



da: **Stefano Pattini**

*Collaboratore a progetto dell'Ambulatorio di Malattie Respiratorie ed Allergologia Pediatrica, Struttura Complessa di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

E-mail: pattini.stefano@gmail.com

# Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy?

J. Crane, C. Barthow, E.A. Mitchell, T.V. Stanley, G. Purdie, J. Rowden, J. Kang, F. Hood, P. Barnes, P. Fitzharris, R. Maude, P. Stone, R. Murphy, K. Wickens

*Clin Exp Allergy* 2018; 48: 604–606. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13121>

## Introduzione

In tutto il mondo vi è un crescente interesse riguardo la manipolazione del microbiota intestinale umano mediante l'uso di integratori probiotici per modificare o prevenire una serie di malattie, trasmissibili e non trasmissibili; nello specifico gli interventi somministrati durante la gravidanza e l'allattamento al seno offrono un'opportunità unica per influenzare una gamma di importanti outcomes materni e infantili. In questo contesto, Crane et al. hanno condotto un trial randomizzato controllato<sup>1</sup> sull'integrazione materna del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (HN001), valutando gli effetti sia sulla salute della madre che su quella del bambino, pubblicandone recentemente gli outcomes materni (diabete gestazionale e sintomi di depressione ed ansia postnatale)<sup>2,3</sup>.

Inoltre, nel corso dello studio, gli autori hanno somministrato alle famiglie diversi questionari in merito a vari aspetti del periodo della prima infanzia, alcuni dei quali si riferivano al "timing" di introduzione dello yogurt (0-6 e 6-12 mesi) e alla frequenza del suo consumo, per valutare un possibile ruolo dello yogurt come alternativa accettabile al latte crudo per ridurre l'eczema e l'allergia nell'infanzia.

## Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio genitori biologici con diatesi allergica (asma, febbre da fieno o eczema trattati). Le madri sono state randomizzate a 14-16 settimane di gestazione per ricevere HN001 ( $6 \times 10^9$  cfu) o placebo, ogni giorno durante la gravidanza e per 6 mesi dopo il parto nel corso dell'allattamento; nessun trattamento è stato somministrato direttamente ai bambini. L'eczema dei bambini è stato misurato a 6 e 12 mesi utilizzando il *UK Working Party's Diagnostic Criteria* per la dermatite atopica<sup>4</sup>, modificato per l'uso nei bambini, mentre la severità è stata valutata agli stessi time-points attraverso lo SCORAD<sup>5</sup>, registrando uno score  $\geq 10$ . Gli Skin Prick Tests sono stati eseguiti a 12 mesi di età utilizzando protocolli standardizzati con controllo positivo (istamina 10 mg/ml), controllo negativo (soluzione glicerolo-salina fenolata), *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitelio di gatto, mix di 5 graminacee (Alyostal Stallergenes, Antony, Francia), albume d'uovo, arachide e latte vaccino (ALK-ABELLO, Madrid, Spagna). Il controllo positivo veniva valutato a 10 minuti, mentre gli allergeni ed il controllo negativo a 15 minuti; veniva considerato positivo un diametro medio di 3 mm o superiore, dopo sottrazione dell'eventuale risposta negativa di controllo.

Dal punto di vista statistico, per stabilire l'effetto del consumo di yogurt sulla prevalenza cumulativa di eczema sui 12 mesi sono stati utilizzati gli Hazard Ratios (HR) del modello di rischio proporzionale di Cox, mentre la prevalenza puntuale di atopica a 12 mesi d'età è stata confrontata usando gli Odds Ratios (OR) e il test chi-quadrato.

## Risultati

Il consumo di yogurt durante il primo anno di vita è stato associato ad una riduzione significativa dell'eczema e della sensibilizzazione atopica. Per l'eczema, questi dati erano significativi in entrambi i periodi di tempo, 0-6 mesi [HR 0,25 (95% CI 0,08-0,79) - P = 0,02] e > 6-12 mesi [HR 0,47 (95% CI 0,26-0,86) - P = 0,01], con un effetto dose-risposta tra 6 e 12 mesi; per la sensibilizzazione, gli effetti erano significativi tra 6 e 12 mesi [OR 0,36 (95% CI 0,17-0,79) - P = 0,01].

## Discussione

Una serie di trials randomizzati controllati hanno mostrato che un probiotico (*Lactobacillus rhamnosus* HN001), somministrato ogni giorno ai bambini per 2 anni dalla nascita, li protegge dall'eczema all'età di 6 anni, dove mostra anche una protezione significativa nei confronti della sensibilizzazione atopica <sup>6</sup>. Allo stesso modo, diverse revisioni sistematiche hanno confermato questi precoci effetti protettivi per alcuni probiotici, ma hanno consigliato cautela nel raccomandarne l'uso di routine a causa dell'eterogeneità delle definizioni e specificità dei vari ceppi <sup>7</sup>. A tal proposito, mentre attendiamo prove definitive di efficacia su ceppi specifici, oltre che su timing e dose dei probiotici che sono protettivi, i dati di Crane et al. indicano che dovremmo incoraggiare le madri, specialmente quelle ad alto rischio di avere bambini allergici, a considerare l'introduzione regolare di yogurt "vivi" non zuccherati nella dieta del proprio bambino, a partire dai 6 mesi di età, non solo per il loro valore nutrizionale generale ma anche come possibile protezione precoce contro l'eczema e la sensibilizzazione.

## Conclusione

Il consumo giornaliero precoce di yogurt sembra ridurre l'eczema e la sensibilizzazione atopica precoce, in particolare agli antigeni alimentari. Questo riscontro ha un'importanza simile agli studi sui benefici protettivi dell'esposizione agricola o del consumo di latte crudo <sup>8</sup>, dove entrambe le esposizioni nei primi anni di vita sono state associate a sostanziali riduzioni della sensibilizzazione e della malattia allergica nell'infanzia tardiva.

In aggiunta, questa forte associazione inversa tra consumo di yogurt ed eczema e allergia supporta il concetto che l'elemento rilevante nel conferire protezione sia il contenuto microbico del latte crudo. È stato dimostrato che il latte crudo contiene concentrazioni decisamente più elevate di endotossina rispetto a quello pastorizzato e processato, ma non è chiaro se questo sia correlato all'effetto protettivo <sup>9</sup>; non vi sono prove del contenuto di endotossina dello yogurt ma non c'è ragione di supporre che ve ne sia di più rispetto al latte pastorizzato.

A tal proposito, altri aspetti fisico-chimici più complessi, riguardanti in particolare il modo con cui lo yogurt "consegna" i batteri all'intestino infantile, potrebbero essere importanti per gli effetti protettivi; pertanto i probiotici liofilizzati possono essere meno efficaci se somministrati da soli rispetto a quando introdotti sotto forma di yogurt.

In definitiva, lo yogurt è un'alternativa sicura al latte crudo (che è stato ripetutamente associato ad una riduzione di allergia) <sup>8</sup> ed è già disponibile in tutto il mondo; in effetti lo yogurt semplice non zuccherato viene già incoraggiato come cibo per l'infanzia (dai 6 ai 7 mesi di età) da diversi gruppi di esperti, inclusi l'OMS, il Servizio sanitario nazionale del Regno Unito e in Nuova Zelanda dal Ministero della salute.

## Commento

Questo studio ha sicuramente alcuni limiti.

In primo luogo non è possibile escludere del tutto una causalità inversa. Ad esempio, i genitori i cui bambini sviluppano l'eczema nei primi 6 mesi di vita potrebbero escludere preferenzialmente lo yogurt dalla dieta del loro bambino; tuttavia, sia tra i bambini i cui genitori hanno riferito eczema nei primi 6 mesi, sia tra quelli senza eczema segnalato in quella fascia d'età, una proporzione identica (78%) ha iniziato lo yogurt tra 6 e 12 mesi, suggerendo che l'eczema non influenzava la successiva decisione dei genitori riguardo l'introduzione dello yogurt. A tal proposito, un recente studio prospettico osservazionale in una popolazione rurale ha mostrato associazioni inverse tra il consumo di yogurt nel primo anno di vita ed eczema nella tarda infanzia <sup>10</sup>; un'altra coorte di studio in una popolazione urbana (escludendo così in larga parte altri potenziali effetti agricoli protettivi) ha essa stessa confermato recentemente queste associazioni ed ha anche mostrato una riduzione della sensibilizzazione alimentare, con un effetto dose-risposta per entrambi gli outcomes <sup>11</sup>. Per entrambi questi lavori, la natura prospettica riduce il rischio di causalità inversa, e le stime degli effetti sono concordi con quelle dello studio di Crane et al., suggerendo una riduzione del 50%-80% per eczema e sensibilizzazione.

Secondariamente, lo studio era condotto tra bambini ad alto rischio, nel senso che avevano almeno un genitore con una storia di una condizione allergica trattata; ad ogni modo sembra che tale situazione si verifichi attualmente per l'80% della popolazione della Nuova Zelanda <sup>12</sup>, analogamente al resto del mondo occidentale.

In ultimo non vi sono informazioni sul tipo di yogurt in termini di organismi coinvolti o volume di yogurt consumato; a tal proposito, gli autori riferiscono che tutti gli yogurt "commerciali" in Nuova Zelanda devono contenere organismi vivi mentre lo yogurt fatto in casa dovrebbe essere stato invariabilmente preparato con kit di avvio pre-seminati che generalmente usano gli stessi probiotici degli yogurt "commerciali".

Ad ogni modo, i dati di Crane et al. inducono a ritenere che il consumo di yogurt debba essere considerato negli studi sui probiotici in questo setting specifico; appare dunque auspicabile il perfezionamento di trials randomizzati sull'introduzione precoce dello yogurt.

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:133.
- <sup>2</sup> Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017;117:804-13.
- <sup>3</sup> Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017;24:159-65.
- <sup>4</sup> Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96.
- <sup>5</sup> Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- <sup>6</sup> Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013;43:1048-57.
- <sup>7</sup> Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1356-71.
- <sup>8</sup> House JS, Wyss AB, Hoppin JA, et al. Early-life farm exposures and adult asthma and atopy in the Agricultural Lung Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:249-56.
- <sup>9</sup> Sipka S, Beres A, Bertok L, et al. Comparison of endotoxin levels in cow's milk samples derived from farms and shops. *Innate Immun* 2015;21:531-6.
- <sup>10</sup> Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:130-6.
- <sup>11</sup> Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: a hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci* 2017;86:90-6.
- <sup>12</sup> Epton MJ, Town GI, Ingham T, et al. The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (NZA2CS): assembly, demographics and investigations. *BMC Public Health* 2007;7:26.