

## **Toidukanepiseemneõli tõhusus atoopilist dermatiiti põdevate patsientide puhul**

JAMES CALLAWAY<sup>1</sup>, URSULA SCHWAB<sup>2</sup>, ILKKA HARVIMA<sup>3</sup>, PIRJO HALONEN<sup>4</sup>,  
OTTO MYKKÄNEN<sup>2</sup>, PEKKA HYVÖNEN<sup>5</sup> JA TOMI JÄRVINEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Farmatseutilise keemia*, <sup>2</sup>*kliinilise toitumise osakond*, <sup>3</sup>*kliiniliste uuringute keskus ja*  
<sup>4</sup>*andmetöötluskeskus, Kuopio ülikool ja* <sup>5</sup>*dermatoloogia osakond, Kuopio ülikooli haigla,*  
*Soome*

### **Kokkuvõte**

*Taust.* Kanepiseemneõli on rikkalik ja tasakaalustatud oomega-6 ja oomega-3 polüküllastumata rasvhapete (PUFA) allikas. Üksiknäited on osutanud, et toidukanepiseemneõlist võib olla kasu atoopilise dermatiidi sümptomite ravis.

*Patsiendid ja meetodid.* Toidukanepiseemneõli ja oliiviõli võrreldi atoopiliste patsientidega tehtud 20-nädalases randomiseeritud üksikpimesdas ristuuringus. Rasvhapete profiile mõõdeti plasma triglütseriidide, kolesteriidide ja fosfolipiidide fraktsioonides. Patsiendi küsimustik andis lisateavet naha kuivuse, sügeluse ja naharavimite kasutamise kohta. Mõõdeti ka nahakaudset veekadu (TEWL).

*Tulemused.* Pärast kanepiseemneõli tarbimist tõusis nii asendamatute rasvhapete (EFA), linoolhappe (18:2n6), alfa-linoleenhappe (18:3n3) kui ka gamma-linoleenhappe (GLA, 18:3n6) tase kõikides lipiidifraktsioonides, samas kui arahidoonhappe (20:4n6) märkimisväärset tõusu üheski lipiidifraktsioonis pärast kummagi õli tarvitamist ei esinenud. Rühmasisesed nahakaudse veekao väärtused vähenesid ( $p=0,074$ ), nii naha kuivuse kui ka sügeluse seisund paranes ( $p=0,027$ ) ning naharavimi kasutamine vähenes ( $p=0,024$ ) pärast kanepiseemneõli kasutamist.

*Järeldused.* Toidukanepiseemneõli põhjustas plasma rasvhapetes märgatavaid muutusi ja parandas atoopilise dermatiidi kliinilisi sümptomeid. Ollakse seisukohal, et paranemine tulenes kanepiseemneõlis sisalduvate polüküllastumata rasvhapete tasakaalustatud ja külluslikust varust.

Märksõnad: Cannabis, kanep, SDA, stearidoonhape, desaturaaas, ekseem

### **Sissejuhatus**

Toidus sisalduvad rasvhapped võivad mõjutada atoopilise dermatiidi (1,2) sümptomeid ja teisi tervise aspekte (3). Seemneõlisid, mis sisaldavad rohkesti mõlemat asendamatut rasvhapet (EFA), st linoolhapet (18:2n6) ja alfa-linoleenhapet (18:3n3), ning eeskätt seemneõlisid, mis sisaldavad gamma-linoleenhapet (GLA, 18:3n6), on uuritud atoopilist dermatiiti põdevatel patsientidel (4–9) erineva eduga ja hiljuti ka seoses immuunreaktsiooniga (10).

Mõnes *Cannabis sativa* L. liigi seemnete õlis võib olla rohkem kui 80% polüküllastumata rasvhappeid (PUFAd). Lisaks oma vahetutele bioloogilistele metaboliitidele – GLA-le ja stearidoonhappele (SDA; 18:4n3) (11) – on narkootilise toimetega *Cannabis*'e sortide

seemnetest pressitud kanepiseemneõli mõlema asendamatu rasvhappe eriti rikkalik allikas (tabel I). Veelgi enam, need polüküllastumata rasvhapped on kanepiseemnetes esindatud ainevahetuslikult soodsas oomega-6 ja oomega-3 vahekorras (n-6/n-3), lisaks sisaldavad seemned veel tokoferoole (12,13).

Asendamatute rasvhapete olulisus inimeste tervisele oli teada juba 1930. aastateks (14, 15). Inimese ainevahetuses peavad mõlemad asendamatud rasvhapped konkureerima juurdepääsu eest samale reaktsiooni kiirust limiteerivale (rate limiting) ensüümile delta-6-desaturaasile; see on etapp ainevahetuses, kus oomega-6 ja oomega-3 rasvhapped jagunevad bioaktiivsetesse metaboliitide kaskaadidesse (16). Veelgi enam, delta-6-desaturaasil on suurem afiinsus (sugulus) alfa-linoleenhappe kui linoolhappega (17). Seega näitab asendamatute rasvhapete ainevahetuslik konkurents juurdepääsu eest delta-6-desaturaasile mõningast optimaalset tasakaalu toidus sisalduvate oomega-6 ja oomega-3 rasvhapete vahel (16–19). Hiljutise uuringu tulemused osutavad sellele, et n-6/n-3 optimaalne suhe toidus on kusagil 2:1 ja 3:1 vahel (20). Seevastu puuduvad kaheaastase kuningakepi ja kurgirohu õlis täiesti oomega-3 polüküllastumata rasvhapped, st alfa-linoleenhape ja SDA, millest võivad olla tingitud nende kesised või ebaselged tulemused mõnes nende seemnete õlidega tehtud kliinilistes katsetes (6–9, 21–23). Seda mõtet toetab immunoloogilise mõju tõhus suurenemine (10), mida saadakse mustsõstraseemne õlist, milles on suurepärase n-6 ja n-3 suhe ja PUFA-profiil, mis on märkimisväärselt sarnane kanepiseemneõli omaga (11–13, 22).

Tabel I. Selles uuringus kasutatud kanepiseemneõli ja oliiviõli rasvhapete profiilid.

Rasvhape (kood)	Kanepiseemneõli	Oliiviõli	Klass
Palmitiinhape (16:0)	6%	15%	Küllastunud
Steariinhape (18:0)	2	0	Küllastunud
Oleiinhape (18:1n9)	9	75	MUFA, oomega-9
Linoolhape (18:2n6)	54	7	PUFA, oomega-6
Alfa-linoleenhape (18:3n3)	22	<1	PUFA, oomega-3
*GLA (18:3n6)	4	0	PUFA, oomega-6
*SDA (18:4n3)	2	0	PUFA, oomega-3
% PUFA	82%	7%	omega-6 + oomega-3
n6/n3 vahekord	2,2:1	>7:1	omega-6/omega-3

\*GLA ja SDA on lühendid, mis tähistavad vastavalt gamma-linoleenhapet ja stearidoonhapet, mis on linoolhappe ja alfa-linoleenhappe bioloogilised metaboliidid. MUFA = monoküllastumata ja PUFA = polüküllastumata rasvhape.

Hiinas on kanepiseemneõli kasutatud toidu ja ravimina vähemalt 3000 aastat (24) ning viimasel ajal on see muutunud kättesaadavaks eritoidupoodides kõikjal Euroopas ja Põhja-Ameerikas (25). Kanepiseemneõli hiljutine kättesaadavus Lääne kultuurides on toonud kaasa üksikteateid tervise paranemisest pärast selle suukaudset manustamist (nt 26, 27). Enamikul juhtudel algab krooniliste nahaprobleemide märgatav paranemine kahe nädala jooksul pärast

kanepiseemneõli korrapärase kasutamise algust. Pikemate korrapärase kasutamise perioodide järel on täheldatud ka juuste tihenemist ja küünte tugevemist (avaldamata tähelepanekud).

Atoopiline dermatiit, mida üldisemalt tuntakse ekseemina, on krooniline nahahaigus, mis võib olla erinevate allergiaprobleemide tagajärg, kuid selle täpne etioloogia on teadmata. Uuritud on mitmeid tõenäolisi tegureid, nagu toidusedel (3, 19, 28), vähenenud delta-6-desaturaasi aktiivsus (21, 29, 30), vähenenud tseramiidide funktsioon (31, 32, 33), probleemid sfingomüeliini ainevahetuses (34), bakteriaalne nahafloora (35), nahalipiidide profiilid (2), alkoholi tarbimine (36) ja keskkonnamõjurid, nagu naatriumlaurüülsulfaat (SLS, paljudes nahahooldustoodetes leiduv pesuaine) ja valgus (37) lisaks vanusele, aastaajale, temperatuurile ja niiskusele (38–40). Ükski neist teguritest ei välista teist ja näib, et toidus sisalduvad rasvhapped mängivad teatavat määravat rolli selle keeruka ainevahetussüsteemi ilmnemises, mis on atoopilist dermatiiti põdevatel patsientidel rohkem või vähem düsfunktsionaalne (41). Võttes arvesse kanepiseemneõli rasvhapete profiili (I tabel) ja naha seisundi paranemist kinnitavate subjektiivsete teadete sagedust, tundus mõttekas uurida võimalust, et kanepiseemneõlil võivad olla funktsionaalsed eelised, mida saaks kliinilistes katsetes ka objektiivselt mõõta.

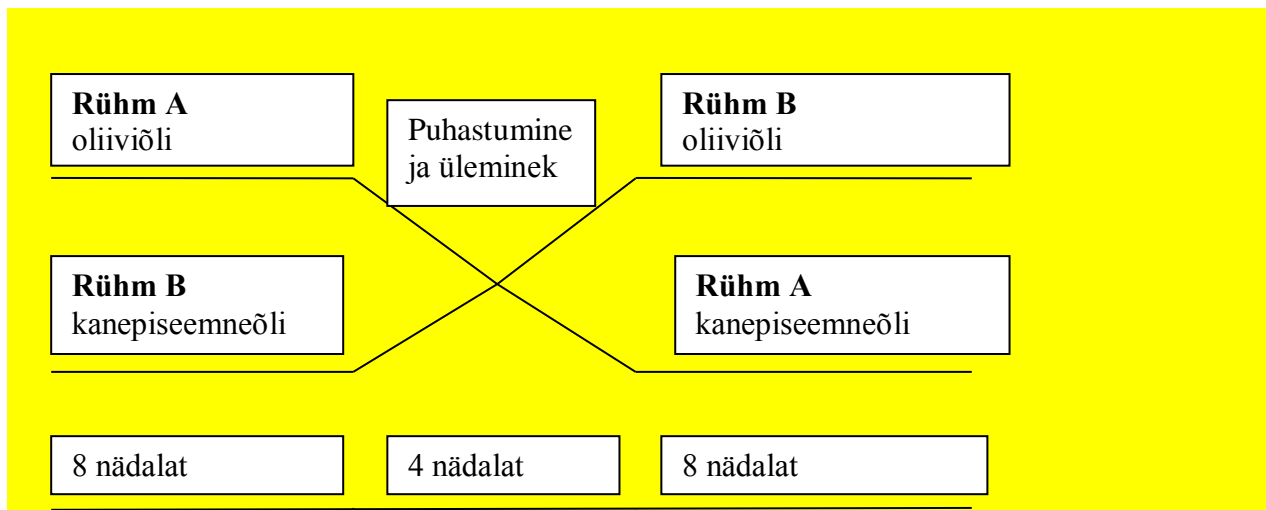
Selle uuringu eesmärk oli võrrelda toidukanepiseemneõli ja oliiviõli toimet atoopilist dermatiiti põdevate patsientide plasma lipiidiprofiilidele, nahakaudsele veekaole (TEWL), naha kvaliteedile ja naharavimite kasutamisele randomiseeritud ristuuringu.

## **Patsiendid ja meetodid**

### *Uuringu ülesehitus*

Tegemist oli kontrollitud, randomiseeritud, ühekordse pimedaga ristuuringu. Kaks sekkumisperioodi olid kaheksa nädala pikkused, nende vahel neljanädalane puhastusperiood (joonis 1). Uuringusse kaasatud 20 atoopilist dermatiiti põdevast patsiendist koosnev rühm jagati kahte rühma elektrooniliselt genereeritud juhuslike arvude alusel ja patsiente juhendati, kuidas võtta igal sekkumisperioodi päeval suu kaudu 30 ml (2 spl) uuringuks määratud õli. Ainult üks uurimisrühma (US) liige teadis patsientide ja proovide identifitseerimisandmeid ning see teave ei olnud uurimisperioodi ega andmete analüüsimise ajal kättesaadav.

Uuring viidi läbi geograafilises asukohas 63° põhjalaiust alates jaanuari algusest kuni mai lõpuni. Patsiendid külastasid uurimisüksust kokku kuuel korral: iga sekkumisperioodi alguses, nelja nädala möödudes ja iga sekkumisperioodi lõpus. Kehakaalu mõõdeti kogu uuringu vältel ühe ja sama kalibreeritud elektroonilise kaaluga. Patsiendid kohtusid iga uurimisperioodi alguses ka toitumisspetsialistiga, et saada kätte oma uuringuks määratud õli ja üksikasjalik teave õlide igapäevasesse toidusedelisse lisamise kohta.



Joonis 1. Risturing uuritavate õlide võrdlemiseks atoopilistel patsientidel, kes külastasid kliinikut 4-nädalaste vaheaegadega kokku kuuel korral.

Kogu uuringu vältel vaatas patsiente läbi ja hoolitses nende eest sama dermatoloog (IH). Kõik uuringus osalejad andsid eelneva teavitatud kirjaliku nõusoleku ja uuringuprotokoll kiitis heaks Kuopio ülikooli haigla eetikakomisjon.

Toitumise jälgimiseks pidasid kõik patsiendid iga sekkumisperioodi kolmandal nädalal seitsmepäevast toidupäevikut (järjestikustel päevadel) ja puhastumisperioodi kolmandal nädalal neljapäevast toidupäevikut (järjestikustel päevadel; kolm nädalapäeva pluss üks nädalavahetuse päev). Toidupäevikute andmed koondati kokku, kasutades Micro-Nutrica® toitumisanalüüsi tarkvara versiooni 2.5 (42).

### *Patsiendid*

Uuringusse kaasamise kriteeriumid olid kehamassi indeks (BMI) <30 kg/m<sup>2</sup>, vanus 25–60 eluaastat ja atoopilise dermatiidi diagnoos, nagu eespool on kirjeldatud (43). Patsiendid, kes võtsid samal ajal lipiididesisaldust vähendavaid ravimeid, arvati uuringust välja ning ükski patsientidest ei võtnud antihüpertensiivseid ravimeid. Patsientidele anti juhised jätkata uuringu ajal mis tahes muude ravimite kasutamist vajadust mööda – näiteks tavalised nahakreemid või põletikuvastaste ainete episoodiline kasutamine – ja säilitada füüsilise aktiivsuse tavapärase tase. Ühtlasi paluti patsientidel vältida uuringu jooksul või kuu aega enne uuringut toidulisandeid, steroide (nt nahakreemides sisalduvaid), suukaudset tsüklosporiini, astmaravimeid ja solaariumi.

### *Uuringus kasutatud õlid*

Selles uuringus kasutatud kanepiseemneõli oli külmpressitud 2001. aastal Soomes kasvatatud kanepiseemnetest. Oliiviõli oli Lõuna-Euroopa kaubanduslikust allikast hangitud esimese külmpressi õli (väärisoliviiviõli). Mõlemad õlid villiti 200 ml etiketita pruunist klaasist pudelitesse ilma mis tahes lisaaineteta ning säilitati kuni kasutamiseni temperatuuril +5 °C. Kasutamise ajal oli mõlema õli peroksiidide tase alla 5 mmeqv/L ja vabade rasvhapete tase alla 1%. Kummagi uuringus kasutatud õli rasvhapete profiilid ja muud tähtsad omadused on esitatud I tabelis.

### *Patsiendi küsimustik ja nahakaudse veekao (TEWL) mõõtmised*

Kõik patsiendid täitsid lihtsa küsimustiku, et teha kindlaks nende naha kuivuse ja sügeluse muutuste tajumine uuringuperioodi vältel, kasutades hindamisskaalat 0-st (kuivus ja sügelus puuduvad) kuni 5-ni (raskekujuline kuivus või sügelus, unehäired). Ka mis tahes naharavimite kasutamist hinnati samasuguse skaala alusel: 0 (ravimeid ei võeta) ja 5 (regulaarne ravimite kasutamine). Naha läbilaskvusbarjäär määrati kindlaks nahakaudse veekao (TEWL) mõõtmisega, kasutades seadet VapoMeter SLW-3 (Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Soome), nagu eespool on kirjeldatud (44).

#### *Plasma rasvhapete analüüsid*

Kõik vereproovid võeti hommikul tühja kõhuga (12 h söömata). Plasma lipiidifraktsioonid eraldati ja nende rasvhapete metüülestreid (FAME) analüüsiti kapillaargaasikromatograafia abil (Hewlett-Packard 5890 seeria II, Hewlett-Packard Company, Waldbronn, Saksamaa), kasutades FFAP-kapillaarkoloni (pikkus 25 m, sisediameeter 0,2 mm ja kile paksus 0,33  $\mu\text{m}$ , Hewlett-Packard), leekionisatsioonidetektoriga, mille kandegaas on heelium, nagu eespool on kirjeldatud (45). Sisestandardina kasutati heptaanhapet (17:0) ja iga FAME üksikute rasvhapete kontsentratsioonid arvutati FAME-profili molaarse protsendimäärana kaheksapunktilise väliskalibreerimiskõvera järgi, kasutades 37-komponendilist FAME-standardit (Supelco). Iga FAME-signaali kontroll tehti gaasikromatograafia-massispektromeetria abil (Agilent Technologies 6890N Network GC System + 5973 Network Mass Selective Detector).

#### *Statistilised analüüsid*

Andmeid analüüsiti, kasutades Windowsi SPSS tarkvarapaketti, väljalase 10.0 (Chicago, IL, USA). Enne edasisi analüüsi kontrolliti muutujate tavapärasest jaotust Shapiro-Wilki katsega. Ebasümmeetrilise jaotusega muutujad logaritmiti ja neid väärtusi kasutati edasistes analüüsides. Dispersioonianalüüsi (ANOVA) korduvaid mõõtmisi kasutati, et testida muutusi ajas ning aja ja sekkumisperioodi võimalikku vastasmõju. Juhtudel, kus analüüsi tulemus osutus oluliseks, kasutati kahepoolsete võrdluste tegemiseks paaris T-katset, et teha kindlaks aja ja sekkumisperioodi olulised vastasmõjud. Kõikidele plasma rasvhapete tulemustele tehti Bonferroni parandus. Patsientide teatatud naharavimite kasutamise ning nende naha kuivuse ja sügeluse tunnetamise analüüsimiseks kasutati Wilcoxon'i ühilduvate paaride astakmargikatset. Kõik andmed esitatakse keskmise  $\pm$ -standardhälvena (SD). Väärtus  $p < 0,05$  loeti statistiliselt oluliseks.

## **Tulemused**

Uuringusse kaasati kokku 20 patsienti, kuid ainult 16 (1 mees, 15 naist) tegid kuuri lõpuni. Kolm patsienti loobus esimesel nädalal isiklikel põhjustel ja veel üks 13. nädalal kanepiseemneõli maitse tõttu. Ükski patsient ei kogenud uuringu vältel kummagi õliga negatiivseid kõrvalnähte või kõrvaltoimeid. Esialgsed näitajad (keskmine  $\pm$  standardhälve),

Tabel II. Keskmise toidust omastamine uuringu vältel (keskmine  $\pm$  standardhälve,  $n = 16$ ).

	Kanepiseemneõli	Oliiviõli	Puhastumisperiood
Energia (MJ)	7,8 $\pm$ 1,4	7,7 $\pm$ 1,5	6,9 $\pm$ 1,4
Rasv (E%)	37,4 $\pm$ 7,1	36,3 $\pm$ 3,5	30,5 $\pm$ 5,3
Küllastunud	9,6 $\pm$ 2,1	10,2 $\pm$ 2,1	10,2 $\pm$ 2,5
MUFA	9,7 $\pm$ 3,8	17,1 $\pm$ 1,6	10,5 $\pm$ 3,3
PUFAd	15,1 $\pm$ 3,2	6,4 $\pm$ 2,3	6,1 $\pm$ 2,3
18:2n6	10,7 $\pm$ 2,6	5,0 $\pm$ 1,8	4,7 $\pm$ 2,2
18:3n3	3,3 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,2
Süsivesikud (E%)	45,1 $\pm$ 7,5	46,6 $\pm$ 4,6	50,8 $\pm$ 6,7
Valk (E%)	15,6 $\pm$ 3,2	15,6 $\pm$ 3,0	17,6 $\pm$ 3,6
Alkohol (E%)	2,0 $\pm$ 3,5	1,4 $\pm$ 2,3	1,1 $\pm$ 1,9
Kiudaine (grammides) (g/MJ)	21,0 $\pm$ 6,2 2,7 $\pm$ 0,7	21,6 $\pm$ 5,4 2,9 $\pm$ 0,9	23,5 $\pm$ 8,7 3,4 $\pm$ 1,3
Kolesterool (mg) (mg/MJ)	178 $\pm$ 67 22 $\pm$ 8	163 $\pm$ 43 22,0 $\pm$ 8	162,0 $\pm$ 50 24,4 $\pm$ 10

\*E% = energia protsent; MUFA = monoküllastumata rasvhapped; PUFAd = polüküllastumata rasvhapped; 18:2n6 = linoolhape; 18:3n3 = alfa-linoleenhape.

sealhulgas vanus: 38,1 $\pm$ 8,5 aastat, kehamass: 67,7 $\pm$ 13,2 kg ning kehamassi indeks (BMI): 24,9 $\pm$ 4,5 kg/m<sup>2</sup>.

Kehamassis uuringu vältel märkimisväärseid erinevusi ei olnud (andmeid ei esitata) ning puhastumisperioodi ajal tarbiti sekkumisperioodidega võrreldes suhteliselt vähem „rasva” ja energiat (tabel II). Energia, süsivesikute, valgu, kiudainete või kolesterooli hinnangulises tarbimises ei täheldatud kummagi õli puhul aga muid märkimisväärseid muutusi. Oleiinhappe (nagu MUFA tabelis II) tarbimine oliiviõli võtmise perioodil oli peaaegu samaväärne kanepiseemneõli võtmise perioodil tarbitud PUFAd tasemetega (st kaks EFAt pluss GLA pluss SDA) (tabel II).

Statistiliselt olulisi muutusi plasma rasvhapete profiilides täheldati pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi kõikides lipiidifraktsioonides (tabelid III–V). Iseäranis suurenesid pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi GLA tasemed ( $p < 0,05$ , rühmasisesed võrdlused),

Tabel III. Plasma triglütseriidestrite rasvhapete profiilid õli võtmise perioodide alguses (nädal 0) ja lõpus (nädal 8), esitatud mooliprotsendina ( $n = 16$ , keskmine  $\pm$  standardhälve); paaris t-test, ns = ebaoluline ( $p > 0,05$ ).

Kanepiseemneõli	Oliiviõli
-----------------	-----------

Rasvhape	nädal 0	nädal 8	nädal 0	nädal 8	<i>p</i> <sup>a</sup>
Müristiinhape (14:0)	2,71±0,99	2,14±0,66	2,72±1,22	3,06±1,27	0,052
Palmitiinhape (16:0)	24,40±4,72	20,46±3,94 <sup>f,c</sup>	25,19±7,79	25,63±6,04	0,037
Palmitoleenhape (16:1n-7)	4,26±1,53	3,20±0,97 <sup>b</sup>	4,33±1,33	3,71±1,12	ns
Steariinhape (18:0)	3,16±0,43	2,94±0,47	3,26±0,88	3,40±0,58	ns
Oleiinhape (18:1n9)	33,75±3,02	29,84±4,76 <sup>b</sup>	35,12±3,87	35,56±9,53	ns
Linoolhape (18:2n6)	23,69±7,48	31,24±7,43 <sup>f,g</sup>	22,11±7,46	21,19±5,78	0,000
GLA (18:3n6)	0,43±0,26	0,93±0,46 <sup>d,g</sup>	0,40±0,27	0,46±0,25	0,000
Alfa-linoleenhape (18:3n3)	1,87±0,54	3,95±1,16 <sup>f,g</sup>	1,96±0,84	1,84±0,48	0,000
Dihomo-GLA (20:3n6)	1,76±2,96	1,47±2,18	1,18±1,31	1,82±2,53	ns
Arahidoonhape (20:4n6)	2,38±0,95	2,63±1,10	2,35±0,85	2,14±0,85	ns
Dokosaheksaehenhape (22:6n3)	1,60±1,18	1,20±0,69	1,39±0,69	1,19±0,77	ns

<sup>a</sup> Dispressioonanalüüsi (ANOVA) aja ja sekkumisperioodi vastasmõju tõenäosus, <sup>b</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p < 0,05$ , <sup>c</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p < 0,05$ , <sup>d</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p < 0,01$ , <sup>f</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p < 0,001$ , <sup>g</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p \leq 0,001$ .

Tabel IV. Plasma 1-kolesterüülestrite rasvhapete profiilid õli võtmise perioodide alguses (nädal 0) ja lõpus (nädal 8), esitatud mooliprotsendina ( $n=16$ , keskmine  $\pm$  standardhälve); paaris t-test, ns = ebaoluline ( $p>0,05$ ).

Kanepiseemneõli	Oliiviõli
-----------------	-----------

Rasvhape	nädal 0	nädal 8	nädal 0	nädal 8	$p^a$
Müristiinhape (14:0)	1,31 $\pm$ 0,58	1,42 $\pm$ 1,14	1,17 $\pm$ 0,30	1,11 $\pm$ 0,36	ns
Palmitiinhape (16:0)	12,15 $\pm$ 0,23	13,61 $\pm$ 6,42	11,60 $\pm$ 1,48	10,90 $\pm$ 1,78	ns
Palmitoleenhape (16:1n-7)	3,27 $\pm$ 1,60	2,34 $\pm$ 0,89 <sup>b</sup>	3,21 $\pm$ 1,40	2,90 $\pm$ 1,35	0,041
Steariinhape (18:0)	1,57 $\pm$ 0,57	2,05 $\pm$ 1,95	1,60 $\pm$ 0,57	1,43 $\pm$ 0,60	ns
Oleiinhape (18:1n9)	17,05 $\pm$ 2,34	13,66 $\pm$ 2,33 <sup>f,g</sup>	17,16 $\pm$ 1,92	18,75 $\pm$ 2,60 <sup>b</sup>	0,000
Linoolhape (18:2n6)	54,90 $\pm$ 7,21	56,48 $\pm$ 11,89	54,30 $\pm$ 6,16	55,08 $\pm$ 6,69	ns
GLA (18:3n6)	0,67 $\pm$ 0,26	0,94 $\pm$ 0,32 <sup>c</sup>	0,58 $\pm$ 0,26	0,61 $\pm$ 0,19	0,041
Alfa-linoleenhape (18:3n3)	0,87 $\pm$ 0,16	1,47 $\pm$ 1,05	0,85 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,16	0,060
Dihomo-GLA (20:3n6)	3,44 $\pm$ 5,13	3,19 $\pm$ 4,21	3,95 $\pm$ 4,32	3,27 $\pm$ 5,29	ns
Arahidoonhape (20:4n6)	4,41 $\pm$ 1,20	4,46 $\pm$ 1,39	5,18 $\pm$ 2,74	4,23 $\pm$ 1,24	ns
Dokosaheksaenhape (22:6n3)	0,35 $\pm$ 0,34	0,39 $\pm$ 0,47	0,38 $\pm$ 0,38	0,41 $\pm$ 0,37	ns

<sup>a</sup> Dispressioonanalüüsi (ANOVA) aja ja sekkumisperioodi vastasmõju tõenäosus, <sup>b</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p<0,05$ , <sup>c</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p<0,05$ , <sup>f</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p<0,001$ , <sup>g</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p<0,001$ .



Tabel V. Plasma fosfolipiidestrite rasvhapete profiilid õli võtmise perioodide alguses (nädal 0) ja lõpus (nädal 8), esitatud mooliprotsendina ( $n=16$ , keskmine  $\pm$  standardhälve); paaris t-test, ns = ebaoluline ( $p>0,05$ ).

	Kanepiseemneõli		Oliiviõli		$p^a$
	nädal 0	nädal 8	nädal 0	nädal 8	
Müristiinhape (14:0)	1,34 $\pm$ 0,37	1,26 $\pm$ 0,22	1,33 $\pm$ 0,28	1,38 $\pm$ 0,40	ns
Palmitiinhape (16:0)	31,48 $\pm$ 4,53	28,92 $\pm$ 1,90	31,10 $\pm$ 3,23	32,67 $\pm$ 8,99	ns
Palmitoleenhape (16:1n-7)	0,86 $\pm$ 0,40	0,64 $\pm$ 0,20	0,86 $\pm$ 0,33	0,73 $\pm$ 0,33	ns
Steariinhape (18:0)	13,96 $\pm$ 5,97	14,56 $\pm$ 5,41	13,46 $\pm$ 3,33	13,24 $\pm$ 3,45	ns
Oleiinhape (18:1n9)	9,92 $\pm$ 1,48	8,32 $\pm$ 1,40 <sup>f,c</sup>	10,21 $\pm$ 1,07	11,15 $\pm$ 1,71	0,000
Linoolhape (18:2n6)	24,32 $\pm$ 5,53	27,12 $\pm$ 4,17	24,57 $\pm$ 4,29	23,59 $\pm$ 6,49	0,055
GLA (18:3n6)	0,04 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,10 <sup>f,e</sup>	0,06 $\pm$ 0,09	0,06 $\pm$ 0,08	0,000
Alfa-linoleenhape (18:3n3)	0,43 $\pm$ 0,09	0,61 $\pm$ 0,13 <sup>f,c</sup>	0,43 $\pm$ 0,09	0,42 $\pm$ 0,12	0,003
Arahiinhape (20:0)	0,45 $\pm$ 0,20	0,51 $\pm$ 0,07	0,49 $\pm$ 0,11	0,43 $\pm$ 0,13	ns
Eikoseenhape (20:1n9)	0,42 $\pm$ 0,12	0,28 $\pm$ 0,09	0,29 $\pm$ 0,11	0,27 $\pm$ 0,14	ns
Dihomo-GLA (20:3n6)	2,69 $\pm$ 1,29	3,80 $\pm$ 1,58	3,08 $\pm$ 1,51	3,29 $\pm$ 1,42	ns
Arahidoonhape (20:4n6)	6,55 $\pm$ 1,51	6,77 $\pm$ 1,78	6,77 $\pm$ 1,37	6,08 $\pm$ 2,10	ns
Eikosapentaehenhape (20:5n3)	1,17 $\pm$ 0,78	0,99 $\pm$ 0,41	1,12 $\pm$ 0,82	1,13 $\pm$ 0,68	ns
Dokosaheksaehenhape (22:6n3)	4,50 $\pm$ 1,27	3,93 $\pm$ 0,80	4,49 $\pm$ 1,18	4,02 $\pm$ 1,50	ns
Beheenhape (22:0)	0,87 $\pm$ 0,17	0,96 $\pm$ 0,20	0,92 $\pm$ 0,16	0,81 $\pm$ 0,28	0,039
Lignotseriinhape (24:0)	1,18 $\pm$ 1,43	1,16 $\pm$ 1,18	0,83 $\pm$ 0,13	0,72 $\pm$ 0,24	ns

<sup>a</sup> Dispressioonanalüüsi (ANOVA) aja ja sekkumisperioodi vastasmõju tõenäosus, <sup>c</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p<0,05$ , <sup>e</sup> perioodide lõppude vahel (rühmasisene võrdlus)  $p<0,01$ , <sup>f</sup> perioodi jooksul (rühmasisene võrdlus)  $p<0,001$ .

Tabel VI. Patsientide atoopiliste sümptomite (0 = kuivust või sügelust ei ole, 5 = tugev kuivus või sügelus, unehäired) hinnang ( $n=16$ , keskmine  $\pm$  standardhälve) ja naharavimite kasutamine (0 = ravimeid ei kasutata, 5 = ravimite korrapärane tarvitamine); Wilcoxon'i mitteparameetriline t-test.

	Kanepiseemneõli			Oliiviõli			
	nädal 0	nädal 8	$p^*$	nädal 0	nädal 8	$p^*$	$p^{**}$
Naha kuivus	3,19 $\pm$ 1,17	2,25 $\pm$ 1,18	0,027	3,44 $\pm$ 0,81	3,06 $\pm$ 1,29	0,380	0,064
Naha sügelus	2,56 $\pm$ 1,50	1,56 $\pm$ 1,21	0,023	2,44 $\pm$ 1,26	2,38 $\pm$ 1,59	0,995	0,087
Ravimite tarvitamine	2,69 $\pm$ 1,14	1,69 $\pm$ 1,08	0,024	2,75 $\pm$ 1,00	2,56 $\pm$ 1,31	0,734	0,118

Perioodiaegsed muutused ( $p^*$ ) on iga sekkumisperioodi algväärtuste (nädal 0) ja lõppväärtuste (nädal 8) rühmasisesed võrdlused. Perioodidevahelised muutused ( $p^{**}$ ) on iga sekkumisperioodi lõppväärtuste rühmasisesed võrdlused.

Tabel VII. Nahakaudse veekao (TEWL) väärtused ( $\text{g}/\text{m}^2\text{h}$ ; keskmine  $\pm$  standardhälve,  $n=16$ ) iga sekkumisperioodi kohta; Wilcoxon'i mitteparameetriline t-test.

Uuringus kasutatud õli	Nädal 0	Nädal 8	$p^*$
Kanepiseemneõli	12,2 $\pm$ 5,3	9,6 $\pm$ 3,7	0,074
Oliiviõli	12,8 $\pm$ 6,3	11,8 $\pm$ 7,5	0,813

\*Perioodiaegsed muutused annab rühmasisene, iga sekkumisperioodi alg- ja lõppväärtuste võrdlus. Rühmasisene võrdlus 8. nädalal ei olnud statistiliselt oluline ( $p=0,274$ ).

samas kui arahidoonhappe (20:4n6) plasma tasemed ei muutunud märkimisväärselt kummagi õli võtmise järel.

Patsiendiküsimustiku tulemused on esitatud tabelis VI ja nahakaudse veekao väärtused tabelis VII. Nii naha kuivuse kui ka sügeluse (tabel VI) subjektiivne vähenemine oli pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi statistiliselt oluline (vastavalt  $p=0,027$  ja  $p=0,023$ , rühmasisese võrdlusena), mis peegeldus suundumusena nahakaudse veekao vähenenud väärtuste suunas ( $p=0,074$ , rühmasisene võrdlus) pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi (tabel VII), samas kui sellist paranemist ei täheldatud pärast oliiviõli võtmise perioodi. Pärast kanepiseemneõli võtmist täheldati ka naharavimite tarvitamise vähenemist ( $p=0,024$ , rühmasisene võrdlus), sellist paranemist ei olnud aga pärast oliiviõli võtmise perioodi (tabel VI). Nahakaudse veekao väärtuste rühmasisene võrdlus tabelis VII, kus võrreldakse mõlema õli lõppväärtusi, ei olnud statistiliselt oluline ( $p=0,274$ ).

## Arutelu

Kaks uuringus kasutatud õli erinesid märkimisväärselt oma vastavate rasvhapete profiilide poolest (tabel I). Samas kui kanepiseemneõlis on üle 80% PUFAid ja see sisaldab nii GLA kui ka SDA, on oliiviõli üpris kesine PUFAde allikas ja selles ei ole ei GLA ega SDA. Uuringus kasutatud õlid erinesid samuti välimuse ja maitse poolest; kanepiseemneõli oli tumeroheline ja pähkli maitsega, samas kui oliiviõli oli heleroheline ja oliivi maitsega. Värvuse erinevus oli tingitud vastavalt kas suuremast või väiksemast klorofüllisisaldusest. Muud looduslikud koostisained, nagu tokoferoolid, varieeruvad külmpressitud kvaliteetõlides samuti. Antioksidandid mitte ainult ei kaitse toiduõlised oksüdeerumise eest *in situ*, vaid ka lipiidide peroksüdatsiooni eest *in vivo* (46, 47).

Toiduõli peroksiidide väärtus on teine tähtis parameeter, millele küllastumata toiduõlide uuringutes enamasti tähelepanu ei pöörata või mille tase arvatakse olevat madal. Eriti PUFAde oksüdeeruvad aja jooksul, moodustades lõpuks laki. Kuna nendel peroksiididel ei teata olevat terapeutilist väärtust, on tähtis näidata, et uuringus kasutatud õlide peroksiidide väärtused on madalad, nagu kõnealuses uuringus (<5 mmeqv/L).

Ka valgus võib atoopilise dermatiidi sümptomeid mõjutada (37). Kõnealuses uuringus hoidusid patsiendid uuringuperioodi vältel, mis kestis jaanuari algusest mai lõpuni, solaariumi kasutamisest. Soomes on sel ajavahemikul välistemperatuur atoopiast mõjutatud kehapiirkondade märkimisväärselt päikesega kokkupuuteks liiga madal. Lisaks pidi kõnealuses uuringus kasutatud range ristuv ülesehitus kompenseerima mis tahes sellised aja jooksul toimuvad muutused.

Muutused plasma rasvhapete profiilides olid eriti märkimisväärsed pärast kanepiseemneõli tarvitamist kõikides lipiidifraktsioonides, eeskätt linoolhappe, alfa-linoleenhappe ja GLA puhul (tabelid III–V). Variaablus plasma rasvhapete väärtustes johtus individuaalsest heterogeensusest proovikomplektides ja mitte kvantitatiivsest meetodist. Seega on võimalik, et kõnealusesse uuringusse kaasatud patsientide hulgas esines rohkem kui ühte tüüpi atoopiat (48). On näidatud, et tervete inimeste nii kurgirohuseemneõlist kui ka mustsõstraseemneõlist omastatava toidu-GLA (0,48–1,5 g/päevas) vahetu bioloogilise metaboliidi, dihomo-gamma-linoleenhappe (DGLA) tasemed tõusevad märkimisväärselt (49), nagu on mõõdetud polümorfonukleaarsetes neutrofiilides (PMN), mille puhul täheldati ka vastavat langust proinflammatoorses leukotrieenis B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). On arvatud, et toidu-GLA muudetakse nahas ainevahetuse käigus kiiresti DGLAks, mis surub alla PMNide võimet moodustada LTB<sub>4</sub> (50). Kõnealuses uuringus oli igapäevane GLA kogus kanepiseemneõlis umbes 1,2 g/päevas, kuid DGLA väike tõus plasma fosfolipiidides (tabel V) ei küündinud pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi statistiliselt olulise tasemeni. Kui atoopilise dermatiidi korral on tegemist ka eikosanoididega – võib-olla propöletikuliste prostaglandiinide (4, 50) tootmise kaudu –, siis toidust omastamise osakaalu suurenemine GLAs annaks DGLA tootmises vajaliku substraadi.

SDA tuvastati kõigis plasmaproovides, kuid see jäi allapoole kvantitatiivset piiri ja selle signaal ei näidanud kõigis proovides alati nulljoont. See haruldane omega-3 rasvhape on eikosapentaenhape (EPA) *in vivo* tootmiseks kindlasti parem kui alfa-linoleenhape. Hiljutises uuringus leiti, et 0,75–1,50 g toidu-SDA tõstis EPA taset nii erütrotsüütides kui ka plasma fosfolipiidides (51), kuid kõnealuses uuringus, kus SDA päevane kogus oli 0,60 g/päevas, märkimisväärselt fosfolipiidide taseme tõusu EPA puhul ei täheldatud.

Kahjuks ei uuritud kõnealuses uuringus rasvhapete profile erütrotsüütide membraanides.

Sarvkihi tseramiidide alanenud tasemed võivad olla atoopilise dermatiidi veel üks tähtis etioloogiline tegur (32). Tseramiidid võivad mängida tähtsat rolli naha tõkkefunktsioonis ja linoleenhape esterdatakse ainevahetuse käigus tseramiid-1-ks, samas kui oleiinhappega seda ei tehta. Selline metaboliit võiks toimida lipiidide lamellaarsete lehtede stabiliseerimisel molekulaarse kinnitajana, vähendades niiskuse nahakaudset kadu (31), eeskätt vanematel inimestel (39).

Vaatamata oleiinhappe kõrgetele tasemetele oliiviõlis on üllatav näha, kui väike oli tegelikult selle õli tarbimise mõju selle rasvhappe plasma lipiidide profiilidele (tabelid III–V). Oleiinhape ei ole tervise seisukohast tähtis ja ilmselgelt ei võeta seda plasma lipiididesse nii agressiivsel moel kui PUFAsid. Üldised muutused rasvhapete kolesterüülestrites (=kolesteriidides) olid mõlema õli puhul väiksemad kui triglütseriidides või fosfolipiidides (tabel IV, seotud vastavalt tabeliga III ja V). Kui atoopilise dermatiidi sümptomid olid tihedamalt seotud membraanifunktsiooni kui eikosanoidide tootmisega, siis selline märkimisväärne PUFAd taseme kasv fosfolipiidide kaksikkihis (tabel V) võis tõhusalt suurendada membraani voolavust ja funktsiooni (3, 52).

Kõnealuse uuringu patsiendid teatasid statistiliselt olulisest naha kuivuse, sügeluse ja naharavimite kasutamise vähenemisest pärast kanepiseemneõli võtmise perioodi (tabel VI). Funktsionaalne nahabarjäär on naha niiskuse säilitamiseks väga oluline (53, 54). Vähenenud nahakaudse veekao väärtused (tabel VII) on hea märk sellest, et pärast kanepiseemneõli võtmist kaotati naha kaudu vähem vett, mis toetab patsientküsimumustikest saadud subjektiivseid tulemusi tabelis VI. Kuigi see suundumus ( $p=0,074$ , rühmasisene võrdlus) ei olnud statistiliselt oluline, tasub seda patsientide subjektiivse hinnangu valguses siiski märkida – eeskätt seoses naha kuivusega. See on oluline, sest naha kuivus ja sellest tingitud sügelus viivad sageli selleni, et atoopiliste sümptomitega patsiendid hakkavad kasutama ravimeid, eeskätt Soomes valitseva kuiva talve tingimustes, kus õhuniiskus siseruumides võib olla mitu kuud järjest <30%.

Sissejuhatuses mainiti, et üksikisikud, kes on kasutanud kanepiseemneõli pikemate ajavahemike jooksul, teavad sõrmeküünte tugevnemisest (kuudepikkune tarbimine) ja juuste paksenemisest (aastatepikkune tarbimine), lisaks nädalatega ilmnevale naha seisundi paranemisele. Nende erinevate tulemuste ilmnemiseks vajalik aeg vastab üldjoontes ajale, mis kulub iga koe äsja moodustunud rakkudel füüsiliselt nähtavaks muutumiseni. Neid kolme rakuliini ehitavad naha tüvirakud nende moodustumise ajal toidus kättesaadavatest rasvhapetest. Siin on siiski veel üks huvitav tahk, mida kaaluda, arvestades, kui keerukas on koe moodustumine, mis sõltub toidus sisalduvatest rasvhapetest – st naha, juuste ja küünte optimaalne ehitus naha tüviraku tasandil.

Kõnealusest uuringust nähtuv toidukanepiõli ilmne tõhusus võib olla tingitud äärmiselt kõrgest PUFAd tasemest (>80%) selles õlis, millel oli ainevahetuse seisukohast soodne n-6 ja n-3 vahekord: umbes 2:1. Nende rasvhapete kohta juba teatakse, et nad mängivad immuunreaktsioonis väga tähtsat rolli (55). Kanepiseemneõli rasvhapete profiil on märkimisväärselt sarnane mustsõstraseemneõli profiiliga, millel andmete kohaselt on immunoloogilisele tugevusele soodne mõju (10, 22). Nii GLA kui ka SDA olemasolu kanepiseemneõlis (asendamatu rasvhapete – vastavalt linoolhappe ja alfa-linoleenhappe – ainevahetuse produktid) võimaldab mööda minna reaktsiooni kiirust limiteerivast ensümaatilisest sammust delta-6-desaturatsiooniga [nt 16], mis võis olla biokeemiline mehhanism, mille tõttu kõnealuse uuringu käigus patsientidel vaadeldud atoopilised sümptomid pärast kanepiseemneõli tarbimist paranesid.

Naha kuivus ja eelkõige sügelus on atoopilise dermatiidi korral väga tõsised probleemid, mis tihti põhjustavad lisaprobleeme, näiteks oportunistlikke infektsioone. Igal juhul näib, et kõnealusel uuringus täheldatud atoopiliste sümptomite vähenemine on sissevõetud kanepiseemneõli otsene tulemus. Need esialgsed tulemused kinnitavad üksiktähelepanekuid naha paranenud kvaliteedi kohta pärast mõõdukate kanepiseemneõlikoguste igapäevast sissevõtmist suhteliselt lühikese ajavahemiku vältel. Need tähelepanekud õigustavad edasist uurimist, et teha kindlaks toidukanepiseemneõli korrapärase kasutamise väärtus atoopilise dermatiidi ravis.

## Tänuõnad

Autorid soovivad tänada pr Kaija Kettuneni ja pr Riita Kivelät suurepärase tehnilise abi eest. Uuringut toetas TEKES, Soome riiklik tehnoloogiaamet. Täielik avalikustamine: PhD J. C. Callawayl on finantshuvi kanepiseemneõli tootmise ja müügi vastu.

## Viited

1. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:367–72S.
2. Proksch E, Jensen J-M, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21:134–44.
3. Zamaria N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease. *Reprod Nutr Dev.* 2004; 44:273–82.
4. Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins J, Wright S, et al. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients; defective *delta*-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukot Med.* 1982; 9:615–28.
5. Bordoni A, Biagi PL, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, et al. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of children with atopic dermatitis. *Drugs Exp Clin Res.* 1988; 14: 291–7.
6. Whitaker DK, Chilliers J, de Beer C. Evening primrose (Epogam) in the treatment of chronic hand dermatitis, disappointing therapeutic results. *Dermatology.* 1996;193:115–20.
7. Henz BM, Jablonska S, van der Kerkof PC, Stingl G, Blaszczyk M, Vandervalk PG, et al. Double-blind multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999; 140:685–8.
8. Takwale A, Tan E, Barclay AS, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *Br Med J.* 2003; 327:1385.
9. van Gool CJAW, Thijs C, Henquet CJM, van Houwelingen AC, Dagnelie PC, Schrandt J, et al. gamma-Linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis – a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:943–51.
10. Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelman GJ, Blumberg JB, et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:536–43.
11. Callaway JC, Tennilä T, Pate DW. Occurrence of “omega-3” stearidonic acid (cis-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid) in hemp (*Cannabis sativa* L.) seed. *J Int Hemp Assoc.* 1997; 3:61–3.
12. Callaway JC. Hempseed as a nutritional resource: an overview. *Euphytica.* 2004; 140:65–72.
13. Kriese U, Schumann E, Weber WE, et al. Oil content, tocopherol composition and fatty acid patterns of the seeds of 51 *Cannabis sativa* L. genotypes. *Euphytica.* 2004; 137:339–51.
14. Burr GO, Burr MM. New deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem.* 1929; 82:345–67.
15. Burr GO, Burr MM. On the nature and role of fatty acids essential to nutrition. *J Biol Chem.* 1930;86:587–21.
16. Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S. Dietary fatty acids – the N-6/N-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative N-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res.* 1997; 3:409–57.

17. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentanoic acid (20:5n-3) and docosahexanoic acid (22:6n-3)? *Int J Vit Nutr Res.* 1988; 68:159–73.
18. Kankaanpää P, Sutas Y, Salminen S, Lichtenstein A, Isolauri E. Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med.* 1999;31:282–7.
19. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes from omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000; 63:119–21.
20. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56:365–79.
21. Thijs C, Houwelingen A, Poorterman I, Mordant A, van den Brandt P. Essential fatty acids in breast milk of atopic mothers: comparison with non-atopic mothers, and effect of borage oil supplementation. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54:234–8.
22. Barre DE. Potential of evening primrose, borage, black currant, and fungal oils in human health. *Ann Nutr Metab.* 2001; 45:47–57.
23. van Gool CJ, Zeegers MP, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis – a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2004; 150:728–40.
24. de Padua LS, Bunyaprafatsara N, Lemmens RHMJ, eds. *Plant resources of south-east Asia*, no. 12, vol 1: Medicinal and poisonous plants. Leiden: Backhuys Publishers, 1999.
25. Leson G, Pless P, Grotenhermen F, Kalant H, ElSohly MA. Evaluating the impact of hemp food consumption on workplace drug tests. *J Anal Toxicol.* 2001; 25:691–8.
26. Leson G, Pless P, Roulac JW, eds. *Hemp foods & oils for health*, 2nd edn. Sebastopol, California: Hemptech Ltd, 1999.
27. Matthäus B, Brüel L, Kriese U, et al. Hanföl: ein highlight für die küche? *Forschungs Report.* 2002; 2:22–5.
28. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:560–69S.
29. Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1984;110:643–8.
30. Oliwiecki S, Burton JL, Elles K, Horrobin DF. Levels of essential and other fatty acids in plasma red cell phospholipids from normal controls and patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol.* 1991;71:224–8.
31. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1991; 283:219–23.
32. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramide in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol.* 1991; 96:523–6.
33. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002; 119:166–73.
34. Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, et al. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol.* 1996; 106:1242–9.
35. Ohnishi Y, Okino N, Ito M, Imayama S. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6:101–4.
36. Vidal C, Armisen M, Dominguez-Santalla MJ, Gude F, Lojo S, Gonzalez-Quintela A. Influence of alcohol consumption on serum immunoglobulin E levels in atopic and nonatopic adults. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26:59–64.
37. Heck DE, Gerecke DR, Vetrano AM, Laskin JD. Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 195:288–97.
38. Takashi A, Mayuzumi J, Kikuchi N, Arai S. Seasonal variations in skin temperature, skin pH, evaporative water loss and skin surface lipid values on human skin. *Chem Pharm Bull.* 1980; 28:387–92.
39. Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288:765–70.

40. Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A, Pirker C, Frosch PJ, Gefeller O. The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:97–102.
41. Sakai K, Okuyama H, Shimazaki H, Katagiri M, Torii S, Matsushita T, et al. Fatty acid composition of plasma lipids in atopic dermatitis/asthma patients. *Arerugi*. 1994; 43:37–43.
42. Rastas M, Seppänen R, Knuts L-R, et al. Nutrient composition of foods. Turku, Finland: Social Insurance Institution, 1997.
43. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980; 92S:44–7.
44. Nuutinen J, Alanen E, Autio P, Lahtinen MR, Harvima I, Lahtinen T. A closed unventilated chamber for the measurement of transepidermal water loss. *Skin Res Technol*. 2003; 9:85–9.
45. Ågren JJ, Julkunen A, Penttilä I. Rapid separation of serum lipids for fatty acid analysis by a single aminopropyl column. *J Lipid Res*. 1992; 33:1871–76.
46. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol*. 2002; 41:146–50.
47. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:663–9.
48. Higashi N, Bang K, Gesser B, Lund M, Thestrup-Pedersen K. Cytokine expression of skin T-lymphocytes from patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81:3–7.
49. Ziboh VA, Fletcher MP. Dose-response effects of dietary gamma-linolenic acid-enriched oils on human polymorphonuclear-neutrophil biosynthesis of leukotriene B4. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55:39–45.
50. Ziboh VA. Nutritional modulation of inflammation by polyunsaturated fatty acids/eicosanoids. In: Gershwin ME, German JB, Keen CL, editors. *Nutrition and immunology: principles and practice*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000:157–67.
51. James MJ, Ursin VM, Cleland LG. Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:1140–5.
52. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging*. 2002; 23:843–53.
53. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol*. 2003; 139:1417–22.
54. di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1998; 78:27–30.
55. Harbridge L. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. *Proc Nutr Soc*. 1998; 57:555–62.