

Szakmai beszámoló az OTKA 46630

„Az esszenciális zsírsavak metabolizmusának zavarai és terápiás befolyásolásuk lehetőségei a gyermekgyógyászati gyakorlatban” című kutatásáról

Az alábbiakban a kutatási terv négy fő fejezetének megfelelően foglaljuk össze a kutatás eredményeit, kiegészítve azt egy az időközben a klinikai betegellátás oldaláról felmerült kérdéseket tárgyaló ötödik résszel.

1. „A transz izomér zsírsav expozíció az esszenciális zsírsavak metabolizmusával való összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata egészséges terhesekben”

Ebben a kérdéskörben igen nagyszámú ($n = 768$), a szoptatás hatodik hetében Heidelberg városában és környékén gyűjtött női tej minta zsírsavösszetételének vizsgálatát végeztük el. Megállapítottuk, hogy a női tej arachidonsav- és dokozahexénsav-tartalma szignifikáns fordított korrelációt mutat a 18 szénatomot tartalmazó transz izomér zsírsavakéval (elaidinsav és linolealidinsav). Ugyanakkor a 16 szénatomot tartalmazó zsírsavakkal nem láttunk hasonló korrelációt. Megfigyelésünk arra utal, hogy a 18 szénatomot tartalmazó transz izomér zsírsavak szelektíven megzavarhatják az esszenciális zsírsavak metabolizmusát. Az eredményeinkről több kongresszusi előadás és rövid összefoglaló után legértékesebb formában a táplálkozástudomány vezető világlapjában számoltunk be [Szabó és mtsai, 2007].

A női tej zsírsavösszetételére vonatkozó vizsgálatainkat kiegészítettük az időre született újszülöttet, illetve koraszülöttet szült anyák teje zsírsavösszetételének összehasonlító vizsgálatával. Megállapítottuk, hogy a koraszülöttet szült anyák tejében a szoptatás első heteiben szignifikánsan magasabb az arachidonsav- és a dokozahexénsav-tartalom, mint az időre született anyákéban [Kovács és mtsai, 2005]. Ez a megállapításunk újabb érvet szolgáltat annak a klinikai álláspontnak az alátámasztására, hogy a koraszülötteket a lehetőségek szerint a saját anyjuk tejével és nem gyűjtött női tejjel kell táplálni. A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak perinatális szerepére vonatkozó eredményeink alapján lehetőséget kaptunk arra, hogy a kérdéskör irodalmát egy magas hatástényezőjű folyóiratban összefoglaló közlemény formájában áttekintsük [Decsi & Koeltzko, 2005].

A PTE AOK Orvosi Genetikai és Gyermekejlődéstani Intézetével együttműködve meghatároztuk a plazma szabad karnitin-tartalmát és 30 karnitínészter plazmakoncentrációját 37 várandós anyában a terhesség 20. és 30. hetében, valamint a szüléskor [Talián és mtsai, 2007]. Megállapítottuk, hogy a várandós anyákban a 2-12 szénatomot tartalmazó karnitínészterek plazmakoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, ugyanakkor a 16-18 szénatomot tartalmazó karnitínészterek plazmakoncentrációja szignifikánsan magasabb, mint a nem várandós kontrollokban. Vizsgálatunk az irodalomban elsőként szolgáltatott részletes adatokat a karnitínészterek plazmakoncentrációinak a terhesség során észlelhető változásairól.

2. „Szojaolaj eredetű hosszú szénláncú zsírsavakat és kókuszolaj eredetű közepes szénláncú zsírsavakat tartalmazó lipidemulzió kontrollált, kettősen vak klinikai vizsgálata koraszülöttek parenterális táplálásában”

A koraszülöttek véletlenszerűen kiválasztva vagy csak hosszú szénláncú zsírsavakat, vagy pedig hosszú szénláncú és közepes szénláncú zsírsavakat egyaránt tartalmazó lipidemulzióval tápláltuk intravénásan ($n = 6-6$). (A B. Braun cég (Melsungen, Németország) bocsátotta rendelkezésünkre a kereskedelmi forgalomban lévő és klinikai vizsgálatokban felhasználható intravénás lipidemulziókat.). Eredményeinkről több kongresszusi beszámolót

követően legértékesebb formában a lipidológia vezető világlapjában számoltunk be [Lehner és mtsai, 2006].

A lipidbevitel mindkét csoportban átlagosan 2,3 g/ttkg/nap volt, az enterális bevitel egyik csoportban sem érte el az összes bevitel 15%-át. A vizsgálat 7. napján a koraszülötteknek minden szénatomján ^{13}C izotóppal jelölt linolsavat és alfa-linolénsavat adtunk szájon keresztül. A kilélegzett levegőben a $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ hányados meghatározása lehetőséget teremtett a linolsav-oxidáció mértékének a megállapítására, a plazmalipidek különböző frakcióiban mért $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ hányados pedig információt szolgáltatott a linolsav hosszabb szénláncú metabolitokká történő átalakulásának az aktivitására. (A Müncheneri Gyermekklinikával történő együttműködésben állt rendelkezésre a gázkromatográfia izotóp arány tömegspektrometria módszere.) Megállapíthattuk, hogy intravénás táplálóoldat közepes szénláncosságú zsírsavakkal történő kiegészítése szignifikánsan megnövelte a jelzett linolsav beépülését a plazmafoszfolipidekbe [Lehner és mtsai, 2006]. A klinikai gyakorlat számára ez azt jelenti, hogy a közepes szénláncosságú zsírsavak szerepeltetése a táplálóoldatban megkíméli az esszenciális zsírsavak egy részét az oxidációtól, azaz kedvező hatással van a koraszülöttek esszenciális zsírsavakkal való ellátottságára.

3. „Az magzati és a csecsemőkori LC-PUFA ellátottság a központi idegrendszer fejlődésével való összefüggésének longitudinális vizsgálata”

A magzati és a csecsemőkori LC-PUFA-ellátottság a központi idegrendszer fejlődésével való összefüggésének kérdését holland kollégákkal együttműködve tanulmányoztuk, eredményeinkről a gyermekgyógyászat vezető folyóiratában megjelent közleményekben számoltunk be [Bouwstra és mtsai 2006a, 2006b].

Megállapítottuk, hogy a köldökzsinór véna és artéria falának a megszületéskor meghatározott zsírsavösszetétele szignifikáns összefüggést mutat a csecsemők mind 3 hónapos [Bouwstra és mtsai, 2006a], mind pedig 18 hónapos [Bouwstra és mtsai, 2006b] életkorban megítélhető fejlődés-neurológiai statusával. A legfontosabb hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közül az arachdionsav értékei 3 hónapos életkorban szignifikáns pozitív korrelációt mutattak az ebben az életkorban az egészséges csecsemők neurológiai fejlődésének megítélésére egyik legmegbízhatóbbnak tartott, ún. „general movements” paraméterrel. Vizsgálataink másik fontos megállapítása az volt, hogy a 18 hónapos életkorban felmért neurológiai status nemcsak az arachidonsav-értékekkel mutatott statisztikailag szignifikáns pozitív összefüggést, de szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható a transz izomér zsírsavak értékeivel is. Ezzel az eredményünkkel az irodalomban elsőként írtuk le a transz izomér telítetlen zsírsavak a csecsemők neurológiai fejlődését károsan befolyásoló funkcionális hatását.

Megállapítottuk továbbá, hogy az anyai szénhidrátháztartás zavarai önálló tényezőként szerepelhetnek a magzati zsírsavellátottság befolyásolásában [Dijck-Brouwer és mtsai 2005].

4. „Elhízott gyermekek omega-3 LC-PUFA ellátottságának javítása lenolajjal kiegészített étrenden tartott csirkék tojásának és hújának felhasználásával”

Folytattuk a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak az elhízás kórélettanában betöltött szerepének vizsgálatát. Megállapítottuk, hogy a béta-3 adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusa összefügg a plazmalipidek zsírsavösszetételével elhízott gyermekekben [Bokor és mtsai 2006]. Megállapítottuk továbbá, hogy az uncoupling protein gén -866 G/A és

G/G polimorfizmusa a dihomogamma-linolénsav szignifikánsan magasabb plazmaértékeivel jár együtt elhízott gyermekekben, mint a -866 A/A genotípus [Bokor és mtsai, 2007]. Vizsgálatunk érdekessége, hogy a dihomogamma-linolénsav és arachidonsav értékek csak a -866 G/G és a -866 G/A genotípusú elhízott gyermekekben mutattak szignifikáns összefüggést az inzulinérzékenységgel, a -866 A/A genotípusúakban nem. A kutatómunka számára ez a megfigyelés azt jelenti, hogy uncoupling protein gén polimorfizmusát célszerű figyelembe venni a zsírsavháztartás és a szénhidrát-anyagcsere összefüggéseinek vizsgálatakor elhízott gyermekekben.

Az elhízott gyermekek n-3 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottságának javítása érdekében 9 gyermeknek lenolajjal kiegészített étrenden tartott csirkék tojását és húsát adtuk keresztező önkontrollos vizsgálatunkban. A napi 1000 mg alfa-linolénsavnak megfelelő mennyiségben alkalmazott étrendi kiegészítés nem volt szignifikáns hatással a plazmalipidek zsírsavösszetételére [Lohner és mtsai, 2007]. Megállapíthattuk ugyanakkor, hogy az étrendi kiegészítés nem járt a plazmakoleszterin értékek kedvezőtlen változásával, azaz lehetőség nyílhat a kiegészítés dózisének a megnövelésére az elhízott gyermekek alfa-linolénsav-ellátottságának más okból célszerűnek látszó [Lohner és mtsai, 2006] javítása érdekében.

5. Zsírsav-analitikai vizsgálatok a klinikai betegellátás szolgálatában

Bár az alábbi vizsgálatok eredetileg nem szerepeltek a pályázatunk munkatervében, azonban az évek során felvetődő különböző klinikai kérdésvetések tanulmányoztuk ezeket a kérdéseket is. Mivel az analitikai munka részben az OTKA támogatás segítségével történt, ezért a vizsgálatokról beszámoló közleményeinkben feltüntettük az OTKA pályázat azonosítóját. Így részben az OTKA támogatás segítségével írtuk le a zsírsavháztartás a diabeteses ketoacidózis során megnyilvánuló eltéréseit [Decsi és mtsai, 2005; Szabó és mtsai 2006], valamint a gyulladásszerű bélbetegségek a zsírsavháztartásra gyakorolt hatásait [Figler és mtsai, 2007].

Irodalomjegyzék:

1. Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Burus I, Marosvölgyi T, Molnár D, Decsi T: A béta-3 adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusának összefüggése a zsírsavellátottsággal elhízott gyermekekben. *Gyermekgyógyászat*, 57: 125-129, 2006.
2. Bokor Sz, Csernus K, Erhardt É, Burus I, Molnár D, Decsi T: Association of n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids to -866G/A genotypes of the human uncoupling protein 2 gene in obese children. *Acta Paediatrica*, 96: 1350-1354, 2007.
3. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DJ, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Musjkiet FA, Hadders-Algra M: Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatric Research*, 59: 717-722, 2006.
4. Bouwstra H, Dijck-Brouwer J, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Musjkiet FAJ, Hadders-Algra M: Neurological condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with trans-fatty acids. *Pediatric Research*, 60: 334-339, 2006.
5. Decsi T, Koletzko B: Omega-3 fatty acids and pregnancy outcome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 8: 161-166, 2005.
6. Decsi T, Szabó É, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Soltész Gy: Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of diabetic children during and after diabetic ketoacidosis. *Acta Paediatrica*, 94: 850-855, 2005.

7. Dijck-Brouwer DAJ, Hadders-Algra M, Bouwstra H, Decsi T, Boehm G, Martini IA, Boersma ER, Muskiet FAJ: Impaired maternal glucose homeostasis during pregnancy is associated with low status of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCP) and essential fatty acids (EFA) in the fetus. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, 73: 85-87, 2005.
8. Figler M, Gasztonyi B, Cseh J, Horváth G, Kisbenedek AG, Bokor Sz, Decsi T: Association of *n-3* and *n-6* long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipid classes with inflammatory bowel disease. *British Journal of Nutrition*, 97: 1154-1161, 2007.
9. Kovács A, Funke S, Marosvölgyi T, Burus I, Decsi T: Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41: 454-459, 2005.
10. Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, Decsi T, Szász M, Adamovich K, Arnecke R, Koletzko B: Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *Journal of Lipid Research*, 47: 404-411, 2006.
11. Lohner Sz, Marosvölgyi T, Schmidt J, Molnár D, Decsi T: Az alfa-linolénsav jelentősége a gyermekkori elhízáshoz társuló fokozott kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében. *Gyermekgyógyászat*, 57: 345-350, 2006.
12. Lohner Sz, Marosvölgyi T, Burus I, Schmidt J, Molnár D, Decsi T: Elhízott gyermekek értendjének kiegészítése napi 1000 mg alfa-linolénsavval. Placébóval kontrollált, kettsően vak vizsgálat. *Orvosi Hetilap*, 148: 1499-1503, 2007.
13. Szabó É, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy, Decsi T: A plazma zsírsavösszetételének változása diabeteses ketoacidosis ismétlődése során. *Gyermekgyógyászat*, 57: 131-135, 2006.
14. Szabó É, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: *trans* Octadecenoic acid and *trans* octadecadienoic acid are inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk: results of a large birth cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85: 1320-1326, 2007.
15. Talián GC, Komlósi K, Decsi T, Koletzko B, Melegh B: Determination of carnitine ester patterns during the second half of pregnancy, at delivery, and in neonatal cord blood by Tandem Mass Spectrometry: complex and dynamic involvement of carnitine in the intermediary metabolism. *Pediatric Research* 62:88-92, 2007.