

Περίοδος Β΄ • Τόμος 5 • Τεύχος 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2012

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία



Επίσημο Όργανο Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

- Απευαισθητοποίηση στα τρόφιμα
- Τα προβιοτικά-πρεβιοτικά, από τη ματιά του διαιτολόγου

ΠΡΑΚΤΙΚΑ 2ης ΗΜΕΡΙΔΑΣ «ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ ΕΤΟΥΣ

- Η τροφική αλλεργία το 2011
- Ένα νέο μόριο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας: Κλαουντίνη
- Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: γ-σφαιρίνη, μονοκλωνικά αντισώματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
ΚΕΜΠ/ΚΡ
Αριθμός Άδειας
117

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Λεωφόρου 3 & Κατεχούση - 115 25 ΑΘΗΝΑ

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Official Publication of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΑΚΑ)

PUBLISHED EVERY FOUR MONTHS BY THE HELLENIC SOCIETY
OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (HSACI)

Ιδιοκτήτης Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία	Owner Hellenic Allergology & Clinical Immunology
Εκδότης Χρήστος Γρηγορέας	Publisher Christos Grigoreas
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.	EXECUTIVE COMMITTEE H.S.A.C.I.
Πρόεδρος Ιωάννης Παρασκευόπουλος	President Ioannis Paraskevopoulos
Αντιπρόεδρος Πέτρος Μπακίης	Vice-President Petros Mpakis
Γραμματέας Δημήτριος Βούρδας	Secretary Dimitrios Vourdas
Ειδικός Γραμματέας Κωνσταντίνος Πίτσιος	Special Secretary Constantinos Pitsios
Ταμίας Τρισεύγενη Καψάλη	Treasurer Jenny Kapsali
Μέλη Φώτης Ψαρρός Σταμάτης Βαρθολομαίος	Members Fotis Psarros Stamatis Vartholomaios
ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	EDITORIAL BOARD
Διευθυντής Σύνταξης Χρήστος Γρηγορέας	Editor in Chief Christos Grigoreas
Υπεύθυνος ύλης Κωνσταντίνος Πίτσιος	Associate Editor Constantinos Pitsios
Μέλη Δημήτριος Βούρδας Καλλιόπη Κόντου-Φίλη Μιχαήλ Μακρής Νικόλαος Μήκος Νίκος Παπαδόπουλος Δημήτριος Παπαϊωάννου Ιωάννης Σιδηρόπουλος	Members Dimitrios Vourdas Kalliopi Kontou-Fili Michail Makris Nikolaos Mikos Nikos Papadopoulos Dimitrios Papaioannou Ioannis Sidiropoulos

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

EDITING-ADVERTISING



Αδριανείου 3 & Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ.: 210-67 14 371 – 210-67 14 340, Fax: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

3 Adrianou & Katechaki street, GR-115 25 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-67 14 371 – (+30) 210-67 14 340, Fax: (+30) 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@hol.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 & Κατεχάκη – 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ. 210-67 14 340

Printing supervision

A. Vassilakou
3 Adrianou & Katechaki street – GR-115 25 Athens
Tel. (+30) 210-67 14 340

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΕΤΟΣ

Τα άρθρα εκφράζουν προσωπικές απόψεις και δεν αποτελούν
τίς επίσημες θέσεις της Εταιρείας ΕΕΑΚΑ, ή του Περιοδικού

FREE DISTRIBUTION DURING THE CURRENT YEAR

The articles express personal views and do not represent either the
official positions of HSACI, or the opinion of the Journal

Λεωφ. Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα,
Τηλ. & Fax: 210-69 11 682
E-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



39 Kifissias Ave., GR-115 23 Athens, Greece
Tel. & Fax: (+30) 210-69 11 682
E-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β' • Τόμος 5 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Απρίλιος 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εις μνήμην	7
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Απευαισθητοποίηση στα τρόφιμα <i>Δ. Βούρδας, Κ. Πεταλάς, Χ. Γρηγορέας</i>	8
Τα προβιοτικά-πρεβιοτικά, από τη ματιά του διαιτολόγου <i>Π. Ξενιτέλλης, Αθ. Παπαντωνίου, Αλ. Γεωργίου, Αν. Γκζα, Π. Καλούδη, Π. Μασσαρά, Θ. Μπρίκου, Χρ. Χατζηνικολάου, Αιμ.-Β. Χρήστου, Αδ. Κυριακού</i>	14
ΠΡΑΚΤΙΚΑ 2ης ΗΜΕΡΙΔΑΣ «ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ»	
Η υποαλλεργική διαίτα στην εγκυμοσύνη <i>Λ. Δαμιανίδη</i>	26
Ελεύθερη διαίτα στην εγκυμοσύνη. <i>Δ. Παπαθανασίου</i>	28
Η ατοπική δερματίτιδα και άλλες όψιμες αντιδράσεις ως εκδηλώσεις τροφικής αλλεργίας <i>Τ. Καψάλη</i>	30
Χειρισμός τροφικής αλλεργίας. <i>Μ. Κουτλή</i>	32
Διατροφή και ανοσιακό σύστημα: Τρεις και μία υποθέσεις. <i>Δ. Μήτσιας</i>	35
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ ΕΤΟΥΣ	
Η τροφική αλλεργία το 2011 <i>Α. Κωνσταντινόπουλος, Σ. Σαβατιανός, Σ. Γιαβή, Μ. Μανουσάκης, Ν. Παπαδόπουλος</i>	40
Ένα νέο μόριο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας: Κλαουντίνη <i>Α. Παναγάκη, Π. Ξεπαπαδάκη, Ν. Παπαδόπουλος</i>	43
Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες: γ-σφαιρίνη, μονοκλωνικά αντισώματα <i>Λ. Καλόγηρος, Ν. Μήκος, Β. Βοβόλης</i>	45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ	
Βασισμένη στη μέθοδο μικροακολουθίας ανίχνευση της IgE σε πολυεναίσθητους αλλεργικούς ασθενείς με υποψία τροφικής αλλεργίας: Η προσέγγιση τεσ- σάρων κλινικών περιστατικών <i>Κ. Πίτσιος</i>	48
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	
Νεότερα δεδομένα για τη ρουπαταδίνη από το EAACI 2011	50
ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	51

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series B' • Volume 5 • No 1
January – April 2012

CONTENTS

Obituary	7
REVIEWS	
Food immunotherapy <i>D. Vourdas, K. Petalas, Ch. Grigoreas</i>	8
Probiotics-prebiotics, dietician's point of view <i>P. Xenitellis, Ath. Papantoniou, Al. Georgiou, A. Gkza, P. Kaloudi, P. Massara, Th. Mprikou, Chr. Chatzinikolaou, A.-B. Christou, A. Kyriakou</i>	14
MINUTES FROM 2nd CONFERENCE "FOOD ALLERGY AND NUTRITION"	
Low-allergy diet during pregnancy <i>L. Damianidi</i>	26
Free diet during pregnancy <i>D. Papatthanasiou</i>	28
Atopic dermatitis and other late-phase reactions as expressions of food allergy <i>J. Kapsali</i>	30
Facing food allergy. <i>M. Koutli</i>	32
Nutrition and immune system: Three plus one hypothesis. <i>D. Mitsias</i>	35
YEAR IN REVIEW	
Food allergy in 2011 <i>A. Konstantinopoulos, S. Savatianos, S. Giavi, M. Manousakis, N.G. Papadopoulos</i>	40
Novelties in atopic dermatitis: Introducing claudin <i>A. Pananaki, P. Xepapadaki, N.G. Papadopoulos</i>	43
Immunomodulatory therapies: gamma globulin, monoclonal antibodies <i>L. Kalogiros, N. Míκος, V. Vovolis</i>	45
JOURNAL CLUB	
Microarray based IgE detection in polysensitized allergic patients with suspected food allergy: An approach in four clinical cases <i>C. Pitsios</i>	48
CONGRESS REPORT	
New data on rupatadine from EAACI 2011 congress	50
INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS	51

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2012
Περίοδος Β' • 5(1):7

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2012
Series B' • 5(1):7

Η Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας αποχαιρετά σήμερα ένα από τα πλέον εκλεκτά μέλη της, τον Δημήτρη Παπαϊωάννου.

Τον γνωρίζω από το 1996, όταν ως επιμελητής στο «Λαϊκό», με δίδασκε, με καθοδηγούσε και προσπαθούσε να μου περάσει την εμπειρία του ως χαρισματικός δάσκαλος και γιατρός. Πολλές φορές από τότε αναζητήσα τη συμβουλή του και άκουγα με προσοχή την άποψή του σε πολλά θέματα και ιατρικά προβλήματα.

Συνεργαστήκαμε το διάστημα 2002–2005, όταν ως Πρόεδρος της ΕΑΑΚΑ, με πολύ μόχθο και αποκλειστικά δική του προσωπική δουλειά, δημιούργησε από το μηδέν και για πρώτη φορά την ιστοσελίδα της Εταιρείας, ενώ παράλληλα έδινε αγώνα σε πολλά μέτωπα για να υπερασπιστεί την ειδικότητα της Αλλεργιολογίας στην Ελλάδα, αλλά και για να την αναβαθμίσει στα μάτια του κόσμου – κάτι που η ειδικότητά μας είχε πολύ ανάγκη.

Ως Πρόεδρος της ΕΑΑΚΑ συνέβαλε επίσης στη διοργάνωση ιδιαίτερα σημαντικών επιστημονικών εκδηλώ-



σεων και την αποτύπωσή τους σε συνεδριακούς τόμους, ενώ αναρίθμητες υπήρξαν οι συμμετοχές του σε ανάλογες εκδηλώσεις ελληνικών και αλλοδαπών επιστημονικών φορέων.

Στη νέα γενιά των Αλλεργιολόγων, πολλοί από τους οποίους πενθούν σήμερα τον δάσκαλό τους, ανήκει το καθήκον να συνεχίσουν το έργο του, εμπνεόμενοι από το παράδειγμά του.

Η Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας, με απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου της, θα τιμήσει τη μνήμη του εκλιπόντος διαπρεπούς συναδέλφου με τη διοργάνωση Επιστημονικής Ημερίδας και την έκδοση των πρακτικών της σε τόμο.

Εκ μέρους όλων των μελών της, αλλά και προσωπικώς, εκφράζω στην οικογένειά του βαθύτατη λύπη και ολόψυχη συμμετοχή στο πένθος της.

Ας έχεις γαία ελαφράν, αγαπητέ φίλε και συνάδελφε Δημήτρη.

Γιάννης Παρασκευόπουλος
Πρόεδρος ΕΑΑΚΑ
28/12/2012

Απευαισθητοποίηση στα τρόφιμα

Δ. Βούρδας, Κ. Πεταλάς, Χ. Γρηγορέας

Αλλεργιολογικό Τμήμα, 251 Γενικό Νοσοκομείο
Αεροπορίας, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τις τελευταίες 2 δεκαετίες η τροφική αλλεργία (ΤΑ) αναδύεται ως μείζον πρόβλημα στις δυτικές κοινωνίες. Ο τρέχων χειρισμός της ΤΑ περιορίζεται σε διαιτητικούς περιορισμούς, διαιτητικές συμβουλές και επείγουσα θεραπεία της αναφυλαξίας. Όμως, ένας αριθμός θεραπευτικών στρατηγικών και μεθόδων βρίσκονται υπό έρευνα, επικεντρώνοντας σε τροφές που προκαλούν IgE-αναφυλακτικές αντιδράσεις (φιστίκι, ξηροί καρποί, οστρακοειδή) ή είναι κοινές στα παιδιά (γάλα αγελάδας, αβγό). Οι προσεγγίσεις που επιδιώκονται είναι είτε ειδικές για το τροφικό αλλεργιογόνο είτε μη ειδικές. Οι ειδικές για το αλλεργιογόνο (Specific Oral Tolerance Induction - Επαγωγή Ειδικής Στοματικής Ανοχής, SOTI) περιλαμβάνουν την από του στόματος, την υπογλώσσια και την επιδερμική ανοσοθεραπεία με φυσικά τροφικά αλλεργιογόνα ή με μεταλλαγμένες-ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, είτε τέλος με δίαιτες που περιέχουν υπερβολικά θερμαινόμενες (μαγειρεμένες) τροφές, όπως γάλα ή αβγό. Οι ποικίλες στρατηγικές αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας αυξάνουν την πιθανότητα επιτυχούς έκβασής της και προσφέρουν ελπίδα πως η επίτευξη μιας δραστικής θεραπείας είναι κοντά.

1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες η τροφική αλλεργία (ΤΑ) αναδύεται ως μείζον πρόβλημα στις δυτικές κοινωνίες. Στις ΗΠΑ, σε εφήβους μικρότερους από την ηλικία των 18 ετών, ο επιπολασμός της ΤΑ έχει αυξηθεί κατά 18%, ενώ η ΤΑ στο φιστίκι τριπλασιάστηκε, από το 0,4% στο 1,4%, μεταξύ των ετών 1997 και 2008.

Η ΤΑ είναι η πιο συχνή αιτία αναφυλαξίας που αντιμετωπίζεται στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, σε

Food immunotherapy

D. Vourdas, K. Petalas, Ch. Grigoreas

Department of Allergology, 251 Air Force General Hospital,
Athens, Greece

ABSTRACT Food allergy is an increasingly prevalent problem in westernized countries, and there is an unmet medical need for an effective form of therapy. A number of therapeutic strategies are under investigation targeting foods that most frequently provoke severe IgE-mediated anaphylactic reactions (peanut, tree nuts, and shellfish) or are most common in children, such as cow's milk and hen's egg. Approaches being pursued are both food allergen specific and nonspecific. Allergen-specific approaches include oral, sublingual, and epicutaneous immunotherapy (desensitization) with native food allergens and mutated recombinant proteins, which have decreased IgE-binding activity, coadministered within heat-killed *Escherichia coli* to generate maximum immune response. Diets containing extensively heated (baked) milk and egg represent an alternative approach to food oral immunotherapy and are already changing the paradigm of strict dietary avoidance for patients with food allergy. The variety of strategies for treating food allergy increases the likelihood of success and gives hope that accomplishing an effective therapy for food allergy is within reach.

όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ ο αριθμός των νοσοκομειακών εισαγωγών για τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία στις ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει τριπλασιαστεί την προηγούμενη δεκαετία.^{1,2}

Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν και με τα ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα, στα οποία φαίνεται σαφώς ότι η ΤΑ είναι η πρώτη αιτία αναφυλαξίας σε άνδρες και σε γυναίκες, αλλά και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ιδιαίτερα όμως αυτή των 0-14 ετών.³

Δ. Βούρδας

251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας,
Λεωφ. Κατεχάκη 3, 115 25 Αθήνα
e-mail: dvourdas@yahoo.gr

D. Vourdas

251 Air Force General Hospital, 3 Katehaki Ave.,
GR-115 25 Athens, Greece
e-mail: dvourdas@yahoo.gr

Ο τρέχων χειρισμός της ΤΑ περιορίζεται σε διαιτητικούς περιορισμούς, διαιτητικές συμβουλές και επείγουσα θεραπεία της αναφυλαξίας. Παρόλο που οι πρώτες προσπάθειες απευαισθητοποίησης στην ΤΑ, όπως η ανοσοθεραπεία από του στόματος, αναφέρονται 100 έτη πριν, δεν υπάρχουν αποδεκτές θεραπείες που να παρέχουν την ανάπτυξη τροφικής ανοχής ή να παρέχουν προστασία από ακούσια έκθεση. Όμως, ένας αριθμός θεραπευτικών στρατηγικών και μεθόδων βρίσκονται υπό έρευνα, επικεντρώνοντας σε τροφές που προκαλούν IgE-αναφυλακτικές αντιδράσεις (φιστίκι, ξηροί καρποί, οστρακοειδή) ή είναι κοινές στα παιδιά (γάλα αγελάδας, αβγό). Οι προσεγγίσεις που επιδιώκονται είναι είτε ειδική για το τροφικό αλλεργιογόνο είτε μη ειδική.

Οι ειδικές για το αλλεργιογόνο (Specific Oral Tolerance Induction – Επαγωγή Ειδικής Στοματικής Ανοχής, SOTI) περιλαμβάνουν την από του στόματος, την υπογλώσσια και την επιδερμική ανοσοθεραπεία με φυσικά τροφικά αλλεργιογόνα ή με μεταλλαγμένες-ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, οι οποίες εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με την IgE και συγχορήγηση με θερμικά τροποποιημένα στελέχη *E. coli*, επιτυγχάνοντας τη μέγιστη ανοσολογική απάντηση. Επίσης, δίαιτες που περιέχουν υπερβολικά θερμαινόμενες (μαγειρεμένες) τροφές, όπως γάλα ή αβγό, μπορεί να αποτελέσουν έναν εναλλακτικό τρόπο, ειδικής για το αλλεργιογόνο, ανοσοτροποποίησης του ΤΑ σε μερικούς ασθενείς.

Οι μη ειδικές για το αλλεργιογόνο περιλαμβάνουν anti-IgE αντισώματα, η χορήγηση των οποίων μπορεί να πολλαπλασιάσει την ανεκτή ποσότητα του τροφικού αλλεργιογόνου, και κινέζικα φυτικά σκευάσματα τα οποία προλαμβάνουν την προκαλούμενη από φιστίκι τροφική αναφυλαξία και αποτελούν προς το παρόν αντικείμενο επιστημονικής έρευνας.⁴

Σε αυτή την ανασκόπηση θα ασχοληθούμε μόνο με την απευαισθητοποίηση-ανοσοθεραπεία στην ΤΑ.

2. Επιλογή ασθενών για ανοσοθεραπεία (ΑΘ)

Οι τροφικές αλλεργίες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Ευτυχώς, το 85% των παιδιών που εμφανίζουν αλλεργία σε γάλα, αβγό, σιτηρά και σόγια, ξεπερνούν γρήγορα το πρόβλημα, αναπτύσσοντας ανοσολογική ανοχή, ενώ μόνο το 15% με αλλεργία στο φιστίκι, στους άλλους ξηρούς καρπούς, στο ψάρι και στα οστρακοειδή, εμφανίζουν παρόμοια συμπεριφορά. Διαγνωστικές δοκιμασίες απαιτούνται για τη διάκριση των ασθενών με παροδική ΤΑ από αυτούς με την εμμένουσα μορφή

και έτσι θεραπευτικές στρατηγικές θα πρέπει να εφαρμοσθούν νωρίς, προκειμένου να επιταχυνθεί η επίτευξη ανοχής στην πρώτη ομάδα και αντίστοιχα να αναπτυχθεί ανοχή στη δεύτερη. Προς το παρόν τουλάχιστον, δεν υπάρχει τέτοια αξιόπιστη μέθοδος (προσδιορισμός ειδικής IgE ορού, δερματικές δοκιμασίες), η οποία θα προβλέπει την πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής, αν και πρόσφατες αναφορές σε παιδιά με πολλαπλή ΤΑ αναφέρουν ότι πολύ λίγα παιδιά με αλλεργία στο γάλα ή στο αβγό και επίπεδα ειδικής IgE ορού πάνω από 50 KU/L, ξεπερνούν το πρόβλημά τους στην εφηβεία.⁴⁻⁶

Οι ασθενείς με ΤΑ, μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις φαινότυπους: αυτούς με την παροδική μορφή, αυτούς με την εμμένουσα και τέλος αυτούς με το σύνδρομο γύρης-τροφής (στοματική αλλεργία – oral allergy). Κάθε μία από τις παραπάνω μορφές είναι το αποτέλεσμα διαφορετικών ανοσολογικών διεργασιών, γεγονός που απαιτεί διαφορετικές ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία τους.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με την παροδική μορφή έχουν την καλύτερη ανταπόκριση στην ΑΘ. Αν και επικρατεί η άποψη ότι στους παραπάνω ασθενείς δεν απαιτείται τέτοιου είδους θεραπεία, τα δυνητικά της όμως αποτελέσματα επιταχύνουν την ανάπτυξη ανοχής και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και τις διατροφικές συνήθειες.

Η εμμένουσα μορφή απαιτεί διαφορετική προσέγγιση. Εδώ έχουμε σαφώς λιγότερη ανταπόκριση στην ΑΘ, ακόμα και αποτυχία απευαισθητοποίησης, μη επίτευξη τροφικής ανοχής, απαίτηση για παράταση της χρονικής διάρκειας λήψης της θεραπείας και τέλος ανάπτυξη πολλών και πολλές φορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τέλος, η ΑΘ στο σύνδρομο γύρης-τροφής (στοματική αλλεργία – oral allergy) αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική επιλογή, τόσο στην υποδόρια όσο και στην υπογλώσσια μορφή της, με πολύ καλά αποτελέσματα και στα στοματικά συμπτώματα και στις δερματικές δοκιμασίες.⁴

3. Μορφές ανοσοθεραπείας στην τροφική αλλεργία

Στην ΤΑ χρησιμοποιούνται οι παρακάτω μορφές ΑΘ οι οποίες θα αναλυθούν στη συνέχεια:

- Υποδόρια ανοσοθεραπεία (Subcutaneous immunotherapy, SCIT).
- Από του στόματος ανοσοθεραπεία (Oral immunotherapy, OIT).

γ. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (Sublingual immunotherapy, SLIT).

δ. Επιδερμική ανοσοθεραπεία (Epicutaneous immunotherapy, EPIT).

3.1. Υποδόρια ανοσοθεραπεία - *Subcutaneous immunotherapy*

Η υποδόρια ΑΘ εφαρμόζεται με πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών αλλεργιών και της αλλεργίας στα υμενόπτερα εδώ και 100 έτη.

Αυτή η μορφή της ΑΘ εφαρμόστηκε σε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη, σε 12 ασθενείς με ΤΑ στο φιστίκι για 12 μήνες (6 με δραστικό φάρμακο, 6 με placebo). Η ομάδα του δραστικού φαρμάκου αύξησε το κατώφλι ανοχής στο φιστίκι σε ικανοποιητικό επίπεδο και μείωσε την ευαισθητοποίηση στις δερματικές δοκιμασίες, σε αντίθεση με την ομάδα placebo η οποία δεν παρουσίασε καμία μεταβολή. Όμως κατά τη διάρκεια της ΑΘ, η πρώτη ομάδα εμφάνισε πολύ αυξημένο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με συμμετοχή και του αναπνευστικού (μέσος όρος ανεπιθύμητων ενεργειών 7,7 φορές και μέσος όρος χρήσης επινεφρίνης 9,8/άτομο). Επίσης, 3 από τους 6 ασθενείς της δραστικής ομάδας δεν κατάφεραν να φτάσουν στην επιθυμητή δόση, καθώς εμφάνισαν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και σε αυτή τη μελέτη αποδεικνύεται ότι αυξάνεται η ανοσολογική ανοχή στη βρώση του φιστικιού στους υποβληθέντες σε υποδόρια ΑΘ, ο υψηλός ρυθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της παραπάνω μεθόδου αποθαρρύνουν την περαιτέρω κλινική της εφαρμογή.⁷

Αντίθετα, η διασταυρούμενη υποδόρια ΑΘ έχει εφαρμοστεί με πολύ καλά αποτελέσματα στο σύνδρομο γύρεως-τροφής ή αλλεργικό στοματικό σύνδρομο. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη συμπτωματολογία του παραπάνω συνδρόμου και μείωση των δερματικών δοκιμασιών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υποδόρια ή υπογλώσσια ΑΘ σε γύρεις. Τα ανωτέρω αποτελέσματα έχουν κυρίως αναφερθεί σε ενήλικους μονοευαίσθητους στη γύρη σημύδας και σύνδρομο γύρεως-τροφής στο μήλο, που κάνουν υποδόρια ΑΘ σε υψηλές δόσεις. Τ-κυτταροεξαρτώμενες ανοσολογικές απαντήσεις σε διασταυρούμενα τροφικά αλλεργιογόνα με τη γύρη σημύδας, όπως apple Mal d1, hazelnut Cor a1 και carrot Dau c1, είναι μερικώς εξαρτημένα με το αντιγόνο Bet v1. Κατά συνέπεια, εμβόλια βασισμένα σε τροποποιημένα και ανασυνδυασμένα τροφικά αλλεργιογόνα, αποτελούν μια εξαιρετική προσέγγιση στο σύνδρομο γύρεως-τροφής.⁸⁻¹⁰

3.2. Από του στόματος ανοσοθεραπεία - *Oral immunotherapy*

Η πρώτη προσπάθεια επιτυχημένης από του Στόματος Ανοσοθεραπείας (ΣΑ) σε αβγό, έγινε σε ένα αγόρι το 1908. Σήμερα, η μέθοδος αυτή είναι η πιο καλά μελετημένη θεραπευτική προσέγγιση της ΤΑ, αν και λίγες μελέτες έχουν καθιερώσει τη δραστηριότητα των ασθενών πριν τη θεραπεία, την ομάδα placebo ή και τα δύο. Επιπλέον, αν και οι μελέτες αποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών με ΤΑ απευαισθητοποιούνται μετά από ΣΑ, δεν υπάρχουν εργασίες που να διαπιστώνουν την ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. Επιπρόσθετα, ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι συχνές (>25% των δόσεων σχετίζονται με ανεπιθύμητες αντιδράσεις αν και οι περισσότερες από αυτές είναι στη φύση τους μέτριας έντασης.⁴

3.2.1. Ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής

Ο ιδανικός στόχος της θεραπείας για την ΤΑ, είναι η επίτευξη μόνιμης στοματικής ανοχής, η οποία θα επιβιβιώνεται όταν με τη εισαγωγή της τροφής δεν επιφέρει την ανάπτυξη αλλεργικών συμπτωμάτων μετά και από μεγάλες περιόδους αποχής. Ο μηχανισμός της μόνιμης στοματικής ανοχής πιθανόν να περιλαμβάνει την αρχική ανάπτυξη Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και την ανοσολογική παράκαμψη από την ΤΗ2 προαλλεργική απάντηση, που ακολουθείται από ανοσολογική αλλεργία στα μετέπειτα στάδια.¹¹ Σε αντίθεση, στο στάδιο της απευαισθητοποίησης, η διαρκής προστασία εξαρτάται από την απρόσκοπτη χορήγηση του τροφικού αλλεργιογόνου: όταν καθυστερεί ή διακοπεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα προστατευτικά αποτελέσματα χάνονται πλήρως ή μειώνονται σημαντικά. Οι ανοσολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν μειωμένη δραστηριότητα των σιτευτικών και των βασεοφίλων, αύξηση των ειδικών για την υπεύθυνη τροφή IgG4 αντισωμάτων και μείωση των ειδικών IgE για την υπεύθυνη τροφή αντισωμάτων. Η μονιμότητα του θεραπευτικού αποτελέσματος μπορεί να διαπιστωθεί με εκ προθέσεως διακοπή της υπεύθυνης τροφής κατ' ελάχιστον για 4 έως 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ιατρικά παρακολουθούμενη τροφική πρόκληση.¹²

3.2.2. Τρόπος χορήγησης

Κατά τη διάρκεια της διενέργειας της ΣΑ, η υπεύθυνη τροφή αναμιγνύεται με μια «ασφαλή» τροφή και χορηγείται σε προοδευτικά αυξημένες ποσότητες. Αυτή η σταδιακή αύξηση μέχρι τη επίτευξη της επιθυμητής ανεκτής δόσης, διεξάγεται σε ιατρικά ελεγχόμενο περιβάλλον, ενώ οι χορηγήσεις της δόσης συντήρησης γίνονται στα σπίτια των ασθενών.

Πρώιμες, μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, διαπιστώνουν ότι ένα υποσύνολο ασθενών με ΤΑ, μπορούν να απευαισθητοποιηθούν σε διάφορες τροφές όπως γάλα, αβγό, ψάρι, φιστίκι και σέλινο.^{13,14}

Μερικοί ασθενείς που ανέχονται επαρκώς μία δόση συντήρησης, ακόμα και για μια σημαντική χρονική περίοδο, εμφανίζουν ξανά αλλεργικά συμπτώματα εάν η τροφή δεν χορηγείται σε τακτική βάση, αποδεικνύοντας έτσι ότι η μόνιμη ανοσολογική ανοχή δεν επιτεύχθηκε.¹²

3.2.3. ΣΑ στο γάλα αγελάδας

Οι πιο σημαντικές και πρόσφατες κλινικές μελέτες που αφορούν στη ΣΑ στο γάλα αγελάδας, είναι οι τρεις παρακάτω:

Στην πρώτη,¹⁵ μετείχαν 21 ασθενείς, ηλικίας 5–10 ετών. Δεκαπέντε από αυτούς (71,4%) ανέχθηκαν 200 mL γάλακτος (3 ανέχθηκαν 40–80 mL, ενώ 3 δεν ανέχθηκαν ούτε την ελάχιστη δόση), οι δερματικές δοκιμασίες μειώθηκαν σημαντικά, οι ειδικές IgE ορού όμως δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν 13 από τους 21 ασθενείς (61,9%).

Στη δεύτερη μελέτη,¹⁶ τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μετείχαν 20 ασθενείς, ηλικίας 6–17 ετών (ενεργή ομάδα/εικονική ομάδα 2/1). Δεκαεννέα ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Μετά το πέρας της, οι μετέχοντες στην ενεργή ομάδα αύξησαν τη μέγιστη συσσωρευτική δόση από τα 40 mg στη μέση δόση των 5140 mg, ενώ κάτι αντίστοιχο δεν συνέβη στην ομάδα placebo. Οι ειδικές IgE ορού δεν επηρεάστηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες, ενώ τα ειδικά IgG αντισώματα για το γάλα αγελάδας αυξήθηκαν σημαντικά στη δραστική ομάδα και ιδιαίτερα η υποομάδα των IgG4. Η μέση συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν 35% στη δραστική ομάδα και 1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στη δεύτερη μελέτη,¹⁷ τυχαιοποιημένη, μετείχαν 60 ασθενείς, ηλικίας 5–17 ετών (ενεργή ομάδα/μη ενεργή ομάδα 1/1). Μετά από έναν χρόνο, οι 11 (36%) ανέχθηκαν πάνω από 150 mL γάλακτος σε καθημερινή βάση, 16 από τους 30 ανέχθηκαν 5–150 mL γάλακτος, ενώ κανένας από τη μη δραστική ομάδα δεν ανέχθηκε τα παραπάνω. Οι ειδικές IgE ορού μειώθηκαν σημαντικά στη δραστική ομάδα. Η μέση συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν 66,6% στη δραστική ομάδα, ενώ 3 (10%) διέκοψαν τη μελέτη λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.2.4. ΣΑ στο φιστίκι

Οι πιο σημαντικές και πρόσφατες κλινικές μελέτες που αφορούν στη ΣΑ στο φιστίκι, είναι οι παρακάτω:

Στην πρώτη,¹⁸ ανοικτού τύπου, μετείχαν 39 ασθενείς, ηλικίας 1–9 ετών. 27 από αυτούς (77%) ανέχθηκαν 2,9 g φιστικιού. Μετά από 6 μήνες, οι δερματικές δοκιμασίες στο φιστίκι, η δραστηριότητα των βασεοφίλων και οι ειδικές IgE ορού μειώθηκαν σημαντικά, ενώ η υποομάδα των IgG4 ειδικών αντισωμάτων αυξήθηκε σημαντικά. Η έκκριση της IL-10, της IFN-γ και του TNF από τα διεγερμένα περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα του αίματος, αυξήθηκαν σημαντικά μετά από περίοδο 6–12 μηνών. Επίσης τα ειδικά για το φιστίκι Fox P3+ T-λεμφοκύτταρα αυξήθηκαν μέχρι το διάστημα των 12 μηνών και μετά εμφανίζουν πτώση. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν το 65% των συμμετεχόντων κατά τη φάση της αύξησης και το 25% στη φάση της συντήρησης. Τέσσερις (10%) διέκοψαν εξαιτίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη δεύτερη,¹⁹ ανοικτού τύπου, μετείχαν 4 ασθενείς, ηλικίας 9–13 ετών (case reports). Και οι 4 (100%) ανέχθηκαν 800 mg φιστικάλευρου, μετά από 6 εβδομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν, ούτε χρήση επινεφρίνης.

Τέλος, στην τρίτη,²⁰ ανοικτού τύπου και αυτή, μετείχαν 23 ασθενείς, ηλικίας 3,2–14,3 ετών. Και οι 23 (100%) ανέχθηκαν 0,15 g φιστικιού και 14 (63%) 0,5–2 g. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν το 18% των συμμετεχόντων, ενώ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν το 2,6%.

3.2.5. ΣΑ στο αβγό

Οι πιο σημαντικές και πρόσφατες κλινικές μελέτες που αφορούν στη ΣΑ στο αβγό, είναι οι παρακάτω:

Στην πρώτη,²¹ ανοικτού τύπου, μετείχαν 7 ασθενείς, μέσης ηλικίας 4 ετών. Τέσσερις από αυτούς (57%) ανέχθηκαν τη βρώση ενός ολόκληρου αβγού. Οι ειδικές IgE ορού σε 5 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική μείωση, ενώ μετά από 24 μήνες οι ειδικές IgG εμφάνισαν σημαντική αύξηση.

Στη δεύτερη,²² ανοικτού τύπου και αυτή, μετείχαν 23 ασθενείς, ηλικίας 5–17 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ταχύ σχήμα απευαισθητοποίησης. Από αυτούς, 20/23 (86,9%) ανέχθηκαν ικανοποιητικά τη βρώση ενός ολόκληρου αβγού, 14 σε διάστημα 5 ημερών και 6 σε λιγότερο από 10 ημέρες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισε το 13% των συμμετεχόντων, ενώ ήπιες-μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες το 65,2%.

3.2.6. Τρόποι ανταπόκρισης στην από του στόματος ανοσοθεραπεία

Στις διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί για τη ΣΑ, παρατηρούνται διαφορές στον τρόπο ανταπόκρισης. Περίπου 10–20% των συμμετεχόντων

αποτυγχάνουν να επιτύχουν τον τελικό στόχο κατά το στάδιο της αύξησης και εγκαταλείπουν, λόγω εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ένα άλλο 10–20% δεν επιτυγχάνουν τον παραπάνω στόχο κατά τη φάση συντήρησης. Έτσι τελικά, ένα ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 50–75% επιτυγχάνουν τον τελικό στόχο και τον διατηρούν. Η πλειοψηφία των παιδιών ανέχονται επαρκώς περισσότερο από 5 g της αλλεργιογόνου τροφής, αλλά θα πρέπει να καθοριστεί εάν οι μερικώς απευαισθητοποιημένοι ασθενείς θα ανεχθούν την τελική δόση σε μεγαλύτερη χρονική διάρκεια ανοσοθεραπείας. Επίσης δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένο, εάν η αποτυχία της απευαισθητοποίησης σχετίζεται με την περισσότερο σοβαρή μορφή της εμμένουσας ΤΑ και, αντίθετα, εάν η επιτυχημένη απευαισθητοποίηση και η ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής σχετίζεται με τον παροδικό κλινικό φαινότυπο και τις περισσότερες πιθανότητες αυτόματης οριστικής ίασης της ΤΑ.⁴

3.3. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία - *Sublingual immunotherapy*

Η Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία (ΥΑ) αποτελεί μία άλλη προσέγγιση στην απευαισθητοποίηση και στην ανάπτυξη ανοχής. Η πρώτη προσπάθεια αναφέρεται με εκχύλισμα φρέσκου ακτινιδίου, σε μια 29χρονη, με ιστορικό αναφυλαξίας.²³

Οι πιο σημαντικές και πρόσφατες κλινικές μελέτες που αφορούν στην ΥΑ, είναι οι τρεις παρακάτω:

Στην πρώτη μελέτη,²⁴ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μετείχαν 21 ασθενείς με αλλεργία στο φουντούκι. Όλοι οι μετέχοντες στην ομάδα του δραστικού φαρμάκου ανέχθηκαν δόση φουντουκιού από 2,3–11,6 g, ενώ το 50%, δόση 20 g. Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισε το 0,2% των συμμετεχόντων, ενώ ήπιες-τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες το 7%.

Στη δεύτερη μελέτη,²⁵ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μετείχαν 18 ασθενείς με αλλεργία στο φιστίκι. Όλοι οι μετέχοντες στην ομάδα του δραστικού φαρμάκου ανέχθηκαν δόση φιστικιού 20πλάσια από την ομάδα του placebo, ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισε το 11,5% των συμμετεχόντων, μόνο όμως ήπιες - τοπικές.

Στην τρίτη μελέτη,²⁶ μη τυχαιοποιημένη, ανοικτού τύπου, μετείχαν 8 παιδιά με αλλεργία στο γάλα αγελάδας. Επτά παιδιά ανέχθηκαν δόση γάλακτος από 39 έως 143 mL, ενώ ένα παιδί διέκοψε λόγω έντονων στοματικών ενοχλήσεων.

Τέλος, σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, μετείχαν 37 ενήλικες ασθενείς με αλλεργία στο Pru p 3 (κυριότερος αντιγονικός καθοριστής στο ροδάκινο). Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η ομάδα του δραστικού φαρμάκου ανέχθηκε 3πλάσιες έως 9πλάσιες δόσεις, ενώ δεν διαπιστώθηκαν αξιόλογες ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁷

3.4. Επιδερμική ανοσοθεραπεία - *Epicutaneous immunotherapy*

Μία πολύ ενδιαφέρουσα εναλλακτική μέθοδος απευαισθητοποίησης της υπεύθυνης τροφής, είναι τα επιδερμικά επιθέματα (epicutaneous patch). Σε μια μικρή πιλοτική μελέτη, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μετείχαν 18 παιδιά από 7 μηνών έως 10 ετών, με αλλεργία στο γάλα αγελάδας. Τα παιδιά λάμβαναν 3 επιθέσεις, με διαφορά 48 ωρών (1 mg αποβουτυρωμένου γάλακτος ή 1 mg γλυκόζης ως placebo), με τη μέθοδο των patch, ανά εβδομάδα, για 3 μήνες. Στην ομάδα της δραστικής ουσίας, το κατώφλι ανοχής ανέβηκε από τα 1,8 mL στα 23,6 mL, ενώ στην ομάδα της εικονικής ουσίας δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Δεν διαπιστώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όμως ένα παιδί εμφάνισε διάρροιας. Αυτή η μικρή πιλοτική μελέτη αποδεικνύει ότι η μέθοδος αυτή χρήζει περισσότερων κλινικών μελετών για να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ΤΑ.²⁸

4. Συμπεράσματα

Η διενέργεια απευαισθητοποίησης (ανοσοθεραπείας) σε ασθενείς με τροφική αλλεργία, αποτελεί μια σημαντική πρόκληση με ελπιδοφόρα μηνύματα. Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται περιλαμβάνουν την υποδόρια ανοσοθεραπεία (SCIT), την από του στόματος (OIT), την υπογλώσσια (SLIT) και την επιδερμική (EPIT). Οι διενεργούμενες μελέτες αποδεικνύουν πολύ καλά αποτελέσματα στο σύνδρομο τροφής - γύρεως, ελπιδοφόρα αποτελέσματα στην παροδική μορφή της τροφικής αλλεργίας και τέλος όχι τόσο καλά αποτελέσματα στην εμμένουσα μορφή. Το μεγαλύτερο πρόβλημα δεν είναι η αποτελεσματικότητα αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που πολλές φορές είναι σοβαρές και συστηματικές. Έτσι, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων κλινικών μελετών. Μπορεί στο μέλλον, η ανοσοθεραπεία να αποτελέσει μια αξιόλογη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή και στον τομέα της τροφικής αλλεργίας, πέρα από τη μέχρι σήμερα ακολουθούμενη τακτική της αυστηρής αποφυγής της υπεύθυνης τροφής.

Βιβλιογραφία

1. Branum AM, Luckas SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009, 124:1549–1555
2. Decker WW, Campbell RL et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:1161–1165
3. Βούρδας Δ, Γρηγορέας Χ, Πεταλάς Κ. *Ελληνική Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία*, 2006
4. Nowak-Wegryn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:558–573
5. Skripak JM, Matsui EC et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1172–1177
6. Savage JH, Matsui EC et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1413–1417
7. Nelson HS, Lahr J et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 99:745–751
8. Asero R. Effects of birch pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998, 28:1368–1373
9. Bolhaar ST, Tiemessen MM et al. Efficacy of birch pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:761–769
10. Geroldinger-Simic M, Zelniker T et al. Birch-pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:616–622
11. Vickery BP, Scurlock AM et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:576–584
12. Staden U, Rolinck-Werninghaous C et al. *Allergy* 2007, 62:1261–1267
13. Patriarca G, Nucera E et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:459–465
14. Patriarca G, Romano A et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to foods. *Allergol Immunopath* 1984, 12:275–281
15. Meglio P, Bartone E et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004, 59:980–987
16. Skripak JM, Nash SD et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *JACI* 2008, 122:1154–1160
17. Longo G, Barbi E et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *JACI* 2008, 121:343–347
18. Jones SM, Pons L et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *JACI* 2009, 124:292–300
19. Clark AT, Islam S et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009, 64:1218–1220
20. Blumchen K, Ulbricht H et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *JACI* 2010, 126:83–91
21. Buchanan AD, Green TD et al. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy. *JACI* 2007, 119:199–205
22. Rodriguez RG, Urrea JM et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011, 41:1289–1296
23. Mempel M, Rakoski J et al. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *JACI* 2003, 111:1406–1409
24. Enrique E, Pineda F et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *JACI* 2005, 116:1073–1079
25. Kim EH, Bird JA et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunological evidence of desensitization. *JACI* 2011, 127:640–647
26. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006, 61:1238–1239
27. Fernandez-Rivas M, Garrido FS et al. Randomized double blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009, 64:876–883
28. Dupont C, Kalach N et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability and impact on allergic reactivity. *JACI* 2010, 125:1165–1167

Τα προβιοτικά-πρεβιοτικά, από τη ματιά του διαιτολόγου

Π. Ξενιτέλλης, Αθ. Παπαντωνίου,
Αλ. Γεωργίου, Αν. Γκζα, Π. Καλούδη,
Π. Μασσαρά, Θ. Μπρίκου, Χρ. Χατζηνικολάου,
Αιμ.-Β. Χρήστου, Αδ. Κυριακού

*Τμήμα Επιστήμης, Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το συγκεκριμένο άρθρο πραγματεύεται τη χρήση προ-, πρε- και συμβιωτικών σκευασμάτων από τη μεριά του επιστήμονα υγείας και κυρίως τη σκοπιά των κλινικών διαιτολόγων-διατροφολόγων. Αρχικά ορίζεται η προσπάθεια τροποποίησης ή βελτίωσης της μικροχλωρίδας του εντέρου ως βασικός παράγοντας της χρήσης των παραπάνω σκευασμάτων. Ακολουθώς αναλύονται οι ορισμοί αλλά και τα κριτήρια που έχουν τεθεί ως προς τον χαρακτηρισμό των προ-, πρε- και συμβιωτικών. Στη συνέχεια τίθεται το θέμα του τρόπου και της πορείας αποικισμού της εντερικής μικροχλωρίδας. Θίγεται το θέμα της προέλευσης και στη συνέχεια προμήθειας των προβιοτικών σκευασμάτων ενώ παρατίθεται πίνακας με τα σημαντικότερα στελέχη προβιοτικών σε σύγκριση με τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου. Γίνεται μια αδρή ανάλυση όσον αφορά στην εναλλακτική λύση των σκευασμάτων μη ζώντων μικροοργανισμών αλλά και σύγκριση των τελευταίων με τα προβιοτικά. Ακολουθεί ανασκόπηση του ωφέλιμου, ή μη, ρόλου των προ-, πρε- και συμβιωτικών στην αντιμετώπιση ή βελτίωση νοσηρών καταστάσεων όπως η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, οι ατοπικές νόσοι, κάποιων ειδών διάρροιας, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου αλλά και άλλων καταστάσεων. Κλείνοντας, γίνεται αναφορά ως προς την ασφάλεια χρήσης των σκευασμάτων αυτών για γενική χρήση αλλά και για την αντιμετώπιση ορισμένων καταστάσεων. Τέλος, εξάγονται συμπερασματικές πληροφορίες υποστηρίζοντας ότι παρά το γεγονός που φέρει τα σκευάσματα αυτά να αποτελούν σημαντικό εργαλείο, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη και έρευνα για τη διασφάλιση της συστηματικής ευεργετικής χρήσης.

Αδ. Κυριακού

*Τμήμα Επιστήμης, Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο,
Λεωφ. Ελ. Βενιζέλου 70, 176 71 Καλλιθέα, Αθήνα
e-mail: xenitellisp@gmail.com*

Probiotics-prebiotics, dietician's point of view

P. Xenitellis, Ath. Papantoniou,
Al. Georgiou, A. Gkza, P. Kaloudi,
P. Massara, Th. Mprikou, Chr. Chatzinikolaou,
A.-B. Christou, A. Kyriakou

*Dietetics and Nutritional Science Department,
Harokopio University, Athens, Greece*

ABSTRACT This article discusses the use of pro-, pre- and symbiotic products from the point of view of a healthcare scientist and particularly from the angle of the clinical dietitian and nutritionist. The attempt to alter or modify the intestinal microflora is defined as the fundamental reason to subscribe the above products. The terms and the expected favorable properties of pro-, pre- and symbiotics are been analyzed. The way of inhabitation of the intestinal microflora is been discussed. Additionally, the topics of origin and the ways to supply probiotics are presented, while a listing of important probiotic strains is compared to the healthy intestinal microflora. A vague analysis of the alternative choice of non-living microorganisms is cited and compared to the use of probiotics. A review of the beneficial (or not) role of pro-, pre- and symbiotic supplements towards various diseases such as necrotizing enterocolitis, atopic diseases, various forms of diarrhea, the irritable bowel syndrome and other conditions is discussed. Concluding, the matter of safety of general or specific use is mentioned. To sum up, concluding information is been presented, while probiotics are been considered to be useful supplements, it is stated that further research is needed for a massive use.

A. Kyriakou

*Dietetics and Nutritional Science Department,
Harokopio University,
70 El. Venizelou Ave., GR-176 71 Kallithea, Athens, Greece
e-mail: xenitellisp@gmail.com*

1. Εισαγωγή

Ο ανθρώπινος βλεννογόνος (γαστρεντερικός σωλήνας, ουρογεννητικός σωλήνας, ανώτερο αναπνευστικό) αποικίζεται από μικροοργανισμούς οι οποίοι έχουν δημιουργήσει μια συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή και αποτελούν τη φυσική μικροχλωρίδα μας.

Ιδιαίτερα οι μικροοργανισμοί που εγκαθίστανται στο παχύ έντερο δημιουργούν ένα από τα πιο πυκνά και πολύπλοκα οικοσυστήματα και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ξενιστή. Η μικροχλωρίδα αυτή επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (διατροφή, ηλικία) και μεταβάλλεται σε διάφορες καταστάσεις ασθένειας (λοιμώδεις γαστρεντερίτιδες, διάρροια προκαλούμενη από αντιβιοτικά, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, αλλεργίες, καρκίνος του παχέος εντέρου κ.ά.). Η δυνατότητα τροποποίησής της προς την κατεύθυνση της επικράτησης συγκεκριμένων βακτηριακών πληθυσμών, αποτελεί πιθανόν έναν εναλλακτικό τρόπο αποκατάστασης της ομοιόστασης του ξενιστή. Μία μέθοδος τροποποίησης της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου συνίσταται στη χορήγηση ζώντων βακτηρίων μέσω εμπλουτισμένων τροφίμων ή φαρμακευτικών προϊόντων (συμπληρωμάτων διατροφής). Ο όρος «προβιοτικά» εισήχθη πρόσφατα για την ερμηνεία αυτής της έννοιας.

Οι πληροφορίες είναι ανεπαρκείς για τον τρόπο που μια παρέμβαση, η οποία αποσκοπεί στην τροποποίηση της μικροβιακής χλωρίδας, μπορεί να δράσει ευεργετικά ως προς την πρόληψη, την άμβλυση ή τη θεραπεία μιας διαταραχής. Η έρευνα εστιάζεται κυρίως στη ρύθμιση της σύστασης και της λειτουργίας της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω των προβιοτικών και πρεβιοτικών σκευασμάτων, με στόχο να βελτιωθεί η ισορροπία των πληθυσμών των μικροοργανισμών. Σύμφωνα με τη μελέτη των Gibson et al 1995,¹ θεωρείται ότι τα ευεργετικά βακτηριακά στελέχη υπερέχουν των επιβλαβών.²

Οι μελέτες των τελευταίων ετών μας δίνουν περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά στον καθορισμό της σύστασης μιας εξισορροπημένης φυσικής μικροχλωρίδας, το είδος των μικροοργανισμών και τις αναλογίες τους μέσα στην εντερική μικροχλωρίδα.

2. Ορισμοί

2.1. Προβιοτικά

Ο όρος «προβιοτικό» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Lilley & Stillwell το 1965 ως αντίθετος του όρου «αντιβιοτικό». Ως λέξη έχει ελληνική προέλευση και σημαίνει υπέρ της ζωής [προ(ς) το βίος]. Επαναπροσδιορίστηκε όμως από τον Fuller R (1989)³ ως «παρασκεύασμα ζώντων μικροβιακών κυττάρων

που όταν χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα στην τροφή επηρεάζει θετικά την υγεία του ξενιστή, βελτιώνοντας την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας», ορισμός που γενικότερα θεωρείται μέχρι σήμερα αποδεκτός. Στην πορεία ο ορισμός αυτός διευρύνθηκε έτσι ώστε να περιλαμβάνει τη δράση σε όργανα και ιστούς εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά και για να δικαιολογήσει αποτελέσματα που δεν σχετίζονται άμεσα με τη μικροχλωρίδα.

Έχοντας ως δεδομένο ότι η κατανάλωση και των μη ζώντων μικροβιακών κυττάρων είναι ευνοϊκή για την υγεία, αρκετοί επαναπροσεγγίζουν τον όρο χωρίς να θεωρούν ως προϋπόθεση την ύπαρξη ζώντων κυττάρων για την κατάταξη ενός σκευάσματος στα προβιοτικά προϊόντα. Στον πίνακα 1 φαίνονται όλες οι ιδιότητες που πρέπει να διαθέτουν τα προβιοτικά στελέχη, αν και

Πίνακας 1. Κριτήρια για τον χαρακτηρισμό των προβιοτικών για ανθρώπινη χρήση.

- Το στέλεχος να έχει ανθρώπινη προέλευση
- Να έχει γίνει ταυτοποίηση σε επίπεδο γένους και είδους
- Η ταυτοποίηση πρέπει να γίνεται με υβριδισμό DNA-DNA και προσδιορισμό της ακολουθίας του rRNA
- Τα στελέχη πρέπει να κατατίθενται σε διεθνείς «τράπεζες» μικροοργανισμών
- Να είναι ασφαλές ως τρόφιμο αλλά και για κλινική χρήση
- Μη παθογόνο
- Να μην καταστρέφει τον εντερικό βλεννογόνο
- Να μη διαθέτει μεταθετά γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά
- Να μην προκαλεί σύζευξη χολικών οξέων
- Να παρουσιάζει ικανότητα επιβίωσης στον εντερικό σωλήνα
- Ανθεκτικότητα στο όξινο περιβάλλον και στην παρουσία χολικών (αυτό το χαρακτηριστικό είναι σημαντικό και για τα κολπικά προβιοτικά όταν χορηγούνται διά του στόματος)
- Να είναι ικανό να προσδεθεί στην επιφάνεια βλεννογόνου
- Να μπορεί να αποικίσει το ανθρώπινο έντερο ή τον γυναικείο κόλπο (έστω και προσωρινά)
- Να παράγει αντιμικροβιακούς παράγοντες
- Να έχει ικανότητα ανταγωνισμού παθογόνων βακτηρίων
- Ανθεκτικότητα σε σπερματοκτόνα (προβιοτικά που προορίζονται για κολπική χρήση)
- Ύπαρξη επαληθευμένων κλινικών δεδομένων για τα αποτελέσματα της δράσης του στην ανθρώπινη υγεία
- Ύπαρξη τουλάχιστον μίας μελέτης φάσης 2 και κατά προτίμηση επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από άλλο κέντρο
- Σταθερότητα κατά τη διαδικασία παραγωγής και συντήρησης

κάθε προβιοτικό στέλεχος διαθέτει ορισμένες μόνο από αυτές.² Επίσης, για να χαρακτηριστεί ως προβιοτικό ένα σκεύασμα, θα πρέπει να έχει και κάποιες δράσεις, όπως να αποκαθιστά την εντερική μικροχλωρίδα και να την προφυλάσσει από διάρροιες ή ρετροϊούς κ.ά.

2.2. Πρεβιοτικά

Η λέξη πρεβιοτικό προέρχεται από τη μετατροπή της πρόθεσης προ- σε πρε- και σημαίνει πριν τον βίο, με την έννοια της προϋπόθεσης. Η ιδέα των πρεβιοτικών προϊόντων προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Gibson & Roberfroid (1995)¹ οι οποίοι όρισαν ως πρεβιοτικά, τα μη πεπτόμενα συστατικά των τροφίμων τα οποία ασκούν ευεργετική δράση στην υγεία του ξενιστή, μέσω εκλεκτικής επαγωγής της αύξησης ή/και της δραστηριότητας ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο παχύ έντερο, κυρίως των βακτηρίων του γένους *Bifidobacterium*. Κάθε συστατικό των τροφίμων το οποίο καταλήγει στο παχύ έντερο χωρίς να έχει διασπαστεί, θα μπορούσε εν δυνάμει να λειτουργήσει ως πρεβιοτικό συστατικό. Μέχρι σήμερα δεν έχουν προκύψει ευεργετικά αποτελέσματα στον ξενιστή από τη βακτηριακή ζύμωση στο παχύ έντερο άπεπτων λιπών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών.

Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα στοιχεία, μόνον οι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες (NDO) και ιδιαίτερα οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS) πληρούν τα κριτήρια των πρεβιοτικών.

Αντιθέτως το ανθεκτικό άμυλο αλλά και άλλοι πολυσακχαρίτες (πολυσακχαρίτες από το φυτικό κυτταρικό τοίχωμα, ημικυτταρίνες, πηκτίνες, κόμμεα) δεν ανταποκρίνονται στη βασική προϋπόθεση της εκλεκτικής επαγωγής αύξησης βακτηρίων, αλλά επάγουν τη μη εκλεκτική βακτηριακή αύξηση και τον μεταβολισμό των βακτηρίων στο κόλον. Επάγουν δηλαδή την αύξηση τόσο των πιθανώς επιβλαβών όσο και των ευεργετικών για την υγεία του ξενιστή ειδών.

Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες αναφέρονται είτε ως ολιγοφρουκτόζη εάν έχουν μικρό αριθμό πολυμερισμού ($DP < 9$), είτε ως ινουλίνη με μεγαλύτερο αριθμό πολυμερισμού ($9 < DP < 60$). Επιπλέον άλλοι υδατάνθρακες υποψήφιοι για πρεβιοτικές ιδιότητες είναι η λακτουλόζη και οι ολιγοσακχαρίτες που περιέχουν γαλακτόζη, ξυλόζη και μαννόζη.

Τα βακτηριακά είδη, των οποίων η αύξηση επάγεται από τα πρεβιοτικά, είναι τα μπιφιντοβακτήρια και οι λακτοβάκιλοι, όμως η έρευνα έχει κυρίως εστιαστεί στην επίδραση των πρεβιοτικών στην αύξηση των μπιφιντοβακτηρίων.

Ο ορισμός δεν απέχει πολύ από αυτόν των φυτικών ινών, με εξαίρεση την επιλεκτικότητα και εξειδίκευση

των διαφορετικών ειδών πρεβιοτικών ως προς συγκεκριμένα είδη βακτηρίων.⁴

2.3. Συμβιωτικά

Η λέξη συμβιωτικό προέρχεται από την πρόθεση συν και τη λέξη βίος που παραπέμπει σε συνεργιστικές δράσεις που συμβάλλουν στη βελτίωση της ζωής. Ως συμβιωτικό (ή συμβιωτικό) ορίζεται το μίγμα προβιοτικών και πρεβιοτικών, το οποίο ασκεί ευεργετική δράση στην υγεία του ξενιστή, γιατί προωθεί την επιβίωση και την εγκατάσταση ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων διατροφής στον γαστρεντερικό σωλήνα, μέσω εκλεκτικής επαγωγής της αύξησης ή/και της δραστηριότητας ενός ή και περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο παχύ έντερο.¹ Η συνεργιστική δράση τους εμφανίζεται *in vivo* με επαγωγή της αύξησης των *Lactobacilli* και ενίσχυση του ενδογενούς πληθυσμού των *Bifidobacteria*.⁴

3. Εγκατάσταση της εντερικής μικροχλωρίδας

Κατά την εμβρυική ζωή ο εντερικός βλεννογόνος χαρακτηρίζεται ως αξενικός, δεν κατοικείται δηλαδή από μικροοργανισμούς. Το νεογνό επομένως γεννιέται δίχως εντερική μικροχλωρίδα. Η εγκατάσταση των μικροοργανισμών στον εντερικό βλεννογόνο ξεκινά λίγες ώρες μετά τη γέννηση. Το είδος και ο αριθμός των μικροοργανισμών που θα αποικήσουν έναν νέο οργανισμό σε πρώτη φάση, επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία της κύησης, ο τρόπος γέννησης, η διατροφή του νεογνού τις πρώτες ώρες, καθώς και από γενετικούς παράγοντες.^{5,6} Στον φυσιολογικό τοκετό, τα βρέφη αποκτούν τη μικροχλωρίδα της μητέρας, ενώ τα βρέφη που γεννιούνται με καισαρική, εποικίζονται από τους μικροοργανισμούς του ιατρικού προσωπικού και του περιβάλλοντος χώρου. Για τον λόγο αυτόν, στα βρέφη που έχουν γεννηθεί με φυσιολογικό τοκετό, οι πρώτοι «κάτοικοι» της εντερικής μικροχλωρίδας είναι οι μικροοργανισμοί *Escherichia coli*, διάφορα είδη του *Enterococcus* και ακολουθούν κάποιοι αναερόβιοι μικροοργανισμοί.⁷ Στα θηλάζοντα βρέφη εγκαθίστανται μικροοργανισμοί του γένους *Bifidobacterium*, ενώ τα κλωστρίδια είναι ελάχιστα. Τα βρέφη που σιτίζονται με έτοιμο γάλα σε σκόνη, αποικίζονται μόνο από ορισμένα είδη *Bifidobacterium*, ενώ κυρίαρχοι μικροοργανισμοί είναι αυτοί του γένους *Bacteroides*.⁸

Επανελημμένα αναφέρεται ότι οι διαφορές μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας των νεογνών που θηλάζουν και των νεογνών που τρέφονται με υποκατάστατο μητρικού γάλακτος, ευθύνονται για τη σπανιότητα της εμφάνισης λοιμώξεων στα πρώτα.

Η εντερική μικροχλωρίδα αναπτύσσεται τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής και μας ακολουθεί και στην ενήλικη ζωή. Όπως αναφέρθηκε, αυτή η διαδικασία επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, τον τρόπο ζωής (διατροφή), τη λήψη αντιμικροβιακών παραγόντων, το στρες, την ηλικία αλλά και από λοιμώξεις και ασθένειες, οι οποίες μπορεί να τροποποιήσουν το συνολικό μέγεθος του μικροβιακού φορτίου αλλά και τον σχετικό αριθμό των μικροβιακών πληθυσμών στον γαστρεντερικό σωλήνα.⁶ Ο εποικισμός της εντερικής μικροχλωρίδας δεν είναι μια σταθερή κατάσταση και η εμφάνιση διαταραχής την επηρεάζει, έχοντας ίσως και αντίκτυπο στην υγεία του ξενιστή. Οι Schwiertz et al,⁶ σε μια από τις μελέτες τους, κατέγραψαν τη δράση του περιβάλλοντος στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας. Παρατήρησαν ότι πρόωρα βρέφη που νοσηλεύονταν, είχαν φτωχή σε ποικιλία μικροχλωρίδα σε σχέση με θηλάζοντα τελειόμηνα βρέφη.

Αξίζει να σημειωθεί πως η σύσταση, η ποικιλία και ο αριθμός της μικροχλωρίδας, δεν παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της ζωής αλλά μεταβάλλονται από παράγοντες όπως το κάπνισμα, το στρες και τα αντιβιοτικά. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να μεταβληθούν και μπορούμε, όχι μόνο να αποκαταστήσουμε την εντερική μας μικροχλωρίδα, αλλά και να τη βελτιώσουμε κάνοντας σωστές διατροφικές επιλογές, ώστε να γίνουμε αποδέκτες των ευεργετικών τους επιδράσεων.

Η βελτίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να γίνει μέσω της κατανάλωσης προβιοτικών ή πρεβιοτικών ή και συνδυασμού των δύο, δηλαδή των συμβιωτικών. Η λήψη συγκεκριμένων προ- και πρεβιοτικών, φαίνεται ότι μεταβάλλει το μέγεθος του πληθυσμού, αλλά και τις αναλογίες συγκεκριμένων ομάδων βακτηρίων του εντέρου και του γυναικείου κόλπου. Οι μεταβολές αυτές είναι κατά κάποιον τρόπο προσωρινές, εμφανιζόμενες μόνο κατά τη διάρκεια της λήψης του σκευάσματος και παραμένουν κάποιες ημέρες ή εβδομάδες μετά τη λήξη της. Τα συμπεράσματα αυτά εξαγονται από την καταμέτρηση των εντερικών πληθυσμών σε δείγματα κοπράνων. Η καταμέτρηση όμως των αντίστοιχων πληθυσμών σε δείγματα από βιοψίες του παχέος εντέρου, έδειξε ότι συνεχίζεται ο εποικισμός από τους μικροβιακούς πληθυσμούς ακόμα και όταν δεν είναι δυνατή η καταμέτρησή τους στα κόπρανα.⁹

4. Προβιοτικά

4.1. Προέλευση προβιοτικών

Τα προβιοτικά απομονώνονται κυρίως από τη μικροχλωρίδα των θηλαζόντων νεογνών και υπόκεινται σε διάφορες δοκιμές ώστε να ελεγχθούν οι προβιοτικές τους ικανότητες (πίνακας 2). Οι δοκιμές αυτές αφορούν

για παράδειγμα στο πόσο ανθεκτικά είναι στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, στα αντιβιοτικά κ.λπ.

Εύκολα μπορεί κανείς να προμηθευτεί προβιοτικά. Κυκλοφορούν στο εμπόριο με τη μορφή δισκίων ή σε σκόνη. Επίσης, υπάρχουν και τρόφιμα που είτε εμπλουτίστηκαν με προβιοτικά (λειτουργικά τρόφιμα) όπως γάλατα και προϊόντα σόγιας, είτε είναι εξαρχής μέρος της σύστασής τους, όπως το ξινόγαλα και κάποια γιαούρτια.⁹

4.2. Μηχανισμός δράσης των προβιοτικών

Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός των προβιοτικών στελεχών στην πρόληψη και τη θεραπεία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι ασαφής. Όμως, οι συνεχιζόμενες εργαστηριακές έρευνες και οι έρευνες με τη χρήση πειραματόζων, καταδεικνύουν τις επιδράσεις των προβιοτικών στελεχών στα επιθηλιακά εντερικά κύτταρα και στο ανοσοποιητικό σύστημα του εντερικού βλεννογόνου.

Πίνακας 2. Σύσταση της φυσιολογικής ανθρώπινης μικροχλωρίδας και στελέχη μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά.²

Τα σημαντικότερα γένη βακτηρίων της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας	Στελέχη που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά	
Γένος	Γένος	Είδος
Lactobacillus	Lactobacillus	lactis plantarum rhamnosus johnsonii reuteri casei
Bifidobacterium	Bifidobacterium	gasseri bifidum longum breve infantis lactis
Peptostreptococcus	Streptococcus	adolescentis
Bacteroides,	Enterococcus	thermophilus
Eubacterium,	Fasecium	faecalis
Clostridium,	Escherichia	coli
Fusobacterium,	Bacillus	cereus
Ruminococcus,	Saccharomyces	boulardii
Peptococcus		

Πρόσφατες *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι οι μικροοργανισμοί *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* ασκούν άμεσες επιδράσεις στη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, που διαφαινεται από τη μειωμένη εντερική διαπερατότητα και την αυξημένη εντεροεπιθηλιακή αντίσταση. Για παράδειγμα, η έκθεση των επιθηλιακών εντεροκυττάρων T84 σε έναν συνδυασμό μικροοργανισμών *L. acidophilus* και *S. thermophilus* προκάλεσε αύξηση της φωσφορυλίωσης, τη ακτίνης και της οκλουδίνης, συμβάλλοντας στον σχηματισμό στενών δεσμών.

Τα προβιοτικά φαίνεται να αντιστρέφουν τις επιβλαβείς επιδράσεις του TNF-α και της ιντερφερόνης-γ στη διαπερατότητα του επιθηλίου και τη μεταφορά ιόντων. Αρκετές έρευνες έχουν καταδείξει αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων IgA ως ανταπόκριση στη συμπληρωματική χορήγηση *Bifidobacterium*, αλλαγές στην κυτταρομεσολαβούμενη ανοσία καθώς και στην αντιγονοπαρουσίαση σε απόκριση της χορήγησης μικροοργανισμών *Bifidobacteria* και *Lactobacilli*. Ειδικότερα, ο λακτοβάκιλλος *L. casei* DN-114 001 φαίνεται ότι μετριάξει την προφλεγμονώδη εντερο-επιθηλιακή απόκριση στον παθογόνο μικροοργανισμό *Shigella flexneri*, μειώνοντας τη δραστηριότητα του NF-κΒ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells). Για τον λόγο αυτό εύλογα υποθέτουμε ότι τα προβιοτικά ασκούν ρυθμιστικό ρόλο μειώνοντας τη φλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση, επάγουν την απόπτωση των φλεγμονωδών Τ-λεμφοκυττάρων και πιθανώς καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό τους.

Τρέχουσες έρευνες μελετούν τη δυνατότητα συγκεκριμένων στελεχών προβιοτικών να αλλάζουν τη λειτουργία των δενδριτικών και άλλων αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Οι Fink et al¹⁰ πρόσφατα έδειξαν ότι προβιοτικοί οργανισμοί, προερχόμενοι από διαφορετικά τμήματα του εντέρου, μπορούν να επάγουν απόκριση η οποία αποτυπώνεται στις λειτουργίες δενδριτικών κυττάρων προερχόμενων από μονοκύτταρα και να διεγείρουν απάντηση των Τ- ή ΝΚ-κυττάρων.¹⁰ Τα δενδριτικά κύτταρα που έχουν υποστεί την επίδραση προβιοτικών στελεχών, παρέχουν προστασία ενάντια στην ανάπτυξη κολίτιδας στο πειραματικό μοντέλο του τρινιτροβενζοϊκού θειικού οξέος-κολίτιδας (trinitrobenzene sulfonic acid-colitis model). Η μοριακή ανάλυση απέδειξε ότι τα προβιοτικά ήταν ικανά να επάγουν ρυθμιστικά Τ-κύτταρα σε αυτό το μοντέλο.

Μελέτες *in vitro* και δοκιμές σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα ενδογενή μπιφιντοβακτήρια αναστέλλουν την αύξηση των παθογόνων μικροοργανισμών, είτε παράγοντας οξικό και γαλακτικό οξύ και προκαλώντας μείωση του pH του παχέος εντέρου, είτε παράγοντας κάποιους αναστολείς της αύξησης. Αναφέρεται επίσης ότι εξισορροπούν τις διαταραχές της εντερικής μικροχλωρίδας

που προκαλούνται από τη χρήση αντιβιοτικών. Επιπλέον παράγουν και κάποιες βιταμίνες του συμπλέγματος Β.⁹

4.3. Σκευάσματα μη-ζώντων μικροοργανισμών

Τα προβιοτικά είναι ζώντα βακτήρια ή άλλοι μικροοργανισμοί όπως η ζύμη (*Sacharomyces boulardii*), οι οποίοι έχουν αναγνωρισμένη επίδραση στην υγεία ή κάποια νόσο. Μη ζώντα βακτήρια ή βακτηριακά υποστρώματα δεν θεωρούνται προβιοτικά.

Ωστόσο προσφέρονται ως εναλλακτική λύση, σκευάσματα που περιέχουν μη-ζώντες μικροοργανισμούς τα οποία είναι πιο «σταθερά». Παρατηρήθηκε ότι απενεργοποιημένα –με χρήση θερμότητας– κύτταρα των στελεχών *Lactobacillus GG* ή *L. acidophilus LB*, ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του χρόνου διάρκειας της οξείας διάρροιας που προκαλείται από τον ροταϊό και της διάρροιας αγνώστου αιτιολογίας.^{11,12} Σε κάποιες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί ως μάρτυρες, ζυμωμένα προϊόντα ενισχυμένα με βακτηριακά κύτταρα, τα οποία όμως είχαν απενεργοποιηθεί. Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι, με τη χρήση των νεκρών βακτηρίων ή προϊόντων που περιέχουν απενεργοποιημένα βακτήρια μπορεί να εκδηλώνονται κάποιες από τις ευεργετικές ιδιότητες των αντίστοιχων ζώντων στελεχών αλλά όχι όλες. Η διαφορά είναι πιο εμφανής όσον αφορά στις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες των ζώντων βακτηρίων σε σύγκριση με των ίδιων νεκρών στελεχών. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη δυνατότητα των ζώντων βακτηριακών κυττάρων να έρχονται σε απευθείας επαφή με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, μεταναστεύοντας από τον εντερικό σωλήνα στους μεσεντέριους λεμφαδένες αλλά και εκτός του εντερικού σωλήνα. Αντίθετα, κατά την παρεντερική σίτιση τα ζωντανά και τα νεκρά κύτταρα, ενεργοποιούν στον ίδιο βαθμό το ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, εάν ο στόχος της παρέμβασης είναι η ρύθμιση του ανοσοποιητικού, τότε προτιμώνται τα παρασκευάσματα με ζώντα κύτταρα.⁹

4.4. Οφέλη των προβιοτικών για την υγεία

Οι μη παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, την προστασία έναντι παθογόνων μικροοργανισμών και την πέψη και απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Σε κάθε οργανισμό η σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας ποικίλλει. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του οργανισμού και της μικροβιακής χλωρίδας καθώς και μεταξύ των διαφόρων μικροοργανισμών έχουν καθοριστική σημασία για την υγεία και ευεξία του ατόμου.

Τα βακτήρια της εντερικής μικροχλωρίδας έχουν την ιδιότητα να εξισορροπούν την αναλογία του μικροβια-

κού πληθυσμού η οποία διαταράσσεται με δύο κυρίως τρόπους:

- Μέσω της χορήγησης αντιβιοτικών, μαζί με τους παθογόνους μικροοργανισμούς θανατώνονται μη παθογόνοι του εντερικού σωλήνα. Τα προβιοτικά, χρησιμοποιούνται με σκοπό να αντισταθμίσουν παρενέργειες των αντιβιοτικών όπως ο μετεωρισμός, η διάρροια ή οι εντερικές συσπάσεις. Παράλληλα χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη λακτόζη
- Παθογόνοι μικροοργανισμοί όπως βακτήρια, ζύμη (*Sacharomyces boulardii*), μύκητες και παράσιτα μπορούν επίσης να διαταράξουν την ισορροπία.

Οι έρευνες προσανατολίζονται προς την κατεύθυνση του περιορισμού των παθογόνων παραγόντων ή/και την καταστολή του πολλαπλασιασμού και της δράσης τους. Καταστάσεις όπου φαίνεται ότι τα προβιοτικά συμβάλλουν θετικά, είναι οι εξής:

- Πρόληψη της Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας σε πρόωρα βρέφη
- Λοιμώδης διάρροια, αντιμετώπιση διάρροιας (η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών είναι αδιαμφισβήτητη, ειδικά σε περιπτώσεις διάρροιας οφειλόμενης σε ροταϊό), πρόληψη/θεραπεία της προκαλούμενης από αντιβιοτικά διάρροιας και γαστρεντερίτιδα
- Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
- Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn)
- Προσβολή από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (βακτήριο που ευθύνεται για τα περισσότερα έλκη και αρκετούς τύπους χρόνιας φλεγμονής του στομάχου)
- Πρόληψη της ατοπικής δερματίτιδας, και ίσως πρόληψη/θεραπεία των αλλεργιών σε βρέφη και παιδιά
- Διάβρωση δοντιών και περιοδοντική νόσο
- Φλεγμονές στομάχου και αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά
- Πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων της γυναικείας ουρογεννητικής οδού
- Μείωση της συχνότητας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η συσχέτιση των προβιοτικών με τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι υπό μελέτη
- Μείωση του χρόνου αποθεραπείας στην επιμόλυνση από το *Clostridium difficile*
- Μείωση του κινδύνου οστεοπόρωσης
- Μείωση των υπερλιπιδαιμιών (μείωση υπερτριγλυκερολαιμίας και ινσουλινοαντίστασης) γεγονός που συμβάλλει και στη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Μείωση του φαινομένου της παχυσαρκίας και του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.

Πρέπει να τονιστεί ότι για πολλές από τις παραπάνω καταστάσεις διεξάγονται προς το παρόν έρευνες και αναμένεται η εξαγωγή συμπερασμάτων.⁹

Η χρήση προβιοτικών είναι ιδιαίτερως χρήσιμη σε παιδιατρικούς ασθενείς, λόγω της εύκολης προσβολής των βρεφών από νόσους αλλά και λόγω της λεπτής διαδικασίας ωρίμανσης του βλεννογόνου που χαρακτηρίζει αυτό το στάδιο της ζωής καθώς και της αλληλεπίδρασης με την εντερική χλωρίδα.

4.5. Επίδραση των προβιοτικών στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η χορήγηση προβιοτικών έχει μελετηθεί από πλήθος ερευνητών, όσον αφορά στον προληπτικό τους ρόλο, στην εμφάνιση Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας (NE) σε πρόωρα βρέφη. Έρευνα που μελέτησε τη χορήγηση *B. breve* σε βρέφη πολύ χαμηλού βάρους, έδειξε ότι ο μικροοργανισμός ευνοεί τόσο την αποίκιση του εντέρου από βακτήρια του γένους *Bifidobacterium*, όσο και την ανάπτυξη των βλεννογόνων του ανοσοποιητικού. Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι δεν σημειώθηκαν θάνατοι λόγω λοίμωξης ή σήψης.⁹ Σε μελέτη των Lin HC et al¹³ το γάλα νεογνών βάρους μικρότερου του 1,5 kg, εμπλουτίστηκε με *L. acidophilus* και *B. infantis*. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη εμφάνιση της νόσου, η οποία ήταν ηπιότερης μορφής, αλλά και μειωμένη θνητότητα. Επίσης, δεν υπήρξε καμία επιπλοκή, όπως σηψαιμία, από τη χορήγηση των προβιοτικών. Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες, όπως εκείνη των Bin Nun et al.¹⁴ Οι ισχυρές ενδείξεις ότι η χορήγηση προβιοτικών σε πρόωρα βρέφη, μειώνει την εμφάνιση NE καθώς και τη θνητότητα, ενισχύουν την ιδέα της ένταξης των προβιοτικών στη φροντίδα των νεογνών ως διαδικασία ρουτίνας. Απομένει να προσδιορισθεί το καταλληλότερο βακτηριακό γένος και η δοσολογία.⁹

Σύμφωνα με 4 μετα-αναλύσεις και 2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2010) η προφυλακτική χορήγηση προβιοτικών μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και της επαγόμενης θνητότητας. Τα βέλτιστα αποτελέσματα φαίνεται να επιτυγχάνονται με τη χρήση προβιοτικών κυρίως 2 η περισσότερων στελεχών και/ή με συνδυασμό *Bifidobacterium spp.* και *Lactobacillus acidophilus*. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε 1117 βρέφη που λάβανε τυχαία προβιοτικά. Οι έρευνες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά είναι ασφαλή και ωφέλιμα για τα πρόωρα βρέφη που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης NE.¹⁵ Σύμφωνα με μια δεύτερη μετα-ανάλυση των Deshrande et al (2010), τα προβιοτικά επιδρούν σημαντικά στη μείωση των θανάτων και στην επίπτωση της νόσου στα πρόωρα βρέφη και δεν

απαιτούνται περαιτέρω έρευνες με ομάδες ελέγχου (placebo), εάν είναι διαθέσιμο κάποιο κατάλληλο σκεύασμα προβιοτικού.¹⁶

4.6. Τα προβιοτικά στην πρωτογενή πρόληψη των ατοπικών νόσων

Αλλεργίες υπό τη μορφή ατοπικής νόσου (ατοπικό έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα), είναι διαταραχές αυξανόμενης συχνότητας στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες. Ως κύρια αίτια της αυξημένης επίπτωσης του φαινομένου της ατοπικής νόσου, έχουν ενοχοποιηθεί η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και η περιορισμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς σε νεαρή ηλικία. Σύμφωνα με έρευνα των Kalliomaki et al, ο προβιοτικός μικροοργανισμός *Lactobacillus rhamnosus* (GG) ο οποίος χορηγήθηκε σε έγκυες μητέρες και τα νεογνά τους, ήταν αποτελεσματικός για την πρόληψη της πρώιμης εμφάνισης της ατοπικής νόσου σε παιδιά που βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας. Ενδεχομένως, η εντερική μικροχλωρίδα να αποτελεί μια ανεξερεύνητη πηγή φυσικών προβιοτικών και παραγόντων ανοσορρύθμισης.¹⁷

Τα προβιοτικά παρέχουν μια μικροβιακή διέγερση και ανάπτυξη των ωφέλιμων μικροοργανισμών που ζουν σε ένα υγιές βρεφικό έντερο. Φαίνεται ότι η περιγεννητική χορήγηση του προβιοτικού οργανισμού *Lactobacillus rhamnosus* μειώνει στο μισό την επίπτωση του ατοπικού εκζέματος παιδιών που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ετών της ζωής τους (νηπιακή ηλικία). Σύμφωνα με μια δεύτερη έρευνα των Kalliomaki et al κατά την οποία παρακολούθηθηκαν παιδιά για διάστημα 4 ετών, φαίνεται ότι η προληπτική δράση του μικροοργανισμού *Lactobacillus GG* στο ατοπικό έκζεμα έχει επίδραση και μετά τη νηπιακή ηλικία. Επίσης, στην ομάδα ελέγχου βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις νιτρικού οξέος στον εκπνεόμενο αέρα, που αποτελεί δείκτη βρογχικής φλεγμονής. Η επίδραση των προβιοτικών στην εμφάνιση αναπνευστικών αλλεργιών δεν μπορεί να προσδιοριστεί γιατί αυτές εμφανίζονται σε ηλικία μεγαλύτερη των 4 ετών.¹⁸

Η μελέτη αυτή στηρίχθηκε στην ανοσολογική βάση της υπόθεσης πως η συγκέντρωση των Bifidobacteria μπορεί να είναι καθοριστική στην ωρίμανση του ανθρώπινου ανοσοποιητικού σε μια μη ατοπική κατάσταση. Τα βρέφη που αργότερα αναπτύσσουν υψηλά επίπεδα IgE αντισωμάτων, στη μεταγεννητική περίοδο έχουν περισσότερα κλωστρίδια και λιγότερα Bifidobacteria στα κόπρανα. Συγκεκριμένα στελέχη λακτοβάκιλλων παράγουν αντιφλεγμονώδη ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και TGF-β, συμμετέχοντας έτσι στον περιορισμό του κινδύνου ατοπικού εκζέματος.

Η έρευνα των Taylor et al αντιθέτως κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών *L. acidophilus*, δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά υψηλού κινδύνου, ενώ αντίθετα στα παιδιά που έλαβαν τα συμπληρώματα, συσχετίστηκε με αυξημένη ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα.¹⁹ Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η άμεση λήψη συμπληρωμάτων προβιοτικών από τη γέννηση έως τους 6 μήνες, δεν κατάφερε να μειώσει τον κίνδυνο πρόωρης εκδήλωσης αλλεργικής νόσου (ΑΔ ή τροφική αλλεργία) στον υπό εξέταση πληθυσμό ούτε οποιαδήποτε τάση προς αυτή την κατεύθυνση. Στην ηλικία των έξι μηνών βρέθηκαν όμως υψηλότερα ποσοστά αποικισμού *Lactobacillus*. Αντίθετα, μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων προβιοτικών, παρατηρήθηκε αύξηση της ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα και μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με θετικά SPT.

Σε έρευνα των Kukkonen et al, στη Φινλανδία, μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης συνδυασμού τεσσάρων προβιοτικών μαζί με ποσότητα πρεβιοτικών, στην πρόληψη αλλεργιών. Σε 1223 εγκυμονούσες εμβρύων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αλλεργικής νόσου, χορηγήθηκαν προβιοτικά (γέννη: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*), για 2-4 εβδομάδες πριν τον τοκετό. Σε 461 από τα βρέφη, χορηγήθηκαν για 6 μήνες τα ίδια προβιοτικά, μαζί με πρεβιοτικά (γαλακτοολιγοσακχαρίτες). Για 2 έτη, τα βρέφη ελέγχονταν για εμφάνιση ατοπικής νόσου και νοσημάτων σχετιζόμενων με IgE. Τα αποτελέσματα, συγκρινόμενα με αυτά της ομάδας ελέγχου, δεν έδειξαν επίδραση των προβιοτικών στη συνολική συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών νόσων, ούτε επίδραση στην IgE-μεσολαβούμενη ευαισθησία. Όμως, φάνηκε ότι η χορήγηση των προβιοτικών μείωσε την εμφάνιση εκζέματος ($P=0,35$) και την εμφάνιση νοσημάτων σχετιζόμενων με την IgE ($P=0,52$) [ειδικά του ατοπικού εκζέματος ($P=0,25$)]. Επίσης, σε βρέφη με IgE-μεσολαβούμενη ευαισθησία, αυξήθηκε το ποσοστό αυτών που παρέμειναν ασυμπτωματικά. Έτσι, ερευνητές οδηγήθηκαν στο κλινικό συμπέρασμα ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις ατοπικές νόσους και στην αποίκιση του εντέρου από προβιοτικά.²⁰ Η χορήγηση *Lactobacillus GG* για 4 εβδομάδες ενδεχομένως να αποκαθιστά την εντερική φλεγμονή σε νήπια με σύνδρομο ατοπικού εκζέματος/δερματίτιδας και τροφικής αλλεργίας.²¹

Η συστηματική ανασκόπηση των Osborn et al έδειξε ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να μπορεί να συστηθεί η προσθήκη προβιοτικών στη δίαιτα νηπίων για την πρόληψη αλλεργικών νόσων. Παρατηρήθηκε μεν μείωση του ατοπικού εκζέματος σε νήπια αλλά αυτή η επίδραση δεν ήταν κοινό συμπέρασμα των μελε-

τών. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες ώστε να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα των ευρημάτων.²²

Όστόσο η μετα-ανάλυση των Doege et al τυχαιοποιημένων δοκιμών, όπου εφαρμόστηκε διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μέθοδος, έδειξε ότι η χορήγηση λακτοβάκιλλων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προλαμβάνει το ατοπικό έκζεμα στα παιδιά ηλικίας 2-7 ετών. Φαίνεται επίσης ότι το μίγμα ποικίλων βακτηριακών στελεχών δεν επηρεάζει την ανάπτυξη ατοπικού εκζέματος, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι λακτοβάκιλλων.²³

4.7. Επίδραση των προβιοτικών στη διάρροια

Η λοιμώδης γαστρεντερίτιδα αποτελεί την πιο συχνή λοιμώδη νόσο σε βρέφη και παιδιά. Προκαλείται από διάφορους ιογενείς βακτηριακούς και παρασιτικούς παράγοντες με κυριότερο τον ροταϊό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για βαριάς μορφής διάρροιας αλλά ακόμα και θανάτους σε παιδιά. Αποτελέσματα μελετών που έχουν γίνει τόσο σε παιδιά όσο και σε ομάδες ενηλίκων, δείχνουν πως η χρήση προβιοτικών μειώνει τη βαρύτητα της διάρροιας καθώς και τη διάρκειά της. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί πως συγκεκριμένα στελέχη προβιοτικών (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuleri*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*) μειώνουν τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της διάρροιας που προκαλείται από τον ροταϊό. Αποτελέσματα μελετών για την πρόληψη της λοιμώδους διάρροιας έδειξαν πως η πρόσληψη γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση με καλλιέργειες γιαουρτιού και *L. casei*, μειώνει την επίπτωση της οξείας διάρροιας σε σχέση με αυτούς που καταναλώνουν τυποποιημένο γιαούρτι.⁹

Η μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σε 1092 νοσηλευόμενα παιδιά έδειξε ότι η χορήγηση του μικροοργανισμού *Lactobacillus rhamnosus GG* σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη συνολική εμφάνιση της παιδικής διάρροιας που οφείλεται σε νοσοκομειακή νοσηλεία, συμπεριλαμβανόμενης της γαστρεντερίτιδας που οφείλεται σε ροταϊό.²⁴

4.8. Επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη της οφειλόμενης σε αντιβιοτικά διάρροιας

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οφειλόμενης σε αντιβιοτικά διάρροιας είναι η χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, η ηλικία, η κατάσταση της υγείας του ασθενούς, οι συνθήκες νοσηλείας και η έκθεση σε νοσοκομειακά παθογόνα. Ένας στους πέντε εμφανίζει διάρροια οφειλόμενη σε αντιβιοτικά και το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει νόσο σχετιζόμενη με τον μικροοργανισμό *Clostridium difficile*. Η μετα-ανάλυση των Avadhani et al έδειξε ότι η χορήγηση προβιοτικών

οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 44% της οφειλόμενης σε αντιβιοτικά διάρροιας και κατά 71% της σχετιζόμενης με τον μικροοργανισμό *Clostridium difficile* νόσου.²⁵ Όσον αφορά στα βρέφη και τα παιδιά, τα προβιοτικά έχουν προστατευτικό ρόλο στην πρόληψη της διάρροιας που προκαλείται από χορήγηση προβιοτικών, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο οξείας διάρροιας. Να σημειωθεί πως σε ενήλικες το πιο κοινό αίτιο για πρόκληση της σχετιζόμενης με αντιβιοτικά διάρροιας, είναι η τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile*. Στα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης έχει διαπιστωθεί πως μόνο το *S. boulardii* είναι αποτελεσματικό ενάντια στο *C. difficile*.⁹

4.9. Επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη της «διάρροιας του ταξιδιώτη»

Σχετικά με τη διάρροια των ταξιδιωτών, καθώς και με άλλα, κυρίως λοιμώδη, είδη διάρροιας είναι δύσκολη η πρόληψή τους μέσω προβιοτικών, ενώ τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη χρήση τους εξαρτώνται και από την ηλικία (καθώς από μελέτες προκύπτει προστασία στα παιδιά κοντά στο 60%, στους ενήλικες προστασία 26%) ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών προβιοτικών.⁹ Σύμφωνα όμως με μετα-ανάλυση του McFarland LV, αρκετά προβιοτικά στελέχη (*Saccharomyces boulardii* και ένα μίγμα του *Lactobacillus acidophilus* με το *Bifidobacterium bifidum*) έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα. Τα προβιοτικά αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο για την πρόληψη της διάρροιας του ταξιδιώτη, καθώς δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.²⁶

4.10. Επίδραση των προβιοτικών για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της προκαλούμενης από ακτινοβολία διάρροιας

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Fuccio et al έδειξε ότι έχουν παρατηρηθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα αλλά οι ελάχιστες κλινικές δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί δεν επιτρέπουν την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.²⁷

4.11. Επίδραση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση του Συνδρόμου Ευερέθιστου Εντέρου (ΣΕΕ)

Η χορήγηση του *L. rhamnosus* βελτιώνει λίγο την αντιμετώπιση του κοιλιακού πόνου που σχετίζεται με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές στην παιδική ηλικία, ιδιαίτερα των παιδιών που πάσχουν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.²⁸ Σύμφωνα και με άλλες έρευνες, τα προβιοτικά ενδεχομένως να παίζουν ρόλο στον πε-

ριορισμό των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣΕΕ.²⁹ Μια συστηματική ανασκόπηση των Moayyedi et al έδειξε ότι τα προβιοτικά είναι αποτελεσματικά στο ΣΕΕ, αλλά είναι αβέβαιο το μέγεθος του οφέλους και τα στελέχη προβιοτικών που είναι πλέον αποτελεσματικά.³⁰

4.12. Προβιοτικά και πρόληψη/θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου

Μελέτες αποδεικνύουν ότι η απώλεια της ανοσολογικής δράσης της εντερικής μικροχλωρίδας, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της αιτιολογίας της νόσου Crohn και πιθανώς και της ελκώδους κολίτιδας. Ο ρόλος των μικροοργανισμών που ζουν στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι κυρίαρχος στην εμφάνιση της φλεγμονής. Σύμφωνα με μελέτες, οι ασθενείς με φλεγμονώδεις εντερικές διαταραχές, διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό βακτηρίων στον εντερικό βλεννογόνο σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες. Τα ευρήματα αυτά προκάλεσαν το ενδιαφέρον των επιστημόνων σχετικά με την προσπάθεια της θεραπευτικής αναδιαμόρφωσης της εντερικής μικροχλωρίδας των ασθενών αυτών. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Sang et al (2010), η χρήση προβιοτικών ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με χρήση placebo στη διατήρηση της ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας.³¹ Τα πιο πειστικά αποτελέσματα για τη χρήση προβιοτικών σε φλεγμονώδεις εντερικές διαταραχές, βρέθηκαν σε μελέτες σχετικές με τη ληκυθίτιδα. Πρόσφατες μελέτες που ερευνούσαν τα αίτια της ασθένειας αυτής, υπέδειξαν προσβολή της εντερικής μικροχλωρίδας των ασθενών με μειωμένο αριθμό λακτοβάκιλλων και bifidobacterium. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η χορήγηση ενός προβιοτικού μίγματος που περιλαμβάνει 4 στελέχη λακτοβάκιλλων, 3 στελέχη bifidobacterium και 1 στέλεχος στρεπτόκοκκου σε ασθενείς με ληκυθίτιδα, στους οποίους είχε προκληθεί μείωση της εντερικής μικροχλωρίδας μετά από αντιβιοτική αγωγή, παρείχε προστασία από την πιθανότητα υποτροπής για χρονικό διάστημα 1 έτους. Επιπλέον, μετά τη διακοπή της χορήγησης, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή εντός 4 μηνών. Αντίθετα, όμως, μελέτες που προσπάθησαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενός στελέχους λακτοβάκιλλου στη θεραπεία της οξείας ληκυθίτιδας απέτυχαν. Μια ιταλική μελέτη έδειξε δραστηριότητα του προβιοτικού μίγματος που αναφέρθηκε παραπάνω στην πρόληψη της μετεγχειρητικής ληκυθίτιδας. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Elahi et al, επιβεβαιώνεται το όφελος των προβιοτικών στη διαχείριση της ληκυθίτιδας μετά από επέμβαση αναστόμωσης.³²

Ελάχιστες έρευνες έχουν γίνει όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των προβιοτικών σε ασθενείς με

νόσο Crohn, καμία από τις οποίες δεν μπόρεσε να αποδείξει κάποια ευεργετική επίδραση των προβιοτικών (*Lactobacillus rhamnosus GG*) σε ασθενείς, μετεγχειρητικούς ή μη, με νόσο Crohn. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Doherty et al, τα προβιοτικά δεν ήταν αποτελεσματικά στην προφύλαξη από υποτροπές των χειρουργημένων ασθενών με νόσο Crohn.³³

4.13. Η επίδραση των προβιοτικών και πρεβιοτικών στην ήπια ηπατική εγκεφαλοπάθεια (minimal hepatic encephalopathy)

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Shukla et al τυχαioποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, η χρήση πρεβιοτικών, προβιοτικών και συμβιωτικών συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση της ήπιας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η λακτουλόζη φαίνεται πως έχει τη βέλτιστη επίδραση και ακολουθούν τα προβιοτικά και τα συμβιωτικά. Δεν υπήρξαν σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ωστόσο τα προβιοτικά και τα συμβιωτικά ήταν καλύτερα ανεκτά από ό,τι η λακτουλόζη.³⁴

4.14. Χρήση των πρε-, προ- και συμβιωτικών σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Zhang et al, οι θεραπείες με τη χρήση πρε-, προ- ή συμβιωτικών δεν έδειξαν σημαντική επίδραση σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα.³⁵

4.15. Επίδραση των προβιοτικών στο λιπιδαιμικό προφίλ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης των Guo et al τυχαioποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, μια δίαιτα πλούσια σε προβιοτικά τελικά μειώνει τα επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα στους συμμετέχοντες που στην έναρξη της έρευνας είχαν υψηλά ή φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.³⁶

4.16. Η επίδραση των προβιοτικών στα ποσοστά εκρίζωσης του Ελικοβακτηρίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori*)

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Szajewska et al, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παράλληλη χρήση του μικροοργανισμού *S. boulardii* με τη συνήθη τριπλή θεραπεία αυξάνει τα ποσοστά εκρίζωσης του ελικοβακτηρίου και μειώνει τις σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρενέργειες, ιδιαίτερα τη διάρροια.³⁷ Υπάρχουν μελέτες και με άλλα προβιοτικά στελέχη.

4.17. Επίδραση της χορήγησης προβιοτικών στην επίπτωση της «σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα» πνευμονίας

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Siempros et al τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, φαίνεται ότι η χορήγηση προβιοτικών συσχετίζεται με σπανιότερη εμφάνιση της νόσου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.³⁸

4.18. Επίδραση των προβιοτικών στις γυναίκες

Σύμφωνα με ανασκόπηση του De Vrese, μεγάλος αριθμός ερευνών υποστηρίζει τη χρήση προ- ή/και πρεβιοτικών για καταστάσεις όπως η ιδιοπαθής αργή μετάβαση του περιεχομένου του εντέρου, η δυσκοιλιότητα, οι λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού, η διατήρηση της υγείας των οστών καθώς και η πιθανή επανεγκατάσταση μιας ισορροπημένης εντερικής ή ουρογεννητικής χλωρίδας. Ωστόσο δεν είναι σαφές αν αρκεί η κατανάλωση προ- και προβιοτικών λειτουργικών τροφίμων ή αν απαιτείται η λήψη θεραπευτικών σκευασμάτων προβιοτικών.³⁹

4.19. Ποιες είναι οι παρενέργειες και οι κίνδυνοι των προβιοτικών

Ορισμένοι μικροοργανισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί επί μακρόν ως προβιοτικά, χωρίς να προκαλούν κάποιο νόσημα. Όμως η ασφάλεια των προβιοτικών δεν έχει εξεταστεί διεξοδικά και σε επιστημονικό επίπεδο. Ακόμα περισσότερο όσον αφορά στην τρίτη ηλικία και τα άτομα σε ανοσοκαταστολή.

Αν εμφανιστούν παρενέργειες, συχνά είναι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές όπως ο μετεωρισμός. Πιο σπάνια μπορεί να προκληθεί λοίμωξη, σε βαθμό που να απαιτείται χρήση αντιβιοτικών (κυρίως σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα). Ακόμη, μπορεί να προκληθεί ασταθής μεταβολική δραστηριότητα, διέγερση του ανοσοποιητικού και οριζόντια μεταφορά γενετικής πληροφορίας.

5. Ασφάλεια

Για εκατοντάδες χρόνια χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ζυμωμένων γαλακτοκομικών και άλλων προϊόντων, τα οξυγαλακτικά βακτήρια, και το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως τεκμήριο της ασφαλούς χρήσης τους. Κάθε όμως υποψήφιο στέλεχος προβιοτικού πρέπει να ελέγχεται χωριστά και να αξιολογείται ως προς τις ιδιότητές του, διότι εμφανίζεται ποικιλομορφία στις δραστηριότητες των βακτηρίων αυτών, όχι μόνο σε επίπεδο είδους αλλά και σε επίπεδο στελέχους.

Τα στελέχη που ανήκουν στα γένη *Lactobacillus*, *Lactococcus* και κάποια από το γένος *Bifidobacterium* θεωρούνται γενικά ασφαλή, σε αντίθεση με τα γένη *Streptococcus* και *Enterococcus* όπου κάποια στελέχη έχουν χαρακτηριστεί ως ευκαιριακά παθογόνα.⁴⁰

Σύμφωνα με έρευνα των Rinne et al,⁴¹ τα προβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν σε παιδιά βρεφικής και νηπιακής ηλικίας ήταν καλά ανεκτά και δεν επηρέασαν την ανάπτυξή τους.⁴² Το προβιοτικό στέλεχος *Lactobacillus GG* αποδείχθηκε μακροπρόθεσμα ασφαλές και δεν εμφάνισε παρενέργειες όταν χορηγήθηκε σε παιδιά από τη γέννησή τους μέχρι και τα 4 έτη.⁴³ Ωστόσο δεν είναι όλα τα *Bifidobacteria* προαγωγοί της υγείας. Σε έρευνα των He et al φάνηκε ότι υγιή και αλλεργικά παιδιά που εμφάνισαν διαφορετική σύσταση μπιφιντοβακτηρίων, προκάλεσαν ανοσολογική απόκριση και παραγωγή κυτταροκινών.⁴⁴

Έχουν αναφερθεί και λίγες περιπτώσεις μυκητίασης που προκλήθηκε σε ασθενείς με καθετήρα ενώ είχαν υποστεί παρέμβαση με *Sacharomyces boulardii*, η οποία σε όλες τις περιπτώσεις αντιμετωπίστηκε με αντιμυκητιακή θεραπεία. Επίσης έχουν αναφερθεί και κάποιες περιπτώσεις βακτηριαμίας που προκλήθηκαν από οξυγαλακτικό βακτήριο, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Στην πορεία όμως δεν απομονώθηκε από το αίμα των ασθενών αυτών κανένα στέλεχος που να χρησιμοποιείται στη διαδικασία παραγωγής γαλακτοκομικών ή άλλων τροφίμων ή σε φαρμακευτικό σκεύασμα. Επιπλέον, ενώ τα οξυγαλακτικά βακτήρια παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε κάποια αντιβιοτικά, σε κάποια άλλα είναι ευαίσθητα.

Κατά τη χορήγηση προβιοτικών σκευασμάτων σε ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. ασθενείς με AIDS ή ασθενείς με νόσο Crohn) θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα προφύλαξης λόγω του κινδύνου της μεταφοράς βακτηρίων σε άλλους ιστούς με ενδεχόμενο κίνδυνο συστηματικής μόλυνσης.

Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά που ελέγχεται γενετικά από πλασμίδια, είναι σχετικά σπάνια στα οξυγαλακτικά βακτήρια, αλλά πάντα πρέπει να γίνεται έλεγχος στα υποψήφια προβιοτικά στελέχη. Το θέμα αυτό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους εντεροκόκκους, πολλά στελέχη των οποίων έχουν συζευκτικά πλασμίδια που φέρουν γονίδια ανθεκτικότητας σε κάποια αντιβιοτικά. Έχει παρατηρηθεί ότι είναι δυνατή η *in vitro* μεταφορά ανθεκτικότητας της βανκομυκίνης όχι μόνο μεταξύ στελεχών εντεροκόκκων, αλλά και μεταξύ εντεροκόκκων και άλλων Gram θετικών βακτηρίων, όπως στελέχη του γένους *Listeria* και του *Staphylococcus aureus*. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σοβαρό γιατί η βανκομυκίνη είναι από τα λίγα εναπομεί-

ναντα αντιβιοτικά για τη θεραπεία παθογόνων που παρουσιάζουν πολυανθεκτικότητα. Ένα άλλο θέμα ασφάλειας προκύπτει από το γεγονός ότι δεν ακολουθούν όλοι οι παραγωγοί εμπορικών προβιοτικών σκευασμάτων τους κανόνες ορθής βιομηχανικής πρακτικής. Από αρκετές αναλύσεις που έχουν γίνει φαίνεται ότι τα προϊόντα αυτά: (1) δεν περιέχουν όλα τα προβιοτικά στελέχη που αναφέρονται στην ετικέτα του προϊόντος, (2) συχνά περιέχουν μικρότερο πληθυσμό βακτηριακών κυττάρων από αυτόν που αναφέρεται στην ετικέτα, (3) μερικές φορές περιέχουν είδη που δεν αναφέρονται στην ετικέτα. Επιπλέον, τα στοιχεία που υπάρχουν δεν υποστηρίζουν τα οφέλη υγείας που ισχυρίζεται η ετικέτα.²

6. Συμπεράσματα

Η έννοια της ευεργετικής αλληλεπίδρασης (συμβίωσης) μεταξύ του εντερικού βλεννογόνου και της ενδογενούς μικροχλωρίδας είναι αδιαμφισβήτητη. Οποιαδήποτε διαταραχή σχετίζεται με τους ενδογενείς (δηλαδή τους μηχανισμούς που ελέγχουν την αποίκιση και οι οποίοι είναι μείζονος σημασίας για την ομοιοστάση και τη συμβιωτική αλληλεπίδραση) ή τους εξωγενείς (δηλαδή τη σύνθεση της μικροχλωρίδας κατά τη διαδικασία αποίκησης του εντέρου ή αργότερα στη ζωή του ατόμου) παράγοντες, μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια διαταραχή. Είναι επομένως λογική η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών που αποσκοπούν στην τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας.

Αυτές οι τροποποιήσεις πιθανόν να κάνουν δυνατή την εξισορρόπηση της εντερικής μικροχλωρίδας, που διαταράσσεται, για παράδειγμα κατά την απόκριση σε ένα παθογόνο ή μετά από αντιβιοτική θεραπεία. Ωστόσο η αλλαγή στην εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου και να επάγει την αύξηση ειδικών ή μη ειδικών αλλαγών στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις.

Τα προβιοτικά αποτελούν ένα εξαιρετικό εργαλείο για την επίτευξη ελεγχόμενων τροποποιήσεων της εντερικής μικροχλωρίδας. Έτσι τα προβιοτικά υποδηλώνουν μια θεραπευτική στρατηγική παρά ένα συγκεκριμένο «μικροβιακό φάρμακο».

Προς το παρόν, δεν είναι επαρκείς οι γνώσεις μας για την επιλογή συγκεκριμένου στελέχους για συγκεκριμένα κατάσταση. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, σε πολλές κλινικές μελέτες, φαίνεται ότι ποικιλία μικροοργανισμών όπως τα *Bifidobacteria*, οι *Lactobacilli* και οι *Saccharomyces*, αποτελούν πολλά υποσχόμενα προβιοτικά.

Η βέλτιστη δοσολογία για τις παρεμβάσεις με προβιοτικά και η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να καθοριστεί στο μέλλον. Για τον καθορισμό σαφών συστάσεων χρήσης των προβιοτικών, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες συγκριτικές μελέτες (placebo controlled studies).

Λόγω της μικροβιακής φύσης των προβιοτικών, μπορούν να παραχθούν διάφορα σκευάσματα όπως δισκία ή πρόσθετα τροφίμων, προσθέτοντας έτσι μια διαφορετική διάσταση στη χρήση των προβιοτικών.

Τα προβιοτικά είναι ζώντες οργανισμοί και γι' αυτόν τον λόγο απαιτείται να πληρούνται ειδικές προϋποθέσεις ποιότητας για την εξασφάλιση της ασφαλούς και αβλαβούς χρήσης. Οι προϋποθέσεις αυτές είναι υπό διερεύνηση στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ.

- A. Στον γενικό πληθυσμό, τα προβιοτικά χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικά εναλλακτικά φάρμακα, με σκοπό την πρόληψη και τη θεραπεία συγκεκριμένων ασθενειών αλλά και την προαγωγή της γενικής υγείας.
- B. Δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή επιστημονικά δεδομένα για ορισμένες χρήσεις των προβιοτικών. Απαιτείται περισσότερη επιστημονική γνώση, κυρίως όσον αφορά στην ασφάλεια και την καταλληλότητά τους.
- Γ. Επιπλέον πρέπει να τονιστεί ότι τα ευρήματα από ένα συγκεκριμένο είδος ή στέλεχος ενός προβιοτικού μικροοργανισμού, δεν ισχύουν απαραίτητα και για τους υπόλοιπους, ή ακόμα και για διαφορετικά σκευάσματα του ίδιου είδους ή στελέχους.⁹

Ευχαριστίες

Η συγγραφή έγινε υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας στη Μικροβιολογία κας Αδ. Κυριακού την οποία θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε.

Βιβλιογραφία

1. Gibson GR and Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995, 125:1401–1412
2. Gershwin ME, Nestel P, Keen CL. *Handbook of nutrition and immunity*. Totowa, NJ, Humana Press, 2004, xi:365
3. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989, 66:365–378
4. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics - approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2009, 73:361–364
5. Gronlund MM et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 28:19–25
6. Schwiertz A et al. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breastfed, full-term infants. *Pediatr Res* 2003, 54:393–399

7. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in faces of newborn babies. *Anaerobe* 2003, 9:219–229
8. Harmsen HJ et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30:61–67
9. Ruemmele FM et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, 48:126–141
10. Fink LN et al. Human antigen-presenting cells respond differently to gut-derived probiotic bacteria but mediate similar strain-dependent NK and T cell activation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007, 51:535–546
11. Kaila M et al. Viable versus inactivated lactobacillus strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child* 1995, 72:51–53
12. Simakachorn N et al. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30:68–72
13. Lin HC et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005, 115:1–4
14. Bin-Nun A et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005, 147:192–196
15. Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Padiatr* 2010, 222:284–290
16. Deshpande G et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010, 125:921–930
17. Kalliomaki M et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 357:1076–1079
18. Kalliomaki M et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361:1869–1871
19. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:184–191
20. Kukkonen K et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:192–198
21. Viljanen M et al. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:65–71
22. Osborn DA, Sinn JK. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity*. Cochrane Database Syst Rev, 2007:CD006475
23. Doege K et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012, 107:1–6
24. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34:1079–1087
25. Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults – a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract* 2011, 23: 269–274
26. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007, 5:97–105
27. Fuccio L et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:506–513
28. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33: 1302–1310
29. Hoveyda N et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009, 9:15
30. Moayyedi P et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010, 59:325–332
31. Sang LX et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010, 16:1908–1915
32. Elahi B et al. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2008, 53:1278–1284
33. Doherty GA et al. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31:802–809
34. Shukla S et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33:662–671
35. Zhang MM et al. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010, 16: 3970–3978
36. Guo Z et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011, 21:844–850
37. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32:1069–1079
38. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010, 38:954–962
39. de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women. *Menopause Int* 2009, 15:35–40
40. Salminen S et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J Food Microbiol* 1998, 44:93–106
41. Rinne M et al. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 43:200–205
42. Eckburg PB et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005, 308:1635–1638
43. Laitinen K et al. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005, 94:565–574
44. He F et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001, 30:43–7

Η υποαλλεργική διαίτα στην εγκυμοσύνη

Α. Δαμιανίδη

Κλινική Διαιτολόγος MSc, Επιστημονική Συνεργάτις,
Αλλεργιολογικό Τμήμα, Β' Παιδιατρική Κλινική Παιδων
«Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

Το ενδομήτριο περιβάλλον αποτελεί το πρώτο περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται κάθε άτομο και οι επιρροές που του ασκούνται από αυτό μπορούν να επηρεάσουν ζωτικές λειτουργίες.¹ Επομένως, η αρχική επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων πιθανόν να ασκείται ήδη κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Γενικά κατά καιρούς έχουν προταθεί τα εξής:

1. Ότι πιθανόν να είναι προστατευτική η αποφυγή ορισμένων τροφίμων, θρεπτικών συστατικών ή συγκεκριμένα αλλεργιογόνων κατά την εγκυμοσύνη.
2. Πιθανή προστατευτική δράση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών (π.χ. αντιοξειδωτικών, ω3 λιπαρών οξέων κ.ά.), τροφίμων (π.χ. φρούτα, λαχανικά, ψάρια) και προτύπων διατροφής (π.χ. Μεσογειακό πρότυπο).

1. Προστατευτική η αποφυγή αλλεργιογόνων

Η πιθανή προστατευτική επίδραση της αποφυγής κάποιων αλλεργιογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στηρίζεται στην υπόθεση ότι είναι δυνατή η ευαισθητοποίηση του εμβρύου πριν ακόμα από τη γέννησή του. Έχει φανεί ότι τόσο περιβαλλοντικά όσο και τροφικά αλλεργιογόνα είναι δυνατό να διαπεράσουν τον πλακούντα. Ταυτόχρονα μελέτες έχουν δείξει ότι το έμβρυο ιδιαίτερα κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης είναι

Low-allergy diet during pregnancy

L. Damianidi

Clinical Dietician, MSc, Allergy Department,
2nd Paediatric Clinic, "P. & A. Kyriakou" Hospital,
Athens, Greece

ικανό να παράγει ειδικά αντισώματα έναντι περιβαλλοντικών και τροφικών αλλεργιογόνων. Μια ιδέα θα μπορούσε να είναι ότι με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατόν να προκληθεί ανοχή, ιδιαίτερα όσον αφορά στα τροφικά αλλεργιογόνα. Στην περίπτωση όμως που το ανοσιακό σύστημα του εμβρύου δεν είναι αρκετά ώριμο ώστε να περιορίσει τη δράση των αντιγόνων, τότε είναι πιθανό να αναπτυχθεί αλλεργικός φαινότυπος.²

Οι περισσότερες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της αποφυγής ξηρών καρπών ή φιστικιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{3–5} Συγκεκριμένα οι Sicherer et al, το 2010, σε μελέτη σε 503 βρέφη ηλικίας 3–15 μηνών με πιθανολογούμενη αλλεργία στο γάλα ή στο αβγό αλλά όχι στο αράπικο φιστίκι, αναφέρουν ότι η υψηλή κατανάλωση σε αράπικο φιστίκι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετιζόταν με υψηλότερα επίπεδα ειδικής ανοσοσφαιρίνης E (IgE) στο φιστίκι.³ Αντίστοιχα μελέτη ασθενών-μαρτύρων των DesRoches et al του 2010 σε 403 παιδιά, υποστηρίζει ότι η έκθεση στο αράπικο φιστίκι κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης αλλεργίας στο συγκεκριμένο τρόφιμο.⁴ Οι Willers et al από την πλευρά τους, προτείνουν πως η συστηματική – ημερήσια κατανάλωση ξηρών καρπών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού, δύσπνοιας, άσθματος και ανάγκης χρήσης στεροειδών στο παιδί συγκριτικά με πιο σπάνια κατανάλωση.⁵

Α. Δαμιανίδη

Κλινική Διαιτολόγος MSc, Επιστημονική Συνεργάτις,
Αλλεργιολογικό Τμήμα, Β' Παιδιατρική Κλινική Παιδων
«Π. & Α. Κυριακού», Θηβών & Λεβαδείας, 115 27 Αθήνα
e-mail: louiza-dam@hotmail.com

L. Damianidi

Clinical Dietician, MSc, Allergy Department,
2nd Paediatric Clinic, "P. & A. Kyriakou" Hospital
Thivon & Levadias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: louiza-dam@hotmail.com

2. Προστατευτική δράση ορισμένων τροφίμων ή συστατικών (αντιοξειδωτικά, ω3 λιπαρά οξέα) και προτύπων διατροφής (Μεσογειακό πρότυπο διατροφής)

Κατά διαστήματα έχει προταθεί ότι η κατανάλωση ορισμένων τροφίμων ή συγκεκριμένων συστατικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πιθανόν να είναι ευεργετική στην πρόληψη των αλλεργιών στο παιδί.

Συγκεκριμένα έχει φανεί πως η συστηματική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αλλεργίας στο παιδί. Οι Miyake et al σε μελέτη τους προτείνουν πως η υψηλή κατανάλωση πράσινων και κίτρινων λαχανικών καθώς και εσπεριδοειδών σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης δερματίτιδας στο παιδί.⁶ Επίσης οι Willers et al, το 2007, υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση μήλων πιθανόν να έχει κάποια προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση άσθματος και αλλεργικών νόσων.⁷ Η κατανάλωση αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα οποία βρίσκουμε σε υψηλές περιεκτικότητες στα φρούτα και τα λαχανικά, έχουν αναφερθεί ότι πιθανόν να έχουν ευεργετική δράση. Έτσι, μελέτες υποστηρίζουν πως υψηλή κατανάλωση βιταμίνης E⁸⁻¹⁰ και ψευδαργύρου,⁹ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών νόσων στο παιδί, ενώ σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και μελέτη ανασκόπησης του 2010.¹¹

Επιπλέον έχει φανεί ότι η κατανάλωση ψαριού και ω3 λιπαρών οξέων (που περιέχονται σε υψηλές αναλογίες στα ψάρια και τα θαλασσινά) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πιθανά να είναι ευεργετική στη πρόληψη των αλλεργιών στα παιδιά όπως υποστηρίζεται από τους Willers et al⁷ και τους Sausenthaler et al¹² το 2007, και τους Salam et al το 2005.¹³

Τέλος, μελέτες έχουν δείξει πως η συμμόρφωση με κάποια πρότυπα διατροφής και συγκεκριμένα με το μεσογειακό πρότυπο έχει ευεργετική επίδραση στο παιδί.^{14,15}

Συμπερασματικά, φαίνεται πως υπάρχουν ενδείξεις ότι η αποφυγή κάποιων αλλεργιογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πιθανόν να προστατεύει το έμβρυο από μελλοντικές αλλεργικές νόσους. Παρόλ' αυτά, είναι απαραίτητο να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στο πότε είναι ασφαλές και πράγματι ωφέλιμο καθώς και ποια τρόφιμα είναι απαραίτητο να αποκλειστούν από τη διατροφή της εγκύου, ώστε να εξασφαλίζεται η υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Ταυτόχρονα είναι πιθανόν να υπάρχουν τρόφιμα και συστατικά τα οποία λειτουργούν προστατευτικά για το παιδί όταν αυτά καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Βιβλιογραφία

1. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996, 348:1060–1064
2. Calder PhC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont Chr, Frick JSt, Frokiaer H et al. Early nutrition and immunity – progress and perspectives. *Br J Nutr* 2006, 96:774–790
3. Sicherer ScH, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Burks WA, Liu AH et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allerg Clin Immunol* 2010, 126:1191–1197
4. Des Roches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E. Peanut Allergy: Is Maternal Transmission of Antigens During Pregnancy and Breastfeeding a Risk Factor? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, 20:289–294
5. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Gerritsen J, Hoekstra MO et al. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:124–131 (Epub 2008, Apr 10)
6. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy* 2010, 65:758–765
7. Willers SM, Devereux G, Craig LCA, McNeill G, Wijga AH, Abou El Magd W et al. Seaton Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5 year-old children. *Thorax* 2007, 62:773–779
8. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy* 2010, 65:758–765
9. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:903–911
10. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:121–128
11. Nurmatov U, Devereux D, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allerg Clin Immunol* 2011, 127:724–733
12. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O et al, LISA Study Group. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:530–537
13. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma* 2005, 42:513–518
14. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008, 63:507–513
15. De Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Antó JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy* 2008, 63:1310–1316

Ελεύθερη διαίτα στην εγκυμοσύνη

Δ. Παπαθανασίου

Αλλεργιολόγος, Επιμελητής, Τμήμα Αλλεργιολογίας,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP)¹ και το Τμήμα Υγείας της Βρετανικής Κυβέρνησης (COMA)² συνέστησαν σε προηγούμενες οδηγίες τους, στις μητέρες που ανήκουν σε οικογένειες υψηλού κινδύνου, την αποφυγή κατανάλωσης φιστικιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά τη σύσταση αποφυγής, ο επιπολασμός της αλλεργίας στα φιστίκια, στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, φαίνεται να έχει διπλασιαστεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες.^{3,4}

Οι Fox et al⁵ ανέφεραν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης εντός των νοικοκυριών σε φιστίκι και του κινδύνου μετέπειτα ανάπτυξης αλλεργίας, η οποία όμως δεν επηρεάζεται από τη μητρική κατανάλωση φιστικιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες ακολουθίας από τη γέννηση (με βάση πληθυσμό της νήσου Wight, UK⁶ και τη μελέτη ALSPAC⁷, αντίστοιχα), δεν έδειξαν καμία επίδραση της μητρικής κατανάλωσης φιστικιών κατά την εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη ανοσολογικής ή κλινικής αντίδρασης στο φιστίκι, στην ηλικία των 4 έως 6 ετών.

Υπό το πρίσμα αυτών των μελετών η AAP απέσυρε τη σύσταση για αποφυγή κατανάλωσης φιστικιού κατά την εγκυμοσύνη και το 2008 εξέδωσε κλινική έκθεση,⁸ σύμφωνα με την οποία δήλωσε ότι δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για την εφαρμογή δίαιτας αποκλεισμού της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, εναρμονιζόμενη έτσι με προηγούμενες συστάσεις Ευρωπαϊκών Ακαδημιών-Εταιρειών (SP-EAACI, 2004, 2008, ESPGHAN 2008).

Τα αντιγόνα μητρικής διατροφικής προέλευσης θεωρείται ότι διαπερνούν τον πλακούντα.⁹ Μια πρόσφα-

Δ. Παπαθανασίου
Τμήμα Αλλεργιολογίας,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας,
Λεωφ. Κατεχάκη 3, 115 25 Αθήνα
e-mail: dimparathanasiou@gmail.com

Free diet during pregnancy

D. Papathanasiou

Allergologist, Consultant, Department of Allergology,
251 Air Force General Hospital, Athens, Greece

τη μελέτη, ωστόσο, απέδειξε ότι η ειδική IgE έναντι εισπνεόμενων και τροφικών αντιγόνων στο αίμα του ομφάλιου λώρου, αντανακλά τη μητρική IgE και δεν είναι πλέον παρούσα στο αίμα του βρέφους σε ηλικία έξι μηνών, γεγονός που υποδηλώνει ότι το βρέφος δεν ευαισθητοποιείται στα συγκεκριμένα αντιγόνα μέσω έκθεσης κατά την ενδομήτριο ζωή.¹⁰

Οι προσπάθειες για την πρόληψη της αλλεργίας σε γάλα αγελάδας και αβγό, με μητρική αποφυγή κατά το τρίτο τρίμηνο, απέτυχαν να μειώσουν την τροφική αλλεργία, ή οποιαδήποτε άλλη έκφραση της ατοπίας μέχρι την ηλικία των 5 ετών.¹¹⁻¹³

Στη μελέτη των Falth-Magnusson & Kjellman,¹² έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα, ήταν το ίδιο συχνά στην ηλικία των 5 ετών, σε παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν συμπεριληφθεί στην ομάδα αποκλεισμού γάλακτος αγελάδας και αβγού ή στην ομάδα ελεύθερης διατροφής.

Οι Lilja et al¹³ δεν κατέδειξαν διαφορά ως προς την ατοπική νόσο ή τις θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού στην ωοαλβουμίνη, ωβλενοειδές, β-λακτοσφαιρίνη και γάλα αγελάδας, σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, με εύρος διατροφικής πρόσληψης που κυμαινόταν, από «πολύ χαμηλή» διατροφική πρόσληψη γάλακτος αγελάδας, μέχρι λήψη ενός αβγού και ενός λίτρου γάλακτος ημερησίως.

Η ατοπική δερματίτιδα και η ευαισθητοποίηση σε γάλα αγελάδας και αβγό δεν μειώθηκαν σε μωρά υψηλού κινδύνου, που γεννήθηκαν από μητέρες που απέφυγαν

D. Papathanasiou
Department of Allergology,
251 Air Force General Hospital,
3 Katehaki Ave., GR-115 25 Athens, Greece
e-mail: dimparathanasiou@gmail.com

το γάλα αγελάδας και το αβγό, κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.¹⁴

Στην ανασκόπησή τους, οι Muraro et al,¹⁵ καταλήγουν ότι για τα παιδιά χωρίς συγγενείς πρώτου βαθμού με αλλεργία, δεν υπάρχει κανένα όφελος των πρόσθετων διαιτητικών παρεμβάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πολυάριθμες τροφές και θρεπτικά συστατικά έχουν περιγραφεί ότι προλαμβάνουν την ατοπική νόσο, όπως τα μήλα, τα ψάρια, η βιταμίνη D, η βιταμίνη E, ο ψευδάργυρος, τα αντιοξειδωτικά, και τα διάφορα προβιοτικά και πρεβιοτικά. Παρά την ύπαρξη ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων, μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν, για τα περισσότερα, συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης κατά την εγκυμοσύνη και άσθματος-ατοπίας στην ηλικία των 5 ετών.¹⁶⁻¹⁸ Επίσης η διαφαινόμενη προστατευτική επίδραση στα παιδιά ατοπικών γονέων ήταν αληθής μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής.¹⁸

Σε μετα-ανάλυση (Cochrane)¹⁹ των διαθέσιμων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με μάρτυρες κλινικών μελετών, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η υποαλλεργική διαίτα στην εγκυμοσύνη είναι απίθανο να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ατοπικής νόσου στο παιδί. Επιπλέον ο διαιτητικός περιορισμός κατά την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, ελάττωση μέσης πρόσληψης βάρους της μητέρας κατά την κύηση, και ίσως με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλό μέσο βάρος γέννησης (στατιστικά ασταθή συσχέτιση).

Η διατροφή της μέλλουσας μητέρας πρέπει να είναι καλά ισορροπημένη και να αποτελείται από όσο το δυνατόν περισσότερα διαφορετικά θρεπτικά συστατικά για την πρόληψη υποσιτισμού της μητέρας και του παιδιού. Επιπλέον, η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η επαφή με αντιγόνα διά της στοματικής οδού, νωρίς στη ζωή, είναι απαραίτητη για την επαγωγή ανοχής στο παιδί.^{20,21} Συνεπώς, καμία ειδική διατροφή δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν η ίδια η μητέρα είναι ήδη αλλεργική, οπότε η διαίτα αποκλεισμού του συγκεκριμένου τροφικού αλλεργιογόνου είναι αναπόφευκτη.

Βιβλιογραφία

- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000, 106:346-349
- COMA Working Group on the Weaning Diet. *Weaning and the weaning diet* (report) 2007. London, 1-1-1994
- Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:1203-1207
- Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:784-789
- Fox AT, Sasieni P, Du TG et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:417-423
- Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A et al. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:307-313
- Lack G, Fox D, Northstone K et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003, 348:977-985
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breast-feeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008, 121:183-191
- Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, Bohle B, Urbanek R, Szepefalusi Z. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused *in vitro*. *Clin Experiment Allergy* 2002, 32:1546-1551
- Bonnelykke K, Pippert CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:646-651
- Falsh-Magnusson K, Kjellman NIM. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy - a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 80: 868-875
- Falsh-Magnusson K, Kjellman NIM. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy - a 5-year follow-up of a randomized study. *Allergy Clin Immunol* 1992, 89:709-713
- Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. 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
- Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, Radisch B, Dudenhausen JW, Bergmann R et al. Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 1996, 155:770-774
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004, 15:291-307
- Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007, 62:772-778
- Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008, 121:850-856
- Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN et al. 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
- Kramer MS, Kakuma R. *Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD000133
- Lack G. The concept of oral tolerance induction to foods. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007, 59:63-72
- Salvatore S, Keymolen K, Hauser B, Vandenplas Y. Intervention during pregnancy and allergic disease in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:558-566

Η ατοπική δερματίτιδα και άλλες όψιμες αντιδράσεις ως εκδηλώσεις τροφικής αλλεργίας

Τ. Καψάλη

Αλλεργιολόγος, Αθήνα

Πέρα από τις αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας στις τροφές για τις οποίες έχει γίνει εκτενής συζήτηση, υπάρχουν νοσήματα που σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό αποτελούν όψιμες αντιδράσεις τροφικής αλλεργίας. Το συχνότερο από αυτά είναι η ατοπική δερματίτιδα.

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος που απαντάται στο 10–20% των παιδιών. Επηρεάζει την απόδοση στο σχολείο, τις οικογενειακές σχέσεις και τις κοινωνικές επαφές και κυρίως την ποιότητα ζωής των παιδιών και των οικογενειών τους. Συχνά αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της αλλεργικής νόσου, αφού μεγάλο ποσοστό των παιδιών με ΑΔ θα εκδηλώσουν αλλεργική ρινίτιδα ή/και άσθμα.

Τροφικά αλλεργιογόνα μπορεί να λειτουργήσουν ως εκλυτικοί παράγοντες ΑΔ ιδιαίτερα σε βρέφη και μικρά παιδιά όπου η τροφική αλλεργία ενοχοποιείται για το ένα τρίτο των περιπτώσεων ΑΔ. Οι τροφές που συνήθως εμπλέκονται είναι το γάλα αγελάδας, το αβγό, η σόγια, τα δημητριακά και το φιστίκι. Φαίνεται ότι υψηλές τιμές ειδικής IgE σε τροφές, πρώιμη έναρξη της ΑΔ (<6 μήνες) και σοβαρή νόσος σχετίζονται συχνότερα με τροφική αλλεργία.

Σε κάθε παιδί με ΑΔ θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια εντοπισμού των αλλεργιογόνων που μπορεί να ευθύνονται για τις εξάρσεις της νόσου, αφού έχει δείχθει ότι η

Τ. Καψάλη
Αλλεργιολόγος,
Λεωφ. Μεσογείων 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: jkapsali@gmail.com

Atopic dermatitis and other late-phase reactions as expressions of food allergy

J. Kapsali

Allergologist, Athens, Greece

αποφυγή τους βελτιώνει τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την πρόγνωση της ΑΔ, ενώ παράλληλα καθυστερεί ή αποτρέπει την εμφάνιση άσθματος. Η αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται με προσεκτική λήψη ιστορικού, προσδιορισμό της ολικής IgE, ανίχνευση ειδικών IgE (με δερματικές δοκιμασίες νυγμού ή *in vitro*) ή/και επιδερμικές δοκιμασίες (atopy patch tests) ανάλογα με τον μηχανισμό που φαίνεται να εμπλέκεται. Αρνητικές δοκιμασίες συνήθως αποκλείουν την πιθανότητα οι υπό εξέταση παράγοντες να ευθύνονται για την έκλυση συμπτωμάτων, ενώ θετικές δοκιμασίες δεν αποδεικνύουν πάντα τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος αλλά μπορεί να κατευθύνουν τον θεράποντα να εξετάσει πιθανά αίτια με τροφικές προκλήσεις ή και δίαιτες αποκλεισμού προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί ευαισθησία στις τροφές.

Ένα άλλο νόσημα που φαίνεται να αποτελεί όψιμη αντίδραση τροφικής αλλεργίας είναι η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Στην παθογένειά της εμπλέκονται IgE και μη IgE-μεσολαβούμενοι ανοσολογικοί μηχανισμοί. Εκδηλώνεται με θωρακικό άλγος, δυσφαγία, συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (που δεν ανταποκρίνονται στην ανάλογη αγωγή) ή και ενσφύωση φαγητού στον οισοφάγο. Όταν δεν διαγνωστεί έγκαιρα και παραμεληθεί, μπορεί να οδηγήσει σε στέ-

J. Kapsali
Allergologist,
7 Mesogeion Ave., GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: jkapsali@gmail.com

νωση οισοφάγου. Σε ποσοστό περίπου 70% οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού αποκαλύπτουν τις υπεύθυνες τροφές που συνήθως είναι γάλα, αβγό, σιτάρι, σίκαλη, σόγια, φιστίκι, μοσχάρι. Κάποιες τροφές μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου με μη IgE-μηχανισμό, οπότε για την ανίχνευσή τους απαιτούνται και atopy patch tests. Δίαιτα αποκλεισμού των τροφών που υποδεικνύει ο διαγνωστικός έλεγχος είναι συχνά πολύ δύσκολη στην εφαρμογή της αλλά οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων και εξαφάνιση των γαστροσκοπικών ευρημάτων.

Λιγότερο συχνές ηωσινοφιλικές γαστρεντεροπάθειες είναι η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα και η ηωσινοφιλική κολίτιδα, που επίσης μπορεί να αποτελούν όψιμες αντιδράσεις τροφικής αλλεργίας.

Κάποια νοσήματα που απαντώνται στα βρέφη φαίνεται να σχετίζονται με υπερευαισθησία σε τροφές χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής ανοσολογικός μηχανισμός. Οι βρεφικοί κολικοί, που είναι πολύ συχνοί στη βρεφική ηλικία, πιθανόν να οφείλονται σε αλλεργία στο γάλα σε ποσοστό 10–15%. Υποχωρούν τον 3ο–4ο μήνα της ζωής. Το προκαλούμενο από τροφικές πρωτεΐνες σύνδρομο εντεροκολίτιδας είναι μια σπάνια μορφή μη IgE-μεσολαβούμενης αλλεργίας στα βρέφη. Τα επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν 4–6 ώρες μετά τη λήψη της υπεύθυνης τροφής και συχνά είναι απειλητικά για τη ζωή με συνεχείς εμέτους, διάρροιες και τελικά λήθαργο

και shock. Μπορεί να ευθύνονται γάλα, σόγια, βρώμη, ρύζι, κοτόπουλο κ.ά.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που διερευνούν τη σχέση της τροφικής αλλεργίας με τις ημικρανίες, τη δυσκοιλιότητα αλλά και νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας ή ο αυτισμός. Σε κάποιες περιπτώσεις ο αποκλεισμός συγκεκριμένων τροφών μπορεί να επιφέρει βελτίωση αλλά δεν υπάρχουν οριστικά συμπεράσματα.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- Akdis et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006, 61:969–987
- Caubet J. Allergic Triggers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allerg Clin N Am* 2010, 30:289–307
- Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2011, 7:317–327
- Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006, 3:220–225
- James J, Burks W, Eigenmann P. *Food Allergy*. Elsevier, 2012
- Jyonouchi H. Food Allergy and Autism Spectrum Disorders: Is there a link? *Current Allerg Asthma Rep* 2009, 9:194–201
- Liakouras et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *JACI*, 2011
- Talley et al. Gut Eosinophilia in Food Allergy and Systemic and Autoimmune Diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 2008, 37:307–332

Χειρισμός τροφικής αλλεργίας

Μ. Κουτλή

Αλλεργιολόγος, Αθήνα

1. Εισαγωγή

Ως τροφική αλλεργία ορίζεται μια ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση στις τροφικές πρωτεΐνες. Ωστόσο, οι αλλεργικές τροφικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν οξείες επικίνδυνες για τη ζωή αντιδράσεις ή χρόνια νοσήματα όπως η ατοπική δερματίτιδα και οι γαστρεντεροπάθειες.

2. Επιπολασμός

Ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας από μελέτες, οι οποίες πολλές φορές στερούνται αξιοπιστίας, κυμαίνεται από 12–13% για παιδιά και ενήλικες (στηριζόμενες σε αναφορές των ασθενών) σε μία από τις πέντε παρακάτω τροφές: γάλα, αυγό, ψάρι, ξηροί καρποί και τα οστρακοειδή, ωστόσο, μειώνεται στο 3% όταν η τεκμηρίωση των συμπτωμάτων επιβεβαιώνεται με τροφικές προκλήσεις.

Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι η τροφική αλλεργία υπερδιαγιγνώσκεται από τους ασθενείς και ότι αντικειμενικές μετρήσεις (τροφικές προκλήσεις) είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωσή της.

3. Κλινικές εκδηλώσεις της τροφικής αλλεργίας

Από τις τροφικές εκδηλώσεις, η αναφυλαξία αποτελεί τη σοβαρότερη και πιο επικίνδυνη για τη ζωή αντίδραση, η οποία αυξάνεται στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες.

Μ. Κουτλή

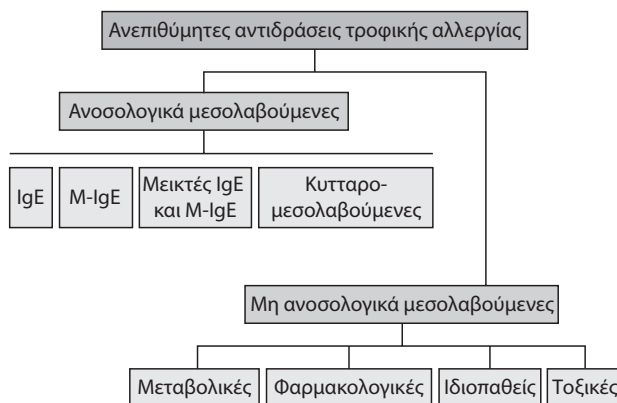
Αλλεργιολόγος,

Ζηνοδότου 1 & Υμηττού, 116 34 Αθήνα
e-mail: maria_koutli@yahoo.gr

Facing food allergy

M. Koutli

Allergologist, Athens, Greece



Εικόνα 1. Κατάταξη των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων της τροφικής αλλεργίας.

Παρόλο που η τροφική αναφυλαξία δεν είναι πάντα εύκολη να διαγνωστεί, η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική για τον άμεσο θεραπευτικό χειρισμό και την ασφάλεια του ασθενούς.

Η αναφυλαξία υπερδιαγιγνώσκεται και υπερθεραπεύεται. Αιτία αυτού του λάθους είναι το ότι εμφανίζεται χωρίς δερματικά συμπτώματα σε ποσοστό 10–20%.

4. Διαγνωστικά κριτήρια της αναφυλαξίας

Τα παρακάτω τρία κριτήρια έχουν καθιερωθεί και η παρουσία τουλάχιστον ενός από αυτών δείχνει ότι η αναφυλαξία είναι πιθανή:

M. Koutli

Allergologist,

1 Zinodotou & Ymittou street, GR-116 34 Athens, Greece
e-mail: maria_koutli@yahoo.gr

Οξεία εμφάνιση νόσου (λεπτά έως μερικές ώρες) με συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνου ή και των δύο (εκτεταμένοι πομφοί, κνησμός, flushing, οίδημα χειλέων-γλώσσης-σταφυλής) και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Συμμετοχή του αναπνευστικού (δύσπνοια, συριγμός, πτώση PEF, υποξαιμία)
- Πτώση ΑΠ ή υποτονία-καταπληξία
- Συγκοπτικά επεισόδια
- Ακράτεια.

Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω που εμφανίζονται άμεσα μετά την έκθεση στο πιθανό αλλεργιογόνο (λεπτά έως μερικές ώρες):

- Συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνου (εκτεταμένοι πομφοί, κνησμός, flushing, οίδημα χειλέων-γλώσσης-σταφυλής)
- Συμμετοχή του αναπνευστικού (δύσπνοια, συριγμός, πτώση PEF, υποξαιμία)
- Πτώση ΑΠ ή υποτονία, collapsus, συγκοπτικά επεισόδια, ακράτεια
- Εμμένοντα γαστρεντερικά συμπτώματα (κολικοειδή κοιλιακά άλγη, έμετοι).

Συνήθως στην αναφυλαξία εμφανίζονται συμπτώματα που αφορούν σε περισσότερα του ενός όργανα, το οποίο μας βοηθά να τη διαφοροδιαγνώσουμε από άλλες άμεσου τύπου αντιδράσεις όπως η κνίδωση, οι εξάρσεις του άσθματος ή τα γαστρεντερικά συμπτώματα.

Τα δερματικά συμπτώματα εμφανίζονται στην πλειοψηφία των ασθενών σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%.

Τα αναπνευστικά συμπτώματα εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70%, τα γαστρεντερικά 40%, ενώ τα καρδιαγγειακά στο 35% μόνο των περιπτώσεων αναφυλαξίας.

5. Θεραπεία της αναφυλαξίας

Η αδρεναλίνη αποτελεί τη θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής, ενώ η καθυστέρηση χορήγησής της έχει συνδυαστεί με μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από αναφυλαξία.

Η ενδομυϊκή χορήγησή της συνιστάται γιατί εξασφαλίζει ταχύτερη απορρόφησή της στο πλάσμα και στους ιστούς.

Λόγω του ταχέως μεταβολισμού της, πολλές φορές ενδείκνυνται επαναλαμβανόμενες δόσεις, που μπορεί να είναι και αναγκαίες.

Πρόσθετες θεραπείες της αναφυλαξίας είναι τα βρογχοδιασταλτικά, ιδιαίτερα για τη θεραπεία του βρογχό-

σπασμου, τα αντισταμινικά (σε αντίθεση με την αδρεναλίνη, πολύ λίγες μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των αντισταμινικών για την άμεση θεραπεία της αναφυλαξίας, ωστόσο, βοηθούν στον κνησμό και στην κνίδωση), και τα κορτικοστεροειδή τα οποία βοηθούν περισσότερο στη διφασικού τύπου αντίδραση.

Η αποφυγή του αλλεργιογόνου αποτελεί τον μόνο ασφαλή χειρισμό για την πρόληψη της αναφυλαξίας.

6. Φυσική πορεία της τροφικής αλλεργίας

Τα περισσότερα παιδιά με τροφική αλλεργία θα ανεχθούν το γάλα, το αυγό και τα σιτηρά νωρίτερα απ' ό,τι τους ξηρούς καρπούς.

Ο χρόνος μέσα στον οποίο θα επέλθει η ανοχή εξαρτάται από την τροφή. Τα υψηλά επίπεδα της ειδικής IgE σε μια τροφή σχετίζονται με τον βραδύτερο ρυθμό λύσης της τροφικής αλλεργίας στον χρόνο.

Αυτά αφορούν στους ασθενείς με ειδική αλλεργία IgE μηχανισμού, όπου συνιστάται η παρακολούθηση κάθε 6–12 μήνες των ειδικών IgE και των ειδικών δερματικών δοκιμασιών για το υπεύθυνο τροφικό αλλεργιογόνο.

Τελικά η ειδική πρόκληση αποτελεί το μόνο διαγνωστικό κριτήριο ανοχής.

Για τη γαστρεντερικού τύπου αλλεργία η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την έναρξη θεραπευτικού διαιτολογίου και την επανεισαγωγή των αλλεργιογόνων τροφών μετά την ανάπτυξη ανοχής.

Πάλι με τη βοήθεια της παρακολούθησης κι όχι μόνο των προαναφερθέντων (ειδική IgE, δερματικές δοκιμασίες) αλλά και των atopy patch test γίνεται επανεισαγωγή των υπεύθυνων τροφών.

7. Νέες θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει επικεντρωθεί στον γαστρεντερικό και κυρίως στον στοματικό βλεννογόνο.

Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα στη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το κατά πόσο η κλινική ανοχή θα αναπτυχθεί μετά από μακράς διάρκειας θεραπεία.

Η ειδική ανοσιακή ανοχή στο γάλα (SOTI) με τη χορήγηση σταδιακά αυξανόμενης ποσότητας πρωτεΐνης γαλακτος αποτελεί μια καινούργια ελπιδοφόρα θεραπεία.

Ωστόσο, εάν αυτός ο τρόπος χορήγησης οδηγεί σε απευαισθητοποίηση ή πρόκειται για μορφή ανοσοθεραπείας, αποτελεί ένα μεγάλο ερώτημα.

Χρειάζονται νέες μελέτες για να βρεθεί η σωστή χρονικά διάρκεια θεραπείας και δόσης για την οριστική επίτευξη ανοχής.

Η χορήγηση ψημένων τροφών με θερμικά επεξεργασμένη πρωτεΐνη, αποτελεί έναν τρόπο επίτευξης ανοχής που ωστόσο χρειάζεται περισσότερη μελέτη.

8. Συμπέρασμα

Η τροφική αλλεργία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία.

Η αναφυλαξία από τροφές αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη αντίδραση και η αδρεναλίνη τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Νέες θεραπείες μάς υπόσχονται στο μέλλον πιθανούς χειρισμούς βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

Boyce et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(Suppl 6):S1–S58

Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009, 124:1549–1555

Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J (Chief editors) Food allergy: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 96(Suppl 2):1–68

Fiocchi A, Brozek J, Scheunemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Wrlld Allerg Organiz J* 2010, 3:57–161

Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:166–171

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:391–397

Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009, 64:204–212

Simons FE, Arduzzo LR, Biló MB et al. World Allergy Organization. Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Wrlld Allerg Organ J* 2011, 4:13–37

Διατροφή και ανοσιακό σύστημα Τρεις και μία υποθέσεις

Δ. Μήτσιας

*MD, PhD, Ειδικός Αλλεργιολόγος,
Επιστημονικός Συνεργάτης Αλλεργιολογικής Μονάδας,
2η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα*

1. Εισαγωγή

Οι αλλεργίες είναι σταθερά αυξανόμενα σε επιπολασμό πολυπαραγοντικά νοσήματα. Αυτό σημαίνει ότι η εκδήλωσή τους είναι αποτέλεσμα επίδρασης συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων σε γενετικά προδιατεθειμένο γενετικό υπόστρωμα. Η διατροφή και οι αλλαγές που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια σε αυτή, αποτελούν κύρια συνιστώσα της περιβαλλοντικής επίδρασης. Η αναγνώριση των φυσιολογικών μηχανισμών με τους οποίους συγκεκριμένα διατροφικά στοιχεία επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα αφενός παρέχει τα στοιχεία για την κατανόηση της επίδρασης αυτής, αφετέρου δίνει τη δυνατότητα διατροφικής παρέμβασης ώστε να αναστραφεί η αλλεργική επιδημία.

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν την επίδραση διατροφικών αλλαγών, ειδικά τα τελευταία 30 χρόνια, στα αλλεργικά νοσήματα. Από αυτές, τρεις συν μία αξίζει να συζητηθούν ιδιαίτερα:

2. Η υπόθεση της βιταμίνης D

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η έλλειψη όσο και η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργικές εκδηλώσεις κυρίως από το

Δ. Μήτσιας

*MD, PhD, Ειδικός Αλλεργιολόγος,
2η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»,
Θηβών & Λεβαδείας, 115 27 Αθήνα
e-mail: dmitsias@yahoo.com*

Nutrition and immune system Three plus one hypothesis

D. Mitsias

*MD, PhD, Allergologist,
Consultant of the Allergy Unit,
2nd Paediatric Clinic, University of Athens,
"P. & A. Kyriakou" Hospital, Athens, Greece*

αναπνευστικό (άσθμα και ρινίτιδα). Πιο συγκεκριμένα, η έναρξη χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την πρόληψη της ραχίτιδας συμπίπτει χρονικά με την εμφάνιση ευαισθητοποιήσεων¹ και η πρώιμη χορήγηση σε βρέφη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο άσθματος και τροφικής αλλεργίας.² Αντίθετα, πολύ μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι η συνταγογράφηση αδρεναλίνης, που θεωρήθηκε γενικός δείκτης αλλεργιών, έχει σαφή ελάττωση από Βορρά προς Νότο, γεγονός που αποδόθηκε στη λόγω ηλιοφάνειας μεγαλύτερη παραγωγή βιταμίνης D.³ Επιπλέον, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε εγκύους συνοδεύτηκε από μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συριγμού στα βρέφη.⁴ Πού οφείλεται αυτή η διαφορά; Ίσως στον χρόνο κατά τον οποίο λαμβάνεται το συμπλήρωμα (ενδομήτρια, νεογνική ή παιδική ηλικία), σε συνοδά διατροφικά στοιχεία ή σε άλλες μεθοδολογικές διαφορές. Σε κάθε περίπτωση πάντως, φαίνεται ότι ακραίες τιμές βιταμίνης D συμβάλλουν στην εμφάνιση ευαισθητοποιήσεων.⁵

Από τότε που βρέθηκαν υποδοχείς βιταμίνης D στα περιφερικά μονοκύτταρα, έγινε σαφές ότι ο ρόλος της δεν περιορίζεται στη ρύθμιση του ασβεστίου στο αίμα. Οι δράσεις της είναι πολλαπλές και έλλειψη έχει παρατηρηθεί σε αυτοάνοσες νόσους (διαβήτης τύπου

D. Mitsias

*MD, PhD, Allergologist,
2nd Paediatric Clinic, University of Athens,
"P. & A. Kyriakou" Hospital,
Thivon & Levadias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: dmitsias@yahoo.com*

I, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου), νεοπλασίες (μαστού, εντέρου, πνεύμονα και προστάτη) και σε σχέση με ευπάθεια σε λοιμώξεις.⁶ Η σχέση με το άσθμα και άλλες αλλεργίες όπως προαναφέρθηκε φαίνεται ότι είναι μη γραμμική. Έτσι, η βιταμίνη D αλλάζει την ισορροπία Th1/Th2 προς επικράτηση του Th2 σκέλους καθώς μειώνει την παραγωγή IFN- γ και IL-2, και αυξάνει την IL-4 αλλά, ταυτόχρονα και αντίθετα, σε αίμα ομφάλιου λώρου η δράση της είναι ανασταλτική και στα δύο σκέλη καθώς μειώνει τόσο την IL-12 (Th1) όσο και τις IL-4/IL-13 (Th2). Εκτός του διαφορετικού χρονικού σημείου στο οποίο μπορεί να αποδοθεί αυτή η διαφορά, ο ρόλος της βιταμίνης D στα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Treg) επίσης την εξηγεί.⁷ Πράγματι, η βιταμίνης D επάγει τα Treg που παράγουν IL-10, TGF- β και εκφράζουν το ανασταλτικό μόριο CTLA-4. Επίσης, στα δένδριτικά κύτταρα επάγει την έκφραση αντιφλεγμονωδών (π.χ. ILT3 και PD-L1) και μειώνει την έκφραση προφλεγμονωδών συνδιεγερτικών μορίων (π.χ. CD80, CD86 και HLA-DR).⁸ Κλινικά, αντιστρέφει τη μη απάντηση στα κορτικοειδή στο κορτικοανθεκτικό άσθμα.⁹ Επομένως, είναι σαφές πλέον ότι η βιταμίνη D έχει πολλαπλές δράσεις, συμπεριφέρεται ως ανοσορρυθμιστική ορμόνη και ως τέτοια θα πρέπει να θεωρείται.

3. Η υπόθεση των διαιτητικών λιπαρών οξέων

Σύμφωνα με αυτή, η αύξηση των αλλεργιών οφείλεται στην αλλαγή των διατροφικών συνηθειών στην κατανάλωση λιπαρών οξέων. Η αρχική παρατήρηση ήταν επιδημιολογική και υποδήλωνε ότι τα μέτρα προστασίας της δημόσιας υγείας από τη στεφανιαία νόσο, δηλαδή μείωση κατανάλωσης ζωικής προέλευσης κορεσμένων και πολυακόρεστων στη θέση 3 (ψάρια) λιπαρών οξέων με ταυτόχρονη αύξηση των φυτικής προέλευσης πολυακόρεστων στη θέση 6 λιπαρών οξέων, οδήγησε στην αύξηση άσθματος και ατοπικών νόσων.¹⁰ Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την αντίστροφη συσχέτιση κατανάλωσης ψαριών και ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και άσθματος ή ατοπίας, σε παιδιά και ιδιαίτερα από τις μητέρες κατά την εγκυμοσύνη.¹¹⁻¹³ Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη ω -6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων συσχετίζεται με αυξημένη ευαισθητοποίηση.

Οι σχέσεις αυτές φαίνεται να χάνονται στους ενήλικες υποδηλώνοντας και στην περίπτωση αυτή τη διαφορά που μπορεί να προκαλεί η ηλικία της ομάδας μελέτης.¹⁴

Το κύριο ω -6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ είναι το γ-λινολενικό οξύ (LA) και τα κύρια ω -3 πολυακόρεστα τα εικοσιπενταενοϊκό (EPA) και δοκοσαεξαενοϊκό (DHA) οξύ. Πρόδρομο μόριο των τελευταίων είναι το α -λινολενικό οξύ (ALA) που βρίσκεται κυρίως σε ξηρούς καρπούς. Η επικρατούσα θεωρία, αν και μάλλον υπεραπλουστευτική, είναι ότι τα ω -6 λιπαρά οξέα οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή αραχιδονικού οξέος και, μέσω της κυκλοξυγενάσης (COX), προσταγλανδίνης E2 (PGE2), θρομβοξανών (TX) και λευκοτριενίων (LTC4, LTD4). Από τα μόρια αυτά η PGE2 επάγει τον Th2 φαινότυπο (μέσω μείωσης της IFN- γ και επομένως αύξησης της παραγωγής IgE από τα B λεμφοκύτταρα) που παρατηρείται στο άσθμα και την ατοπία. Τα λευκοτριένια έχουν προφλεγμονώδη δράση και σημαντικό ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή. Αντίθετα, η κατανάλωση ALA ανταγωνίζεται το LA για την ενζυμική μηχανή και οδηγεί στη μειωμένη παραγωγή PGE2, TX και λευκοτριενίων, τα δε ω -3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν απευθείας την COX¹⁵ και οδηγούν στην παραγωγή ρεσολβινών και προτεκτινών, μορίων με αντιφλεγμονώδη δράση αλλά και συμμετοχή στην αποδρομή της φλεγμονής.¹⁶ Ανάλογα αποτελέσματα είχε μελέτη σε εγκύους όπου η χορήγηση συμπληρώματος λιπαρών οξέων από ψάρια οδήγησε σε μείωση IL-4, IL-13 και αύξηση αντιφλεγμονώδους TGF- β στον ομφάλιο λώρο νεογνών.¹⁷

4. Η υπόθεση των αντιοξειδωτικών

Σύμφωνα με την τρίτη αυτή θεωρία, στα πλαίσια των αλλαγών στις διατροφικές συνήθειες περιλαμβάνεται και η μειωμένη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών τα οποία περιέχουν αντιοξειδωτικά. Σε αυτά περιλαμβάνονται η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, η β -καροτένη και στοιχεία όπως το σελήνιο και ο ψευδάργυρος. Τα επιδημιολογικά δεδομένα αφορούν κυρίως στο άσθμα, και λιγότερο σε άλλες ατοπικές νόσους όπως η ατοπική δερματίτιδα και η αλλεργική ρινίτιδα, γεγονός λογικό καθώς ο πνεύμονας ως ιδιαίτερα ευαίσθητο όργανο σε υψηλό οξειδοαναγωγικό δυναμικό (redox status) αποτελεί πρωτεύον όργανο στόχο.¹⁸⁻²⁰ Ειδικά κατά την εγκυμοσύνη, προσθήκη βιταμίνης E και β -καροτένης στη διατροφή φαίνεται ότι είχε προστατευτικό ρόλο ως προς εμφάνιση ασθματικής συμπτωματολογίας στην παιδική ηλικία,²¹ αν και υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα.²² Σε κάθε περίπτωση, ο σχεδιασμός των μελετών είναι τέτοιος που δεν επιτρέπει αιτιολογικές συσχετίσεις. Τέλος, υποστηρίζεται ότι, όπως και στην περίπτωση της βιταμίνης D, ακραίες τιμές αντιοξειδωτικών μπορεί να έχουν αντίθετο αποτέλεσμα

στις αλλεργικές εκδηλώσεις ή ακόμα και σημαντικότερες παρενέργειες.^{23,24}

Ο μηχανισμός δράσης των αντιοξειδωτικών είναι πολύπλοκος, όχι πλήρως καθορισμένος και σαφέστατα διαφορετικός μεταξύ τους. Για παράδειγμα, η βιταμίνη C δρα στο υδατικό στοιχείο των κυττάρων (κυτταρόπλασμα αλλά και εξωκυττάρους χώρους) και η βιταμίνη E στο λιπιδιακό (μεμβράνες). Η βιταμίνη A αποτελείται από ρετινόλη και περισσότερα από 600 καροτενοειδή. Η ρετινόλη δεν θεωρείται αντιοξειδωτική αλλά έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του αναπνευστικού επιθηλίου. Αντιοξειδωτική δράση έχουν πολλά από τα καροτενοειδή, όπως η β-καροτένη, η β-κρυπτοξανθίνη κ.λπ. Στο ανοσοποιητικό σύστημα ο ρόλος τους επίσης δεν είναι πλήρως καθορισμένος. Έτσι, έκθεση δενδριτικών κυττάρων σε χαμηλό redox status τα καθιστά μη απαντητικά και τα βοηθητικά T-κύτταρα που προκύπτουν έχουν μειωμένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών/συνδιεγερτικών μορίων και αυξημένη IL-10.²⁵ Επίσης η βιταμίνη E αυξάνει το Th1 προφίλ κυτταροκινών και μειώνει τη γονιδιακή έκφραση IL-4^{26,27} πιθανότατα με εξαρτώμενο από την ηλικία τρόπο.^{28,29} Εξάλλου, το redox status των κυττάρων μέσω αντίθετης ρύθμισης των JNK/p38 κινάσων ελέγχει την παραγωγή της Th1 κυτταροκίνης IL-12 και δυνητικά την Th1/Th2 ισορροπία.³⁰

Κύριο ένζυμο στη ρύθμιση του redox status και στην προστασία έναντι οξειδωτικών βλαβών είναι η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης της οποίας το σελήνιο είναι βασικό στοιχείο. Οι μελέτες που αφορούν στον ρόλο του σε σχέση με το άσθμα είναι διφορούμενες. Αυτό οφείλεται στο ότι από τη μία πλευρά μειώνοντας το redox status στους βρόγχους βελτιώνει την παραγωγή βλέννης και τον βρογχόσπασμο, από την άλλη όμως μέσω της ενίσχυσης της ανοσιακής απάντησης τους καθιστά πιο ευάλωτους στον αλλεργιογονικό ερεθισμό. Έτσι, όπως και προηγουμένως, φαίνεται ότι η σχέση σελήνιου και άσθματος είναι μη γραμμική.^{31,32}

5. Η θεωρία της υγιεινής

Ο δυτικοποιημένος τρόπος ζωής και η συμβολή του στην αύξηση των αλλεργιών έχει και μια τέταρτη, έμμεση σχέση με τη διατροφή. Σύμφωνα με τη θεωρία της υγιεινής, η μη έκθεση κατά την πρώιμη παιδική ηλικία σε λοιμώδεις παράγοντες, παράσιτα ή χλωρίδα του εντέρου συνεπάγεται αύξηση των Th2 απαντήσεων. Αρχικά αυτό αποδόθηκε στη μείωση των Th1 απαντήσεων που προκαλούν οι λοιμώξεις (απλή δυαδική Th1/Th2 σχέση). Αργότερα όμως έγινε σαφές ότι αυτή η θεωρία

είναι υπεραπλουστευμένη και ότι η μειωμένη έκθεση σε λοιμώξεις οδηγεί πρωτίστως σε μείωση ρυθμιστικών κυττάρων και μηχανισμών, προεξάρχοντα των οποίων είναι τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Treg), και επομένως ανεξέλεγκτες Th2 (αλλά και Th1 – αυτοανοσία) απαντήσεις. Ο φυσιολογικός αποικισμός του εντέρου είναι σημαντικότερος για την ωρίμανση του ανοσοποιητικού κυρίως μέσα από την ανάπτυξη ανοχογονικών μηχανισμών. Η διατροφική παρέμβαση σε αυτή την περίπτωση γίνεται μέσω ενίσχυσης του είτε απευθείας με προβιοτικά είτε έμμεσα με πρεβιοτικά. Συμβιοτικά ονομάζονται τα μίγματα πρε- και προβιοτικών.

Τα προβιοτικά είναι παρασκευάσματα ή συστατικά βακτηρίων ή μυκήτων κυρίως των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Οι μη ανοσολογικές δράσεις τους περιλαμβάνουν τον απευθείας ανταγωνισμό με παθογόνα στελέχη και την ενίσχυση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου. Αναφορικά με τη φυσική ανοσία, αυξάνουν την κυτταροτοξικότητα των NK-κυττάρων καθώς και τη φαγοκυττάρωση και παραγωγή NO από τα μακροφάγα μέσω της έκφρασης σημαντικών επιφανειακών μορίων όπως ο FcγRIII και TLR.³³ Πιο σημαντική είναι η επίδραση στο σκέλος της επίκτητης ανοσίας. Τα προβιοτικά αλληλεπιδρούν με πλήθος κυττάρων (εντεροκύτταρα, δενδριτικά, Th1, Th2 και Treg) όπου φαίνεται ότι ανάλογα με το στέλεχος που χρησιμοποιείται επάγεται προφλεγμονώδης ή αντιφλεγμονώδης απάντηση.³⁴

Τα πρεβιοτικά συνίστανται σε ποικιλία μορίων που μπορούν εκλεκτικά να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό της ωφέλιμης μικροβιακής χλωρίδας σε βάρος παθογόνων. Κυρίως πρόκειται για ολιγοσακχαρίδια όπως η ινουλίνη, οι γαλακτο- και φρουκτοζο-ολιγοσακχαρίδες (GOS και FOS) και μίγματα αυτών. Η δράση τους οφείλεται στην παραγωγή από τα μικρόβια λιπαρών οξέων μικρής αλύσου (Short-Chain Fatty Acids, SCFA) όπως του οξικού, προπιονικού και βουτυρικού, τα οποία επιδρούν στα δενδριτικά κύτταρα και τα κατευθύνουν προς την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-10) και αντισωμάτων τάξης IgA που είναι κυρίως ανοχογονικά.³³

6. Στην πράξη

Οι επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν τη σχέση της διατροφής με το άσθμα και άλλες ατοπικές νόσους είναι εξαιρετικά χρήσιμες, ωστόσο έχουν ορισμένους πολύ σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Έτσι, οι περισσότερες είναι μελέτες cross-over, που σημαίνει ότι οι συσχετίσεις που προκύπτουν δεν αποδεικνύουν αιτιολογικό υπόβαθρο. Επίσης, η διαδι-

κασία συλλογής των δεδομένων (όπως σε κάθε μελέτη διατροφής) είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, η ακρίβεια χαμηλή και η δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των μελετών περιορισμένη. Σημαντικό ρόλο σε αυτό παίζουν συγχυτικοί παράγοντες όπως η συνολική ενεργειακή πρόσληψη, η ηλικιακή ομάδα, το κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο, γενικότερες διατροφικές συνήθειες κ.λπ.

Την εικόνα περιπλέκουν ακόμα περισσότερο παρατηρήσεις οι οποίες υποδηλώνουν μια μη γραμμική σχέση μεταξύ συγκέντρωσης διατροφικού στοιχείου και αποτελέσματος. Αυτό οφείλεται σε πολλούς λόγους, όπως η ύπαρξη μη αλληλοεπικαλυπτόμενων μηχανισμών – το ίδιο στοιχείο μπορεί σε κάποια βιοχημική θέση να ευνοεί και σε κάποια άλλη να επιδεινώνει. Διαφορετικοί κυτταρικοί πληθυσμοί συμπεριφέρονται διαφορετικά, π.χ. έχουν διαφορετική πρόσληψη του ίδιου στοιχείου το οποίο βρίσκεται σε κοινή συγκέντρωση στο αίμα. Η τάση που τείνει να διαμορφωθεί δείχνει ότι ακραίες τιμές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νόσου.

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι ενθαρρυντικές αρχικά επιδημιολογικές μελέτες, όταν ακολουθούνται από μελέτες παρέμβασης τα αποτελέσματά τους είναι μάλλον απογοητευτικά. Μία άλλη πολύ σημαντική εξήγηση έγκειται στις εκάστοτε ηλικιακές ομάδες. Υποστηρίζεται ότι μελέτες παρέμβασης σε ενήλικες, οι οποίοι έχουν διαμορφώσει συγκεκριμένο διαιτητικό προφίλ και μάλλον παγιωμένο ανοσοποιητικό, δεν μπορούν να δώσουν θετικά αποτελέσματα. Γι' αυτό, το ενδιαφέρον πρέπει να στραφεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και στο ακόμα υπό διαμόρφωση ανοσοποιητικό του σύστημα ή, ακόμα καλύτερα, στην εμβρυική ηλικία με μελέτες παρέμβασης σε εγκυμονούσες μητέρες – κάτι ιδιαίτερα πολύπλοκο και από άποψη ηθικής. Επίσης, φαίνεται ότι η απομόνωση συγκεκριμένου στοιχείου διατροφής, έξω από το πλαίσιο μιας γενικότερης δίαιτας, είναι μη ρεαλιστική προσέγγιση της πραγματικότητας. Τέλος, πάντα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γενετικό υπόστρωμα όπως έχουν δείξει μελέτες τελευταία στις οποίες γενετικοί πολυμορφισμοί συμβάλλουν σε διαφορετικά αποτελέσματα.³⁵

Εν κατακλείδι, πολλά δεδομένα δείχνουν ότι διάφορα διατροφικά στοιχεία παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος και την εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων. Οι ακριβείς όμως συσχετίσεις και μηχανισμοί μένει να αποδειχθούν, η θεραπευτική δε παρέμβαση με συγκεκριμένους παράγοντες είναι ακόμα ασαφής. Η συμβουλή για μια ισορροπημένη δίαιτα παραμένει ακόμα και σήμερα η πιο σημαντική που μπορεί να δοθεί.

Βιβλιογραφία

1. Wjst M. Another explanation for the low allergy rate in the rural Alpine foothills. *Clin Mol Allergy* 2005, 3:7
2. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 2004, 114:27–32
3. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120: 131–136
4. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:788–795
5. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but non-linear relationship. *Allergy* 2009, 64:613–620
6. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009, 5:693–702
7. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1031–1035
8. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T-cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011, 11:29–36
9. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T-cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006, 116:146–155
10. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997, 10:6–12
11. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Kaila M et al. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *Br J Nutr* 2011, 9:1–13
12. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996, 164:137–140
13. Yu G, Björkstén B. Polyunsaturated fatty acids in school children in relation to allergy and serum IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, 9:133–138
14. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:1109–1117
15. Gibson RA, Muhlhausler B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr* 2011, (Suppl 2):17–26
16. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009, 55:123–139
17. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramirez-Tortosa M et al. Nutraceuticals for Healthier Life Study Group. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:464–470
18. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Hu G, Cassano PA. *Am J Epidemiol* 2000, 151:975–981
19. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:1383–1387

20. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000, 356:1573–1574
21. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy* 2010, 65:758–765
22. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2010, 40:370–380
23. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 297:842–857
24. Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, Seed PT, Poston L. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010, 65:998–1003
25. Tan PH, Sagoo P, Chan C, Yates JB, Campbell J, Beutelspacher SC et al. Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T-cells. *J Immunol* 2005, 174:7633–7644
26. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T-cells. *Eur J Immunol* 2002, 32:2401–2408
27. Han SN, Wu D, Ha WK, Beharka A, Smith DE, Bender BS et al. Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology* 2000, 100:487–493
28. Wakikawa A, Utsuyama M, Wakabayashi A, Kitagawa M, Hirokawa K. Vitamin E enhances the immune functions of young but not old mice under restraint stress. *Exp Gerontol* 1999, 34:853–862
29. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev* 2005, 205:269–284
30. Utsugi M, Dobashi K, Ishizuka T, Endou K, Hamuro J, Murata Y et al. c-Jun N-terminal kinase negatively regulates lipopolysaccharide-induced IL-12 production in human macrophages: role of mitogen-activated protein kinase in glutathione redox regulation of IL-12 production. *J Immunol* 2003, 171:628–635
31. Hoffmann PR, Jourdan-Le Saux C, Hoffmann FW, Chang PS, Boltt O, He Q et al. A role for dietary selenium and selenoproteins in allergic airway inflammation. *J Immunol* 2007, 179:3258–3267
32. Hoffmann PR. Selenium and asthma: a complex relationship. *Allergy* 2008, 63:854–856
33. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol* 2011, 89:685–695
34. Christensen HR, Frøkiaer H, Pestka JJ. *Lactobacilli* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002, 168:171–178
35. Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer C, Koletzko B. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr* 2011, 7(Suppl 2):27–40

Η τροφική αλλεργία το 2011

**Α. Κωνσταντινόπουλος, Σ. Σαβατιανός,
Σ. Γιαβή, Μ. Μανουσάκης, Ν. Παπαδόπουλος**

*Αλλεργιολογική Μονάδα, 2η Παιδιατρική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων
«Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα*

Η ανασκόπηση αυτή σκοπό έχει να εστιάσει και να αναδείξει μερικές από τις σπουδαιότερες μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε επιστημονικά συγγράμματα κατά το προηγούμενο έτος και αφορούν στο πεδίο της τροφικής αλλεργίας. Ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας εμφανίζει συνεχή άνοδο, με συνέπεια την αύξηση της δαπάνης των αντίστοιχων υπηρεσιών υγείας.

Στον τομέα της επιδημιολογίας προκύπτει ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά της αλλεργίας σε φιστίκι αράπικο (peanut) μπορεί να παρουσιάζουν γεωγραφικές διαφοροποιήσεις, πιθανόν λόγω διαφορετικής οδού ευαισθητοποίησης. Οι Vereda et al έδειξαν, βασιζόμενοι στην ανάλυση παραγωγής αντισωμάτων σε συστατικά (components) του φιστικιού (peanut), ότι ασθενείς από την Ισπανία ήταν κυρίως ευαισθητοποιημένοι σε πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων (lipid transfer protein, LTP). Οι ασθενείς από τη Σουηδία ήταν κυρίως ευαισθητοποιημένοι σε πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τη σημύδα, συγκεκριμένα στο συστατικό rAra h 8, ομόλογη πρωτεΐνη του συστατικού της γύρης της σημύδας rBet v 1, ενώ οι ασθενείς από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σε αποθηκευτικές πρωτεΐνες. Οι περισσότεροι μονοευαισθητοποιημένοι ασθενείς ήταν Ισπανοί, ενώ η υψηλότερη συχνότητα αναφυλαξίας, χρήσης αδρεναλίνης και επισκέψεων σε τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών καταγράφηκε στις ΗΠΑ.¹

Η μοριακή διαγνωστική μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία και ακρίβεια στη διερεύνηση της

Food allergy in 2011

**A. Konstantinopoulos, S. Savatianos,
S. Giavi, M. Manousakis, N.G. Papadopoulos**

*Allergy Unit, 2nd Paediatric Clinic,
University of Athens, "P. & A. Kyriakou" Hospital,
Athens, Greece*

τροφικής αλλεργίας. Οι Nicolaou et al διαπίστωσαν ότι ο προσδιορισμός της ειδικής IgE στο συστατικό του φιστικιού rAra h 2 παρείχε υψηλότερη ευαισθησία και ακρίβεια σε σχέση με τη συνήθη μέτρηση της IgE για ολόκληρο το φιστίκι. Παράλληλα, η ειδική IgE για rAra h 2 προσέφερε την υψηλότερη ακρίβεια στον διαχωρισμό παιδιών με αλλεργία και ανοχή στο φιστίκι.²

Η θεραπεία της τροφικής αλλεργίας εξακολουθεί να παραμένει τομέας έντονου προβληματισμού και ερευνητικής δραστηριότητας. Η ειδική θεραπεία σκοπό έχει την απευαισθητοποίηση του οργανισμού στην τροφή που ευθύνεται για αλλεργικές αντιδράσεις. Μια νέα προσέγγιση ασθενών με αλλεργία στο γάλα αγελάδας ή στο αβγό είναι η από του στόματος ανοσοθεραπεία (oral immunotherapy, OIT) με τη χορήγηση θερμικά επεξεργασμένων (ψημένων) τροφίμων (π.χ. κέικ). Οι Kim et al, σε μια προοπτική μελέτη, διαπίστωσαν ότι η εισαγωγή θερμικά επεξεργασμένου γαλακτος στη διατροφή παιδιών με αλλεργία στο γάλα, επιτάχυνε την επαγωγή ανοχής στο πλήρες γάλα αγελάδας σε σχέση με παιδιά που ακολούθησαν τη συνηθισμένη θεραπευτική πρακτική της πλήρους αποφυγής του αλλεργιογόνου.³

Ωστόσο, οι Varshney et al χορήγησαν αυθεντική, μη επεξεργασμένη πρωτεΐνη φιστικιού για OIT ατόμων με αλλεργία σε φιστίκι σε διπλή, τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη.⁴ Η μελέτη έδειξε ότι τα άτομα που ακολούθησαν OIT στο φιστίκι, με εξαίρεση 3 άτομα που αποχώρησαν λόγω αλλεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών,

Α. Κωνσταντινόπουλος

*Αλλεργιολογική Μονάδα,
2η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδων «Π. & Α. Κυριακού»,
Θηβών & Λεβαδείας, 115 27 Αθήνα
e-mail: konstant88@hotmail.com*

A. Konstantinopoulos

*Allergy Unit,
2nd Paediatric Clinic, University of Athens,
"P. & A. Kyriakou" Hospital,
Thivon & Levadias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: konstant88@hotmail.com*

έφτασαν να ανέχονται τη μέγιστη αθροιστική δόση των 5000 mg, που αντιστοιχούσε σε 20, περίπου, φιστίκια. Αντίθετα, όσοι έλαβαν κατά το ίδιο διάστημα placebo, κατά μέσον όρο, ανέχθηκαν μέγιστη αθροιστική δόση 280 mg φιστίκια. Παράλληλα, τα άτομα με OIT στο φιστίκι, εμφάνισαν μειωμένη απάντηση στη δερματική δοκιμασία νυγμού (Skin Prick Test, SPT) στο φιστίκι, σε σύγκριση με το SPT πριν την έναρξη της μελέτης. Η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης φαίνεται και από την αύξηση που εμφάνισαν τα ίδια άτομα στην ειδική IgG4 στο φιστίκι.

Η θεραπεία της αλλεργίας στο φιστίκι αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας και για τους Kim EH et al.⁵ Αυτή η ομάδα επέλεξε τη χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας (Sublingual Immunotherapy, SLIT) σε διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη. Στο τέλος της διαδικασίας, τα άτομα που έλαβαν SLIT πρωτεΐνη αράπικου φιστικιού (peanut), ανέχθηκαν με ασφάλεια 20 φορές περισσότερη πρωτεΐνη φιστικιού σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Συγκεκριμένα, τα άτομα που έλαβαν SLIT πρωτεΐνη φιστικιού, κατά μέσον όρο, πέτυχαν τη λήψη 1710 mg πρωτεΐνης φιστικιού. Η ειδική IgG4 για φιστίκι, όπως στη μελέτη με OIT, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια των 12 μηνών της μελέτης. Εξάλλου, αμφότερες οι μελέτες αναδεικνύουν την τροποποίηση της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος, τυπικές σε άτομα που υφίστανται ανοσοθεραπεία, μέσω της τροποποιημένης ειδικής IgE για φιστίκι και των μειωμένων επιπέδων IL-5 των ομάδων που λαμβάνουν OIT και SLIT με πρωτεΐνη φιστικιού.

Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (cross-reactivity) μεταξύ ξηρών καρπών αξιοποιήθηκε από τους Kulis et al.⁶ για τη δοκιμή ανοσοθεραπείας σε ποντίκια με πολλαπλές ευαισθητοποιήσεις σε ξηρούς καρπούς. Σκοπός της μελέτης ήταν να αποδείξουν ότι θεραπεία με τη χορήγηση ενός ξηρού καρπού ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη ανοχής σε άτομα ευαισθητοποιημένα σε πολλαπλούς ξηρούς καρπούς.

Οι ερευνητές εφάρμοσαν δύο διαφορετικές μεθόδους. Καταρχήν, διερεύνησαν το πρότυπο της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας: Ποντίκια ευαισθητοποιημένα με κάσιους (cashew nut) έλαβαν ανοσοθεραπεία με τον ίδιο ξηρό καρπό και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε διαδικασία πρόκλησης, τόσο σε κάσιους, όσο και σε φιστίκι Αιγίνης (pistachio). Το αποτέλεσμα ήταν η εξ ολοκλήρου απουσία αλλεργικών αντιδράσεων κατά τις διαδοχικές προκλήσεις που ακολούθησαν με κάσιους και φιστίκι Αιγίνης.

Παράλληλα, εξετάστηκε το πρότυπο της πολυευαισθητοποίησης. Ποντίκια ευαισθητοποιημένα σε κάσιους

και καρύδι, χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και ακολούθησαν, αντίστοιχα, ανοσοθεραπεία: η πρώτη ομάδα με κάσιους, η δεύτερη με καρύδι και η τρίτη με κάσιους και καρύδι. Αποδείχθηκε ότι η πρώτη και η δεύτερη ομάδα, όταν υποβλήθηκαν σε πρόκληση με κάσιους, ήταν προστατευμένες σε σημαντικό βαθμό από εκδήλωση αναφυλαξίας. Επίσης, η πρόκληση με καρύδι που πραγματοποιήθηκε σε όλες τις ομάδες, συνδυάστηκε με μειωμένες αλλεργικές αντιδράσεις και σαφώς λιγότερα συμπτώματα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία κάσιους. Ωστόσο, φάνηκε ότι η ανοσοθεραπεία με καρύδι ήταν πλήρως προστατευτική σε πρόκληση με κάσιους, ενώ η ανοσοθεραπεία με κάσιους δεν παρείχε την ίδια προστατευτική δράση στην επακόλουθη πρόκληση με καρύδι.

Ενώ οι μελέτες θεραπείας της τροφικής αλλεργίας με ειδικό τρόπο ήταν ελπιδοφόρες, ενδιαφέρουσες έρευνες αναδεικνύουν τον πιθανό ρόλο που θα μπορούσαν να διαμορφώσουν μη ειδικοί τρόποι θεραπείας. Οι Nadeau et al, ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν την ομαλιζουμάμπη σε συνδυασμό με από του στόματος απευαισθητοποίηση στο γάλα αγελάδας, σε παιδιά με γνωστή, άμεσου τύπου αντίδραση στο γάλα.⁷ Συγκεκριμένα, έδειξαν ότι η μέθοδος αυτή συνοδεύτηκε με τη δυνατότητα ταχείας κλιμάκωσης της λαμβανόμενης δόσης γάλακτος, στα περισσότερα άτομα που συμμετείχαν. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν σχετικά χαμηλή και κυρίως αφορούσε σε ήπια συμπτωματολογία. Συνολικά, αναφέρθηκαν 41 αντιδράσεις σε σύνολο 2301 δόσεων γάλακτος που χορηγήθηκαν στο σύνολο των 11 παιδιών που συμμετείχαν στη διαδικασία. Τελικά, 9 από τα 11 άτομα πέτυχαν τον πρωταρχικό σκοπό, που ήταν η απευαισθητοποίηση έως την ανοχή ποσότητας γάλακτος 2000 mg/ημέρα, μετά από 7-11 εβδομάδες. Η μελέτη είναι στη φάση I και υστερεί λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και της έλλειψης ομάδας ελέγχου.

Η δυνατότητα αξιοποίησης της ομαλιζουμάμπης στη θεραπεία της τροφικής αλλεργίας διερευνήθηκε και από τους Sampson et al.⁸ Αυτοί, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της φάσης II πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης με ομάδα placebo μελέτης, σχεδιασμένης να προσεγγίσει την αποτελεσματικότητα της ομαλιζουμάμπης σε άτομα με αποδεδειγμένη αλλεργία στο φιστίκι (peanut). Σκοπός ήταν η σύγκριση της ποσότητας φιστικιού που μπορούσαν να ανεχθούν άτομα που έλαβαν θεραπεία ομαλιζουμάμπης, σε σχέση με ομάδα ατόμων που έλαβε placebo, πριν και μετά τη θεραπεία. Η μελέτη δεν ολοκληρώθηκε, λόγω της εκδήλωσης δύο σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων στο φιστίκι. Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα των ατόμων που ολοκλήρωσαν τη διαδικασία, προκύπτει ότι η

ομάδα που έλαβε θεραπεία ομαλιζουμάμπης, μετά την ολοκλήρωσή της, ήταν σε θέση να ανεχθεί μεγαλύτερη ποσότητα φιστικιού, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ιδιαίτερα πρωτότυπη θεωρία μη ειδικής θεραπείας επιχείρησαν να μελετήσουν οι Masilamani et al, στηριζόμενοι στην υπόθεση ότι οι ενεργείς ισοφλαβόνες στο μικροπεριβάλλον του εντέρου έχουν ιδιότητες τροποποίησης της ανοσιακής απάντησης σε τροφικά αλλεργιογόνα, ρυθμίζοντας τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων.⁹ Η σόγια είναι πλούσια σε αντιφλεγμονώδεις ισοφλαβόνες και είναι η πιο κοινή πηγή ισοφλαβονών στο ανθρώπινο διαιτολόγιο. Αναφέρεται ως η λιγότερο συχνή αιτία τροφικής αλλεργίας μεταξύ όλων των τροφικών αλλεργιογόνων. Αν και οι πρωτεΐνες φιστικιού και σόγιας εμφανίζουν εκτεταμένη ομολογία αλληλουχίας αμινοξέων, η επίπτωση και η σοβαρότητα αλλεργικών αντιδράσεων στη σόγια είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με του φιστικιού.

Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια, τα οποία αρχικά σιτίστηκαν με τροφές που περιείχαν ισοφλαβόνες (γενιστεΐνη και νταντζεΐνη). Στη συνέχεια, ευαισθητοποιήθηκαν και προκλήθηκαν σε φιστίκι. Τα συμπτώματα αναφυλαξίας συγκρίθηκαν με αυτά ποντικών που έλαβαν διατροφή ελεύθερη σόγιας. Το αποτέλεσμα ήταν ότι οι ισοφλαβόνες μείωσαν σημαντικά τα συμπτώματα αναφυλαξίας μετά την πρόκληση με φιστίκι. Τα ειδικά αντισώματα για φιστίκι, στα ίδια ποντίκια, ήταν μειωμένα.

Παράλληλα, μελετήθηκαν ανθρώπινα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιήθηκαν με την ανοσοενισχυτική τοξίνη χολέρας, παρουσία ισοφλαβονών. Φάνηκε ότι οι ισοφλαβόνες απέτρεψαν την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και την επακόλουθη λειτουργία CD4⁺ T-κυττάρων.

Η θεραπεία της αλλεργίας στο φιστίκι έγινε αντικείμενο μελέτης και από τους Patil et al.¹⁰ Αυτοί, βασίστηκαν σε ένα σύνολο εννέα βοτάνων της παραδοσιακής κινέζικης ιατρικής με την ονομασία Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2). Η συνταγή αυτή, ήδη έχει δείξει ότι εμποδίζει την εκδήλωση αναφυλαξίας από φιστίκι σε μελέτη σε ποντίκια.

Έτσι, στη φάση I της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς έλαβαν 3,3 g FAHF-2 τρεις φορές την ημέρα, για 6 μήνες. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας, σχεδιάστηκε η συστηματική παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων, φυσικής εξέτασης, ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), σπιρομέτρησης, καθώς και πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Δερματική δοκιμασία νυγμού σε φιστίκι έγινε πριν και μετά τη θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διενεργήθηκαν δοκιμές ενεργοποίησης βασεόφιλων (Basophil Activation Test, BAT), καθώς και μετρήσεις του αριθμού βασεόφιλων και ηωσινόφιλων. Στο τέλος της μελέτης, οι τιμές τους ήταν μειωμένες. Τα ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο, το ΗΚΓ και την παρακολούθηση της πνευμονικής λειτουργίας δεν είχαν σημαντικές μεταβολές. Το συμπέρασμα ήταν ότι η φόρμουλα με τα εννέα βότανα ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή. Αναμένεται να ακολουθήσει η φάση II της έρευνας, με διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ομάδα placebo, δοκιμή. Τέλος, μελέτες που στοχεύουν στην αποσαφήνιση του μηχανισμού δράσης της FAHF-2 είναι σε εξέλιξη.

Βιβλιογραφία

- Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibanez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:603–607
- Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:684–685
- Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:125–131
- Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:654–660
- Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:640–646
- Kulis M, Li Y, Lane H, Pons L, Burks W. Single-tree nut immunotherapy attenuates allergic reactions in mice with hypersensitivity to multiple tree nuts. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:81–88
- Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:1622–1624
- Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:1309–1310
- Masilamani M, Wei J, Bhatt S, Paul M, Yakir S, Sampson HA. Soybean isoflavones regulate dendritic cell function and suppress allergic sensitization to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:1242–1250
- Patil SP, Wang J, Song Y, Noone S, Yang N, Wallenstein S et al. Clinical safety of Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: extended phase I study. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:1259–1265

Ένα νέο μόριο στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας Κλαουντίνη

A. Πανανάκη, Π. Ξεπαπαδάκη, Ν. Παπαδόπουλος
Αλλεργιολογική Μονάδα, 2η Παιδιατρική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών
«Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

Tight junction defects in patients with atopic dermatitis (1)

Εισαγωγή

Η Ατοπική Δερματίτιδα (ΑΔ) είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Τα κύρια χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν εκζεματοειδείς δερματικές βλάβες, υποτροπιάζουσα και συχνά χρόνια πορεία και έντονο κνησμό.

Η διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού χαρακτηρίζει διάφορες φλεγμονώδεις νόσους, όπως την ΑΔ. Το δέρμα έχει δύο δομικούς φραγμούς: την κεράτινη στοιβάδα και δομές μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, τις Ισχυρές Διασυνδέσεις (ΙΔ). Αυτές λειτουργούν ως φραγμός στη δίοδο ύδατος, ιόντων και διαλυτών ουσιών διαδερμικά, ενώ παράλληλα ρυθμίζουν την παρουσία μεμβρανικών στοιχείων κορυφαία και πλαγιοβασικά. Τις δομές αυτές συνθέτουν ένας αριθμός διαμεμβρανικών πρωτεϊνών όπως η οικογένεια της κλαουντίνης (claudin), το ενωτικό μόριο προσκόλλησης Α, η occludin, η tricellulin και άλλες. Οι claudins απαριθμούν 24 μέλη και ρυθμίζουν την αντίσταση και τη διαπερατότητα των ΙΔ.

Σκοπός

Να εκτιμηθεί η έκφραση και η λειτουργικότητα της claudin-1 σε άτομα με ΑΔ και σε μη ατοπικά, και να γίνει έλεγχος 2 Αμερικανικών πληθυσμών για Μονούς Νουκλεοτιδικούς Πολυμορφισμούς-Single Nucleotide Polymorphism (ΜΝΠ) που αφορούν στο γονίδιο της claudin1 (CLDN1).

A. Πανανάκη
Αλλεργιολογική Μονάδα,
2η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»,
Θηβών & Λεβαδείας, 115 27 Αθήνα
e-mail: pouk6@yahoo.com

Novelties in atopic dermatitis Introducing claudin

A. Pananaki, P. Xepapadaki, N.G. Papadopoulos
Allergy Unit, 2nd Paediatric Clinic,
University of Athens, "P. & A. Kyriakou" Hospital,
Athens, Greece

Υλικό και μέθοδος

Στη μελέτη μετείχαν 16 ασθενείς με ΑΔ (διάγνωση με βάση τις ομοφωνίες των ΗΠΑ για την ΑΔ) και 17 μη ατοπικά υγιή άτομα.

Διενεργήθηκαν βιοψίες του μη προσβεβλημένου δέρματος σε 11 από την πρώτη ομάδα και 12 από τη δεύτερη, ενώ στους υπόλοιπους διενεργήθηκε ειδική τεχνική για τον σχηματισμό φυσαλίδας η οποία εξαιρέθηκε για να απομονωθεί το ολικό RNA. Χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές γονιδιακής έκφρασης με συμπληρωματικό RNA, ποσοτικό PCR για τον ποσοτικό προσδιορισμό έκφρασης του γονιδίου της claudin-1 στο υλικό από τη φυσαλίδα καθώς και τεχνικές για την απεικόνισή της στο υλικό της βιοψίας. Επιπρόσθετα, Πρωτογενή Ανθρώπινα Κερατινοκύτταρα (ΠΑΚ) καλλιεργήθηκαν με IL-4, IL-13.

Στη γονιδιακή μελέτη απομονώθηκε DNA από δείγματα αίματος 258 Ευρ. Αμερικανών με ΑΔ και 156 υγιών για μάρτυρες, και 176 Αφρο-Αμερικανών με ΑΔ και 152 υγιών για μάρτυρες.

Αποτελέσματα

α. Έκφραση claudin

Η έκφραση της claudin-1 ήταν ιδιαίτερα μειωμένη στο μη προσβεβλημένο ατοπικό δέρμα. Αυτό επιβεβαιώθηκε και με απεικονιστικές τεχνικές στο δέρμα αυτών των ασθενών σε σύγκριση με των υγιών ατόμων αλλά

A. Pananaki
Allergy Unit,
2nd Paediatric Clinic, University of Athens,
"P. & A. Kyriakou" Hospital,
Thivon & Levadias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pouk6@yahoo.com

και από τη μειωμένη έκφρασή της με qPCR. Επίσης διαπιστώθηκε μειωμένη έκφραση της claudin-23.

β. Λειτουργικότητα

Διαπιστώθηκε διαταραχή στις βιοηλεκτρικές ιδιότητες της επιδερμίδας ατόμων με ΑΔ, στα οποία η επιθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα λόγω υψηλής διαπερατότητας της μεμβράνης.

γ. Συσχέτιση με T-helper (Th)2 ανοσία

Η έκφραση της claudin-1 ήταν αντιστρόφως ανάλογη με Th2 δείκτες όπως την IgE και τα ηωσινόφιλα. Πιθανόν η μειωμένη έκφραση της claudin-1 να επηρεάζει το είδος της ανοσιακής απόκρισης σε αλλεργιογό-

να. Η μειωμένη έκφρασή της δεν οφείλεται στη δράση Th2 κυτταροκινών (IL-4, IL-13) όπως έδειξε η αύξηση της έκφρασής της σε ΠΑΚ ύστερα από διέγερση με IL-4, IL-13 ξεχωριστά και μετά από συνδιέγερση.

δ. Πολυμορφισμοί CLDN1 και κίνδυνος ανάπτυξης ΑΔ

Ανάλυση *SNPCLDN1* γονιδίου σε δύο αμερικανικούς πληθυσμούς αποκάλυψε συσχέτιση με την ΑΔ.

Συμπέρασμα

Η μειωμένη έκφραση της claudin-1 συμβάλλει σε δυσλειτουργία του φραγμού μέσω βλάβης των ΙΔ και ανοσολογική δυσλειτουργία σε άτομα με ΑΔ.

Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis (2)

Εισαγωγή

Το ερπητικό έκζεμα (ΕΕ) είναι μία από τις πιο σοβαρές ιογενείς επιπλοκές από τον ιό του απλού έρπητα και προσβάλλει ιδίως άτομα με πιο σοβαρή ΑΔ, περισσότερες αλλεργικές ευαισθητοποιήσεις και πόλωση προς την Th2 ανοσιακή απάντηση, ενώ ο υπεύθυνος μοριακός μηχανισμός δεν έχει ακόμη διασαφηνιστεί.

Η ευαισθησία των ανθρώπινων κερατινοκυττάρων στον ιό είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού κυτταρικής σύνδεσης και συνοχής αυτών.

Σκοπός

Να διερευνηθεί αν η μειωμένη έκφραση της claudin-1 σχετίζεται με αυξημένη μολυσματικότητα με τον ιό του απλού έρπητα τύπου 1.

Υλικό και μέθοδος

1. Δύο πληθυσμοί Πρωτογενών Ανθρώπινων Κερατινοκυττάρων, ένας φυσιολογικός και ένας με μειωμένη ικανότητα μεταγραφής της claudin-1 κατά 50%, ενοφθαλμίστηκαν με HSV-1.
2. Μελετήθηκαν οι SNP στο γονίδιο της *CLDN1* σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς –Ευρ. Αμερικανούς και Αφρο-Αμερικανούς– με ΑΔ και ιστορικό ΕΕ και χωρίς ιστορικό ΕΕ.

Αποτελέσματα

Στον πληθυσμό ΠΑΚ με μειωμένη ικανότητα μεταγραφής της claudin-1 κατά 50% διαπιστώθηκε μεγαλύτερος αριθμός και μέγεθος αποικιών HSV-1 FFU. Παρόλο ότι το μειονέκτημα του μοντέλου αυτού που περιγράφηκε υστερεί στο να επάγει τελική διαφοροποίηση, φαίνεται να αντικατοπτρίζει καλά την *in vivo* κατάσταση.

Διαπιστώθηκε μέτρια συσχέτιση μεταξύ SNP της claudin-1 και ευαισθησίας σε ΕΕ στους 2 αμερικανικούς πληθυσμούς. Μόνο ένας τέτοιος γενετικός πολυμορφισμός φάνηκε να σχετίζεται με ΕΕ σε Ευρ. Αμερικανούς που δεν έφεραν τη μετάλλαξη της φιλαγκρίνης. Μειονέκτημα της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών με ΕΕ.

Συμπέρασμα

Διαταραχές στον επιδερμικό φραγμό που σχηματίζουν οι δομές των Ισχυρών Διασυνδέσεων συνιστούν έναν μηχανισμό που εξηγεί την ευαισθησία κάποιων ατόμων με ΑΔ στις εκτεταμένες δερματικές λοιμώξεις με HSV.

Βιβλιογραφία

1. Benedetto AD, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:773–786
2. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:242–246

Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες γ-σφαιρίνη, μονοκλωνικά αντισώματα

Α. Καλόγηρος, Ν. Μήκος, Β. Βοβόλης

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Λαϊκό», Αθήνα

Η εμφάνιση και καθιέρωση νέων μοριακών τεχνικών, αρχικά στη διερεύνηση και εν συνεχεία στην αντιμετώπιση ασθενειών παρείχε τη δυνατότητα κατεύθυνσης φαρμακευτικών μορίων εναντίον συγκεκριμένων πρωτεϊνικών στόχων. Σταδιακά, οι θεραπευτικές εφαρμογές της ανοσοτροποποίησης επεκτάθηκαν, διευρύνοντας το φάσμα χρήσης τους πέραν των αντιδράσεων έναντι μοσχευμάτων, όπου αρχικά εφαρμόστηκαν, και σε άλλες παθήσεις. Εξάλλου, πιθανοί στόχοι ανοσοπαρέμβασης στην ειδική αλλεργική νόσο εμφανίζονται συνεχώς, καθώς η μελέτη των μεταβολών και μηχανισμών σε επίπεδο κυτταροκινών εξελίσσεται. Στο άρθρο, που ακολουθεί, συνοψίζονται οι βασικότερες μελέτες, οι οποίες ανακοινώθηκαν στον τομέα των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών τη χρονιά που πέρασε.

Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins¹

Solar urticaria unresponsive to intravenous immunoglobulins²

Η γ-σφαιρίνη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, ενώ, μετά την παρατήρηση πως αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, εισήλθε προοδευτικά και στην αντιμετώπισή της. Πλέον, έχει θέση στη θεραπεία και

Α. Καλόγηρος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»,
Αγίου Θωμά 17, 115 27 Αθήνα
e-mail: lakalogiros@gmail.com

Immunomodulatory therapies gamma globulin, monoclonal antibodies

L. Kalogiros, N. Mikos, V. Vovolis

"Laiko" University General Hospital of Athens,
Athens, Greece

άλλων παθήσεων, όπως του συνδρόμου Guillain-Barré, της νόσου Kawasaki, της δερματομυοσίτιδας, αλλά και –ενδεχομένως αμφιλεγόμενα– στην αντιμετώπιση της τοξικής επιδερμидικής νεκρόλυσης, στοχεύοντας στην τροποποίηση της απόπτωσης των κερατινοκυττάρων.³

Οι αναφορές σχετικά με τη χρήση της γ-σφαιρίνης στην αλλεργική νόσο το έτος που πέρασε, είναι περιορισμένες, ευρισκόμενες κυρίως υπό τη μορφή μεμονωμένων περιστατικών ή αναδρομικών μελετών, σε ασθενείς με εμμένουσα, ανθιστάμενη στην αγωγή, ηλιακή κνίδωση.¹ Πρόκειται για μία πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη 7 ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη, με το 71% περίπου εξ αυτών να απαντά πολύ καλά, ένα 14% να μην ολοκληρώνει την αγωγή και ένα άλλο 14% να μην απαντά καθόλου. Ο αριθμός, των απαιτούμενων για την απάντηση, συνεδριών χορήγησης, κυμάνθηκε από μία έως τρεις και η πλήρης ύφεση της νόσου, με ταυτόχρονη χορήγηση αντιισταμινικών, διατηρήθηκε από 4 έως και περισσότερο από 12 μήνες. Πέραν του αναδρομικού χαρακτήρα της, η μελέτη υστερεί στον μικρό αριθμό ασθενών, στο εκάστοτε διαφορετικό χορηγούμενο σκεύασμα γ-σφαιρίνης, όπως και στις διαφοροποιήσεις του πρωτοκόλλου χορήγησης. Σε αντίθετη κατεύθυνση,² αναφέρθηκαν οι περιπτώσεις δύο ασθενών με ηλιακή κνίδωση, στους οποίους η εφάπαξ χορήγηση γ-σφαιρίνης δεν επέφερε κάποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η διαφοροποίηση του πρωτοκόλλου χορήγησης και τα χαρακτηριστικά των δύο μελετών δεν

L. Kalogiros
"Laiko" University General Hospital of Athens,
17 St. Thomas street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: lakalogiros@gmail.com

ενδείκνυται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, σχετικά με μια πιθανή θέση της γ-σφαιρίνης στην αντιμετώπιση της εμμένουσας, ανθιστάμενης στην αγωγή με αντιισταμινικά, ηλικιακής κνίδωσης.

Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis⁴

Η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα με συνυπάρχοντες ρινικούς πολύποδες αποτελεί ακόμη και σήμερα μια θεραπευτική πρόκληση, καθώς εμμένει ή/και υποτροπιάζει σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, παρά τη φαρμακευτική ή/και χειρουργική προσέγγιση. Στο 80–90% των καυκάσιων ασθενών οι ρινικοί πολύποδες παρουσιάζουν εκσεσημασμένη ηωσινοφιλική φλεγμονή με συνυπάρχουσα αύξηση της IL-5, της εοταζίνης και ελάττωση του TGF-β1, καθιστώντας την αγωγή με αντί-IL-5 μια λογική και ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη⁴ παρατήρησαν την αποτελεσματικότητα του mepolizumab (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-5) σε 30 ασθενείς με σοβαρή, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (SRSwNP). Μετά τη χορήγηση δύο δόσεων mepolizumab ή placebo, οι ερευνητές αξιολόγησαν τη μεταβολή των τιμών του total polyp score (TPS) στις δύο ομάδες, 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της μελέτης. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς στην ομάδα της mepolizumab παρουσίασαν βελτίωση στο TPS ($P=0,018$), επιβεβαιώνοντας αντίστοιχα αποτελέσματα με τη χρήση αντί-IL-5 αγωγής (reslizumab) στο παρελθόν. Οι μεταβολές, όμως, μεταξύ των δύο ομάδων στα συμπτώματα ήταν στατιστικά μη σημαντικές (ανοσμία, οπισθορρινική έκκριση, ρινική συμφόρηση) ή μηδενικές (ρινόρροια). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση πως οι ασθενείς με την αρχικά υψηλότερη τοπικά IL-5 παρουσίασαν τη μεγαλύτερη ελάττωση, με τους συγγραφείς να διατυπώνουν την υπόθεση πως τα ρινικά επίπεδα της IL-5 είναι δυνατόν να προβλέπουν μια πιθανή απάντηση στην αγωγή με αντί-IL-5.

Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial⁵

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα αποτελεί μια παθολογική οντότητα, η οποία τα τελευταία χρόνια εμφανίζεται σε προοδευτικά αυξανόμενη συχνότητα, αποτέλε-

σμα όχι μόνο της αυξημένης διαγνωστικής εγρήγορσης, αλλά και μιας αληθούς επιδημιολογικής αύξησης. Βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών αποτελεί η παρουσία ηωσινοφιλικής φλεγμονής στον οισοφαγικό βλεννογόνο, η οποία αποδίδεται, σε σημαντικό βαθμό, στη δράση της IL-5. Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη⁵ σε 226 παιδιά και εφήβους με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του reslizumab (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό IgG4/k αντίσωμα έναντι της IL-5, σε ομάδες των 1,2 και 3 mg/kg) έναντι της ομάδας ελέγχου. Μετά από 4 εγχύσεις, ο προσδιορισμός των ηωσινοφίλων οισοφάγου κατέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της χορήγησης του reslizumab με ελάττωση του αριθμού τους ($P<0,001$), χωρίς, όμως, τα συμπτώματα των ασθενών να παρουσιάζουν διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με προηγηθείσες μελέτες, που κατέδειξαν αναντιστοιχία του αριθμού των ηωσινοφίλων με την κλινική συμπτωματολογία. Η πιθανότητα, λοιπόν, εφαρμογής της αντί-IL-5 αγωγής στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα συμπορεύεται με το υπάρχον θεραπευτικό δίλημμα, μεταξύ της αντιμετώπισης, δηλαδή, των συμπτωμάτων ή της φλεγμονής.

Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study⁶

Παράλληλα, στα πλαίσια της σημαντικής ετερογένειας και πολυπλοκότητας των μοριακών μεταβολών του ασθματικού ασθενούς, η ηωσινοφιλική φλεγμονή αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών. Μελέτες με χορήγηση αντί-IL-5 αγωγής στο παρελθόν, είχαν ως αποτέλεσμα την ελάττωση των ηωσινοφίλων (αίματος και πτυέλων), των παροξυσμών αλλά όχι πάντα των συμπτωμάτων (όταν η επιλογή ασθενών δεν βασιζόταν στον φαινότυπό τους). Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη σε 106 ασθενείς με μερικώς ελεγχόμενο ηωσινοφιλικό άσθμα,⁶ διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του reslizumab στη συμπτωματολογία, χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια ελέγχου άσθματος (ACQ score). Οι συγγραφείς αναφέρουν, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ελάττωση των συμπτωμάτων ($P=0,0541$) στην ομάδα του reslizumab, που γίνεται εντονότερη στους ασθενείς με βαρύτερο άσθμα ($ACQ>2$) ($P=0,0505$) και σε αυτούς με συνυπάρχοντες ρινικούς πολύποδες ($P=0,0119$). Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η βελτίωση των τιμών των λειτουργικών δοκιμασιών, FEV1 ($P=0,0023$) και FVC ($P=0,0054$), όπως επίσης

και του αριθμού των ηωσινόφιλων πτυέλων ($P=0,0068$) στην ομάδα του reslizumab.

Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma⁷

Την τελευταία δεκαετία, μελέτες άρχισαν να κατευθύνονται προς τον ρόλο των IL-4/IL-13 στη φλεγμονώδη διεργασία των ασθματικών και, κατά συνέπεια, στα πιθανά οφέλη από την αναστολή της. Παλαιότερες αναφορές ανταγωνιστών της IL-4 δεν κατέδειξαν κάποια πιθανή χρησιμότητά τους, ενώ η χρήση αντί-IL-13 μονοκλωνικών αντισωμάτων κατέληξε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το τελευταίο διάστημα, γίνονται προσπάθειες για ταυτόχρονη αναστολή τόσο της IL-4, όσο και της IL-13, μέσω των υποδοχέων τους. Το lebrikizumab είναι ένα μονοκλωνικό IgG4 αντίσωμα, το οποίο συνδέεται ειδικά με την IL-13, αναστέλλοντας τη δράση της. Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη⁷ σε 281 ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα, αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση της τιμής της FEV1 ($P=0,020$), όχι όμως και παράλληλη ελάττωση των συμπτωμάτων, μετά από χορήγηση lebrikizumab (συνολικά 6 εγχύσεις) και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο της εν λόγω μελέτης είναι η ισχυρή συσχέτιση βελτίωσης της FEV1 με την αρχικά υψηλή τιμή περιουστίνης ($P=0,03$), συγκριτικά με μια χαμηλότερη αρχική τιμή ($P=0,61$). Αντίστοιχα, ασθενείς με υψηλότερες αρχικές τιμές του εκπνεόμενου κλάσματος του NO (FeNO), συσχετίστηκαν με καλύτερη απάντηση στην αγωγή και μάλιστα η απάντηση αυτή συνοδεύθηκε από μεγάλη ελάττωση των επιπέδων του FeNO. Η πιθανότητα, λοιπόν, καλύτερης απάντησης της αντί-IL-13 αγωγής σε συγκεκριμένο υποπληθυσμό των ασθματικών ασθενών αναμένεται να διερευνηθεί.

Μελετώντας τα παραπάνω, μπορούμε να υποθέσουμε πως οι απόπειρες εφαρμογής των μονοκλωνικών αντισωμάτων –ιδιαίτερα σε νόσους πολυπαραγοντικές και με σύνθετους μοριακούς μηχανισμούς– πιθανώς να κατέχουν σημαντική θέση στο μέλλον, εφόσον προσδιοριστούν επαρκώς οι υποομάδες εκείνες των ασθενών στους οποίους το αντίστοιχο μονοκλωνικό αντίσωμα θα είναι αποτελεσματικό. Η εξατομίκευση της θεραπείας της αλλεργικής νόσου εξακολουθεί να διαφεύγει της γνώσης μας, είναι όμως ένας στόχος, υπό προϋποθέσεις, εφικτός και ιδιαίτερα σημαντικός.

Βιβλιογραφία

1. Adamski H, Bedane C, Bonnevall A, Thomas P, Peyron JL, Rouchouse B et al. Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65:336–340
2. Llamas-Velasco M, De Argila D, Eguren C, García-Martin P, Ibañes S, García-Diez A. Solar urticaria unresponsive to intravenous immunoglobulins. *Photodermatol Photoimmunol Photomedic* 2011, 27:53–54
3. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:315–323
4. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:989–995
5. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:456–463 (Epub 2011, Dec 28)
6. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J et al. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma. A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:1125–32
7. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011, 365:1088–1098

Microarray based IgE detection in polysensitized allergic patients with suspected food allergy An approach in four clinical cases

Vieira T, Lopes C, Pereira AM, Araújo L, Moreira A, Delgado L
Allergol Immunopathol (Madr) 2012, 40:172–180

Βασισμένη στη μέθοδο μικροακολουθίας ανίχνευση της IgE σε πολυευαίσθητους αλλεργικούς ασθενείς με υποψία τροφικής αλλεργίας Η προσέγγιση τεσσάρων κλινικών περιστατικών

Σχολιασμός: Κ. Πίτσιος

Η τεχνική ανίχνευσης της IgE με μικροακολουθία αντιγόνων (στα αγγλικά Microarray-based IgE detection assay) είναι μια ανοσολογική εξέταση που αναπτύχθηκε κατά τα τελευταία έτη. Η εμπορική μέθοδος ISAC® που δημιουργήθηκε και κυκλοφορεί από τη Phadia Σουηδίας είναι η μικροακολουθία που χρησιμοποιείται πιο εκτενώς.

Με απλά λόγια στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται ένα υπόστρωμα αλλεργιογόνων (κεκαθαρμένων ανασυνδυασμένων και φυσικών), στο οποίο προστίθεται ο ορός του ασθενούς που θα εξετασθεί. Αρκεί μικρή ποσότητα αίματος για την εξέταση με 103 αλλεργιογόνα, κάθε ένα από τα οποία υπάρχει τρεις φορές στο υπόστρωμα, για την εξασφάλιση της επαναληψιμότητας. Κατόπιν προστίθενται ραδιοσημασμένα αντί-IgE αντισώματα και μετράται η παρουσία της ειδικής IgE, που εφόσον υπήρχε στον ορό είχε προσκολληθεί στο αντίστοιχο αντιγόνο και ανιχνεύεται από τη ραδιοσή-

μανση. Η μέτρηση γίνεται με μονάδες που καθόρισε η εταιρεία για την ISAC® [από 0,3 έως 100 ISU (ISAC Standardized Units)].

Στο συγκεκριμένο άρθρο μελετήθηκε το κατά πόσον ωφέλιμη είναι η τεχνική μικροακολουθίας στη διερεύνηση πολυευαίσθητων ασθενών. Εξετάστηκαν τέσσερεις ασθενείς με αναπνευστικές και τροφικές αλλεργίες, το ατομικό ιστορικό των οποίων οδηγούσε στο συμπέρασμα πως είχαν ευαισθησία σε παναλλεργιογόνα. Η διαγνωστική προσέγγιση αποσκοπούσε στην ανίχνευση των υπεύθυνων αλλεργιογόνων, στον αποκλεισμό αλλεργίας σε ουσίες που τους είχαν δημιουργήσει αντιδράσεις στο παρελθόν και τέλος στη σύγκριση της τεχνικής μικροακολουθίας με τα SPT, τα prick-to-prick και τη διερεύνηση ειδικής IgE (CAP, Phadia).

Η κλασική διαγνωστική προσπέλαση με τις δερματικές δοκιμασίες και την ορολογική εξέταση της ειδικής

IgE έβαλε σαφή διάγνωση. Η διερεύνηση άλλωστε των αλλεργιογονικών επίτοπων είναι πλέον δυνατή απευθείας με τη μέθοδο CAP, Phadia ενώ υπάρχουν και SPT για τα nsLTP και προφιλίνη. Η τεχνική μικροακολουθίας οδήγησε στα ίδια συμπεράσματα.

Η πρώτη ασθενής είχε διασταυρούμενες αλλεργίες οφειλόμενες σε ευαισθητοποίηση στις nsLTP. Η δεύτερη ασθενής βρέθηκε ευαίσθητη σε προφιλίνη και PR-10. Στον τρίτο ασθενή η CAP διέγνωσε ευαισθησία στις PR-10 αλλά μόνο με την ISAC φάνηκε η ευαισθητοποίηση στις nsLTP. Τέλος, στο τελευταίο περιστατικό η κλασική διερεύνηση επιβεβαίωσε αλλεργία στο λάστιχο (που είχε προκαλέσει σε συστηματική αναφυλαξία της ασθενούς πριν από 6 έτη), κάτι που δεν ανιχνεύθηκε με την ISAC®.

Μια προσεκτική ανάγνωση του άρθρου οδηγεί στο συμπέρασμα πως η τεχνική μικροακολουθίας δεν φαίνεται ουσιαστικά να υπερέχει σε κάτι αναφορικά με την

πρόγνωση και την απάντηση αποφυγής τροφίμου που δίνεται στον ασθενή. Η μέθοδος μικροακολουθίας βέβαια προσφέρει, από μόνη της, χρήσιμες πληροφορίες για τη διασταυρούμενη αλλεργία του ασθενούς που έχει σαφές ιστορικό.

Μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα πως η νέα αυτή τεχνική είναι μια γρήγορη και χρήσιμη μέθοδος με ταυτόχρονη ανίχνευση πολλών αλλεργιογόνων. Όλες οι μέθοδοι έχουν τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους, και σαφώς η συγκεκριμένη δεν μπορεί να αντικαταστήσει τις δερματικές δοκιμασίες, ενώ τα αποτελέσματά της πρέπει να ερμηνεύονται βάσει του ιστορικού. Δεν παύει όμως να αποτελεί μια ακόμη αξιόπιστη μέθοδο διερεύνησης που εάν χρησιμοποιείται παράλληλα με τις «κλασικές» μπορεί να ισχυροποιεί τη διάγνωση.

Κ. Πίτσιος
Αλλεργιολόγος

Νεότερα δεδομένα για τη ρουπαταδίνη από το EAACI 2011

Στις 11–15 Ιουνίου 2011 πραγματοποιήθηκε με απόλυτη επιτυχία στην Κωνσταντινούπολη το 30ό Πανευρωπαϊκό συνέδριο που διοργάνωσε η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Σχεδόν 8000 ειδικοί συναντήθηκαν στο εν λόγω συνέδριο για να συζητήσουν πάνω σε πρόσφατες ανακαλύψεις στην Αλλεργιολογία.

Είναι γνωστό σήμερα ότι οι αλλεργίες αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που συχνά υποτιμάται παρά τη σημαντική επίπτωση που έχει στην κοινωνία όσον αφορά στο κόστος υγείας και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ειδική αναφορά έγινε στο συνέδριο στη ρουπαταδίνη, σε δορυφορικό συμπόσιο που πραγματοποιήθηκε το Σάββατο 12 Ιουνίου 13:30–15:00. Η ρουπαταδίνη (rupatadine), είναι 2ης γενιάς H1 ανταγωνιστής της ισταμίνης και ανταγωνιστής του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με κνίδωση και αλλεργική ρινίτιδα.

Μετά από ένα σύντομο καλωσόρισμα και εισαγωγή από τους προέδρους Ömer Kalayci (Τουρκία) και Jose M. Olaguibel (Ισπανία), ο Marcus Maurer (Γερμανία) εστίασε στη σημασία του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της δερματικής αλλεργίας και στη θεραπεία της, με ειδική έμφαση στην κνίδωση.

Ο Maurer υπενθύμισε στο κοινό ότι ο PAF είναι ένας φλεγμονώδης μεσολαβητής που δρα μέσω των υποδοχέων του οι οποίοι εκφράζονται σε πολλά δερματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων των αγγειακών ενδοθηλίων. Η σημασία του PAF στην παθογένεια της δερματικής αλλεργίας και στην κνίδωση τονίστηκε σε 3 πρόσφατα ευρήματα: (1) Ενδοδερμικές ενέσεις του PAF προκάλεσαν άμεσες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, συγκέντρωση ηωσινοφίλων και σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, τις λεγόμενες επιβραδυνόμενες δερματικές αντιδράσεις. (2) Η δοκιμασία νυγμού του δέρματος είχε ως αποτέλεσμα δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις που συνδέθηκαν με τον κνησμό, ο οποίος αποτελεί το βασικό σύμπτωμα σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση. (3) Τα επίπεδα του PAF βρέθηκαν αυξημένα σε συμπτωματικούς ασθενείς με κνίδωση εκ ψύχους. Όσον αφορά στη θεραπεία, ο Maurer ανέφερε ότι η ρουπαταδίνη, που είναι H1 ανταγωνιστής της ισταμίνης και ανταγωνιστής του υποδοχέα του PAF, αποδείχθηκε αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με κνίδωση. Στη συνέχεια πήρε τον λόγο ο Claus Bachert.

Ο Claus Bachert (Βέλγιο) συζήτησε τον ρόλο των σύγχρονων αντιισταμινικών και τη σοβαρότητα της αλλεργι-

New data on rupatadine from EAACI 2011 congress

κής ρινίτιδας, η οποία πλέον εμφανίζεται στο 20–28% του ευρωπαϊκού πληθυσμού και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο συννοσηρότητας με άσθμα, παραρρινοκολπίτιδα και επιπεφυκίτιδα. Η συγκεκριμένη αλλεργία συνδέεται επίσης με χαμηλή ποιότητα ζωής και μειωμένη κοινωνική και εργασιακή απόδοση. Ο ομιλητής παρουσίασε έναν νέο ορισμό, τον ασθενή με ανικανοποίητες ανάγκες στις σοβαρές χρόνιες παθήσεις του ανώτερου αναπνευστικού (SCUAD). Αυτός ο αλλεργικός ασθενής δεν ελέγχεται επαρκώς και εμφανίζει επιμένουσα νόσο, παρά την επαρκή (αποτελεσματική, ασφαλή και αποδεκτή, σύμφωνα με τα πρωτόκολλα) φαρμακολογική αντιμετώπιση. Είναι επίσης γνωστό ότι οι ασθενείς με SCUAD συνήθως υποφέρουν από συνυπάρχοντα νοσήματα, και παρουσιάζουν χαμηλή ποιότητα ζωής, μειωμένες κοινωνικές δραστηριότητες, όπως επίσης επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα του ύπνου και η απόδοση στο σχολείο και στην εργασία τους. Τελειώνοντας τόνισε ότι η ρουπαταδίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας.

Τέλος, τον λόγο πήρε η Victoria Cardona (Ισπανία) η οποία εξέτασε τις αλλεργικές παθήσεις από την πλευρά του ασθενούς, τονίζοντας τη σημασία της ποιότητας ζωής και της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η ομιλήτρια δήλωσε ότι για την ανακούφιση από αυτές τις συχνές καταστάσεις πρέπει να λάβουμε υπόψη μας δύο κρίσιμα σημεία: τις αντιλήψεις του ασθενούς και την επαρκή πληροφόρηση.

Σύμφωνα με την Cardona, το να διευκολύνουμε τη δημιουργία τυπωμένου υλικού ή ιστοσελίδων με ακριβείς πληροφορίες αποτελεί το πρώτο βήμα για την ενδυνάμωση των ασθενών ώστε να αντιμετωπίσουν την ασθένειά τους, και ίσως αποδειχθεί μία εύχρηστη εκπαιδευτική δράση, δεδομένου ότι ο χρόνος για συμβουλευτικές συνεδρίες στα περισσότερα συστήματα υγείας είναι περιορισμένος. Κλείνοντας έκανε ιδιαίτερη αναφορά στη ρουπαταδίνη και την ποιότητα ζωής που παρέχει σε αλλεργικούς ασθενείς.

Ömer Kalayci. MD Professor of Pediatrics and Pediatric Allergy. Hacettepe University School of Medicine Pediatric Allergy and Asthma Unit Hacettepe, 06100 Ankara, Turkey

Jose M. Olaguibel MD. PhD Department of Pneumology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Marcus Maurer. MD Professor Department of Dermatology and Allergy Charité Universitätsmedizin, Berlin

Claus Bachert. MD, PHD, Pulmonologist, Ghent, East Flanders

Victoria Cardona. Dr. Victoria Cardona Allergy Section. Department of Internal Medicine Hospital Universitari Vall d' Hebron Barcelona

Το περιοδικό θα δέχεται για δημοσίευση άρθρα που αφορούν σε Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Διάγνωση κλινική και εργαστηριακή, Θεραπεία και Πρόληψη των αλλεργιολογικών νοσημάτων (υπερευαισθησίας) και σχετικών νοσημάτων, όπως αυτοάνοσα ή ανοσολογικές ανεπάρκειες πρωτοπαθείς ή επίκτητες. Οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν βασική και εφαρμοσμένη κλινική και εργαστηριακή Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία. Άρθρα που αφορούν σε αποτελέσματα φαρμακευτικών μελετών θα προτιμώνται όταν περιλαμβάνουν και παθογενετικούς μηχανισμούς ή παρουσιάζουν αποτελέσματα νέων φαρμακευτικών ουσιών. Ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις θα γίνονται αποδεκτές, κυρίως εάν επικεντρώνονται σε θέματα σύγχρονου ενδιαφέροντος και είναι τεκμηριωμένες, όπως και επιστολές προς τη Σύμβαση με κρίσεις και σχόλια για τις εργασίες και τα λοιπά άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό. Άρθρα ανασκοπήσεως θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική συνιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση χωρίς τη γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Τα χειρόγραφα θα πρέπει να στέλνονται στην Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας Άσθματος και Κλινικής Ανοσολογίας, Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα. Για αποστολή σε ηλεκτρονική μορφή, οι συγγραφείς μπορούν να επικοινωνούν μέσω e-mail με την ΕΕΑΚΑ για οδηγίες (www.allergy.org.gr).

Οι συγγραφείς θα πρέπει να υποβάλλουν ένα πλήρες αντίγραφο του κειμένου με πίνακες και σχήματα καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή (CD-ROM). Τα χειρόγραφα θα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα σε λευκό χαρτί μεγέθους A4 (21×29,7 mm) με διπλό διάστημα στη μία μόνο πλευρά του φύλλου με 30 mm περιθώριο. Σε ξεχωριστή σελίδα θα πρέπει να αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το όνομα του Ιδρύματος όπου έγινε η εργασία και το όνομα-διεύθυνση-τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία συγγραφέα. Επίσης ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας πρέπει να δηλώνει ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό ιατρικό περιοδικό και

ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για τη δημοσίευση της μελέτης.

Γενικά τα άρθρα θα πρέπει να διαιρούνται στα ακόλουθα μέρη και με τη σειρά που αναφέρονται:

1. **Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
2. **Εισαγωγή** (περιγραφή του σκεπτικού για την εκπόνηση της μελέτης).
3. **Ασθενείς ή Υλικό και Μέθοδος** (θα πρέπει να περιλαμβάνονται επαρκείς πληροφορίες που να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της πειραματικής εργασίας).
4. **Αποτελέσματα** (θα πρέπει να περιγραφούν επακριβώς και οι πίνακες ή τα σχήματα να συμπληρώνουν την περιγραφή χωρίς να επαναλαμβάνονται τα ευρήματα άλλων μελετών).
5. **Συζήτηση** (κυρίως αναφορά στη σημασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με ευρήματα άλλων μελετών).
6. **Ευχαριστίες**. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.
7. **Αγγλική Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
8. **Βιβλιογραφία**.

Η αναγραφή των βιβλιογραφικών παραπομπών, οι Πίνακες και οι Εικόνες καθώς και η Ονοματολογία και οι μονάδες μέτρησης ακολουθούν το πρότυπο του περιοδικού «ΙΑΤΡΙΚΗ». Συγκεκριμένα:

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνο αυτές– πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στα άρθρα ανασκόπησης οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επείκαιρα θέματα, άρθρα σύνταξης) θα πρέπει

να αναφέρονται μόνο 5–6 άρθρα ή μονογραφίες, που ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, το έτος. Π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Merguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα αρχικό-νυμα των συγγραφέων και τις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, οι σελίδες της αναφοράς και το έτος. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Βαλαβανίδης Αθ. Ελεύθερες ρίζες, μηχανισμοί οξειδωτικών βλαβών στο DNA των κυττάρων και καρκινογένεση. Στο: *Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2003:23–141.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράμματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα η αναφορά γίνεται ως εξής: Wenstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (eds) ή (Συντ.) *Pathologic physiology*. Philadelphia, Saunders, 1974:457–472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δε χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφική παραπομπή. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιβλιογραφικά.

Στην τελευταία περίπτωση μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα. Αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές και χρησιμοποιούνται οριζόντιες, μόνο όταν είναι τελείως απαραίτητες.

Εικόνες: Τα σχήματα και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, κατάλληλα για την άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφουν με μολύβι τον αριθμό της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και τους συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό, που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευτείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Στέλνονται και σε ηλεκτρονική μορφή σε 300 dpi ανάλυση.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκόσμια παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες του SI. Για λεπτομέρειες βλ. *Ιατρική* 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία μόνο φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τον χρόνο διόρθωσης των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών που δημοσιεύονται δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

I N S T R U C T I O N S T O T H E A U T H O R S

Hellenic Allergy & Clinical Immunology 2012
Series B' • 5(1):53–54

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2012
Περίοδος Β' • 5(1):53–54

The “Hellenic Allergy & Clinical Immunology” (HACI) is the official journal of the Hellenic Society of Allergy & Clinical Immunology and aims at the continuous education of allergologists and medical doctors in general. Articles dealing with epidemiology, *in vivo* and *in vitro* diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases as well as papers on immunologic diseases are welcomed for publication.

Original papers published in HACI are studies of basic and applied allergy and clinical immunology. Articles reporting the results of studies on new medicines should include the pathogenetic mechanisms.

Case reports refer to new or very rare cases, with proven results.

Reviews are detailed surveys on current points of view.

Current opinion/Annotations are brief reviews of the most recent concepts on a particular subject.

Comments on articles of the international literature and **Congress reports** published are after invitation.

Letters to the editor containing comments on former papers of HACI are accepted.

Articles published in HACI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Editor in Chief. Manuscripts can be sent by mail at the Hellenic Society of Allergy & Clinical Immunology, Kifisias 39, 11523 Athens, GREECE, or by e-mail to the Associate Editor (pitsios@yahoo.com).

In the case that printed papers are sent they must be typed using double-space, on white A4 (21x29,7 cm) paper, with 3,5 cm margins. All pages must be numbered starting with the title page.

Title page should contain the title of the article, a running title (up to 50 characters), the names and the positions of the author(s), the institutional affiliation of each author and finally the name, address, telephone number and email of the corresponding author.

Abstracts are limited to 200 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions. Abstracts of original papers should be structured under the following captions: Aim, Material (or Patients) and Methods, Results and Conclusions.

Text of original papers should contain the following chapters:

1. *Introduction*; containing the background and the necessary references and citing the objectives of the study.
2. *Material (or Patients) and Methods*; describing thoroughly the study's protocol. The reason that specific patients or materials were selected and included in the study, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. Statistical methods used must be mentioned. The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names.
3. *Results*; presented fully. Results shown in tables should not be repeated in the text.
4. *Discussion*; opened up by the discussion of the final results, without repeating them. A comparison with the results of similar studies may be done. It is advised to avoid arbitrary conclusions that do not emerge from the results of the study.

An *introduction* precedes the text of the *description of the case* and the *discussion* in the **case reports**.

The text of the other types of articles (Reviews, Comments etc.) can be structured according to the author's aims, needs and style.

All articles are peer-reviewed and, if needed, they are subjected to minor changes performed by the Editorial Board.

Acknowledgements may be addressed to persons who have contributed substantially.

References: they are numbered in the order that they appear in the text. When the names of an article's

authors are cited in the text, only the first author's surname is mentioned followed by et al, with the exception of a 2-authors' paper; in that case an "and" should be placed between the 2 surnames. All cited articles should be included in the reference section. References should be limited to those necessary. Reviews may have up to 100, original up to 50 and current issues/case reports up to 10 references.

The reference section is organized numerically based on the order that articles first appear in the text. Abstracts should contain no references. Cite the surnames and initials up to 6 authors (if more add "et al." after the sixth name), the title of the article, the abbreviation of the journal (as listed in PubMed/Index Medicus), the year, volume, first and last page of the publication; e.g. "Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. *Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. Allergy* 1997, 52: 504-513." No points (.) are placed after author acronyms and journal abbreviations. In case that no author name is given, cite Anonymous at the place of author's name.

References of papers published in supplements must include the number of the supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood*, 1996; 54(Suppl 1): 26. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title and the number of the edition, the editor and the town of edition, the year and the pages cited; e.g. "Sicherer SH. *How peanut allergy is treated. In: The complete peanut allergy handbook. 1st Edition. Berkeley books, New York, 2005:89-130.*" If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: "Weinstein I, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA ed. Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457-472.*"

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included with the indication "in press".

Tables are typed in double-space, each in separate page. They are numbered with Arabic numbers, in the order that they appear in the text. They should have a brief, comprehensive explanation. Each column and row must be preceded by a brief explanatory heading. Abbreviations should be explained at the page bottom.

Figures: They can be sent as an attachment when articles are sent by e-mail; a 300dpi or better definition analysis is absolutely necessary. If mailed by post any figures professionally drawn in china ink, photographs or figures prepared using computer software and high-resolution printer must be the original ones to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top and the running title of the article. The legends of the figures must be in separate pages and numbered with the order that they are cited in the text. If patients' photos are used make sure that identities cannot be recognized or include a written consent of the patient that allows the photo to be published.

Terms and units of measurement: Use the international terms and the SI units of measurement. For details see IATRICKI 1980, 37:139.

Review of proofs is asked once, by the authors. Major alterations will not be accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA Medical Arts, during the proofs' review and are charged.

Manuscripts are not returned to the authors.