

Empfehlungen

zur Modifikation der Ernährung als supportive Maßnahme bei rheumatischen Erkrankungen

Autoren:

Prof. Dr. Monika Reuß-Borst (Rheumatol. Praxis Bad Bocklet), apl. Prof. Dr. Gernot Keyßer (UK Halle (Saale)), Prof. Dr. Andreas Michalsen, Dr. Olaf Schultz (Rheumaklinik Baden-Baden), Dr. Inna Frohne (UK Düsseldorf), Dr. Mandy Gläß (Rheumaklinik Vogelsang-Gommern), PD Dr. Alexander Pfeil (UK Jena) PD Dr. Oliver Sander (UK Düsseldorf), Prof. Dr. Olga Seifert (Kommission für Komplementäre Heilverfahren und Ernährung)

Definition der Methode

Aus eigener Erfahrung ist Patienten und Ärzten bekannt, dass die Ernährung einen Einfluss auf Krankheitsaktivität und Schubfrequenz entzündlich-rheumatischer Erkrankungen haben kann [1, 2]. In den letzten Jahren rückte deshalb der Stellenwert einer geeigneten Ernährungsform in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. So gibt es Hinweise für den Einfluss der Ernährung oder einzelner Makro- und Mikronährstoffe auf eine Vielzahl von Pathomechanismen der rheumatoiden Arthritis (RA) und weiterer entzündlich rheumatischer Erkrankungen in experimentellen Modellen. Im Vordergrund stehen dabei: 1) proinflammatorische, antiinflammatorische oder antioxidative Effekte einzelner Nährstoffe oder ganzer Ernährungsformen, 2) Effekte auf die Darm-Mikrobiota und das Darm-assoziierte Immunsystem, 3) Effekte von Ernährung auf wesentliche Komorbiditäten rheumatischer Erkrankungen (Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen), 4) Gewichtsnormalisierung bei relevanter Adipositas.

Die Zahl klinischer kontrollierter und randomisierter Studien zur Ernährungsmodifikation bei rheumatischen Erkrankungen ist allerdings noch immer überschaubar, was u.a. auf die Schwierigkeiten beim Studiendesign und der Finanzierung zurückzuführen ist. So stammen die meisten Empfehlungen aus Beobachtungsstudien, in denen bestimmte Ernährungsmuster unter nicht-kontrollierten Bedingungen untersucht wurden. In diesem Kapitel wird die derzeitige Datenlage vorgestellt, wobei nicht auf einzelne Nahrungsbestandteile, sondern die aktuell bekannten Effekte bestimmter Ernährungsformen wie z.B. mediterrane Ernährung (siehe dazu auch eigenes Kapitel der Kommission) eingegangen wird. Insgesamt ist die klinische Evidenz für den rheumatischen Formenkreis deutlich schwächer im Vergleich zu kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und bezieht sich mit wenigen Ausnahmen nur auf die RA.

Überblick über wissenschaftliche Evidenz in der Literatur

Die Arbeitsgruppe von Kjelsen-Kragh aus Oslo hatte in den 90er Jahren umfangreiche klinisch - experimentelle Arbeiten zum Nutzen von Fastenperioden und/oder vegetarischen Diäten durchgeführt. In einer darauf aufbauenden randomisiert-kontrollierten Studie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen einer initialen Fastentherapie, gefolgt von pflanzlicher und glutenfreier Nahrung und nachfolgend (aufbauend) lacto-vegetarischer Ernährung über die Studiendauer von 13 Monaten [3].

In einer weiteren randomisierten Studie zeigte sich eine klinische Besserung unter einer veganen und glutenfreien Ernährung verglichen mit einer nicht veganen Kost [4], die allerdings im Verum-Arm eine hohe Abbruchrate aufwies.

Sköldstam et al. publizierten die erste randomisierte Studie zur mediterranen Diät bei RA. Es zeigte sich nach 6 und 12 Wochen der Aufnahme einer mediterranen Diät der DAS28 in der Interventionsgruppe bei 15/26, in der Kontrollgruppe bei 6/23 Patienten um mindestens 0,6 Punkte verbessert, dabei bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich einer Verbesserung um mindestens 1,2 Punkte (EULAR Response) [5]. In einer größeren kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie zur Umsetzung mediterraner Kost bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in einer sozial benachteiligten Population wurde gezeigt, dass regelmäßige Schulungs- und Kochkurse nötig sind, um überhaupt eine Verhaltensänderung in dem Ausmaß zu erreichen, dass Besserungen von patientenzentrierten Outcomes wie HAQ oder Morgensteifigkeit in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten erreicht werden [6] (Siehe auch das Kapitel Mediterrane Ernährung).

Eine unlängst publizierte randomisierte Cross-over Studie (ADIRA Trial) untersuchte die Effekte einer vollwertigen Ernährung mit Schwerpunkt auf Gemüse, Obst, Fisch, reduziertem Fleischverzehr und Probiotika als Nahrungsergänzung. Von 50 Teilnehmern konnten 47 ausgewertet werden. Nur in der unadjustierten Analyse ergab sich ein Vorteil für die Intervention nach 10 Wochen im DAS28. Die Studie erscheint jedoch „underpowered“ und zu kurzzeitig in der jeweiligen Beobachtungsphase [7]. Neue Konzepte umfassender antirheumatischer Diäten finden sich in der klinischen Evaluation [8].

Reviews

Eine Cochrane Analyse der skandinavischen Arbeitsgruppe um Hagen identifizierte 2009 14 RCTs (randomized controlled trials) und eine kontrollierte Studie mit insgesamt 837 Patienten. Die Autoren zogen den Schluss: „Die Effekte von diätetischen Eingriffen, einschließlich vegetarischer und mediterraner Diät, Elementardiät und Eliminationsdiäten auf die rheumatoide Arthritis sind noch immer nicht belastbar gesichert, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um kleinere Einzelstudien mit mäßigem bis hohem Risiko für einen Bias handelt.“¹ [9].

Ein aktueller systematischer Review zu RCTs bei RA identifizierte 27 Publikationen zu Ernährungs-Interventionen und ihren Effekten auf die Krankheitsaktivität, gemessen mit dem DAS28. Herausgehoben wurden drei Studien (Mediterrane Diät, vegane Kost, anti-inflammatorische Diät). Mögliche positive Effekte für einzelne hochdosierte Gewürze wie Ingwer, Zimt und Safran wurden betont. Die Autoren folgerten, dass es nur wenige aussagekräftige Studien gibt, aber die Vermutung besteht, dass einige Interventionen wie z.B. Antioxidantien wie das Polyphenol Quercetin oder Lactobacillus casei enthaltene Probiotika positive Effekte auf die Krankheitsaktivität der RA, gemessen mit dem DAS28, haben könnten [10].

Ein weiterer, aktueller Review identifizierte 70 Studien zu den Themen Ernährung, Fasten und Nahrungsergänzungen. Die Autoren fanden eine mögliche günstige Wirkung von Vitamin D-Supplementation und Salzrestriktion für einzelne RA Outcomes. Fasten wurde als kurz- bis mittelfristig wirksam eingeordnet. Während für die mediterrane Ernährung eine klinische Besserung als mäßig belegt beschrieben wurde, werden die Ergebnisse für vegetarische und Eliminationsdiäten nicht als konsistent bewertet und ein individuell schwankendes Ansprechen vermutet [11].

In einem aktuellen systematischen Review von 20 RCTs mit 717 RA-Patienten wird die Ergänzung von Omega-3 Fettsäuren als günstig auf klinische Outcome-Parameter bewertet [12]. Eine sehr viel umfassendere Datenlage findet sich in der Kardiologie. Hier haben die großen Studien den Nutzen von einer Supplementierung von Omega-3 Fettsäuren nicht bestätigt. Lediglich für einen speziellen Eicosapentaensäure-Ester konnte die Wirksamkeit belegt werden [13]. Eine Empfehlung zur Supplementierung mit Omega-3 Fettsäuren kann für die RA nicht gegeben werden.

¹ The effects of dietary manipulation, including vegetarian, Mediterranean, elemental and elimination diets, on rheumatoid arthritis are still uncertain due to the included studies being small, single trials with moderate to high risk of bias.

Fasten

in einer bereits 1991 publizierten Studie von Kjeldsen-Kragh [3] wurden die günstigen Wirkungen einer Fastenkur von 7-10 Tagen dokumentiert. Diese Ergebnisse wurden allerdings vor der Ära der modernen medikamentösen Therapie der RA erzielt. Ebenso stammt die dargelegte metaanalytische Evidenz von 4 Studien von Fasten bei RA [14] noch aus der Prä-Biologika-Ära. Empirisch gibt es eine langjährige Erfahrung zu den beschwerdelindernden und entzündungshemmenden Wirkungen des Fastens in spezialisierten Kliniken. Hierbei umfassen diese Daten aus Registern und aus den erwähnten Studien (mit Ausnahme von Kjeldsen-Kragh [3]) nur kurzzeitige Zeiträume von 6 bis 12 Wochen. Daten zu langfristigen Effekten wiederholter Fasten-Regimes fehlen, genauso wie Daten zum Einfluss des Fastens auf den röntgenologischen Progress.

Ketogene Ernährung

Einen Fasten-imitierenden Therapieansatz stellt die sog. ketogene Ernährungsform dar, bei der analog zum Fasten der Körper seine Energie überwiegend durch Verstoffwechslung von Ketonkörpern gewinnt [15]. Diese entstehen jedoch nicht wie beim Fasten durch Abbau von körpereigenem Fett, sondern durch Zufuhr von exogenen (idealerweise überwiegend pflanzlichen) Fetten. Hierzu ernähren sich die Patienten sehr fettreich und extrem kohlehydrat-arm. Den dabei entstehenden Ketonkörpern (v.a. β -Hydroxybutyrat) werden anti-oxidative und anti-inflammatorische Effekte zugeschrieben [16, 17]. Auch wenn es sich um einen interessanten (Fasten-imitierenden) Therapieansatz handelt, gibt es bislang im Gegensatz zu anderen Indikationsgebieten wie Diabetes mellitus Typ 2 [18] keine klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen [19].

Mikrobiom

Eine Rolle des Mikrobioms wird bei der Entstehung rheumatischer Erkrankungen sowie zahlreicher anderer Autoimmun-Erkrankungen als sehr wahrscheinlich angesehen. Bei der „New -Onset“- RA sind distinkte Veränderungen der Mikrobiota dokumentiert [20].

Der wichtigste Einflussfaktor auf das Mikrobiom ist die Ernährung. Allerdings ist derzeit noch unklar, wie durch Ernährungsmaßnahmen gesundheitsfördernde Modifikationen im Mikrobiom konkret steuerbar sind. Hier sind die Forschungen der kommenden Jahre abzuwarten. Erste klinische Studien weisen darauf hin, dass ballaststoffreiche und fermentierte Nahrungsmittel durch Modifikation des Mikrobioms Entzündungsparameter reduzieren können und immunmodulierende Effekte entfalten [21, 22].

Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inclusive zu erwartender positiver Effekte

Anhand von Tiermodellen [23-28] und aufgrund der vorliegenden klinischen Studien besteht weitgehender Konsens über folgende Einordnungen der Makronährstoffe Fett und Kohlenhydrate:

Fette: Arachidonsäure und ihre Präkursoren wirken proinflammatorisch und sollten reduziert werden, das gilt ebenso für gesättigte Fette und einzelne Metabolite wie Trimethyl-Aminoxyd (TMAO), ein Abbauprodukt aus dem Phospholipid Cholin. Diese Fette finden sich jeweils in Fleisch/Wurst, entsprechend ist ein reduzierter Fleischverzehr als günstig ableitbar.

Omega 3 Fettsäuren (O-3 FS) pflanzlicher oder mariner Herkunft sind im experimentellen Modell antiinflammatorisch wirksam. Ein Ersatz gesättigter Fettsäuren durch Verzehr von O-3 FS enthaltenden Ölen, Gemüse, Nüssen, Algen und Fisch erscheint im Rahmen einer gesundheitsorientierten Ernährung empfehlenswert. Konkrete Dosisempfehlungen existieren nicht, zumal die Resorption der Omega 3-Fettsäuren interindividuell stark unterschiedlich ist. Außerdem kann ihre Bioverfügbarkeit zum Beispiel durch eine fettreiche Mahlzeit gesteigert werden [29].

Kohlenhydrate: Für raffinierte Zucker sind ungünstige kardiovaskuläre, adipogene sowie leicht proinflammatorische Wirkungen belegt [30]. Spezifische Studiendaten bei etablierten rheumatischen Erkrankungen fehlen aber. Für Gluten werden experimentell proinflammatorische Wirkungen, auch ohne Bestehen einer Zöliakie beschrieben, allerdings fehlen konsistente Studiendaten für den Nutzen einer glutenfreien Diät.

Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Bei der Durchführung der hier diskutierten Ernährungsformen sind kaum Nebenwirkungen zu erwarten. Beim Fasten sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, um z.B. das Auftreten von Gichtanfällen zu vermeiden. Im akuten Schub einer rheumatischen Erkrankung und bei schlecht kontrolliertem rheumatologischem Krankheitsbild soll nicht gefastet werden, ebenso nicht bei manifester Gicht und bei symptomatischen Gallensteinen. Bei Untergewicht und Essstörungen ist Fasten kontraindiziert. Ggf. kann es beim Fasten wie auch bei der ketogenen Ernährung in den ersten Tagen zu leichten Kopfschmerzen und anderen Befindlichkeitsstörungen kommen. Eine ketogene Ernährung ist zudem bei Typ-1 Diabetes sowie seltenen Fettoxidationsstörungen kontraindiziert. Generell sollten Ernährungsinterventionen wie z.B. längere Fastenphasen nur in Begleitung von geschultem Personal erfolgen.

Abschließende Empfehlung der Kommission

Aufgrund der bislang vorliegenden Studien kann eine vollwertige, gemüse- und obstreiche (ballaststoffreiche) sowie fleischarme Ernährung Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als supportive, die Selbstwirksamkeit fördernde Maßnahme empfohlen werden. Dies gilt insbesondere auch mit Blick auf in Studien nachgewiesene gesundheitsförderliche Effekte einer solchen Ernährungsform auf häufig assoziierte Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen).

Die beste Evidenz dafür gibt es für die mediterrane Kost (Siehe auch Kapitel Mediterrane Ernährung). Dabei sollte darauf hingewiesen werden, dass die klassische (insbesondere in Studien wie PREDIMED untersuchte) mediterrane Ernährung stets auch kohlenhydrat-reduziert war, was vor allem den Anteil von raffiniertem Zucker angeht [20].

Die Kommission empfiehlt grundsätzlich, PatientInnen qualifiziert und bestmöglich über eine Ernährung zu informieren, welche Entzündungsvorgänge hemmt oder zumindest nicht weiter verstärkt. Dafür sollten die Kapazitäten in den kommenden Jahren verbessert werden. Betont werden sollte dabei immer der supportive Therapieansatz – die medikamentöse Therapie sollte in jedem Fall fortgeführt werden. Wünschenswert wären zudem Langzeitstudien, insbesondere zur Adhärenz, Krankheitsverlauf und Langzeitprognose unter bestimmten Ernährungsformen. Künftige Forschungsarbeiten sollten sich auch mit der Frage beschäftigen, welche Phase des Krankheitsverlaufs den optimalen Startpunkt für ernährungsmedizinische Interventionen darstellt und in welcher Größenordnung die Krankheitsaktivität durch Ernährung überhaupt beeinflusst werden kann.

Eine routinemäßige Mikrobiom-Analyse als Basis einer individualisierten Ernährungstherapie kann derzeit nicht empfohlen werden, da sich daraus keine anderen therapeutischen Empfehlungen als die derzeit geltenden ableiten lassen. Die Untersuchungen sind zudem kostenintensiv und werden nicht von den Krankenkassen übernommen.

Fastentherapien, als klassisches Heilfasten über 5-10 Tage oder in Form moderner fasting-mimicking diets, können bei fehlenden Kontraindikationen durch methodisch erfahrene ÄrztInnen überwacht und ergänzend zur Ernährungstherapie probatorisch eingesetzt werden. Da inzwischen eine wachsende Evidenz auf günstige Effekte des Fastens bei Bluthochdruck und Diabetes Typ 2 weist, kann Fasten zudem bei Vorliegen dieser Komorbiditäten empfohlen werden, insbesondere dann wenn PatientInnen für eine solche Maßnahme motiviert sind.

Literatur:

1. Tedeschi SK, Frits M, Cui J et al. Diet and Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry. *Arthritis care & research* 2017; 69: 1920-1925. doi:10.1002/acr.23225
2. Berenbaum F, Chauvin P, Hudry C et al. Fears and beliefs in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a qualitative study. *PloS one* 2014; 9: e114350. doi:10.1371/journal.pone.0114350
3. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338: 899-902
4. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A et al. 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, England)* 2001; 40: 1175-1179
5. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2003; 62: 208-214
6. McKellar G, Morrison E, McEntegart A et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66: 1239-1243. doi:10.1136/ard.2006.065151
7. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E et al. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *The American journal of clinical nutrition* 2020; 111: 1203-1213. doi:10.1093/ajcn/nqaa019
8. Bustamante MF, Agustin-Perez M, Cedola F et al. Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemp Clin Trials Commun* 2020; 17: 100524. doi:10.1016/j.conctc.2020.100524
9. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L et al. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009. doi:10.1002/14651858.CD006400.pub2: CD006400. doi:10.1002/14651858.CD006400.pub2
10. Nelson J, Sjoblom H, Gjertsson I et al. Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020; 12. doi:10.3390/nu12102991
11. Philippou E, Petersson SD, Rodomar C et al. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutrition reviews* 2021; 79: 410-428. doi:10.1093/nutrit/nuaa033
12. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F et al. Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2018; 45: 114-124 e114. doi:10.1016/j.nut.2017.06.023
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 380: 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
14. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scandinavian journal of rheumatology* 2001; 30: 1-10

15. Zhu H, Bi D, Zhang Y et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 11. doi:10.1038/s41392-021-00831-w
16. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine* 2015; 21: 263-269. doi:10.1038/nm.3804
17. Wang X, Wu X, Liu Q et al. Ketogenic Metabolism Inhibits Histone Deacetylase (HDAC) and Reduces Oxidative Stress After Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience* 2017; 366: 36-43. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.056
18. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 583-612. doi:10.1007/s13300-018-0373-9
19. Ciaffi J, Mitselman D, Mancarella L et al. The Effect of Ketogenic Diet on Inflammatory Arthritis and Cardiovascular Health in Rheumatic Conditions: A Mini Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 792846. doi:10.3389/fmed.2021.792846
20. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2: e01202. doi:10.7554/eLife.01202
21. Durholz K, Hofmann J, Iljazovic A et al. Dietary Short-Term Fiber Interventions in Arthritis Patients Increase Systemic SCFA Levels and Regulate Inflammation. *Nutrients* 2020; 12. doi:10.3390/nu12103207
22. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021; 184: 4137-4153 e4114. doi:10.1016/j.cell.2021.06.019
23. Pérez-Martínez PI, Rojas-Espinosa O, Hernández-Chávez VG et al. Anti-inflammatory effect of omega unsaturated fatty acids and dialysable leucocyte extracts on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Int J Exp Pathol* 2020; 101: 55-64. doi:10.1111/iep.12348
24. Kim JY, Lim K, Kim KH et al. N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen antibody-induced arthritis. *PloS one* 2018; 13: e0194331. doi:10.1371/journal.pone.0194331
25. Min Y, Ahn D, Truong TMT et al. Excessive sucrose exacerbates high fat diet-induced hepatic inflammation and fibrosis promoting osteoarthritis in mice model. *The Journal of nutritional biochemistry* 2023; 112: 109223. doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109223
26. Jones N, Blagih J, Zani F et al. Fructose reprogrammes glutamine-dependent oxidative metabolism to support LPS-induced inflammation. *Nat Commun* 2021; 12: 1209. doi:10.1038/s41467-021-21461-4
27. Li Q, Wen Y, Wang L et al. Hyperglycemia-induced accumulation of advanced glycosylation end products in fibroblast-like synoviocytes promotes knee osteoarthritis. *Exp Mol Med* 2021; 53: 1735-1747. doi:10.1038/s12276-021-00697-6
28. Venkatraman JT, Chu WC. Effects of dietary omega-3 and omega-6 lipids and vitamin E on serum cytokines, lipid mediators and anti-DNA antibodies in a mouse model for rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Nutrition* 1999; 18: 602-613. doi:10.1080/07315724.1999.10718895
29. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2013; 89: 1-8. doi:10.1016/j.plefa.2013.03.010
30. So MW, Lee S, Kim SH. Association between Dietary Glycemic Index and Knee Osteoarthritis: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118: 1673-1686.e1672. doi:10.1016/j.jand.2017.12.001