

# Ernährungsmedizinische Aspekte der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische Systemerkrankung unklarer Ursache. Es existiert keine kurative Behandlung. Trotz neuen medikamentösen Therapieformen, wie zum Beispiel dem Einsatz von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF) Antagonisten, ist eine langfristige Krankheitskontrolle oft nur schwierig zu erreichen. Viele Patienten suchen deshalb nach alternativen Therapieansätzen mit oft zweifelhaften Wirkungen. Obskure Diäten und angeblich Heil bringende Ernährungsumstellungen, oft mit Elimination bestimmter Nahrungsmittel, werden in der Laienpresse kritiklos angepriesen. In der vorliegenden Arbeit soll die Rolle der Ernährung bezüglich Prävention und Therapie der rheumatoiden Arthritis aufgrund der bestehenden Evidenz kritisch beleuchtet werden.

---

Reinhard Imoberdorf, Peter E. Ballmer

---

Früher ging man davon aus, dass die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis weltweit identisch sei. In Europa und Nordamerika wurde die Prävalenz mit 0,5 bis 1 Prozent angegeben (1). Bei genauerer Analyse weisen aber mediterrane Länder, Südostasien, China und Japan eine tiefere Prävalenz auf, während die rheumatoide Arthritis bei nativen amerikanisch-indischen Populationen mit bis zu 5 Prozent häufiger vorkommt und in gewissen tropischen

Gegenden fast gar nicht beschrieben wird (2). Dies macht neben genetischen auch Umweltfaktoren als mögliche Teilursache für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis wahrscheinlich. So wird zweifellos auch die Ernährung eine wichtige Rolle im Management des Patienten mit rheumatoider Arthritis spielen. Allerdings wurde bisher für keinen spezifischen Nährstoff eine protektive oder gesundheitsschädigende Wirkung auf die rheumatoide Arthritis bewiesen. Entsprechend gibt es auch keine spezifische «Rheumadiät».

Im Vergleich mit Patienten ohne, haben solche mit rheumatoider Arthritis eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (3). Eine mediterrane Ernährung führt nachweislich zu einer signifikanten Senkung der Gesamt- und Herzinfarktsterblichkeit (4). Wir möchten deshalb in diesem Artikel nicht nur den Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung oder die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis betrachten, sondern zeigen, dass Rheumapatienten nicht von Diäten, sondern von gesunden Ernährungsmustern profitieren können, die einerseits die Krankheitsaktivität, andererseits die kardiovaskulären Komplikationen der rheumatoiden Arthritis positiv beeinflussen.

## Ernährung als Schutz- oder Risikofaktor für rheumatoide Arthritis

In Querschnitts- und retrospektiven epidemiologischen Studien schützte eine Ernährung reich an Fischen (5, 6, 7), Olivenöl (6, 8) und gekochtem Gemüse (8) vor der Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis. Sköldstam et al. verglichen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in einer randomisierten parallelen Studie über drei Monate eine mediterrane Ernährung, wie sie de Lorgeril (34) verwendet hat, mit einer üblichen westlichen Ernährung. Die mediterrane Ernährung führte zu einer signifikanten Reduktion der Entzündungsaktivität (einschliesslich einer Reduktion des C-reaktiven Proteins), einer Verbesserung der körperlichen Funktion und zu einer

verbesserten Vitalität (9).  $\omega$ -3-Fettsäuren aus Fischen und Ölsäure aus Oliven und Olivenöl wirken antiinflammatorisch und können so die günstigen Effekte dieser Ernährungsform auf die rheumatoide Arthritis erklären.

Die mediterrane Ernährung ist auch reich an natürlichen Antioxidanzien. Freie Sauerstoffradikale wirken als Mediatoren des Gewebeschadens bei rheumatoider Arthritis (2). Deshalb könnten antioxidative Mikronährstoffe eine wichtige protektive Rolle bei rheumatoider Arthritis spielen. Tatsächlich zeigten zwei Fallkontrollstudien, dass die Serumkonzentration von Selen, Alpha-Tocopherol (Vitamin E), Betakarotin und der so genannte antioxidative Index invers assoziiert waren mit dem späteren Auftreten einer rheumatoiden Arthritis (10, 11). In der Iowa-Women's-Health-Study führte die Einnahme von Beta-Cryptoxanthin, einem Karotinoid, das vor allem in Zitrusfrüchten vorkommt, zu einer tieferen Inzidenz von rheumatoider Arthritis, während die Zufuhr anderer Karotinoide keine Assoziation mit dem Vorkommen von rheumatoider Arthritis zeigte (12). In der Kohorte des Finnish-Mobile-Clinic-Health Examination-Survey war die höhere Einnahme von zwei Flavonoiden, Kaempferol und Quercetin, mit einer erhöhten Inzidenz von rheumatoider Arthritis verbunden (13). Von den flavonoidreichen Nährstoffen zeigte vor allem der Verzehr von weissem Kohl eine starke Erhöhung des Risikos, eine Rheumafaktor-positive rheumatoide Arthritis zu entwickeln.

Pattison et al. fanden in einer prospektiven Untersuchung, der EPIC-Norfolk-Studie (14), einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Konsum von rotem Fleisch, gesamtener Eiweissaufnahme und dem Auftreten von rheumatoider Arthritis. Rotes Fleisch ist potenziell proinflammatorisch, da es eine diätetische Quelle von Arachidonsäure darstellt, einer  $\omega$ -6-Fettsäure, welche in proinflammatorische Eicosanoide metabolisiert wird (vgl. unten). Nach Berücksichtigung des Rauchens und des Fruchtekonsums blieb der statistisch

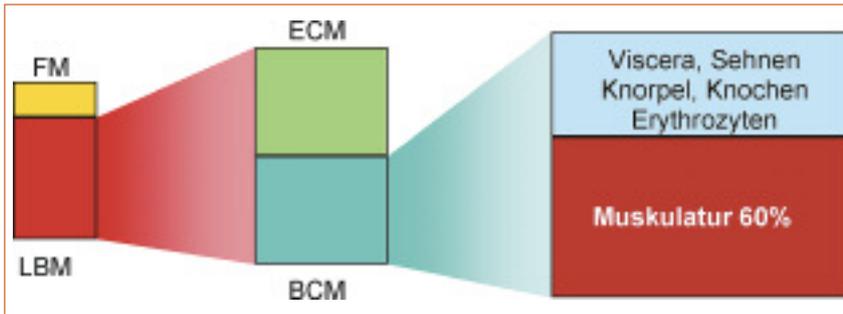


Abbildung 1. Körperkompartimente  
 FM: Fettmasse; LBM: Lean-Body-Mass = Magermasse; ECM: Extrazellulärmasse; BCM: Body-Cell-Mass = Körperzellmasse

signifikante Zusammenhang erhalten, allerdings lediglich grenzwertig. Leider fehlten jegliche Angaben über den Fischkonsum in dieser Studie. Wie die Autoren bestätigen, ist die Fischaufnahme mit einem substanziiellen kleineren Risiko für die Entwicklung von rheumatoider Arthritis assoziiert. Bekanntlich verhält sich «Fisch essen» umgekehrt proportional zu «Fleisch essen» und vice versa. Deshalb könnte die Assoziation zwischen Fleischkonsum und dem Auftreten von rheumatoider Arthritis in dieser Untersuchung beträchtlich verfälscht sein. Eine andere prospektive Fallkontrollstudie (7) fand eine inverse Beziehung zwischen der Eiweissaufnahme und rheumatoider Arthritis. Ausserdem zeigte eine prospektive Analyse einer Kohorte aus der Nurses'-Health-Study keine Assoziation von rheumatoider Arthritis mit der Gesamtaufnahme von Eiweiss oder rotem Fleisch (15).

Die Messung der Nährstoffaufnahme in epidemiologischen Studien ist problematisch. Zusammenfassend gestattet die derzeit widersprüchliche Datenlage keine einheitliche Schlussfolgerung über den Zusammenhang von Ernährungsfaktoren und dem Risiko, eine rheumatoide Arthritis zu erleiden.

## Rheumatoide Kachexie

Roubenoff et al. (16) haben den Begriff der rheumatoiden Kachexie geprägt, den bereits Sir James Paget vor über einem Jahrhundert erwähnt hat. Die rheumatoide Kachexie ist gekennzeichnet durch einen veränderten Energie- und Eiweissstoffwechsel und durch eine erhöhte Produktion der entzündlichen Zytokine Interleukin-1 $\beta$  (IL-1) und TNF. TNF scheint ein Schlüsselmediator für den Krankheitsprozess zu sein, während IL-1 eher eine permissive Rolle spielt. Der veränderte Stoffwechsel, im Sinn einer Akutpha-

senreaktion, führt zu Eiweisskatabolismus, erhöhtem Ruheenergieumsatz und Zunahme der Gelenkschmerzen und -steifigkeit. Ein entscheidender Faktor ist der Verlust von Körperzellmasse (Abbildung 1). Die Körperzellmasse ist das Kompartiment, in welchem 95 Prozent der gesamten metabolischen Aktivität des Körpers stattfindet. Die Körperzellmasse besteht hauptsächlich aus Muskelmasse (quergestreifte Muskulatur) und zu einem kleinen Anteil aus viszeraler Masse (Serumeiweisse, Erythrozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Leber, Nieren, Pankreas und Herz) und Immunzellmasse. Ein Drittel der Patienten mit rheumatoider Arthritis erleidet im Verlaufe ihrer Erkrankung einen Verlust von 13–15 Prozent ihrer Körperzellmasse (17, 18). Ein Verlust von mehr als 40 Prozent der Körperzellmasse führt in der Regel zum Tod, aber bereits bei Verlusten von 5 Prozent kommt es zu einer substanziiellen Zunahme der Morbidität.

Obwohl der Ruheenergieumsatz erhöht sein kann, ist der Gesamtenergieverbrauch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis reduziert, bedingt durch eine deutliche Abnahme der körperlichen Aktivität bei diesen Patienten (16).

## Ernährungsinterventionen

Aufgrund der geschilderten Stoffwechseleränderung beim Patienten mit rheumatoider Arthritis muss das Ziel therapeutischer Interventionen sein, den Verlust der Körperzellmasse zu verlangsamen und den funktionellen Zustand zu verbessern. Dazu sind drei Massnahmen geeignet:

1. Förderung der körperlichen Aktivität
2. richtige Ernährung und
3. medikamentöse Therapie.

Entgegen der früheren Meinung, dass entzündete Gelenke stillgelegt

werden müssten, gehört heute ein aufbauendes Widerstandskrafttraining zu den festen nichtpharmakologischen Therapiemodalitäten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Krafttraining verbessert die Muskelkraft, dient dem Erhalt der Körperzellmasse und wirkt sich positiv auf die motorischen Funktionen aus.

Roubenoff et al. haben wiederholt nachgewiesen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis in der Regel eine genügende Energie- und Eiweissaufnahme haben (16). Entsprechend wird eine Energie- und Eiweisszufuhr wie bei Gesunden empfohlen. Der leicht erhöhte Ruheenergieumsatz wird in der Regel durch den reduzierten Gesamtenergiebedarf (bedingt durch deutlich verminderte Aktivität) kompensiert. Zudem ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis der Rückgang der Körperzellmasse oft begleitet von Fettakkumulation, ähnlich der Sarkopenie beim Älterwerden. Die Akkumulation von Fett würde durch eine erhöhte Energiezufuhr noch unterstützt, was nicht erwünscht ist. Roubenoff spricht in diesem Zusammenhang von der rheumatoiden kachektischen Adipositas.

Bezüglich medikamentöser Therapie verweisen wir auf den Artikel über TNF- $\alpha$ -Antagonisten auf Seite 10 in dieser Ausgabe.

## Die Bedeutung der mehrfach und einfach ungesättigten Fettsäuren

Vor über 30 Jahren haben dänische Wissenschaftler die Hypothese aufgestellt, dass die niedrige Rate von koronarer Herzkrankheit bei Grönland-Eskimos durch eine höhere Einnahme von Walfleisch und Fisch (19, 20) bedingt sei. Seither sind von der Erforschung der Mechanismen der  $\omega$ -3-Fettsäuren bis hin zu klinischen Studien bei kardiovaskulären Krankheiten, Behandlung von Hyperlipidämien, rheumatoider Arthritis und vorzeitiger Wehentätigkeit über 7000 Publikationen erschienen (21).

Die  $\omega$ -6- und  $\omega$ -3-Fettsäuren (Abbildung 2) sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Sie werden als essenziell bezeichnet, da sie im menschlichen Organismus nicht oder nur in beschränktem Mass synthetisiert werden können (22). Die  $\omega$ -6-Fettsäure Arachidonsäure wird durch die Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxygenase in proinflammatorische Prostaglandine

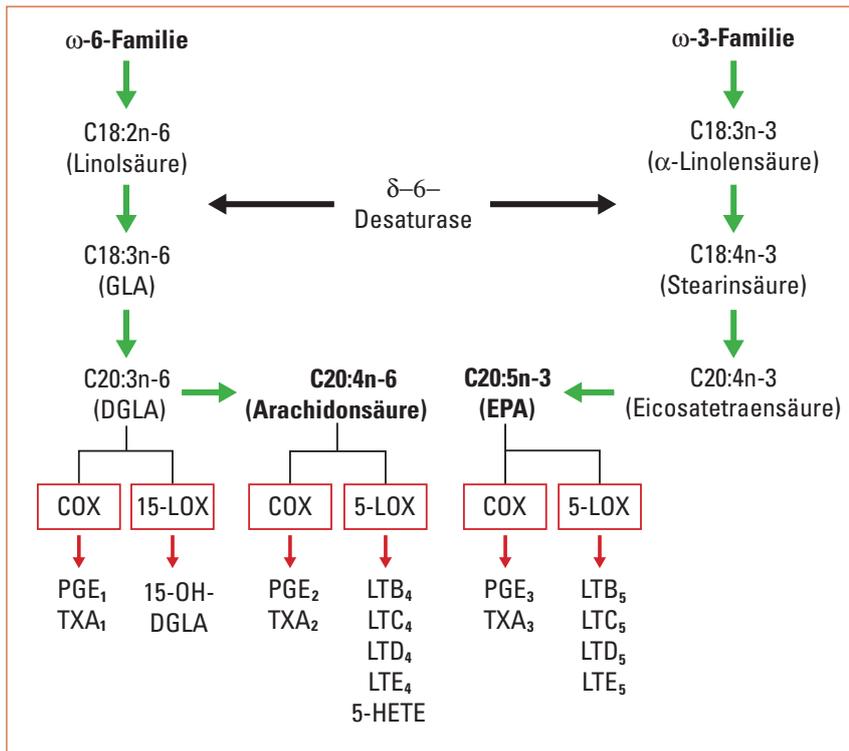


Abbildung 2: Stoffwechsel der  $\omega$ -6 und  $\omega$ -3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren.  
 GLA:  $\gamma$ -Linolensäure (Gamolensäure); DGLA: Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure; EPA: Eicosapentaensäure;  
 COX: Cyclooxygenase; LOX: Lipoxygenase; PG: Prostaglandine; TX: Thromboxane; LT: Leukotriene

und Leukotriene konvertiert. Proinflammatorische Eicosanoide, wie Prostaglandin-E2 und Leukotrien-B4, finden sich in hoher Konzentration in der Synovia von Patienten mit rheumatoider Arthritis und unterhalten die Entzündung in den Gelenken. Die  $\omega$ -3-Fettsäure Eicosapentaensäure, die sich vor allem in fetten Kaltwasserfischen findet, wird in Prostaglandine und Leukotriene konvertiert, welche stark antiinflammatorische, antithrombotische, antiarrhythmische und antiatherogene Wirkungen haben. Beide Fettsäuregruppen konkurrieren um die gleichen Enzymsysteme. Eine erhöhte Aufnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren reduziert den Einbau von Arachidonsäure in die Zellmembranen, was in einer entzündungshemmenden Wirkung resultiert. Das Verhältnis der beiden Fettsäuregruppen zueinander ist also von kritischer Bedeutung für die Wirkung der daraus gebildeten Metaboliten. Während unsere Vorfahren im Paläolithikum noch ein Fettsäureverhältnis von  $\omega$ -6: $\omega$ -3 von 0,8:1 und die Griechen vor 1960 von 1 bis 2:1 aufwiesen (23), wurde unsere westliche Ernährung im Verlauf des letzten Jahrhunderts immer  $\omega$ -6-lastiger und weist heute ein Verhältnis von etwa 10:1 auf. Personen, die sich besonders «gesundheitsbewusst» mit Margarine, Distelöl

und gewissen Samen und Kernen ernähren, bringen es sogar problemlos auf 20:1, wie Müller in ihrem sehr lesenswerten Artikel in dieser Zeitschrift geschrieben hat (24).

Olivenöl ist reich an der einfach ungesättigten Ölsäure (18:1 $\omega$ -9), die in die Eicosatriensäure (20:3 $\omega$ -9) metabolisiert wird und wie die  $\omega$ -3-Fettsäuren antiinflammatorische Eigenschaften aufweist. Olivenöl hat zudem antioxidative Eigenschaften. Die Griechen konsumieren vor allem das nicht raffinierte Olivenöl, das reich an natürlichen Antioxidanzien einschliesslich Tokopherolen ist (9). Tatsächlich fand sich im Nordwesten Griechenlands, wo der Olivenölkonsum sehr hoch ist, eine tiefe Prävalenz von rheumatoider Arthritis (25). Ernährungsformen reich an Antioxidanzien und einfach sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie die mediterrane Ernährung, erscheinen unter diesen Gesichtspunkten attraktiv.

### Fischöle als Therapie eines Entzündungsschubes

Der therapeutische Einsatz von Fischöl bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wird durch über 15 klinische Studien und zwei Metaanalysen unterstützt (in 21). Die Supplementierung

mit Fischöl führte durchwegs zu einer, wenn auch bescheidenen, klinischen Besserung, sodass zum Teil eine Dosisreduktion der nicht steroidalen Antirheumatika möglich war. Verschiedene Autoren erachten zudem den synergistischen Effekt einer hohen Einnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren mit gleichzeitiger Reduktion der  $\omega$ -6-Fettsäuren in der Nahrung als wichtig, um das Verhältnis von  $\omega$ -6- zu  $\omega$ -3-Fettsäuren zu optimieren.

Eine Dosis zwischen 2,6 und 6 g Fischöl pro Tag für die Dauer von mindestens 8 bis 12 Wochen wird als optimal angesehen, um die Symptome der rheumatoiden Arthritis zu verbessern. Solche Mengen Fischöl können nicht mit der Nahrung, sondern müssen mit Kapseln zugeführt werden, die vor allem mit Eicosapentaensäure angereichert sind.

Der oben erwähnte positive Effekt von Ölsäure konnte in einer kürzlich publizierten randomisierten Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigt werden. Patienten erhielten entweder Sojaöl als Placebo oder 3 g Fischöl pro Tag als Supplement in Kapselform oder die gleichen Fischölkapseln plus 6,8 g Ölsäure (9,6 ml Olivenöl extra vergine als Salatdressing). Fischölkapseln und Fischölkapseln plus Olivenöl führten zu signifikanter Verbesserung verschiedener klinischer Parameter im Vergleich zum Sojaöl. Fischölkapseln plus Olivenöl zeigten zusätzliche Verbesserungen bezogen auf Morgensteifigkeit, Geschicklichkeit in täglichen Verrichtungen, die Höhe des Rheumafaktors im Serum und die Gesamtbeurteilung durch die Patienten selber (26).

Zusammenfassend können Patienten mit einem akuten Schub einer rheumatoiden Arthritis von der Supplementierung mit Fischölen profitieren, wobei durch die Ergänzung mit Olivenöl, das vor allem mit der kalten Küche schmackhaft zugeführt werden kann, ein additiver Effekt erwartet werden darf.

### Supplementierung von Mikronährstoffen

Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen im Vergleich zu Gesunden einen tieferen antioxidativen Status und eine funktionelle Minderantwort der synovialen T-Lymphozyten. Zudem nehmen Rheumapatienten häufig zu wenig Mikronährstoffe mit der Nahrung auf (27). Deshalb wurde die Supplementierung mit Mikronährstoffen immer wieder propagiert. Tierexperi-

Tabelle:  
Ähnlichkeiten zwischen Atherosklerose und rheumatoider Arthritis  
(48)

|   | Atherosklerose                  | Rheumatoide Arthritis                                  |
|---|---------------------------------|--|
| <b>Makrophagen Aktivierung</b>                                    |                                 |  |
| TNF- $\alpha$   | ↑                               | ↑  |
| Expression von Metalloproteinasen                                 | ↑                               | ↑  |
| Interleukin-6   | ↑ (IA)                          | ↑  |
| <b>Mastzell Aktivierung</b>                                       | ↑                               | ↑  |
| <b>T-Zell Aktivierung</b>   |                                 |  |
| Löslicher Interleukin-2 Rezeptor                                  | ↑ (IA)                          | ↑  |
| CD3 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup>                                  | ↑ (IA)                          | ↑  |
| CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup>                                | ↑ (IA)                          | ↑  |
| CD4 <sup>+</sup> IFN $\gamma$ <sup>+</sup>                        | ↑ (IA)                          | ↑  |
| Th1/Th2 Gleichgewicht   | ↑ Th1                           | ↑ Th1  |
| <b>B-Zell Aktivierung</b>   |                                 |  |
| Autoantikörper (oxLDL, HSP)                                       | 0 oder ↑                        | 0 oder ↑   |
| Rheumafaktor  | 0                               | ↑  |
| <b>C-reaktives Protein</b>  | ↑ (IA)                          | ↑↑   |
| <b>Adhäsionsmoleküle</b> (VCAM-1, ICAM-1, E-Selektin, P-Selektin) | ↑                               | ↑  |
| <b>Endothelin</b>   | ↑                               | ↑  |
| <b>Neoangiogenese</b>   | ↑                               | ↑  |
| <b>Mögliche Antigene</b>  | HSP, oxLDL, infektiöse Agentien | Kollagen II, Knorpelantigene, HSP, infektiöse Agentien |

oxLDL: oxidiertes LDL, HSP: Heat Shock Protein, ↑ erhöht, ↑↑ stark erhöht. IA bedeutet erhöhte systemische Marker bei Patienten mit instabiler Angina pectoris.

mentell konnte die antiarthritische Wirkung hoher Dosen von Vitamin C, Vitamin E und N-Acetyl-Cystein gezeigt werden. Es gibt eine Reihe anderer Antioxidanzien mit potenzieller Wirkung bei rheumatoider Arthritis. Dazu gehören Selen, Zink, Mangan, Bioflavonoide (sekundäre Pflanzenstoffe) und Betakarotin. Dennoch waren klinische Studien mit Antioxidanzien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis enttäuschend. Ein randomisierter doppelblinder Vergleich von Vitamin E in hoher Dosierung (täglich 1200 mg = ca. 1800 IE) zeigte im Vergleich zu Placebo keine antiinflammatorische, jedoch eine leichte analgetische Wirkung (28). Der prophylaktische Einsatz von Vitamin E ist ein zweischneidiges Schwert, da Vitamin E in hohen Dosen prooxidativ wirken kann (4). Entsprechend zeigte eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 19 meist placebokontrollierten randomisierten Studien eine signifikante Erhöhung der Gesamtsterblichkeit in 9 von 11 Studien, welche eine Hochdosis-supplementierung mit Vitamin E (> 400 IE pro Tag) untersuchten (29, 30). In zwei placebokontrollierten Studien zeigte die Anwendung von mit Selen

angereicherter Hefe auch keine klinisch fassbaren Verbesserungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (31, 32).

Die antioxidativen Mikronährstoffe wurden in der Regel als Einzelsubstanzen getestet. Die Redoxhomöostase zeichnet sich aber durch ein feines Gleichgewicht aus, bei dem alle Partner in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander vorhanden sein müssen (4). Deshalb haben Remans et al. versucht, bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in einer doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen Studie den Effekt eines flüssigen Supplementes zu testen, welches mit verschiedenen  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-Fettsäuren sowie mit diversen Vitaminen und Spurenelementen angereichert war (33). Es fand sich kein Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe, obwohl in der Verumgruppe die Plasmakonzentrationen von Vitamin E und den  $\omega$ -3-Fettsäuren anstiegen, während die Arachidonsäurekonzentration abfiel. Obwohl in der Laienpresse solche Supplemente bei rheumatoider Arthritis breit propagiert werden, sind die wissenschaftlichen Daten enttäuschend, weshalb eine generelle Anwendung von

Mikronährstoffsupplementen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht empfohlen werden kann.

## Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Eingangs haben wir gesunde Ernährungsgewohnheiten für Patienten mit rheumatoider Arthritis empfohlen. Wie aus den bisherigen Ausführungen unschwer zu erkennen ist, meinen wir damit die mediterrane Ernährung. Diese enthält viele der oben erwähnten Ingredienzien, wie zum Beispiel ein optimales  $\omega$ -6: $\omega$ -3-Verhältnis und eine hohe Konzentration an natürlichen Antioxidanzien. Die Wirksamkeit der mediterranen Ernährung ist wiederholt gezeigt worden; mediterrane Ernährung führt reproduzierbar zu einer markanten Reduktion tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkte, des plötzlichen Herztodes und der Gesamtsterblichkeit (34, 35, 36, 37).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität aufwiesen (38, 39, 40). So haben Wolfe et al. gezeigt, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis im Mittel eine 17 Jahre kürzere Überlebensrate hatten als der Rest der kanadischen Bevölkerung (41). In weiteren Untersuchungen wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine höhere Rate an kardiovaskulären Todesfällen gefunden, welche möglicherweise die verkürzte Lebensspanne erklären könnten (39, 41, 42, 43, 44, 45). Diese Resultate wurden in der prospektiven Kohortenstudie der Nurses'-Health-Study bestätigt (46). Das relative Risiko für Herzinfarkt bei Frauen mit rheumatoider Arthritis betrug 2,0 (95% Vertrauensintervall [CI], 1,23–3,29). Bei Frauen, die bereits seit zehn Jahren an rheumatoider Arthritis litten, betrug das Herzinfarkt-risiko 3,1 (95% CI, 1,64–5,87). In einer erst kürzlich publizierten retrospektiven Populationsstudie konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis weniger häufig über Angina pectoris berichteten und häufiger einen unbemerkten Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod erlitten (47). Möglicherweise haben Patienten mit rheumatoider Arthritis ein anderes Schmerzempfinden, oder sie und die behandelnden Ärzte interpretieren Brustschmerzen häufiger als

Symptome der rheumatoiden Arthritis. Die gleichen Autoren (3) konnten in einer multivariaten Regressionsanalyse drei Risikofaktoren für kardiovaskulären Tod bei Patienten mit rheumatoider Arthritis identifizieren: mindestens dreimal eine Blutsenkungsreaktion > 60 mm/h (Hazard Ratio [HR] 2,03, 95% Vertrauensintervall [CI] 1,45–2,83), Vorhandensein einer Vaskulitis (HR 2,41, CI 1,0–5,81) und Lungenbefall (HR 2,32, CI 1,11–4,84).

## Gibt es pathogenetische Ähnlichkeiten zwischen rheumatoider Arthritis und Atherosklerose?

Die Beobachtung, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Krankheiten aufweisen, könnte darauf hinweisen, dass ähnliche pathogenetische Mechanismen bei diesen Krankheiten vorliegen. Dies könnte dann unsere Forderung nach mediterranen Ernährungsgewohnheiten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unterstützen.

Tatsächlich bestehen zwischen der Atherosklerose und der rheumatoiden Arthritis überraschende Ähnlichkeiten in der entzündlichen und immunologischen Antwort, welche das gehäufte Auftreten von koronaren Ereignissen bei rheumatoider Arthritis erklären könnten, wie die *Tabelle* sehr anschaulich illustriert (48). Die Aktivierung von inflammatorischen Zellen und die lokale Expression von Adhäsionsmolekülen und Endothelin sind beiden Krankheiten gemeinsam. Diese Ähnlichkeiten könnten aber auch bloss die Folge der chronischen Entzündung sein. Allerdings haben Liuzzo et al. eine ungewöhnliche Subpopulation von T-Zellen (CD4<sup>+</sup>, CD28<sup>-</sup>) bei rund 65 Prozent der Patienten mit instabiler Angina pectoris nachweisen können, die bei stabiler Angina pectoris praktisch nicht vorkommen (49). Diese CD4<sup>+</sup>, CD28<sup>-</sup>-T-Zellen produzieren Interferon- $\gamma$  was über eine Th-1 Immunantwort zur Instabilität der atherosklerotischen Plaques führen kann, da Interferon- $\gamma$  sowohl Makrophagen aktivieren als auch Zytolyse induzieren und gleichzeitig die Kollagensynthese hemmen kann. Interessant ist nun die Tatsache, dass CD4<sup>+</sup>, CD28<sup>-</sup>-T-Zellen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gehäuft vorkommen, vor allem bei solchen mit extra-artikulärem Befall und

Vaskulitis (48). Das Vorhandensein einer Vaskulitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist, wie wir oben gesehen haben, ein Risikofaktor für den kardiovaskulären Tod (3).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass gesunde Ernährungsmuster im Sinne einer mediterranen Ernährung sowohl die kardiovaskulären Komplikationen der rheumatoiden Arthritis als auch die Entzündungsaktivität reduzieren helfen und jedem Patienten mit rheumatoider Arthritis empfohlen werden können. ■

### **Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Reinhard Imoberdorf  
Medizinische Klinik  
Kantonsspital Winterthur  
8401 Winterthur  
Tel. 052-266 21 21  
Fax 052-266 47 06  
E-Mail: r.imoberdorf@ksw.ch

### **Literatur:**

1. Silman AJ. Rheumatoid arthritis. In: Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2001: 31–71.
2. Aho K, Heliövaara M: Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2004;36: 242–251.
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722–732.
4. Imoberdorf R, Ballmer PE: Vitamine für jedermann? *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 192–195.
5. Reicht L, Helin P, Rasmussen JO, Jacobsen J, Lithman T, Schersten B: Hand handicap and rheumatoid arthritis in a fish-eating society (the Faroe Islands). *J Intern Med* 1990; 227: 49–55.
6. Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Kountantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, Tsokos GC, Kaklamani P: The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis – a case control study. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 419–426.
7. 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: 256–263.
8. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Kountantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, Mantzoros CS: Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1077–1082. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1010.
9. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G: An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 208–214.
10. Heliövaara M, Knekt P, Aho K, Aaran RK, Alfthan G, Aromaa A: Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 51–53.
11. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A: Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2000; 11: 402–405.
12. 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: 345–354.
13. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A: Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560–568.
14. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, Silman AJ: Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3804–3812.
15. Benito-Garcia E, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW: Dietary iron, protein, and red meat and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: Suppl 9: S479.
16. Rall LC, Roubenoff R: Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* 2004; 43: 1219–1223.
17. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB: Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992; 19: 1505–1510.
18. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, Dinarello CA, Rosenberg IH: Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2379–2386.
19. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1: 1143–1145.
20. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657–2661.
21. Oh R: Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 28–36.
22. Kogler K: Essenzielle Omega-3-Fettsäuren – eine Übersicht. Latenter Mangelzustand begünstigt die Zunahme verschiedener Zivilisationserkrankungen. *Phytotherapie* 2005; 5: 4–6.
23. Simopoulos AP: The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr*. 2001; 131 (11 Suppl): 3065–3073.
24. Müller M: Empfehlungen zu den Omega-3-Fettsäuren. Von der Theorie in die Praxis. *Schweiz Zeitschr Ernährungsmedizin* 2003; 1: 22–26.
25. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G, Siozos C: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987–1995. *J Rheumatol* 1997; 24: 2129–2133.
26. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I: Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21: 131–136.
27. Stone J, Doube A, Dudson D, Wallace J: Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: results of a dietary survey. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 180–185.
28. Edmonds SE, Winyard PG, Guo R, Kidd B, Merry P, Langrish-Smith A, Hansen C, Ramm S, Blake DR: Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 649–655.
29. Miller ER 3rd, Pastor-Barruiso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
30. Imoberdorf R, Ballmer PE: Vitaminsupplementation in der Krankheitsprävention. *Schweiz Med*

# Rheuma

Forum 2005; 5: 625–629.

31. Tarp U, Overvad K, Thorling EB, Graudal H, Hansen JC: Selenium treatment in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 364–368.

32. Peretz A, Siderova V, Neve J: Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 208–212.

33. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A, Breedveld FC, Van Laar JM: Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micro-nutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 839–845.

34. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–785.

35. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM: Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455–1461.

36. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D: Adherence to a Mediterranean

diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–2608.

37. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA: Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433–1439.

38. Cobb S, Anderson F, Bauer W: Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249: 553–556.

39. Allebeck P: Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 81–86.

40. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK: Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864–872.

41. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481–494.

42. Monson RR, Hall AP: Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976; 29: 459–467.

43. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H: Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:

1065–1067.

44. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445–451.

45. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A... High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737–2745.

46. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC: Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–1307.

47. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402–411.

48. Pasceri V, Yeh ET: A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124–2126.

49. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM: Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 2135–2139.