



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

A táplálékallergia komplex szemlélete

Dr. Tóth Gergely

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss István az MTA doktora
egyetemi tanár

Pécs, 2023.11.27.

Osztályozás

Táplálék okozta reakciók

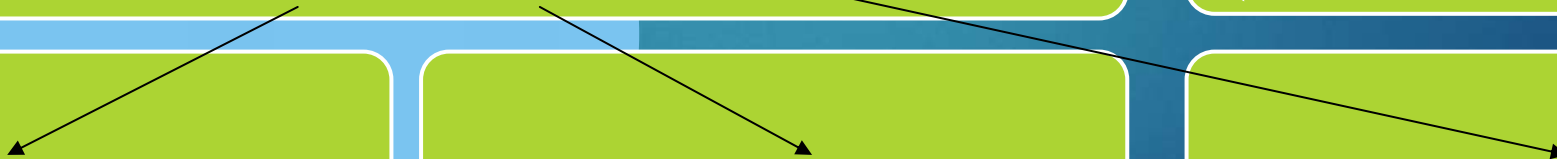
Immun mediált
Ételallergiák

Nem immun mediált
Intoleranciák
(szénhidrát, koffein stb)

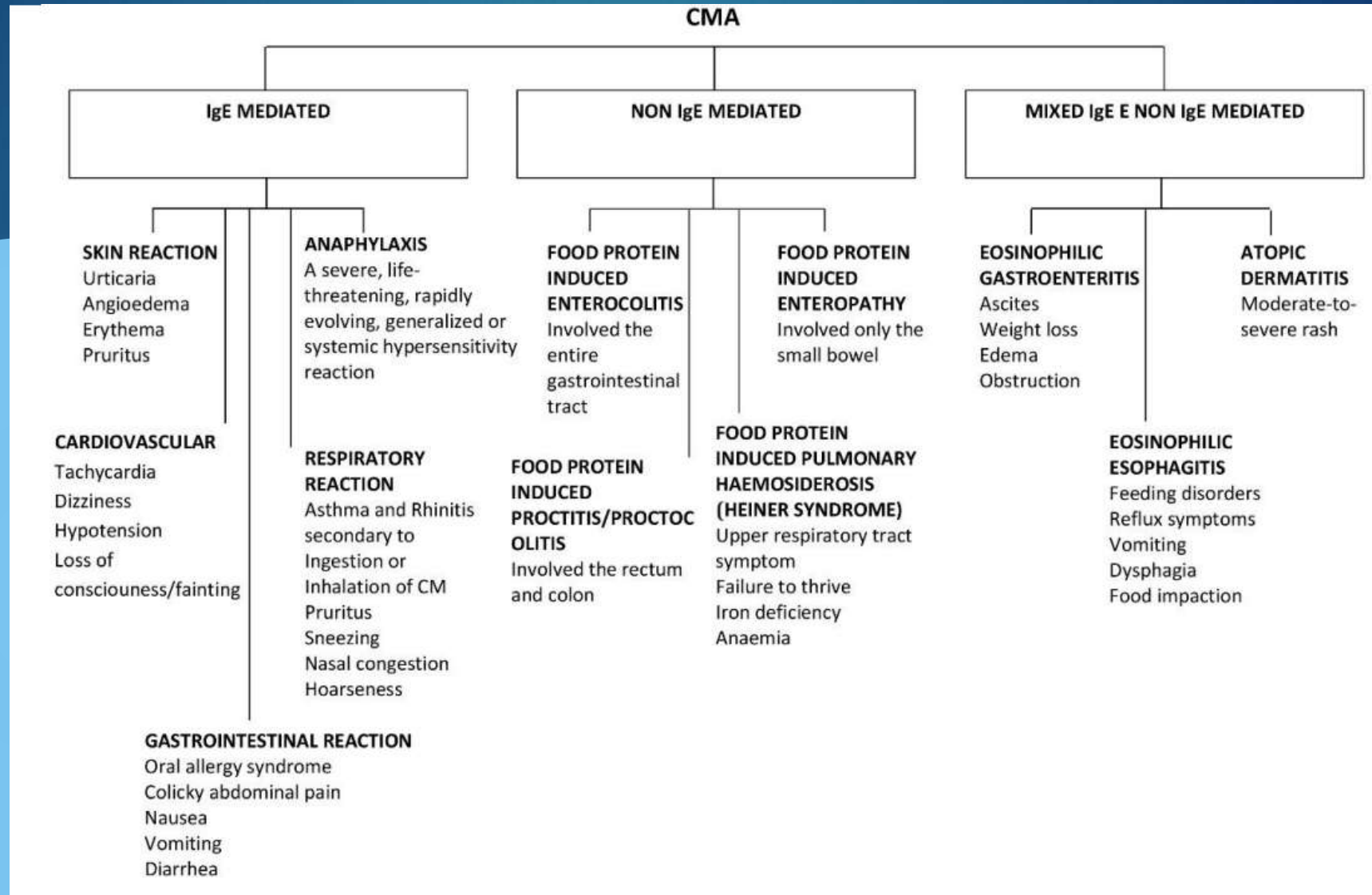
IgE mediált

Kevert forma

Non-IgE mediált



A táplálékallergia formái



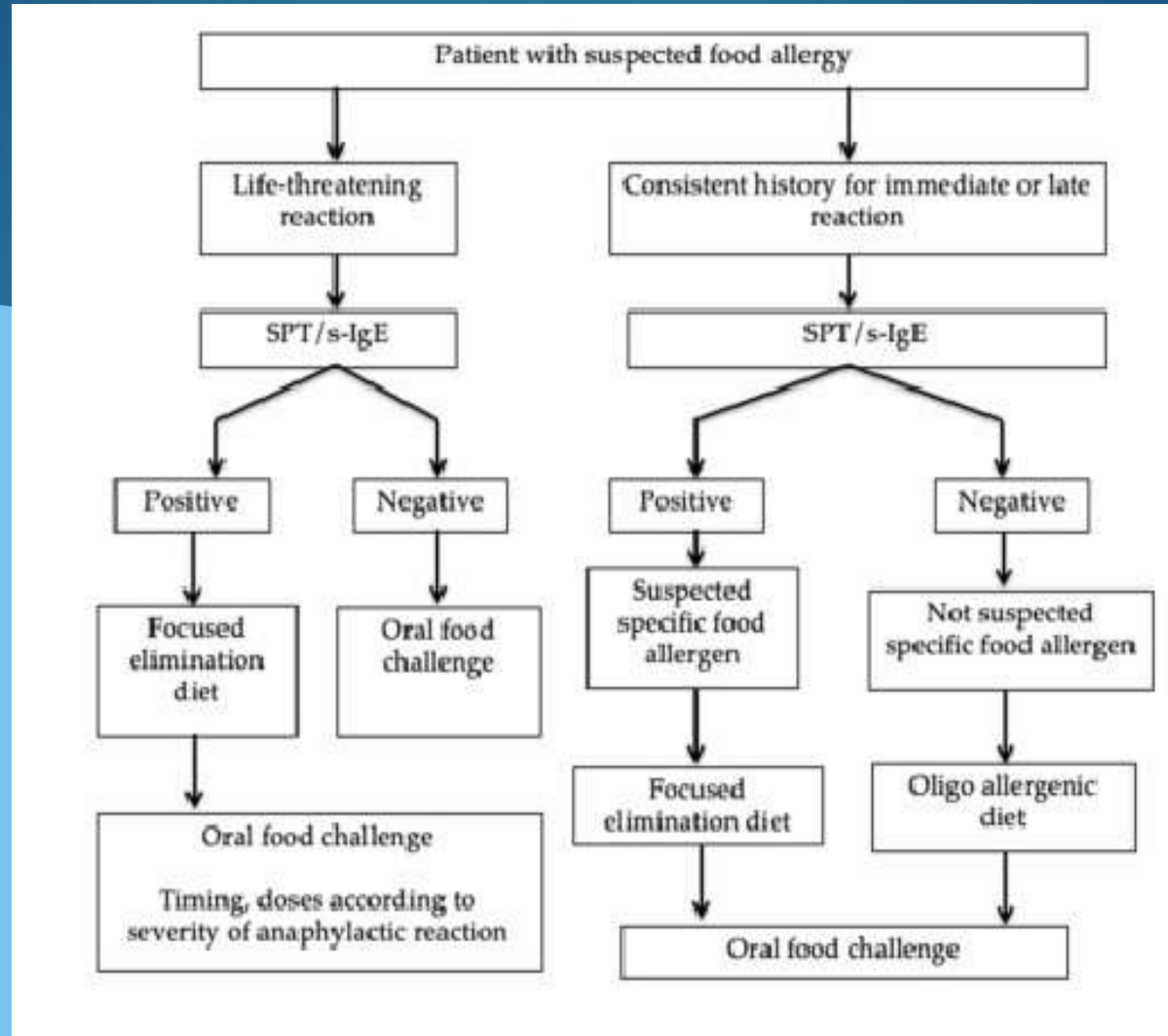
Vizsgálati lehetőségek(IgE mediált forma)

- ▶ bőr - nutritív Prick-teszt
- ▶ vérminták – Nutritív specifikus IgE
- ▶ székletminták - haemoteszt

Nem-IgE mediált forma diagnosztika

- ▶ Klinikai terhelés (gold standard, spec IgE 25% pozitív)
- ▶ Széklet vizsgálatok: vér
- ▶ Endoscopia:
 - ▶ Vékonybél: enyhe limfocitás/plazmasejtes infiltráció, mérsékelt crypta hyperplazia
 - ▶ Vastagbél: eosinofil/plazmasejtes infiltráció, lymphonoduláris hiperplazia
- ▶ Vértékémia: gyulladás:Fvs, CRP, Tct enyhén emelkedett malabsorptio: anaemia, vashiány, hypalbuminaemia

IgE mediált diagnosztika



Problémafelvetés

- ▶ allergiás megbetegedések ↑ (prevalencia 2-6%, csecsemőknél 2-3%)
- ▶ sokszínű tünettan
 - ↓
- ▶ diagnosztikai kihívás

The background is a dark blue gradient. It features several light blue geometric shapes: a large circle on the left, a large oval on the right, a smaller circle at the top right, and a small circle at the bottom right. A small lime green rectangle is located in the top right corner.

Kiegészítő diagnosztika?

Limfocita transzformációs teszt

- ▶ Klinikumban főként gyógyszerallergia kimutatására szolgáló eljárás
- ▶ Lépései
 - ▶ Alvadásgátolt vér
 - ▶ Limfocita szeparálás
 - ▶ Limfocita tenyésztés
 - ▶ Hígított tej kimérése a sejtekre
 - ▶ Negatív kontroll (tenyésztőmédium)
 - ▶ Pozitív kontroll
 - ▶ Limfociták proliferációjának meghatározása
 - ▶ Pozitív reakció: a tej legalább az egyik hígításban másfélszer nagyobb értéket ad, mint a negatív kontroll

Limfocita Transzformációs Teszt

LTT POZITIVITÁS A MINTÁBAN (n=47)

gyermek száma (n)

35

negatív

8

pozitív

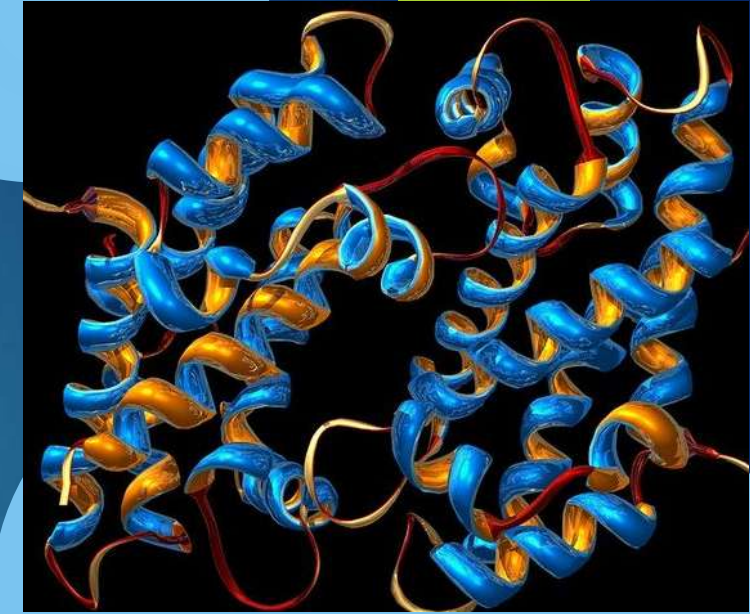
4

kétes



Széket calprotectin (FC)

- ▶ számos testnedvben előforduló, kisméretű kalcium- és cinkkötő fehérje
- ▶ főként neutrofil granulociták termelik
- ▶ gyulladás esetén a neutrofilek a bélfalba migrálnak, lumenbe jutnak
- ▶ vizsgálatunk során 2 alkalommal történt mintavétel (1. találkozáskor és 3 hónap múlva)



FC diéta előtt és után

**SZIGORÚ DIÉTÁT TARTÓK CALPROTECTIN ÉRTÉKE AZ 1. ÉS 2.
MÉRÉSKOR (n=35; $p<0,01$)**

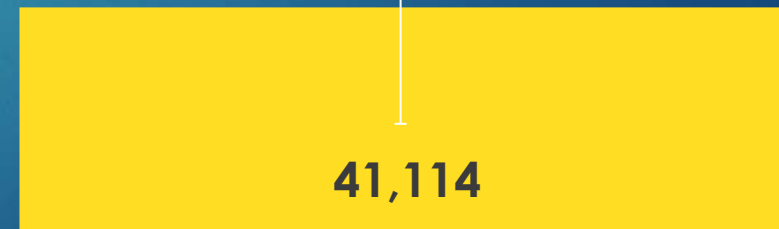
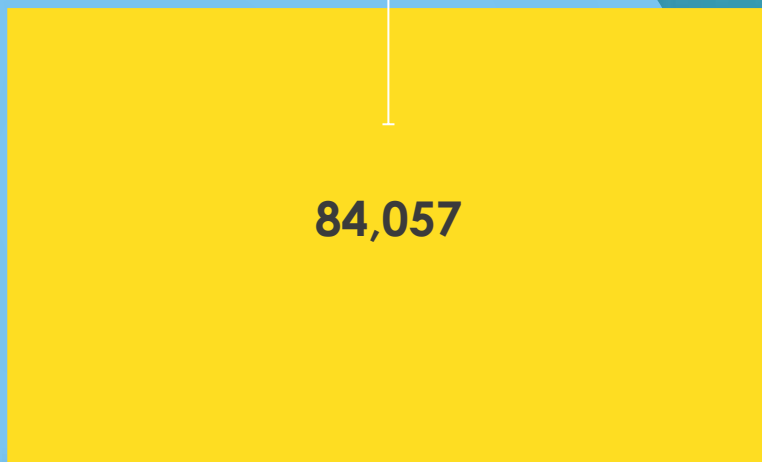
Calprotectin (FC) $\mu\text{g/g}$

84,057

1. mérés

41,114

2. mérés (3 hónap diéta után)



Az eliminációs diétát szigorúan követő gyermekek tüneteinek és kalprotektin szintjük (n=35)

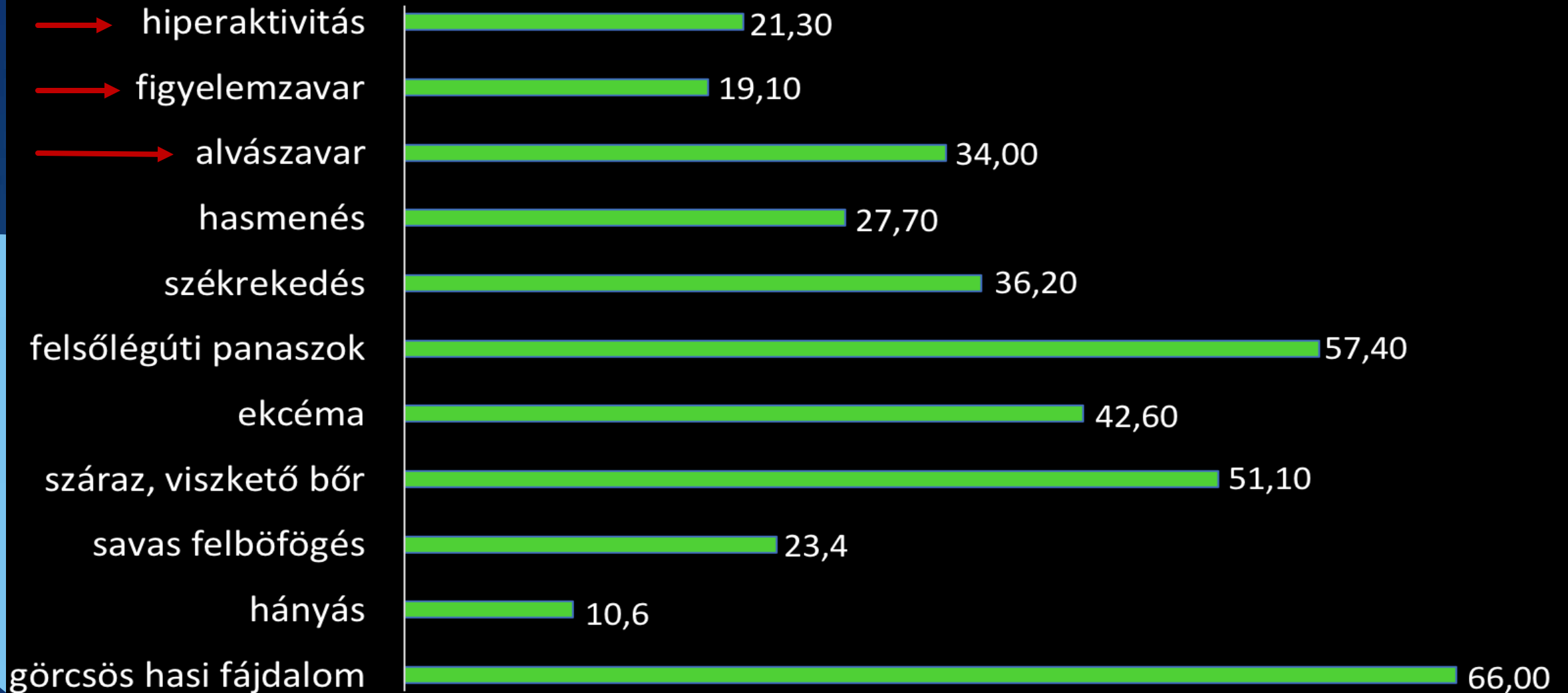
Tünetek	Kalprotektin szint (µg/g); átlag (SD)		p
	Diéta előtt	Diéta után	
Gasztrointesztinális tünetek	90,97 (83,95)	42,97 (36,73)	<0,001**
Bőrtünetek	60,05 (44,86)	35,30 (13,49)	0,023*
Légzőrendszeri tünetek	65,31 (48,01)	35,19 (14,80)	0,004**
Viselkedésbeli tünetek	67,47 (45,60)	33,63 (13,06)	0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Eredmények

- ▶ Az LTT vizsgálat nem megbízható módszer a táplálékallergia kimutatására
- ▶ a széklet calprotektin szint egy olyan objektív paraméter, amivel nagy valószínűséggel alátámasztható a tejfehérje allergia fennállása, és segítségével non-invazív módon monitorozhatjuk a bélrendszer állapotának változásait

Tünetek



Pszichológiai tünetek

- ▶ tejfehérje allergiás gyermekeknél gyakran megfigyelhetők pszichológiai tünetek
 - ▶ alvászavar
 - ▶ hiperaktivitás/impulzivitás
 - ▶ figyelemhiány
- ▶ DSM-V ADHD tünetlista alapján kérdőív 2 alkalommal
- ▶ DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Figyelemhiány/hiperaktivitás

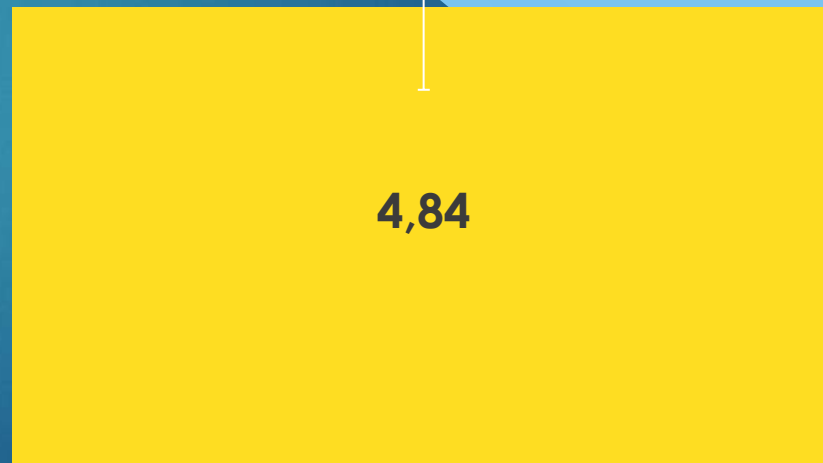
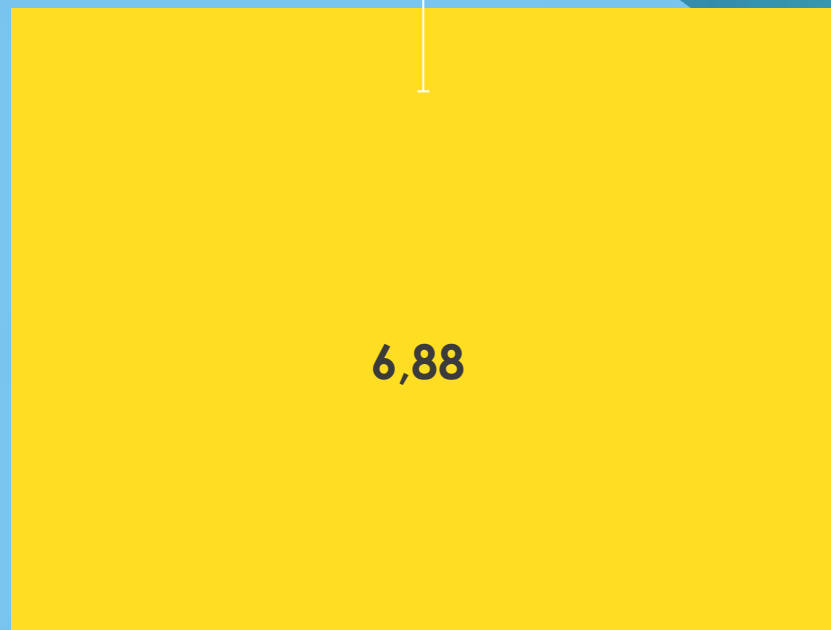
ADHD-szerű tünetek alakulása a diéta hatására
($n=43$, $p=0.001$)

6,88

ADHD átlagpont

4,84

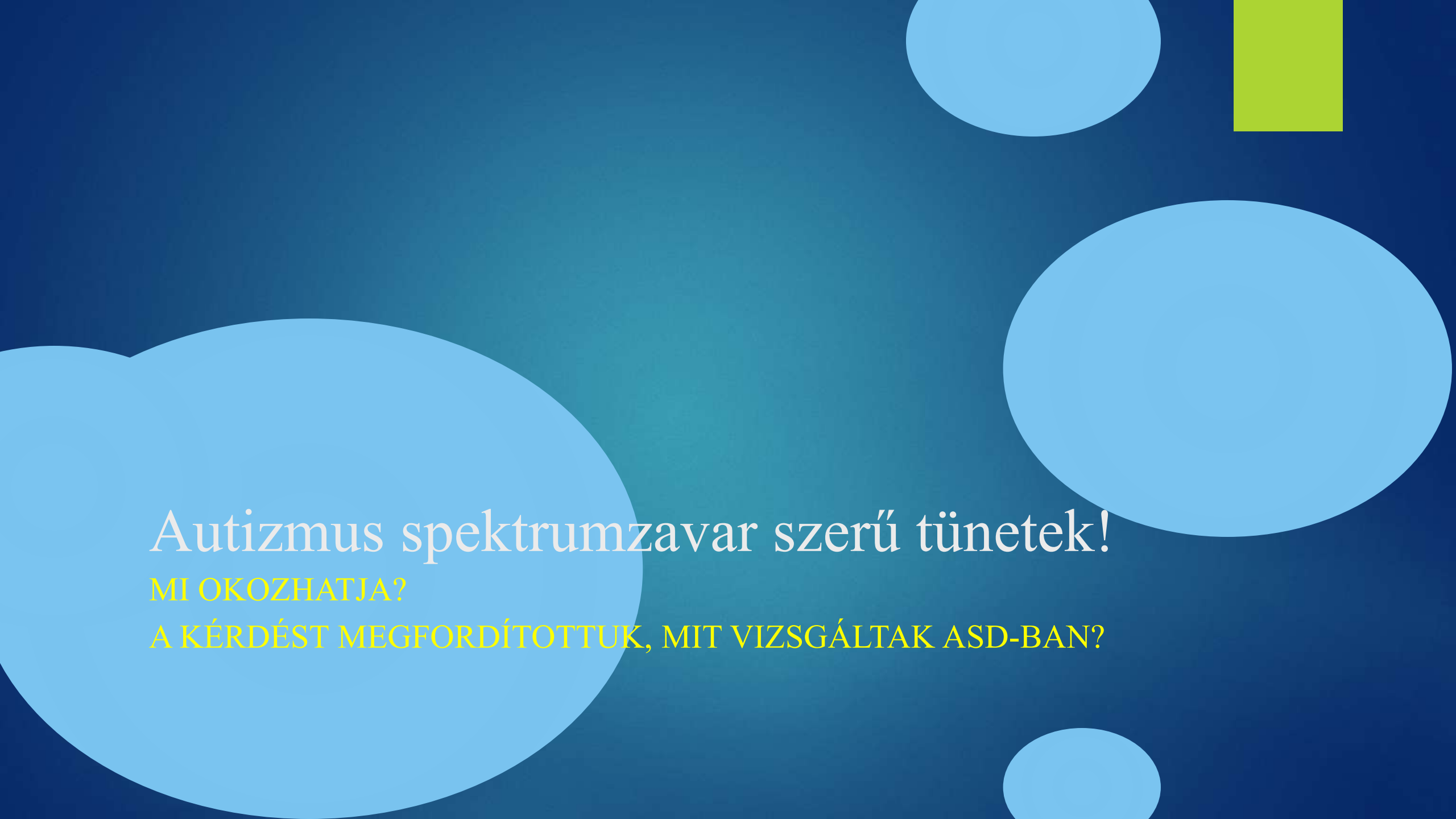
2.mérés ADHD átlagpont



Figyelemhiány/hiperaktivitás II.

Alvászavarra panaszkodók ADHD-szerű tüneteinek alakulása eliminációs diéta hatására
($n=13$, $p=0,009$)



The background is a dark blue gradient. It features several abstract shapes: a large light blue circle on the left, a large light blue oval on the right, a smaller light blue circle at the top right, and a small light blue circle at the bottom right. A vertical green rectangle is located in the top right corner.

Autizmus spektrumzavar szerű tünetek!

MI OKOZHATJA?

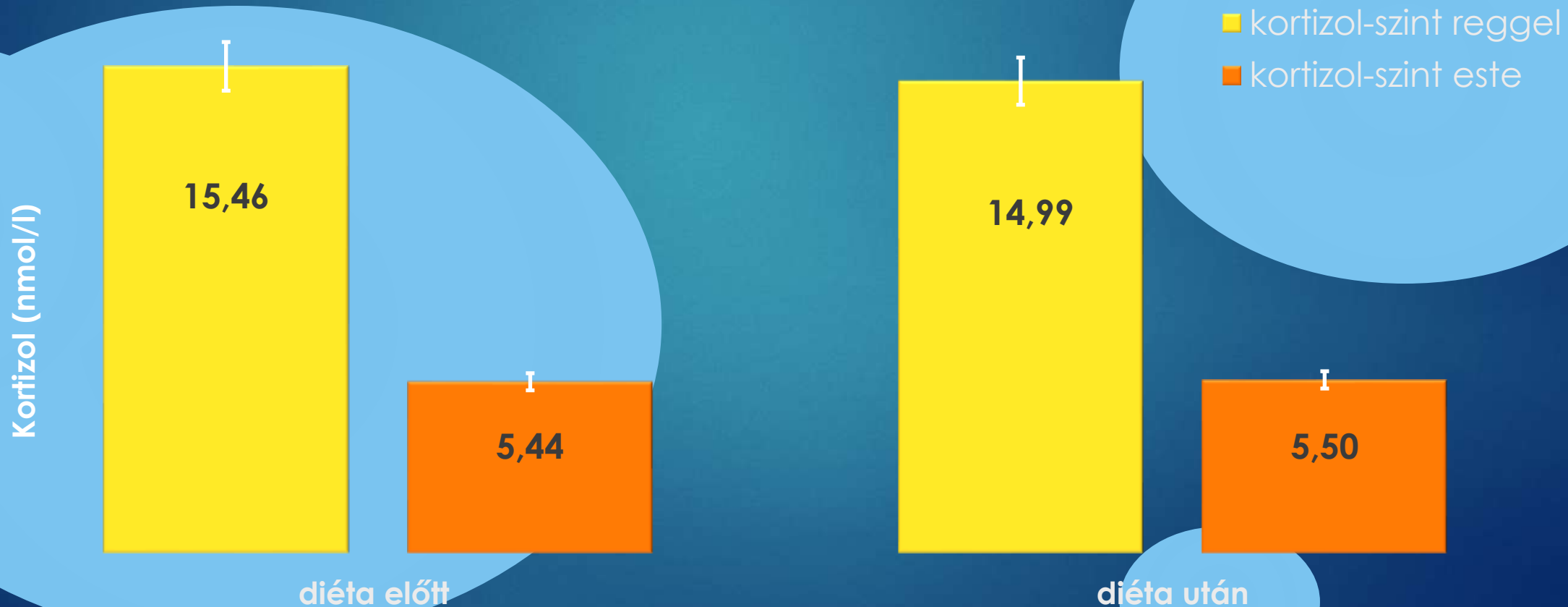
A KÉRDÉST MEGFORDÍTOTTUK, MIT VIZSGÁLTAK ASD-BAN?

Kortizol ?

- ▶ „stresszhormon”
- ▶ mellékvesekéreg által termelt glükokortikoid
- ▶ ismert cirkadián ritmusa van
- ▶ vizsgálataink során 2 alkalommal, alkalmanként 2-szer történt nyál mintavételezés

Kortizol II.

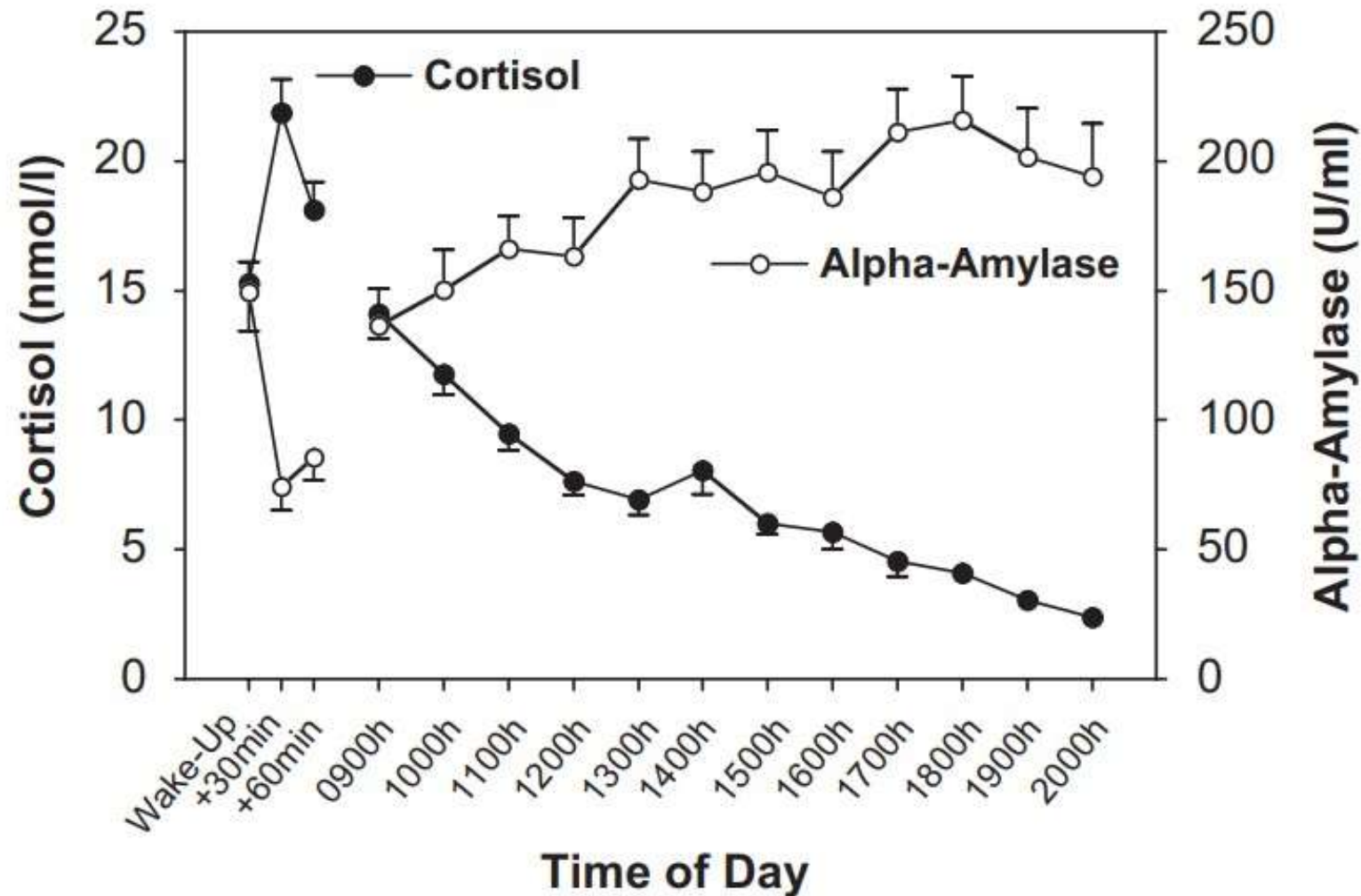
A kortizol szintek alakulása diéta előtt és után
($n=42$, $p=0,64$, $p=0,68$)



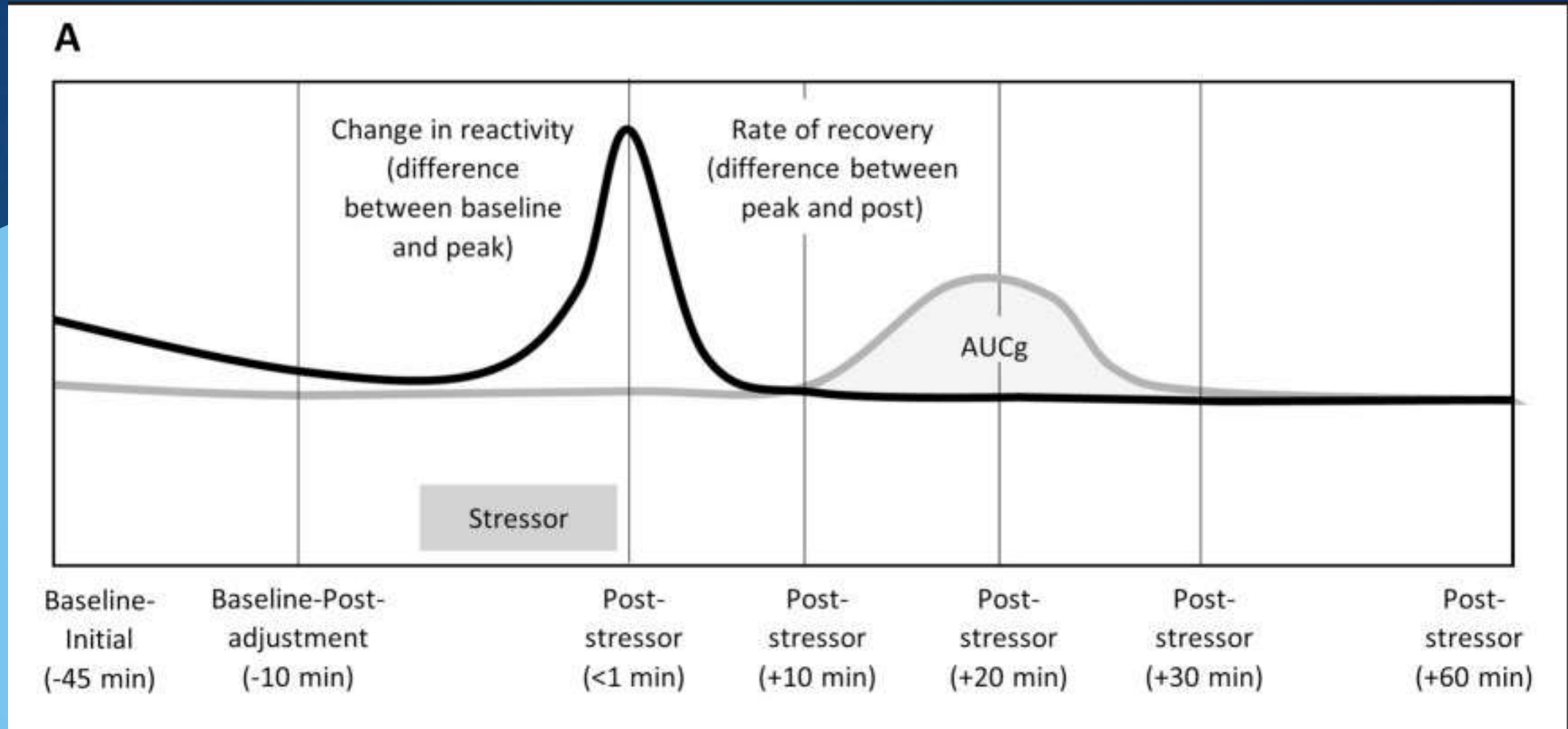
Alfa-amiláz

- ▶ A nyálmirigyek alfa-amiláz szekréciója a szimpatikus idegrendszer β -adrenerg receptorain keresztül szabályozott, így feltételezték, hogy a nyál alfa-amiláz tartalma az autonóm idegrendszer stressz okozta változásaival korrelál.
- ▶ Több mint 80 közlemény: Chatterton et al., 1997; Bosch et al., 2003; Rohleder et al., 2004; Nater et al., 2005; Kivlighan and Granger, 2006; Nater et al., 2006a; Nater et al., 2006b; Rohleder et al., 2006; Tu et al., 2006

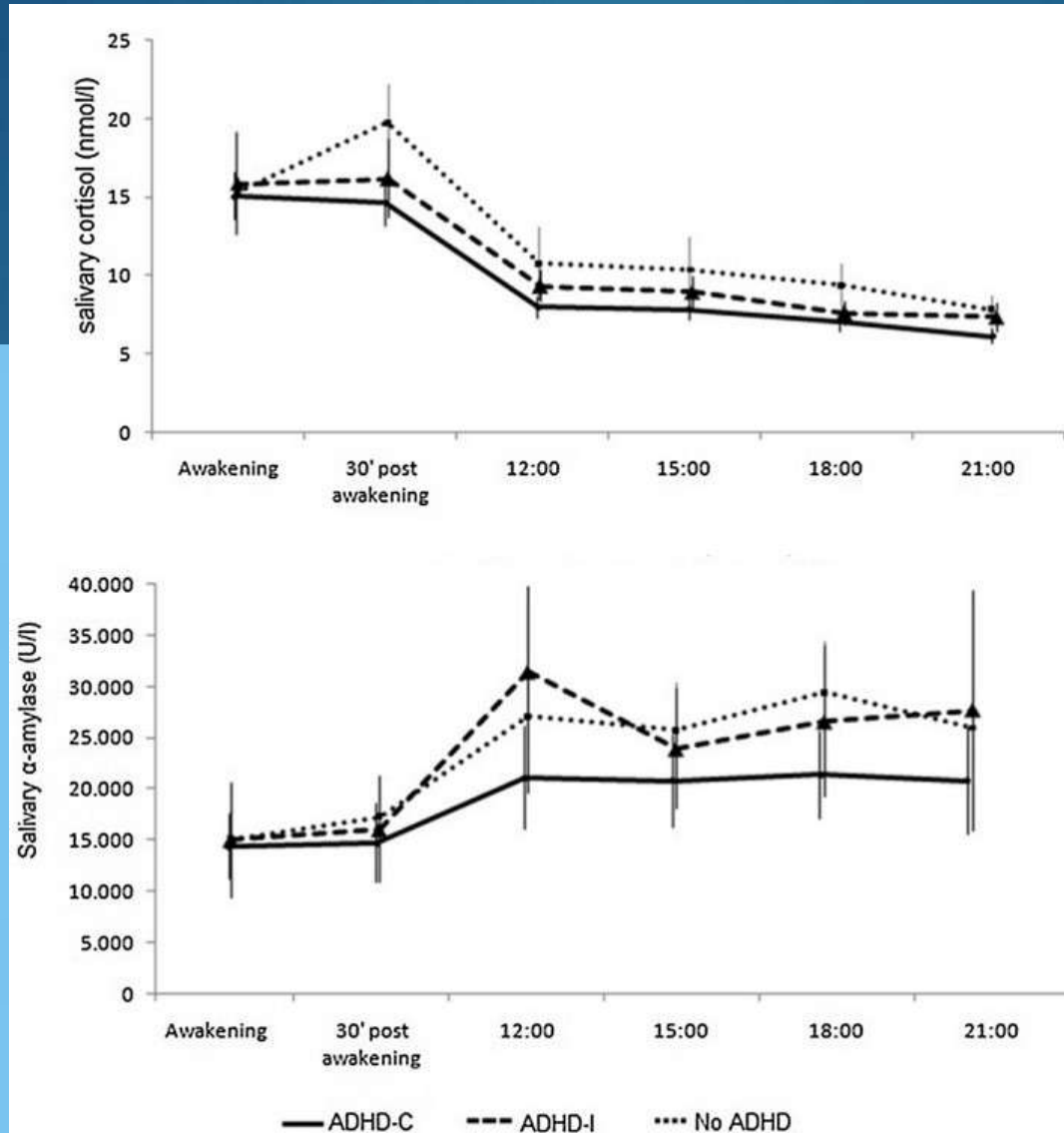
A nyál alfa amiláz és cortizol szint diurnális változása



Alfa-amiláz vs. cortisol változás akut stressz hatására



Alfa-amiláz és cortisol változás ADHD vs. kontroll



p: nem szignifikáns

(ADHD-C) ADHD kombinált típus
(ADHD-I) ADHD figyelemhiányos típus

A nyál alfa-amiláz szint változása tejfehérje mentes diéta hatására, saját eredmények

Alfa-amiláz szintek az eliminációs diéta előtti és utáni mérések során
 $n=10$, $p=0,0097$

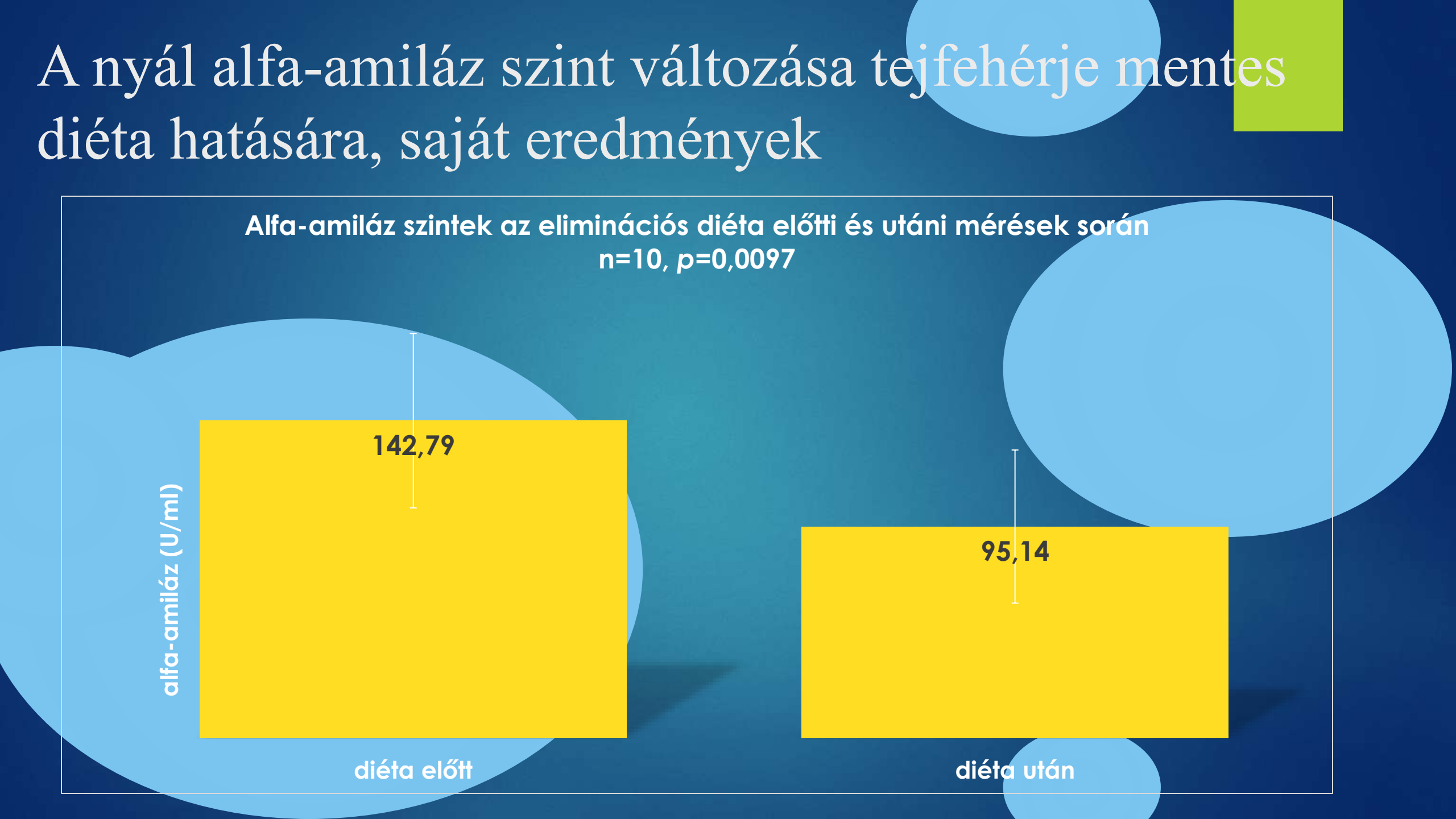
alfa-amiláz (U/ml)

142,79

diéta előtt

95,14

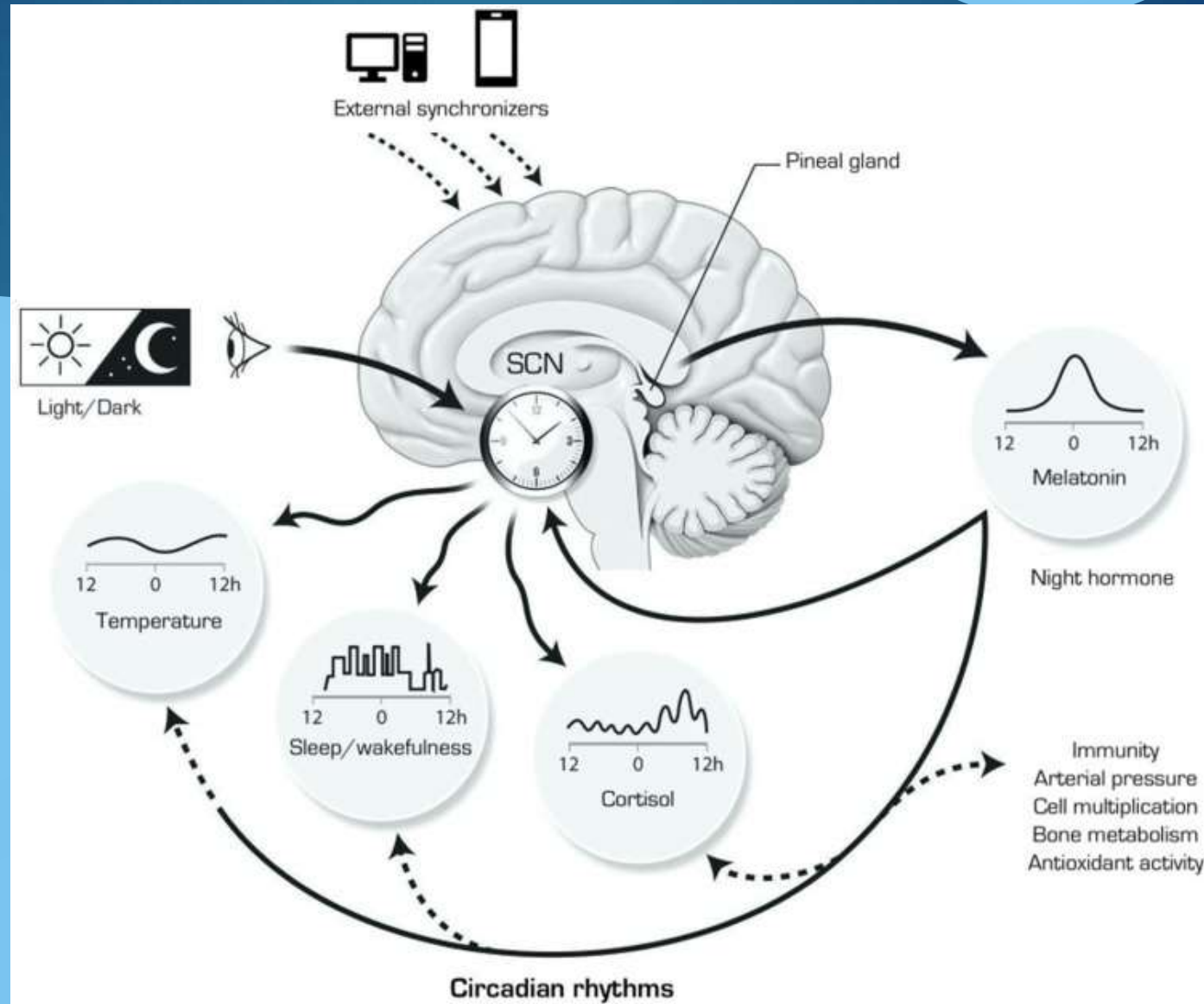
diéta után



Melatonin (5-methoxy-N-acetyl-tryptamin)

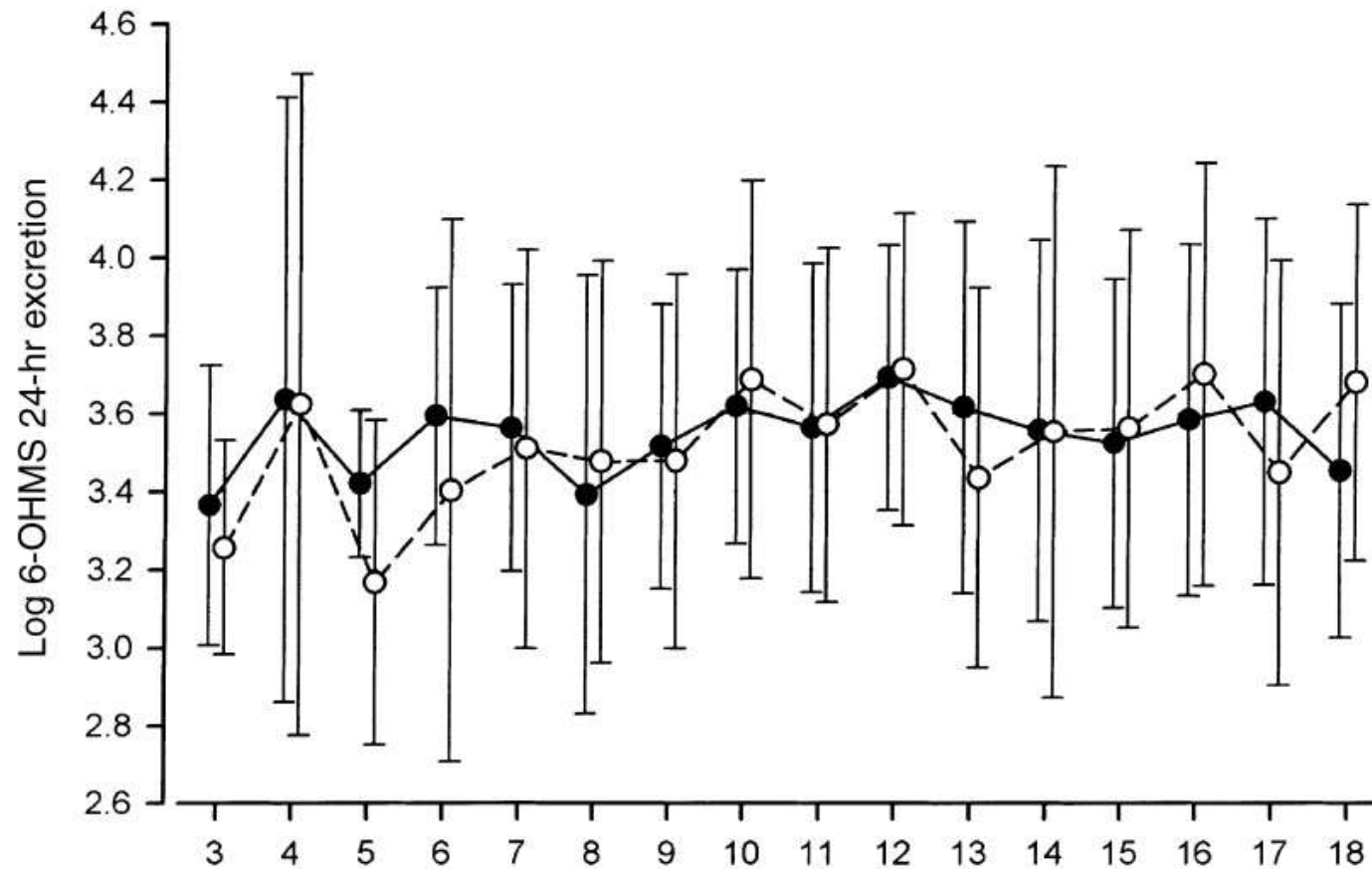
- ▶ Tryptofánból szintetizálódik, főleg a corpus pinealeban, hypothalamus szabályozza, circadián ritmus
- ▶ Fő fiziológiai hatások: alvás/ébrenlét, testhőmérséklet, hormonszekréciók: inzulin, cortisol
- ▶ Külső szinkronizátor:fény: szintézis és exkréció fokozódik
sötétség: szintézis és exkréció blokkolódik
- ▶ Nem alvási hormon, hanem „éjszakai módra váltó jel”
- ▶ MT1 és MT2 receptoron és receptor nélküli hatás

Melatonin, cirkadián ritmus



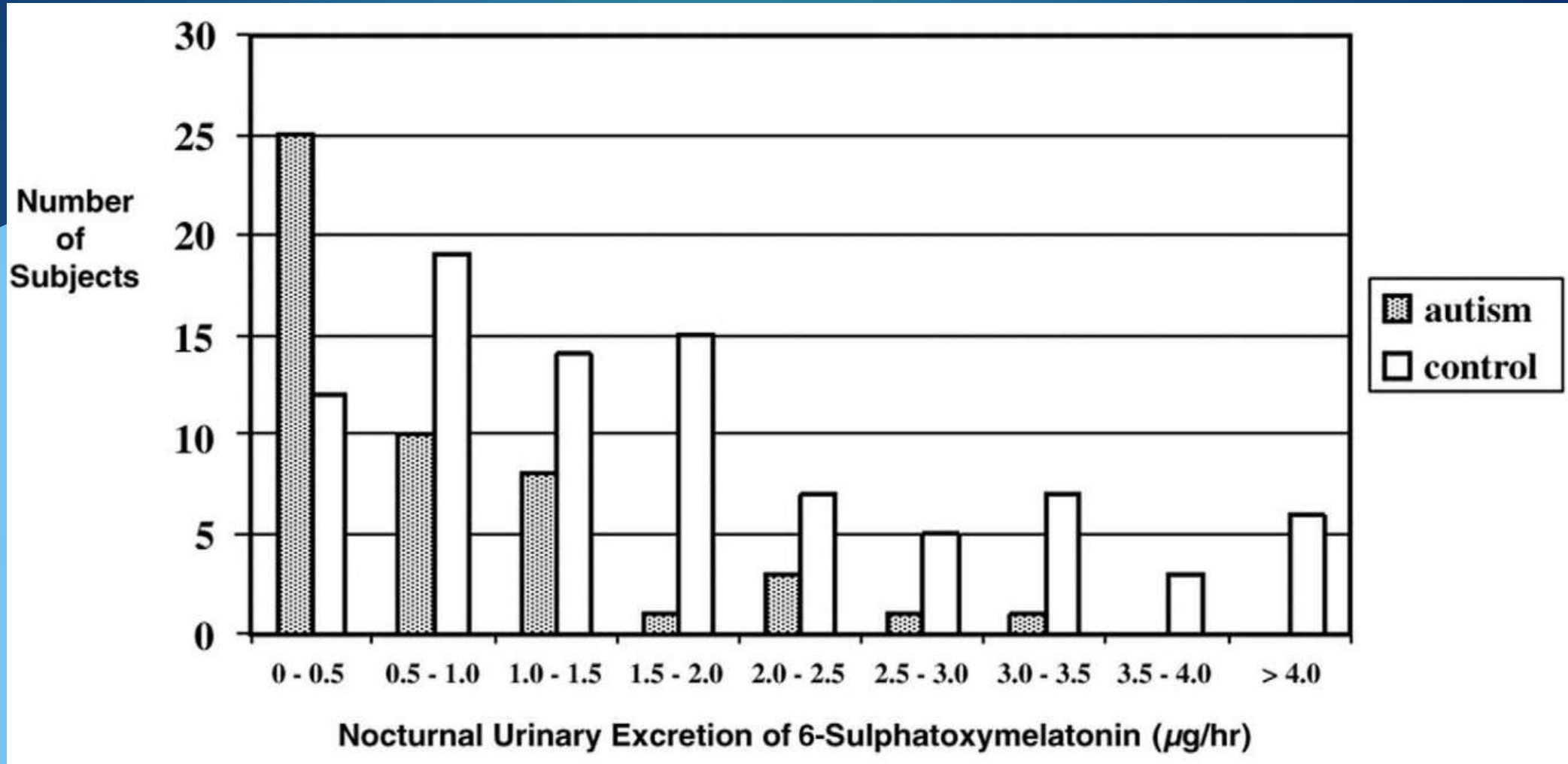
6-hydroxymelatonin szulfát($\mu\text{g}/24$ óra) ürítés vizeletben, 3-18 éves korig

Griefahn et al.



Az érték konstans
kortól és nemtől
független

6-hydroxymelatonin szulfát ürítés vizeletben ASD vs. kontroll, N=50 vs. 88, $p=0,0001$



Autizmus spektrum zavar (ASD) és alvászavar

► Az átlag gyermekpopuláció 4%-a érintett

► ASD-ben 50-80% gyakoriság

► Gyermek és serdülőkori ASD:

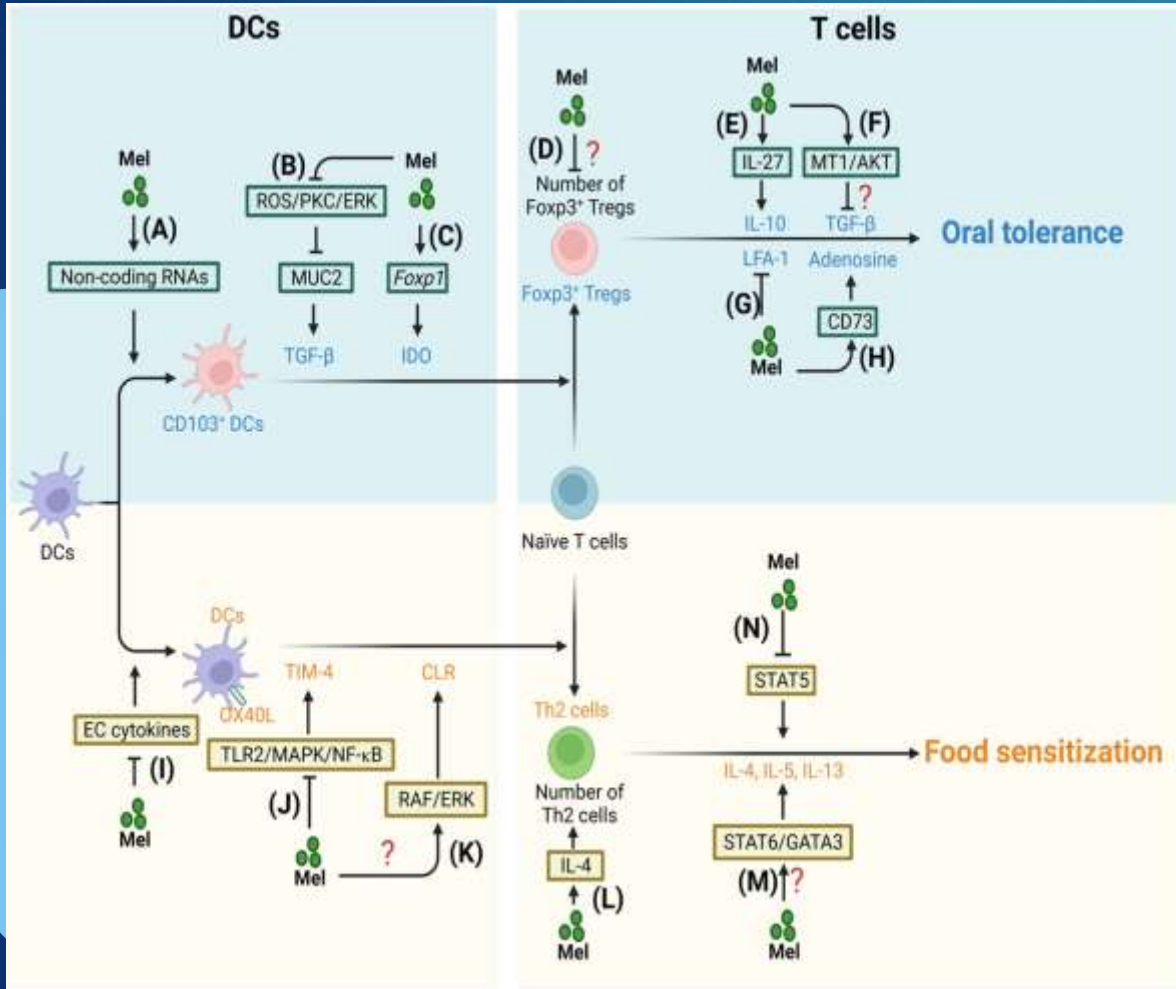
► 63%-ban kevesebb mint a fele a 6-hydroxymelatonin szulfát ürítés az egészségesekhez képest

► Melatonin kezelés 2-10 mg/nap 76%-ban javítja az alvást és a viselkedészavart

Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—A Review of the Literature B Rzepka-M et al Brain Sci. 2020 Apr; 10(4): 219.

References	Sleep Latency	Total Duration of Sleep	Behavior	Night-Wakings
Gupta R, et al. 2005 [92]	+	+		
Garstrang J, et al. 2006 [94]	+	+	+	+
Waddell MB, et al. 2008 [96]	+	+		
Wirojanan J, et al. 2009 [97]	+	+		—
Wright B, et al. 2011 [98]	+	+		—
Gringras P, et al. 2012 [99]	+	+	+	
Cortesi F, et al. 2012 [90]	+	+		+
Malow B, et al. 2012 [59]	+	—	+	—
Goldman S, et al. 2014 [48]	+			+
Gringras P, et al. 2017 [100]	+	+		
Maras A, et al. 2018 [101]	+	+		+
Schroder CM, et al. 2019 [102]			+	

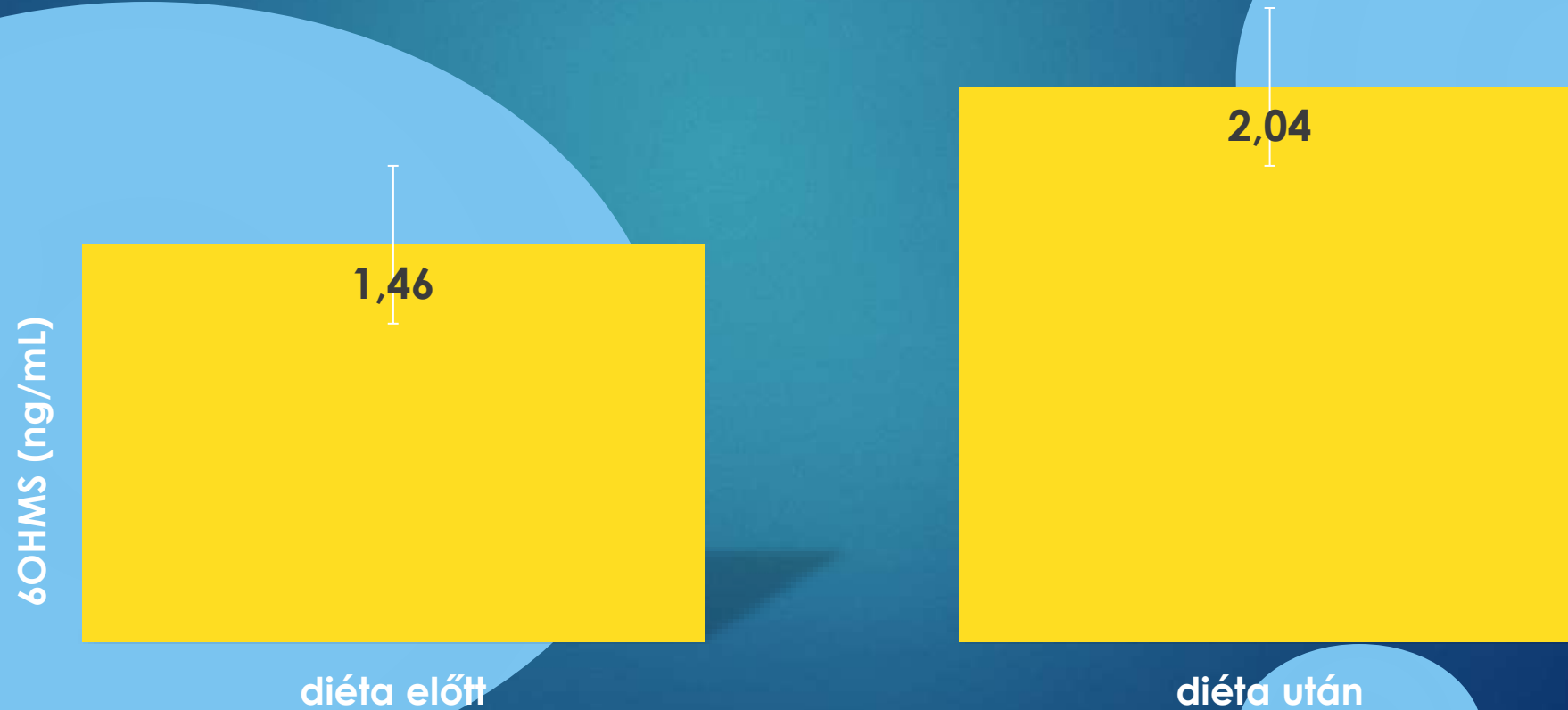
A melatonin lehetséges hatásai az allergiás folyamatokra, állatkísérletek (183 közlemény)



- ▶ (A) a melatonin csökkenti az allergiás reakciót a dendritikus sejtek migrációjának modulálásával
- ▶ (B) a melatonin gátolja az allergiás reakciót a CD103⁺Dendritikus sejtek fokozott termelődésével
- ▶ (C) a dendritikus sejtek citokin profilját Treg irányába, és Th2 immunválasz gátlására irányítja
→ orális tolerancia

A tejfehérje mentes diéta hatása a melatonin szintre, saját beteganyag

Melatonin-szulfát változása a diéta hatására
 $n=50, p=0,007$



Szerotonin: ellentmondásos adatok

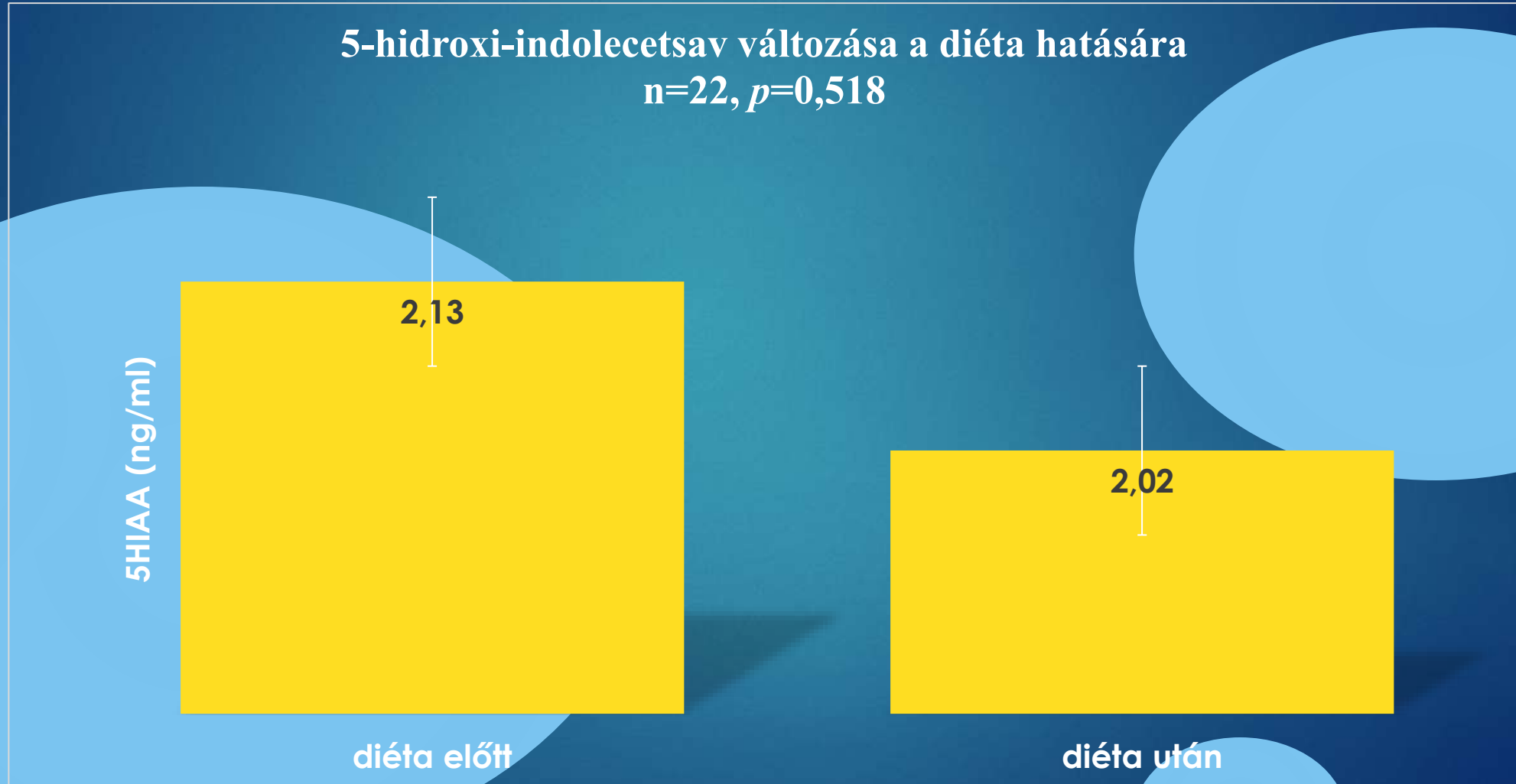
Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis G Stefano Eur Neuropsychopharmacol 2014 Jun;24(6):919-29.

Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior: Arch Gen Psychiatry. BH King et al 2009 June ; 66(6): 583–590.

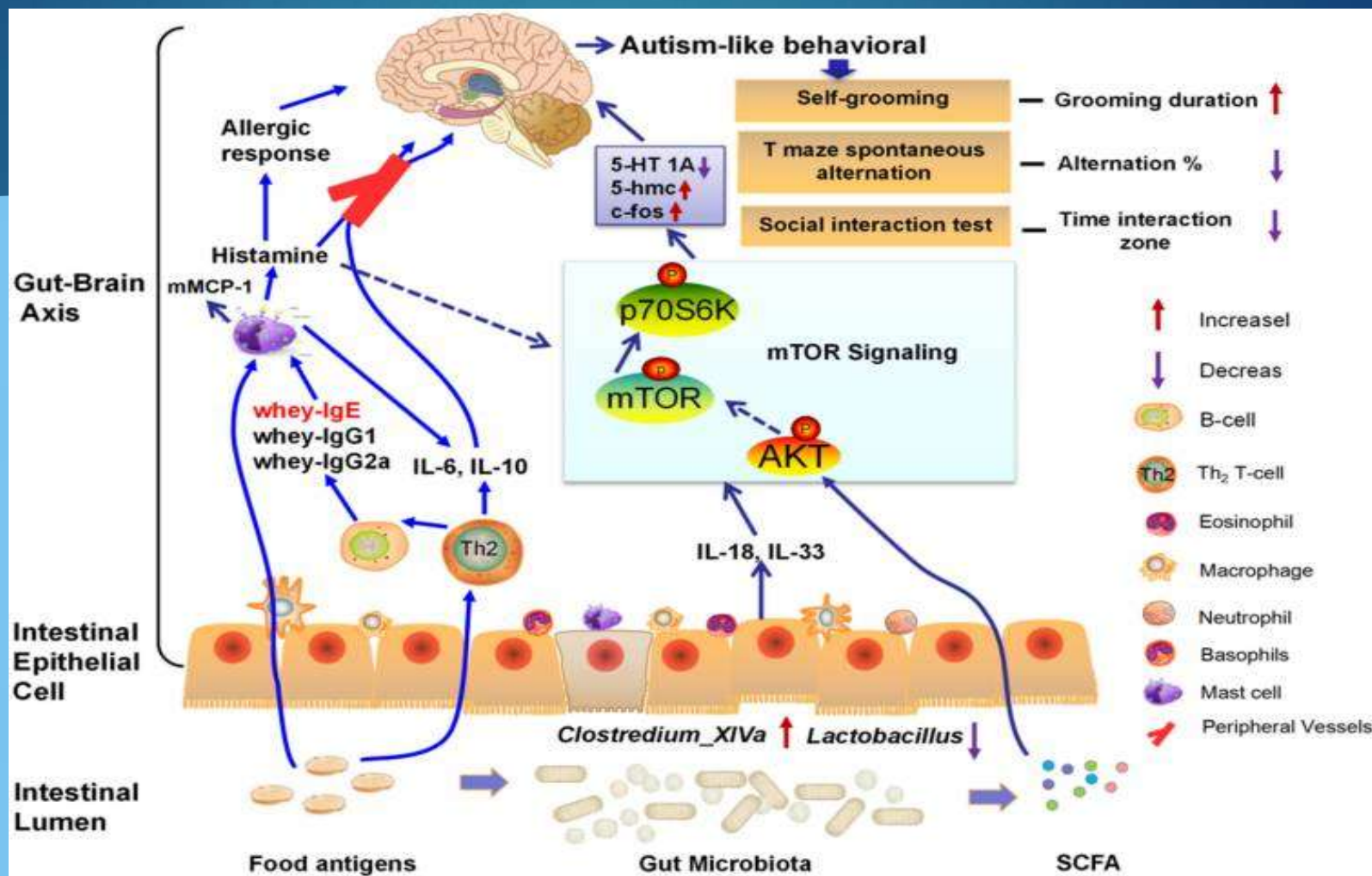
- ▶ ASD vs. Kontroll csoport
- ▶ 551-ből 22 vizsgálat értékelhető
- ▶ 5-Ht meghatározás
- ▶ Teljes vér 28,3 % emelkedett
- ▶ Tct koncentráció 22,5 % emelkedett
- ▶ mindkét eredmény szignifikáns

- ▶ 73 SSRI vs 76 placebo
- ▶ $p > 0,99$
- ▶ SSRI jótékony hatása nem bizonyítható.

A szerotonin szint változása tejfehérje mentes diéta hatására



Táplálékallergia és autizmus spektrum zavar (egérkísérlet 2022)



Összefoglalás

- ▶ a széklet calprotektin szint egy olyan objektív paraméter, amivel nagy valószínűséggel alátámasztható a tejfehérje allergia fennállása, és segítségével non-invazív módon monitorozhatjuk a bélrendszer állapotának változásait
- ▶ Egyértelmű összefüggés van a táplálékallergia és a viselkedészavar között, ami diéta hatására jelentősen javul, objektíven mérhető változásokat okoz
 - ▶ A nyál alfa-amiláz tartalma csökken (stressz)
 - ▶ A melatonin szint emelkedik, alvás javul, viselkedés javul
 - ▶ A szerotonin szint csökken, viselkedés javul

Jövő, tervek

- ▶ Feltételezhetően a microbiom játssza a kulcsszerepet
- ▶ Vizsgálataink folyamatban vannak microbiom diéta előtt és után
- ▶ Olyan pro-, sym- vagy combiotikum kifejlesztése, amivel a táplálékallergia kezelhetővé válik

Köszönetnyilvánítás

- ▶ Prof. Dr. Sulyok Endre
- ▶ A munkacsoport tagjai
 - ▶ Lendvai-Emmert Dominika
 - ▶ Dr. Emmert Vanessza
 - ▶ Dr. Eklics Kata
 - ▶ Dr. Makai Alexandra
 - ▶ Dr. Prémusz Viktória
 - ▶ Dr. Czeiter Endre
 - ▶ Amrein Krisztina
- ▶ Feleségem, szüleim