

EPOC

« Certains aliments déclenchent/réduisent mes poussées »

Réponse (niveau 2)

Chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, le régime alimentaire doit être surveillé de près en raison de l'impact des aliments sur l'inflammation, la présentation d'antigène, les mécanismes antioxydants de défense, les allergies et le microbiote intestinal (He et al., 2016). Par ailleurs, le régime alimentaire contribue fortement à la pathogénèse de la maladie. Il a ainsi été montré qu'il existe une association entre un régime alimentaire et la diminution du risque de développer une PR (Hu et al., 2017). Le régime alimentaire peut aussi avoir un impact important sur les douleurs, les gonflements, les dommages articulaires et la qualité de vie.

Des régimes qui réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques

Plusieurs régimes alimentaires ont été évalués chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (Hagen et al., 2009, Li et al., 2011, Bloomfield et al., 2016, Tedeschi et al., 2016, Dahan et al., 2017, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017) : le régime végétarien ou végétalien (excluant en plus les produits issus d'animaux, tels que les produits laitiers) précédé d'un jeûne (200 à 300 kcal/jour) de 7 à 10 jours sous surveillance, le régime méditerranéen (essentiellement fruits et légumes, peu de viande, du poisson, de l'huile d'olive et une petite quantité de vin), le régime élémentaire (régimes liquides contenant des nutriments sous leur forme élémentaire pour être digérés plus facilement et réduire les allergies) et le régime d'élimination (les aliments suspectés d'être la cause des symptômes sont enlevés de l'alimentation puis réintroduits un à un afin d'identifier l'aliment déclencheur). Chez les patients atteints de SPA, deux régimes ont montré des résultats positifs sur les symptômes de la maladie : le régime faible en amidon (Ebringer et al., 1996) et le régime sans produits laitiers (Appelboom et al., 1994).

Des études ont comparé un régime conventionnel omnivore à un régime consistant en un jeûne de 7 à 10 jours avec un apport nutritif partiel de bouillon de légumes, de tisanes, de persil, d'ail et de décoction de pommes de terre, d'extraits de jus de carottes, de betteraves et de céleri avec un apport énergétique quotidien contrôlé suivi d'un régime végétarien (Kjeldsen-Kragh et al., 1991, Michalsen et al., 2005). Dans l'ensemble, ces études ont observé une diminution remarquable des articulations gonflées et douloureuses, de la douleur, ainsi que des mesures de l'inflammation telles que la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP). Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études (Kjeldsen-Kragh et al., 1994, Hafstrom et al., 2001, Mcdougall et al., 2002, Elkan et al., 2008) qui ont conclu que les améliorations observées sur l'activité de la maladie étaient probablement le résultat de la diminution de la réaction immunitaire à certains allergènes alimentaires dans le tractus gastro-intestinal qui ont été éliminés suite au changement de régime (Hafstrom et al., 2001, Mcdougall et al., 2002, Khanna et al., 2017).

Le régime méditerranéen (ou régime crétois) est riche en aliments de source végétale (fruits, légumes, céréales, haricots, noix, graines), en poisson et en huile d'olive, est pauvre en viande rouge et inclue une quantité modérée de vin rouge dans l'alimentation (Khanna et al., 2017). Les études ayant évalué ce régime chez des patients atteints de PR ont permis de conclure que le régime méditerranéen est efficace pour réduire la douleur et augmenter la fonction physique chez les personnes atteintes de PR, mais les preuves sont insuffisantes pour recommander ce régime dans la prévention de la PR (Skoldstam et al., 2003, Mckellar et al., 2007, Forsyth et al., 2017).

Le régime d'élimination est particulièrement intéressant chez les patients atteints de PR car il a été démontré que la muqueuse intestinale est plus perméable aux allergènes chez les patients atteints de PR lors de l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Bjarnason et al., 1984). Les aliments les plus fréquemment associés aux intolérances alimentaires sont le maïs, le blé, le bacon ou le porc, les oranges, le lait, l'avoine, le seigle, les œufs, le bœuf et le café (Darlington et al., 1994). Lors d'un régime d'élimination, ces aliments sont éliminés puis réintroduits progressivement dans l'espoir d'identifier ceux qui provoquent un réel changement dans l'activité de la maladie (Li et al., 2011, Tedeschi et al., 2016, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017). Les études menées sur des patients atteints de PR ont montré une amélioration objective significative de la douleur, la durée de la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, la force de préhension et le temps de marcher 20 yards (Darlington et al., 1986). Inversement, chez les patients allergiques à un aliment identifié, la VS, la CRP, la douleur, les articulations douloureuses et gonflées, l'Indice Articulare de Ritchie et le taux des molécules pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β ont augmenté pendant la phase de provocation et après la phase de ré-élimination. L'étude a permis de conclure que les allergènes alimentaires sont des déclencheurs potentiels du système immunitaire conduisant à une inflammation par l'activation des macrophages et d'autres cellules effectrices (Karatay et al., 2004). Dans la SPA, seule une étude sur 25 patients a rapporté des améliorations cliniques après 3 mois d'un régime sans produits laitiers chez 13 patients, dont 8 qui ont pu arrêter un traitement par AINS (Appelboom et al., 1994).

Un régime élémentaire est composé des formulations les plus simples d'acides aminés essentiels, de glucose, de triglycérides à chaîne moyenne, de vitamines et de minéraux. Il est fabriqué commercialement sous forme de mélange en poudre pour boissons et peut être utilisé pour remplacer un ou plusieurs repas. Il est hypoallergénique, contient tous les nutriments nécessaires aux besoins quotidiens et est considéré comme peu immunogène (Holst-Jensen et al., 1998, Li et al., 2011, Tedeschi et al., 2016, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017). Même si, dans l'ensemble, les patients traités avec un régime élémentaire ont présenté une réduction des symptômes de la PR, notamment une amélioration de la douleur et de la raideur matinale, ce régime présente plusieurs

inconvénients majeurs : un taux d'abandon élevé, des résultats transitoires et une rechute après l'arrêt du traitement (Kavanaghi et al., 1995, Holst-Jensen et al., 1998, Podas et al., 2007, Li et al., 2011, Khanna et al., 2017) .

Un régime alimentaire à faible teneur en amidon peut être inclus dans la prise en charge des patients atteints de SPA, en conjonction avec les mesures thérapeutiques médicales. Dans une étude ouverte longitudinale réalisée sur un groupe de 36 patients atteints de SPA active, la plupart des patients ont montré une réduction de la VS et de la concentration totale en IgA, ainsi qu'une baisse de la prise de médicaments anti-inflammatoires après un suivi de neuf mois suite à une diminution de l'apport alimentaire en amidon (Ebringer et al., 1996). Ces résultats ont été expliqués par la présence dans l'intestin d'une bactérie entéropathogène *Klebsiella pneumoniae* possédant une enzyme capable de décomposer l'amidon et qui proliférerait de manière anarchique chez les personnes prenant des glucides en grande quantité/un régime alimentaire pauvre en protéines provoquant une réponse immunitaire ramifiée (Rashid et al., 2013, Rashid et al., 2015).

Quels aliments particulièrement réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels ne sont pas synthétisés par l'organisme et proviennent donc exclusivement de l'alimentation. Les acides gras essentiels oméga-3, dont le plus simple est l'acide α -linoléique peuvent donner : l'EPA (acide eicosapentaénoïque) qui peut lui aussi donner le DHA (acide docosahexaénoïque), qui fournissent des métabolites anti-inflammatoires (Calder 2011, Yates et al., 2014). Les acides gras essentiels oméga-6, dont le plus simple est l'acide linoléique peut donner l'acide γ -linoléique qui peut lui aussi donner l'acide dihomogamma-linoléique, ainsi que l'acide arachidonique, qui fournit des métabolites pro-inflammatoires (Calder 2011, Yates et al., 2014). Les acides gras essentiels oméga-3 peuvent entrer en compétition avec les oméga-6 pour les enzymes qui les transforment en métabolites pro-inflammatoires, produisant ainsi un effet inverse (Wall et al., 2010). Ainsi, dans le contexte d'un système immunitaire hyperactif (par exemple, en cas de rhumatismes inflammatoires chroniques), les acides gras oméga-3 ont un effet bénéfique et ont montré leur potentiel en tant qu'immunosuppresseurs et anti-inflammatoires (Wall et al., 2010, Bhangle et al., 2011, Calder 2011, Russell et al., 2012, Norling et al., 2013, Yates et al., 2014, Lourduoss et al., 2017, Semerano et al., 2017). Il est donc important de préserver une bonne balance oméga-6 et oméga-3 dans l'organisme.

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont essentiellement contenus dans les aliments d'origine marine (poissons gras, huiles de poisson). L'efficacité des huiles de poisson pour traiter la PR a été démontrée dans plusieurs essais contrôlés. Les résultats de 18 essais de supplémentation d'acides gras oméga-3 dans la PR, ainsi qu'une méta-analyse des mêmes études (Miles et al., 2012), concluaient à un bénéfice des acides gras oméga-3 marins modeste mais relativement constant, sur le gonflement et la douleur articulaires, la durée de la raideur matinale, les évaluations globales de la douleur et de l'activité de la maladie, ainsi que l'utilisation de médicaments AINS après consommation de > 2,7 g par jour d'oméga-3 pendant plus de 3 mois. Par ailleurs, chez des patients atteints de PR précoce (89,9% étaient initialement traités par le MTX en monothérapie et 56,9% par des glucocorticoïdes), un apport plus élevé d'acide gras oméga-3 et de vitamine D dans l'alimentation au cours de l'année précédant l'instauration du traitement était associé à de meilleurs résultats thérapeutiques chez ces patients (Lourdudoss et al., 2017). Dans la SPA, une petite étude interventionnelle (n = 24) a montré une réduction significative dans le score BASDAI, qui traduit l'activité de la maladie, avec 5 g/jour de supplémentation en EPA + DHA (Sundstrom et al., 2006).

Plusieurs autres huiles constituant d'excellentes sources d'acides gras oméga-3 ou d'oméga-6 qui ne sont pas transformés en acide arachidonique ont montré leur efficacité pour soulager les symptômes de la PR : l'huile de graine de bourrache (contenant 1,4 g à 2,8 g d'acide γ -linoléinique) qui améliore la sensibilité des articulations et la raideur matinale (Leventhal et al., 1993, Zurier et al., 1996), l'huile de graine de cassis à une dose de 10,5 g pendant 24 semaines qui a des effets positifs significatifs sur le soulagement de la douleur et la sensibilité des articulations (Leventhal et al., 1994), l'huile d'onagre à une dose de 6 g (540 mg d'acide γ -linoléinique) pendant 6 à 12 mois qui a montré une amélioration significative des symptômes liés à la maladie, incluant la douleur et la raideur matinale, ainsi qu'une diminution de la prise d'AINS (Belch et al., 1988, Brzeski et al., 1991). L'huile d'olive a également montré des effets anti-inflammatoires similaires à ceux des acides gras oméga-3 de l'huile de poisson (Skoldstam et al., 2003). Des études ont montré que l'incorporation d'huile d'olive dans l'alimentation diminue le risque de développer une PR (Linos et al., 1999, Rosillo et al., 2016).

Les fruits et les légumes

La consommation régulière de fruits frais riches en composés phytochimiques importants peut réduire le stress oxydatif et l'inflammation (Islam et al., 2016, Khanna et al., 2017). Plusieurs études de cohortes ont également rapporté que la consommation fréquente et élevée n'est pas seulement associée à une diminution de la progression de la maladie, mais peut également avoir des effets protecteurs contre la PR (Cerhan et al., 2003, Pattison et al., 2004, Pattison et al., 2004, Boeing et al., 2012, Rosillo et al., 2016, Bala et al., 2017). Les fruits et légumes ayant démontré des propriétés

antioxydantes et anti-inflammatoires incluent : les prunes séchées (riches en polyphénols) (Bu et al., 2008), le riz noir, l'aubergine et le soja noir (riches en anthocyanes) (He et al., 2006), le raisin noir (riche en resvératrol) (Wahba et al., 2016), la mangue (riche en polyphénols mangiférine) (Luczkiewicz et al., 2014, Tsubaki et al., 2015), le pamplemousse (riche en kaempférol) (Schett et al., 2000, Comalada et al., 2005), l'orange (riche en bétacryptoxanthine et en acide p-coumarique) (Pattison et al., 2005, Pragasaam et al., 2013), l'ananas (riche en bromélaïne) (Cohen et al., 1964), les raisins, les pommes, les tomates, les épinards et les pommes de terre (riches en acide p-coumarique) (Pragasaam et al., 2013, le soja (riche en génistéine) (Wang, 2008 #173).

Les fibres alimentaires et les grains entiers

La plupart des aliments de base consommés dans le monde sont composés de fibres alimentaires et de grains entiers. Les fibres alimentaires ne sont pas digérées dans l'intestin grêle et se déplacent vers le gros intestin où ils sont fermentés par la microflore induisant plusieurs effets bénéfiques sur la santé (Prosky 2000). Les fibres insolubles telles que la cellulose et la lignine se trouvent dans les fruits, les légumes et les grains entiers ; et les fibres solubles comprennent la pectine, la gomme de guar et le mucilage (Slavin 2013). Des études ont montré une relation inverse entre l'apport de fibres alimentaires et les taux de biomarqueurs inflammatoires tels que le fibrinogène plasmatique, CRP, TNF- α , IL-6 qui sont des indicateurs de la PR (Ma, 2006 #183).

Les grains sont considérés comme entiers lorsque le germe, l'endosperme et le son sont présents dans les mêmes proportions que dans les grains intacts. Le blé entier, le riz entier, l'avoine, le maïs, le seigle, l'orge, le millet, le sorgho, l'alpiste des Canaries, le fonio et le riz sauvage sont généralement inclus dans la catégorie des grains entiers (De Moura et al., 2009). Les grains entiers fournissent des quantités abondantes d'antioxydants, d'acide phytique, de vitamine E et de sélénium, et ces composants sont connus pour être impliqués dans des processus anti-inflammatoires (Slavin 2013). Même s'il n'existe aucune preuve concluante sur le rôle des fibres alimentaires et des grains entiers dans la PR, la FDA, agence américaine de sécurité des aliments, a approuvé leurs vertus sur la santé (Food and Drug Administration et al., 2008). Selon les recommandations sur les apports nutritionnels de référence, la consommation quotidienne de fibres alimentaires doit être de 14 g pour 1 000 kcal ou de 25 et 38 g pour un homme et une femme adultes respectivement pour avoir des bénéfices sur la santé (Slavin 2013).

Le thé vert, le café et l'alcool

Bien que la consommation de café semble être corrélée à un risque réduit de sclérose en plaques (Hedström et al., 2016) ou de colite ulcéreuse (Ng et al., 2015), les effets de la consommation de café sur les principales maladies rhumatismales auto-immunes semblent défavorables et favoriserait le

risque de développer une PR, en contribuant à la production du facteur rhumatoïde (Heliovaara et al., 2000, Lee et al., 2014, Dahan et al., 2017). Ce risque semble être indépendant de la présence de caféine dans le café (Mikuls et al., 2002).

Le thé vert dont le principe actif est le polyphénol épigallocatechine-3-gallate (EGCG) a démontré des effets protecteurs dans les maladies neurodégénératives, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et plusieurs types de cancer (Clement 2009). Dans la PR, le thé vert administré à des souris induit une réduction de l'incidence et la gravité de la PR, ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation (Haqqi et al., 1999).

Une consommation modérée d'alcool (5,0 - 9,9 g / jour) est associée à un risque environ 30% plus faible de PR (Hazes et al., 1990, Kallberg et al., 2009). Par ailleurs, une consommation fréquente de petites quantités d'alcool a montré une réduction des mesures de la gravité de la PR telles que la CRP, le score DAS28, le questionnaire modifié d'évaluation de la santé et l'échelle VAS de la douleur (Maxwell et al., 2010).

Certaines herbes et épices

Plusieurs herbes et épices ont montré des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices chez les patients atteints de PR, notamment : la liane du pérou (*Uncaria Tomentosa*) (Sandoval-Chacon et al., 1998, Sandoval et al., 2000, Miller et al., 2001, Williams 2001, Mur et al., 2002, Sandoval et al., 2002), la *vigne du Dieu du Tonnerre* (wilfordii de Tripterygium, TwHF) (Tao et al., 2000, Tao et al., 2001, Tao et al., 2002, Liacini et al., 2005), le curcuma (Deodhar et al., 1980, Hong et al., 2004, Mobasheri et al., 2012), le gingembre ([6]-gingerol) (Srivastava et al., 1989, Srivastava et al., 1992, Ippoushi et al., 2003, Jolad et al., 2004).

La supplémentation en probiotiques et en vitamine D

La flore intestinale est altérée chez une personne atteinte de PR (Eerola et al., 1994, Malin et al., 1996). Le stress oxydatif serait également responsable de la pathogenèse de la PR et des souches sélectives à forte activité antioxydante peuvent être utilisées pour réduire la progression de la maladie et normaliser la flore intestinale. Deux études ont été menées sur des patients PR avec des capsules de souches *L. casei* 01 (108 Unité Formant Colonie (CFU) / capsule) pendant 8 semaines (Vaghef-Mehrabany et al., 2016) et des capsules de LGG (Gefilus®, Valio Ltd, $\geq 5 \times 10^9$ CFU / capsule), deux fois par jour pendant 12 mois (Hatakka et al., 2003). Dans la première étude, une diminution significative du nombre d'articulations douloureuses ou gonflées, des scores VAS de la douleur, des taux de CRP, du score d'activité de la maladie (DAS), du TNF- α et de l'IL-12 a été observée dans le groupe probiotique, avec une augmentation significative des niveaux des IL-10

sériques et de la capacité antioxydante totale. Dans la deuxième étude, une diminution significative du nombre d'articulations douloureuses et gonflées et de l'IL-1 β a été observée.

Les suppléments de vitamine D pourraient avoir un effet sur le traitement de la PR du fait de son rôle, entre autres, comme régulateur du système immunitaire (Wen et al., 2011, Abrahamsen et al., 2013). *In Vitro*, la vitamine D inhibe l'activation de l'IL-2, IL-12, IL-6, IF- δ et du TNF, elle favorise la différenciation des monocytes en macrophages et possède des propriétés anti-inflammatoires grâce à sa capacité à réguler la production de prostaglandines (Kriegel et al., 2011). Après 1 an de fortes doses de calciferol (vitamine D) sur les patients atteints de PR, un effet positif a été observé sur l'activité de la maladie (Brohult et al., 1973). De plus, l'administration de vitamine D comme adjuvant à la thérapie avec des médicaments modificateurs de la maladie (DMARDs) est corrélée à une diminution de la douleur et du taux de CRP chez les patients atteints de PR (Andjelkovic et al., 1999).

Le régime idéal d'une personne atteinte de rhumatismes inflammatoires chroniques

A partir des données actuelles sur les propriétés anti-inflammatoires et antalgiques de certains aliments ou régimes alimentaires, Khanna et al. ont (Khanna et al., 2017) proposé la composition d'un repas idéal pour un patient atteint de PR mais qui peut être extrapolée à d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Le repas peut ainsi inclure des légumes crus ou modérément cuits (beaucoup de salades, légumineuses), avec addition d'épices comme le curcuma et le gingembre, des fruits de saison, des probiotiques comme le yaourt, qui constituent de bonnes sources d'antioxydants naturels et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Les aliments transformés sont à éviter, tout comme le sel en grande quantité, les huiles, le beurre, le sucre et les produits d'origine animale. Les compléments alimentaires comme la vitamine D, l'huile de poisson peuvent aussi aider à gérer les symptômes de la maladie. Il faut toutefois garder en tête que l'observance au régime alimentaire est toujours nécessaire pour une prise en charge efficace de la maladie. Même si ces régimes alimentaires ne permettent pas de guérir la maladie, l'incorporation effective de ces aliments au quotidien peut aider à réduire l'activité de la maladie et à retarder sa progression, mais aussi à réduire les dommages articulaires et la douleur.

Références

1. Abrahamsen, B. and N. C. Harvey (2013). "The role of vitamin D supplementation in patients with rheumatic diseases." Nat Rev Rheumatol **9**(7): 411-422.
2. Andjelkovic, Z., J. Vojinovic, N. Pejnovic, M. Popovic, A. Dujic, D. Mitrovic, L. Pavlica and D. Stefanovic (1999). "Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients." Clin Exp Rheumatol **17**(4): 453-456.
3. Appelboom, T. and P. Durez (1994). "Effect of milk product deprivation on spondyloarthropathy." Ann Rheum Dis **53**(7): 481-482.
4. Bala, A., C. Mondal, P. K. Haldar and B. Khandelwal (2017). "Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants." Inflammopharmacology **25**(6): 595-607.
5. Belch, J. J., D. Ansell, R. Madhok, A. O'Dowd and R. D. Sturrock (1988). "Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study." Ann Rheum Dis **47**(2): 96-104.
6. Bhangle, S. and S. L. Kolasinski (2011). "Fish oil in rheumatic diseases." Rheum Dis Clin North Am **37**(1): 77-84.
7. Bjarnason, I., P. Williams, A. So, G. D. Zanelli, A. J. Levi, J. M. Gumpel, T. J. Peters and B. Ansell (1984). "Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs." Lancet **2**(8413): 1171-1174.
8. Bloomfield, H. E., E. Koeller, N. Greer, R. MacDonald, R. Kane and T. J. Wilt (2016). "Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis." Ann Intern Med **165**(7): 491-500.
9. Boeing, H., A. Bechthold, A. Bub, S. Ellinger, D. Haller, A. Kroke, E. Leschik-Bonnet, M. J. Muller, H. Oberritter, M. Schulze, P. Stehle and B. Watzl (2012). "Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases." Eur J Nutr **51**(6): 637-663.
10. Brohult, J. and B. Jonson (1973). "Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial." Scand J Rheumatol **2**(4): 173-176.
11. Brzeski, M., R. Madhok and H. A. Capell (1991). "Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs." Br J Rheumatol **30**(5): 370-372.
12. Bu, S. Y., M. Lerner, B. J. Stoecker, E. Boldrin, D. J. Brackett, E. A. Lucas and B. J. Smith (2008). "Dried plum polyphenols inhibit osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and inflammatory mediators." Calcif Tissue Int **82**(6): 475-488.
13. Calder, P. C. (2011). "Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma." Eur J Pharmacol **668 Suppl 1**: S50-58.
14. Cerhan, J. R., K. G. Saag, L. A. Merlino, T. R. Mikuls and L. A. Criswell (2003). "Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women." Am J Epidemiol **157**(4): 345-354.
15. Clement, Y. (2009). "Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence." Prev Med **49**(2-3): 83-87.
16. Cohen, A. and J. Goldman (1964). "BROMELAINS THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS." Pa Med J **67**: 27-30.

17. Comalada, M., D. Camuesco, S. Sierra, I. Ballester, J. Xaus, J. Galvez and A. Zarzuelo (2005). "In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway." *Eur J Immunol* **35**(2): 584-592.
18. Dahan, S., Y. Segal and Y. Shoenfeld (2017). "Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy?" *Nat Rev Rheumatol* **13**(6): 348-358.
19. Darlington, L. G. and N. W. Ramsey (1994). "Review of dietary therapy for rheumatoid arthritis." *Compr Ther* **20**(9): 490-494.
20. Darlington, L. G., N. W. Ramsey and J. R. Mansfield (1986). "Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis." *Lancet* **1**(8475): 236-238.
21. De Moura, F. F., K. D. Lewis and M. C. Falk (2009). "Applying the FDA definition of whole grains to the evidence for cardiovascular disease health claims." *J Nutr* **139**(11): 2220s-2226s.
22. Deodhar, S. D., R. Sethi and R. C. Srimal (1980). "Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane)." *Indian J Med Res* **71**: 632-634.
23. Ebringer, A. and C. Wilson (1996). "The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis." *Clin Rheumatol* **15 Suppl 1**: 62-66.
24. Eerola, E., T. Mottonen, P. Hannonen, R. Luukkainen, I. Kantola, K. Vuori, J. Tuominen and P. Toivanen (1994). "Intestinal flora in early rheumatoid arthritis." *Br J Rheumatol* **33**(11): 1030-1038.
25. Elkan, A. C., B. Sjoberg, B. Kolsrud, B. Ringertz, I. Hafstrom and J. Frostegard (2008). "Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study." *Arthritis Res Ther* **10**(2): R34.
26. Food and Drug Administration and HHS (2008). "Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease. Final rule." *Fed Regist* **73**(159): 47828-47829.
27. Forsyth, C., M. Kouvari, N. M. D'Cunha, E. N. Georgousopoulou, D. B. Panagiotakos, D. D. Mellor, J. Kellett and N. Naumovski (2017). "The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies." *Rheumatol Int.*
28. Hafstrom, I., B. Ringertz, A. Spangberg, L. von Zweigbergk, S. Brannemark, I. Nylander, J. Ronnelid, L. Laasonen and L. Klareskog (2001). "A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens." *Rheumatology (Oxford)* **40**(10): 1175-1179.
29. Hagen, K. B., M. G. Byfuglien, L. Falzon, S. U. Olsen and G. Smedslund (2009). "Dietary interventions for rheumatoid arthritis." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD006400.
30. Haqqi, T. M., D. D. Anthony, S. Gupta, N. Ahmad, M. S. Lee, G. K. Kumar and H. Mukhtar (1999). "Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea." *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(8): 4524-4529.
31. Hatakka, K., J. Martio, M. Korpela, M. Herranen, T. Poussa, T. Laasanen, M. Saxelin, H. Vapaatalo, E. Moilanen and R. Korpela (2003). "Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis--a pilot study." *Scand J Rheumatol* **32**(4): 211-215.
32. Hazes, J. M., B. A. Dijkmans, J. P. Vandenbroucke, R. R. de Vries and A. Cats (1990). "Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption." *Ann Rheum Dis* **49**(12): 980-982.

33. He, J., Y. Wang, M. Feng, X. Zhang, Y. B. Jin, X. Li, L. C. Su, S. Liu, A. X. Wang, X. M. Chen, L. J. Wu, X. X. Yu, N. Xu, X. Y. Liu, H. M. Yan, Y. F. Wang, B. Jia, J. F. Li, J. M. Tao, F. X. Zhang, P. Yu, L. F. Cui, J. Yang, Z. B. Li, J. L. Xie, P. Wei, W. W. Sun, L. Gong, Y. J. Cheng, C. B. Huang, X. Y. Wang, Y. Wang, H. F. Guo, H. T. Jin, X. Liu, G. C. Wang, Y. H. Wang, L. He, Y. Zhao, X. X. Li, Y. Zhang, J. P. Guo and Z. G. Li (2016). "Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study." Clin Rheumatol **35**(12): 2901-2908.
34. He, Y. H., J. Zhou, Y. S. Wang, C. Xiao, Y. Tong, J. C. Tang, A. S. Chan and A. P. Lu (2006). "Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of cherries on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats." Scand J Rheumatol **35**(5): 356-358.
35. Hedström, A. K., E. M. Mowry, M. A. Gianfrancesco, X. Shao, C. A. Schaefer, L. Shen, T. Olsson, L. F. Barcellos and L. Alfredsson (2016). "High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.
36. Heliövaara, M., K. Aho, P. Knekt, O. Impivaara, A. Reunanen and A. Aromaa (2000). "Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **59**(8): 631-635.
37. Holst-Jensen, S. E., M. Pfeiffer-Jensen, M. Monsrud, U. Tarp, A. Buus, I. Hessev, E. Thorling and K. Stengaard-Pedersen (1998). "Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial." Scand J Rheumatol **27**(5): 329-336.
38. Hong, J., M. Bose, J. Ju, J. H. Ryu, X. Chen, S. Sang, M. J. Lee and C. S. Yang (2004). "Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase." Carcinogenesis **25**(9): 1671-1679.
39. Hu, Y., J. A. Sparks, S. Malspeis, K. H. Costenbader, F. B. Hu, E. W. Karlson and B. Lu (2017). "Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women." Ann Rheum Dis **76**(8): 1357-1364.
40. Ippoushi, K., K. Azuma, H. Ito, H. Horie and H. Higashio (2003). "[6]-Gingerol inhibits nitric oxide synthesis in activated J774.1 mouse macrophages and prevents peroxynitrite-induced oxidation and nitration reactions." Life Sci **73**(26): 3427-3437.
41. Islam, M. A., F. Alam, M. Soleyman, M. I. Khalil, M. A. Kamal and S. H. Gan (2016). "Dietary Phytochemicals: Natural Swords Combating Inflammation and Oxidation-Mediated Degenerative Diseases." Oxid Med Cell Longev **2016**: 5137431.
42. Jolad, S. D., R. C. Lantz, A. M. Solyom, G. J. Chen, R. B. Bates and B. N. Timmermann (2004). "Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production." Phytochemistry **65**(13): 1937-1954.
43. Kallberg, H., S. Jacobsen, C. Bengtsson, M. Pedersen, L. Padyukov, P. Garred, M. Frisch, E. W. Karlson, L. Klareskog and L. Alfredsson (2009). "Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies." Ann Rheum Dis **68**(2): 222-227.
44. Karatay, S., T. Erdem, K. Yildirim, M. A. Melikoglu, M. Ugur, E. Cakir, F. Akcay and K. Senel (2004). "The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF-alpha and IL-1beta levels in patients with rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford) **43**(11): 1429-1433.
45. Kavanaghi, R., E. Workman, P. Nash, M. Smith, B. L. Hazleman and J. O. Hunter (1995). "The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis." Br J Rheumatol **34**(3): 270-273.

46. Khanna, S., K. S. Jaiswal and B. Gupta (2017). "Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions." Front Nutr **4**: 52.
47. Kjeldsen-Kragh, J., M. Haugen, C. F. Borchgrevink and O. Forre (1994). "Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis--status: two years after introduction of the diet." Clin Rheumatol **13**(3): 475-482.
48. Kjeldsen-Kragh, J., M. Haugen, C. F. Borchgrevink, E. Laerum, M. Eek, P. Mowinkel, K. Hovi and O. Forre (1991). "Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis." Lancet **338**(8772): 899-902.
49. Kriegel, M. A., J. E. Manson and K. H. Costenbader (2011). "Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review." Semin Arthritis Rheum **40**(6): 512-531.e518.
50. Lee, Y. H., S. C. Bae and G. G. Song (2014). "Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis." Clin Rheumatol **33**(11): 1575-1583.
51. Leventhal, L. J., E. G. Boyce and R. B. Zurier (1993). "Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid." Ann Intern Med **119**(9): 867-873.
52. Leventhal, L. J., E. G. Boyce and R. B. Zurier (1994). "Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil." Br J Rheumatol **33**(9): 847-852.
53. Li, S. and R. Micheletti (2011). "Role of diet in rheumatic disease." Rheum Dis Clin North Am **37**(1): 119-133.
54. Liacini, A., J. Sylvester and M. Zafarullah (2005). "Triptolide suppresses proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase and aggrecanase-1 gene expression in chondrocytes." Biochem Biophys Res Commun **327**(1): 320-327.
55. Linos, A., V. G. Kaklamani, E. Kaklamani, Y. Koumantaki, E. Giziaki, S. Papazoglou and C. S. Mantzoros (1999). "Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?" Am J Clin Nutr **70**(6): 1077-1082.
56. Lourdudoss, C., D. Di Giuseppe, A. Wolk, H. Westerlind, L. Klareskog, L. Alfredsson, R. F. van Vollenhoven and J. Lampa (2017). "Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids and Pain in spite of Inflammatory Control among Methotrexate Treated Early Rheumatoid Arthritis Patients." Arthritis Care Res (Hoboken).
57. Lourdudoss, C., A. Wolk, L. Nise, L. Alfredsson and R. V. Vollenhoven (2017). "Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study." BMJ Open **7**(6): e016154.
58. Luczkiewicz, P., A. Kokotkiewicz, A. Dampc and M. Luczkiewicz (2014). "Mangiferin: A promising therapeutic agent for rheumatoid arthritis treatment." Med Hypotheses **83**(5): 570-574.
59. Malin, M., P. Verronen, H. Mykkanen, S. Salminen and E. Isolauri (1996). "Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora?" Br J Rheumatol **35**(7): 689-694.
60. Maxwell, J. R., I. R. Gowers, D. J. Moore and A. G. Wilson (2010). "Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford) **49**(11): 2140-2146.
61. McDougall, J., B. Bruce, G. Spiller, J. Westerdahl and M. McDougall (2002). "Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis." J Altern Complement Med **8**(1): 71-75.

62. McKellar, G., E. Morrison, A. McEntegart, R. Hampson, A. Tierney, G. Mackle, J. Scoular, J. A. Scott and H. A. Capell (2007). "A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow." Ann Rheum Dis **66**(9): 1239-1243.
63. Michalsen, A., M. Riegert, R. Ludtke, M. Backer, J. Langhorst, M. Schwickert and G. J. Dobos (2005). "Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study." BMC Complement Altern Med **5**: 22.
64. Mikuls, T. R., J. R. Cerhan, L. A. Criswell, L. Merlino, A. S. Mudano, M. Burma, A. R. Folsom and K. G. Saag (2002). "Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study." Arthritis Rheum **46**(1): 83-91.
65. Miles, E. A. and P. C. Calder (2012). "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 **107** Suppl 2: S171-184.
66. Miller, M. J., F. M. Angeles, B. K. Reuter, P. Bobrowski and M. Sandoval (2001). "Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis." BMC Complement Altern Med **1**: 11.
67. Mobasheri, A., Y. Henrotin, H. K. Biesalski and M. Shakibaei (2012). "Scientific evidence and rationale for the development of curcumin and resveratrol as nutraceuticals for joint health." Int J Mol Sci **13**(4): 4202-4232.
68. Mur, E., F. Hartig, G. Eibl and M. Schirmer (2002). "Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis." J Rheumatol **29**(4): 678-681.
69. Ng, S. C., W. Tang, R. W. Leong, M. Chen, Y. Ko, C. Studd, O. Niewiadomski, S. Bell, M. A. Kamm, H. J. de Silva, A. Kasturiratne, Y. U. Senanayake, C. J. Ooi, K. L. Ling, D. Ong, K. L. Goh, I. Hilmi, Q. Ouyang, Y. F. Wang, P. Hu, Z. Zhu, Z. Zeng, K. Wu, X. Wang, B. Xia, J. Li, P. Pisesongsa, S. Manatsathit, S. Aniwana, M. Simadibrata, M. Abdullah, S. W. Tsang, T. C. Wong, A. J. Hui, C. M. Chow, H. H. Yu, M. F. Li, K. K. Ng, J. Ching, J. C. Wu, F. K. Chan, J. J. Sung, C. s. Asia-Pacific and A. G. Colitis Epidemiology Study (2015). "Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific." Gut **64**(7): 1063-1071.
70. Norling, L. V. and M. Perretti (2013). "The role of omega-3 derived resolvins in arthritis." Curr Opin Pharmacol **13**(3): 476-481.
71. Pattison, D., A. Silman, N. Goodson, M. Lunt, D. Bunn, R. Luben, A. Welch, S. Bingham, K. Khaw, N. Day and D. Symmons (2004). "Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study." Annals of the Rheumatic Diseases **63**(7): 843-847.
72. Pattison, D. J., D. P. Symmons, M. Lunt, A. Welch, S. A. Bingham, N. E. Day and A. J. Silman (2005). "Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study." Am J Clin Nutr **82**(2): 451-455.
73. Pattison, D. J., D. P. Symmons, M. Lunt, A. Welch, R. Luben, S. A. Bingham, K. T. Khaw, N. E. Day and A. J. Silman (2004). "Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption." Arthritis Rheum **50**(12): 3804-3812.

74. Podas, T., J. M. Nightingale, R. Oldham, S. Roy, N. J. Sheehan and J. F. Mayberry (2007). "Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone." Postgrad Med J **83**(976): 128-131.
75. Pragasam, S. J., V. Venkatesan and M. Rasool (2013). "Immunomodulatory and anti-inflammatory effect of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol on experimental inflammation in rats." Inflammation **36**(1): 169-176.
76. Prosky, L. (2000). "When is dietary fiber considered a functional food?" Biofactors **12**(1-4): 289-297.
77. Rashid, T., C. Wilson and A. Ebringer (2013). "The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption." Clin Dev Immunol **2013**: 872632.
78. Rashid, T., C. Wilson and A. Ebringer (2015). "Raised incidence of ankylosing spondylitis among Inuit populations could be due to high HLA-B27 association and starch consumption." Rheumatol Int **35**(6): 945-951.
79. Rosillo, M. A., C. Alarcon-de-la-Lastra and M. Sanchez-Hidalgo (2016). "An update on dietary phenolic compounds in the prevention and management of rheumatoid arthritis." Food Funct **7**(7): 2943-2969.
80. Rosillo, M. A., M. Sanchez-Hidalgo, S. Sanchez-Fidalgo, M. Aparicio-Soto, I. Villegas and C. Alarcon-de-la-Lastra (2016). "Dietary extra-virgin olive oil prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in murine collagen-induced arthritis." Eur J Nutr **55**(1): 315-325.
81. Russell, F. D. and C. S. Burgin-Maunders (2012). "Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids." Mar Drugs **10**(11): 2535-2559.
82. Sandoval, M., R. M. Charbonnet, N. N. Okuhama, J. Roberts, Z. Krenova, A. M. Trentacosti and M. J. Miller (2000). "Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection." Free Radic Biol Med **29**(1): 71-78.
83. Sandoval, M., N. N. Okuhama, X. J. Zhang, L. A. Condezo, J. Lao, F. M. Angeles, R. A. Musah, P. Bobrowski and M. J. Miller (2002). "Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content." Phytomedicine **9**(4): 325-337.
84. Sandoval-Chacon, M., J. H. Thompson, X. J. Zhang, X. Liu, E. E. Mannick, H. Sadowska-Krowicka, R. M. Charbonnet, D. A. Clark and M. J. Miller (1998). "Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB." Aliment Pharmacol Ther **12**(12): 1279-1289.
85. Schett, G., M. Tohidast-Akrad, J. S. Smolen, B. J. Schmid, C. W. Steiner, P. Bitzan, P. Zenz, K. Redlich, Q. Xu and G. Steiner (2000). "Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **43**(11): 2501-2512.
86. Semerano, L., C. Julia, O. Aitisha and M. C. Boissier (2017). "Nutrition and chronic inflammatory rheumatic disease." Joint Bone Spine **84**(5): 547-552.
87. Skoldstam, L., L. Hagfors and G. Johansson (2003). "An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **62**(3): 208-214.
88. Slavin, J. (2013). "Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits." Nutrients **5**(4): 1417-1435.

89. Srivastava, K. C. and T. Mustafa (1989). "Ginger (*Zingiber officinale*) and rheumatic disorders." Med Hypotheses **29**(1): 25-28.
90. Srivastava, K. C. and T. Mustafa (1992). "Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders." Med Hypotheses **39**(4): 342-348.
91. Sundstrom, B., K. Stalnacke, L. Hagfors and G. Johansson (2006). "Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis." Scand J Rheumatol **35**(5): 359-362.
92. Tao, X., J. J. Cush, M. Garret and P. E. Lipsky (2001). "A phase I study of ethyl acetate extract of the chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* hook F in rheumatoid arthritis." J Rheumatol **28**(10): 2160-2167.
93. Tao, X. and P. E. Lipsky (2000). "The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F." Rheum Dis Clin North Am **26**(1): 29-50, viii.
94. Tao, X., J. Younger, F. Z. Fan, B. Wang and P. E. Lipsky (2002). "Benefit of an extract of *Tripterygium Wilfordii* Hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study." Arthritis Rheum **46**(7): 1735-1743.
95. Tedeschi, S. K. and K. H. Costenbader (2016). "Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis?" Curr Rheumatol Rep **18**(5): 23.
96. Tsubaki, M., T. Takeda, T. Kino, T. Itoh, M. Imano, G. Tanabe, O. Muraoka, T. Satou and S. Nishida (2015). "Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, and RANKL through inhibiting the activation of NF-kappaB and ERK1/2." Am J Transl Res **7**(8): 1371-1381.
97. Vaghef-Mehrabany, E., A. Homayouni-Rad, B. Alipour, S. K. Sharif, L. Vaghef-Mehrabany and S. Alipour-Ajiry (2016). "Effects of Probiotic Supplementation on Oxidative Stress Indices in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial." J Am Coll Nutr **35**(4): 291-299.
98. Wahba, M. G., B. A. Messiha and A. A. Abo-Saif (2016). "Protective effects of fenofibrate and resveratrol in an aggressive model of rheumatoid arthritis in rats." Pharm Biol **54**(9): 1705-1715.
99. Wall, R., R. P. Ross, G. F. Fitzgerald and C. Stanton (2010). "Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids." Nutr Rev **68**(5): 280-289.
100. Wen, H. and J. F. Baker (2011). "Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis." J Clin Rheumatol **17**(2): 102-107.
101. Williams, J. E. (2001). "Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on *Una de Gato* and *Sangre de Grado*." Altern Med Rev **6**(6): 567-579.
102. Yates, C. M., P. C. Calder and G. Ed Rainger (2014). "Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease." Pharmacol Ther **141**(3): 272-282.
103. Zurier, R. B., R. G. Rossetti, E. W. Jacobson, D. M. DeMarco, N. Y. Liu, J. E. Temming, B. M. White and M. Laposata (1996). "gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **39**(11): 1808-1817.