection in case of arthritis deformans. *Ann. Surg.* 1922, 76: 515-8.
2. Mansson I., Olhagen B.: Intestinal *Clostridium perfringens* in rheumatoid arthritis and other connective tissue disorders. *Acta Rheumatolog. Scand.* 1966, 12: 167-77.
3. Shinebaum R. i wsp.: Comparison of faecal flora in patients with rheumatoid arthritis and controls. *Br. J. Rheumatol.* 1987, 26: 329-33.
4. Kjeldsen-Kragh J. i wsp.: Decrease in anti-*Proteus mirabilis* but not anti-*Escherichia coli* antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. *Ann. Rheum. Dis.* 1995, 54: 221-4.
5. Eerola E. i wsp.: Intestinal flora in early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1994, 33: 1030-8.
6. Wiland P.: Czynniki i zdarzenia predysponujące i/lub zmniejszające ryzyko wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów. rozdz. 5. w: *Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów*. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2004: 77-90.
7. Kjeldsen-Kragh J. i wsp.: Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting a one-year vegetarian diet. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995, 13: 167-72.
8. Panush R.S. i wsp.: Food-induced (allergic) arthritis - Inflammatory arthritis exacerbated by milk. *Arthritis. Rheum.* 1986, 29: 220-6.
9. Wiland P.: Choroby przewodu pokarmowego w reumatologii. rozdz. 5. w: *Reumatologia. Zmiany narządowe*. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław, 2001: 139-171.
10. Haugen M. i wsp.: Diet therapy for the patients with rheumatoid arthritis? *BSR Editorials* 1999: 1039-44.
11. Simopoulos A.P.: The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacoter.* 2002, 8: 365-379.
12. Li D., Sinclair A.J.: Macronutrient innovations: The role of fats and sterols in human health. *Asia Pacific. J. Clin. Nutr.* 2002, 11(S6): 155-62.
13. Harwood J.L., Yaqoob P.: Nutritional and health aspects of olive oil. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2002, 104: 685-97.
14. Adam O. i wsp.: Anti-inflammatory effect of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatolog. Int.* 2003, 23: 27-36.
15. Fortin P.R. i wsp.: Validation of meta-analysis: The effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Epidemiol.* 1995, 48: 1379-90.
16. Haagsma C.J. i wsp.: Influence of sulphasalazine, methotrexate, and combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999, 58: 79-84.
17. Stulnig T.M.: Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, 132: 310-21.
18. Yaqoob P.: Monounsaturated fatty acids and immune function. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002, 56 (Suppl. 3): 9-13.
19. Skoldstam L. i wsp.: An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62: 208-14.
20. Kjeldsen-Kragh J.: Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62: 193-5.
21. Pattison D.J. i wsp.: Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63: 843-7.
22. Merlino L.A. i wsp.: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis - Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis. Rheum.* 2004, 1: 72-77.
23. Dijsselbloem N. i wsp.: Soy isoflavone phyto-pharmaceuticals in interleukin-6 affection Multi-purpose nutraceuticals at the crossroad of hormone replacement, anti-cancer and anti-inflammatory therapy. *Biochem. Pharmacol.* 2004, 68: 1171-85.
24. Verdrengh M. i wsp.: Genistein as an anti-inflammatory agent. *Inflamm. Res.* 2003, 52: 341-6.
25. Knekt P. i wsp.: Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 76: 560-8.
26. Hataka K. i wsp.: Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis - pilot study. *Scand. J. Rheumatolog.* 2003, 32: 211-5.
27. Nenonen M.T. i wsp.: Uncooked lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998, 37: 274-81.
28. Kuchroo V.K., Nicholson L.B.: Fast and feel good? *Nature* 2003, 422.
29. Panush R.S. i wsp.: Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1983, 26: 462-71.
30. Hafstrom I. i wsp.: A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatol.* 2001, 40: 1175-9.
31. McDougall J. i wsp.: Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Altern. Complement. Med.* 2002, 1: 71-5.
32. Heliovaara M. i wsp.: Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000, 59: 631-5.
33. Mikuls T.R. i wsp.: Coffee, tea and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Woman's Health Study. *Arthritis. Rheum.* 2002, 46: 83-91.
34. Karlsen E.W. i wsp.: Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 2003, 11: 3055-60.