

PREVENZIONE DIETETICA DELLA ALLERGIA ALIMENTARE

Alessandro Fiocchi, Alberto Martelli, Luigi Terracciano, Patrizia Isoardi,
Anna de Chiara

Dipartimento Materno-Infantile A.O. Fatebenefratelli – U.O. Pediatria
Ospedale Macedonio Melloni - Milano

E' sotto i riflettori attualmente l'epidemia di allergia, cioè l'incremento di queste patologie nelle ultime decadi che risulta da parecchi lavori^{1,2}. Nell'attesa di poter influenzare l'andamento della malattia allergica con mezzi farmacologici od immunologici, l'attenzione dei ricercatori è a tutt'oggi rivolta alla prevenzione dietetica. Infatti quello dietetico è il principale fattore ambientale di rischio per la sensibilizzazione allergica alimentare, oltre che la via pressochè esclusiva di scatenamento dei sintomi. Come nel campo respiratorio, possiamo distinguere diversi livelli di prevenzione. La prevenzione primaria (evitamento della sensibilizzazione allergica) è certamente il campo più esplorato. Poichè l'identificazione dei candidati a rischio è piuttosto incerta, gli studi in questo campo sono stati condotti in popolazioni assai selezionate, ad alto rischio³. La prevenzione secondaria (deterrenza dell'espressione della malattia nonostante una sensibilizzazione IgE già avvenuta) richiederebbe un largo screening di massa per poter identificare la popolazione a rischio. La prevenzione terziaria (minimizzazione della sintomatologia per i bambini che già hanno la malattia in atto) può efficacemente essere ottenuta con l'evitamento degli allergeni, ed in questo caso si identifica con la terapia della allergia alimentare⁴. Focalizzeremo quindi la nostra attenzione sulla prevenzione primaria. E' necessario premettere subito che essa si sta arricchendo delle possibilità suggerite dagli studi epidemiologici, che hanno rimarcato il ruolo della flora intestinale nella genesi della allergia⁵. Negli ultimi due anni, diverse voci si sono infatti levate a sottolineare la possibilità di influire sullo sviluppo di allergia mediante l'uso di fattori "di successo" piuttosto che l'esclusione di fattori di rischio^{6,7}. L'obiettivo di queste strategie sarebbe quello di modulare in qualche modo il sistema immune del lattante, ma addirittura prima ancora della mamma durante la gravidanza, in modo da ottenere una downregulation della risposta TH2 od una upregulation della risposta TH1. Questo naturalmente rappresenta un approccio alternativo alla prevenzione primaria alimentare basata sull'evitamento degli allergeni alimentari, ma rientra nella nostra trattazione in quanto – per il momento – realizzata con mezzi dietetici. Definiremo in questa review questo secondo approccio "promozionista", in alternativa all'approccio "proibizionista" che ha guidato la ricerca in questo campo fino ad ora. E' evidente che i due modi di affrontare il problema non sono tra di loro alternativi, ma pongono l'accento su aspetti diversi della fisiologia del sistema immune.

L'APPROCCIO PROIBIZIONISTA

L'approccio proibizionista, che si propone di ridurre la frequenza di sensibilizzazione eliminando il contatto con gli allergeni o con i fattori adiuvanti, trova solide basi in una serie di studi prospettici che hanno identificato molti possibili fattori favorenti lo

sviluppo di una allergia alimentare. Possiamo dividerli in studi « non interventistici » (studi puramente epidemiologici) e studi « interventistici ».

Dagli studi non interventistici sappiamo che, con qualche dubbio legato alla impossibilità di eseguire studi randomizzati su popolazioni alimentate al seno o no, l'allattamento materno ha un ruolo protettivo nei confronti del rischio di allergia alimentare⁸. Sappiamo che l'introduzione di formula adattata prima della montata latte è associata con lo sviluppo di allergia alle proteine del latte⁹; questo rischio, confermato da uno studio osservazionale che ha coinvolto diverse migliaia di bambini, basa il suggerimento di proibire l'introduzione di formule nei primi giorni di vita in attesa della montata latte¹⁰. Sappiamo che l'introduzione di cibi solidi prima del 4° mese di vita si associa con un elevato rischio di dermatite atopica fino all'età di 10 anni¹¹.

Studi interventistici, sulla base delle acquisizioni predette, sono stati eseguiti nel tentativo di ridurre la sensibilizzazione ad alimenti del bambino. E' stato tentato di ottenere questo risultato mediante restrizione allergenica nella dieta materna durante la gravidanza^{12,13}, ma questi provvedimenti non si sono dimostrati in grado di sortire alcun effetto sullo sviluppo di allergia alimentare nel bambino. Incidentalmente, quindi, l'unica proibizione sensata in gravidanza resta l'evitamento del fumo materno¹⁴.

Giacchè proteine di origine alimentare (beta-lattoglobulina, ovalbumina, ovomucoide e gliadina) sono state isolate nel latte materno con metodiche radioimmunologiche^{15,16}, è stato supposto che il passaggio di antigeni assunti con gli alimenti dalla mamma nel latte potrebbe potenzialmente determinare una sensibilizzazione del bambino. Per questo alcuni modelli d'intervento hanno previsto una dieta di eliminazione per alimenti allergizzanti alla mamma durante l'allattamento. Questi studi, per evidenti ragioni etiche, si sono dispiegati in associazione con altre misure. Possiamo pertanto oggi affermare che una dieta di esclusione per alimenti allergizzanti durante l'allattamento è in grado di ridurre la frequenza di eczema in gruppi di bambini ad alto rischio sottoposti ad ampi programmi preventivi¹⁷.

Per quanto riguarda gli studi interventistici sul bambino, cioè gli studi che comportano manovre di riduzione dell'apporto allergenico quali la somministrazione di alimenti a basso tenore di allergeni in sostituzione della formula convenzionale, un tale approccio fu proposto a partire dagli anni '80^{18,19} e questi studi sono stati ampiamente discussi negli anni '90. La loro produzione (faticosa per necessità di reclutamento e di follow-up prospettico di grandi popolazioni) non è cessata nemmeno ad oggi. L'esperienza accumulata si può così sintetizzare:

1. gli studi di Terranova^{20,21,22};
2. gli studi di Bruxelles^{23,24};
3. quelli di San Diego (USA)²⁵;
4. quello dell'Isola di White (UK)¹⁷;
5. lo studio di Jönköping (SE)²⁶;
6. lo studio di Odense (DK)²⁷.

E' inoltre in corso uno studio tedesco per la valutazione comparativa di idrolisati estensivi e parziali. Le lezioni che abbiamo appreso dagli studi interventistici sono le seguenti:

1. le formule a base di soia, utili per il trattamento della allergia alle proteine del latte vaccino, non hanno effetto nella riduzione della malattia allergica se somministrate in modo preventivo^{8,14,18,28}
2. è possibile ridurre sia la frequenza di sensibilizzazione alle proteine del latte, sia i sintomi di allergia alimentare mediante manipolazioni dietetiche nel corso del primo anno di età²⁰⁻²⁷, ma la durata di tali benefici non va oltre il secondo anno di età
3. in linea generale è utile, anche se piuttosto schematico, suddividere gli idrolisati di proteine del latte vaccino tra estensivamente e parzialmente idrolisati, ma la suddivisione patisce di schematicismo eccessivo e così come formule estensivamente idrolisate sono state riportate poter causare reazioni allergiche in bambini allergici alle proteine del latte²⁹, non esiste la formula idrolisata che rappresenti la soluzione ideale per la prevenzione
4. per la varietà dei protocolli impiegati e dei criteri diagnostici, non è possibile paragonare la efficacia relativa delle diverse formule nei vari studi. Tuttavia, gli studi di paragone tra formule estensive e parziali hanno documentato una minore efficacia delle seconde nella riduzione dei sintomi cumulativi di atopia^{30,31}
5. benchè molte siano le valutazioni di accrescimento eseguite in questi studi, nessuno di essi affronta una valutazione nutrizionale in termini di indici fini quali i livelli plasmatici di aminoacidi, gli indicatori del catabolismo proteico od i livelli ematici di nutrienti. Dal momento che esiste qualche circostanziale evidenza di alterazioni di alcuni di questi indici in popolazioni trattate con idrolisati³², appare necessario riservare trattamenti di questo tipo a popolazioni in cui il beneficio atteso sia talmente elevato da giustificare il rischio nutrizionale.

Quindi è cruciale, per la decisione di intervenire con un approccio proibizionista, identificare i candidati con precisione. I lavori di confronto hanno chiarito che la presenza di una familiarità parentale per malattie allergiche è il fattore di rischio singolo più importante per lo sviluppo di asma, rinite allergica e dermatite atopica nel bambino. Nella Provincia di Milano la nostra scelta è stata quella di indicare come candidati alla prevenzione dietetica dell'allergia soltanto quelli selezionati in cui essa si sia dimostrata efficace, e cioè³³ con entrambi i genitori dimostratamente affetti da allergia IgE-mediata ovvero con un genitore ed un fratello dimostratamente affetti da allergia IgE-mediata. Perchè i familiari possano essere considerati dimostratamente affetti, occorrerà verificare prima del parto, in sede di anamnesi perinatale, che la diagnosi di allergia sia stata confermata da uno specialista in allergologia (Tab. 1)

Più in generale, l'approccio proibizionista si applica non solo alle allergie alimentari ma anche a quelle respiratorie, e richiede, proprio per il principio che lo ispira, una ferrea adesione alle prescrizioni mediche. L'esposizione ad allergeni inalanti dell'ambiente domestico (soprattutto acari e derivati epiteliali di animali) costituisce un fattore di rischio per la successiva sensibilizzazione^{34,35}. Tuttavia una relazione tra l'esposizione agli allergeni e la sensibilizzazione, giudicata dalla positività ai Prick test o dalla presenza di IgE, è stata suggerita da alcuni studi^{36,37} ma negata da

altri^{38,39}. L'esposizione agli allergeni indoor può avvenire in ogni momento, ma le condizioni in cui l'esposizione avviene nel primo anno di vita sembrano particolarmente importanti per la sensibilizzazione anche in epoche successive: per questo, bambini "a rischio allergico" sono stati trattati con una profilassi dietetica ed ambientale (trattamento con acaricida e con coprimaterasso antiallergici della camera da letto)⁴⁰. In questo modo è stata descritta una persistente riduzione della percentuale di bambini sensibilizzati ad acari, con una riduzione significativa dei sintomi di asma all'età di 1⁴¹, 2⁴², e 4 anni⁴³, ma la struttura medesima di questo progetto impedisce di attribuire con certezza gli effetti alle misure ambientali piuttosto che a quelle dietetiche.

La mamma sa che l'ingestione di benchè minime quantità di allergene è sufficiente a vanificare l'efficacia delle manovre preventive, e questo può complicare non poco la vita del bambino e della famiglia. Il rischio di scarsa compliance più o meno confessa, già paventato in anni lontani⁴⁴, è reale nella vita quotidiana e può creare un senso di frustrazione nella famiglia e nel medico. Ad esempio, l'eliminazione per i principali allergeni alimentari alla mamma durante l'allattamento può creare problemi nutrizionali e psicologici nella mamma, tant'è vero che è stato suggerito che tale misura sia da proporsi "solo in famiglie con una pesante anamnesi di allergia ed in madri altamente motivate"⁴⁵.

Di fronte ad una tale complessità di dati, le Società scientifiche hanno ritenuto di esprimersi con "Position Statements" o "Committee reports". Passata l'era delle controversie^{35,46,47}, c'è ora accordo tra le posizioni. Infatti il documento congiunto dell'European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas e dell'European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition⁴⁸ raccomanda, in assenza di latte materno, l'uso di una formula ad idrolisi estensiva solo nei bambini ad alto rischio (intendendo con questo i bambini con almeno uno dei genitori affetto da documentata malattia atopica). Anche il Committee on Nutrition dell'American Academy of Pediatrics, dopo aver sottolineato che l'uso di formula di soia non ha alcun valore preventivo nei confronti della allergia al latte⁴⁹, stabilisce ora che le sole formule che debbono essere usate per la prevenzione sono quelle "ipoallergeniche", intendendosi con questo termine le formule ad idrolisi estensiva e le formule basate su aminoacidi liberi⁵⁰. La restrizione dietetica viene proposta solo per la popolazione ad alto rischio, intendendosi con ciò la popolazione con una forte familiarità di allergia (biparentale o di un genitore ed un fratello).

Nonostante tutte le precedenti considerazioni, l'uso di idrolisati di proteine del latte è cresciuto in Italia fino a rappresentare nel 1997 un 9.15 % del mercato delle formule. Ora in declino dopo i richiami internazionali e nazionali alla scelta attenta dei candidati, queste formule sono a nostro avviso ancora eccessivamente diffuse per la prevenzione. I principali problemi sono il cattivo gusto, gli alti costi⁵¹, un dubbio valore nutrizionale⁵² e la confusione ingenerata nelle famiglie da raccomandazioni diverse che provengono da unità neonatali anche vicine tra di loro⁵³.

L'APPROCCIO PROMOZIONISTA

Misure di promozione della immunità del bambino sono in un certo senso patrimonio acquisito della prevenzione allergologica. La più ovvia è la promozione

dell'allattamento materno esclusivo prolungato, che è una misura efficace sia nel neonato a termine⁵⁴ che nel pretermine⁵⁵. E' stato postulato che l'allattamento materno agisca diminuendo l'assorbimento di macromolecole allergeniche, vuoi per il suo contenuto in fattori protettivi, vuoi per una più veloce maturazione della barriera intestinale. Tale idea trova conferme recenti nella osservazione secondo cui un basso contenuto di IgA nel latte materno può condurre ad una difettiva esclusione di antigeni alimentari, predisponendo il bambino alle future allergie alimentari⁵⁶.

Tuttavia è da quando le ricerche epidemiologiche hanno puntualizzato che lo stile di vita "occidentale" è associato con l'aumento della allergia nelle ultime decadi che nuove strade si sono intraviste per la prevenzione della allergia alimentare. Sulla base della durata e della intensità dello stimolo batterico, infatti, è stato ipotizzato che la flora intestinale rappresenti un fattore modulatore-chiave per l'immunità contro l'atopia e lo sviluppo di malattia allergica, e che la pressione antigenica persistentemente esercitata dai batteri che colonizzano il tratto gastrointestinale possa prevenire lo sviluppo di malattia allergica⁵⁷. E' stato recentemente dimostrato che Lactobacilli ed Eubacteriaceae sono più rappresentati nella microflora di bambini estoni, mentre I Clostridii predominano in quella dei bambini svedesi. I bambini allergici all'età di due anni hanno minor frequenza di colonizzazione da Lactobacilli, e presentano maggiori quantità di aerobi rispetto ai non allergici⁵⁸. Le differenze nella microflora intestinale possono precedere lo sviluppo di allergia, suggerendo un ruolo cruciale dell'equilibrio tra le varie specie di batteri intestinali per lo sviluppo dell'immunità in senso non-atopico⁵⁹. Pertanto la flora intestinale si candida come un fattore modulabile (un fattore "di successo") per la prevenzione della allergia.

Quali specie, tuttavia, se una o più specie, o piuttosto se uno o più sierotipi delle diverse specie, od ancora se la rotazione di specie batteriche e sierotipi siano le più rilevanti per la prevenzione della allergia alimentare è tutto da chiarire. Pertanto è con interesse, ma con una certa sorpresa che la comunità scientifica ha accolto i dati dello studio pubblicato nell'aprile 2001⁶⁰ in cui la somministrazione di un lattobacillo, il Lactobacillus GG, viene riportata efficace nella riduzione della incidenza di dermatite atopica. Certamente si tratta di un passo importante, anche se alcune questioni (come sempre nella scienza) vengono aperte più che chiuse da questa osservazione. Altrettanto certo è che il tempo per una applicazione estensiva di questo metodo non è ancora venuto.

CONCLUSIONI.

Si può dunque fare una prevenzione dietetica della allergia alimentare? Certamente sì. Tuttavia, alcune questioni debbono essere ben valutate quando si leggono i lavori di prevenzione della allergia alimentare:

1. quale ruolo e quale valore possono avere i diversi tipi di trials (prospettici, osservazionali e d'intervento)
2. come sono in ciascuno definiti i criteri di inclusione e qual è il taglio che la selezione dei pazienti ha avuto
3. qual è la definizione di malattia allergica (dermatite atopica od asma), che non sempre è univoca
4. se siano stati utilizzati appropriati markers di sensibilizzazione
5. quali siano stati i criteri diagnostici utilizzati per la definizione di allergia alimentare.

Con tutte queste premesse, ci pare che un intervento dietetica possa trovare luogo almeno nei bambini ad alto rischio, nei quali l'allattamento al seno prolungato,

l'evitamento delle proteine del latte e la ritardata introduzione di cibi solidi possono giocare un ruolo nella prevenzione dietetica primaria della allergia alimentare.

Tabella 1 - **SCHEDA PER L'IDENTIFICAZIONE DEL BAMBINO A RISCHIO ALLERGICO**

	Rinite allergica §	Asma allergico [°]	Orticaria acuta allergica *	Sindrome orale allergica ∂	Dermatite atopica ©	Allergia g. intestinale ∞
Madre						
Padre						
Fratello						

Tutte le manifestazioni debbono essere state diagnosticate nel loro aspetto allergologico (rapporto causa/effetto tra sensibilizzazione e sintomatologia) da uno specialista allergologo.

§ Rinite primaverile o rinite perenne in paziente sensibilizzato ad allergeni inalanti

° Asma stagionale o perenne in paziente sensibilizzato ad allergeni inalanti

* Orticaria immediata dopo ingestione di alimenti cui sia dimostrata una sensibilizzazione IgE-mediata

© Eczema atopico in cui sia dimostrata una patogenesi IgE-mediata

∂ Sintomi orali immediati dopo ingestione di alimenti cui sia dimostrata una sensibilizzazione IgE-mediata

∞ Vomito e/o diarrea entro 30' dalla ingestione di alimenti verso cui sia dimostrata una sensibilizzazione IgE-mediata

¹ Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1506-10

² Nilsson L, Castor O, Lofman O, Magnusson A, Kjellman NI. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54:716-21

³ Kjellman NI, Nilsson L Is allergy prevention realistic and beneficial? *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(12 Suppl):11-7

⁴ Boner AL, Bodini A, Piacentini GL Environmental allergens and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5:76-81

⁵ Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapisetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 2000 12;320:412-7.

-
- ⁶ Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1119-27
- ⁷ Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105; S493-6
- ⁸ Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999; 81:80-84
- ⁹ Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:663-70
- ¹⁰ Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospital and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461
- ¹¹ Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid food feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Paediatrics* 1990; 86:541-6
- ¹² Lilja G, Dannaeus A, Foucard T. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age-in vivo results. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:473-479
- ¹³ Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*. 1992;89:735-739
- ¹⁴ Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M, Hemmo-Lotem M, Holgate ST, Holt PG, Host A, Iikura I, Johansson SG, Kowalski ML, Naspitz CK, Odhiambo J, Vichyanond P, Volovitz B, Wahn U, Warner JO, Weiss K, Zhong NS. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55:1069-88
- ¹⁵ Axelsson I, Jacobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine betalactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 702
- ¹⁶ Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, Cannataro P, Tatabuso A, Auricchio S. Passage of gliadin into human breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 453
- ¹⁷ Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339:1493-97
- ¹⁸ Kjellman NJM, Johansson SGO. Soy versus cow's milk in children with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clinical Allergy* 1979; 9: 346-58

-
- ¹⁹ Zeiger RR, Heller S, Mellon M, O'Connor R, Hamburger RN. Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in the infants. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:224-9
- ²⁰ Chandra RK, Singh GK, Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 1989; 63:102-6.
- ²¹ Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991; 67:129-32
- ²² Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:380-388
- ²³ Vandenplas Y, Hauser B, van den Borre C. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy.* 1992;68:419-424
- ²⁴ Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, Deraeve L, Malfroot A, Dab I. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 488-94
- ²⁵ Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89
- ²⁶ Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1997;77:4-10
- ²⁷ Halcken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: A prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:149-161
- ²⁸ Businco L, Giampietro PG, Cantani A, Bruno G. Effects of a combined program of soy feeding and environmental intervention on the development of allergy. *Ann Allergy,* 1987; 59: 183-9
- ²⁹ Saylor DJ, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr.* 1991;118:71-74
- ³⁰ Halcken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: A prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:149-161
- ³¹ Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1997;77:4-10

-
- ³² Giovannini M, Agostoni C, Fiocchi A, Bellù R, Trojan S, Riva E. Antigen-reduced infant formulas versus human milk: growth and metabolic parameters in the first 6 months of life. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 357-363
- ³³ Fiocchi A, Ortolani C, Agostoni C, Altobelli R, Andreoli A, Motta G, Onorato J, Ottolenghi A, Pastori P, Qualizza R, Varin E, Vitaliti A, Savarino A. Indirizzi per la prevenzione dietetica primaria della allergia. Dipartimento Allergologico Multizonale della Provincia di Milano - Publication of the Milan Provincial Centre for Allergy Care, 1997
- ³⁴ Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:763-9
- ³⁵ Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990 ; 323 :502-07.
- ³⁶ Warner JA, Little SA, Pollock I, Longbottom JL, Warner JO. The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1990 ; 1 :79-86.
- ³⁷ Munir AKM, Kjellmann NJM, Björkstén B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 :177-81
- ³⁸ Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic disease. *Allergy* 1994 ; 49 :400-07
- ³⁹ Dotterud LK, Van TD, Kvammen B, Dybendal T, Elsayed S, Falk ES. Allergen content in dust from homes and schools in northern Norway in relation to sensitization and allergy symptoms in schoolchildren. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27:252-61
- ⁴⁰ Hide DW. The Isle of Wight study, an approach to allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(6 Suppl):61-4.
- ⁴¹ Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet*. 1992;339:1493-7
- ⁴² Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:842-6.
- ⁴³ Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*. 1996;51:89-93
- ⁴⁴ Kjellmann NJM, Natural history and prevention of food hypersensitivity, in: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, ed. - *Food Allergy - adverse reactions to foods and food additives*, Blackwell, Boston, 1992, 319-31
- ⁴⁵ Brujinzel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wutrich B. Adverse reactions to foods - Position paper. *Allergy* 1995; 50:623-35
- ⁴⁶ Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U. Hydrolysed cow's milk formulae: allergenicity and use in treatment and prevention - Position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:101-111

Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Rey J, Rubino A, Schoch G, Senterre J, Strobel S, Tormo R. Committee report: Comment on antigen-reduced in.infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82:314-19

⁴⁷ Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Rey J, Rubino A, Schoch G, Senterre J, Strobel S, Tormo R. Committee report: Comment on antigen-reduced in.infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82:314-19

⁴⁸ Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-4

⁴⁹ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Soy Protein-based Formulas: Recommendations for Use in Infant Feeding. *Pediatrics*. 1998; 101:148-153

⁵⁰ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant Formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346-349

⁵¹ Lombardo G, Barberio G, Pajno GB, La Rosa M, Barberi I. Cow's milk hydrolysates. *Allergy* 1998; 53:118-21

⁵² Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, Riva E. Nutrition in infancy and childhood. In: Wuthrich B, Ortolani C (eds): Highlights in Food Allergy. *Monographs in Allergy* 32:25-9. Basel : Karger, 1996.

⁵³ Fiocchi A, Qualizza R, Onorato J. La prevenzione dietetica primaria nel neonato nei punti-nascita di Milano e Provincia. *Riv Ital Ped* 1998; 24:1085-92

⁵⁴ Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology and a golden jubilee of controversies. *J Pediatr*. 1988; 112:181-190

⁵⁵ Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of pre-term infants and development of allergic or atopic disease; a randomized prospective study. *Br Med J*. 1990; 300:837-840

⁵⁶ Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpaa AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res*. 2000; 48:457-462

⁵⁷ Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikkelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 956-61.

⁵⁸ BjorkstenB, Naaber, Sepp E, MikelsaarM. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 year old children: *Clin Exp Allergy* 1999, 29:342-6.

⁵⁹ Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134

⁶⁰ Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1076-9