

Az asztma és az allergia MÉHEN BELÜLI MEGELŐZÉSE

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Az allergiás betegségek és az asztma prevalenciája világszerte igen magas, de nem mindenütt egyforma mértékben. Közismert tény, hogy az iparilag és gazdaságilag fejlett országokban e téren rosszabb a helyzet, mint például Közép-Afrikában vagy az eszkimók között. Szerencsére az asztma kezelése terén már kitűnő gyógyszerekkel rendelkezünk, de a cél persze az lenne, hogy szüntessük meg a betegséget. Az oki kezelés egyetlen ma ismert módszere a hyposensibilisatio, vagy ahogy hivatalosan nevezik, az allergén immunkezelés, amit az angol elnevezés (allergen immunotherapy) alapján AIT-nak rövidítenek¹.

AZ ALLERGIA IMMUNKEZELÉSÉNEK FORMÁI

Ennek is több fajtája ismert: bőr alá adott injekció sorozat, nyelv alatt elszopogatható tablettá vagy spray, esetleg lenyelhető kapszula (pl. ételallergia esetén) vagy a még csak kevéssé ismert, bőrön keresztüli (epicutan) módszer².

Reálisan remélhető, hogy mindezek mellé hamarosan társul majd az állatkísérletben már sikeresen kipróbált, mRNS immunizálás³. Ennek lényege, hogy az allergén fő összetevőjének a hypoallergén változatát állítják elő, majd ennek az mRNS-ét (egy kis módosítás és tisztítás után) egy kationos töltésű, nanoméretű lipid

burokba zárják és ezzel végzik intramuszkuláris injekció formájában az immunizálást. Az eddigi eredmények szerint mindez IgG típusú allergén specifikus blokkoló ellenanyag termelést vált ki anélkül, hogy allergén specifikus IgE is keletkezne. Ez az eljárás nagymértékben hasonlít a koronavírus pandémia során sikeresen használt aktív immunizálás módszeréhez.

AZ ASZTMA PREVALENCIA BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐI

Persze vannak olyan kutatók is, akik azt mondják, hogy az lenne a jó, ha nem is születnének allergiára vagy asztmára hajlamos emberek. Ezt annak alapján mondják, hogy vannak a világnak olyan (eldugott) részei, ahol ezek a betegségek szinte nem is fordulnak elő. Véleményük szerint meg kellene vizsgálni, hogy miben különböznek ezek a régiók a világ többi részétől és ennek alapján esetleg hozzájuk hasonló irányba lehetne terelni az emberiség nagyobbik részét is. Nyilvánvaló, hogy a különbség a környezetben, az életmódban és a táplálkozásban van. Ezek közül legkönnyebben a táplálkozás módosítható (persze csak akkor, ha tudnánk, hogy mit kell módosítani...).

Az e téren végzett első megfigyelés egy epidemiológiai tanulmány volt 1980-ban.

A „HALOLAJJAL” KAPCSOLATOS
ELSŐ EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNY

Kromann és Green Grönland észak-nyugati részén, szinte csaknem kizárólag fóká- és bálnavadászatból élő eszkimók kórházi felvételt szükségessé tevő betegségeit számolták össze 1950 és 1974 között (összesen 25 év alatt), és (sok más mellett) azt a megdöbbentő megfigyelést tették, hogy a 25 év alatt összesen kettő asztmás beteggel találkoztak (holott a dániai adatokkal történő összevetés szerint ebben az időszakban ennek legalább 25-nek kellett volna lenni)! Ők még nem is próbálták magyarázni ennek az okát, egyszerűen megállapították a ténytet. Azt magunktól is tudjuk, hogy Grönland örök jéggel borított észak-nyugati részén nincsenek allergizáló pollenek, sőt valószínűleg háziporátka sincs és az ottani eszkimók életmódja és étkezési szokásai (és lehetőségei) gyökeresen különböznek a miénktől. Például ők megszokásból és kényszerből nagyon sok zsíros tengeri halat esznek. Nagy valószínűség szerint ezt felismerve kezdték (mások) vizsgálni a különböző zsírok egészségünkre gyakorolt hatását.

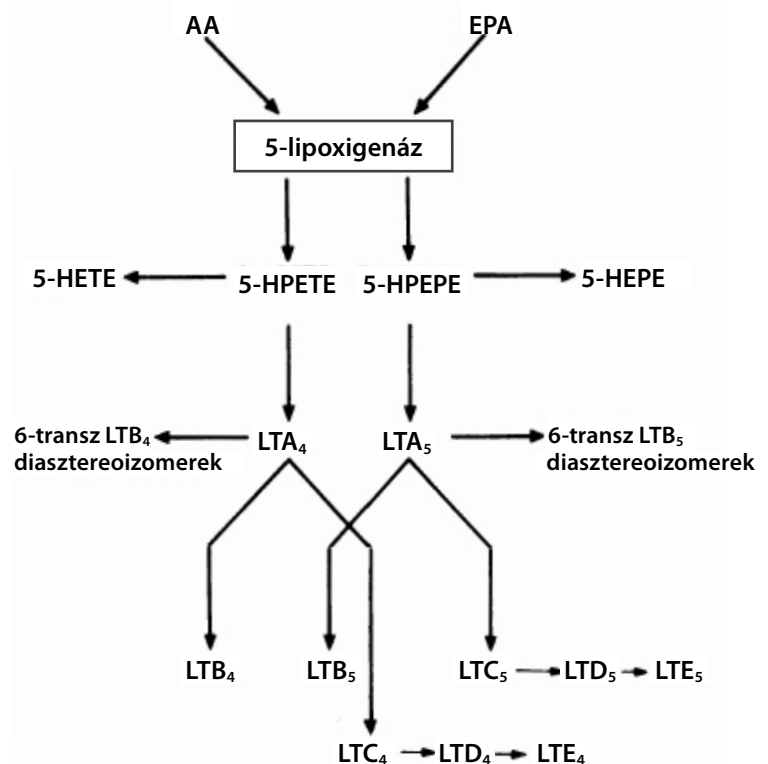
AZ N3- ÉS AZ N6-PUFA BIOKÉMIÁJA
AZ ASZTMA SZEMPONTJÁBÓL

Mielőtt az első ilyen irányú vizsgálatokról kezdenék írni, néhány szóban meg kell említenem az arachidonsav (a továbbiakban: AA) anyagcsere allergiával és asztmával kapcsolatos lépéseit. Az AA egy hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav (angolul: poly-unsaturated fatty acid, rövidítve PUFA). Röviden N6-PUFA névvel jelölhetjük, ahol a 6-os szám a kettős kötés karboxil csoporttól mért távolságát jelöli. A sejtmembrán foszfolipidjeiből jön létre, amikor a sejt aktiválódik. Ha a ciklooxygenáz enzim hat rá, akkor prostaglandinok és thromboxánok keletkeznek belőle, ha az 5-lipoxigenáz enzim, akkor leukotriének⁵.

A linolénsavból (ez a sejtmembránban van) AA lesz (mindkettő N6-PUFA), míg ha az alfa-linolénsav metabolizálódik, akkor eikosapen-

taen sav (EPA) és docosahexaen sav (DHA) lesz a végeredmény. Mindhárom N3-PUFA. Az N3 és N6 PUFA-k ugyanazoknak az enzimeknek a szubsztrátjai és kompetitív módon gátolják egymás hatását. Az EPA gátolja az AA-ból keletkező PGE₂ és LTB₄ létrejöttét és az IgE hatását is.

Az AA-ból lipoxigenáz hatására: LTB₄, egy erőteljes neutrophil kemoattraktáns és proinflammatorikus mediátor és a leukotriének cysteines sorozata: LTC₄, LTD₄, LTE₄ keletkezik, amelyek simaizom összehúzóást és hörgőgörcsöt okoznak. Ezzel szemben az EPA egyrészt gátolja az AA metabolizmust és belőle a ciklooxygenáz enzim hatására kevésbé aktív prostanoidok és thromboxan A₃, és lipoxigenase hatására kevésbé aktív leukotriének pl. LTB₅ keletkeznek. Az EPA emellett mérsékli a légúti gyulladást és oldja a hörgőgörcsöt⁶. Lipoxigenáz enzim hatására az AA-ból LTA₄, majd abból LTB₄, (valamint ugyancsak az LTA₄-



1. ábra: Az arachidonsav (AA) és az eikozapentaénsav (EPA) metabolizmusa az 5-lipoxigenáz útvonalon (5 HETE: 5-hidroxi-eikozatetraénsav; 5 HPEPE: 5-hidroperoxi-eikozatetraénsav; 5-HEPE: 5-hidroxi-eikozapentaénsav; 5-HPEPE: 5-hidroperoxi-eikozapentaénsav; LT: leukotrién)

ből) LTC₄, LTD₄ és LTE₄ keletkezik. Az EPA-ból a lipoxigenáz hatására LTA₅, majd abból LTB₅ vagy LTC₅, LTD₅ és LTE₅, a ciklooxygenáz enzim hatására pedig thromboxan A₃ és prosztoglandin I₃ keletkezik.

A thromboxan A₃-nak (ami a ciklooxygenáz enzim hatására keletkezik az EPA-ból) és a LTB₅-nek a biológiai aktivitása sokkal kisebb, mint az AA-ból keletkező megfelelőeknek. Tehát asztma (és minden egyéb gyulladás) szempontjából nekünk az a jó, ha minél több N3-PUFA jut a szervezetünkbe, mert az ott kompetícióba kerül az AA-val és abból (a ciklooxygenáz és a lipoxigenáz enzim hatására) az asztma szempontjából „kedvező” metabolitok keletkeznek.

N3 ÉS N6-PUFA FORRÁSOK

N3-PUFA-ban gazdag halak: lazac, pisztráng, makréla, friss (nem konzerv) tonhal. Magyarországon: pisztráng, busa. Tiszta EPA és DHA van az olajban gazdag halakban, ezért gyulladást oldó hatásuk van⁷. N6-PUFA-ban gazdagok a növényi olajok (amelyek egyébként, ettől függetlenül a szív- és érrendszeri betegségek megelőzése szempontjából a jövőben is támogatandóak).

ASZTMÁS FELNŐTTEKNEK ADOTT N3-PUFA HATÁSA

A bostoni Harvard Egyetem kutatói, *Lee és mtsai.* azt figyelték meg, hogy ha egészséges felnőtteknek a normál étrendjük mellé 6 héten át a halolajban is megtalálható többszörösen telítetlen zsírsavakat, napi 3,2 g EPA-t és napi 2,2 g DHA-t (mindkettő omega-3, vagy N3 jelű) is adtak, akkor az AA helyett (legalább is részben) ezeket kezdte el bontani az előbb említett két enzim, aminek az lett az eredménye, hogy a leukotrién B₄ helyett leukotrién B₅ keletkezett, aminek sokkal kisebb fokú volt a kemotaktikus, valamint a thrombocytákat és a neutrophil granulocytákat aggregáló képessége. Ez pedig kedvező minden asztmás beteg számára.

Miközben a neutrophil leukocyták foszfolipidjében az EPA koncentráció a kezelés előtti érték 10-szeresére nőtt, addig 50%-kal csökkent az LTB₄ koncentrációjuk és számottevően kisebb mérvű lett a chemotaxisuk.

Lee és mtsai. megállapítják, hogy a halolajból (halolaj alatt a fókából és bálnából származó, N3-PUFA-t tartalmazó zsírsavak is értendő) származó zsírsavaknak gyulladáscsökkentő hatásuk van, melyet a lipoxigenáz enzim részleges bénításával – és ennek következményeként – a leukotrién B₄ funkciójának a gátlásával érnek el⁵.

1986-ban (szintén a grönlandi epidemiológiai vizsgálatokból kiindulva) egy szép összefoglalót közölt a halolaj egészséget védő szerepéről *Kenneth Carrol* professzor, a Western Ontario egyetem biokémikusa⁸. Ebben megmagyarázza, miért van az, hogy annak ellenére, hogy az eszkimók (kényszerűségből) rengeteg zsírt esznek, mégis alacsony a koleszterin és triglicerid szintjük és nagyon ritka közöttük a szív-érrendszeri betegség, illetve halálozás, továbbá daganatos elváltozásokra és az immunrendszerrel összefüggő krónikus betegségekre sem hajlamosak. Mindez azért van, mert a halolajban sok az N3-PUFA. Ez pedig a már általam említett módon helyettesítheti az AA-t és (kedvező irányban) befolyásolhatja a prostacyclin és thromboxan anyagcserét.

Mindezen elméleti ismeret birtokában, egy nemzetközi kutatócsoport megpróbálta a halolajat klinikailag enyhe asztmában szenvedő embereken gyógyszerként alkalmazni⁹. Abból indultak ki, hogy az asztmás betegek hörgőiben a gyulladásos folyamatban az ott lévő fehérvérsejtek is szerepet játszanak. Azt pedig tudták az addigi vizsgálatokból, hogy a leukocytákból keletkező leukotrién B₄ szintet a halolajban lévő zsírsavakkal csökkenteni lehet. Feltételezték, hogy az étrend halolajjal való kiegészítése csökkenti a leukocyták működését. 12 enyhe asztmás betegnek 10 héten át naponta 3,2 g EPA-t és 2,2 g DHA-t adtak, míg 8 kontroll személy ugyanolyan kapszulákban olívaolajat kapott. A várakozásuknak megfele-

lően a kezelt személyek leukocytáiban az EPA koncentráció a tízszeresére nőtt, a leukotrién B₄ termelés pedig a felére csökkent. A neutrophilek chemotaxisa is nagymértékben csökkent, de nem volt javulás a betegek klinikai állapotában és a (hisztaminnal kiváltott) hörgő hiperreaktivitásuk mértéke sem mérséklődött.

1991-ben két párizsi allergológus megismételte az előbb említett 1986-os vizsgálatot¹⁰. Ők 6 asztmás beteget nem 10 hétig, hanem egy egész éven át kezeltek az *Armék* által is használt két zsírsav 1-1 grammjával (tehát kevesebb mint a felével, mint *Arm* munkatársai). Azt tapasztalták, hogy 9 hónap után a 6 kezelt beteg FEV₁ értéke 23%-kal nőtt, míg a kontrollként szereplő 6 asztmásé nem. A két csoport közti különbség nagyon erősen szignifikáns ($p=0,005$). Azt hangsúlyozzák, hogy hosszú ideig kell adni a zsírsavakat és ennél nem nagyobb adagban, mert ezt a betegek jól tolerálták, a nagyobb adag mellett viszont egész nap halszaguk volt.

ZSÍROS HAL FOGYASZTÁS ÉS GYERMEKKORI ASZTMA PREVALENCIA

Peat és mtsai. Ausztrália négy különböző régiójában élő, összesen 4366 gyermek és 878 felnőtt hisztaminnal kiváltható hörgő hiperreaktivitását vizsgálták. Az 1217 Villawoodban (Sydney nyugati elővárosa) élő (7–12 éves) gyermek 15,3%-ának volt hörgő hiperreaktivitása, míg az ugyanott lakó, de rendszeresen (több mint heti 1×) halat evők között ez 8,4% volt, míg a nem Ausztráliában született, rendszeres halfogyasztó gyermekek között ez csak 4,9%-nak bizonyult. A rendszeres halfogyasztásnak nagyon erős (odds ratio=OR: 0,35, $p<0,04$) védőhatása volt az aspecifikus hörgő hiperreaktivitással szemben¹¹.

Ugyanaz a munkacsoport, akik 1992-ben azt közölték, hogy a halat fogyasztó, Ausztráliában élő gyermekek között kevesebb a hörgő hiperreaktivitásban szenvedő, mint az ugyanott lakó többi gyermek között, 1996-ban egy újabb epidemiológiai felmérés eredményét

ismertették¹². Sydney környékén lakó, 468 iskolás gyermeknél végeztek aspecifikus hörgő provokációt, prick bőrpróbát és kérdőívvel kikérdezték a szüleiket a gyermekek étkezési szokásairól és az elmúlt egy évi állapotukról. Azt találták, hogy az aktuálisan meglévő asztma prevalenciája a friss (tehát nem konzerv), magas (több mint 2%-os) olajtartalmú halat rendszeresen fogyasztók között „csak” 8,8% volt, a 2%-nál kevesebb zsírt tartalmazó halat evők között ez már 15,6%-nak bizonyult, míg azok között, akik soha nem ettek friss halat, 23% volt. A zsíros hal rendszeres fogyasztása védőhatásúnak bizonyult (OR: 0,25; $p=0,01$).

Ehhez a cikkhez a szerkesztőség írt egy kommentárt is⁶, melyben bizonytalanságukat juttatták kifejezésre azzal kapcsolatosan, hogy valóban csak a „zsíros” halfogyasztás a felelős az asztma szempontjából kedvező eredményekért, nem járul-e hozzá esetleg valamilyen egyéb körülmény is?

1997-ben írott közleményükben két új-zélandi orvos, *Black* és *Sharpe* is a bizonytalanságuknak adtak hangot a különböző zsírokat tartalmazó diéta és az asztma összefüggése kapcsán¹³. Nemzetközi adatok alapján elfogadják, hogy az asztma prevalenciája 1965 és 1995 között az iparilag fejlett országokban határozottan nőtt. Szerintük ennek hátterében semmi esetre sem az iparból származó légszennyezetség növekedése állt. Megemlíti *Seatont*, aki szerint esetleg az állhat a háttérben, hogy kevesebb friss gyümölcsöt és zöldséget fogyasztanak az emberek, mint régebben, de ez ellen szól, hogy akkoriban Skóciában és Észak-Angliában volt a legalacsonyabb az asztma gyakorisága, ahol a legkevesebb friss gyümölcsöt és zöldséget eszik egész Nagy-Britanniában. Úgy vélik, hogy az étrendi változásnak tényleg szerepe lehet az allergia és az asztma gyakoribbá válásában. Nevezetesen annak, hogy több N6-PUFA-t (pl. linolénsavat) eszünk és kevesebb N3-PUFA-t (pl. eicosapentaensavat), ami a magas zsírtartalmú halak olajában van¹³.

Hivatkoznak finn adatokra is¹⁴. Míg Finnország déli részén az asztma prevalencia 21 ez-

relék volt, addig az ország keleti részén csak 8 ezrelék! Ugyanakkor a keleten élő gyermekek sokkal több olajos halat esznek és a vérükben szignifikánsan magasabb volt az N3-PUFA szint, mint a déliekben.

Ennek a biokémiai magyarázata a következő: a prosztaglandin (PG) E₂ a B lymphocytákat IgE termelésre serkenti. A PGE₂ az AA-ból keletkezik a ciklooxygenáz enzim hatására. Az AA a linolénsavból keletkezik. Tehát ha ebben (vagyis N6-PUFA-ban) gazdag a diétánk, akkor az elősegíti a prosztaglandinok termelését. Az N3-PUFA-nak viszont ellenkező hatása van, mert kompetitíven gátolja az N6-PUFA-t. Az N3-PUFA bevitel (pl. halolajjal) csökkenti az AA termelést, sőt az N3-PUFA a ciklooxygenáz enzim aktivitásának leghatékonyabb gátlója is. Véleményük szerint ez az oka, hogy a sok zsíros halat fogyasztók között kevesebb az allergiás és az asztmás¹³.

EGYÉB TÁPLÁLKOZÁSI ÉS INFEKCIÓS TÉNYEZŐK HATÁSA AZ ASZTMA GYAKORISÁGÁRA

Természetesen nem kizárólag az N3-PUFA étrendi összefüggését vizsgálták asztma vonatkozásában. *Britton és mtsai.* 2633 random módon kiválasztott nottinghami felnőtt vizsgálata alapján azt találták, hogy az átlagosnál (Nottinghamben ez 1994-ben 380 mg/nap volt) rendszeresen napi 100 mg-mal magasabb magnézium bevitel 27,7 ml-rel magasabb FEV₁ értéket eredményez és ugyanígy, a több magnéziumot fogyasztók között kevesebben szenvednek aspecifikus hörgő hiperreaktivitásban (OR: 0,82)¹⁵. 1993-ban ugyanez a munkacsoport hasonló eredményre jutott C-vitamin vonatkozásában is¹⁶.

Egy amerikai kutatócsoport (*Feldman és mtsai.*) 2015 januárjában a kora csecsemőkorban elszenvedett respiratory syncytial virus (RSV) és alsó légutakra is kiterjedő rhinovirus (RV) fertőzések későbbi életkorban asztmát okozó összefüggéséről írtak egy nemzetközi szakirodalmi áttekintést¹⁷. Ebben megállapítják, hogy RSV fertőzés után az asztma kialakulásá-

nak esélye 2-től 12-szeres (OR: 2,07–12,7), míg RV után 2-től 10-szeres (OR: 1,99–10,0). RSV ellen léteznek aktív immunizálások, de az sem haszontalan, ha úgy „programozzák” a szülés várható időpontját, hogy az lehetőleg ne a vírus „szezonjába” essen. RV fertőzés megelőzésére nem találtak hatékony javaslatot. Azt is látták azonban, hogy nem minden RSV és RV fertőzésen átesett csecsemőből lett később asztmás gyermek.

Dán gyermekgyógyászok javaslatára 315 anyának 2800 U/nap D₃ vitamint adtak a terhességük utolsó harmadában, míg másik 308-nak csak a „szokásos” 400 U-t¹⁸. Ezt követően a „kezelt” csoportból származó újszülötteknek 12%-a, míg a kontrollokknak 14%-a lett asztmás 3 éves korára (38 vs. 43 kisded). A különbség nem szignifikáns (p=0,45).

VÁRANDÓS NŐK KEZELÉSE N3-PUFA-VAL

A számomra hozzáférhető szakirodalomban 2003-ból származik az első olyan cikk, amelyben várandós nőknek preventív céllal történt N3-PUFA adagolásról számolnak be (megjegyzem: a cikk szerzői szerint is ők voltak az elsők). 98 atopiás betegségben szenvedő anyát választottak ki a kezelésre. Közülük 40 a terhessége 20. hetétől napi 3,7 g N3-PUFA-t (halolajat), míg 43 (hasonlóan atopiás) anyja ugyanennyi olívaolajat kapott. (Eredetileg mindkét csoportban többen voltak, de csak ennyien fejezték be a vizsgálatot.) Megszületéskor a kezelt anyák újszülöttjeinek köldökzsinórvérében a vörösvértestek membránjában szignifikánsan (p=0,001) magasabb volt az N3-PUFA aránya, mint a kontrollokéban, viszont a különböző allergének (házipor, ovalbumin, macskaszőr) és a phytohemagglutinin által kiváltott immunválaszuk gyengébb lett. A csecsemőknél 1 éves korban prick bőrpróbát végeztek. A kezelték között szignifikánsan kevesebb lett a pozitív reakciót adók aránya (p=0,001). Tojás esetén 6 vs. 14, földimogyoró esetén 3 vs. 6. Az 1 éves korukig előforduló klinikai betegségeket is feljegyezték. Itt is előre írom a kezelték esetszámát. Asztma 2 vs 6, krónikus köhögés

5 vs. 11, visszatérő nehézlégzés 10 vs. 12. A különbségek (feltehetően az alacsony esetszám miatt) nem szignifikánsak. Végezetül nagyon szerényen megállapítják, hogy a várandós nők táplálkozásának halolajjal történő kiegészítése teljesen veszélytelen, annak valószínűleg hatása van az újszülöttek születéskori immunhelyzetére, és lehet, hogy csökkenti az allergiás betegségek későbbi kialakulását¹⁹.

Dániában 2009-ben és 2010-ben 346 várandós nőnek a terhesség 24. hetétől napi 2,4 g N3-PUFA-t (halolajat), míg a kontrollként szolgáló 349-nek olívaolajat adtak. Ezt követően 5 éves korukig követték a megszületett gyermekeket²⁰. Az eredmény biztató volt. A kezelt anyák gyermekeinek „csak” 16,9%-a lett asztmás (vagy szenvedett szinte állandó nehézlégzéstől) 5 éves korára, a kontrollok 23,7%-ával szemben (OR: 0,69; p=0,035). A legkedvezőbb változás azoknak az anyáknak a gyermekeiben látszott, akiknek a kezelés megkezdésekor a legalacsonyabb egyharmadba (kevesebb, mint 321 mg) tartozott a napi N3-PUFA fogyasztása (OR: 0,46, p=0,011). Akkor is hatékonyabb volt a halolaj kezelés, ha az anya nem kapott mellé nagy dózísú (több mint 2400 IU/nap) D₃ vitamin profilaxist is. A „kezeltek” között kevesebben kaptak alsó légúti fertőzést. Nem volt viszont szignifikáns különbség a később kialakuló ekcéma vagy az allergiás nátha gyakoriságában. A kezelés mellékhatás profiája nem volt kedvezőtlenebb, mint a placeboé.

Mikkelsen és mtsai. 2007-ben Dániában azt vizsgálták, hogy mennyire megbízható a terhes nők által kitöltött táplálkozási kérdőív a zöldségek és gyümölcsök vonatkozásában²¹. Azt találták, hogy a 7 napon át naplószerűen vezetett táplálkozási lista adatai nagyon jól korreláltak a vizeletükben mért flavonoid szinttel (r=0,33; p=0,005), a plazma béta-karotinjal (r=0,21; p=0,05), és az erythrocyták folát szintjével. Ennek alapján megállapították, hogy a táplálkozási naplót reális eséllyel lehet használni a terhesség alatti táplálkozás és a megszületés utáni egészségügyi helyzet közötti összefüggések vizsgálatára.

Holland epidemiológusok 1212 gyermek születés utáni egészségi állapotát követték 5 éves korukig és ezt hasonlították össze az anyjuk terhesség alatti táplálkozásával²². Szignifikánsan kevesebben (p=0,008) lettek asztmásak a rendszeresen almát fogyasztó anyák gyermekei között, míg a rendszeresen halat fogyasztók gyermekei között az ekcémás és a rhinitis allergiában szenvedő lett kevesebb (p=0,028).

Furuhjelm és mtsai. Svédországban kifejezetten atopiás terhes anyákat két csoportra osztottak²³. Közülük 52 halolajat, 65 kontroll szójaolajat (természetesen kapszulákban adva) kapott a terhessége 25. hetétől, majd a szoptatása alatt még 3-4 hónapig. Ezt követően 1 éves korukig követték az újszülötteket. A kezelték közül szignifikánsan kevesebben lettek ételallergiásak (1/52, 2% vs. 10/65, 15%, p=0,05) és kevesebben lettek IgE-hez köthetően ekcémásak is (4/20, 8% vs. 15/63, 24%, p=0,05).

Oszták szerzők 2013-ban a svéddekhez hasonlóan szintén allergia szempontjából veszélyeztetett terhesekeket kezelték²⁴. Közülük 368 napi 900 mg N3-PUFA-t kapott a terhessége 21. hetétől, míg a kontrollként szolgáló 338 N3-PUFA nélküli növényi olajat. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a gyermekek 3 éves koráig az IgE által közvetített allergiás betegségek prevalenciájában a két csoport között.

AZ N3-PUFA KEZELÉS METAANALÍZISEI

Lin és mtsai. 2018-ban egy metaanalízist publikáltak 7 korábbi közlemény adatainak a felhasználásával²⁵. Abból indultak ki, hogy kisdedekben nagyon nehéz az asztmásokat megkülönböztetni a rendszeresen nehézlégzésben szenvedőktől, ezért létrehoztak egy olyan csoportot, akiknek a betegségét „asthma/wheeze”-nek nevezték. 1119 gyermek anyukája kapott a terhessége utolsó trimeszterében N3-PUFA-t, míg 928 másik nem. A „kezeltek” gyermekei között szignifikánsan kevesebb lett az „asthma/wheeze” csoportba tartozó, mint a kontrollok között (OR: 0,81, p=0,04). Tisztán asztma vonatkozásában a különbség már nem lett szig-

nifikáns (OR: 0,89, $p=0,4$). Az „asthma/wheeze” előfordulása abban az esetben lett szignifikánsan ritkább, ha a kezelést Európában végezték (OR: 0,67), ha a megszületett gyermek elsőfokú rokonai között volt allergiás egyén (OR: 0,65), ha az N3-PUFA-t 2000 mg/nap-nál nagyobb adagban adták, és ha a gyermeknek a nehézlézés mellett nem volt allergiája (OR: 0,71).

Amerikai és angol szerzők (a Johns Hopkins Egyetemről és Oxfordból) 80 összefoglaló tanulmány alapján egy metaanalízist készítettek a terhesség végén és a szoptatás elején történt táplálkozási intervenciók újszülöttre gyakorolt hatásáról²⁶. Azt tapasztalták, hogy a terhesség utolsó harmadában és a szoptatás alatt az anyának adott probiotikummal mérsékelhető az ekcéma kialakulásának a valószínűsége (OR: 0,78), ugyanígy a terhesség végén és a szoptatás alatt az anyának adott magas N3-PUFA tartalmú halolaj csökkentette az IgE típusú tojásallergia kialakulását (OR: 0,69). Egyéb összefüggést az anyai táplálkozás és a megszülető gyermeknél később kialakuló allergiás vagy autoimmun betegségek között nem találtak, pedig a halolaj és a probiotikumok mellett vizsgálták a zöldségek, a gyümölcsök, a vitaminok és ásványi anyagok esetleges védő szerepét is.

Egy következő metaanalízis 2019-ben jelent meg²⁷, de ebben kifejezetten csak a terhesség alatt adott N3-PUFA esetleges allergia ellenes védő hatását követték az újszülötteken. 9 olyan közleményt vizsgáltak, melyekben összesen 3637 gyermek megszületés utáni életútját ábrázolták. A „kezelték” gyermekei között szignifikánsan kevesebb lett a tojásallergiás (OR: 0,54) és a földimogyoróra allergiás (OR: 0,62). Olyan közleményt nem találtak, amelyik egyéb védőhatást (pl. asztmával, nehézlézéssel, ekcémával kapcsolatban) is leírt volna.

2020-ban az EAACI is kiadott egy sok szerző által összeállított összefoglalást⁷ a terhesség alatti diétás intervenciók és a megszülető gyermek későbbi atopiás jelenségei közötti esetleges összefüggésről. Összesen 95 közleményt néztek át. Arra következtettek, hogy a

D vitamin adagolás csökkenti a későbbi nehézlézés és asztma kialakulásának az esélyét (OR: 72), ugyanígy az N3-PUFA adagolás is csökkentette ugyanezt, de itt a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (OR: 0,70). A terhesség alatt adagolt N3-PUFA az allergiás nátha kialakulásának esélyét is mérsékelte, de a különbség ez esetben sem volt szignifikáns (OR: 0,76).

2022-ben egy 7 európai országból származó tanulmányban 18 326 gyermek megszületés utáni „sorsát” és anyjuk terhesség alatti táplálkozási lehetőségeit hasonlították össze²⁸. Azt tapasztalták, hogy a terhesség első kétharmada alatti táplálkozásnak alig volt megfigyelhető hatása a megszülető gyermek nehézlézésére vagy a később kialakuló asztmájára nézve. Csupán a nagyon rossz minőségű anyai táplálkozás után született gyermekeknek volt nagyobb esélyük az iskoláskor előtti nehézlézésre (OR: 1,14) és határérték szerint (vagyis nagyon kis mértékben) nagyobb esélyük az iskoláskorban kialakuló asztmára (OR: 1,07).

AZ ANYAI TÁPLÁLKOZÁS MINŐSÉGÉNEK VIZSGÁLATA KÖLDÖKZSINÓRVÉRBŐL

Ami miatt elkezdtem foglalkozni a terhesség alatti táplálkozás és az újszülöttön később megjelenő nehézlézés és asztma lehetséges kapcsolatával, az az *Allergy* című folyóiratban 2023 februárjában megjelent dán közlemény volt²⁹.

Dániában ugyanúgy, mint nálunk, minden újszülött esetében szűrőpapírra cseppentett vérből vizsgálják a veleszületett anyagcsere-betegségeket. Ezt követően a szűrővizsgálat után megmaradó, vércseppeket tartalmazó szűrőpapírokat még 20 évig tárolják mínusz 20 Celsius fokon. Anya-gyermek kohorszvizsgálatokat is végeztek. 2010-ben 677, válogatás nélküli anya-gyermek párt követtek, 2000-ben pedig 387 olyan újszülöttet, akinek az anyja asztmás volt. A korábbi szakirodalmi adatok alapján arra volt alapos gyanúja a szerzőknek, hogy a terhességük alatt sok olajos halat fogyasztó anyáknak ritkábban lesz a gyermeke asztmás 6 éves koráig, mint az átlagosan táplálkozóknak.

Kidolgoztak egy biokémiai módszert, melynek során az újszülött szűrőpapíron beszárított sok éves vércseppjéből tömegspektrometriával megmérték az N3-PUFA lebomlási termékének (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionát, rövidítve: CMPF) a koncentrációját. Amelyik vércseppben sok ilyen terméket találtak, annak az újszülöttnak az anyja sok N3-PUFA-t fogyasztott. A kapott eredmények alapján az anyákat három csoportra osztották: magas, közepes és alacsony mennyiségű halolajat fogyasztókra. Ennek alapján erősen szignifikáns különbséget találtak a 2010-ben született, válogatás nélküli 671 újszülött esetében (OR: 0,82, $p=0,005$) és a 2000-ből származó, asztmás anyák 387 gyermeke között is (HR: 0,62, $p=0,01$). A legmagasabb egyharmadba tartozók közül sokkal kevesebben lettek asztmásak, mint az alsó egyharmadba tartozók közül. Ilyen alapon viszont nem volt különbség a prick bőrpróba során észlelhető allergia, valamint a légzésfunkciós vizsgálatok eredményei között.

Ennek alapján megállapítják, hogy a terhesség alatti N3-PUFA fogyasztás (legalább kis, de szignifikáns mértékben) véd az asztma kialakulása ellen, valamint azt is feltételezik, hogy az újszülöttkori vércseppből meghatározott alacsony CMPF szint előrejelzője lehet a későbbi életkorban megjelenő, nem allergiás eredetű asztmának.

ÖSSZEFOGLALÁS

A leírtakat saját magam számára úgy foglaltam össze, hogy törekedjünk arra, hogy együnk hosszú szénláncú telítetlen zsírsavakat, ezen belül lehetőség szerint N3-PUFA-t, mert ez minden szempontból előnyös. Ami magyarra fordítva annyit jelent, hogy hetente legalább kétszer pisztrángot vagy (az árban elérhetőbb) busát kellene ennünk. Terheseknek ez még az átlagnépesség többi tagjánál is jobban ajánlott.

Másik dolog, ami feltűnt, hogy az újszülöttkori (szűrőpapíron tárolt) vércseppeket célszerű néhány évtizedre mélyhűtőben megőrizni, mert valamikor még jó lehet valamire...

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Gyergyák Edinának és Zachár Krisztinának, a MH EK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik a hivatkozott szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tették.

IRODALOM

1. Calderon MA, Casale T, Cox L, et al. Allergen immunotherapy a new semantic framework from the European Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL. Consensus report. *Allergy* 2013; 68: 825-828.
2. Endre L. Új epicutan módszer az allergia oki kezelésére. *Orv Hetil* 2017; 158: 895-899.
3. Endre L. Gyógyítható-e az allergia mRNS vakcinával? *Amega* 2023; 30(2): 27-33.
4. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406.
5. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-1224.
6. Thien FCK, Woods RK, Walters EH. Oily fish and asthma – a fishy story. *Med J Aust* 1996; 164: 135-136.
7. Venter C, Agostini C, Arshad SH, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(8): 889-912.
8. Carrol KK. Biological effects of fish oils in relation to chronic diseases. *Lipids* 1986; 21: 731-732.
9. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84-92.
10. Dry J, Vincent D. Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95: 156-157.
11. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992; 5: 921-929.
12. Hodge L, Salome CM, Peat JK, et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996; 164: 137-140.
13. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10: 6-12.
14. Moilanen T, Nikkari T, Viikari J, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. V. Fatty acid composition of serum cholesteryl esters: regional differences in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1985; (Suppl: 318): 111-117.
15. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994; 344: 357-362.

16. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. The effects of dietary antioxidants on lung function in the general population. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 369.
17. Feldman AS, He Y, Moore LM, et al. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 34-44.
18. Chawes BL, Stokholm J, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring. A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(4): 353-361.
19. Dunstan JA, Mori TA, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178-1184.
20. Bisgaard H, Stokholm J, Chaves BL, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *New Engl J Med* 2016; 375: 2530-2539.
21. Mikkelsen TB, Olsen SF, Rasmussen SE, et al. Relative validity of fruit and vegetable intake estimated by the food frequency questionnaire used in the Danish National Birth Cohort. *Scand J Public Health* 2007; 35: 172-179.
22. Willers SM, Devereux G, Craig LCA, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007; 62: 773-779.
23. Furuhejm C, Warstedt K, Larsson J, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1461-1467.
24. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of fish oil supplementation in pregnancy on childhood allergies. *Allergy* 2013; 68: 1370-1376.
25. Lin J, Zhang Y, Zhu X, et al. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids during pregnancy on asthma or wheeze of children: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(10): 1792-1801.
26. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* / <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002507> 02.28.2018.
27. Vahdaninia M, Mackenzie H, Dean T, et al. Omega-3 LCPUFA supplementation during pregnancy and risk of allergic outcomes or sensitization in offspring. A systematic review and metaanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122: 302-313.
28. Mensink-Bout SM, van Meel ER, de Jongste JC, et al. Maternal diet in pregnancy and child's respiratory outcomes: an individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101315 (
29. Gürdenitz G, Kim M, Brustad N, Ernst M, et al. Furan fatty acid metabolite in newborns predicts risk of asthma. *Allergy* 2023; 78: 429-438.