



**Bizonyítékokon alapuló kutatás a gyermekgyógyászati
táplálkozástudományban:
többszörösen telítetlen zsírsavakkal és
prebiotikumokkal történő étrendi kiegészítés**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Lohner Szimonetta

Programvezető: Prof. Dr. Decsi Tamás

Témavezető: Prof. Dr. Tamás Decsi

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Pécs, Magyarország

Pécs, 2014

Bevezetés

A táplálkozástudomány és a gyermekgyógyászati táplálkozástudomány területén is rohamosan növekszik a szisztematikus áttekintő közlemények száma. A táplálkozástudomány területén íródott szisztematikus áttekintések elengedhetetlenül fontosak egy populáció tápanyagbevitelének, illetve tápanyagokkal való ellátottságának a megítéléséhez, továbbá a különböző kémiai formájú nutriensek bioekvivalenciájának és biohasznosulásának, a tápanyagok biológiai funkcióinak és dózis-hatás összefüggéseinek megítéléséhez.

Háttér

A hosszú szánláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (LCPUFA) a sejtmembránok fontos alkotói, nélkülözhetetlenek a gyermeki szervezet fejlődése és az egészség fenntartása szempontjából egyaránt. A omega-3 és omega-6 zsírsavak csoportjában egyaránt a hosszú szánláncú metabolitok, vagyis az arachidonsav (AA) és a dokozahexénsav (DHA) bírnak funkcionális szempontból a legnagyobb jelentőséggel. Ezeket két formában juttathatjuk a szervezetünkbe: vagy direkt étrendi bevitellel, vagy pedig az esszenciális prekursoraik, az alfa-linolénsav (ALA) és linolsav (LA) bevitelével, amikből hosszú szánláncú metabolitok szintetizálódnak.

Az esszenciális zsírsavak metabolizmusa során deszaturációs és elongációs lépések zajlanak le, melyek közül az elongációs lépések gyorsabban, a deszaturációs lépések lassabban mennek végbe. A folyamat sebességmeghatározó lépésének a delta-6-deszaturációt tartják. A delta-6-deszaturáz enzim aktivitását hormonok, szubsztrátok és metabolitok jelenléte egyaránt befolyásolni tudja. A nemi hormonok is jelentős szerepet játszhatnak a hosszú szánláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak szintézisében közreműködő enzimek aktivitásának a szabályozásában.

A fenilketonuria (PKU) recesszíven öröklődő genetikai anyagcserezavar, melyet a fenilalanin-hidroxiláz enzim hiánya okoz. A diagnózis felmerülését követően azonnal meg kell kezdeni a fenilalaninban szegény étrend fogyasztását, ami jelenleg a betegség fő kezelési módja. A speciális diétával együtt járó szigorú metabolikus kontroll nemcsak a vitaminok- és ásványi anyagok elégtelen bevitelét jelentheti, hanem elégtelen lehet a telített és többszörösen telítetlen zsírsavak étrendi bevitel is fenilketonuriás betegekben. Csecsemő- és gyermekkorban a LCPUFA optimális szintű étrendi bevitel kiemelten fontos az élettani idegrendszeri fejlődéshez, hiányuk

már óvodás- és általános iskolás korban hozzájárulhat a központi idegrendszeri funkciózavar kifejlődéséhez.

Akut légúti fertőző megbetegedések miatt fordulnak a fejlődő országokban leggyakrabban a betegek orvoshoz. Számos stratégia létezik ezért az akut légúti fertőző megbetegedések megelőzésére; az immunerősítők, vitaminok és ásványi anyagok mellett számos kutatás számol be arról, hogy a probiotikumok is hatékonyan csökkentik a felső légúti és hasmenéssel járó megbetegedések előfordulási gyakoriságát. A probiotikum szupplementáció során nagyszámú (sokmillió) élő baktériumot kell napi rendszerességgel a béltraktus folyamatos kolonizációjának és ezáltal a kedvező élettani hatások elérésének a biztosításához a szervezetbe juttatni; a prebiotikumok egy alternatív és egyúttal egyszerűbb megoldást jelenthetnek a probiotikumoknak tulajdonított pozitív hatások eléréséhez. Egy élelmiszeralkotóról akkor mondható el, hogy prebiotikus, ha megfelel három fő kritériumnak: 1. a felső gasztointesztinális traktusban nem emésztődik, így intakt formában éri el a vastagbelet; 2. a vastagbél mikroflórája fermentálja; 3. szelektíven stimulálja a jótékony hatású baktériumok növekedését és/vagy aktivitását.

Célkitűzések

I. A nemi hovatartozás befolyásolhatja a különböző biomarkerek zsírsavösszetételét. Hipotézisünk igazolására szisztematikus irodalomkeresést végeztünk, melynek során célul tűztük az egészséges férfiak és nők hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavellátottságára vonatkozó adatokat tartalmazó közlemények összegyűjtését. Az irodalomban leggyakrabban vizsgált biomarkerek, azaz a plazma foszfolipid, plazma koleszterin-észter, plazma triacilglicerol, teljes plazma lipid, vörösvértest membrán- és trombocita lipidek, valamint a szubkután zsírszövet zsírsavösszetételének nemi különbségeit vizsgáltuk.

II. Célul tűztük ki olyan szisztematikus áttekintés elkészítését, melyben felmérjük, hogy a fehérjeszegény diétát tartó PKU-s betegek LCPUFA-val való ellátottsága megfelelő-e, valamint, hogy az LCPUFA szupplementációval hatékonyan javítható-e a PKU-s betegek hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottsága.

III. Célunk volt a gyermekkori prebiotikum szupplementációs vizsgálatok szisztematikus áttekintése és annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a prebiotikum szupplementáció hatékony-e a gyermekkori akut fertőző megbetegedések megelőzésében.

I. Nemi különbség egészséges személyek hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavstátuszában: szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis

Módszerek

Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az Ovid MEDLINE (www.ovid.com), a Scopus (www.scopus.elsevier.com) és a Cochrane Library CENTRAL adatbázisokban (www.thecochranelibrary.org) 2011 februárjáig, amihez megfelelő kifejezéseket, rövidítéseket és tárgyszavakat használtunk. A keresést a következő formában végeztük: [n–3 LCPUFA kifejezések] vagy [n–6 LCPUFA kifejezések] és [biomarker kifejezések] és [nemre vonatkozó kifejezések] és [differ*] és [human vizsgálatok].

Ahhoz, hogy a vizsgálatok bekerülhessenek a szisztematikus áttekintő közleménybe, a következő feltételek mindegyikének teljesülnie kellett: 1. humán vizsgálat; 2. legalább 14 résztvevő; 3. nők és férfiak (lányok és fiúk) n–3 vagy n–6 LCPUFA-val való ellátottságra vonatkozó adatok; 4. egészséges, normális testsúlyú résztvevők vagy populáció-alapú felmérés, ahol a résztvevők többsége egészséges; 5. a résztvevők étrendi korlátozást nem alkalmaztak; 6. a mintavételt nem előzte meg étrendi intervenció vagy gyógyszeres kezelés; 7. a vizsgálók legalább 12 zsírsavat, köztük a legfontosabb hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakat mérték meg gáz-folyadék kromatográfiával, így az adatok százalékos megoszlása feltételezhetően a zsírsavak valós megoszlását tükrözi az adott lipid frakcióban.

A beválogatott vizsgálatok adatait Microsoft Office Excel 2007 programmal rögzítettük. A statisztikai analízist a Review Manager 5.1 Software (The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) segítségével végeztük. A folytonos adatok változékonyságának a leírására az átlagos eltérést (MD) használtuk. $P < 0.05$ érték esetén tekintettük az eltérést szignifikáns mértékűnek.

Eredmények

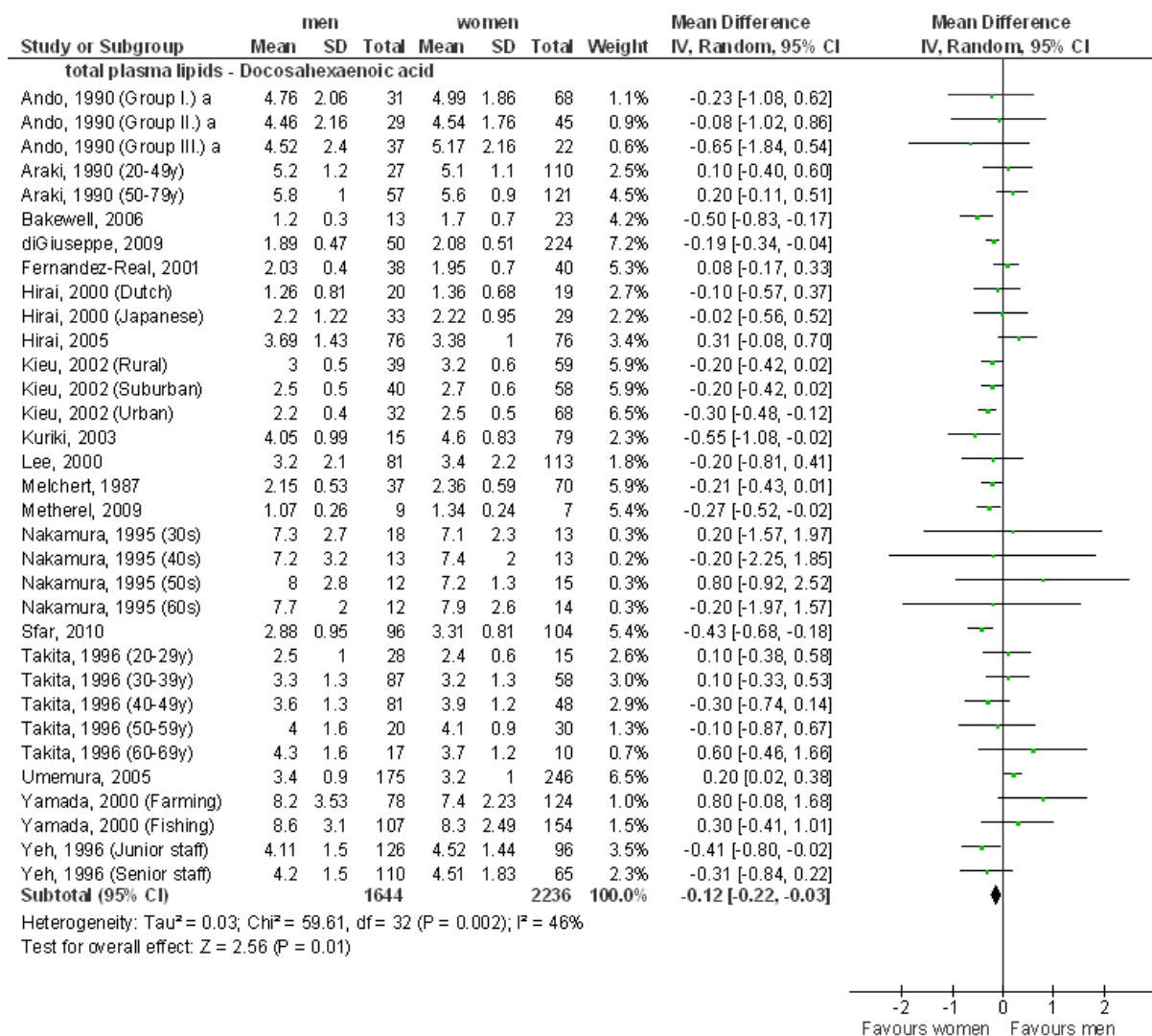
Összesen 7925 címet és absztraktot azonosítottunk elektronikus kereséssel és az áttekintő közlemények referencia listáinak átvizsgálásával. Ebből 356 tűnt potenciálisan relevánsnak, ezeket teljes terjedelemben megpróbáltuk beszerezni. 343 közlemény teljes szövegét értékeltük; 51 közleményből 86 vizsgálat felelt meg a beválasztási kritériumoknak.

A vizsgálatok között akadtak módszertani eltérések a különböző biomarkerek zsírsavösszetételének meghatározásában. Az összegyűjtött mintákat eltérő hőmérsékleten (-20°C, -30°C, -40°C, -70°C vagy -80°C) tárolták feldolgozásig. A vizsgálatok többségében a lipid extrakciót chloroform és metanol segítségével végezték. Az egyes lipidfrakciókat minden vizsgálatban vékonyréteg kromatográfiával választották szét, és mindenütt gáz-folyadék kromatográfiával történt a zsírsavanalízis. Néhány vizsgálatban kapilláris oszlop helyett töltött oszlopot használtak. (kapilláris oszlop: 34 közleményben, töltött oszlop: 10 közleményben, nem adták meg az oszlop típusát: 7 közleményben)

Az áttekintésben a következő 8 többszörösen telítetlen zsírsavra (PUFA) fókuszáltunk: n-6 zsírsavak: linolsav (LA), gamma-linolénsav (GLA), dihomogamma-linolénsav acid (DHGLA) és arachidonsav (AA); n-3 zsírsavak: alfa-linolénsav (ALA), eikozapenténsav (EPA), dokozapenténsav (DPA) és dokozahexénsav (DHA).

Az n-6 esszenciális zsírsavnak, a LA-nak, valamint hosszú szénláncú metabolitjának, az AA-nak a plazma teljes lipid frakcióban mért értékei szignifikánsan magasabbak voltak nőkben, mint férfiakban. A legfontosabb n-3 LCPUFA, a DHA szintjei szignifikánsan magasabbak (1. ábra), míg prekursorának, a DPA-nak a szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak nőkben, mint férfiakban. A LA és a DHA kivételével az összes zsírsav esetében jelentős mértékű heterogenitás mutatkozott az analízis alapját képező vizsgálatok között.

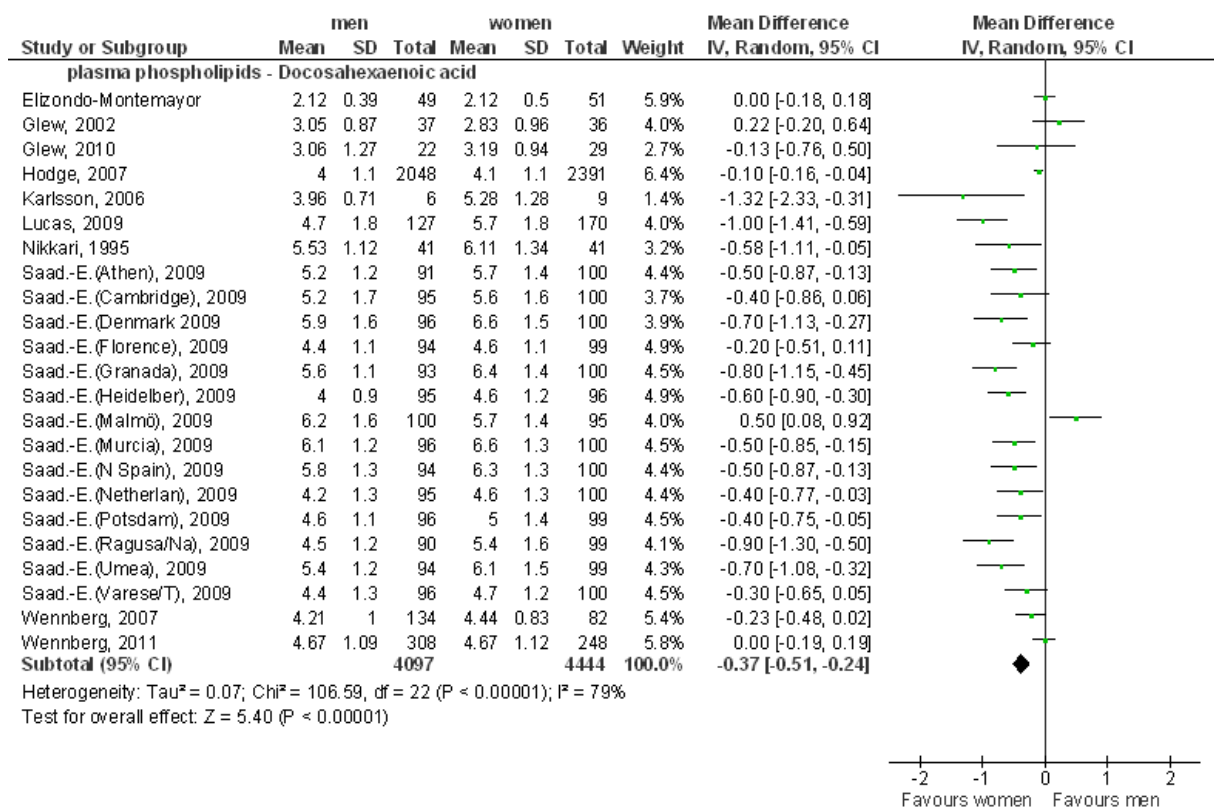
A legnagyobb számú résztvevő (férfi = 4097, nő = 4444) zsírsav-összetételi adatát a plazma foszfolipid frakció esetében vizsgálták. Az áttekintésbe bevont közlemények között volt egy keresztmetszeti vizsgálat, ami 16, különböző földrajzi régióból származó alcsoportról szolgáltatott információt. A plazma foszfolipid frakció AA és DHA szintjei (2. ábra) egyaránt szignifikánsan magasabbak voltak nőkben, mint férfiakban, míg a LA és ALA esetében nem észleltünk eltérést a nemek között.



1. ábra. A teljes plazma lipid frakció DHA tartalmának egészséges nők és férfiak között megmutatkozó átlagos eltérései

A plazma koleszterin-észter (CE) frakció zsírsavösszetételével 8 közlemény foglalkozott. Ebben a frakcióban nem volt eltérés a férfiak és nők AA és DHA értékeiben, de a GLA és DHGLA szintje szignifikánsan alacsonyabbak voltak nőkben, mint férfiakban.

Öt közlemény számolt be mindkét nem plazma TG zsírsavösszetételéről, összesített hatásuk nem mutatott szignifikáns nemek közötti eltérést egyik vizsgált zsírsav esetében sem.



2. ábra. Egészséges férfiak és nők plazma foszfolipid DHA szintjeinek átlagos eltérései

Kilenc közlemény írta le a vörösvértest membrán teljes lipidek zsírsavösszetételét mindkét nemben. Az elsődleges analízis csak a DHA esetében mutatott szignifikáns eltérést, ez magasabb volt nőkben, mint férfiakban.

Egy közleményben a vörösvértest membrán foszfatidilkolin és foszfatidil-etanolamin zsírsavösszetételét írták le 5 alcsoportban; a vörösvértest foszfatidilkolin frakcióban az EPA szintjei szignifikánsan magasabbak voltak nőkben a férfiak értékeihez képest, míg a vörösvértest foszfatidil-etanolamin frakcióban nem volt nemi eltérés egyik vizsgált zsírsav esetében sem.

A zsírszövet LA és DHGLA szintjei szignifikánsan magasabbak voltak nőkben, mint férfiakban, míg a GLA, AA, valamint az EPA szintjei szignifikánsan magasabbak voltak férfiakban.

II. Fenilketonuriás és egészséges személyek hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavellátottságának összehasonlító elemzése: szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis

Módszerek

Ahhoz, hogy a vizsgálatok bekerülhessenek a szisztematikus áttekintésbe, a következő feltételek mindegyikének teljesülnie kellett: 1. bármely életkorú, proteinszegény diétát tartó fenilketonuriás betegek részvétele; 2. eset-kontroll vizsgálat, ami fenilketonuriás (PKU) betegek és egészséges kontrollok omega-3 és/vagy omega-6 LCPUFA státuszát írja le vagy egy randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT), ami az LCPUFA-val történő étrendi kiegészítés hatását vizsgálja fenilketonuriás betegek LCPUFA státuszára.

Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az Ovid MEDLINE, Scopus, LILACS (www.bireme.br) és a Cochrane Library CENTRAL adatbázisokban 2011 februárjáig. A keresést 2012 májusában frissítettük. A keresést a következő formában végeztük:

[n–3 LCPUFA kifejezések] vagy [n–6 LCPUFA kifejezések] és [PKU kifejezések]. Nyelvi korlátozást nem alkalmaztunk.

A meta-analízist a Review Manager 5.1 Software segítségével végeztük és a véletlenszerű hatások (random-effects) modellt alkalmaztuk. $P < 0.05$ érték esetén tekintettük az eltérést szignifikáns mértékűnek. A heterogenitás mértékének a megítélésére az I^2 tesztet használtuk.

Eredmények

Összesen 618 címet és absztraktot azonosítottunk, amiből 101 tűnt potenciálisan relevánsnak. Végezetül 9 eset-kontroll vizsgálat és 6 randomizált, kontrollált vizsgálat felelt meg a beválogatási kritériumainknak, ezeknek összesen 713 illetve 273 résztvevője volt.

Az eset-kontroll vizsgálatokban 5 biomarker zsírsavösszetételét vizsgálták: teljes plazma lipid, plazma fosfolipid, plazma koleszterin-észter, vörösvértest membrán teljes lipid és vörösvértest membrán fosfolipid frakció.

Az áttekintésben a következő zsírsavak eltéréseit vizsgáltuk: LA és AA, valamint az n-3 zsírsavak közül ALA, EPA és DHA.

Hét közlemény számolt be a teljes plazma lipid frakció zsírsavösszetételéről. Az analízis eredményei szignifikánsan alacsonyabb AA, EPA és DHA (3. ábra) értékeket mutattak PKU-s betegekben, összehasonlítva a kontroll személyekkel, míg az esszenciális prekursorok, azaz a LA és ALA esetében nem észleltünk szignifikáns mértékű eltérést a két csoport között.

A foszfolipid frakció zsírsavösszetételét vizsgáló 4 közlemény eredményeinek értékelése alapján ebben a frakcióban az EPA és DHA (3. ábra) szintjei szignifikánsan alacsonyabbak PKU-s személyekben, mint a kontrollokban; az AA, LA és ALA esetében azonban nem észlelhető szignifikáns eltérés a két csoport között.

A vörösvértest membrán teljes lipid frakciójának zsírsavösszetételét 8 vizsgálatban elemezték. Az elsődleges analízis eredményei alapján az EPA és DHA (3. ábra) szintjei szignifikánsan alacsonyabbak PKU-s, mint egészséges kontroll személyekben; ugyanakkor az AA tekintetében e frakcióban nem volt szignifikáns eltérés a két vizsgálati csoport között. Nem volt eltérés a LA értékeiben sem, ugyanakkor az ALA szintjei szignifikánsan emelkedettek voltak fenilketonuriásokban a kontroll személyekhez képest.

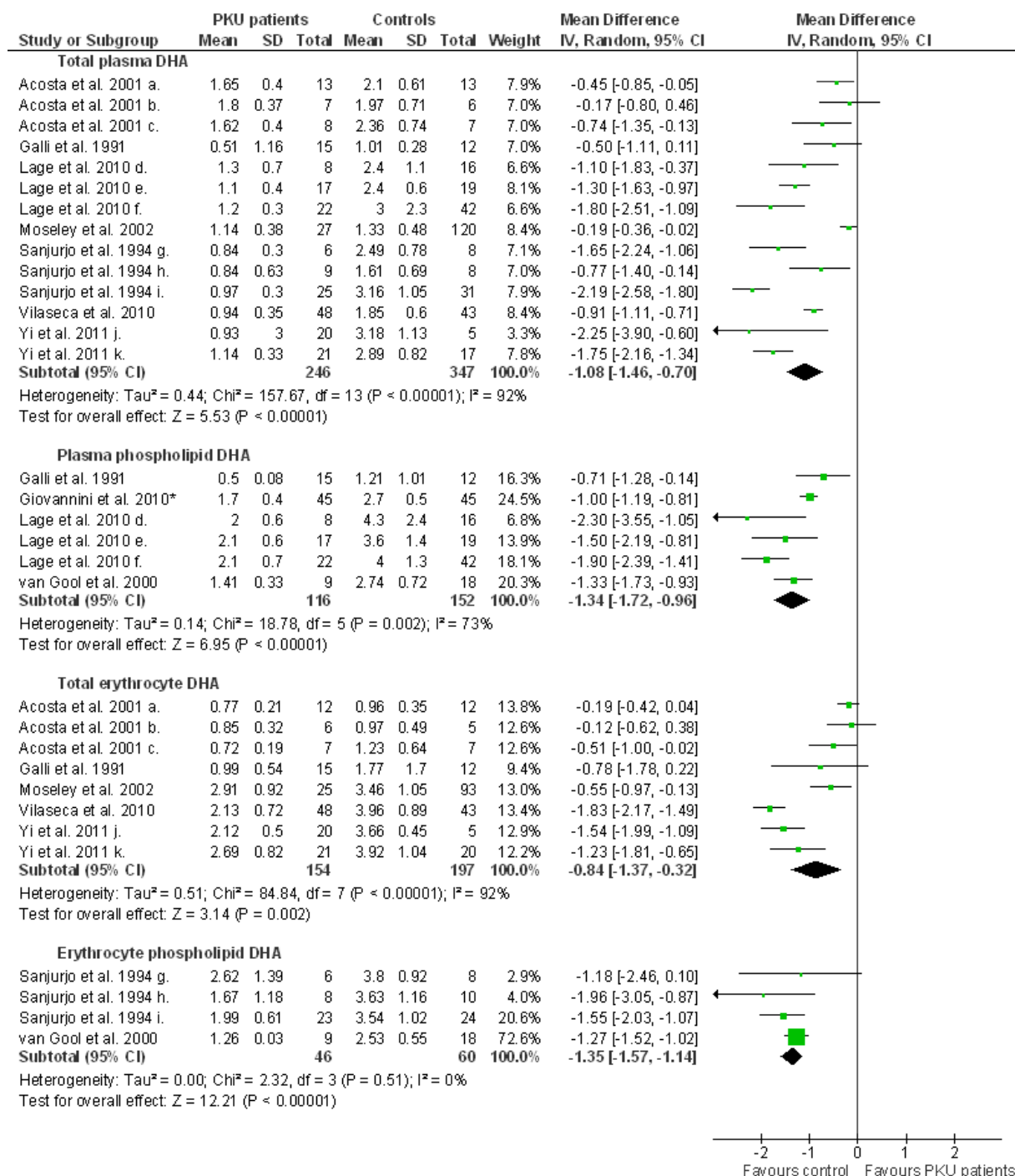
A vörösvértest membrán foszfolipid frakció esetében elegendő adattal egy meta-analízis elkészítéséhez csak a DHA esetében rendelkezünk, ennek értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak PKU-s betegekben, mint kontrollokban (3. ábra).

A plazma koleszteril-észter frakció esetében nem állt rendelkezésre elegendő adat egy a PKU-s és egészséges személyek zsírsavellátottságát összehasonlító meta-analízis elkészítéséhez.

A LCPUFA szupplementáció hatásait a DHA ellátottságra 6 párhuzamos elrendezésű, randomizált, kontrollált vizsgálatban elemezték. Két vizsgálatban újszülöttek, 3 vizsgálatban 1 és 18 év közötti gyermekek vettek részt, míg a hatodik vizsgálatban gyermekek és felnőttek is részt vettek. Öt vizsgálatot Európában, egyet pedig az USA-ban folytattak le.

Összesen 8 eltérő biomarkert használtak az egyes vizsgálatokban a DHA státuszban bekövetkező változások követésére. Ezek közül egyedül a plazma teljes lipid frakció zsírsavösszetételét elemezték legalább három vizsgálatban. Habár az étrendi

kiegészítés módja és dózisa is elérő volt, a vizsgálatok mindegyikében a DHA szint szignifikáns mértékű emelkedése volt megfigyelhető a szupplementációt követően.



3. ábra. PKU-s és egészséges kontroll személyek DHA státusza, különböző biomarkerek zsírsavösszetételét vizsgáló eset-kontroll vizsgálatok eredményei alapján

III. Prebiotikumok szerepe egészséges csecsemők és gyermekek akut fertőző megbetegedéseinek a megelőzésében: szisztematikus irodalmi áttekintés és meta-analízis

Módszerek

Ahhoz, hogy a vizsgálatok bekerülhessenek a szisztematikus áttekintésbe, a következő feltételek mindegyikének teljesülnie kellett: a) randomizált kontrollált vizsgálat (RCT); b) 0-18 éves korú egészséges csecsemők vagy gyermekek részvétele; c) az intervenció prebiotikummal történt, ami placebot vagy étrendi kiegészítőt nem tartalmazó étrendet fogyasztó kontroll csoporttal került összehasonlításra; d) legalább 2 hónapig tartó szupplementáció és legalább 4 hónapig tartó megfigyelés; e) szupplementáció a következő prebiotikumok valamelyikével: oligoszacharid, galakto-oligoszacharid (GOS), frukto-oligoszacharid (FOS), fruktán, inulin, oligofruktóz; f) a következő kimenetek legalább egyikét vizsgálták: bármely fertőzés incidenciája, akut légúti megbetegedések incidenciája (RTI), akut felső légúti megbetegedések incidenciája (URTI), akut alsó légúti megbetegedések incidenciája (LRTI), otitis media incidenciája, gyomor-bélrendszeri fertőzések incidenciája (GITI), hasmenéses epizódok incidenciája, húgyúti fertőzések incidenciája (UTI), lázas epizódok incidenciája, antibiotikus kezelést igénylő fertőzések incidenciája. Nyelvi korlátozást nem alkalmaztunk.

Az Ovid MEDLINE, Scopus, Web of Science (www.webofknowledge.com) és a Cochrane Library CENTRAL adatbázisokban kerestünk intervenciós vizsgálatokat 2013 júniusáig. A következő kereső stratégiát alkalmaztuk: [prebiotikum kifejezések] és [szűrés gyermekekre] és [szűrés randomizált kontrollált vizsgálatokra].

A meta-analízis a Cochrane Kézikönyv útmutatásai szerint történt. Az eredményeket „ráta arány” (rate ratio) formájában fejeztük ki, vagyis a prebiotikus és kontroll csoport fertőződési rátájának a hányadosával. A ráta arány természetes alapú logaritmusát a generikus inverz-variancia (generic inverse-variance) módszerével kombináltuk.

A vizsgálatok közötti változékonyság kifejezésére I^2 tesztet használtunk. 40% alatti I^2 szintet alacsony mértékű, 30 és 60% közöttit mérsékelt, 50 és 90% közöttit tekintélyes mértékű, míg 75 és 100% közötti I^2 -szintet jelentős mértékű

heterogenitásnak ítéltünk. A heterogenitás mértékétől függetlenül a véletlenszerű hatások (random-effects) modellt alkalmaztuk az adatok szintéziséhez.

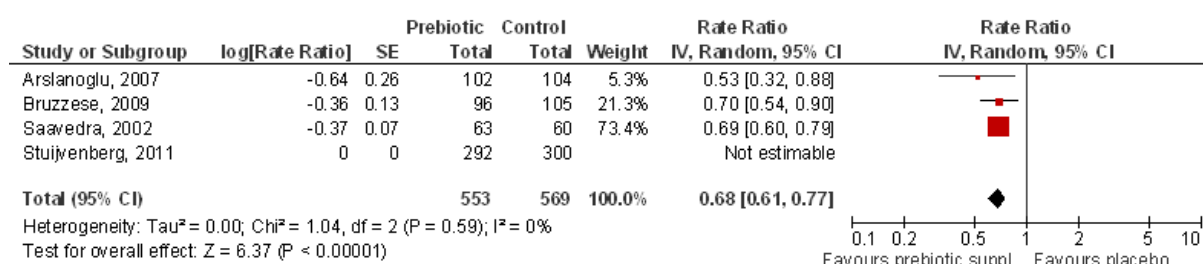
Eredmények

Összesen 1429 címet és absztraktot azonosítottunk, amiből 39 tűnt potenciálisan relevánsnak. Végezetül 8 közlemény és 4 konferencia absztrakt alapját képező 5 vizsgálat felelt meg a beválogatási kritériumoknak. A vizsgálatokban résztvevők létszáma 140 és 830 váltakozott a randomizálás időpontjában; a résztvevők életkora mindegyik vizsgálatban két év alatt volt a vizsgálat kezdetekor.

A szupplementáció GOS/FOS keverékkel, polidextróz (PDX)/GOS keverékkel vagy oligofruktózzal történt. Az intervenció és a megfigyelés a vizsgálatok többségében azonos ideig tartott és 108 nap és 12 hónap között váltakozott; mindössze egy vizsgálatban tartott a megfigyelés tovább, mint az intervenció.

Az akut fertőző megbetegedések összesített incidenciáját egy vizsgálatban írták le: a scGOS/lcFOS keveréket fogyasztó csoportban szignifikánsan alacsonyabb számban fordultak elő fertőzések a 6 hónapos intervenció-s megfigyelés időszakban.

Két vizsgálat foglalkozott 24 hónaposnál fiatalabb csecsemők és kisdedek lázas epizódjainak előfordulási gyakoriságával. A két vizsgálat összesített hatása nem mutatott szignifikáns eltérést lázas megbetegedések tekintetében a két csoport között; a heterogenitás mértéke jelentős volt.



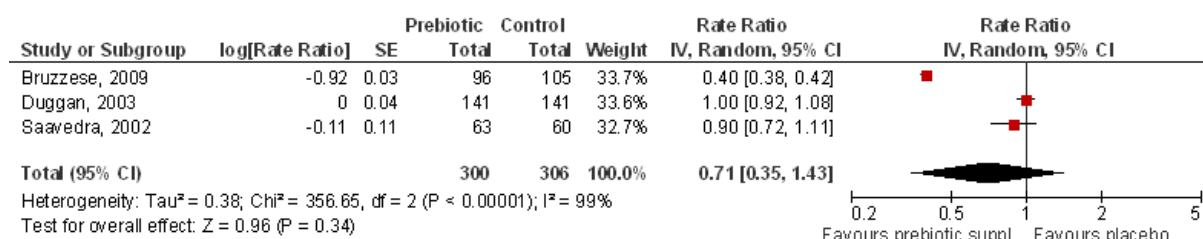
4. ábra. Az antibiotikus kezelést igénylő fertőzések aránya (esemény/fő/év) a prebiotikummal szupplementált és a placebo fogyasztó kontroll csoportban

Három RCT esetében állt rendelkezésre adat a prebiotikus szupplementáció antibiotikus kezelést igénylő fertőzésekre gyakorolt hatására vonatkozóan (4. ábra). A három vizsgálat összesített hatásának vizsgálata alapján szignifikáns eltérés volt

észlelhető, az antibiotikus kezelést igénylő fertőzések ritkábban fordultak elő a prebiotikus, mint az egészséges kontroll csoportban. A vizsgálatok közötti heterogenitás mértéke alacsony volt.

A gasztrointesztinális fertőzések előfordulási gyakoriságára vonatkozó számszerű adatok egy RCT-ben voltak megtalálhatóak; a GITI incidenciájában látott eltérés nem volt szignifikáns mértékű. Egy további, GOS/FOS-val szupplementált és kontroll csoportot összehasonlító vizsgálat ugyanakkor a gastroenteritiszek szignifikáns mértékben kisebb átlagos számáról számolt be.

A hasmenéses epizódok incidenciáját három RCT vizsgálta (5. ábra), összesített hatásuk nem mutatott szignifikáns eltérést a prebiotikumot és a placebo fogyasztók hasmenéseinek gyakoriságában; ugyanakkor a vizsgálatok között jelentős heterogenitás volt megfigyelhető.



5. ábra. A hasmenéses epizódok aránya (esemény/fő/év) a prebiotikummal szupplementált és a placebo fogyasztó kontroll csoportban

Két RCT szolgáltatott információt a felső légúti fertőzések incidenciájára vonatkozóan. Mindkét vizsgálat a prebiotikus csoportban az URTI epizódok kisebb arányáról számoltak be, de az eltérés a két vizsgálati csoport között egyik esetben sem volt szignifikáns mértékű.

Az otitis media és alsó légúti megbetegedések incidenciáját leíró egyetlen vizsgálat nem észlelt szignifikáns eltérést a prebiotikus és a kontroll csoport között. A húgyúti infekciók incidenciájáról beszámoló egyetlen vizsgálat sem mutatott szignifikáns eltérést a kétféle módon kiegészített étrendet fogyasztó két csoport között.

Új eredmények és ezek gyakorlati felhasználásának lehetőségei

1. Eredményeink alapján a teljes plazma lipid és plazma foszfolipid frakció arachidonsav és dokozahexénsav tartalma, valamint a vörösvértest membrán lipidek dokozahexénsav tartalma szignifikánsan alacsonyabb férfiakban, mint nőkben.

2. Az észlelt különbség indokoltá teszi nem szerinti alcsoportok elkülönítését minden a plazma teljes lipid frakció, plazma foszfolipid frakció, illetve vörösvértest membrán lipid frakció zsírsavösszetételének változásait vizsgáló étrendi kiegészítéses vizsgálatban.

3. Eredményeink alapján a fenilketonuriás betegek n-3 hosszú szénláncú zsírsavakkal való ellátottsága nem megfelelő. A DHA-val étrendi kiegészítést végző randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei alapján étrendi DHA kiegészítéssel jelentős mértékben javítható PKU-s betegek DHA státusza.

4. A különböző életkorú PKU-s betegek LCPUFA-val történő étrendi kiegészítésének optimális dóziséra vonatkozóan evidencia csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre. Klinikai szempontból releváns kérdést jelentene életkori csoportokra bontva vizsgálni az LCPUFA ellátottságot, különös figyelmet fordítva a serdülő és felnőtt fenilketonuriásokra, akik rendszerint már lazább diétát tartanak.

5. Eredményeink és a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján a prebiotikumok preventív fogyasztásával szignifikáns mértékben csökkenthető az antibiotikus kezelést igénylő fertőzések száma 0-24 hónapos életkorú csecsemőkben és kisdedekben. Az egyetlen rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálat eredményei alapján a prebiotikumok az összes fertőzések számának csökkentésében is hatékonyak lehetnek.

6. A fentiek alapján további vizsgálatok elvégzése javasolt a 3-18 éves korcsoportban annak eldöntésére, hogy prebiotikumok adása javasolható-e idősebb gyermekek számára is akut fertőző megbetegedések megelőzése céljából.

Publikációs lista

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Lohner S, Fekete K, Marosvölgyi T, Decsi T: *Gender differences in long-chain polyunsaturated fatty acid status: systematic review of 51 publications*. Ann Nutr Metab. 2013;62(2):98-112 (IF₂₀₁₃: **2.747**)

Lohner S, Fekete K, Decsi T. *Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis*. Nutr Res. 2013 Jul;33(7):513-20. (IF₂₀₁₃: **2.585**)

Lohner S, Küllenberg D, Antes G, Decsi T, Meerpohl JJ. *Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis*. Nutr Rev. 2014;72(8):523-531 (IF₂₀₁₃: **5.541**)

További közlemények

Lohner S, Vágási J, Marosvölgyi T, Tényi T, Decsi T. *Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients*. Psychiatry Res. 2014 Jan 30;215(1):9-13. (IF₂₀₁₃: **2.682**)

Lohner Sz, Vágási J, Péterfia Cs, Decsi T. *Halolajat tartalmazó étrend-kiegészítők szerepe az atópiás betegségek kezelésében*. Gyermekorvos Továbbképzés 2013; XII (5):221-223

Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, **Lohner S**, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. *Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*. Endokrynol Pol. 2013;64(4):319-27. (IF₂₀₁₃: **1.208**)

Fekete K, Berti C, Trovato M, **Lohner S**, Dullemeijer C, Souverein OW, Cetin I, Decsi T: *Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and*

meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. Nutrition Journal. 2012, 11:75 (IF₂₀₁₂: **2.648**)

Lohner S, Fekete K, Berti C, Hermoso M, Cetin I, Koletzko B, Decsi T. Effect of folate supplementation on folate status and health outcomes in infants, children and adolescents: A systematic review. Int J Food Sci Nutr. 2012 Dec; 63(8):1014-1020 (IF₂₀₁₂: **1.257**)

Lohner Sz, Marosvölgyi T, Burus I, Schmidt J, Molnár D, Decsi T. *Elhízott gyermekek étrendjének kiegészítése napi 1000 mg alfa-linolénsavval. Placebóval kontrollált, kettősen vak vizsgálat (Dietary supplementation of obese children with 1000 mg alpha-linolenic acid per day: a placebo-controlled double blind study, in Hungarian with English summary);* Orvosi Hetilap 148(32):1499-1513, 2007.

Lohner Sz, Marosvölgyi T, Schmidt J, Molnár D, Decsi T. *Az alfa-linolénsav jelentősége a gyermekkori elhízáshoz társuló fokozott kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében (Role of alpha-linolenic acid in amelioration of the cardiovascular risk related to obesity, in Hungarian with English summary);* Gyermekgyógyászat 57(3): 345-350, 2006.

Marosvölgyi T, Kovács A, **Lohner Sz**, Funke S, Burus I, Decsi T. *Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szülő anyákban a szoptatás első három hetében (Fatty acid composition of human milk in mothers of preterm and full-term infants in the first three weeks fo lactation, in Hungarian with English summary);* Orvosi Hetilap 147(31):1459-1463, 2006.

Szabó É, **Lohner Sz**, Molnár D, Decsi T. *A transz izomér telítetlen zsírsavak kedvezőtlen hatásai a perinatális időszakban (Unfavorable effects of trans isomeric fatty acids in the perinatal period, in Hungarian);* Gyermekorvos Továbbképzés IV(4): 48-51, 2006.

Összesített impakt faktor: **18.668**

Az első szerzős közlemények összesített impakt faktora: **14.812**

Könyvfejezetek

Lohner S, Decsi T. *Role of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Atopic Diseases*. In: Polyunsaturated Fatty Acids: Sources, Antioxidant Properties and Health Benefits (edited by: Angel Catalá). NOVA Publishers. 2013. Chapter 11, pp. 1-24. (ISBN 978-1-62948-151-7).

Lohner Sz, Vágási J, Decsi T. *Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the treatment of children with atopic dermatitis*. In: 10. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia előadásai (edited by: Szamonek V). 2012, pp. 207-212. (ISBN 978-963-642-471-8).

Vágási J, **Lohner Sz**, Marosvölgyi T, Tényi T, Decsi T. *A többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottság vizsgálata szkizofrén betegekben (Long-chain polyunsaturated fatty acid status of patients with schizophrenia, in Hungarian)*. In: 10. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia előadásai (edited by: Szamonek V). 2012, pp. 382-389. (ISBN 978-963-642-471-8).

Lohner Sz, Fekete K, Decsi T. *A folsav szupplementáció gyermekgyógyászati vonatkozásai: eredmények és további lehetőségek (Paediatric aspects of folic acid supplementation: results and further possibilities, in Hungarian with English summary)*. In: Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2012 Konferenciakötet (edited by: Sipos N, Gunszt D). pp. 261-269. (ISBN 978-963-642-484-8).

Előadások

Lohner Szimonetta: Veleszületett anyagcsere-betegségben szenvedő gyermekek étrendjének kiegészítése. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2014. évi Jubileumi Nagygyűlése, 2014 május, Budapest

Szili Nóra, Soltész Dorottya, Jakobik Viktória, Mihályi Krisztina, **Lohner Szimonetta**, Decsi Tamás: Óvodáskorú gyermekek étkezésének energia- és tápanyag tartalma a táplálkozási ajánlások tükrében. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2014. évi Jubileumi Nagygyűlése, 2014 május, Budapest

Krisztina Mihályi, Eszter Györei, Éva Szabó, **Szimonetta Lohner**, Tamás Marosvölgyi, Tamás Decsi: Changes of the fatty acid composition of breast milk during the lactation 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2013 May, London

Lohner Szimonetta, Fekete Katalin, Decsi Tamás: A fehérjeszegény diétát tartó fenilketonúriás betegek n-3 többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottsága nem megfelelő. XI. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, 2013. április, Pécs

Péterfia Csaba, **Lohner Szimonetta**, Decsi Tamás: Az eikozanoidok szerepe az asztmában zajló légúti gyulladás patogenezisében. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság 57. Nagygyűlés és 100 éves Centenárium Emlékülése, 2012. június, Budapest

Szimonetta Lohner, Judit Vágási, Tamás Decsi: Dietary omega-3 or omega-6 fatty acids for prevention and treatment of atopy and asthma. 4th International Interdisciplinary Grastyán Conference, 2012 April, Pécs

Vágási Judit, **Lohner Szimonetta**, Marosvölgyi Tamás, Tényi Tamás, Decsi Tamás: A többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottság vizsgálata szkizofrén betegekben. X. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, 2012. április, Pécs

Lohner Szimonetta, Decsi Tamás: Vitamin D status in Hungary –novel evidence for supplementation. 1st International Doctoral Workshop on Natural Sciences, University of Pécs, 2012

Szimonetta Lohner, Tamás Decsi: Vitamin D deficiency - an overview of Hungarian epidemiologic data. Vitamin D – Minimum, maximum, optimum. 2012. October, Warsaw

Lohner Szimonetta, Fekete Katalin, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás: Nemi eltérések a plazma- és vörösvértest membrán lipidek zsírsavösszetételében. MGYT-MGT Gyermekgasztroenterológiai Szekció XXVIII. Tudományos Ülése, 2011. szeptember, Hévíz

Lohner Szimonetta, Fekete Katalin, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás: Van-e nemi különbség a plazmalipidek zsírsavösszetételében? -Sisztematikus irodalmi áttekintés. MGYT Éves Nagygyűlése, 2011. szeptember, Pécs

Lohner Szimonetta, Decsi Tamás: Gamma-linolénsavval kiegészített étrend alkalmazása atópiás dermatitiszes gyermekek bőrtüneteinek befolyásolására. A Magyar Táplálkozástudományi Társaság XXXIII. Vándorgyűlése, 2008. október, Pécs

Lohner Szimonetta, Szinku Ilona: A keresztvédelem szerepe a rotavírus elleni vakcinációban. A Pécsi Paediatr Érdekvédelmi Egyesület továbbképző délutánja, 2008.február, Pécs

Lohner Szimonetta, Decsi Tamás: Omega-6 zsírsavszupplementáció atópiás dermatitises gyermekekben – szisztémás irodalmi áttekintés. Fialat Gyermekgyógyászok Konferenciája, 2008. március, Pécs

Lohner Szimonetta, Mosdósi Bernadett, Decsi Tamás: A humorális immunitás ritka rendellenesége periódikusan visszatérő láz hátterében. Fialat Gyermekgyógyászok Konferenciája, 2007. március, Miskolc

Lohner Szimonetta, Mosdósi Bernadett, Decsi Tamás: Periódikus láz. A Pécsi Paediater Érdekvédelmi Egyesület és a BM Kórház, Kerpel-Fronius Ödön Gyermekegészségügyi Központ továbbképző délutánja, 2007. február, Pécs

Lohner Szimonetta, Hádzsiev Kinga, Decsi Tamás: Hosszú távú biszfoszfonát kezelés osteogenesis imperfectában a szubjektív panaszok és objektív tünetek csökkentésére. Fialat Gyermekgyógyászok Konferenciája, 2006. április, Debrecen

Lohner Szimonetta, Marosvölgyi Tamás, Schmidt János, Molnár Dénes, Decsi Tamás: Elhízott gyermekek zsírsavellátottságának befolyásolása speciális étrenddel. MGYT-MGT Gyermekgastroenterológiai Szekció XXII. Tudományos Ülése, 2005. október, Eger

Poszterprezentáció

Szimonetta Lohner, Katalin Fekete, Tamás Marosvölgyi, Tamás Decsi: Is gender a relevant modifying factor influencing the polyunsaturated fatty acid composition of serum and erythrocyte membrane lipids in all age groups? 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2013 May, London