Reazioni avverse ad alimenti hanno raggiunto proporzioni "epidemiche"

Una prevenzione primaria (no sensibilizzazione e induzione di tolleranza) e' oggi possibile

Strategie di prevenzione basate sulla dieta per:

Allergie alimentari

Malattia celiaca

Meccanismo di sviluppo delle allergie

Studi sulla prevenzione dell'allergia alimentare
Requisiti richiesti

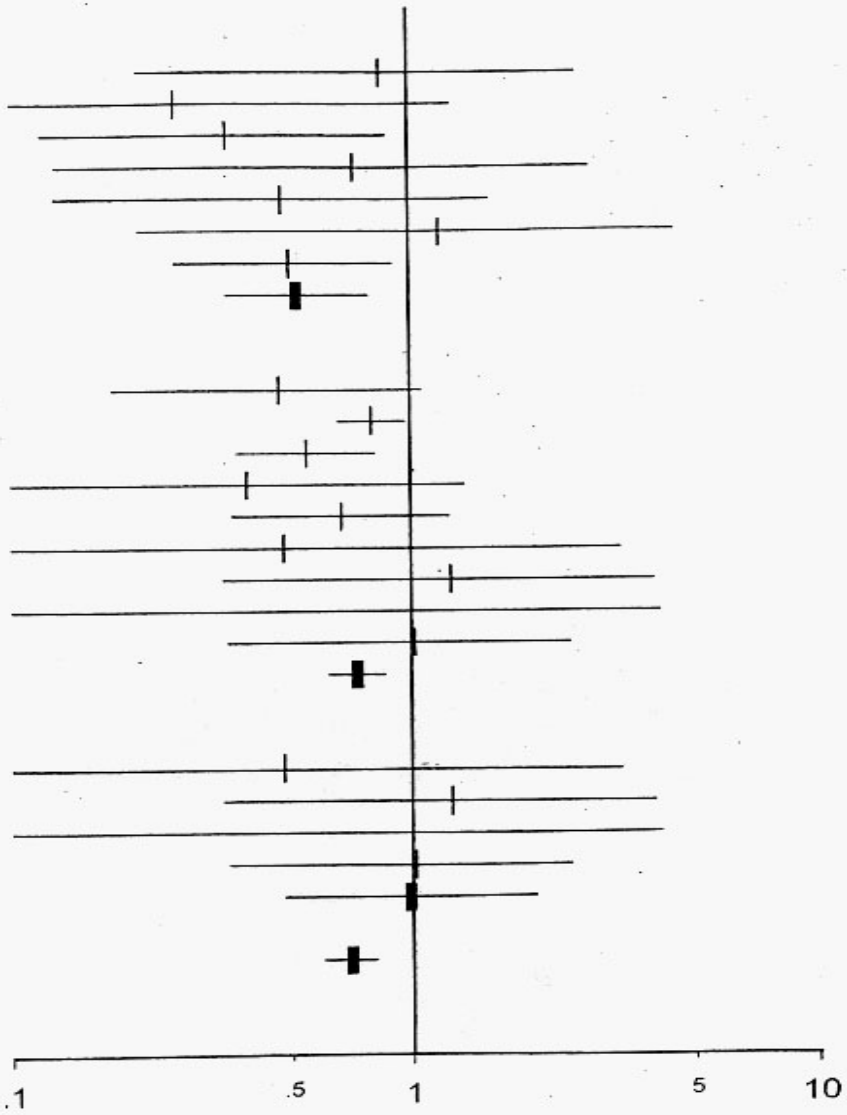
- Disegno prospettico
- Criteri di inclusione ben definiti (popolazione target, definizione dell'"alto rischio")
- Outcomes predefiniti (sintomi)
- Sufficiente follow-up
- Appropriata grandezza del campione

Per gli studi di intervento:

- Disegno doppio cieco
- "Random allocation"
- Documentazione della compliance

Allattamento materno ed asma allergico

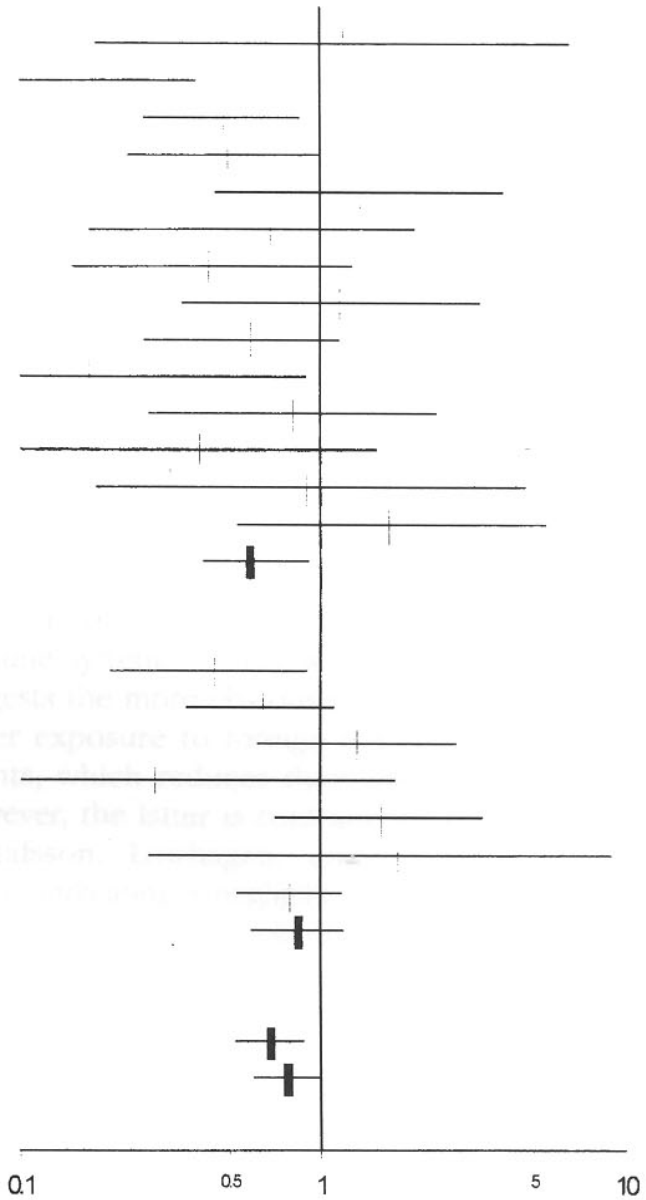
	OR	95% CI Lower	Upper
Positive family history			
Gruskay	0.85	0.21	2.62
Businco	0.26	0.03	1.28
Chandra	0.35	0.12	0.88
Hide	0.73	0.13	2.82
McConnochie	0.48	0.13	1.59
Fergusson	1.19	0.21	4.58
Marini	0.59	0.26	0.91
Subtotal	0.52	0.35	0.79
Negative family history or unstratified			
Wilson	0.47	0.18	1.07
Oddy	0.80	0.66	0.98
Tariq	0.55	0.37	0.82
Gordon	0.39	0.09	1.37
Wright	0.67	0.36	1.25
Gruskay	0.48	0.01	3.30
Hide	1.26	0.34	4.00
McConnochie	0.00	0.00	4.13
Fergusson	1.02	0.35	2.48
Subtotal	0.73	0.62	0.86
Children without a family history of atopy			
Gruskay	0.48	0.01	3.30
Hide	1.26	0.34	4.00
McConnochie	0.00	0.00	4.13
Fergusson	1.02	0.35	2.48
Subtotal	0.99	0.48	2.03
Total	0.70	0.60	0.81



Gdalevich M et al J Pediatr 2001; 139: 261

Allattamento materno e dermatite atopica

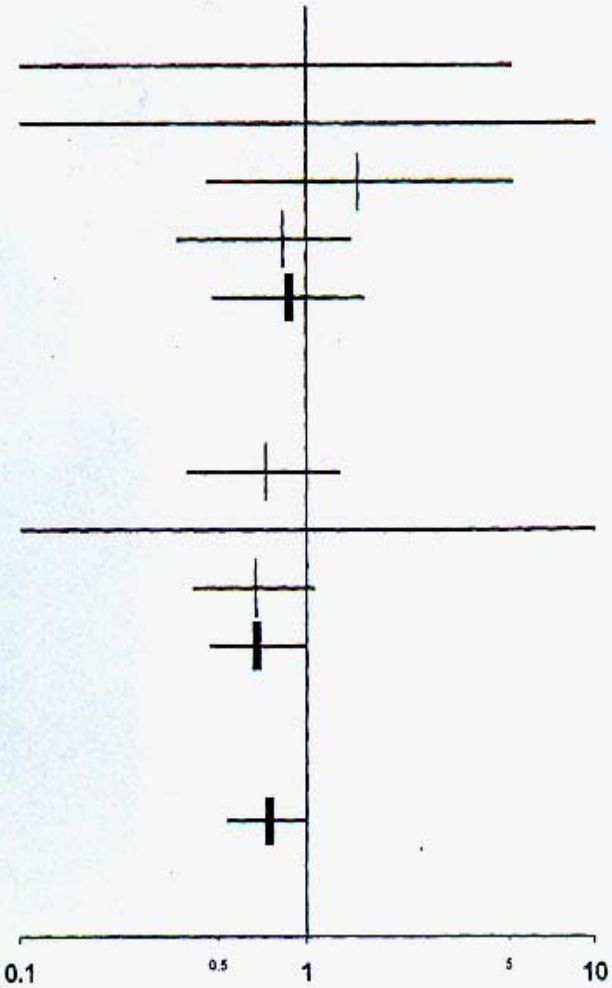
	OR	95% CI	
Positive family history			
Businco[31,32]	1.20	0.18	6.62
Chandra[33]	0.15	0.06	0.39
Chandra[34]	0.48	0.26	0.86
Chandra[35-37]	0.49	0.23	1.00
Cogswell[27-29]	1.36	0.45	4.01
Gruskay[8]	0.68	0.17	2.06
Herrmann[18]	0.43	0.15	1.28
Hide[10,38,39]	1.16	0.35	3.35
Marini[20]	0.59	0.26	1.16
Matthew[6]	0.17	0.03	0.9
Poysa[12]	0.81	0.27	2.42
Pratt[11]	0.40	0.07	1.54
Ruiz[30]	0.90	0.18	4.72
van Asperen[42]	1.68	0.53	5.53
Subtotal	0.58	0.41	0.92
Negative family history			
Berth-Jones[10]	0.44	0.2	0.91
Fergusson[44,45]	0.65	0.36	1.11
Gordon[43]	1.32	0.62	2.81
Gruskay[8]	0.28	0.01	1.78
Hide[10,38,39]	1.59	0.71	3.42
Pratt[11]	1.80	0.27	9.01
Tariq[1,39-41]	0.79	0.53	1.18
Subtotal	0.84	0.59	1.19
Total	0.68	0.52	0.88
Total*	0.77	0.60	0.98



Gdalevich M et al J Am Acad Dermatol 2001; 45: 520

Allattamento materno e rinite allergica

	OR	95% CI Lower	Upper
Positive family history			
Gruskay (25)	0.00	0.00	5.11
Businco et al (26)	0.00	0.00	10.53
van Asperen (27)	1.50	0.46	5.14
Marini et al (28)	0.83	0.36	1.43
Subtotal	0.87	0.48	1.58
Negative family history or combined			
Tariq et al (5) /Hide (22)/Arshad et al (23,24)	0.73	0.39	1.30
Gruskay (25)	0.00	0.00	251
Hide and Guyer (20-22)	0.67	0.41	1.06
Subtotal	0.68	0.47	0.99
Total	0.74	0.54	1.01



Mimouni Bloch A et al Acta Paediatr 2002; 91:275

Prevenzione delle malattie allergiche Studi osservazionali

Tre metaanalisi hanno dimostrato un effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno durante i primi tre mesi di vita su:

- Eczema atopico
- Asma
- Rinite allergica?

L'effetto è maggiore nel gruppo ad alto rischio di atopia

L'introduzione di cibi solidi prima dei 4 mesi è associata con più alto rischio di eczema atopico fino all'età di 10 anni

Prevenzione delle malattie allergiche
Studi di intervento

- Diete di esclusione in gravidanza e in corso di allattamento al seno: no evidenza di protezione

- Protezione conferita dall'allattamento al seno nei confronti di APLV e dermatite atopica per i primi 4 anni di vita (ma non random allocation!)

Quale definizione per l'alto rischio?

- Familiari di primo grado con malattie allergiche (definizione di malattia allergica)

Diagnosi (autodiagnosi o diagnosui fatta da un medico?)

Confermata da test allergologici?

- Singola eredità

Un genitore o un fratello?

Un genitore e/o uno o più fratelli?

- Doppia eredità

Entrambi i genitori

Un genitore e un fratello

- Ereditarietà allergica combinata con elevati valori di IgE cordonali (ma quale cut-off?)

Prevenzione delle malattie allergiche
Studi di intervento basati su formule

Soia

Dati contrastanti

eHF (ma sempre anche ritardata introduzione di cibi solidi!)

Diminuita incidenza di allergia alimentare (max APLV) e DA fino all'età di 7 anni

pHF

3 su 4 studi di confronto eHF vs pHF mostrano maggiore efficacia delle prime

pHF efficaci nella prevenzione di DA in bambini con storia familiare

Quanto protrarre nel tempo l'intervento?

- Efficacia dimostrata per i primi 4-6 mesi di vita
- No vantaggio addizionale se intervento protratto fino ai 12-24 mesi di vita
- No significativa efficacia se intervento realizzato dopo il 6° mese di vita in bambini allattati esclusivamente al seno fino a quell'età

Conclusioni

- L’allattamento esclusivo al seno per almeno 4 mesi è associato con una minore incidenza cumulativa di allergia al latte fino all’età di 18 mesi
- Nessun convincente effetto di prevenzione è offerto da diete di esclusione materna durante gravidanza e allattamento
- Formule estensivamente idrolizzate combinate con il ritardo nell’introduzione di cibi solidi riducono l’incidenza cumulativa di APLV e DA
- Formule parzialmente idrolizzate sembrano pure essere efficaci, ma in misura minore
- No ulteriore protezione se l’intervento e’ protratto dopo il 6° mese

Tutto cio’ solo nei soggetti a rischio

Raccomandazioni dietetiche basate sulle conoscenze disponibili

Per tutti i bambini:

- No diete speciali durante gravidanza e allattamento
- Allattamento esclusivo al seno preferibile fino a 6, comunque fino a 4 mesi di vita
- Introduzione cibi solidi preferibile dopo i 6 mesi, in ogni caso dopo i 4 mesi di vita

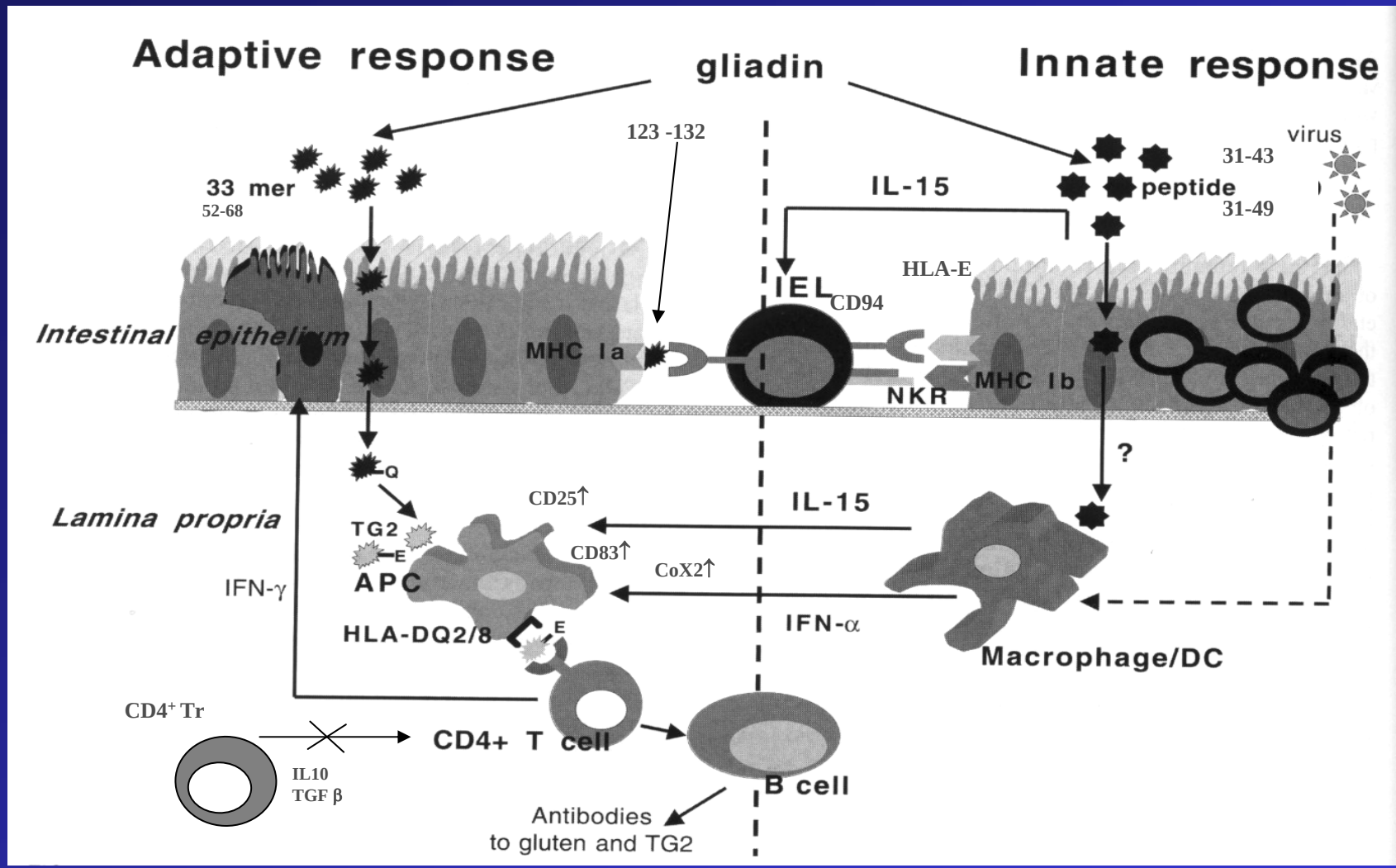
Per coloro ad "alto rischio":

- Se una supplementazione e' necessaria, raccomandata una formula estensivamente idrolizzata per i primi 4 mesi; successivamente vanno alimentati come gli altri bambini.

Glutine

- Componente della dieta fondamentale nella nostra tradizione culturale
- Importante da un punto di vista tecnologico alimentare, meno da un punto di vista nutrizionale
- Dotato di peculiare struttura fisico-chimica

Meccanismi patogenetici nella malattia celiaca



Da Cerf-Bensussan, modificata

Prevalence of CD based on Clinical Diagnosis or Screening Data

Geographic Area	Prevalence on clinical diagnosis	Prevalence on screening data
Brazil	?	1:400
Denmark	1:10,000	1:500
Finland	1:1000	1:67 (1:99)
Germany	1:2300	1:500
Italy	1:1000	1:184
Netherlands	1:4500	1:198
Norway	1:675	1.250
Sahara	?	1:70
Slovenia	?	1:550
Sweden	1:330	1:190
United Kingdom	1:300	1:112
United States	1:10,000	1:111
Worldwide (average)	1:3345	1:266

Adapted from: Fasano and Catassi: Gastroenterol 2001; 120:636

Genetica della malattia celiaca

- ✓ **Fattori HLA associati**
  - **HLA-DQ2 (HLA-DQA1*0501,B1*02) in circa il 90-95%**
  - **HLA-DQ8/HLA-DR4 nei rimanenti HLA-DQ2 negativi**

L'assenza di questi aplotipi comporta un rischio molto basso di sviluppare la intolleranza al glutine

Genetica della malattia celiaca

- ✓ **Regione HLA estesa (include DP, TNF, MICA alleli e D6S2223 microsatellite marker) (CELIAC 1)**
- ✓ **5q 31-33 (CELIAC 2)**
- ✓ **CTLA4 regione (CELIAC 3)**
- ✓ **19 cen (CELIAC 4)**

Malattia celiaca
Fattori di rischio

- ✓ **Glutine**

- ✓ **Altri?**

  Il rischio di sviluppare malattia celiaca è più alto in bambini nati nei mesi estivi

  (Ivarsson, J Epidemiol Community Health. 2003)

  ciò suggerisce l'espressione a cause ambientali con pattern stagionale: infezioni virali?

Fattori della dieta che influenzano il rischio di celiachia

- Eta’ di introduzione
- Quantita’
- Tipo di alimento contenente glutine
- Allattamento al seno

Dieta nel primo anno di vita e rischio di celiachia

- Bambini non celiaci rispetto a fratelli celiaci risultano allattati al seno piu' a lungo (Auricchio, JPGN 1983)

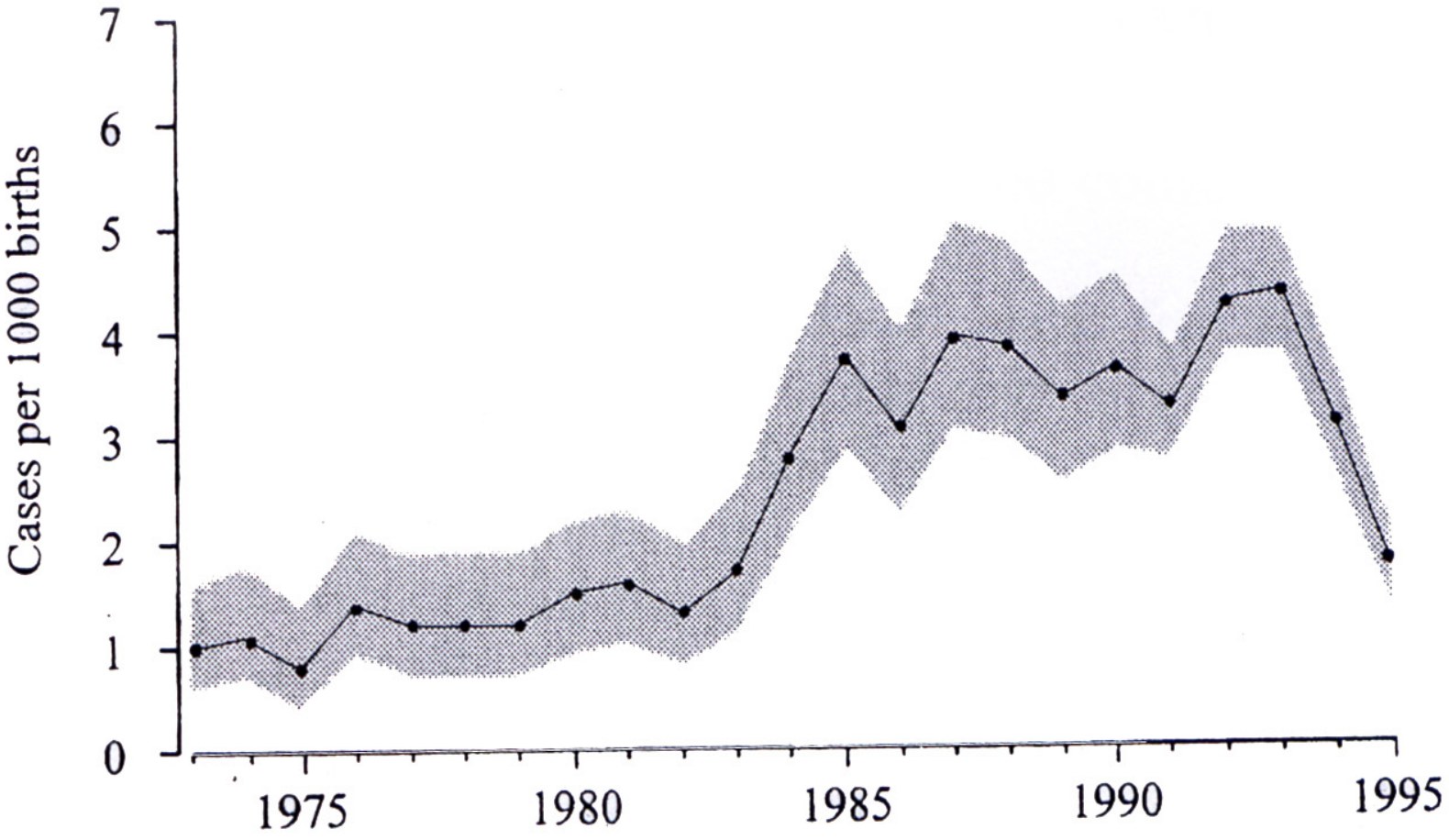
- Bambini allattati al seno per tre o piu' mesi mostrano un chiaro ritardo nel manifestarsi della malattia rispetto a bambini non allattati al seno. Nessun effetto dell'epoca di introduzione del glutine (Greco, JPGN 1985)

- Effetto protettivo dell'allattamento al seno. Nessun effetto dell'epoca di introduzione del glutine (Peters, Ann Nutr Metab 2001)

Epoca di introduzione del glutine nel primo anno di vita e celiachia

In una popolazione a rischio per celiachia (HLA-DR3 positiva), la precoce esposizione al glutine (prima del 3° mese) o la ritardata esposizione (dopo il 7° mese), sono associate ad un significativo aumento nella comparsa di anticorpi anti-transglutamimnasi (Norris, JAMA 2005)

L'epidemia svedese



L'esperienza svedese

Aumento dell'incidenza di celiachia preceduto da:

- aumento della quantita' di glutine assunta

- ritardo dell'introduzione del glutine (direttiva 1982)

Diminuzione dell'incidenza di celiachia preceduta da:

- aumento della durata dell'allattamento al seno (dal 54 al 76% a 6 mesi)

- diminuzione della quantita' di glutine assunto (nuova direttiva del 1996)

Fattori associati a rischio ridotto di celiachia

(Ivarsson et al, Am J Clin Nutr 2002)

- Durata allattamento al seno
- Allattamento al seno in atto all'epoca della introduzione del glutine
- Quantita' di glutine all'epoca dell'introduzione

Questi fattori sono evidenti in pazienti con diagnosi < 2 anni

L'esperienza svedese: conclusioni

- Effetto protettivo dell'allattamento al seno: in particolare importanza dell'introduzione del glutine mentre e' in atto l'allattamento
- No effetto dell'epoca di introduzione
- Rilevanza della quantita' (ma non del tipo di alimento contenente glutine)

Effetto immunomodulante dell'allattamento al seno

- Effetto protettivo su altre patologie immunomediate (es diabete tipo 1, MICI)

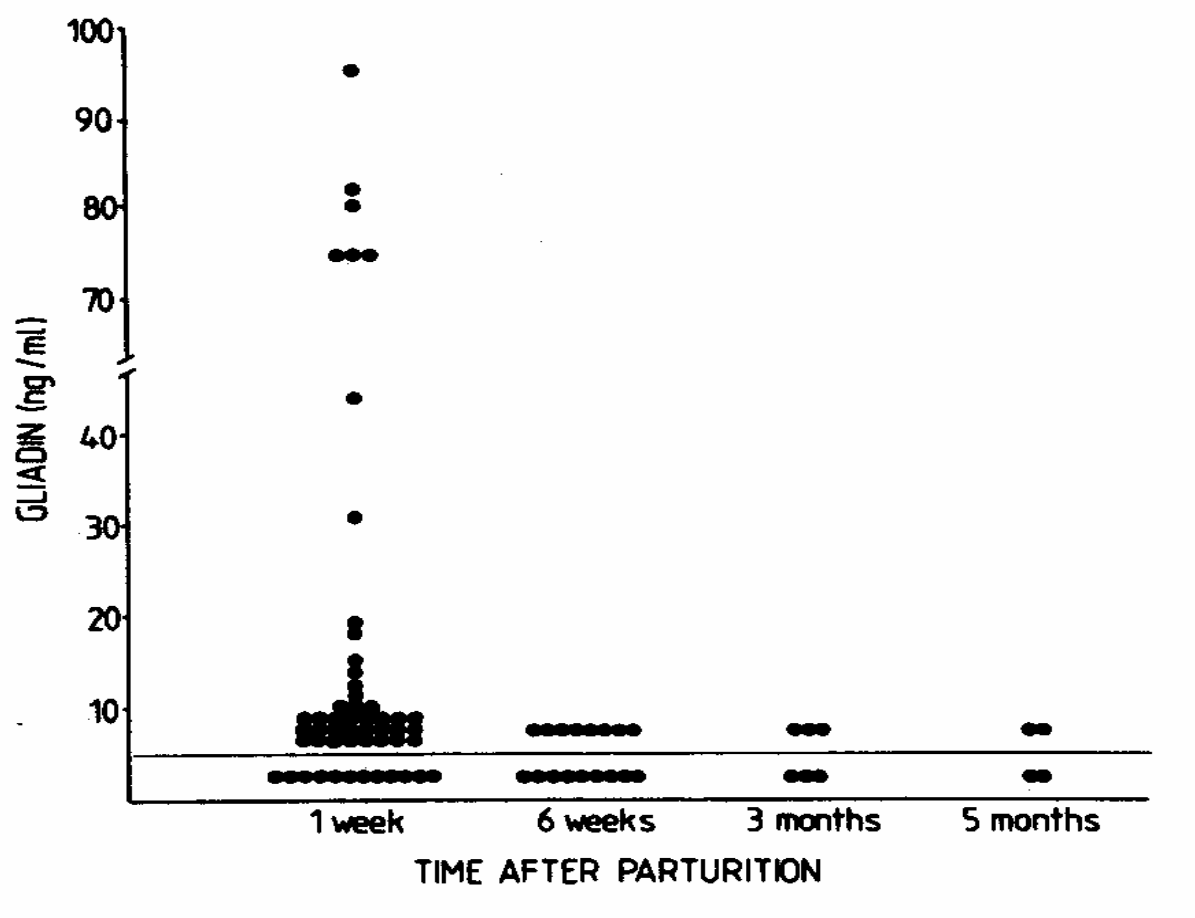
?? dovuto a presenza di:

- Molecole immunomodulanti (es TGF beta) (Kalliomaki, J Allergy Clin Immunol 1999)
- Piccole quantita' di antigene (Troncone, Acta Paediatr 1987)

Passage of Gliadin into Human Breast Milk

RICCARDO TRONCONE, ALDA SCARCELLA,[1]ANNA DONATIELLO
PIERO CANNATARO, ANNA TARABUSO[1] and SALVATORE AURICCHIO

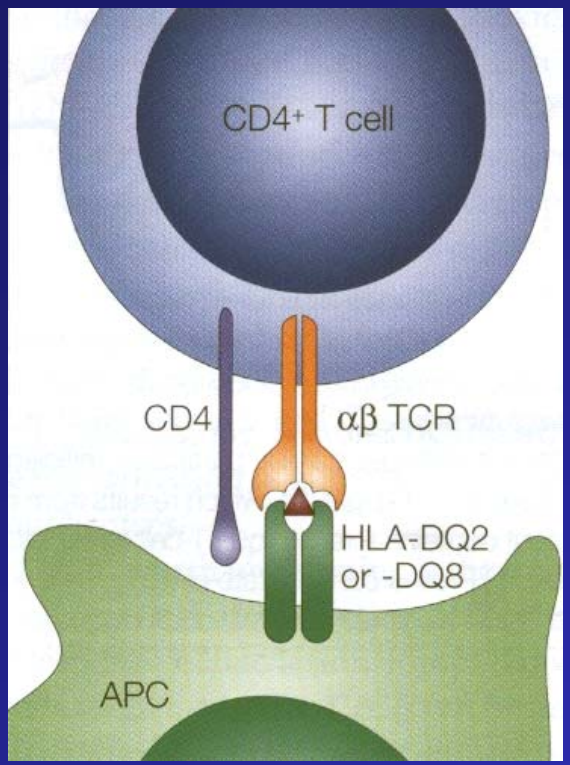
Acta Paediatrica 1987; 76:453-456

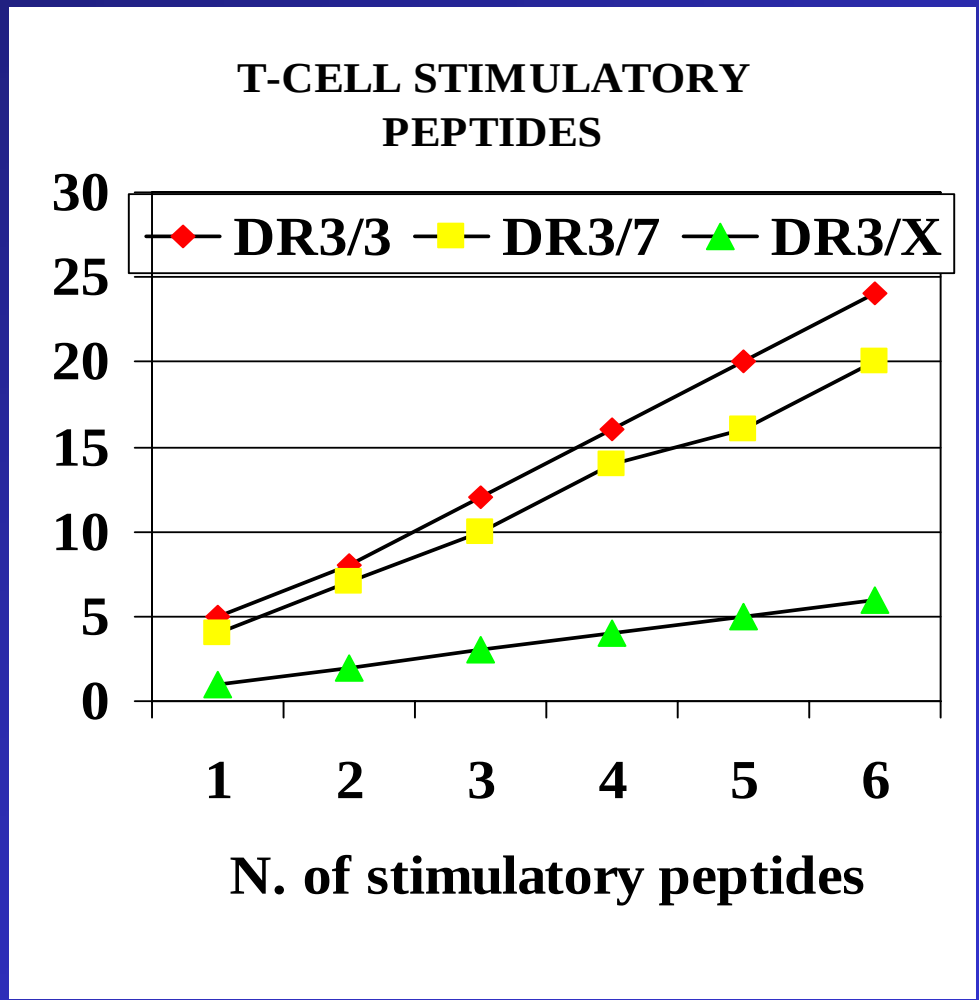


Il futuro

- ✓ **Attribuire il rischio**
- ✓ **Intervenire nel gruppo ad alto rischio**

La soglia della sensibilità al glutine può dipendere dallo status HLA (e dalla capacità di legare peptidi della gliadina)





Quali studi in corso?

- Posticipare l'epoca di introduzione del glutine?

- Somministrare piccole quantita' di glutine nel corso dell'allattamento al seno?

Il glutine rappresenta un fattore di rischio anche in altre patologie?

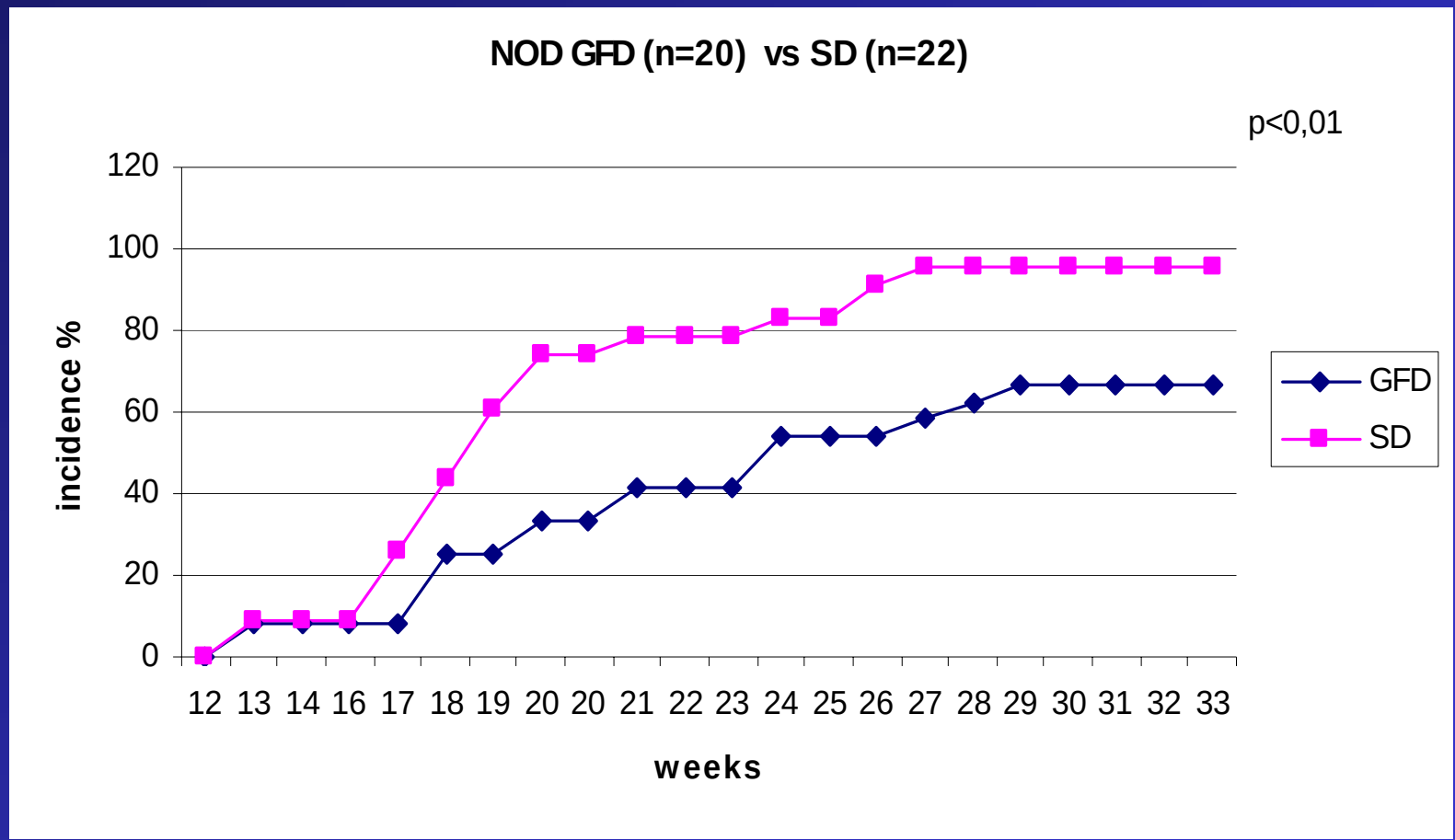
Glutine e diabete tipo 1

- Stretta associazione tra celiachia e diabete tipo 1
- Segni di disregolata risposta immune mucosale alla gliadina:

1. Nel sistema del challenge rettale *(Troncone et al, Am J GE 2003)*
2. Nel sistema della cultura d'organo *(Auricchio R et al, Diabetes 2004)*

Topi NOD : modello animale per il diabete tipo 1

Effetto del glutine della dieta sul rischio di malattia



Maurano et al, Diabetologia in press

Glutine nel primo anno di vita e diabete

In una popolazione a rischio per diabete (HLA o familiarità) la precoce esposizione al glutine (prima del 3°-4°mese):

✓ **Aumenterebbe il rischio di sviluppare autoimmunità diabete-associata (non quella celiachia associata)** ***(Ziegler, JAMA 2003)***

✓**Aumenterebbe il rischio di sviluppare autoimmunità diabete-associata. Il rischio aumenterebbe anche per coloro che introducono il glutine dopo il 7° mese.** ***(Norris, JAMA 2003)***

Conclusioni

- Le modalita’ di introduzione degli alimenti nel primo anno di vita (nel nostro caso il glutine), possono avere profonda influenza sull’outcome della risposta immune specifica e su patologie correlate
- Studi prospettici, in particolare in gruppi a rischio, sono indispensabili per disegnare efficaci strategie di prevenzione

EUROPEAN LABORATORY FOR THE STUDY OF FOOD INDUCED DISEASES
UNIVERSITY FEDERICO II -NAPLES

S AURICCHIO R AURICCHIO MV BARONE L GRECO
G LIMONGELLI M MAGLIO F PAPARO
L RAPACCIUOLO R TRONCONE

INSTITUTE OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY CNR, AVELLINO, ITALY

M ROSSI C GIANFRANI F MAURANO G MAZZARELLA

CEINGE, NAPLES

L SACCHETTI G CALCAGNO F SALVATORE

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Pediatria
Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti

MASTER UNIVERSITARIO DI 2° LIVELLO IN "GASTROENTEROEPATOLOGIA, E NUTRIZIONE PEDIATRICA"

Sedi consociate:
Universita' di Trieste
Universita' di Pisa
Istituto Gaslini, Genova

informazioni: www.unina.it
troncone@unina.it

Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Outcomes
Studio Prospettico-randomizzato-double-blind (computer) ***Scopo:*** Effetto preventivo sulle allergie di Formula idrolizzata vs formula con PLV in lattanti a rischio	2252 lattanti (Germania) 1995-1998 945 (42%) completano studio a 18 mesi **Livello di evidenza: 2 b** o fratello maggiore atopico No Malattie gravi congenite-acquisite, No Prematurità, No Peso alla nascita < 2500 NO età > 14 gg NO assunzione di formula nei primi giorni di vita	1) Formula con PLV 2) Idrolisato parziale di 3) Idrolisato completo di sieroproteine (Nutrilon Pepti) 4) Idrolisato completo di caseina, lattosio free (Nutramigen)	Controlli clinici a: un mese quattro mesi otto mesi dodici mesi Manifestazioni allergiche nel primo anno di vita Dermatite atopica Orticaria allergica Manifistazioni GI

Risultati

	Formula PLV N=256	Idrolisato parziale di sieroproteine N=241	Idrolisato spinto di sieroproteine N=238	Idrolisato spinto di caseina N=210
Dermatite	38 (14.8%)	22 (9.1%)	31 (13%)	15 (7.1%)
Orticaria	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)
Allergia alimentari (GI)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	2 (0.8%)	4 (1.9%)
Manifestazioni allergiche (orticaria, DA, FA)	40 (15.6%)	26 (10.8%)	34 (14.3%)	19 (9.1%)
P value		0.114	0.677	0.036

Risultati

	Formula PLV N=256	Idrolisato parziale di sieroproteine N=241	Idrolisato spinto di sieroproteine N=238	Idrolisato spinto di caseina N=210
Dermatite	**38 (14.8%)**	**22 (9.1%)**	**31 (13%)**	**15 (7.1%)**

Familiarità per dermatite atopica = Fattore di rischio

DERMATITE

No Familiarità	**21/165 (15%)**	**10/162 (6%)**	**11/142 (8%)**	**8/134 (6%)**
P value		**0.055**	**0.173**	**0.050**
SI Familiarità	**17/91 (19%)**	**12/79 (15%)**	**20/96 (21%)**	**7/76 (9%)**
P value		**0.494**	**0.757**	**0.077**