

# **Szisztematikus áttekintő közlemények a klinikai táplálkozástudományban**

Doktori (PhD) értekezés

Fekete Katalin

Programvezető: Prof. Dr. Decsi Tamás  
Témavezető: Prof. Dr. Decsi Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika  
Pécs, Magyarország

Pécs, 2012

## Bevezetés

Az orvosi szakirodalom mennyisége az utóbbi néhány évtizedben látványosan emelkedett; a több mint 20000 újságban 2 millió felett van az évente megjelenő közlemények száma. Ráadásul a nagyszámú közleményben a kutatók, kezelőorvosok, egészségügyi szervezők és az irányelvek kidolgozói gyakran találják szembe magukat zavaros vagy ellentmondásos eredményekkel. Az elbeszélő jellegű áttekintő közlemények hosszú ideje az orvosi irodalom részét képezik. Habár ezek a közlemények egy adott témáról általános áttekintést nyújtanak, speciális klinikai kérdések megválaszolására általában alkalmatlanok. A szisztematikus áttekintő közlemények azonban megfelelnek ezeknek a speciális kívánalmaknak, jó minőségű és részletes összefoglalók.

A szisztematikus áttekintő közlemények világosan megfogalmazott kérdésre adott bizonyítékok összegzését jelentik, amihez rendszerezett és részletesen ismertetett módon azonosítják, szelektálják és kritikusan értékelik a releváns vizsgálatokat, ill. elemzik a beválogatott vizsgálatok eredményeit. A szisztematikus áttekintő közlemények elsődleges célja, hogy összefoglalják az adott témához tartozó legjobb bizonyítékokat, valamint meghatározzák az esetleges hiányokat és korlátokat éppúgy, mint a jövő kiemelt fontosságú kutatási témáit.

A metaanalízis olyan statisztikai eljárás a szisztematikus áttekintő közleményekben, ami lehetővé teszi a különálló vizsgálatok eredményeinek egyesítését, ezáltal növeli az alacsony elemszámú vizsgálatok statisztikai erejét, és pontosabb hatásbecslést tesz lehetővé.

## Célkitűzések

A táplálkozás fontosságát egyre inkább felismerték, és napjainkra a klinikai táplálkozástudomány eredményeinek alkalmazása az orvosi kezelések fontos részévé vált. Ezzel egy időben, a táplálkozási témájú szisztematikus irodalmi áttekintések is egyre elterjedtebbé váltak. Azonban, ha egy vizsgálat eredménye nem mutat kapcsolatot a „mikrotápanyaggal” való ellátottság és az egészségi állapot között, nem világos, hogy ez a nem megfelelő biomarker alkalmazásával, vagy az ellátottság és az egészségi állapot közti kapcsolat hiányával magyarázható. Azok a biomarkerek, amelyek valóban tükrözik a tápanyagellátottságot, segíthetnek a tápanyagbevitel és az ellátottság, ezen keresztül pedig az ellátottság és az egészség állapot közti kapcsolat megértésében.

Az alacsony cinkbevitel, és a következtében kialakuló cinkhiány jelentős probléma, ami a Föld népességének harmadát vagy akár felét is érintheti. Az európai lakosság körében a súlyos cinkhiány rendkívül ritka, az enyhe cinkhiány azonban jóval gyakoribb. Az enyhe cinkhiány diagnózisát megnehezíti a cinkellátottság megbízható és specifikus indikátorának a hiánya. Célul tűztük ki olyan szisztematikus áttekintő közlemény elkészítését, amelyben felmérjük a cinkellátottság biomarkereinek használhatóságát egészséges embereken, és hogy meghatározzuk melyik biomarker tükrözi ténylegesen a szupplementáció vagy deplécio hatására bekövetkező változást.

Az n-3 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (LCPUFA) szupplementációja a különböző „mikrotápanyagoktól” eltérően nem a klinikai tüneteket okozó deficiencia miatt került az érdeklődés középpontjába, hanem sokkal inkább az emelkedett n-3 LCPUFA bevitelnek tulajdonított lehetséges előnyös hatások miatt. Azonban nem áll rendelkezésre olyan általánosan elfogadott biomarker, ami specifikusan és pontosan tükrözné az LCPUFA ellátottságot. Ezért célunk volt a humán n-3 LCPUFA intervenciós vizsgálatok szisztematikus áttekintése, hogy azonosíthassuk azokat a biomarkereket amelyek megbízhatóan jelzik az n-3 LCPUFA ellátottságot.

# **A cinkellátottság lehetséges biomarkereinek jellemzése: szisztematikus irodalmi áttekintés**

## **Bevezetés**

A cink az emberi szervezet számára jól ismert esszenciális „mikrotápanyag”. Számos strukturális és biokémiai funkciót tölt be, többek között befolyásolja különböző enzimek működését, a DNS- és RNS- metabolizmust, a génexpressziót, a fehérjeszintézist, a sejtnövekedést és differenciálódást és a sejtes immunválaszt egyaránt. A cinknek a humán szervezetben betöltött széleskörű szerepéből következik, hogy az elégtelen cinkellátottságnak, ill. cinkhiánynak számos következménye lehet.

A többi „mikrotápanyagtól”, mint például a vas, eltérően a cinknek a szervezetben nincs olyan formája, ami az elégtelen bevitel következtében mobilizálódhatna, ezért fontos a rendszeres cinkpótlás. A megváltozott cinkbevitel hatására hatékony homeosztatikus folyamatok lépnek működésbe. Ha csökken a bevitel, fokozódik a cink abszorpciója, és csökken a vesén és a gasztrointesztinális rendszeren keresztül távozó cink mennyisége. Abban az esetben, ha a homeosztatikus folyamatok nem képesek biztosítani a szükségleteket, megjelennek a cinkhiány klinikai tünetei. A súlyos cinkhiány a növekedés elmaradásával, az immunrendszer zavarával és lassú sebgyógyulással jár. A súlyos cinkhiány tünetei legkifejezettebben az acrodermatitis enteropathica kórképben figyelhetők meg, ami a cinkfelszívódás súlyos zavarával járó, veleszületett megbetegedés.

Jelenleg a felnőttekre vonatkozó ajánlások 7 mg (UK Reference Nutrient Intake) és 11 mg (US Recommended Dietary Allowance) napi cinkbevitel között változnak. Ez a széles tartomány részben a cinknek a különböző élelmiszerekből történő eltérő biológiai hasznosulásával, részben az ellátottságot megbízhatóan jelző indikátor hiányával magyarázható.

## Módszerek

Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az Ovid MEDLINE ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)), az EMBASE (Ovid) ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)) és a Cochrane Library CENTRAL ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)) adatbázisokban. Intervenciós vizsgálatokat kerestünk 2007 októberéig, amihez megfelelő kifejezéseket, rövidítéseket és tárgyszavakat alkalmaztunk. A keresés a következő formában történt: [cink kifejezések] és [intervenciós kifejezések] és [humán vizsgálatok]. Nyelvi korlátozást nem alkalmaztunk.

Ahhoz, hogy a vizsgálatok bekerülhessenek a szisztematikus áttekintő közleménybe, a következő feltételek mindegyikének teljesülnie kellett: 1. humán intervenciós vizsgálat (szupplementáció és/vagy depléció), ami lehetett randomizált kontrollált vizsgálat, kontrollált klinikai vizsgálat és kontrollcsoport nélküli vizsgálat; 2. a cinkellátottság mérése a vizsgálat kezdetén és a szupplementációt vagy depléciót követően; 3. legalább 2 hétig tartó szupplementáció; 4. a pontos napi dózis ismerete 5. a következő vegyületekkel történő szupplementáció: cink-szulfát, cink-acetát, cink-glukonát vagy cink-metionin; és 6. egészséges résztvevők, akik a közelmúltban nem szedtek nyomelem vagy vitaminkészítményt.

A beválogatott vizsgálatok adatait Microsoft Access 2003 (Microsoft Corp, Redmond, WA) programmal rögzítettük. A metaanalízist a Cochrane szoftver Review Manager 4.2 programmal végeztük (Cochrane Collaboration; [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), és a véletlenszerű hatások (random-effects) modellt alkalmaztunk.

Egy biomarkert akkor tekintünk hatékonynak (szignifikáns összesített hatás;  $P < 0,05$ ) vagy alkalmatlannak (az összesített hatás szignifikanciájának hiánya;  $P \geq 0,05$ ) ha az értékelésben legalább 3 vizsgálat és legalább 50 személy vett részt. Ha kevesebb mint 3 vizsgálat és kevesebb mint 50 személy vett részt, megfelelő mennyiségű adat hiányában nem eldönthető a biomarker hatékonysága vagy alkalmatlansága.

## Eredmények

A kézi és elektronikus irodalomkeresés, valamint a szakértők ajánlása után összesen 1334 címet és absztraktot vizsgáltunk át. Ebből 182 tűnt potenciálisan relevánsnak, amiknek a teljes szövegét megpróbáltuk összegyűjteni. 180 közlemény teljes szövegét értékeltük (2 közlemény nem volt hozzáférhető); a 46 közleményből 48 vizsgálat felelt meg a beválogatási kritériumoknak.

A vizsgálatok többségét felnőttekben (67%) és idősekben (19%) végezték. Öt vizsgálatban várandós vagy szoptató anyák, egy vizsgálatban menopauza utáni időszakban lévő nők és egy vizsgálatban gyermekek és serdülők vettek részt. A közlemények döntő részében nem számoltak be a vizsgálatokból történő kiesés okáról és az együttműködés ellenőrzéséhez használt módszerről sem. Az olyan vizsgálatok közül, amiket randomizáltként írtak le, csak 2 esetében tüntették fel a randomizálás módját.

A közleménybe beválogatott 48 vizsgálatokból összesen 32 potenciális biomarkert azonosítottunk; 17-et szupplementációs, 25-öt pedig depléciós vizsgálatokból. Az azonosított biomarkereket, a hozzájuk tartozó vizsgálatok és résztvevők számát, valamint a metaanalízis eredményeit az **1. táblázat** tartalmazza.

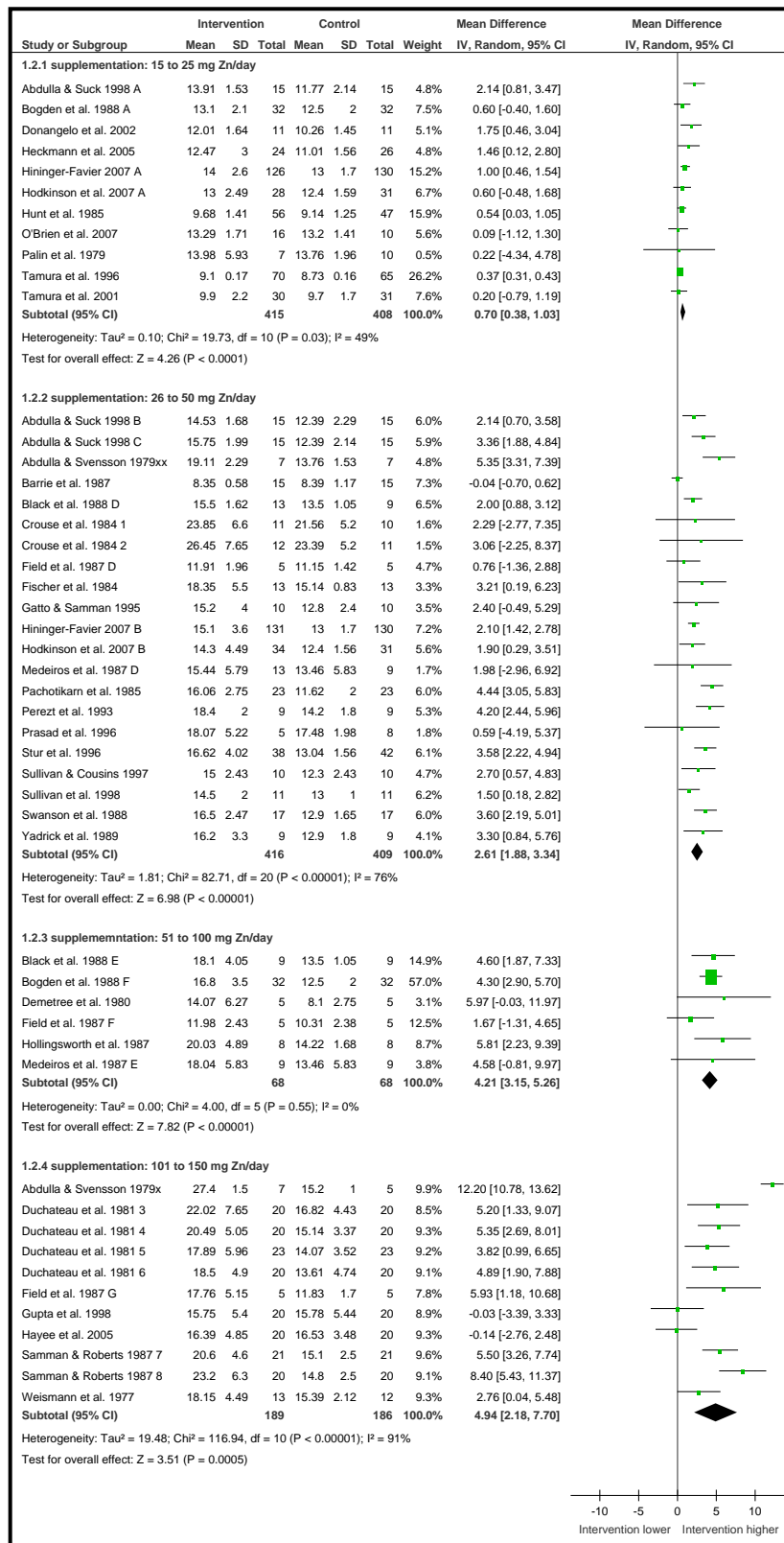
A kezelés hatására változott a plazma cink koncentrációja felnőttekben, férfiakban és nőkben, várandós és szoptató anyákban, idősekben, továbbá a depléciós és szupplementációs vizsgálatokban egyaránt. A cinkszupplementáció hatására a plazma cinkkoncentrációja dóziszfüggő módon, szignifikánsan emelkedett. (**1. ábra**).

**1. táblázat:** A cink szupplementációinak és cink depléciójának hatása a biomarkerekre – elsődleges analízis (a leghosszabb idő és legnagyobb szupplementációs dózis)

Biomarker	Vizsgálatok száma (résztevők száma)	Összesített hatás, átlag (95% CI)	Heterogenitás I <sup>2</sup> (%)	Hatékony a biomarker?
Plazma Zn (µmol/L)	50 (1454)	2,88 [2,24 – 3,51]	93,6	igen
Vizelet Zn (mmol/mol kreatinin) szupplementáció	5 (373)	0,31 [0,20 – 0,43]	0	igen
Vizelet Zn (µmol/day) depléción	4 (30)	3,89 [1,01 – 6,76]	92,9	n.m.
Erythrocyta Zn (µmol/L)	7 (537)	2,20 [-4,58 – 8,98]	0	nem
Thrombocyta Zn (nmol/10 <sup>9</sup> sejt)	5 (105)	0,09 [-1,12 – 1,30]	76,0	nem
Plazma alkalikus foszfatáz (IU/L)	6 (410)	4,14 [-2,38 – 10,65]	56,6	nem
Mononukleáris sejt Zn (µmol/10 <sup>10</sup> sejt)	5 (95)	-0,05 [-0,21 – 0,11]	37,7	nem
Granulocyta Zn (µmol/10 <sup>10</sup> sejt)	6 (101)	0,05 [-0,13 – 0,22]	83,3	nem
Aminolevulinsav dehidratáz (IU/L erythrocyta)	2 (19)	7,88 [-7,90 – 23,66]	89,4	n.m.
Erythrocyta metallothionein (µg MT/g protein) szupplementáció	2 (25)	121,82 [-22,65 – 266,29]	90,7	n.m.
Erythrocyta metallothionein (nmol/g protein) depléción	1 (5)	0,30 [-0,43 – 1,03]	n.a.	n.m.
Monocyta metallothionein cDNS (pg cDNS/ng RNS)	2 (40)	1,02 [0,48 – 1,56]	0	n.m.
Nyál üledék Zn (µmol/g száraz tömeg)	2 (14)	0,27 [-0,07 – 0,60]	n.a.	n.m.
Nyál Zn (mg/dL)	1 (50)	2,82 [-2,67 – 8,31]	n.a.	n.m.
Kevert nyál Zn ( µmol/L)	1 (7)	-0,73 [-2,49 – 1,03]	n.a.	n.m.
Plazma extracelluláris szuperoxid-dizmutáz (IU/mL)	1 (52)	0,50 [-1,46 – 2,46]	n.a.	n.m.
Plazma 5'-nukleotidáz (Shinowara egység)	1 (15)	1,75 [0,54 – 2,96]	n.a.	n.m.
Lymphocyta ekto-5'-nukleotidáz (nmol/h/10 <sup>6</sup> sejt)	1 (6)	-0,60 [-3,91 – 2,71]	n.a.	n.m.
T lymphocyta metallothionein-2A mRNS (fg MT-2A mRNS/pg β-aktin mRNS)	1 (7)	6,60 [-1,77 – 14,97]	n.a.	n.m.
Haj Zn (ppm)	3 (93)	13,24 [11,91 – 14,56]	0	igen
Köröm Zn (ppm)	1 (60)	24,10 [4,69 – 43,51]	n.a.	n.m.
Plazma Zn kiáramlás (mmol/nap)	1 (5)	3,74 [2,42 – 5,06]	n.a.	n.m.
Endogén Zn exkréción (µmol/nap)	1 (5)	36,70 [33,96 – 39,44]	n.a.	n.m.
Kicsérlődő Zn raktár (mmol)	1 (5)	0,92 [0,27 – 1,57]	n.a.	n.m.
Széket Zn (µmol/nap)	1 (5)	60,39 [57,00 – 63,78]	n.a.	n.m.
Neutrofil granulocyta Zn (µg/10 <sup>10</sup> sejt)	3 (26)	7,44 [-15,71 – 30,58]	95,0	n.m.
Lymphocyta Zn (µmol/10 <sup>10</sup> sejt)	3 (18)	-0,36 [-1,61 – 0,90]	99,7	n.m.
Plazma angiotenzin-konvertáló enzim (IU/L)	1 (5)	-19,40 [-38,34 – -0,46]	n.a.	n.m.
Szénavanhidráz (IU/g Hgb)	1 (5)	-0,10 [-0,89 – 0,69]	n.a.	n.m.
Neutrofil alkalikus foszfatáz (nmol termék/óra/mg protein)	1 (15)	-122,80 [-294,85 – 49,25]	n.a.	n.m.
Neutrofil α-D-mannoziidáz (nmol termék/óra/mg protein)	1 (15)	-5,30 [-58,75 – 48,15]	n.a.	n.m.
Erythrocyta membrán Zn (µmol/g protein)	1 (15)	0,05 [-0,11 – 0,21]	n.a.	n.m.
Erythrocyta membrán alkalikus foszfatáz (nmol termék/perc/mg protein)	1 (15)	0,15 [-0,04 – 0,34]	n.a.	n.m.
Erythrocyta membrán neutrális foszfatáz (nmol termék/perc/mg protein)	1 (15)	0,00 [-0,15 – 0,15]	n.a.	n.m.

Rövidítések: n.a., nincs adat; n.m., nem megállapítható; CI, konfidencia intervallum.

Ahhoz, hogy egy biomarkerről megállapíthassuk, hogy hatékony (mutatja az ellátottságban történt változást), 3 feltételnek kell teljesülnie: 1. statisztikai szignifikancia a forest plot-on (a 95%-os konfidencia intervallum nem tartalmaz 0-t vagy P <0,05), 2. legalább 3 vizsgálat és 3. legalább 50 résztvevő. Ahhoz, hogy egy biomarkerről megállapíthassuk, hogy nem hatékony, 3 feltételnek kell teljesülnie: 1. statisztikai szignifikancia hiánya a forest plot-on (a 95% -os konfidencia intervallum 0-t tartalmaz vagy P ≥0,05); 2. legalább 3 vizsgálat és 3. legalább 50 résztvevő.



**1. ábra:** A cink szupplementációjának hatása a plazma cink koncentrációra (µmol/L) – alcsoportvizsgálat szupplementációs dózis (mg/nap) alapján

A csoportok meghatározása az eredeti közlemények szerint: x, 1. vizsgálat; xx, 2. vizsgálat; A, 15 mg Zn/nap; B, 30 mg Zn/nap; C, 45 mg Zn/nap; D, 50 mg Zn/nap; E, 75 mg Zn/nap; F, 100 mg Zn/nap; G, 150 mg Zn/nap; 1, edzett férfiak; 2, ülő életmódot folytató férfiak; 3, férfiak (20–40 év); 4, nők (20–40 év); 5, nők (20–40 év + fogamzásgátló tablettá); 6, nők (40–50 év); 7, férfiak; 8, nők.



A vizelet cink koncentrációja is követte az ellátottságban bekövetkező változásokat minden olyan alcsoportban, ahol adatok álltak rendelkezésre. Azonban a kevesebb vizsgálat kevesebb alcsoport kialakítását tette lehetővé. Szupplementáció hatására a haj cink koncentrációja szintén változott, de a kevés adat nem tette lehetővé annak meghatározását, hogy melyik alcsoportokban tekinthető hatékony biomarkernek. A thrombocyta, granulocyta, mononukleáris sejt, és erythrocyta cink koncentrációkról, továbbá az alkalikus foszfatáz aktivitásról megfelelő mennyiségű adat alapján megállapítottuk, hogy alkalmatlan biomarkerek a cinkellátottság megítéléséhez (**1. táblázat**).

Legalább egy szupplementációs vagy depléciós vizsgálatot találtunk a következő potenciális biomarkerekről: aminolevulinsav dehidratáz, erythrocyta metallothionein, monocyta metallothionein cDNS, nyál cink, nyál üledék cink, plazma extracelluláris szuperoxid-dizmutáz, plazma 5'-nukleotidáz, lymphocyta ekto-5'-nukleotidáz, T lymphocyta metallothionein -2A mRNS, köröm cink, plazma zinc kiáramlás, endogén cink exkréció, kicserélődő cink raktár, széklet cink, neutrofil cink, lymphocyta cink, plazma angiotenzin-konvertáló enzim, szénsavanhidráz, neutrofil alkalikus foszfatáz, neutrofil  $\alpha$ -D-mannozidáz, erythrocyta membrán cink, erythrocyta membrán alkalikus foszfatáz és erythrocyta membrán neutrális foszfatáz. A vizsgálatok alacsony száma nem tette lehetővé, hogy ezeknek a biomarkereknek a hatékonyságát megállapíthassuk (**1. táblázat**).

Áttekintő közleményünk a cink ellátottság vizsgálatának több hiányosságára is felhívja a figyelmet. Több, jó minőségű vizsgálatra lenne szükség a legtöbb potenciális cink biomarker hatékonyságának megállapításához a különböző populációkban. Több populációs csoport esetén egyáltalán nem áll rendelkezésre adat: a csecsemők és bevándorlók részvételével végzett vizsgálatok teljesen hiányoznak, és a serdülők cinkellátottságának vizsgálata is rendkívül hiányos.

# **Az n-3 hosszú, szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavellátottság lehetséges biomarkereinek jellemzése: szisztematikus irodalmi áttekintés**

## **Bevezetés**

A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (LCPUFA) a sejtmembránok fontos komponensei. A legjelentősebb közülük az n-6 (omega-6) esszenciális zsírsav, a linolsav (C18:2n-6, LA), az n-3 (omega-3) esszenciális zsírsav, az  $\alpha$ -linolénsav (C18:3n-3, ALA), valamint ezek hosszú szénláncú metabolitjai, az arachidonsav (C20:4n-6, AA), eikozapenténsav (C20:5n-3, EPA) és dokozahexénsav (C22:6n-3, DHA). Az n-6 zsírsavak, elsősorban az AA és a dihomo- $\gamma$ -linolénsav (20:3n-6, DGLA), főként a proinflammatorikus hatású prosztaglandinok, tromboxánok és leukotriének, míg az n-3 zsírsavak, főként az EPA, az antiinflammatorikus hatású eikozanoidok előanyagai. Az AA és DHA nagy mennyiségben található a központi idegrendszerben, a retinában, a szívben valamint az izmokban, és fontos szerepet játszik a fejlődésben és idegi működésben.

A növények jó forrásai az esszenciális zsírsavaknak, azonban ezek hosszú szénláncú metabolitjai főként állati eredetű élelmiszerekben találhatóak. Míg a szárazföldi állatokból készült termékek n-6 zsírsavakban, a tengeti halak inkább n-3 zsírsavakban gazdagok. Habár az olajos halak és más tengeti eredetű táplálékok kitűnő EPA és DHA források, a napi n-3 LCPUFA bevitel az Egyesült Államokban élő nőkben mindössze  $\approx 110$  mg, férfiakban pedig csupán  $\approx 170$  mg. A különféle táplálék-kiegészítők n-3 LCPUFA tartalma azonban néhány száz mg, így a napi étrendi n-3 LCPUFA bevitel 10-szeresét viszonylag könnyű elérni.

Az n-3 LCPUFA szupplementációs vizsgálatok tervezésének és kivitelezésének egyik gyakorlati problémája, hogy nincs olyan általánosan elfogadott biomarker, ami tükrözi a fokozott bevitel következtében kialakuló magasabb n-3 LCPUFA ellátottságot. Az n-3 LCPUFA ellátottságnak az egészségre gyakorolt hatásával foglalkozó, hosszú ideig tartó epidemiológiai vizsgálatokhoz még inkább fontos lenne a megbízható biomarker használata.

## Módszerek

Elektronikus irodalomkeresést végeztünk az Ovid MEDLINE ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)), az EMBASE (Ovid) ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)), és a Cochrane Library CENTRAL ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)) adatbázisokban. Intervenciós vizsgálatokat kerestünk 2007 szeptemberéig, amihez megfelelő kifejezéseket, rövidítéseket és tárgyszavakat alkalmaztunk. A keresést a következő formában végeztük: [n-3 LCPUFA kifejezések] és [intervenciós vizsgálat kifejezések] és [humán vizsgálatok]. Nyelvi korlátozást nem alkalmaztunk.

Ahhoz, hogy a vizsgálatok bekerülhessenek a szisztematikus áttekintő közleménybe, a következő feltételek mindegyikének teljesülnie kellett: 1. humán intervenciós vizsgálat (RCT, kontrollált klinikai vizsgálat és kontrollcsoport nélküli vizsgálat); 2. az n-3 LCPUFA ellátottság mérése a vizsgálat kezdetén és a szupplementációt követően; 3. szupplementáció tengeri eredetű élelmiszerekkel (hal, halolaj, kaviár, bálna- vagy fókaszír), bioszintetikus olajokkal vagy DHA-val dúsított tojással; 4. legalább 2 hétig tartó szupplementáció; 5. a pontos napi dózis ismerete és 6. egészséges résztvevők.

A beválogatott vizsgálatok adatait Microsoft Access 2003 (Microsoft Corp, Redmond, WA) programmal rögzítettük. Ha szükséges volt, a zsírsavak értékeit átszámoltuk, és az összes zsírsav tömegszázalékban fejeztük ki. A metaanalízist a Cochrane szoftver Review Manager 4.2 programmal végeztük (Cochrane Collaboration; [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), és a véletlenszerű hatások (random-effects) modellt alkalmaztunk.

Egy biomarkert akkor tekintünk hatékonynak (szignifikáns összesített hatás;  $P < 0,05$ ) vagy alkalmatlannak (az összesített hatás szignifikanciájának hiánya;  $P \geq 0,05$ ) ha az értékelésben legalább 3 vizsgálat és legalább 50 személy vett részt. Ha kevesebb mint 3 vizsgálat és kevesebb mint 50 személy vett részt, megfelelő mennyiségű adat hiányában nem eldönthető a biomarker hatékonysága vagy alkalmatlansága.

## Eredmények

Összesen 2733 címet és absztraktot azonosítottunk, amiből 255 tűnt potenciálisan relevánsnak. Ebből 240 teljes közlemény állt rendelkezésre, és 15 közlemény (6%) nem volt hozzáférhető. Végezetül 41 közleményből 45 vizsgálat felelt meg a beválogatási kritériumainknak. Az esetek döntő részében a kizárás oka a hiányos adatközlés és a beteg résztvevők voltak.

A vizsgálatok többségét Európában (26 vizsgálat) és Észak-Amerikában (10 vizsgálat) végezték. A vizsgálatokban résztvevők száma 7 és 341 között volt. A szupplementáció 35 vizsgálatban tengeri eredetű élelmiszerekkel, 5 vizsgálatban bioszintetikus olajokkal és 3 vizsgálatban DHA-val dúsított tojással történt. A leggyakoribb placebo a növényi olaj volt (25 vizsgálat). A szupplementációs dózis széles határok között mozgott: napi 83-4900 mg DHA.

A randomizálás módját a legtöbb vizsgálatban hiányosan adták meg. Habár a résztvevőknek csak alacsony száma esett ki a szupplementáció során, az indokokat általában nem közölték. Huszonnégy vizsgálatban kísérelték meg a résztvevők együttműködésének tárgyilagos leírását, azonban az ellenőrzések eredményéről, így az együttműködés mértékéről nem számoltak be megfelelően. Összességében elmondható, hogy a torzító hatás mértéke csak 5 vizsgálatban volt alacsony.

A beválogatott 41 vizsgálatban az n-3 LCPUFA ellátottságnak 18 lehetséges biomarkerét azonosítottuk. Elég adat állt rendelkezésre, hogy megállapíthassuk, a plazma DHA, a plazma foszfolipid DHA, a plazma triacil-glicerín DHA, a plazma koleszterin-észter DHA, a plazma szabad zsírsav DHA, az erythrocyta DHA, az erythrocyta foszfolipid DHA és a thrombocyta DHA egyaránt hatásos biomarkerek. A perifériális vérből származó mononukleáris sejt foszfolipid DHA alkalmatlan biomarkere a DHA ellátottságnak. A plazma foszfolipid EPA pedig az EPA ellátottság hatékony biomarkere (**2. táblázat**).

Az adatok alcsoportokra való osztása a legtöbb biomarkernél nem volt lehetséges. A plazma foszfolipid DHA mennyiségét azonban számos alcsoportban elemeztük.

**2. táblázat:** Az n-3 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak szupplementációjának hatása biomarkerekre – elsődleges analízis (a leghosszabb idő és legnagyobb szupplementációs dózis)

Biomarker	Vizsgálatok száma (részvevők száma)	Összesített hatás, átlag (95% CI) <sup>1</sup>	Heterogenitás I <sup>2</sup> (%)	Hatékony a biomarker?
Plazma DHA	6 (262)	1,13 [0,54 – 1,71]	88,7	igen
Plazma foszfolipid DHA	21 (923)	2,45 [1,87 – 3,02]	94,0	igen
Plazma foszfolipid EPA	16 (759)	4,07 [2,90 – 5,24] <sup>2</sup>	99,0	igen
Plazma triacil-glicerín DHA	5 (116)	0,86 [0,08 – 1,65]	92,1	igen
Plazma koleszterin-észter DHA	5 (110)	0,42 [0,13 – 0,71]	92,2	igen
Plazma szabad zsírsav DHA	3 (72)	1,35 [0,11 – 2,59]	95,0	igen
Erythrocyta DHA	6 (277)	2,33 [0,86 – 3,81]	94,0	igen
Erythrocyta foszfolipid DHA	6 (229)	0,97 [0,50 – 1,43]	72,3	igen
Külső erythrocyta membrán DHA <sup>*</sup>	1 (17)	-1,00 [-4,07 – 2,07] <sup>3</sup>	n.a.	n.m.
Külső erythrocyta membrán DHA <sup>**</sup>	1 (17)	1,70 [0,32 – 3,08] <sup>3</sup>	n.a.	n.m.
Thrombocyta DHA	8 (235)	1,25 [0,87 – 1,64]	79,9	igen
Granulocyta DHA	1 (40)	0,60 [0,32 – 0,88]	n.a.	n.m.
Neutrofil granulocyta DHA	1 (20)	2,80 [0,01 – 5,59]	n.a.	n.m.
Neutrofil foszfolipid DHA	2 (28)	0,04 [-0,15 – 0,23]	n.a.	n.m.
PBMC DHA	2 (36)	0,06 [-0,36 – 0,48]	0	n.m.
PBMC foszfolipid DHA	3 (94)	0,70 [-0,66 – 2,06]	93,9	nem
LDL DHA	2 (73)	0,60 [0,59 – 0,61]	0	n.m.
HDL foszfolipid DHA	1 (7)	0,80 [0,07 – 1,53]	n.a.	n.m.

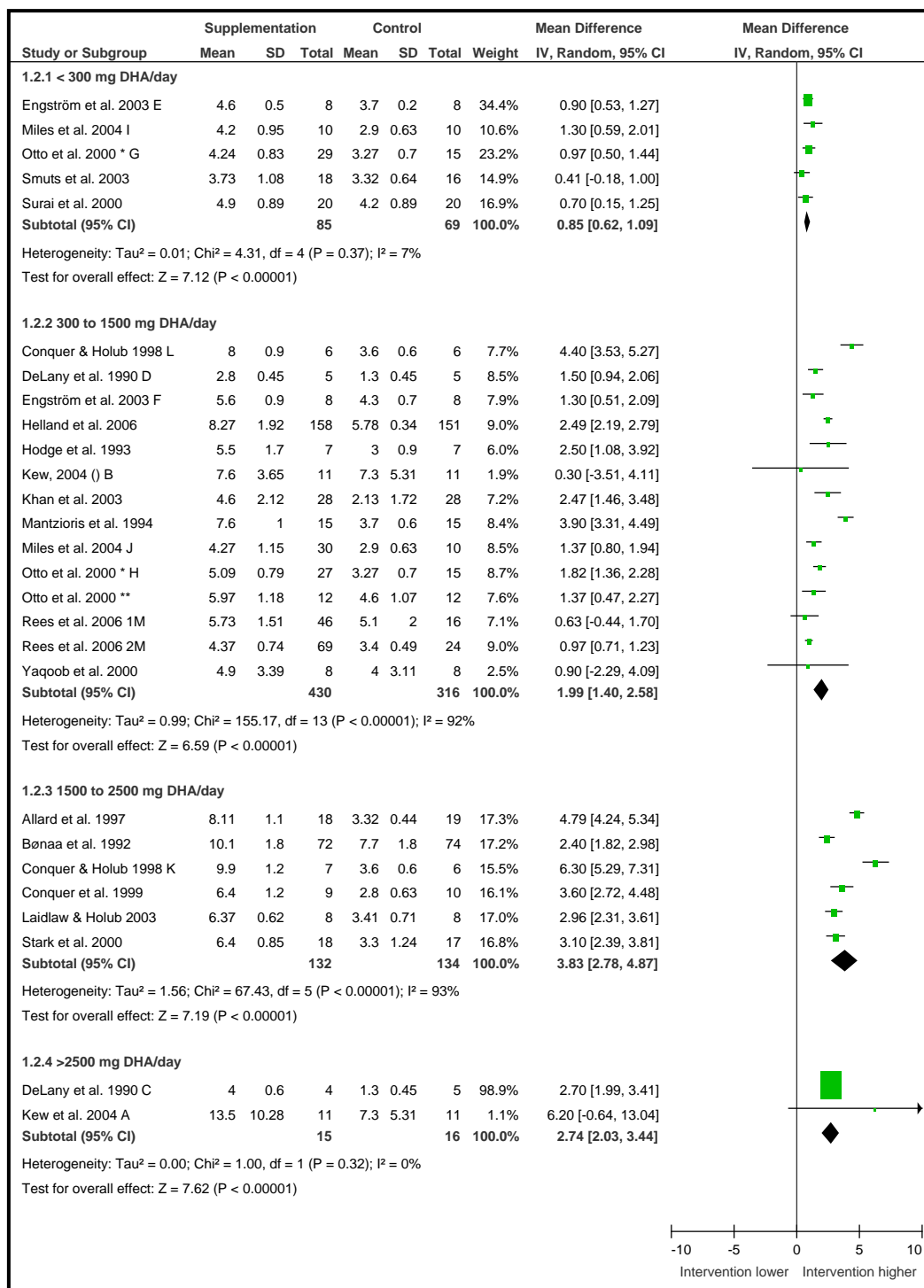
Rövidítések: CI, konfidencia intervallum; DHA, dokozahexénsav; EPA, eikozapenténsav; n.a., nincs adat; n.m., nem megállapítható; PBMC, perifériális vérből nyert mononukleáris sejtek.

<sup>1</sup>, ha nem jelzik, minden vizsgálatban %DHA/össz. zsírsav; <sup>2</sup>, %EPA/össz. zsírsav; <sup>3</sup>, µg/mg protein, \*, fiatal sejtek; \*\*, idős sejtek.

Ahhoz, hogy egy biomarkerről megállapíthassuk, hogy hatékony (mutatja az ellátottságban történt változást), 3 feltételnek kell teljesülnie: 1. statisztikai szignifikancia a forest plot-on (a 95%-os konfidencia intervallum nem tartalmaz 0-t vagy P <0,05), 2. legalább 3 vizsgálat és 3. legalább 50 résztvevő. Ahhoz, hogy egy biomarkerről megállapíthassuk, hogy nem hatékony, 3 feltételnek kell teljesülnie: 1. statisztikai szignifikancia hiánya a forest plot-on (a 95% -os konfidencia intervallum 0-t tartalmaz vagy P ≥0,05); 2. legalább 3 vizsgálat és 3. legalább 50 résztvevő.

A DHA ellátottság jó biomarkernek tűnik felnőtt férfiakban és nőkben, alacsony, normális és magas DHA ellátottságúakban, továbbá a tengeri eredetű ételmiszerrel, és bioszintetikus olajokkal végzett szupplementációs vizsgálatokban is. Habár 2500 mg napi DHA bevételig a plazma foszfolipid DHA tartalma fokozatosan követi a bevétel növekedését, a dózis további emelése már nem okoz változást a plazma foszfolipid DHA mennyiségében (**2. ábra**). Hatékonysága a menopauza utáni időszakban lévő nőkben, idősekben és bevándorlóknak nem tisztázott, várandós és szoptató anyákban pedig alkalmatlan biomarkernek tűnik.

Egy vagy két vizsgálatot találtunk az alábbi potenciális biomarkerekről: fiatal és idős külső erythrocyta membrán DHA, granulocyta DHA, neutrofil granulocyta DHA, neutrofil foszfolipid DHA, perifériális vérből nyert mononukleáris sejt DHA, LDL DHA és HDL foszfolipid DHA (**2. táblázat**). Az adatok nem teszik lehetővé ezen biomarkerek hatékonyságának megítélését.



**2. ábra:** Dokoazahexénsav (DHA) szupplementáció hatása a plazma foszfolipid DHA szintjére (%DHA/össz. zsírsav, m/m%) – alcsoportvizsgálat szupplementációs dózis (mg/dap) alapján

A csoportok meghatározása az eredeti közlemények szerint: A, DHA; B, eikozapenténsav (EPA); C, 20 g halolaj; D, 5 g halolaj; E, kaviárkrém; F, halolajjal dúsított kaviárkrém; G, összevont alacsony halolaj és alacsony DHA tartalmú csoportok; H, összevont magas halolaj és magas DHA tartalmú csoportok; I, 3. keverék; J, összevont 1. és 2. keverék csoportok; K, magas DHA tartalom; L, alacsony DHA tartalom; M, összevont alacsony, normál és magas EPA tartalmú csoportok; 1, idősek; 2, fiatalok.

\*, Otto és mt. Nutr Res 2000.; \*\*, Otto és mt. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000.

## Új eredmények összefoglalása

A plazma cink koncentrációja diétás beavatkozás hatására dóziszfüggő módon változott felnőttekben, nőkben, férfiakban, várandós és szoptató anyákban, idősekben és azokban a személyekben, akiknek a vizsgálat kezdetén alacsony vagy normális cinkellátottságuk volt. A vizeletbe kiválasztódó cink változott az ellátottsággal minden olyan alcsoportban, ahol megfelelő mennyiségű adat állt rendelkezésre. A haj cink koncentrációja szintén változott, de nem volt elégséges adat az alcsoportok vizsgálatához. Az eredmények azt mutatják, hogy egészséges személyekben a plazma, a vizelet és a haj cink koncentrációja megbízható biomarkere a cinkellátottságnak. A thrombocyta, granulocyta, mononukleáris sejt és erythrocyta cinkkoncentráció, továbbá az alkalikus foszfatáz aktivitás nem tűnik a cinkellátottság hatékony biomarkerének.

Elég adat állt rendelkezésre annak megállapításához, hogy a plazma DHA, a plazma foszfolipid DHA, a plazma triacil-glicerin DHA, a plazma koleszterin-észter DHA, a plazma szabad zsírsav DHA, az erythrocyta DHA, az erythrocyta foszfolipid DHA és a thrombocyta DHA mind hatékony biomarkere a DHA ellátottságnak. Ezzel szemben a perifériás vérből származó mononukleáris sejt foszfolipid DHA nem tűnik jó biomarkernek. Ugyanakkor a plazma foszfolipid EPA hatékony biomarkere az EPA ellátottságnak. A legtöbbet vizsgált biomarker a plazma foszfolipid DHA volt, ami a kiindulási DHA ellátottságtól és a szupplementáció dózistól függetlenül jó biomarkernek tűnik felnőtt férfiakban és nőkben, azonban a várandósság és szoptatás alatt nem hatékony biomarker. Használhatósága a többi alcsoportban nem megállapítható.

## **Az eredmények gyakorlati felhasználása**

Jelenleg a plazma cink koncentráció az egyetlen olyan biomarker, ami alacsony és magas cinkbevitel mellett is tükrözi az ellátottságot, az eredményeket azonban célszerű fenntartásokkal kezelni. A vizelet és a haj cinktartalma a szupplementációt követően hasznos információkat szolgáltat az ellátottságról, azonban hatékonysága cinkhiányban nem igazolt. Nyilvánvaló, hogy sürgősen szükség van új biomarkerekre a cinkellátottság meghatározásához.

A plazma foszfolipid DHA a kiindulási DHA ellátottságtól és a szupplementáció dózistól függetlenül jó biomarkernek tűnik felnőtt férfiakban és nőkben egyaránt. A DHA ellátottságnak számos használható biomarkere létezik emberben, azonban további vizsgálatok szükségesek annak meghatározásához, hogy adott populációban melyik biomarker a leghatékonyabb. Az értekezésben szereplő adatok főként az új n-3 LCPUFA szupplementációs vizsgálatok tervezéséhez lehetnek hasznosak.



## Köszönetnyilvánítás

Munkámat az Európai Bizottság 6. keretprogramja (EURRECA: EUROpean micronutrient RECommendations Aligned, contract no. FP6-036196-2) támogatta.

Hálás köszönettel tartozom programvezetőmnek, Dr. Decsi Tamásnak, amiért a Gyermekklinikán dolgozhattam, segítette a tudományos munkámat, és támogatott az értekezés elkészítésében.

Külön köszönöm Dr. Lee Hooper-nek (University of East Anglia) és Dr. Nicola Lowe-nek (University of Central Lancashire) a gondolatébresztő ötleteiket és szakértő tanácsaikat.

Köszönet illeti Martos Veronikát és a Pekár Mihály Orvosi- és Élettudományi Szakkönyvtár többi könyvtárosát is, amiért a közleményeket összegyűjtötték.

Hálás vagyok a Gyermekklinikán dolgozó munkatársaimnak a segítségükért és a baráti légkörért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak és a barátaimnak a szeretetüket, megértésüket és bátorításukat.

## Publikációs lista

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Nicola M Lowe, **Katalin Fekete**, Tamás Decsi. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr 2009;89:2040S–2051S.

IF<sub>2009</sub>: 6.307  
Független hivatkozások: 39

**Katalin Fekete**, Tamás Marosvölgyi, Viktória Jakobik, Tamás Decsi. Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr 2009;89:2070S–2084S.

IF<sub>2009</sub>: 6.307  
Független hivatkozások: 20

### További közlemények

**Fekete Katalin** és Decsi Tamás. A cink szerepe gyermekek egészségének megőrzésében és helyreállításában. Gyermekorvos Továbbképzés 2009;8:169–172.

**Katalin Fekete**, Cristiana Berti, Irene Cetin, Maria Hermoso, Berthold V Koletzko, Tamás Decsi. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters. Matern Child Nutr 2010;6:23–38.

IF<sub>2010</sub>: 2.311  
Független hivatkozások: 0

**Katalin Fekete** and Tamás Decsi. Long-chain polyunsaturated fatty acids in inborn errors of metabolism. Nutrients 2010;2:965–974.

IF<sub>2010</sub>: still computing  
Független hivatkozások: 0

Összesített IF: 14.925  
Összes független hivatkozás: 59

### Előadáskivonatok

**Katalin Fekete**, Nicola M Lowe, Tamás Decsi. Systematic review of methods for assessing zinc status in clinical trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:E75.

Tamás Decsi, Tamás Marosvölgyi, Viktória Jakobik, **Katalin Fekete**. Systematic review of methods for assessing n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in clinical trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:E131.

**Fekete Katalin**, Nicola M Lowe, Decsi Tamás. A cinkellátottság biomarkereinek jellemzése az intervenciós vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintése alapján. Gyermekgyógyászat 2009;60:131.

Tamás Decsi, Tamás Marosvölgyi, Viktória Jakobik, **Katalin Fekete**. Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans: a systematic review. Ann Nutr Metab 2009;55:88.

Nicola M Lowe, **Katalin Fekete**, Tamás Decsi. EURRECA systematic review: how robust are biomarkers of zinc status? Proc Nutr Soc 2010;69:E39.

## **Előadások**

**Fekete Katalin**, Jakobik Viktória, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás. Az n-3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak ellátottságának biomarkerei az intervenciós vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintése alapján. PhD Tudományos Napok, Budapest, 2009. október 30-31.

**Fekete Katalin**, Nicola M Lowe, Decsi Tamás. A cinkellátottság biomarkereinek jellemzése az intervenciós vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintése alapján. Fiatal Gyermekorvosok Országos Találkozója, Kőszeg, 2009. április 3-5.

**Fekete Katalin**, Nicola M Lowe, Decsi Tamás. A cinkellátottság biomarkereinek összefoglalása és értékelése az irodalom szisztematikus áttekintésével. Magyar Gyermekorvosok Társasága 53. Nagygyűlése, Eger, 2009. június 18-20.

Tamás Decsi, Tamás Marosvölgyi, Viktória Jakobik, **Katalin Fekete**. Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans: a systematic review. 19<sup>th</sup> International Congress on Nutrition, Bangkok, Thaiföld, 2009. október 4-9.

**Fekete Katalin** és Decsi Tamás. Szisztematikus irodalmi áttekintés a folsavellátottság perinatális egészségre gyakorolt hatásáról: az EURRECA nemzetközi project. Magyar Gyermekorvosok Társasága 54. Nagygyűlése, Esztergom, 2010. szeptember 23-25.

**Fekete Katalin** és Decsi Tamás. A hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak szerepe a veleszületett anyagcsere-betegségben szenvedő gyermekek táplálkozásában. Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXVII. Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2010. október 1-2.

Lohner Szimonetta, **Fekete Katalin**, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás. Van-e nemi különbség a plazmalipidek zsírsavösszetételében? – szisztematikus irodalmi áttekintés. Magyar Gyermekorvosok Társaságának 2011. évi Nagygyűlése, Pécs, 2011. szeptember 1-3.

Lohner Szimonetta, **Fekete Katalin**, Marosvölgyi Tamás, Decsi Tamás. Nemi eltérések a plazma- és vörösvértest membrán lipidek zsírsavösszetételében. Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXVIII. Tudományos Ülése, Hévíz, 2011. szeptember 23-24.

## **Poszterprezentációk**

Tamás Decsi, Tamás Marosvölgyi, Viktória Jakobik, **Katalin Fekete**. Systematic review of methods for assessing n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in clinical trials. The 42<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Budapest, 2009. június 3-6.

**Katalin Fekete**, Nicola M Lowe, Tamás Decsi. Systematic review of methods for assessing zinc status in clinical trials. The 42<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Budapest, 2009. június 3-6.

Nicola M Lowe, **Katalin Fekete**, Tamás Decsi. EURRECA systematic review: how robust are biomarkers of zinc status? Nutrition Society Summer Meeting 2009, "Over-

and Undernutrition: Challenges and Approaches", Guildford, Egyesült Királyság, 2009. június 29-július 2.

**Katalin Fekete**, Viktória Jakobik, Tamás Marosvölgyi, Tamás Decsi. Assessing potential biomarkers of eicosapentaenoic acid status in humans: a systematic review. The Power of Programming – International Conference on Developmental Origins of Health and Disease, München, Németország, 2010. május 6-8.

Eszter Györei, **Katalin Fekete**, Elvira Verduci, Carlo Agostoni, Tamás Decsi. Are n-6 polyunsaturated fatty acids really involved in the pathogenesis of obesity? The Power of Programming – International Conference on Developmental Origins of Health and Disease, München, Németország, 2010. május 6-8.

**Katalin Fekete** and Tamás Decsi. Long-chain polyunsaturated fatty acids in phenylketonuria: a systematic review. The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Sorrento, Olaszország, 2011. május 25-28.

Eszter Györei, **Katalin Fekete**, Elvira Verduci, Carlo Agostoni, Tamás Decsi. Systematic review of fatty acid status in obesity. The 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Sorrento, Olaszország, 2011. május 25-28.

Tamás Decsi and **Katalin Fekete**. Systematic review of long-chain polyunsaturated fatty acid status in phenylketonuria. XI Asian Congress of Nutrition 2011, Szingapúr, 2011. július 13-16.

Eszter Györei, **Katalin Fekete**, Elvira Verduci, Carlo Agostoni, Tamás Decsi. Polyunsaturated fatty acid status in obesity: a systematic review of the literature. 21<sup>st</sup> Workshop of European Childhood Obesity Group and 1<sup>st</sup> European Congress of Childhood Obesity, Pécs, 2011. szeptember 8-10.

Tamás Decsi and **Katalin Fekete**. Essential fatty acids and their longer-chain metabolites in phenylketonuria: a systematic review. The 11th FENS European Nutrition Conference, Madrid, Spanyolország, 2011 október 26-29.