

Kan fisk og fiskeolje tidlig i livet forebygge allergi og astma?

TORBJØRN ØIEN, Institutt for samfunnsmedisin, NTNU, Trondheim

SAMMENDRAG

Det har vært en endring i inntaket av de langkjedede flerumettede fett-syrene de siste 30–40 årene. Inn-taket av flerumettede omega-6-fett-syrer har økt, det spises mindre fisk og inntaket av flerumettede omega-3-fettsyrer er redusert. Endringen har sammenfalt i tid med den observerte økningen i atopi og allergisk sykdom. Ettersom omega-6- og omega-3-fettsyrer dels har antagonistisk innvirkning på inflammasjonsprosessen, kan endringen i inntaket av disse fett-syrene være en av forklaringene på den økte forekomsten av atopi og allergisk sykdom.

Målet med artikkelen er å gi en oversikt over studier som omhandler tilskudd av fiskeolje og fiskespi-sing under svangerskapet og barnets første leveår, og assosiasjo-nen til atopi og allergisk sykdom som astma, allergi og atopisk dermatitt hos barnet senere i livet.

Studier med tilskudd av fiskeolje til gravide ser ut til å redusere allergisk sensibilisering overfor matvarer samt forekomst og alvorlighetsgrad av atopisk eksem. Tilskudd av fiskeolje til barn er assosiert med immunolo-giske endringer hos barnet, men det er usikkert om endringene har klinisk betydning.

Fiskesping under svangerskapet er assosiert med en beskyttende effekt på atopi/atopiske manifesta-sjoner hos barnet. Flertallet av studier som har sett på assosiasjo-nen mellom fiskesping tidlig i livet og senere atopisk sykdom viser en beskyttende effekt.

TORBJØRN ØIEN

PhD og spesialist i allmennmedisin er fastlege ved Hallset legesenter i Trondheim og forsker ved Institutt for samfunns-medisin, NTNU i Trondheim.

KONTAKTADRESSE:

Torbjørn Øien
Allmennmedisinsk forskningsenhet
Institutt for samfunnsmedisin
NTNU
7491 Trondheim
torbjorn.oien@ntnu.no

Økningen i forekomsten av de allergiske sykdommene astma, atopisk eksem og rhinitt de siste 30–40 årene kom i etterkant og delvis parallelt med livsstilsendringer og medførte endring i inntak av flerumet-tede fett-syrer og fisk (1). Endringen innebar økt inntak av flerumettede omega-6-fettsyrer og redusert inntak av flerumettede omega-3-fettsyrer. Inntaket av flerumettede fett-syrer domineres nå av omega-6-fettsyrer i vestlig diett, og ettersom fiskeinntaket har gått ned, har den viktigste kilden til de lange fleru-mettede omega-3- fett-syrene falt bort.

Omega-6- og omega-3-fettsyrer har mange motsatte (antagonistiske) biologiske funksjoner, og en ubalanse i forholdet mellom disse hovedtypene fett-syrer er derfor assosiert med fysiologiske feilfunksjoner (dysfunksjo-ner) og dermed økt sykdomsrisiko. Det har derfor vært viet stor interesse for om en endring i inntak av ulike flerumettede fett-syrer og fisk påvirker forekomsten av allergisk sykdom.

Hvilke biologiske forbindelser er det mellom inntak av ulike flerumettede fett-syrer, inflammasjon og atopi og atopiske manifestasjoner?

Når vi spiser fisk eller inntar fiskeolje, medfører de langkjedede omega-3-fettsyrene i fisken en rekke biologiske effekter; omega-3-fettsyrene erstatter omega-6-fettsyrene i et dose-respons-forhold i så og si alle cellemembraner. Det er ulike typer prostaglandiner som inngår i inflammasjonsprosessen, noen fremmer inflammasjon, mens andre hemmer inflammasjon. Omega-3 og omega-6 konkurrerer i produksjonen av de ulike prostaglandinene, og svært forenklet fortalt gir økt inntak av omega-3-fettsyrer en redusert mengde omega-6-fettsyrer som substrat for produksjon av ulike mediatorer som inngår i inflammasjonsprosessen. Teoretisk vil dette kunne gi mindre atopisk sensibilisering og atopiske manifestasjoner.

Finnes det studier som understøtter den hypotetiske forklaringsmodellen?

Dunstan og kolleger (2) har i et randomisert klinisk forsøk studert om tilskudd av omega-3-fettsyrer under svangerskap kunne modifisere immun-responsen til barna. Knapt 100 ato-piske gravide deltok i studien og de fikk tilskudd med fiskeolje eller placebo fra 20. svangerskapsuke til fødselen. Fiskeoljen inneholdt 3,7 g omega-3-fettsyrer per dag.

Dunstan og kolleger viste i sin første artikkel at nivået av cytokinet IL-13 i plasma fra navlestrengsblod var lavere når mødre fikk fiskeolje sammenliknet med placebo (3). I en annen artikkel fra samme studie ble det vist at omega-3-innholdet i erytrocyttmembranene var signifikant høyere blant barn av mødre som hadde fått omega-3-tilskudd enn hos barn av mødre som hadde fått placebo. Når de hvite blodlegemene hos barna ble stimulert med allergener, var det en tendens til lavere cytokinre-spons hos barn når mødre hadde fått fiskeoljetilskudd, dog var forskjellen bare signifikant for IL-10. I det samme forsøket ble det også vist at tilskudd av fiskeolje under svangerskapet var assosiert med en økt mengde omega-3-fettsyrer i morsmelk fram til seks måneders alder(4). Fra randomiserte forsøk er det altså holdepunkt for at tilskudd av fiskeolje under svangerskapet både påvirker signalstoffer (cytokiner) i navlestrengsblod, fett-syresammen-setningen i morsmelken og i celle-membraner, og i cytokinsvaret når hvite blodlegemer fra nyfødte blir stimulert med ulike allergener.

Omega-3-tilskudd under svangerskapet og atopisk sykdom

Utfordringen når man skal vurdere intervensjonsstudier med tilskudd av fiskeolje under svangerskap, amming og de første leveår og effekt eller assosiasjon til atopisk sykdom, er den store variasjonen både i eksponeringsvariabler

og utfallsvariabler. Mengde og type fiskeoljetilskudd varierer, det er brukt ulike placeboer, videre er det meget stor variasjon av de atopiske utfallsvariablene, både med hensyn til alder for oppfølging av barnet og hvilke atopiske manifestasjoner som er studert. Utfallsvariablene varierer fra atopisk sensibilisering (målt ved hudpricktest eller spesifikt IgE), eller det kan være ulike kliniske manifestasjoner av atopisk sykdom som astma, atopisk eksem eller allergisk rhinitt.

I det følgende bruker jeg en systematisk review av Kremydia og kolleger (5) publisert i 2009 som hovedkilde for tilgjengelig litteratur på dette området. Forfatterne søkte på studier som omhandlet fiskeinntak under svangerskap og amming og atopisk sykdom hos barnet, og fiskeinntak første leveår eller i barndommen og atopisk sykdom senere i livet.

Fem randomiserte forsøk med fiskeoljetilskudd under svangerskapet ble identifisert (2–4, 6–10).

I «the European multicenter pregnancy supplementation study» (7) fant man at fiskeoljetilskudd under svangerskapet nedregulerte Th2-responser (IL-13) i navlestrengsblod og at nedgangen i IL-13 var størst hos ikke atopiske mødre. Det var ingen undersøkelse av barna i denne studien.

I en dansk randomisert studie med fiskeolje mot olivenolje under svangerskapet ble barna fulgt opp med kliniske endepunkt ved 16 års alder (8). Der hvor mødrene hadde fått fiskeolje på slutten av svangerskapet, hadde 16-åringene signifikant lavere forekomst av astma (alle typer) og allergisk astma sammenliknet med kontrollgruppen.

I et randomisert klinisk forsøk fra Sverige ble tilskudd under svangerskapet av fiskeolje sammenliknet med soyaolje (9). 145 gravide med allergisk sykdom i familien deltok.

Det var signifikant færre ettåringer i fiskeoljegruppen som hadde en positiv pricktest mot egg eller et av de allerge-



Funn fra barneallergistudien i Trondheim viser at barn som spiste fisk mer enn en gang i uken ved ett års alder hadde betydelig redusert risiko for å utvikle eksem ved to års alder. Samme beskyttende effekt ble ikke funnet ved tilskudd av tran. FOTO: BEATE HORG / BAKGRUNNSFOTO: OLGA BROVINA

nene det ble testet mot sammenliknet med kontrollgruppen.

Eksem kombinert med sensibilisering for matallergener var også signifikant lavere i fiskeoljegruppen. Risikoen for å bli sensibilisert mot et eller annet matslag, mot egg og for å få IgE-assosiert eksem, var 3–4 ganger lavere i fiskeoljegruppen, mens risikoen for å utvikle matvareallergi var ti ganger redusert.

En dansk fødselskohortstudie(10) viste økt innhold av omega-3-fettsyrer i erytrocyttmembraner hvis mor hadde

fått fiskeoljetilskudd under amming. Denne studien hadde ikke styrke til å se på atopiske endepunkt.

Randomiserte kliniske forsøk viser at fiskeoljetilskudd under svangerskap og amming gir barna et økt tilfang av omega-3-fettsyrer og et høyere omega-3-nivå i celledemembraner. Fiskeoljetilskudd under svangerskapet er assosiert med immunologiske endringer i navlestrengsblod, og studiene viser også kliniske effekter som redusert sensibilisering mot vanlige matallergener, med redusert forekomst og alvorlighetsgrad av atopisk



Inntak av fiskeolje og fisk gir økt tilfang av omega-3-fettsyrer som er vist å ha en allergibeskyttende effekt.

ILLUSTRASJONSFOTO: DUZAN ZIDAR

eksem første leveår. Hva forteller så studier om fiskeoljetilskudd til små barn?

Kremmyda og kolleger beskriver i samme review-artikkel fem randomiserte forsøk med fiskeoljetilskudd til små barn (11–15). Oppsummert kan en si at tilskudd av fiskeolje til barn fører til en høyere omega-3-status hos barna. Det økte nivået av omega-3-fettsyrer kan assosieres til immunologiske endringer i blodet, men det er usikkert om disse immunologiske endringene er av klinisk betydning og om de vedvarer.

I to randomiserte studier er fiskeolje brukt i behandling av astma. I en australsk studie(14) ble det ikke funnet noen effekt på lungefunksjon eller alvorlighetsgrad av astma, mens man i en japansk studie(15) fant en signifikant bedring av lungefunksjon og astmasymptomer hos barn som fikk fiskeoljetilskudd. Dokumentasjonen for at tilskudd av fiskeolje har en gunstig forebyggende effekt på atopisk sykdom er mer usikker, resultatene er til dels motstridende, og det trengs flere studier før fiskeoljetilskudd til barn kan anbefales som behandling ved astma.

Hva med fisk og allergisk sykdom?

Det er plausible biologiske forklaringsmodeller for at langkjedede omega-3-fettsyrer har en gunstig forebyggende effekt på atopi og atopiske manifestasjoner. Den viktigste matkilden for langkjedede omega-3-fettsyrer er fisk, spesielt fet fisk hvor fettene er fordelt i hele fisken, slik som i makrell, sild, laks og ørret.

Det er derfor naturlig at fiskeinntak har blitt viet stor oppmerksomhet i forhold til utvikling av atopi og atopiske manifestasjoner.

Kremmyda og kolleger beskriver i sin systematiske review 14 studier som tar for seg fiskespising under svangerskap, amming og tidlige barneår og assosiasjonen til atopi og atopiske manifestasjoner. Av naturlige grunner er det ikke mulig å gjennomføre randomiserte, blinde forsøk med fiskespising. Studiedesignet varierer i «fiskestudiene», det er gjennomført prospektive kohortstudier, retrospektive kohortstudier, kasus-kontroll-studier og tverrsnittstudier. Også i disse studiene varierer eksponeringsvariabler, noen skiller f. eks. ikke mellom fet og mager fisk og det er brukt svært ulike redskap for å kvantifisere fiskeinntaket.

Fem av studiene tar for seg assosiasjonen mellom fiskespising under svangerskapet og atopisk sykdom hos barnet (16–20). Alle studiene finner en beskyttende effekt av at den gravide spiser fisk. En kritikk mot disse studiene er at de kun ser på den gravides fiskespising, hva barnet spiser av fisk første leveår er det ikke redegjort for. Det er derfor vanskelig å vurdere om den beskyttende effekten skyldes det mor har spist, eller om det er barnets eget inntak av fisk som har gitt den beskyttende effekten.

En prospektiv kohortstudie (21) som blant annet studerte fiskespising under amming, fettresammensetningen i morsmelken og atopi hos barnet, fant

ingen assosiasjon mellom fiskeinntaket til mor og atopiske manifestasjoner hos barnet.

I sin review-artikkel har Kremmyda (5) registrert 14 studier som ser på assosiasjonen mellom barnets fiskeinntak og atopi. I disse studiene varierer alder for registrering av fiskeinntak fra første leveår (tre studier) til 15–17 års alder, de fleste studiene har registrert fiskeinntak i tidlig skolealder. Tidspunkt for måling av utfallsvariablene varierer mye, og det er også stor forskjell på selve utfallsvariablene.

Funnene i disse 14 studiene er inkonsistente, ni av studiene, to kasus-kontroll-studier (22,23), tre prospektive kohortstudier (24–26) og fire tverrsnittstudier (27–30), rapporterer at fiskeinntak har en gunstig og forebyggende effekt på atopiske manifestasjoner. En tverrsnittsstudie (31) finner en ugunstig effekt av fiskeinntak, mens en kasus-kontroll-(32) og en tverrsnittstudie (33) ikke finner noen assosiasjon mellom barnets fiskeinntak og atopi/atopiske manifestasjoner.

I de studiene som finner en beskyttende effekt av fiskeinntak, er det stor variasjon i graden av redusert risiko for atopi, risikoreduksjonen varierer fra 22% til 80%.

Barneallergistudier i Trondheim (PACT)

Funn fra Barneallergistudien i Trondheim (34, 35) (the Prevention of Allergy among Children in Trondheim (PACT)

study) er ikke med i oversikten over de 14 studiene. I PACT-studien ble 3086 barn fulgt prospektivt fra ett til to års alder. Mors inntak av fisk under svangerskap og amming ble registrert retrospektivt når barnet var ett år, samtidig ble også barnets inntak av fisk ved ett års alder registrert. Fiskeinntaket ble bestemt med et validert semikvantitativt matfrekvensskjema, og vi skilte mellom navngitte fete og magre fiskeslag. Inntak av fiskeolje (tran) ble også registrert både for mor og barn. Endepunkt ble registrert med et spørreskjema som var basert på ISAAC-protokollen, men tilpasset vår aldersgruppe. Spørsmålene som ble brukt er reliabilitetstestet (36). Forelderreportert eksem og legediagnostisert astma ved to år ble brukt som endepunkt.

Vi fant at det var en sterk assosiasjon mellom mors kosthold under svangerskapet og barnets kosthold ved ett år, spesielt med hensyn til inntak av fisk. Vi studerte assosiasjonene mellom inntak av fisk og tran under svangerskap og allergisk sykdom ved to år og inntak av fisk og tran ved ett år og allergisk sykdom ved to år. Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom mors kosthold under svangerskapet og allergisk sykdom hos barnet ved to år. Vi fant heller ingen sammenheng mellom traninntak ved ett år og senere allergisk sykdom hos barnet. I multivariat-analyse fant vi at barn som spiste fisk mer enn en gang i uken ved ett års alder hadde en betydelig redusert risiko for å rapportere eksem ved to år, men ingen sammenheng mellom barnets fiskeinntak og astma ble funnet. For å utelukke revers kausalitet (det vil si at forklaringen er omvendt av det man tror; i dette tilfellet at atopiske manifestasjoner fører til redusert inntak av fisk), ble barn som rapporterte allergisk sykdom ved ett år tatt ut av sluttanalysen. Den beskyttende effekten av å spise fisk var like stor i denne modellen, og mest beskyttende var å spise fet fisk en gang i uken eller mer.

Den sterke assosiasjonen vi fant mellom mors kosthold og barnets kosthold belyser hvor viktig det er å gjøre rede for barnets kost første leveår når man studerer effekt av kosthold

under svangerskapet. Hvis barnets kost ikke er gjort rede for, er det vanskelig å trekke noen slutninger om hva eventuelle funn skyldes.

Er det virkelig fisken som er årsak til redusert forekomst av eksem, eller er fiskepising bare et proxy for annen atferd i disse familiene, atferd som eventuelt beskytter mot eksem?

Avslutning

I denne typen prospektive kohortstudier er det ikke mulig å trekke noen konklusjoner om årsaksforhold, men det er etter hvert mange slike studier som peker i samme retning; fiskeinntak tidlig i livet beskytter mot atopi.

Hva kan være forklaringen på at vi i PACT-studien ikke finner noen effekt av tran, men effekt av fisk? Forklaringen kan være at fisk er mer enn bare omega-3-fettsyrer. Fisk og skalldyr er ypperlige proteinkilder, og er rike på taurin, NADH og steroler og inneholder sink, selen, jod, Vitamin D og vitamin B12.

Forklaringen kan være at fiskeolje og tran ikke er fullgode erstatninger for fisk,

og at å spise «naturlig» mat er bedre enn raffinerte næringstilskudd, men den kan også være at fiskepising første leveår er et proxy for en gunstig livsstil i disse familiene som vi ikke klarer å måle med vårt spørreskjema.

Referanser

1. Black PN, Sharpe S: Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10: 6–12.
2. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG et al.: Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–84.
3. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG et al.: Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 442–8.
4. Dunstan JA, Mitoulas LR, Dixon G, Doherty DA, Hartmann PE, Simmer K et al.: The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of

At tran ikke beskytter mot atopisk eksem på samme måte som inntak av fisk, kan skyldes at fet fisk inneholder andre allergibeskyttende faktorer enn omega-3-fettsyrer.

FOTO: COLOURBOX.NO



- lactation: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2007; 62: 689–94.
5. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC: Atopy Risk in Infants and Children in Relation to Early Exposure to Fish, Oily Fish, or Long-Chain Omega-3 Fatty Acids: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009.
 6. Dunstan JA, Roper J, Mitoulas L, Hartmann PE, Simmer K, Prescott SL: The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1237–42.
 7. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del CR-T et al.: Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 464–70.
 8. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ et al.: Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 167–75.
 9. Warstedt K, Furuhejm C, Duchon K, Falth-Magnusson K, Fageras M: The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion. *Pediatr Res* 2009, 66: 212–7.
 10. Lauritzen L, Kjaer TM, Fruekilde MB, Michaelsen KF, Frokiaer H: Fish oil supplementation of lactating mothers affects cytokine production in 2 1/2-year-old children. *Lipids* 2005; 40: 669–76.
 11. Mhrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K et al.: Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 162–8.
 12. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mhrshahi S, Leeder SR, Oddy W et al.: Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1438–44.
 13. Damsgaard CT, Lauritzen L, Kjaer TM, Holm PM, Fruekilde MB, Michaelsen KF et al.: Fish oil supplementation modulates immune function in healthy infants. *J Nutr* 2007; 137: 1031–6.
 14. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M et al.: Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 361–5.
 15. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K: Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861–5.
 16. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD: Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma* 2005; 42: 513–8.
 17. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S et al.: Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 94–102.
 18. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM et al.: Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 518–25.
 19. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O et al.: Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 530–7.
 20. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, bou El-Magd W et al.: Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007; 62: 773–9.
 21. Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E: Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 335–8.
 22. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ: Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996; 164: 137–40.
 23. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M: Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001; 56: 425–428.
 24. Nafstad P, Nystad W, Magnus P, Jaakkola JJ: Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma* 2003, 40: 343–8.
 25. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M: Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; 61: 1009–15.
 26. Alm B, Aberg N, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG et al.: Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child* 2009; 94: 11–5.
 27. Andreasyan K, Ponsonby AL, Dwyer T, Kemp A, Dear K, Cochrane J et al.: A differing pattern of association between dietary fish and allergen-specific subgroups of atopy. *Allergy* 2005; 60: 671–7.
 28. Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norback D: Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. *Indoor Air* 2005; 15: 170–82.
 29. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J et al.: Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 480–5.
 30. Antova T, Pattenden S, Nikiforov B, Leonardi GS, Boeva B, Fletcher T et al.: Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries. *Thorax* 2003; 58: 231–6.
 31. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Tokimatsu A, Gibo M, Hara T et al.: The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Prev Med* 2002; 34: 221–5.
 32. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A: Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000; 55: 775–9.
 33. Huang SL, Lin KC, Pan WH: Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 259–64.
 34. Oien T, Storro O, Johnsen R: Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnosed asthma at 2 years of age? A cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 124–9.
 35. Storro O, Oien T, Dotterud CK, Jenssen JA, Johnsen R: A primary health-care intervention on pre- and postnatal risk factor behavior to prevent childhood allergy. The Prevention of Allergy among Children in Trondheim (PACT) study. *BMC Public Health* 2010; 10: 443.
 36. Oien T, Storro O, Johnsen R: Assessing atopic disease in children two to six years old: reliability of a revised questionnaire. *Prim Care Respir J* 2008; 17: 164–8. ●