

Ingen evidens for at kosten har betydning for udvikling af reumatoid arthritis

Asta Linauskas¹, Annette de Thurah², Grethe Neumann Andersen^{1,3} & Kristian Stengaard-Pedersen²

STATUSARTIKEL

1) Reumatologisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel
2) Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital
3) Center for Klinisk Forskning, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
2015;177:V0814044

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk, systemisk autoimmun bindevævssygdom, der er karakteriseret ved udvikling af inflammation i de perifere led med efterfølgende leddestruktion, ekstraartikulære manifestationer og almene symptomer.

I kaukaside populationer er prævalensen af RA 0,5-1%. Incidensraten varierer mellem forskellige studier og er i en dansk undersøgelse beregnet til 32/100.000 personår [1].

Ætiologi og sygdomsudvikling er kun delvist kendt. Flere gener, i et kompliceret samspil med en række miljøfaktorer, er associeret med sygdommens udvikling. Det er påvist, at forekomst af *HLA-DRB1*-gener i homozygot form og antistoffer mod citrullinerede peptider øger risikoen for udvikling af RA med en faktor 20 [2], ligesom man i flere undersøgelser har dokumenteret, at rygning er en miljøfaktor, som øger risikoen for at få RA [3, 4]. Derimod mangler der mere ensartede resultater vedrørende øvrige mulige RA-risikofaktorer, såsom kost, alkoholindtagelse, arbejdsmiljø, søvn og hormonal påvirkning (perorale kontrceptiva, hormonsubstitution i menopause, graviditet og amning). Man har i enkelte studier påvist, at høj antioxidantindtagelse og amning havde beskyttende effekt mod RA [5-7]. I to skandinaviske studier fandt man, at høj indtagelse af kaffe (mere end fire kopper om dagen) øgede risikoen for RA-udvikling [2, 8]. Dette kunne dog ikke bekræftes i prospektive studier [9, 10]. Der findes enkelte retrospektive studier, som har vist, at moderat alkoholindtagelse havde beskyttende effekt mod RA [11, 12]. Derimod kunne resultaterne ikke genfindes i de prospektive studier [13, 14].

Imidlertid har man i flere interventionsstudier påvist bedring af symptomer hos patienter med RA efter kostændringer. Specielt har man i interventionsstudier med vegetarkost og fiskeprodukter påvist reduktion af antal ømme og hævede led, morgenstivhed og forbrug af nonsteroidale antiinflammatoriske midler hos patienter med RA [15, 16].

I dag kan der gives klare anbefalinger om rygestop, som en forebyggelsesfaktor for udviklingen af RA. Men for andre livsstilsfaktorer, herunder forhold i kosten, er der ingen evidens, som kan lede til entydige anbefalinger. Formålet med denne artikel er derfor ved hjælp af en systematisk litteraturgennemgang at opsummere den foreliggende viden om forskellige kostkomponenters betydning for udvikling af RA, idet der fokuseres på umættet fedt, fisk, fiskeolier, kødprodukter, antioxidanter og D-vitamin.

UMÆTTET FEDT, FISK OG FISKEOLIER

Betydningen af fedtsyrer og/eller indtagelse af fisk som en medvirkende årsag til RA er undersøgt i tre prospektive kohortestudier og i tre retrospektive case-kontrol-studier.

I et engelsk studie, som blev gennemført på baggrund af European Prospective Investigation of Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk)-kohorten, undersøgte man kostens betydning for udviklingen af polyarthritis [9]. EPIC-Norfolk-kohorten er en populationsbaseret kohorte, hvor man havde inkluderet 25.630 deltagere i perioden 1993-1997 med opfølgning indtil 2002. Ved inklusion i kohorten udfyldte alle deltagere en detaljeret syvdages kostdagbog. I opfølgningsperioden blev der diagnosticeret 88 nye tilfælde af polyarthritis, heraf 40% med RA. Varigheden fra inklusion i studiet til udvikling af polyarthritis var gennemsnitlig 2,5 år. Undersøgelsen viste, at et højt indtag af både polyumættet fedt (> 11,9 g/dag (*adjusted odds ratio* (AdjOR): 0,6; 95% konfidens-interval (KI): 0,3-1,3) og monoumættet fedt (> 22,1 g/dag) (AdjOR: 0,7; 95% KI: 0,3-1,7) beskyttede mod udvikling af polyarthritis. Resultaterne var dog ikke statistisk signifikante (Tabel 1).

I den danske Kost, kræft og helbred-kohorte blev 57.053 raske personer inkluderet i perioden 1993-1997. Alle udfyldte et fødevarerfrekvensspørgeskema

Ætiologien og udviklingen af reumatoid arthritis er kun delvist kendt.



(FFQ) med en nøje beskrivelse af deltagernes kostvaner året før deres indgang i kohorten og med opfølgning efter fem år. Disse data er senere blevet anvendt i et prospektivt kohortestudie med henblik på at undersøge sammenhængen mellem udvikling af RA og indtagelse af fisk, frugt, grøntsager, kød, kaffe, antioxidanter, vitaminer og mineraler. I alt blev 69 nye RA-tilfælde identificeret i perioden 1995-2001 [10], og man fandt, at indtagelse af 30 g fed fisk pr. dag (> 8 g fedt/100 g fisk) reducerede risikoen for RA med 50% (*adjusted incidence rate ratio* (AdjIRR): 0,5; 95% KI: 0,3-1,0). Man fandt dog, at indtagelse af 30 g mediumfed fisk pr. dag (3-7 g fedt/100 g fisk) øgede RA-risikoen 2,7 gange (AdjIRR: 2,7; 95% KI: 1,4-5,4). I studiet undersøgte man ligeledes sammenhængen mellem indtagelse af olivenolie og udvikling af RA, men kunne ikke påvise nogen sammenhæng (AdjIRR: 1,0; 95% KI: 0,92-1,08) (Tabel 1).

I et amerikansk studie med afsæt i Nurses' Health Study inkluderedes 82.063 kvindelige deltagere, som udfyldte et FFQ ved *baseline* og hvert andet år i perioden 1980-2002 [17]. I alt 546 nye tilfælde af RA blev inkluderet i studieperioden. Der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem højt indtag af fisk (0,4 gange/dag) og udviklingen af RA (AdjIRR: 0,9; 95% KI: 0,7-1,3) (Tabel 1).

Fiskeolies betydning for udvikling af RA er ligeledes undersøgt i tre case-kontrol-studier. I et studie af *Shapiro et al* besvarede 324 patienter med RA og 1.243 kontrolpersoner et FFQ om deres kostvaner gennem et år, fem år forud for deres første besøg hos lægen på grund af ledsymptomer [18]. Man fandt, at personer, som indtog kogt eller bagt fisk > 2 gange ugentligt, havde betydeligt lavere risiko for at få RA (AdjOR: 0,6; 95% KI: 0,4-0,9), specielt seropositiv RA (AdjOR: 0,3; 95% KI: 0,1-0,7) (Tabel 1).

I et græsk case-kontrol-studie sammenlignede *Linos et al* kosten hos 145 patienter med RA og 188 kontrolpersoner fra barndommen til den aktuelle sygdoms diagnosetidspunkt [19]. Patienterne og kontrolpersonerne udfyldte et interviewbaseret FFQ. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem indtagelse af fisk og risikoen for RA-udvikling (odds ratio (OR): 1,0; 95% KI: 0,5-2,0). Derimod var der en 60% lavere risiko for udvikling af RA hos dem, som havde haft et kumuleret højt forbrug af olivenolie (19.500 dage) (OR: 0,4; 95% KI: 0,2-0,8) (Tabel 1).

I et svensk case-kontrol-studie undersøgte *Rosell et al* sammenhængen mellem indtagelse af fed fisk og fiskeolie som kosttilskud og udviklingen af RA [20]. I studiet deltog 1.889 nydiagnosticerede patienter med RA og 2.145 kontrolpersoner fra et bestemt geografisk område i Sverige i perioden 1996-2005. Deltagere afgav kostoplysninger via et spørge-



FAKTABOKS

35.000 danskere lider af reumatoid arthritis (RA).

Et komplekst samspil mellem flere gener og miljøfaktorer er årsag til udviklingen af RA.

For at forebygge udvikling af RA anbefales det ikke at ryge, men for andre miljøfaktorer, herunder forhold i kosten, er der ingen evidens for klare anbefalinger mht. at forebygge udvikling af RA.

De fleste studier, hvor man har undersøgt sammenhæng mellem risikoen for RA-udvikling og kostens indhold af fiskefedt, kødprodukter, antioxidanter og D-vitamin, har været negative eller in-konklusive.

Der er dog tendens til, at både mængden og arten af fiskefedt i nogen grad kan beskytte mod udvikling af RA.

skema eller telefoninterview, og spørgsmålet om fiskeindtagelse var bredt formuleret og uden specifik angivelse af fisketype. Kun 4% af deltagerne havde i mindst en måned haft et kontinuerligt indtag af fiskeolie som kosttilskud i løbet af fem år op til RA-diagnosen. Man fandt, at de, som indtog fed fisk (sild, makrel og laks) 1-7 gange ugentligt, havde en 20% lavere risiko for at få RA, end dem, som indtog fisk sjældnere end en gang om måneden eller aldrig (AdjOR: 0,8; 95% KI: 0,6-1,0). Indtagelse af fiskeolie som kosttilskud havde ingen sammenhæng med RA-udviklingen (AdjOR: 1,1; 95% KI: 0,8-1,6) (Tabel 1).

Det er således vanskeligt at udlede en specifik konklusion eller anbefaling på baggrund af disse heterogene studier, som er præget af såvel bias (særligt erindringsbias) og konfounding. Fundene peger i forskellige retninger, hvilket kan skyldes, at studierne generelt er relativt små og dermed potentielt kan generere tilfældige fejl.

Studieestimerne er således enten præget af stor usikkerhed (med brede konfidensintervaller), eller der har ikke været tilstrækkelig styrke til at opnå statistisk signifikans.

KØDPRODUKTER

Der foreligger tre prospektive kohortestudier og et retrospektivt case-kontrol-studie, hvor man har undersøgt betydningen af kødprodukter for udviklingen af RA.

I et engelsk studie, der var baseret på EPIC-Norfolk-kohorten, fandt man, at personer, der havde højt indtag af kød og kødprodukter (> 87,8 g/dag), havde to gange øget risiko for at få polyarthritis (AdjOR: 2,3; 95% KI: 1,1-4,9) [9] (Tabel 1).

I det danske Kost, kræft og helbred-kohortestudie kunne man ikke påvise nogen sammenhæng mellem indtag af kød (100 g/dag) (AdjIRR: 1,4; 95% KI: 0,8-2,5) og udviklingen af RA [10] (Tabel 1).

I et amerikansk studie, der var baseret på Nurses' Health Study har man ikke kunnet påvise nogen sam-



TABEL 1

Oversigt over omtalte studier af reumatoid arthritis.

Reference	Design	Studiepopulation, n	Studiestørrelse	Inklusionsperiode	Followup, år
<i>Fedtsyrer</i>					
<i>Pattison et al, 2004 [9]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	25.630	88 ptt. med polyarthritis (69% kvinder)/176 kontrolpersoner	1993-1997	9
<i>Pedersen et al, 2005 [10]</i>	Prospektiv kohorte	56.691, 52% kvinder	69 ptt. med RA	1993-1997	8
<i>Benito-Garcia et al, 2007 [17]</i>	Prospektiv kohorte	82.063, 100% kvinder	546 ptt. med RA	1980	22
<i>Shapiro et al, 1996 [18]</i>	Retrospektiv case-kontrol	Population: 100% kvinder	324 ptt. med RA/1.243 kontrolpersoner	1986-1991	–
<i>Linos et al, 1999 [19]</i>	Retrospektiv case-kontrol	Hospital: 80% kvinder	145 ptt. med RA/188 kontrolpersoner	?	–
<i>Rosell et al, 2009 [20]</i>	Retrospektiv case-kontrol	Population: 71% kvinder	1.889 ptt. med RA/2.145 kontrolpersoner	1996-2005	–
<i>Køddprodukter</i>					
<i>Pattison et al, 2004 [9]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	25.630	88 ptt. med polyarthritis (69% kvinder)/176 kontrolpersoner	1993-1997	9
<i>Pedersen, et al, 2005 [10]</i>	Prospektiv kohorte	56.691, 52 % kvinder	69 ptt.med RA	1993-1997	8
<i>Benito-Garcia et al, 2007 [17]</i>	Prospektiv kohorte	82.063, 100% kvinder	546 ptt. med RA	1980	22
<i>Antioxidanter</i>					
<i>Heliövaara et al, 1994 [21]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	1.419	14 ptt. med RA (43% kvinder)/ 28 kontrolpersoner	1968-1972	20
<i>Heliövaara et al, 1994 [21]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	1.977	27 ptt. med RA (44% kvinder)/54 kontrolpersoner	1968-1972	20
<i>Comstock et al, 1997 [22]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	20.305	21 ptt. med RA (71% kvinder)/84 kontrolpersoner	1974-1975	15
<i>Knekt et al, 2000 [23]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	18.709	122 ptt. med RA (69% kvinder)/357 kontrolpersoner	1973-1977	17
<i>Pedersen et al, 2005 [10]</i>	Prospektiv kohorte	56.691, 52% kvinder	69 ptt. med RA	1993-1997	8
<i>Karlson et al, 2008 [24]</i>	RCT	39.144, 100% kvinder	106 ptt. med RA	1992-2004	10
<i>Costenbader et al, 2010 [25]</i>	Prospektive kohorter	184.643, 100% kvinder	787 ptt. med RA	1980 og 1991	12-24
<i>Knekt et al, 2002 [26]</i>	Prospektiv kohorte	9.283, 47% kvinder	90 ptt. med RA	1966-1972	28

Konfounderkontrol	Resultater	Kommentarer
Logistisk regression	Mættede fedtsyrer (> 26,2 g/dag) OR = 1,4 (95% KI: 0,6-3,2) ^a Polyumættede fedtsyrer (> 11,9 g/dag) OR = 0,6 (95% KI: 0,3-1,3) ^a Monoumættede fedtsyrer (> 22,1 g/dag) OR = 0,7 (95% KI: 0,3-1,7) ^a	7-dages kostdagbog Kostvariation igennem længere tid blev ikke registreret
Cox-regression	Fed fisk (> 8% fedt) (30 g fisk/dag) IRR = 0,5 (95% KI: 0,3-1,0) ^b Medium fed fisk (3-7% fedt) (30 g fisk/dag) IRR = 2,8 (95% KI: 1,4-5,4) ^b Olivenolie IA ^c	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede kun personer på 50-64 år Olivenolietype blev ikke angivet
Cox-regression	Fisk IA ^d	Modificeret FFQ ved opfølgningen Risiko for erindrings- og informationsbias Inkluderede alene kvindelige sygeplejersker Fisketyperne blev ikke præciseret
Logistisk regression	Kogt eller bagt fisk (> 2 gange/uge) OR = 0,6 (95% KI: 0,4-0,9) ^e	Modificeret FFQ ved opfølgningen Risiko for erindrings- og informationsbias Inkluderede kun kvinder Fisketyperne blev ikke præciseret
Logistisk regression	Fisk IA Olivenolie (kumuleret forbrug, 19.500 dage) OR = 0,4 (95% KI: 0,2-0,8)	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Ikke justeret for rygning Hospitalsbaseret Hverken fiske- eller olivenolietyperne blev præciseret
Logistisk regression	Fed fisk (1-7 gange/uge) OR = 0,8 (95% KI: 0,6-1,0) ^f Fiskeolie som kosttilskud IA ^f	Ikkevalideret spørgeskema
Logistisk regression	Kød (> 87,8 g/dag) OR = 2,3 (95% KI: 1,1-4,9) ^g Totalprotein (> 75,3 g/dag) OR = 2,9 (95% KI: 1,1-7,5) ^h Jern IA ^a	7-dages kostdagbog Kostvariation igennem længere tid blev ikke registreret
Cox-regression	Rødt kød (100 g/dag) IRR = 1,4 (95% KI: 0,8-2,5) ^c Jern IA ^c	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede kun personer på 50-64 år
Cox-regression	Totalkødd ^d , rødt kødd ^d , animalsk protein ⁱ , jerntilskud ⁱ IA Fjerkræ (0,5 portioner/dag) IRR = 1,2 (95% KI: 0,9-1,6) ^d	Modificeret FFQ ved opfølgningen Risiko for erindrings- og informationsbias Inkluderede alene kvindelige sygeplejersker
Logistisk regression	S-alfa-tokoferol (≤ 8,1 mg/l) RR = 1,9 (95% KI: 0,4-8,9) S-beta-karoten (≤ 70 µg/l) RR = 2,3 (95% KI: 0,4-12,2) S-retinol IA	Lang opbevaringstid af frosne blodprøver, hermed risiko for undere- stimering af resultaterne
Logistisk regression	S-selen (≤ 56 µg/l) RR = 1,6 (95% KI: 0,6-4,7)	Lang opbevaringstid af frosne blodprøver, hermed risiko for undere- stimering af resultaterne
Varians analyse	S-alfa-tokoferol: <i>mean difference</i> : -0,05 mg/dl; 4,7% (95% KI: -0,2-0,1) S-beta-karoten: <i>mean difference</i> (-6,9 µg/dl; 29,3%) (95% KI: -13,1-0,6) S-retinol: <i>mean difference</i> : -4,3 µg/dl; 7,1% (95% KI: -10,0-1,4)	Lang opbevaringstid af frosne blodprøver, hermed risiko for undere- stimering af resultaterne
Logistisk regression	S-alfa-tokoferol ^k IA S-selen (≥ 55 µg/l) RR = 0,7 (95% KI: 0,4-1,2) ^k	Lang opbevaringstid af frosne blodprøver, hermed risiko for undere- stimering af resultaterne
Cox-regression	Alle frugter og frugtjuice ^l , citrusfrugt ^l , alle grøntsager og grøntsagsjuice ^c , retinol ^c , beta-karoten ^c , A-, E- og C-vitamin ^c , zink ^c , selen ^c IA	Valideret FFQ. Risiko for recall bias. Inkluderede kun personer på 50-64 år
Cox-regression	E-vitamin ^l IA	Inkluderede kun kvinder
Cox-regression	Karotenoider ^m IA A-, E- og C-vitamin ^m IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede alene kvindelige sygeplejersker
Cox-regression	Quercetin (3,9-4,7 mg/dag) RR = 2,6 (95% KI: 1,3-5,4) ^c Kæmpferol (0,8-0,9 mg/dag) RR = 1,9 (95% KI: 1,0-3,6) ^c Myricetin (0,1-0,2 mg/dag) RR = 0,8 (95% KI: 0,4-1,6) ^c Øvrige flavonoider ^c IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias

TABEL 1 FORTSAT

<i>Cerhan et al, 2003 [6]</i>	Prospektiv kohorte	29.368, 100% kvinder	152 ptt. med RA	1986	11
<i>Pattison et al, 2005 [7]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	25.630	88 ptt. med polyarthritis (69% kvinder)/ 176 kontrolpersoner	1993-1997	9
<i>D-vitamin Pattison et al, 2004 [9]</i>	<i>Nested case-kontrol</i>	25.630	88 ptt. med polyarthritis (69% kvinder)/176 kontrolpersoner	1993-1997	9
<i>Pedersen et al, 2005 [13]</i>	Prospektiv kohorte	56.691, 52% kvinder	69 ptt. med RA	1993-1997	8
<i>Costenbader et al, 2008 [27]</i>	Prospektiv kohorte	186.389, 100% kvinder	722 ptt. med RA	1980 og 1991	10-22
<i>Hiraki et al, 2012 [28]</i>	Prospektiv kohorte	119.173, 100% kvinder	800 ptt. med RA	1986 og 1998	9-20
<i>Racovan et al, 2012 [29]</i>	RCT	32.435, 100% kvinder	163 ptt. med RA	1995-2000	5
<i>Merlino et al, 2004 [30]</i>	Prospektiv kohorte	29.368, 100% kvinder	152 ptt. med RA	1986	11

BMI = *body mass index*; FFQ = fødevarerfrekvensspørgeskema; HRT = *hormone replacement therapy*; IA = ingen association (dvs. OR/IRR/RR: 0,9-1,1); IRR = incidensratio; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; ptt. = patienter; RA = reumatoid arthritis; RR = relativ risiko.

a) Justeret for rygning, totalenergi, protein og C-vitamin.

b) Justeret for alder, køn, rygning, uddannelse.

c) Justeret for alder og køn.

d) Justeret for alder, rygning, totalenergi, BMI, totalamningstid.

e) Justeret for alder, totalenergi, symptomernes længde, socioøkonomisk status, race.

f) Justeret for alder, køn, rygning, opholdssted.

g) Justeret for rygning, totalenergi, frugtindtag.

h) Justeret for rygning, totalenergi, C-vitamin.

i) Justeret for alder, rygning, BMI, totalamningstid, vegetabilsk protein, jernindtag.

j) Justeret for alder, rygning, BMI, totalamningstid, totalproteinindtag.

k) Justeret for rygning og S-kolesterol.

l) Justeret for alder, aspirin, betakarotenindtag.

m) Justeret for alder ved menarche, brug af orale kontraktiva, menopausal status, brug af postmenopausale hormoner, HRT, rygning, motion, BMI, race.

n) Justeret for alder, totalenergi, rygning, civilstatus, alder ved menarche, HRT, indtag af koffeinfri kaffe, te.

p) Justeret for rygning, totalenergi, proteinindtag.

q) Justeret for: rygning, alder ved menarche, brug af orale kontraktiva, antal af fødsler, total amningstid, menopausal status, HRT, opholdssted ved 15-årsalderen, motion, BMI, race.

r) Justeret for: alder, BMI ved 18-årsalder, fødselsvægt, alder ved menarche, fødselssted, opholdssted ved 15-årsalderen, motion, solfølsomhed, brug af solskærm i teenageperioden, rygning og alkohol i teenageperioden, totalenergi, socioøkonomisk status, energijusteret retinol indtag, race.

s) Justeret for: alder, rygning, total energi, HRT, koffeinfri kaffe og betacryptoxanthinindtag.

menhæng mellem indtagelse af kød (AdjIRR: 0,9; 95% KI: 0,7-1,2), animalsk protein (AdjIRR: 1,1; 95% KI: 0,8-1,5) eller jerntilskud [17] (Tabel 1).

Det samme resultat har man fundet i et retrospektivt case-kontrol-studie af *Shapiro et al* [18].

Sammenfattende er der med baggrund i de få un-

dersøgelser ingen evidens for, at stor indtagelse af kødprodukter (proteinrig diæt) er en medvirkende årsag til udvikling af RA.

ANTIOXIDANTER

I i alt ti studier har man undersøgt sammenhængen

Cox-regression	Alle frugter (> 83 portioner/måned) RR = 0,7 (95% KI: 0,5-1,1) ⁿ Alle grøntsager (> 97 portioner/måned) RR = 0,7 (95% CI: 0,5-1,1) ⁿ Beta-cryptoxanthin (> 86,9 µg/dag) RR = 0,6 (95% CI: 0,4-0,9) ⁿ Lycopen (> 4.640 µg/dag) RR = 0,8 (95% KI: 0,5-1,2) ⁿ Øvrige karotenoider ⁿ IA C-vitamin (> 251 mg/dag) RR = 0,7 (95% KI: 0,5-1,1) ⁿ Selenkosttilskud RR = 0,6 (95% KI: 0,3-1,2) ⁿ E-vitamin ⁿ , zink ⁿ , kobber ⁿ , mangan ⁿ IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede alene kvinder i alder på 55-69 år
Logistisk regression	Betacryptoxanthin (> 365 µg/dag) OR = 0,5 (95% CI: 0,2-1,2) ^a Lutein (> 835 µg/dag) OR = 1,3 (95% KI: 0,6-2,8) ^a Lycopen (> 1.070 µg/dag) OR = 1,4 (95% KI: 0,7-2,8) ^a C-vitamin (> 94 mg/dag) OR = 0,3 (95% KI: 0,2-0,7) ^p	7-dages kostdagbog Kostvariation igennem længere tid blev ikke registreret
Logistisk regression	D-vitamin (> 3,5 µg/dag) OR = 1,5 (95% KI: 0,7-2,9) ^a	7-dages kostdagbog Kostvariation igennem længere tid blev ikke registreret
Cox-regression	D-vitamin ^c IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede kun personer på 50-64 år
Cox-regression	D-vitamin ^d IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede alene kvindelige sygeplejersker
Cox-regression	D-vitamin (i teenageperioden 13-18 år) ^c IA	Valideret FFQ Risiko for erindringsbias Inkluderede alene kvindelige sygeplejersker
Cox-regression	D-vitamin IA	Inkluderede kun kvinder på 50-79 år
Cox-regression	D-vitamin (> 467,7 IU/dag) RR = 0,7 (95% KI: 0,4-1,0) ^s	Valideret FFQ Erindringsbias Inkluderede kun kvinder på 55-69 år Ikke justeret for soleksponeringen

mellem antioxidantindtagelse og senere udvikling af RA.

I tre nestede case-kontrol-studier har man undersøgt serumantioxidantniveauet hos personer, der efterfølgende fik RA, og for de fleste af antioxidanterne kunne der ikke påvises en årsagssammenhæng med

udviklingen af RA [21-23] (Tabel 1). I et amerikansk prospektivt kohortestudie, hvor der var inkluderet 20.305 bloddonorer, undersøgte man serumantioxidantværdier hos personer, som senere fik RA, og fire matchede kontrolpersoner for hver patient med RA. Man fandt, at serum-beta-karoten var lavere hos pa-

tienterne end hos kontrolpersonerne (*mean difference*: -6,9 mikrog/dl (95% KI: (-13,1)-(-0,6)) [22] (Tabel 1).

Tilsvarende fandt man i et finsk studie med afsæt i en populationsbaseret kohorte, hvor der var inkluderet 18.709 deltagere, at personer med en højere serumselelværdi havde signifikant lavere risiko for senere at få seronegativ RA end personer med en lavere værdi (AdjIRR: 0,2; 95% KI: 0,1-0,7) [23] (Tabel 1).

I tre studier, hvor man undersøgte sammenhængen mellem antioxidantindtagelse og efterfølgende udvikling af RA, kunne man derimod ikke påvise nogen sammenhæng [10, 24, 25] (Tabel 1).

I et finsk populationsbaseret, prospektivt kohortestudie undersøgte man sammenhængen mellem flavonoidindtag og udvikling af kroniske sygdomme blandt 10.054 deltagere [26] og fandt, at højt indtag af kæmpferol øgede risikoen for RA-udvikling (AdjIRR: 1,9; 95% KI: 1,0-3,6) (Tabel 1).

I et amerikansk prospektivt kohortestudie med afsæt i Iowa Women's Health Study med 29.368 deltagere anvendte man et FFQ, der var udviklet af Willet *et al* [6]. Der blev identificeret 152 tilfælde af RA i en opfølgingsperiode på 11 år. Man fandt, at betacryptoxanthin/provitamin A (AdjIRR: 0,6; 95% KI: 0,4-0,9) og zinkkosttilskud (AdjIRR: 0,4; 95% KI: 0,2-0,9) havde beskyttende effekt mod RA [6] (Tabel 1).

I et engelsk studie, der var baseret på EPIC-Norfolk-kohorten [7], fandt man, at C-vitamin (AdjOR: 0,3; 95% KI: 0,2-0,7) og betacryptoxanthin (AdjOR: 0,5; 95% KI: 0,2-1,2) havde beskyttende effekt mod RA [7] (Tabel 1).

Igen vanskeliggøres en egentlig anbefaling af, at dokumentationen baseres på små heterogene studier, og de fleste resultater mangler statistisk styrke.

D-VITAMIN

Man har i flere prospektive studier analyseret sammenhængen mellem indtagelsen af D-vitamin og senere udvikling af RA. De fleste af studierne har vist negative resultater [9, 10, 27-29], også efter justering for soleksponeringen (Tabel 1).

I et studie, der blev udført på baggrund af Iowa Women's Health Study, påviste man dog, at øget D-vitaminindtag hos postmenopausale kvinder reducerede risikoen for senere RA-udvikling (AdjIRR: 0,7; 95% KI: 0,4-1,0) [30], data blev ikke justeret for soleksponering (Tabel 1).

I de fleste undersøgelser har man ikke kunnet påvise sammenhænge mellem indtagelsen af D-vitamin og risikoen for at få RA, men også her savnes flere undersøgelser af høj kvalitet.

KONKLUSION

Et komplekst samspil mellem flere gener og miljøfaktorer, herunder muligvis kostprodukter, er årsag til udviklingen af RA. Tilsyneladende er der en tendens til, at fiskefedt i nogen grad kan beskytte mod udvikling af RA. I de fleste studier var resultaterne dog ikke statistisk signifikante. I flere undersøgelser har man ikke fundet nogen sammenhæng mellem risikoen for at udvikle RA og kostens indhold af kødprodukter, antioxidant eller D-vitamin. Generelt er alle studierne små, med betydelig risiko for konfundering og især erindringsbias.

En evidensbaseret afklaring af sammenhængen mellem forskellige kostfaktorer og risikoen for at få RA kræver ideelt set større populationsbaserede prospektive kohortestudier, hvor man tager højde for erindringsbias, f.eks. ved at studiedeltagerne fører længerevarende kostdagbog med årlige opfølgninger i flere år. Endvidere er det vigtigt ved analyserne at justere for kendte risikofaktorer som alder, køn og rygning samt øvrige mulige risikofaktorer såsom indtagelse af alkohol og kaffe samt fysisk inaktivitet, hormonpåvirkning, socioøkonomisk status, arbejdsmiljø og stressniveau.

SUMMARY

Asta Linauskas, Annette de Thurah, Grethe Neumann Andersen & Kristian Stengaard-Pedersen:

No evidence that diet has any influence on the aetiology of rheumatoid arthritis

Ugeskr Læger 2015;177:V08140445

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease affecting 0,5-1% of the population. Several genetic and environmental factors are implicated in the aetiology of RA. The only well-established environmental risk factor is tobacco smoking. In this review we examine data linking intake of fatty acids, meat, antioxidants and vitamin D with the risk of RA. Although there is some tendency to show a protective effect of fatty acids from fish on RA, generally, evidence on dietary risk factors is scarce with a lack of statistical significance and reproducibility.

KORRESPONDANCE: Asta Linauskas, Reumatologisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel, Bispensgade 37, 9800 Hjørring. E-mail: asli@rn.dk

ANTAGET: 5. november 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. april 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pedersen JK, Kjaer NK, Svendsen AJ et al. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int* 2009;29:411-5.
2. Pedersen M, Jacobsen SR, Garred P et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 2007;56:1446-53.
3. Kallberg H, Ding B, Padyukov L et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2010;70:508-11.
4. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM et al. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology* 2011;51:499-512.
5. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA et al. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:526-30.
6. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA et al. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2003;157:345-54.
7. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M et al. Dietary betacarotene and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:451-5.
8. Heliövaara M, Aho K, Knekt P et al. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:631-5.
9. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M 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;50:3804-12.
10. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol* 2005;32:1249-52.
11. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP et al. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49:980-2.
12. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:222-7.
13. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA et al. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol* 2002;29:246-54.
14. Rodríguez LA, Tolosa LB, Ruigomez A et al. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol* 2009;38:173-7.
15. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2012;107:S171-S184.
16. Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl 3):594S-600S.
17. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R16.
18. Shapiro J, Koepsell T, Voigt L. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* 1996;7:256-63.
19. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999;70:1077-82.
20. Rosell M, Wesley AM, Rydin K et al. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2009;20:896-901.
21. Heliövaara M, Knekt P, Aho K et al. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;52:51-3.
22. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC et al. Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997;56:323-5.
23. Knekt P, Heliövaara M, Aho K. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2000;11:402-5.
24. Karlson E, Shadick N. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1589-95.
25. Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *Am J Epidemiol* 2010;172:205-16.
26. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560-8.
27. Costenbader K, Feskanich D. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530-5.
28. Hiraki LJ, Munger KL, Costenbader KH et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:1829-36.
29. Racovan M, Walitt B, Collins CE et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative Calcium plus vitamin D trial. *Rheumatol Int* 2012;32:3823-30.
30. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.