

PREVENZIONE DIETETICA DELL'ALLERGIA: PROIBIRE, RIDURRE O INDURRE ?

Vito L. Miniello, Pasquangela Lippolis, Valentina Ricapito, Lucio Armenio

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva - Università degli Studi di Bari

Prevenzione dietetica

Durante le ultime decadi è stato registrato nei Paesi con stile di vita “occidentale” un sensibile incremento della prevalenza di malattie allergiche (eczema atopico e non atopico, allergia alimentare, rino-congiuntivite ed asma) che rappresentano l'epifenomeno di un processo multifattoriale in cui interagiscono predisposizione genetica e condizionamento ambientale. Tale trend giustifica l'enorme interesse scientifico e sociale rivolto alla prevenzione dei fenotipi allergici.

Il divenire allergico sembra scandito da tappe cliniche, “programmate” in rapporto all'età: nei primi anni di vita sono interessati prevalentemente il distretto cutaneo (eczema) e quello gastrointestinale (allergia alimentare) mentre, successivamente, compaiono le patologie respiratorie (rinite, wheezing ed asma). Tale evoluzione clinica è universalmente conosciuta con il termine di *marcia atopica*.

La possibilità di modificare la storia naturale della malattia allergica rappresenta un obiettivo scientifico prioritario che si avvale di strategie preventive articolate in step progressivi. Si distingue una prevenzione *primaria*, finalizzata ad evitare la sensibilizzazione allergica; *secondaria*, volta a ridurre l'espressione della malattia allergica in soggetti già sensibilizzati e *terziaria*, mirata ad escludere gli allergeni in bambini con malattia in atto (Tab.1).

PREVENZIONE	FINALITÀ
PRIMARIA	Prevenire la sensibilizzazione allergica
SECONDARIA	Prevenire l'espressione della malattia allergica in soggetti già sensibilizzati
TERZIARIA	Eliminare l'allergene responsabile

Tab.1

La Comunità Scientifica ha consolidato l'esigenza di individuare i bambini ad elevato rischio di sviluppare malattia allergica in quanto solo tali soggetti sono legittimamente candidati a misure preventive. La storia familiare di allergia rappresenta a tutt'oggi l'unico parametro attendibile per predire in un lattante il rischio di sviluppare malattia atopica.

Non vi è univocità sulla definizione di “lattante ad alto rischio” tra le Società Scientifiche quali la statunitense AAP (*American Academy of Pediatrics*), l'australo-asiatica ASCIA (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*) e le europee ESPACI (*European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology*), ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*). Per l'AAP e l'ASCIA rientrano in questa categoria soggetti con entrambi i genitori od un genitore ed un fratello atopici, mentre il documento congiunto ESPACI/ESPGHAN definisce lattanti ad alto rischio quelli con un solo genitore o un fratello atopici (Tab.2).

Lattanti ad alto rischio di atopia se atopici:		
ESPACI/ESPGHAN (1999)		✓ 1 genitore ✓ 1 fratello
AAP (2000)		✓ 2 genitori ✓ 1 genitore e 1 fratello
ASCIA (2005)		✓ 1 genitore e 1 fratello

Tab.2

Nell'ambito delle strategie di *prevenzione dietetica primaria*, Wahn ha proposto di distinguere un approccio *proibizionistico* o *restrittivo* ed un approccio *promozionistico* o *proattivo*. L'approccio restrittivo, come il termine stesso sta ad indicare, si propone di evitare il processo di sensibilizzazione allergica in lattanti a rischio, attraverso specifici accorgimenti dietetici ed ambientali quali l'evitamento di pneumo e trofoallergeni, l'introduzione ritardata del divezzamento e l'assunzione di latti formula con proteine idrolisate, in caso di indisponibilità del latte materno.

Di contra, l'approccio promozionistico, finalizzato a modulare il sistema immunitario nelle primissime epoche di vita e a dirottarne la reattività, verte sulla promozione dell'allattamento al seno, la supplementazione con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP o LC-PUFA, *long chain poly-unsaturated fatty acids*) della serie omega 3 e l'impiego di biomodulatori del microbiota intestinale (prebiotici, probiotici e sinbiotici). L'approccio proattivo rappresenta un capitolo nuovo e decisamente affascinante nella prevenzione dietetica primaria dell'allergia, nonostante manchino robuste evidenze scientifiche.

APPROCCIO "RESTRITTIVO"

Il razionale dell'approccio restrittivo si basa sull'evitamento degli allergeni sin dalle prime epoche di vita, al fine di prevenire la sensibilizzazione allergica nei lattanti a rischio.

Dieta di esclusione in gravidanza

Uno degli argomenti più dibattuti riguarda l'esposizione agli allergeni alimentari nel corso della **gravidanza**. Uno studio inglese ha valutato in 115 donne gravide l'utilità della dieta di esclusione all'uovo dalla 17^a-20^a settimana di gestazione fino al termine. All'età di 18 mesi non vi era alcuna differenza nello sviluppo di manifestazioni allergiche tra il gruppo di bambini nati da mamme che non avevano assunto uova e il gruppo controllo (114 bambini di donne con dieta libera). Secondo alcuni Autori il passaggio per via transplacentare degli allergeni alimentari assunti dalla mamma rappresenterebbe una primordiale e naturale prevenzione primaria nella misura in cui catalizza l'acquisizione della tolleranza orale.

L'esclusione degli allergeni alimentari durante la gravidanza, l'allattamento e la prima infanzia non ha indotto la riduzione dell'allergia alimentare IgE-mediata nei numerosi studi condotti sui bambini. Ciononostante, diversamente da altre Società Internazionali che liberalizzano la dieta in gravidanza, l'AAP ne esclude categoricamente le arachidi (Tab.3).

Tali misure non sembrano però sortire effetti favorevoli se si considera che negli States la prevalenza dell'allergia alle arachidi (responsabile di anafilassi) è raddoppiata in dieci anni.

Dieta di esclusione in allattamento

Numerosi studi hanno dimostrato nel latte materno tracce di trofoallergeni (latte vaccino, uova, grano ecc.), ma non è ancora chiaro se tali quantità siano sufficienti a sensibilizzare il lattante o possano favorirne la tolleranza.

Considerando che un regime dietetico restrittivo durante l'**allattamento** può indurre nella nutrice problemi nutrizionali e psicologici, l'ESPACI/ESPGHAN e l'ASCIA non raccomandano alcun tipo di esclusione dietetica per la mamma che allatta, mentre l'AAP suggerisce di non assumere arachidi ed eventualmente uova, latte e pesce (Tab.3).

Lattanti ad elevato rischio di sviluppare malattia allergica possono presentare durante l'esclusivo allattamento al seno eczema ed allergia alimentare. A tal proposito, una recente review della Cochrane (Kramer e Kakuma) sostiene che la dieta di eliminazione della nutrice allergica può ridurre nel bambino il rischio di sviluppare eczema atopico o ridurre la severità se il lattante presenta già tale affezione. Sono ovviamente necessari ulteriori trial per legittimare conclusioni definitive.

Divezzamento

L'*American Academy of Pediatrics* consiglia di introdurre gli **alimenti complementari** a partire dal sesto mese di vita. Alle stesse conclusioni approdano le dichiarazioni delle Società europee ESPACI/ESPGHAN (quinto mese) ed australo-asiatica ASCIA (quarto-sesto mese) (Tab.3). Quest'ultima, però, precisa che l'effetto preventivo di tali misure è stato dimostrato solo nei lattanti ad elevato rischio e che non vi sono evidenze sui vantaggi di una dieta di eliminazione dopo il quarto-sesto mese.

Strategie Dietetiche			
Dieta in Gravidanza	NON raccomandata (eccetto arachidi)	NON raccomandata	NON raccomandata
Dieta in Allattamento	Eliminare arachidi (uova, latte, pesce)	NON raccomandata	NON raccomandata
Divezzamento	6 mesi	5 mesi	4-6 mesi

Tab.3

Per quel che riguarda il *timing* del divezzamento, l'*Australian National Health and Medical Research Council* consiglia di non introdurre più di un alimento per volta ogni 5-10 giorni; la recente Consensus della *Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology* (2006) fornisce dettagli relativi all'introduzione degli alimenti più allergizzanti: prodotti da forno a 12 mesi, uova di gallina a 24 mesi, arachidi, nocciole e pesce almeno a 36 mesi.

La *Consensus dell'Adverse Reactions to Foods Committee dell'American College of Allergy, Asthma and Immunology* (2006) sintetizza quattro concetti fondamentali:

- a) l'introduzione precoce di cibi solidi può anticipare la comparsa di allergie alimentari;
- b) l'evitamento di cibi solidi può prevenire la comparsa di allergie;
- c) alcuni alimenti sono più allergizzanti di altri;
- d) alcune allergie alimentari sono più persistenti di altre.

Integrazioni con latte formula in periodo neonatale

L'introduzione di latte formula adattata prima della **montata lattea** è stata imputata nello sviluppo dell'ipersensibilità alle proteine di latte vaccino (IPLV). I risultati dello studio di Høst, condotto su 1749 lattanti, dimostrano che anche piccole quantità di proteine vaccine contenute nei latti formula possono indurre IPLV. A tali conclusioni è approdato anche Saarinen che nel suo studio prospettico, randomizzato in doppio cieco, ha rilevato che l'incidenza di IPLV durante il primo anno di vita era doppia nei lattanti che avevano assunto nei primi giorni dopo la nascita una formula standard, rispetto a quelli alimentati con latte umano pastorizzato o latte formula con proteine idrolisate. Le integrazioni con latte formula aumentano significativamente il rischio di allergia alle proteine di latte vaccino ed un eventuale successivo esclusivo allattamento al seno per otto settimane non elimina tale rischio.

Idrolisati spinti o parziali

Numerosi trial hanno valutato la valenza preventiva dei latti formula a base di proteine vaccine idrolisate, più comunemente noti con il termine di **idrolisati**, utilizzati in caso di indisponibilità del latte materno. Tali formule vengono solitamente distinte in idrolisati **estensivi** (*alimenti a fini medici speciali*) ed idrolisati **parziali** (*alimenti per lattanti*, secondo la recente Direttiva 2006/141/CE). In realtà tale dicotomizzazione patisce di eccessivo schematismo in quanto il grado di idrolisi e la dimensione dei peptidi non necessariamente predicono l'effetto immunogeno (allergenico o tollerogeno). L'attività preventiva sembra dipendere dal processo utilizzato per idrolisare le proteine più che dal grado di idrolisi. Il fenomeno sarebbe verosimilmente da ricondurre alla produzione di epitopi tollerogeni.

In Italia i latti idrolisati, sia estensivi (e-HF, *extensively hydrolyzed formula*) che parziali (*formule HA* o p-HF, *partially hydrolyzed formula*) sono indiscriminatamente commercializzati con il claim *ipoallergenico* (Allegato IV della Direttiva Europea 2006/141/CE che sostituisce il noto DM.500). Tale termine non solo risulta improprio quando riferito ai parziali, ma rischia di indurre confusione in quanto in letteratura per *hypoallergenic* si intende una formula a idrolisi estensiva.

La dichiarazione congiunta del 1999 ESPACI (*Committee on Hypoallergenic Formulas*)-ESPGHAN (*Committee on Nutrition*) affida solo agli idrolisati estensivi una reale efficacia preventiva. In diversi studi prospettici l'idrolisato estensivo a base di caseina (eHF-C) ha mostrato tale valenza sia come intervento dietetico singolo sia in associazione con altre misure di profilassi dietetica (diete di esclusione per gravide, nutrici e lattanti, ritardato divezzamento) e ambientale (ridotta esposizione ad acari).

L'elevato costo, la scarsa palatabilità ed il sospetto di inadeguatezza nutrizionale degli idrolisati spinti, sia di caseina (eHF-C) che di sieroproteine (eHF-W), rappresentano problemi non marginali che hanno indotto a valutare l'efficacia preventiva dei latti ad idrolisi parziale (latti HA), decisamente più accettabili per sapore e costo.

Una valutazione comparativa tra gli idrolisati parziali e gli estensivi deriva da studi interventistici di confronto in soggetti ad alto rischio. Ma un concreto contributo alla diatriba sul tipo di idrolisato da adottare per il lattante ad alto rischio di sviluppare un fenotipo atopico

è stato recentemente fornito dai risultati dello Studio GINI (*German Infant Nutritional Intervention*), prospettico, randomizzato, in doppio cieco. Il GINI Study ha valutato su un elevato numero di lattanti (2252) l'efficacia preventiva di due idrolisati spinti (di caseina e di sieroproteine) e di uno parziale rispetto ad una formula standard (con proteine intatte). A 12 mesi l'incidenza cumulativa delle manifestazioni allergiche risultò essere significativamente inferiore nei bambini che avevano assunto l'idrolisato spinto di caseina (eHF-C) rispetto a quelli alimentati con formula adattata (9% *versus* 16%, OR=0,51); l'eHF-C era particolarmente efficace nel prevenire l'eczema atopico (riduzione maggiore del 50%) nel sottogruppo di lattanti con familiari di primo grado (madre) affetti da eczema. Ma il risultato inatteso fu la maggior efficacia preventiva dell'idrolisato parziale di sieroproteine (pHF-W o HA) rispetto a quello spinto di sieroproteine (eHF-W). La sensibile differenza nell'ambito degli idrolisati estensivi potrebbe derivare da tecnologie di produzione industriale non omogenee, a conferma che la valenza preventiva di una formula sembra dipendere dal processo utilizzato per idrolizzare le proteine più che dal grado di idrolisi.

Gli Autori hanno recentemente pubblicato i risultati a 3 anni che hanno confermato la persistenza dell'effetto preventivo nei confronti dell'incidenza dell'eczema atopico, sia assumendo la formula estensivamente idrolizzata a base di caseina (eHF-C), sia quella parzialmente idrolizzata a base di sieroproteine (HA). Tali evidenze dimostrano una reale riduzione dell'incidenza della malattia, piuttosto che un suo semplice differimento temporale. A differenza di quanto riscontrato in altri studi, nessuna delle tre formule testate si è rivelata efficace nel ridurre l'incidenza di asma.

Dalle evidenze alle applicazioni

Nell'ultima revisione Cochrane 2006, Osborn e Sinn presentano qualche perplessità (“*there is limited evidence*”) sull'efficacia preventiva degli idrolisati.

Le posizioni dell'AAP e dell'ASCIA risultano decisamente meno pragmatiche di quelle europee (ESPACI/ESPGHAN) e meno drastiche delle sentenze Cochrane quando nei relativi *position statement* “sdoganano” l'utilizzo degli idrolisati parziali: “*Infants with high risk for developing allergy, identified by a strong family history of allergy may benefit from exclusive breastfeeding or a hypoallergenic formula, possibly a partial hydrolysate formula*” (AAP) e “*... if breast feeding is not possible, a hydrolysed formula is recommended, rather than conventional cow's milk formulas, in high-risk infants only*” (ASCIA) (Tab.4).

	<p>ESPACI/ESPGHAN (1999)</p> 	<p>AAP (2000)</p> 	<p>(2005)</p> 
<p><i>Formule ipoantigeniche</i></p>	<p>✓ Idrolisati Estensivi</p>	<p>✓ Idrolisati Estensivi forse ✓ Idrolisati Parziali</p>	<p>✓ Idrolisati</p>

Tab.4

Recentemente Hugh A. Sampson ha stigmatizzato le proprie posizioni sugli idrolisati, sintetizzando magistralmente le posizioni attuali e condivise da gran parte della Comunità Scientifica. Se l'esclusivo allattamento materno non è possibile, il lattante ad alto rischio (uno o due genitori e/o un fratello con allergia alimentare, eczema atopico, asma o rinite allergica)

dovrebbe assumere, durante i primi sei mesi di vita, una formula parzialmente idrolisata o spinta di caseina. Evidenze estrapolate dal GINI Study suggeriscono che lattanti nati da genitori atopici senza storia di eczema, potrebbero giovare dell'effetto protettivo di un idrolisato parziale di sieroproteine (HA), decisamente più economico e palatabile; mentre quelli con parenti di primo grado affetti da eczema atopico dovrebbero assumere un idrolisato spinto di caseina. Non vi sono evidenze che dimostrino l'effetto preventivo degli idrolisati sullo sviluppo della rinite allergica e dell'asma.

Considerando che la maggior parte dei bambini affetti da malattia allergica proviene da famiglie a basso rischio (un genitore o un fratello allergici), Sampson e Hays propongono l'adozione delle formule HA per questa popolazione e addirittura per la popolazione generale (*"Because atopic disease in children cannot be predicted, the use of these formulas in the general population should be considered"*).

Infine, un aspetto decisamente importante delle strategie preventive riguarda la durata delle restrizioni dietetiche. A tutt'oggi non vi sono evidenze che attribuiscono all'allattamento materno e/o ad una formula ipoantigenica alcun vantaggio nella prevenzione dietetica primaria, dopo il sesto mese di vita. Odelram ha dimostrato in lattanti ad alto rischio alimentati al seno che la somministrazione di un idrolisato spinto a partire dal sesto mese non sortisce effetti diversi da quelli di una formula standard.

La Tab.5 sintetizza quanto articolato nel testo e le attuali raccomandazioni, con le inevitabili limitazioni che la schematizzazione comporta.

Formule Idrolisate	Parziali (HA)	Estensive
Prevenzione primaria per lattanti a rischio	++	+++
Adeguatezza nutrizionale	+++	++
Costo	+	+++
Palatabilità	+++	+

Tab.5

Le formule a base di **soia** (proteine isolate integre della soia o idrolisato di soia e collagene suino), utilizzate da decenni per il trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino, non sembrano avere alcuna efficacia preventiva e non sono attualmente raccomandate dalle Società Internazionali.

APPROCCIO "PROMOZIONISTICO"

L'approccio promozionistico o proattivo rappresenta un capitolo nuovo e decisamente affascinante nella prevenzione dietetica primaria dell'allergia, nonostante manchino robuste evidenze e trial più numerosi.

I capisaldi di tale strategia preventiva sono la promozione dell'allattamento al seno, gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP o LC-PUFA: *long chain poly-unsaturated fatty acids*) della serie omega 3 e i biomodulatori del microbiota intestinale (probiotici, prebiotici, simbiotici).

Allattamento al seno

Lo scenario della letteratura scientifica sul ruolo dell'**allattamento al seno** risulta alquanto composito e a volte contraddittorio. Numerosi lavori confermano la sua inconfutabile azione protettiva per i lattanti ad alto rischio di sviluppare allergia, mentre altri arrivano ad ipotizzare un paradossale effetto promuovente la malattia atopica.

Da studi prospettici osservazionali (Høst) e randomizzati (Lucas) emerge che l'allattamento al seno per almeno 3-6 mesi e l'introduzione di cibi solidi dopo i 4-6 mesi si associano ad un ridotto rischio di allergia alle proteine di latte vaccino, allergia alimentare ed eczema atopico fino ai 3 anni, di wheezing ricorrente e asma fino ai 6-16 anni. Due meta-analisi, condotte da Gdalevich con criteri di inclusione standardizzati e predeterminati, hanno dimostrato che l'esclusivo allattamento al seno durante i primi 3-4 mesi di vita garantisce un'azione protettiva verso l'eczema atopico e l'asma nei primi 5-10 anni, specialmente nei lattanti con familiarità atopica. Al fine di valutare i rapporti esistenti tra tipo di latte assunto durante la prima infanzia (materno, formula, vaccino intero) e successivo sviluppo di malattia allergica, un gruppo di ricercatori scandinavi ha recentemente esaminato 4323 articoli pubblicati dal 1966 al 2001. Basandosi su rigidi criteri di esclusione, soltanto 56 lavori sono risultati attendibili e hanno permesso agli Autori di approdare alle stesse conclusioni ("*...breastfeeding seems to protect from the development of atopic disease. The effect appears even stronger in children with atopic heredity*").

Meno confortanti appaiono i risultati dello studio osservazionale MAS condotto da Bergmann; benché l'Autore precisi che "*parental eczema is the major risk factor for eczema*", per ogni mese di allattamento materno aumenterebbe il rischio relativo di eczema atopica di 1.03. Tale riscontro è stato però contestato ed interpretato quale frutto di bias di reclutamento e di causalità inversa. Più indenni da bias metodologici appaiono invece le conclusioni del recentissimo studio prospettico di coorte del gruppo australiano di Miharshahi. I 516 lattanti ad alto rischio reclutati alla nascita sono stati studiati fino ai 5 anni, riportando la presenza di eczema, asma e atopia (skin prick test positivi) con la durata dell'allattamento al seno e l'epoca del divezzamento. Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra queste due variabili e l'effetto protettivo nei confronti dell'asma e di altre malattie allergiche. Anzi, l'allattamento al seno protratto per sei mesi o più e l'introduzione di cibi solidi dopo il terzo mese erano associati ad un incrementato rischio di atopia a 5 anni ($p=0.02$ e $p=0.01$, rispettivamente).

In uno studio prospettico di coorte (2006) condotto da Pesonen su 200 lattanti non selezionati, reclutati alla nascita e seguiti a 5, 11 e 20 anni, l'esclusivo allattamento al seno prolungato per 9 mesi o più era associato nei soggetti con rischio genetico ad eczema atopico ($p=0.002$) e sintomatologia di allergia alimentare a 5 anni ($p=0.02$) e 11 anni ($p=0.01$).

Nonostante tali evidenze, le posizioni delle Società Internazionali rimangono inequivocabilmente a favore dell'esclusivo allattamento materno per quasi tutto il primo semestre di vita.

Recentemente ha destato particolare interesse l'azione preventiva della **vitamina C** assunta dalla nutrice.

In un recentissimo trial (2007), il gruppo milanese della Guarnieri ha riscontrato un favorevole effetto antiossidante solo per la vitamina C contenuta nella spremuta d'arancia rossa Sanguinello (utilizzata nell'esperimento) e non in quella supplementata. I ricercatori ipotizzano che composti naturali diversi dalla vitamina C (antoxantine?), contenuti in tale cultivar di arancia, possano conferire il potenziale antiossidante.

L'intake materno di vitamina C presente negli alimenti, non quella supplementata, ne condiziona la concentrazione nel latte. Nel 2005 Hoppu ha dimostrato che un tasso elevato di vitamina C nel latte di madri atopiche si associa ad un ridotto rischio di manifestazioni

atopiche nel lattante (eczema atopico durante il 1° anno di vita e skin prick test positivo a 12 mesi).

Immunomodulazione lipidica

L'assenza o la presenza di doppi legami permette di distinguere gli acidi grassi in saturi ed insaturi (mono e polinsaturi). I saturi ed i monoinsaturi sono deputati a fini prevalentemente energetici, mentre i polinsaturi (PUFA, *poly-unsaturated fatty acids*) ed i polinsaturi a lunga catena, con 20 o più atomi di carbonio (LC-PUFA o LCP), svolgono funzioni strutturali e metaboliche.

Di particolare valenza biologica risultano i PUFA α -linolenico (ALA, C18:3 ω -3) e linoleico (LA, C18:2 ω -6), definiti *essenziali* in quanto il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli e deve pertanto introdurli preformati con gli alimenti. Gli acidi grassi essenziali costituiscono i precursori degli LCP, la cui sintesi avviene grazie a reazioni enzimatiche sequenziali di allungamento della catena (elongasi) e di desaturazione (desaturasi).

Dall'acido α -linolenico (famiglia ω -3) derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 ω -3) e l'acido docosaesaenoico (DHA, C22:6 ω -3), mentre dall'acido linoleico (famiglia ω -6) proviene l'acido arachidonico (AA, C20:4 ω -6). L'acido eicosapentaenoico (ω -3), l'acido docosaesaenoico (ω -3) e l'acido arachidonico (ω -6) rivestono particolare valenza biologica come precursori degli ***eicosanoidi***, composti costituiti da 20 atomi di carbonio (dal greco *éikosi*) che fungono da mediatori intercellulari e/o ormoni ad azione locale e di controllo.

L'effetto "antinfiammatorio" dell'EPA e del DHA (presenti nel pesce ed in particolare nei suoi oli) si basa su un meccanismo competitivo: a livello di membrana questi LC-PUFA della serie ω -3 si sostituiscono all'acido arachidonico (da cui derivano eicosanoidi ad alto potere infiammatorio) dando origine ad eicosanoidi ad attività flogogena decisamente blanda. L'assunzione di olio di pesce avrebbe, pertanto, un potenziale effetto antinfiammatorio e antiallergico. Di contra, l'incrementato consumo di oli vegetali, ricchi di acidi grassi polinsaturi omega-6 costituisce uno dei principali fattori imputati nell'epidemia allergica.

Dunstan ha dimostrato che la somministrazione di olio di pesce a partire dalla 20^a settimana di gravidanza è in grado di modificare la risposta immune del soggetto ad alto rischio di atopia. All'età di 1 anno i lattanti presentavano un'incidenza di skin prick test positivi all'uovo tre volte inferiore rispetto al gruppo controllo.

In uno studio retrospettivo condotto su 988 bambini (295 figli di madri atopiche e 693 con anamnesi familiare negativa), Calvani ha rilevato una significativa correlazione inversa tra intake di pesce durante la gravidanza e la presenza di cutipositività per gli alimenti e, seppure ai limiti della significatività statistica, anche per gli inalanti. In particolare, l'assunzione costante di pesce durante la gravidanza (2-3 volte a settimana o più) riduce il rischio di sensibilizzazione allergica agli alimenti di oltre un terzo, soprattutto nei figli di madri non atopiche.

La maggior parte degli studi sugli effetti degli LC-PUFA presenti nel latte di donna sono a breve termine e considerano solo il periodo di allattamento esclusivo al seno. Nell'analizzare i rapporti quali-quantitativi tra ω -3 ed ω -6 del latte umano, Wijga ha trovato che nei bambini di madri allergiche il tasso di LC-PUFA ω -3 ed il rapporto LC-PUFA ω -3/ LC-PUFA ω -6 (ω -3/ ω -6) erano inversamente associati con eczema atopico a 1 e 4 anni e/o asma a 4 anni. Considerando che nei lattanti a rischio un elevato ω -3/ ω -6 risulta protettivo nei confronti dello sviluppo di malattie allergiche, l'Autore suggerisce di considerare tale evidenza per ottimizzare l'assunzione di LC-PUFA e della loro ratio in particolare per la prevenzione dell'atopia. A fronte di quanto esposto, la supplementazione del latte formula con DHA ed acido arachidonico riveste una particolare valenza funzionale.

Immunomodulazione batterica: probiotici e prebiotici

Se in passato le misure preventive erano limitate alla sola esclusione degli allergeni (approccio restrittivo), oggi l'induzione della tolleranza attraverso l'immunomodulazione rappresenta un percorso scientifico ancora indefinito (approccio promozionistico) ma decisamente intrigante che coinvolge il soggetto sin nel grembo materno. In un articolo comparso su *Lancet* (1994), Patrick G. Holt aveva individuato nel primo semestre di vita la "finestra temporale" entro la quale le strategie preventive risultano particolarmente efficaci nel contrastare la potenzialità allergica geneticamente determinata. Dopo due decenni, le evidenze accumulate hanno motivato interventi immunomodulanti più precoci, che si affacciano sulla vita intrauterina attraverso il microbiota intestinale materno.

I **probiotici** sono "*microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici sulla salute*" (Guarner e Schaafsma). Numerose evidenze confortano l'ipotesi che specifici ceppi probiotici potrebbero influenzare favorevolmente la composizione microbica intestinale, consolidare la barriera mucosale, ridurre la permeabilità intestinale, favorire lo sviluppo e la selettività del sistema immunitario mucosale (GALT); in altre parole sarebbero in grado di mimare l'azione immunomodulante dei commensali del microbiota.

Alcuni ceppi probiotici sono stati utilizzati con risultati interessanti nella prevenzione primaria dell'eczema atopico in lattanti ad alto rischio.

In un trial finlandese, randomizzato doppio cieco placebo-controllo (RCT) condotto da Kalliomaki, fu somministrato il *Lactobacillus rhamnosus* GG (L-GG, ATCC 53103) o il placebo a donne con storia di atopia durante l'ultimo mese di gravidanza e dopo il parto; il probiotico fu assunto per sei mesi anche dai lattanti alimentati con latte formula. All'età di due anni l'incidenza dell'eczema atopico risultò dimezzata nel gruppo L-GG (23% *versus* 46%; rischio relativo 0.51; 95% CI: 0.32-0.84). La persistenza dei risultati clinici nel follow-up a quattro e sette anni suggerisce un ruolo preventivo dei probiotici non limitato alle prime epoche di vita. L'effetto protettivo IgE-indipendente (i livelli di IgE totali e la prevalenza di sensibilizzazione agli allergeni alimentari risultarono invariati) potrebbe essere ricondotto alla produzione di IL-10 e *transforming growth factor* (TGF)- β stimolata dal L-GG.

Il TGF- β contenuto nel latte materno è una citochina determinante nell'indurre la produzione di IgA secretorie intestinali e la tolleranza durante il periodo post-natale. Rautava ha riscontrato nel latte di donne con ascendenza atopica, che l'assunzione del L-GG durante l'ultimo mese di gravidanza e per 8 mesi di allattamento induceva concentrazioni di TGF- β 2 doppie rispetto al gruppo placebo di gravide/nutrici. Inoltre, dopo due anni la prevalenza di eczema atopico era significativamente più bassa ($p < 0.01$) nei bambini appartenenti a donne trattate con probiotico rispetto ai coetanei le cui mamme avevano assunto placebo. Tra le due coorti non furono comunque riscontrate differenze nella prevalenza di allergia al latte e dei livelli di IgE totali.

Decisamente intriganti appaiono i risultati di due recentissimi trial (2007) in cui sono stati utilizzati il *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (Abrahamsson) ed una miscela di probiotici associata a prebiotici (Kukkonen). L'obiettivo del primo RCT era prevenire l'eczema e la sensibilizzazione in lattanti con storia familiare di malattia allergica attraverso la supplementazione orale del *L. reuteri*. Furono randomizzate 188 gravide per ricevere durante l'ultimo mese di gravidanza il probiotico o il placebo, assunti anche dai rispettivi lattanti per 12 mesi. L'incidenza cumulativa dell'eczema risultò simile nei due gruppi (36% del gruppo attivo *versus* 34% del gruppo placebo). Nel gruppo probiotico fu però riscontrata una significativa riduzione dell'eczema IgE-mediato durante il secondo anno di vita (8% *versus* 20%, $p = 0.02$) e di skin prick test positivi (SPT, 14% *versus* 31%, $p = 0.02$).

Nel RCT della Kukkonen furono arruolate alla 35^a settimana di gestazione 1223 donne che avrebbero partorito lattanti a rischio genetico di atopia. Madri e figli furono randomizzati per

ricevere il placebo o una miscela di probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS). Le mamme assunsero la miscela fino al termine della gravidanza, mentre ai lattanti furono somministrati il placebo o la miscela di probiotici con 0.8 g di galatto-oligosaccaridi prebiotici (GOS) per 6 mesi. Tra il gruppo attivo e quello controllo non fu riscontrata alcuna differenza significativa ($p=0.052$) relativa all'incidenza cumulativa di malattie allergiche (allergia alimentare, eczema, asma e rinite allergica), outcome principale del trial. Tra i lattanti che avevano assunto il simbiotico fu riscontrata una ridotta incidenza di eczema atopico ($p=0.025$) e non atopico ($p=0.035$).

Nel 2006, l'australiano Taylor ha studiato su 231 lattanti a rischio atopico l'immunità innata (IL-12p70, IL-10) dopo somministrazione del *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-A1, ceppo probiotico particolarmente raccomandato dal panel di esperti FAO/WHO. Il probiotico non modificava durante i primi sei mesi di vita le risposte immuni precoci dei soggetti trattati. Più recentemente (2007) l'Autore, utilizzando la stessa coorte e ceppo batterico, ha dimostrato che il *L. LAVRI-A1* non solo non riduceva l'incidenza di eczema atopico, ma era responsabile di un significativo aumento del rischio di sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino a 6 e 12 mesi ($p=0.012$ e $p=0.030$, rispettivamente).

I **prebiotici** sono “*componenti alimentari non digeribili che promuovono nell'intestino umano la crescita e/o l'attività metabolica di bifidobatteri e lattobacilli*” (Van Loo). Negli ultimi anni l'industria alimentare e la scienza nutrizionistica hanno individuato specifici oligosaccaridi capaci di resistere alla digestione degli enzimi gastrointestinali (NDO, *Non Digestible Oligosaccharydes*) e raggiungere inalterati il colon, dove promuovono lo sviluppo selettivo di microrganismi benefici. Gli NDO con attività prebiotica confermata da numerosi lavori sono i galatto-oligosaccaridi (GOS), i fruttosil-oligosaccaridi (FOS) e l'inulina. L'opportunità di incrementare la concentrazione di bifidobatteri e lattobacilli in lattanti alimentati artificialmente e di assicurare così una prerogativa funzionale del latte materno (correlato funzionale) rappresenta l'affascinante rationale dei prebiotici nei lattati formulati.

In quattro gruppi di lattanti alimentati con una formula standard, con una formula con prebiotici (miscela di GOS e FOS), con latte materno o con latte materno di donne che avevano assunto il *Bifidobacterium lactis* BB12 due settimane prima e due mesi dopo il parto, Rinne ha riscontrato una composizione di bifidi quali-quantitativamente simile agli allattati al seno, solo nei lattanti che avevano assunto la formula prebiotica.

Recentemente Moro ha valutato l'effetto prebiotico di un latte formula supplementato con una miscela di *trans*-galatto-oligosaccaridi (GOS, 90%) e inulina (10%) sull'incidenza dell'eczema atopico nei primi 6 mesi di vita di lattanti ad alto rischio, alimentati artificialmente. A 6 mesi, l'incidenza cumulativa di eczema atopico risultò essere significativamente più bassa nel gruppo prebiotico ($p<0.05$) rispetto al gruppo controllo. Sempre nel gruppo attivo fu riscontrata una più alta concentrazione di bifidobatteri fecali.

Benché numerose evidenze supportino il rationale dei probiotici e dei prebiotici nella prevenzione delle malattie allergiche (approccio promozionistico), sono necessari studi prospettici di intervento più ampi e solide garanzie sulla sicurezza d'uso. A tal proposito, secondo l'ASCIA “*No recommendations can be made on the use of probiotic supplements (or other microbial agents) for preventing allergic disease at this time*”.

Quando saranno definitivamente chiariti i sofisticati meccanismi con i quali durante le prime epoche di vita specifici germi “educano” il sistema immunitario, modulandone favorevolmente lo sviluppo, i prebiotici e i probiotici potrebbero trovare una legittima collocazione nella prevenzione delle manifestazioni allergiche.