



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

**Ανασκόπηση της συσχέτισης του χρόνου
εισαγωγής στερεών τροφών στα βρέφη με την
εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων**

Αντιγόνη Πλακιά
Παιδίατρος

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων Καθηγητής:

Γ. Συρογιαννόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλη Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Ι. Γριβέα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας και

Ε. Αλεξόπουλος, Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Review of the association of the time of introduction of solid foods to infants with the development of allergic diseases

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
Abstract.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	11
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	11
1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	11
1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ	12
1.4 ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ.....	16
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΤΑ ΒΡΕΦΗ	16
2.2 ΣΕΙΡΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ.....	17
2.3 ΣΤΕΡΕΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	19
2.4 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΛΛΕΡΓΙΩΝ ...	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ: ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	27
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	31

Πρόλογος

Η παρούσα εργασία με τίτλο «Ανασκόπηση της συσχέτισης του χρόνου εισαγωγής στερεών τροφών στα βρέφη με την εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων», αντικατοπτρίζει μια σύγχρονη και κρίσιμη επιστημονική ανησυχία. Η διατροφή, κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, είναι θεμελιώδης, τόσο για τη σωστή ανάπτυξη του οργανισμού, όσο και για την πρόληψη διαφόρων νοσημάτων, με τις αλλεργικές αντιδράσεις να αποτελούν την κορωνίδα αυτών.

Τα τελευταία χρόνια, η βιβλιογραφία, σχετικά με τον ρόλο της διατροφής στην ανάπτυξη αλλεργιών στα βρέφη, έχει αυξηθεί σημαντικά, με διάφορες μελέτες να εξετάζουν την επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών της χρονικής στιγμής εισαγωγής στερεών τροφών. Αυτή η εργασία επιδιώκει να συγκεντρώσει, να αναλύσει και να αξιολογήσει τα ευρήματα της σύγχρονης βιβλιογραφίας, σχετικά με το πώς η πρόωπη ή καθυστερημένη εισαγωγή στερεών τροφών μπορεί να επηρεάσει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων.

Στο Κεφάλαιο 1 με τίτλο «Βρεφική Διατροφή», εισάγονται οι βασικές έννοιες και οι μηχανισμοί που διέπουν τη σχέση μεταξύ διατροφής και αλλεργιών. Συγκεκριμένα, αναλύονται οι αρχικές διατροφικές ανάγκες των βρεφών, οι μηχανισμοί πρόκλησης τροφικών αλλεργιών και ο ρόλος του μητρικού θηλασμού, σε συνδυασμό με την εισαγωγή στερεών τροφών.

Το Κεφάλαιο 2 επικεντρώνεται στην «Εισαγωγή Στερεών Τροφών», παρουσιάζοντας την πρακτική διάσταση αυτής της διαδικασίας. Εξετάζεται η σωστή σειρά εισαγωγής στερεών τροφών, η σχέση τους με την εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων, καθώς και ειδικές κατευθυντήριες γραμμές για τα βρέφη με αυξημένο κίνδυνο αλλεργιών.

Το Κεφάλαιο 3 αποτελεί μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπου παρουσιάζονται και αναλύονται τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τον ιδανικό χρόνο εισαγωγής στερεών τροφών και τη συσχέτισή του με την εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων. Μέσα από αυτήν την ανάλυση, επιχειρείται να εντοπιστούν οι βέλτιστες πρακτικές που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργιών, προσφέροντας πολύτιμες γνώσεις για τους γονείς και τους επαγγελματίες υγείας.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτού του μεταπτυχιακού μου.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο Γ. Συρογιαννόπουλο και τον παιδίατρο παιδοαλλεργιολόγο Ν. Κίτσο Ακαδημαϊκό Υπότροφο Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας της Παιδιατρικής Κλινικής του ΠΘ, των οποίων οι συμβουλές τους ήταν ανεκτίμητες και με βοήθησαν να εξελίξω τις ικανότητές μου και να ολοκληρώσω αυτό το έργο με επιτυχία.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης, Ι. Γριβέα και Ε. Αλεξόπουλο, για τον χρόνο που αφιέρωσαν, τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις και τη συμβολή τους στη βελτίωση της εργασίας μου.

Θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμησή μου στους συνεργάτες και φίλους μου, για την υποστήριξη, την ενθάρρυνση και τις συζητήσεις που μοιραστήκαμε κατά τη διάρκεια αυτής της πορείας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου, για την αδιάκοπη αγάπη, την κατανόηση και την ηθική υποστήριξη που μου παρείχαν σε κάθε βήμα αυτού του ταξιδιού. Χωρίς την πίστη τους σε μένα, αυτή η επίτευξη δεν θα ήταν δυνατή.

Τέλος, ευχαριστώ όλους όσους, με οποιονδήποτε τρόπο, συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας και στην προσωπική μου ανάπτυξη κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Με εκτίμηση,

Αντιγόνη Πλακιά, Παιδίατρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εισαγωγή στερεών τροφών στα βρέφη αποτελεί σημαντικό στάδιο στην ανάπτυξή τους. Ωστόσο έχει συνδεθεί με την εμφάνιση τροφικών αλλεργιών τόσο κατά την περίοδο εισαγωγής τους, αλλά και αργότερα. Οι τροφικές αλλεργίες συνιστούν σημαντικό πρόβλημα παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις Δυτικές χώρες. Οι λόγοι για την ταχεία αύξηση των τροφικών αλλεργιών τα τελευταία χρόνια, ειδικότερα μεταξύ των μικρών παιδιών, κάνουν αναγκαία τη συνεχή έρευνα για την αναγνώριση αποτελεσματικών στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης. Έχουν αναπτυχθεί κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των τροφικών αλλεργιών βασισμένες σε υπάρχουσες αποδείξεις κλινικών δοκιμών ώστε να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική εφαρμογή τους. Δεδομένου ότι αυτές οι οδηγίες αποτελούν τη βάση της κλινικής πρακτικής, είναι κρίσιμο να υπάρχει αυστηρό πλαίσιο ανάπτυξης και εφαρμογής των εν λόγω οδηγιών.

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι μελέτες που σχετίζονται με τον χρόνο εισαγωγής των στερεών τροφών προτείνουν διάφορες στρατηγικές, από την πρώιμη έως και την πολύ καθυστερημένη εισαγωγή τους. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η εισαγωγή όλων των ομάδων τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιογόνων, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μετά από τους 4 μήνες ζωής, ή ακόμα καλύτερα, σύμφωνα και με τις συμβουλές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, περίπου στους 6 μήνες ζωής, ανεξάρτητα από τον κίνδυνο για αλλεργία του βρέφους. Για παράδειγμα, η εισαγωγή του φιστικιού συνιστάται στην ηλικία των 4-6 μηνών σε βρέφη με θετικό ατομικό και οικογενειακό ατοπικό ιστορικό για να μειωθεί η εμφάνιση αλλεργίας στο συγκεκριμένο τροφικό αλλεργιογόνο. Τα βρέφη που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αλλεργίας όπως και τα υγιή παιδιά θα πρέπει να εισάγουν τις στερεές τροφές λαμβάνοντας υπόψη τις οικογενειακές και πολιτισμικές προτιμήσεις.

Λέξεις- Κλειδιά: Βρεφική διατροφή, στερεές τροφές, μητρικός θηλασμός, απογαλακτισμός, τροφική αλλεργία, φιστίκι, έκζεμα

Abstract

The introduction of solid food to infants is a significant stage in their development. However, it has been associated with the occurrence of food allergies, both during the introduction period and later on. Food allergy is a major concern globally, especially in Western countries. The reasons for the rapid increase in food allergies in recent years, particularly among young children, remain unclear, prompting ongoing research into effective primary prevention strategies. Guidelines for preventing food allergies have been developed for health professionals, drawing on existing clinical trial evidence to ensure effective implementation. Given that these guidelines form the foundation of clinical practice, it is crucial to have rigorous development processes in place.

In recent decades, food allergy prevention has followed various complementary feeding strategies with the modification of international guidelines from late introduction to early weaning. Current evidence shows that complementary foods, including allergens, should be introduced into the diet after four months, or even better, according to the advice of the World Health Organization, about six months after the person's allergy risk. Peanut is introduced at 4-6 months of age to infants suffering from eczema and/or egg allergy to reduce the occurrence of peanut allergy. Infants at high risk of allergy as well as healthy children should introduce complementary foods taking into account family and cultural preferences.

Key words: Infant nutrition, solid foods, breastfeeding, weaning, food allergy, peanut, eczema

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρεφική ηλικία είναι μια περίοδος ταχείας ανάπτυξης, η οποία ακολουθεί την εμβρυϊκή περίοδο. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η βελτιστοποίηση της διατροφής κατά την βρεφική ηλικία, ώστε να διασφαλιστεί η επαρκής σωματική ανάπτυξη και η σωστή λειτουργία των οργάνων. Με μεγάλη έμφαση στην αναπτυξιακή προέλευση της υγείας και της ασθένειας, η οποία προήλθε από την υπόθεση Barker [1], η διατήρηση της βέλτιστης διατροφής είναι μία από τις ζωτικές πτυχές της βρεφικής ηλικίας. Ενώ η εμβρυϊκή «διατροφή» συνήθως δεν διακυβεύεται μέχρι να εμφανιστεί ακραίος βαθμός μητρικού υποσιτισμού, ο περιορισμός της ανάπτυξης στη νεογνική και βρεφική περίοδο είναι μια επίκτητη κατάσταση, η οποία οφείλεται στην ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, εφόσον βεβαίως, δεν συντρέχουν άλλα παθολογικά αίτια. Ο συνεχής υποσιτισμός κατά τη βρεφική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή ανάπτυξη ή διαταραχή στην ανάπτυξη (Failure To Thrive, FTT) και σε μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες ενδέχεται να συνεχιστούν και στην ενήλικη ζωή.

Το χαμηλό βάρος γέννησης και η ταχεία αντισταθμιστική αύξηση του βάρους συνδέονται με πολλαπλές νοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου παιδικής και ενήλικης παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξημένων επιπέδων λεπτίνης και συνεπώς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και υψηλότερης θνησιμότητας στο μέλλον [1,2]. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις που προκύπτουν από διατροφικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στη βρεφική ηλικία έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της υγείας στην ενήλικη ζωή, όπως για παράδειγμα παρατηρείται σε βρέφη και παιδιά με υπερσιτισμό τα οποία αναπτύσσουν μεταβολικό σύνδρομο ως ενήλικες [3].

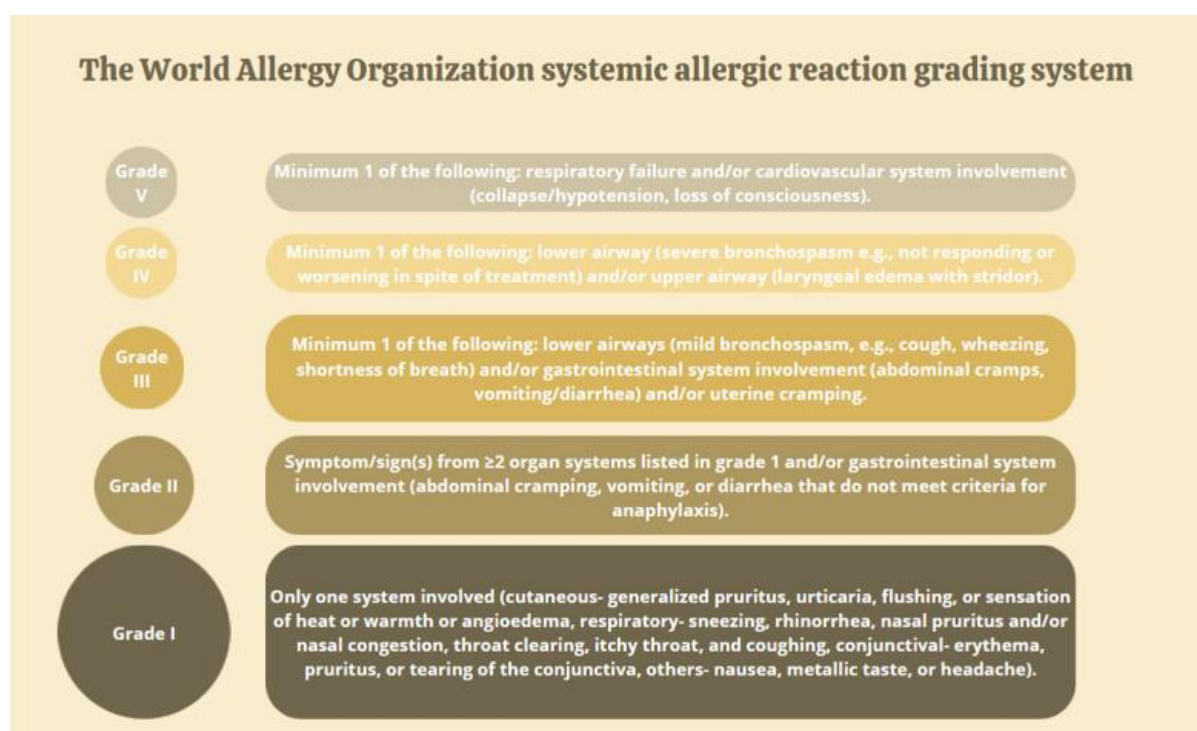
Τα πρόωρα βρέφη διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανεπαρκούς ανάπτυξης λόγω των εγγενών προκλήσεων που αντιμετωπίζουν λόγω της προωρότητας. Η βελτιωμένη φροντίδα των πρόωρων βρεφών, συμπεριλαμβανομένων των σημερινών εξελίξεων στη νεογνική και βρεφική διατροφή, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη σωματική αύξηση και τη φυσιολογική ανάπτυξη σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου [4].

Η τροφική αλλεργία (Food Allergy, FA) είναι ένα σημαντικό ζήτημα παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες [5]. Παρόλο που ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα λείπουν, είναι ξεκάθαρο πως η FA φαίνεται να έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, καθώς έχουν καταγραφεί ποσοστά FA μεταξύ των παιδιών προσχολικής ηλικίας έως και 10%. Σε αυτές τις χώρες, οι παιδοαλλεργιολόγοι έχουν πλέον να αντιμετωπίσουν ένα ευρύτερο φάσμα αλλεργιογόνων τροφών, καθώς και μεγαλύτερο εύρος στις αλλεργικές εκδηλώσεις από ήπιες

έως και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις [6]. Οι τροφικές αλλεργίες μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα και ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου διατροφικών ελλείψεων και απειλητικής για τη ζωή αναφυλαξίας), καθώς και σε υψηλό κόστος για το σύστημα υγείας και για τις οικογένειες των παιδιών με τροφική αλλεργία [7]. Ως αποτέλεσμα, οι τροφικές αλλεργίες μπορεί να έχουν σημαντικά αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Δεδομένης της σημαντικής νοσηρότητας που σχετίζεται με αυτές τις καταστάσεις και της αδυναμίας ίασής τους, η πρόληψη της ανάπτυξης τροφικών αλλεργιών είναι απαραίτητη.

Οι αλλεργίες συμβαίνουν όταν το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά υπερβολικά σε μια ουσία (αλλεργιογόνο) που θεωρεί επικίνδυνη παρά το γεγονός ότι είναι αβλαβής για τους περισσότερους ανθρώπους.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργίας (World Allergy Organization, WAO), οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις χωρίζονται σε πέντε βαθμίδες, όπως παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1** [8].



Εικόνα 1. Σύστημα ταξινόμησης συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης WAO [8].

Σε αυτή την ταξινόμηση, οι βαθμίδες 1 και 2 αντιπροσωπεύουν αλλεργική αντίδραση. Ενώ οι βαθμίδες 3 έως 5 συνάδουν με τον ορισμό της αναφυλαξίας. Στους παιδιατρικούς ασθενείς,

θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η σιελορροια και τα νευρολογικά συμπτώματα. Η αναφυλαξία σε τροφικά αλλεργιογόνα είναι συχνότερη σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών, ωστόσο η θνησιμότητα που οφείλεται σε αναφυλακτικό επεισόδιο, αυξάνει με την ηλικία και είναι πιο συχνή σε εφήβους και ενήλικες.

Πολλές έρευνες έχουν στοχεύσει στον εντοπισμό στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης για την τροφική αλλεργία, όπως για παράδειγμα:

α. Παρεμβάσεις που έχουν επιχειρηθεί σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες και βρέφη φαίνεται να έχουν ελάχιστα έως καθόλου οφέλη στην πρόληψη της τροφικής αλλεργίας, συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής αποφυγής τροφικών αλλεργιογόνων, συμπληρωμάτων βιταμινών, ιχθυελαίου, προβιοτικών, πρεβιοτικών και συνβιοτικών. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα στοιχεία παραμένουν αβέβαια και ανεπαρκή σε πολλές περιπτώσεις [9].

β. Η βέλτιστη φροντίδα του δέρματος και η πρώιμη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας με χρήση μαλακτικών, ενώ θεωρείται ότι ενισχύουν τη λειτουργία του δερματικού φραγμού μειώνοντας την ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα, δεν έχουν δείξει σημαντικό αντίκτυπο στην μετέπειτα ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας. Ωστόσο, ορισμένοι έχουν υποστηρίξει ότι οι μελέτες δεν έχουν στοχεύσει σε βρέφη υψηλού κινδύνου ή τη χρήση βέλτιστων μαλακτικών μεθόδων [10,11].

Σε αυτό το πλαίσιο, η πρώιμη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων στη βρεφική ηλικία έχει αναδειχθεί ως μία από τις πιο ελπιδοφόρες στρατηγικές για τη μείωση της ανάπτυξης τροφικής αλλεργίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Η διατροφή είναι απαραίτητη όχι μόνο για την επιβίωση αλλά και για την αύξηση και τη διάπλαση του ανθρώπινου οργανισμού, που χαρακτηρίζουν τη βρεφική, αλλά και την παιδική ηλικία. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον επικεντρώνεται στο 1^ο έτος της ζωής που το σώμα αυξάνει με γρήγορο ρυθμό, ενώ παράλληλα ο εγκέφαλος και άλλα ζωτικά όργανα είναι σε φάση διάπλασης. Στους πρώτους 6 μήνες της ζωής, το γάλα και μάλιστα το μητρικό πρέπει να αποτελεί το αποκλειστικό συστατικό της διατροφής (φυσική διατροφή). Στην περίπτωση όμως ανεπαρκούς ή ανέφικτου μητρικού θηλασμού, η σίτιση του βρέφους πρέπει να γίνεται μερικός (μεικτή διατροφή) ή αποκλειστικώς με αγελαδινό γάλα (τεχνητή διατροφή) το οποίο έχει υποστεί ειδική τροποποίηση (τροποποιημένο γάλα α' εξαμήνου). Στο β' εξάμηνο της ζωής του βρέφους το γάλα, και δη το μητρικό, εξακολουθεί να είναι η κύρια τροφή του, ωστόσο δεν είναι πλέον η αποκλειστική. Σε περιπτώσεις όμως που ο θηλασμός δεν είναι εφικτός, το πιο κατάλληλο γάλα για την κάλυψη των αναγκών αυτής της ηλικίας παραμένει το ειδικά τροποποιημένο αγελαδινό (τροποποιημένο γάλα β' εξαμήνου). Επιπρόσθετα, στην έναρξη του β' εξαμήνου, εισάγονται προοδευτικά στο βρεφικό διαιτολόγιο και σε κατάλληλη μορφή οι στερεές τροφές [12]. Ο κλινικός αντίκτυπος της διατροφής στη σωματική αύξηση και ανάπτυξη κατά τη βρεφική ηλικία γίνεται με την ακριβή μέτρηση και καταγραφή σε πίνακες αύξησης των σωματομετρικών παραμέτρων. Σκοπός είναι η διαπίστωση της φυσιολογικής πορείας τους ή η πρόωγη ανίχνευση πιθανών αποκλίσεων τους από το φυσιολογικό. Η ανάπτυξη ωστόσο, μπορεί συχνά να διακοπεί από παθολογικές καταστάσεις, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δυσκοιλιότητα, η δυσανεξία ή αλλεργία στις πρωτεΐνες του γάλακτος και η δυσανεξία στη λακτόζη, που συχνά απαιτούν διατροφικές τροποποιήσεις.

1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Ακολουθούν ορισμένες βασικές έννοιες που καλύπτουν τις πτυχές των διατροφικών αναγκών και των αλλεργικών αντιδράσεων κατά τη βρεφική ηλικία:

Ομάδες Θρεπτικών Συστατικών: Τα μακροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνουν μεγάλα θρεπτικά μόρια που αποτελούν την πρωταρχική διατροφική πηγή ενέργειας, διαδραματίζοντας ζωτικό ρόλο στην οικοδόμηση των ιστών και στην ανάπτυξη. Σε γενικές γραμμές ομαδοποιούνται σε πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη [13,14]. Από την άλλη, στα μικροθρεπτικά στοιχεία περιλαμβάνονται τα μέταλλα (ασβέστιο, φώσφορο, μαγνήσιο, νάτριο,

κάλιο, χλώριο, θείο), τα ιχνοστοιχεία (ιώδιο, σίδηρος, φθόριο, ψευδάργυρος, κ.α.) και οι βιταμίνες (C, A, D, K, κ.α.).

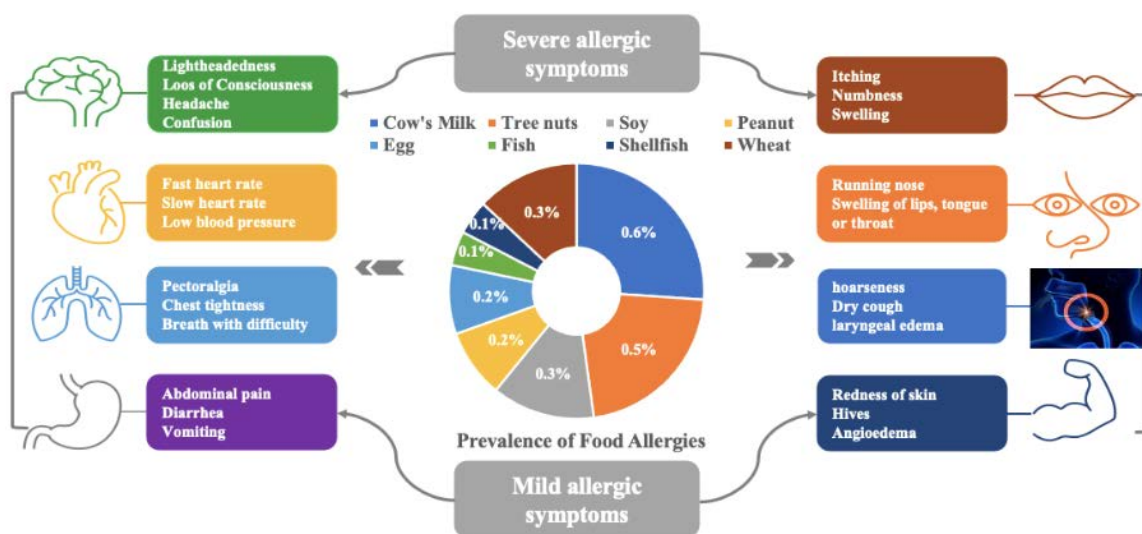
1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας οφείλονται σε αναίτια, λανθασμένη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, έναντι μιας «ξένης» ουσίας, στην οποία συμμετέχουν αντισώματα, ειδικά ως προς το αντιγόνο ή λεμφοκύτταρα με αντιγόνο-ειδική ανοσολογική μνήμη. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης των τροφικών αλλεργιών περιλαμβάνει κυρίως 2 τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας:

α. Αντιδράσεις τύπου I (άμεση υπερευαισθησία μέσω IgE).

β. Αντιδράσεις τύπου IV (επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία μέσω αντιγονο-ειδικών Τ κυττάρων και μακροφάγων) [15].

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα συμπτώματα αλλεργίας εμφανίζονται από μερικά λεπτά έως και 2 ώρες από τη λήψη τροφής για IgE μεσολαβούμενες αλλεργίες και έως 4-72 ώρες από τη λήψη τροφής για non-IgE μεσολαβούμενες αλλεργίες. **Εικόνα 2** [16]



Εικόνα 2. Επικράτηση των τροφικών αλλεργιών για τα κοινά τροφικά αλλεργιογόνα και τις ήπιες και σοβαρές αντιδράσεις στις τροφικές αλλεργίες [16].

Ο συνιστώμενος τρόπος διαχείρισης των τροφικών αλλεργιών εξακολουθεί να είναι ευρέως ο εξατομικευμένος αποκλεισμός των υπεύθυνων αλλεργιογόνων τροφίμων, όπως το αγελαδινό γάλα, το αυγό, το σιτάρι, η σόγια, το ψάρι, οι ξηροί καρποί και το σουσάμι [17]. Τα συγκεκριμένα τρόφιμα παρέχουν ένα σημαντικό μέρος των θρεπτικών συστατικών, επομένως η ολοκληρωμένη διατροφική εκπαίδευση των οικογενειών με παιδιά που έχουν τροφικές

αλλεργίες πρέπει να περιλαμβάνει όχι μόνο τρόπους αποφυγής συγκεκριμένων αλλεργιογόνων, αλλά και οδηγίες για το πώς να αντικαταστήσουν κατάλληλα τα θρεπτικά συστατικά που παρέχονται συνήθως από αυτά τα τρόφιμα με εναλλακτικές τροφές.

Έχει παρατηρηθεί πως παιδιά που εμφανίζουν αλλεργία στο γάλα ή στο αυγό ανέχονται τα συγκεκριμένα τρόφιμα σε ψημένη μορφή, όπως το «ψημένο» γάλα ή το κέικ που περιέχει αυγό. Αυτό συμβαίνει επειδή η θερμική επεξεργασία αλλοιώνει την πρωτεϊνική δομή των αλλεργιογόνων, μειώνοντας τη δυνατότητα πρόκλησης αλλεργίας. [18]. Τα τελευταία χρόνια, ενθαρρύνεται η πρώιμη επανεισαγωγή τροφίμων, όπως το ψημένο γάλα και προϊόντα αυγού (κέικ, ομελέτα) στη δίαιτα των παιδιών με αλλεργία. Υπάρχουν επίσης λίγες ενδείξεις ότι η εισαγωγή ψημένου γάλακτος και αυγού μπορεί να οδηγήσει σε ανοχή του λιγότερο καλά μαγειρεμένου γάλακτος και αυγού. Παρά το γεγονός ότι οι συγκεκριμένες ενδείξεις είναι περιορισμένες, η εισαγωγή των τροφίμων αυτών σε θερμικά επεξεργασμένη μορφή, είναι δυνατόν να βοηθήσει τα παιδιά να αυξήσουν την ποικιλία στη διατροφή τους και συνεπώς τη διαιτητική πρόσληψη [19].

1.4 ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ

Το μητρικό γάλα είναι η παγκοσμίως συνιστώμενη πηγή βρεφικής διατροφής και διαθέτει ανοσοτροποποιητικούς και αντιμικροβιακούς παράγοντες. Η σύγχρονη ιατρική βιβλιογραφία συνιστά τον αποκλειστικό μητρικό θηλασμό για τουλάχιστον 6 μήνες ώστε να παρέχει στα νεογνήτα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, να ενισχύσει το ανοσοποιητικό τους σύστημα και να καλλιεργήσει έναν ισχυρό δεσμό μητέρας-παιδιού. Καθώς τα βρέφη αναπτύσσονται, συνιστάται η σταδιακή εισαγωγή στερεών τροφών παράλληλα με τη συνέχιση του μητρικού θηλασμού. Ιδανικά, ο θηλασμός θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον μέχρι τα 2 έτη ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη ανάπτυξη και εξέλιξη [20].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά την έναρξη του θηλασμού εντός της πρώτης ώρας από τη γέννηση, ακολουθούμενη από αποκλειστικό μητρικό θηλασμό μέχρι την ηλικία των 6 μηνών και συνέχιση του θηλασμού έως και τους 24 μήνες ζωής, παράλληλα με τις στερεές τροφές. Οι συστάσεις αυτές έχουν τη μεγαλύτερη θετική επίδραση στην παιδική νοσηρότητα και θνησιμότητα από οποιαδήποτε άλλη προληπτική παρέμβαση [21].

Σε όλο τον κόσμο, μόνο το 37% των βρεφών εξακολουθούν να θηλάζουν αποκλειστικά σε ηλικία 6 μηνών [22]. Προβλήματα που συμβάλλουν στην εγκατάλειψη του μητρικού θηλασμού είναι η μη σωστή τοποθέτηση του νεογνού στο στήθος, οι ευαίσθητες ή επώδυνες θηλές, η ανεπαρκής παροχή γάλακτος, η ανεπαρκής γνώση του θηλασμού, η ελλειψής

υποστήριξη, τα κοινωνικοπολιτισμικά πρότυπα και άλλα θέματα υγείας [23,24]. Από την άλλη, οι συμβουλές και η καθοδήγηση από τους επαγγελματίες υγείας, η στήριξη της οικογένειας και του συντρόφου προς τη μητέρα, καθώς επίσης και η προσπάθεια για ευθυγράμμιση με τα κοινωνικά πρότυπα και τις προοπτικές της «καλής μητρότητας» είναι σημαντικοί παράγοντες για τις γυναίκες ώστε να ξεκινήσουν και να συνεχίσουν το θηλασμό [25].

Σε πολλές περιπτώσεις, ο μητρικός θηλασμός δεν αναγνωρίζεται ευρέως στον κοινωνικό περίγυρο των νέων μητέρων, ενώ η μικτή ή τεχνητή διατροφή θεωρούνται μια «ευκολότερη» λύση που τους επιτρέπει να μοιραστούν το βάρος της σίτισης [26]. Η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τις επιλογές σίτισης της μητέρας και του βρέφους είναι ζωτικής σημασίας για το σχεδιασμό αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη στήριξη των μητέρων που θηλάζουν [27].

Τα δεδομένα είναι ανάμεικτα όσον αφορά την επίδραση του μητρικού θηλασμού για τους πρώτους 4-6 μήνες ζωής στον κίνδυνο ανάπτυξης τροφικής αλλεργίας του βρέφους. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός τους πρώτους μήνες ζωής σχετίζεται με μείωση της τροφικής αλλεργίας [28]. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics, AAP) σημειώνει ότι «δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο οποιασδήποτε διάρκειας του θηλασμού είτε στην πρόληψη είτε στην καθυστέρηση της εμφάνισης συγκεκριμένων τροφικών αλλεργιών» [29]. Ομοίως, η καθοδήγηση των American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAA) και Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology (CSACI) δεν σημειώνει καμία συγκεκριμένη συσχέτιση μεταξύ του αποκλειστικού θηλασμού και της πρόληψης τροφικών αλλεργιών [30].

Η European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) δεν έχει «καμία σύσταση υπέρ ή κατά της χρήσης του μητρικού θηλασμού για την πρόληψη της τροφικής αλλεργίας σε βρέφη και μικρά παιδιά», αλλά ενθαρρύνει τον μητρικό θηλασμό για τα πολλά άλλα οφέλη για τη μητέρα και το βρέφος, όποτε είναι δυνατόν [31]. Ο μητρικός θηλασμός συνιστάται για τα βρέφη λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων του τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος, αλλά όχι ως μέσο πρόληψης των FA.

Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αποκλειστικός θηλασμός για τους πρώτους 4 μήνες ζωής μειώνει την εμφάνιση εκζέματος κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής. Τα στοιχεία τώρα δείχνουν ότι οποιαδήποτε διάρκεια θηλασμού ≥ 4 μηνών παρέχει προστασία έναντι του συριγμού κατά

τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού προστατεύει από το άσθμα ακόμη και μετά την ηλικία των 5 ετών [29].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΤΑ ΒΡΕΦΗ

Η εισαγωγή στερεών τροφών στα βρέφη είναι ένα κρίσιμο στάδιο στην ανάπτυξη τους, καθώς σηματοδοτεί την μετάβαση από τον αποκλειστικό θηλασμό ή τη χορήγηση τεχνητού γάλακτος σε μια πιο ποικιλόμορφη διατροφή. Η έγκαιρη και σωστή εισαγωγή τροφών μπορεί να προάγει την υγιή ανάπτυξη και να διασφαλίσει ότι το παιδί λαμβάνει όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Αν και ο θηλασμός συνοδεύεται από πολλά πλεονεκτήματα αναφορικά με την υγεία και τη γενική ανάπτυξη των παιδιών, μετά την ηλικία των 4-6 μηνών είναι απαραίτητο να προστεθούν οι στερεές τροφές, ώστε να εξασφαλίζεται η πρόσληψη όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και θερμίδων [32]. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, εάν δεν εισαχθούν στερεές τροφές περίπου στην ηλικία των 6 μηνών ή εάν χορηγηθούν ακατάλληλες, η ανάπτυξη ενός παιδιού μπορεί να καθυστερήσει [32]. Η εισαγωγή στερεών τροφών πριν τους 4 μήνες αυξάνει την πιθανότητα αρνητικών επιπτώσεων στα βρέφη, όπως διάρροια, λοιμώξεις και τροφικές αλλεργίες, ενώ τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών και άλλων ασθενειών, ακόμη διερευνώνται.

Ο αυξανόμενος επιπολασμός της FA έχει οδηγήσει σε επανεξέταση των στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης που σχετίζονται με διαιτητικές και διατροφικές παρεμβάσεις. Οι διεθνείς συστάσεις των αρχών της δεκαετίας του 2000 για καθυστέρηση της εισαγωγής πιθανών τροφικών αλλεργιογόνων μετά το πρώτο έτος της ζωής σε βρέφη με τάση ατοπίας έχουν ακυρωθεί, καθώς αναδυόμενα στοιχεία έχουν δείξει ότι αυτή η προσέγγιση δεν είναι αποτελεσματική για την πρόληψη της FA. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της παθογένεσης της FA έχουν προωθήσει τη συνεχιζόμενη έρευνα για τον εντοπισμό τροποποιήσιμων περιβαλλοντικών παραγόντων που θα μπορούσαν να στοχευθούν για την πρωτογενή πρόληψη της FA. Την τελευταία δεκαετία, αυτός ο τομέας έρευνας έχει επικεντρωθεί κυρίως στο χρονοδιάγραμμα εισαγωγής στερεών τροφών στη διατροφή των βρεφών και έχει παράσχει στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρόωπη εισαγωγή πιθανών αλλεργιογόνων τροφίμων θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική προληπτική στρατηγική για την FA.

Τα εννιά σημαντικότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα, γνωστά και ως "Big 9", τα οποία απεικονίζονται στην **Εικόνα 3**, είναι τα εξής: γάλα, αυγό, ψάρι, οστρακοειδή, ξηροί καρποί, φιστίκια, σιτάρι, σόγια και σουσάμι [33].

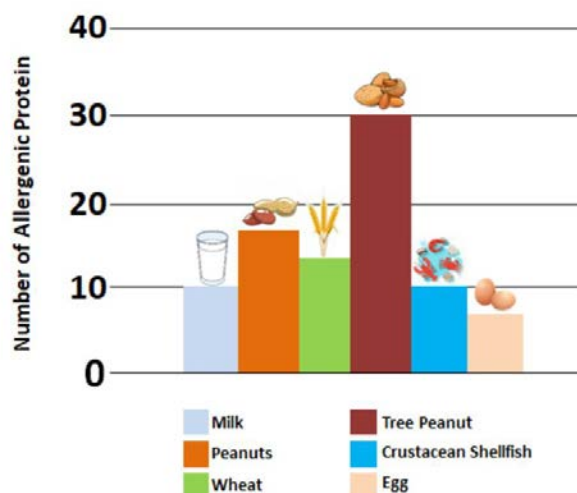


Εικόνα 3. Οι κύριες αλλεργιογόνες τροφές, "Big-9", οι οποίες περιλαμβάνουν το γάλα, τα αυγά, το ψάρι, τα οστρακόδερμα, τους ξηρούς καρπούς, τα φιστίκια, το σιτάρι, τη σόγια και το σουσάμι.

Πηγή Εικόνας: <https://www.nestlenutrition-institute.org/publications/avoiding-food-allergies-keep-mind-big-9>

2.2 ΣΕΙΡΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία ότι οι «κλασικές-παλαιές» πρακτικές καθυστέρησης της εισαγωγής συμπληρωματικών τροφών πέραν των 6 μηνών μπορεί να αυξήσουν, αντί να μειώσουν, τον κίνδυνο ανοσολογικών διαταραχών. Η ανοχή στα τροφικά αλλεργιογόνα μπορεί να επιτευχθεί με την πρόωμη έκθεση σε πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια ενός «κρίσιμου παραθύρου» ανάπτυξης, γνωστό ως «παράθυρο ευκαιρίας», και να μειώσει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων. Στην **Εικόνα 4** φαίνεται ο αριθμός των αλλεργιογόνων πρωτεϊνών που περιέχονται στα κυριότερα τρόφιμα [34].



Εικόνα 4. Απεικόνιση των διαφόρων αλλεργιογόνων πρωτεϊνών που περιέχονται στα κυριότερα τρόφιμα [32].

Το «παράθυρο ευκαιρίας» στην πρώιμη βρεφική ηλικία είναι η βέλτιστη περίοδος κατά την οποία οι παρεμβάσεις μπορούν να είναι στοχευμένες και μπορούν να εφαρμοστούν στρατηγικές που αποσκοπούν στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων. Αν και το χρονικό πλαίσιο αυτού του εν λόγω «παραθύρου» δεν μπορεί σαφώς να προσδιοριστεί, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι είναι πιθανότερο να κατανεμηθεί μεταξύ του 4ου (περίπου 17 εβδομάδων) και του 7ου μήνα της ζωής και ότι ιδιαίτερα η καθυστερημένη έκθεση σε στερεά τρόφιμα πέραν αυτής της περιόδου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τροφικής αλλεργίας, κοιλιοκάκης και αυτοανοσίας των νησιδιακών κυττάρων [35,36].

Σύμφωνα με την ΑΑΡ, η εισαγωγή στερεών τροφών στα βρέφη προϋποθέτει την νευρομυϊκή ετοιμότητα του παιδιού. Το βρέφος είναι ψυχοκινητικά έτοιμο όταν: κρατά όρθιο το κεφάλι του, κάθεται σε καρεκλάκι υποστηριζόμενο, πιάνει αντικείμενα με τα χέρια του και τα φέρνει στο στόμα, δείχνει ενδιαφέρον στις στερεές τροφές, δεν σπρώχνει προς τα έξω με τη γλώσσα του το κουτάλι και συντονίζει τη μάσηση με την κατάποση, [37].

Δεν υπάρχουν επίσημοι κανόνες διατροφής για τα βρέφη που ξεκινούν στερεές τροφές, και δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι πρέπει να εισαχθεί ένα είδος τροφής πριν από ένα άλλο, εφόσον οι τροφές είναι σε κατάλληλη μορφή και δεν αποτελούν κίνδυνο πνιγμού. Παρ' όλα αυτά, τα εμπλουτισμένα με σίδηρο δημητριακά για βρέφη (όπως το παιδικό πλιγούρι βρώμης, το ρύζι ή το κριθάρι) είναι μια «εύκολη εκπαιδευτική τροφή» γι' αυτό και συχνά συνιστώνται ως πρώτη τροφή του βρέφους. Μετά τους 6 μήνες ζωής οι πρωτεϊνούχες τροφές όπως κόκκινο κρέας, πουλερικά, ψάρια, αυγά και όσπρια μπορούν να εισαχθούν. Συνίσταται επίσης να γίνει εισαγωγή των λαχανικών πριν από τα φρούτα, αλλά δεν υπάρχουν

αποδείξεις ότι αυτό θα κάνει τα βρέφη να αγαπούν περισσότερο τα λαχανικά όταν μεγαλώσουν - τα βρέφη αγαπούν εκ φύσεως τα γλυκά, και η σειρά εισαγωγής στερεών τροφών στο βρέφος δεν το αλλάζει αυτό. Προϊόντα όπως το τυρί και το γιαούρτι μπορούν να εισαχθούν μετά τους επτά-οχτώ (7-8) μήνες, ενώ η κατανάλωση πλήρους γάλακτος δεν συνιστάται πριν την ηλικία του ενός (1) έτους. Αυτές οι τροφές περιέχουν εύκολα απορροφήσιμες μορφές σιδήρου και ψευδαργύρου, τις οποίες χρειάζεται το βρέφος, σύμφωνα με την ΑΑΡ. Γύρω στους εννιά (9) μήνες, το βρέφος θα πρέπει να έχει ήδη προχωρήσει σε μια ποικιλία τροφών, συμπεριλαμβανομένων των δημητριακών, των λαχανικών, των φρούτων, των κρεάτων, των αυγών και των ψαριών. Το μέλι θα εισαχθεί μετά το 1ο έτος, αφού υπάρχει κίνδυνος για βρεφική αλλαντίαση. Η κατανάλωση τροφίμων με πρόσθετη ζάχαρη και αλάτι δεν συνιστάται κατά το 1ο έτος ζωής του βρέφους.

Σύμφωνα με προηγούμενα δεδομένα, η εισαγωγή των στερεών τροφών έπρεπε να γίνεται σταδιακά και διαδοχικά: κάθε τροφή έπρεπε να χορηγείται ξεχωριστά και να απέχει από την άλλη τουλάχιστον 2-3 ημέρες.

Πλέον υπάρχει σύσταση της εισαγωγής συνδυασμού μικρής ποσότητας τροφών με σταδιακή αύξηση της ποικιλίας, της ποσότητας και της συχνότητας κατανάλωσής τους.

Τα κατά περίπτωση ερωτήματα αναφορικά με τις αλλεργιογόνες τροφές, συχνά προκαλούν σύγχυση στον προσδιορισμό του χρόνου εισαγωγής στερεών τροφών. Σε αντίθεση με το παρελθόν, όπου οι ιατροί συμβούλευαν την καθυστερημένη έκθεση των βρεφών στις αλλεργιογόνες τροφές, πλέον συνιστάται η επίσπευση της εισαγωγής σε μορφή βεβαίως, κατάλληλη για την ηλικία τους [38].

2.3 ΣΤΕΡΕΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Η πρώιμη εισαγωγή σε πιθανά αλλεργιογόνα τρόφιμα ή τα προβιοτικά, αποτελούν ορισμένες στρατηγικές προς την κατεύθυνση της πρόληψης των αλλεργικών ασθενειών.

Οι συστάσεις σχετικά με την εισαγωγή στερεών τροφών στην πρώιμη ηλικία έχουν αλλάξει δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Στις αρχές του 2000, η ΑΑΡ πρότεινε την έναρξη της συμπληρωματικής σίτισης μετά τους πρώτους 6 μήνες και την καθυστέρηση της εισαγωγής των τροφικών αλλεργιογόνων μέχρι την ηλικία του ενός (1) έτους σε βρέφη που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη αλλεργιών, όπως εκείνα που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό αλλεργικών ασθενειών. Η ΑΑΡ πρότεινε την εισαγωγή τροφίμων που περιέχουν γάλα μετά την ηλικία του 1 έτους, του αυγού μετά την ηλικία των 2 ετών και των φιστικιών, ξηρών καρπών και ψαριών μετά την ηλικία των 3 ετών [39].

Το 2006, το Αμερικανικό Κολέγιο Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (American College of Allergy, Asthma, and Immunology, ACAAI) πρότεινε την καθυστερημένη εισαγωγή πιθανών αλλεργιογόνων τροφίμων και για παιδιά χωρίς κίνδυνο ατοπίας/αλλεργικών νοσημάτων [40]. Παρά τις συστάσεις αυτές, ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας συνέχισε να αυξάνεται στις δυτικές χώρες [41]. Πολλές μελέτες υπογράμμισαν ότι η καθυστερημένη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο IgE ευαισθητοποίησης και FA, ιδίως στο φιστίκι [42] και στο αυγό [43]. Έτερες μελέτες, υποστηρίζουν την υπόθεση του διπλού αλλεργιογόνου σύμφωνα με την οποία η ανάπτυξη FA μπορεί να συμβεί μέσω δύο διαφορετικών οδών έκθεσης σε ένα αλλεργιογόνο: διαδερμική έκθεση και γαστρεντερική έκθεση. Η πρόωμη εισαγωγή τροφικών αλλεργιογόνων από το στόμα μπορεί να είναι προστατευτική έναντι της FA, σε αντίθεση με την έκθεση μέσω του δέρματος, όταν αυτό πάσχει από ατοπική δερματίτιδα, όπου ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης έναντι τροφικών αλλεργιογόνων είναι αυξημένος. [44]. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η έκθεση του δέρματος σε τροφικά αλλεργιογόνα σε βρέφη με εκζεματικό δέρμα μπορεί να ευνοήσει μια Th2 απόκριση που οδηγεί σε αλλεργική ευαισθητοποίηση [45], ενώ η έκθεση από το στόμα οδηγεί σε ανοχή.

Το 2008, η AAP αναθεώρησε τις συστάσεις της τονίζοντας ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την καθυστέρηση της εισαγωγής στη διατροφή των βρεφών πιθανών αλλεργιογόνων τροφίμων [46]. Σε εκείνο το στάδιο δεν διατυπώθηκαν συστάσεις σχετικά με τον χρόνο εισαγωγής των τροφίμων. Η έλλειψη σαφών πληροφοριών σχετικά με την πρόσληψη τροφικών αλλεργιογόνων εκείνη την εποχή αντιμετωπίστηκε από μια σειρά τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών.

Μετά τη μελέτη Learning Early About Peanut (LEAP) [47] σχετικά με την εισαγωγή φιστικιού και πολλαπλών αλλεργιογόνων, οι κατευθυντήριες γραμμές σε όλο τον κόσμο αναπροσαρμόστηκαν. Οι πρώτες ήταν οι κατευθυντήριες γραμμές της Αυστραλοασιατικής Εταιρείας Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας, (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, ASCIA) [48], οι οποίες πρότειναν ότι το φιστίκι, το αυγό, το σιτάρι και τα γαλακτοκομικά προϊόντα θα πρέπει να εισάγονται στη διατροφή των βρεφών κατά το 1ο έτος της ζωής τους.

Η μελέτη Enquiring About Tolerance (EAT) αξιολόγησε κατά πόσον η εισαγωγή 6 κοινών αλλεργιογόνων τροφίμων (φιστίκι, γάλα, αυγό, σιτάρι, ψάρι και σουσάμι) θα μπορούσε να αποτρέψει τη FA σε ένα γενικό πληθυσμό 1.303 βρεφών που θήλαζαν σε ηλικία τριών (3) μηνών. Σύμφωνα με την ανάλυση intention-to-treat (ITT), το 5,6% των βρεφών με πρόωμη

εισαγωγή τροφίμων μεταξύ 3 και 6 μηνών ζωής (early-introduction group, EIG) ανέπτυξε FA σε τουλάχιστον 1 από τα 6 τρόφιμα στα 3 έτη έναντι 7,1% των βρεφών με τυπική εισαγωγή (standard-introduction group, SIG) τροφίμων μετά τους 6 μήνες. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική για την αλλεργία στο αυγό και την αλλεργία στο φιστίκι. Η ανάλυση ανά πρωτόκολλο (per-protocol, PP) διαπίστωσε σημαντική μείωση της FA στην EIG σε σύγκριση με την SIG (2,4% έναντι 6,4%), γεγονός που υποδηλώνει ότι η εισαγωγή επαρκούς ποσότητας αυτών των τροφίμων στο χρονικό παράθυρο των 3-6 μηνών μπορεί να αποτρέψει την αλλεργία. [49]

Σύμφωνα με μελέτη που έγινε στο Πανεπιστήμιο της Πίζας, τα βρέφη στα οποία η εισαγωγή του αυγού έγινε σε ηλικία 4 έως 7 μηνών είχαν χαμηλότερο κίνδυνο αλλεργίας στο αυγό από εκείνα στα οποία η εισαγωγή έγινε μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα σε ηλικία 10-12 μηνών, καθώς και από αυτά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών. Ο χαμηλότερος κίνδυνος αλλεργίας στο αυγό διαπιστώθηκε μεταξύ των βρεφών των οποίων η πρώτη έκθεση στο αυγό έγινε σε ηλικία 4 έως 6 μηνών με τη μορφή βρασμένου αυγού [50].

Οι πιο πρόσφατες επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές της AAP [29] αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για την καθυστέρηση της εισαγωγής στερεών τροφών πέραν των 4-6 μηνών, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιογόνων τροφίμων.

2.4 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΛΛΕΡΓΙΩΝ

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει την πρόωμη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε βρέφη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργιών. Ως βρέφη υψηλού κινδύνου ορίζονται: αυτά που έχουν οικογενειακό ιστορικό αλλεργικών νοσημάτων (όπως άσθμα, έκζεμα, ή αλλεργική ρινίτιδα), αυτά με προϋπάρχουσα ατοπική δερματίτιδα ή σοβαρό έκζεμα και τέλος αυτά, με υπάρχουσες τροφικές αλλεργίες. Τα κυριότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα που μελετήθηκαν ήταν το φιστίκι, το αυγό και το γάλα αγελάδας. Η μελέτη-ορόσημο *Μαθαίνοντας Νωρίς για την Αλλεργία στα Φιστίκια, LEAP* [51] έδειξε την αποτελεσματικότητα της πρόωμης εισαγωγής φυσιτικών σε παιδιά υψηλού κινδύνου ηλικίας 4 έως 11 μηνών, με εκείνα με σοβαρό έκζεμα και/ή αλλεργία στο αυγό να θεωρούνται σε αυτή τη μελέτη, άτομα υψηλού κινδύνου [52].

Η μελέτη Solid Timing for Allergy Research (STAR Study) [53] ανέφερε ότι η πρόωμη εισαγωγή του αυγού είχε προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη αλλεργίας στο αυγό (EA)

σε βρέφη υψηλού κινδύνου με εκείνα με σοβαρό έκζεμα να θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου.

Οι κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) [54] πρότειναν διαφορετικά χρονοδιαγράμματα εισαγωγής φιστικιών ανάλογα με τον βαθμό κινδύνου: σε βρέφη που πάσχουν από σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και/ή FA από 4 έως 6 μηνών και σε βρέφη με ήπιο έως μέτριο έκζεμα στους 6 μήνες ζωής. Επιπλέον, πρότειναν ότι οι οικογενειακές και πολιτισμικές πρακτικές σίτισης θα πρέπει να ακολουθούνται μόνο σε βρέφη χωρίς έκζεμα ή τροφικές αλλεργίες. Η τελευταία έκθεση SACN/COT (Επιστημονική Συμβουλευτική Επιτροπή Διατροφής του Ηνωμένου Βασιλείου, UK's Scientific Advisory Committee on Nutrition-SACN και η Επιτροπή για την Τοξικότητα των Χημικών Προϊόντων στα Τρόφιμα, τα Καταναλωτικά Προϊόντα και το Περιβάλλον, the Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment-COT) [55] καθώς και οι οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (British Society for Allergy and Clinical Immunology, BSACI) [56] προτείνουν την εισαγωγή στερεών τροφών, στο γενικό πληθυσμό, από την ηλικία των 6 μηνών περίπου, συμπεριλαμβανομένων των φιστικιών και του αυγού. Ωστόσο, η καθοδήγηση της BSACI αναφορικά με τα βρέφη υψηλού κινδύνου, συστήνει την εισαγωγή των αλλεργιογόνων τροφών στους 4-6 μήνες.

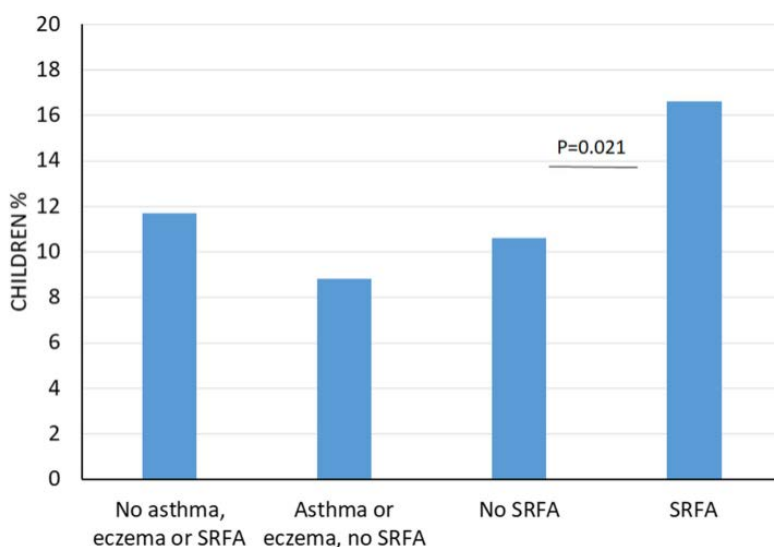
Η μελέτη Beat Egg Allergy Trial (BEAT) [57] τυχαιοποίησε παιδιά υψηλού κινδύνου (βρέφη με τουλάχιστον έναν πρώτου βαθμού συγγενή με ατοπική νόσο, ή βρέφη με έκζεμα), που δεν είχαν ευαισθητοποιηθεί, για να λάβουν παστεριωμένη σκόνη ολόκληρου ωμού αυγού ή εικονικό φάρμακο από την ηλικία των 4 έως 8 μηνών. Η ποσότητα του αυγού αυξανόταν σταδιακά στην πάροδο του χρόνου επιτρέποντας στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού να αναπτύξει ανοχή. Στην ομάδα που εισήγαγε νωρίς το αυγό στη διατροφή υπήρξε σημαντική μείωση στην ανάπτυξη FA στο αυγό.

Η πιο πρόσφατη μελέτη Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake (PETIT) [58] αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μιας σταδιακής εισαγωγής καλά βρασμένου αυγού σε ένα δείγμα βρεφών με ήπια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, χωρίς όμως ιστορικό άμεσης αλλεργικής αντίδρασης στο αυγό ή σε άλλο τρόφιμο. Όλα τα βρέφη λάμβαναν τοπική θεραπεία για την ατοπική δερματίτιδα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η μελέτη επικεντρώθηκε στην πρώιμη εισαγωγή του αυγού με σταδιακή αύξηση της ποσότητας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της αλλεργίας στο αυγό

(EA) που διαγνώστηκε με δοκιμασίες πρόκλησης από το στόμα στην ηλικία των 12 μηνών στην ομάδα παρέμβασης (8% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 38% στην ομάδα ελέγχου).

Όσον αφορά τα προϊόντα φιστικιού, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας εξέδωσαν νέες κατευθυντήριες γραμμές το 2017, οι οποίες ενθαρρύνουν τους γονείς παιδιών υψηλού κινδύνου για αλλεργία στο φιστίκι να το εντάξουν στη διατροφή του βρέφους σε ηλικία 4 έως 6 μηνών. Η χορήγηση σε αυτά τα βρέφη φιστικιού πριν από την ηλικία του ενός έτους μειώνει στην πραγματικότητα τον κίνδυνο εμφάνισης αλλεργίας στα φιστίκια πριν από την ηλικία των 5 ετών κατά 81%, σε σύγκριση με τα παιδιά που η εισαγωγή φιστικιού στη διατροφή τους γίνεται μετά από το 1ο έτος ζωής τους.

Η έρευνα των Hicke-Roberts et al. [59] διερεύνησε παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τροφική αλλεργία ή τροφική δυσανεξία σε παιδιά σχολικής ηλικίας σε δύο σουηδικές πόλεις. Προκειμένου να αξιολογηθεί εάν οικογένειες με βρέφη με πρώιμα σημάδια αλλεργίας μπορεί να καθυστερήσουν την εισαγωγή στερεών τροφών, πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση για βρέφη με πρώιμα σημάδια αλλεργίας και μια ανάλυση για παιδιά με άσθμα ή έκζεμα, αλλεργικές εκδηλώσεις που ξεκινούν νωρίς στη ζωή, συχνά πριν από το 1^ο έτος της ηλικίας τους. Η ανάλυση έδειξε ότι ενώ οι στερεές τροφές συχνά εισάγονταν αργά στα παιδιά με αυτοαναφερόμενη τροφική αλλεργία ή δυσανεξία (self-reported food allergy or intolerance, SRFA), δεν υπήρχε τέτοιο μοτίβο για τα παιδιά με άσθμα ή έκζεμα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η καθυστερημένη εισαγωγή στερεών τροφών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για SRFA και δεν ήταν συνέπεια πρώιμων αλλεργικών συμπτωμάτων (**Εικόνα 5**).



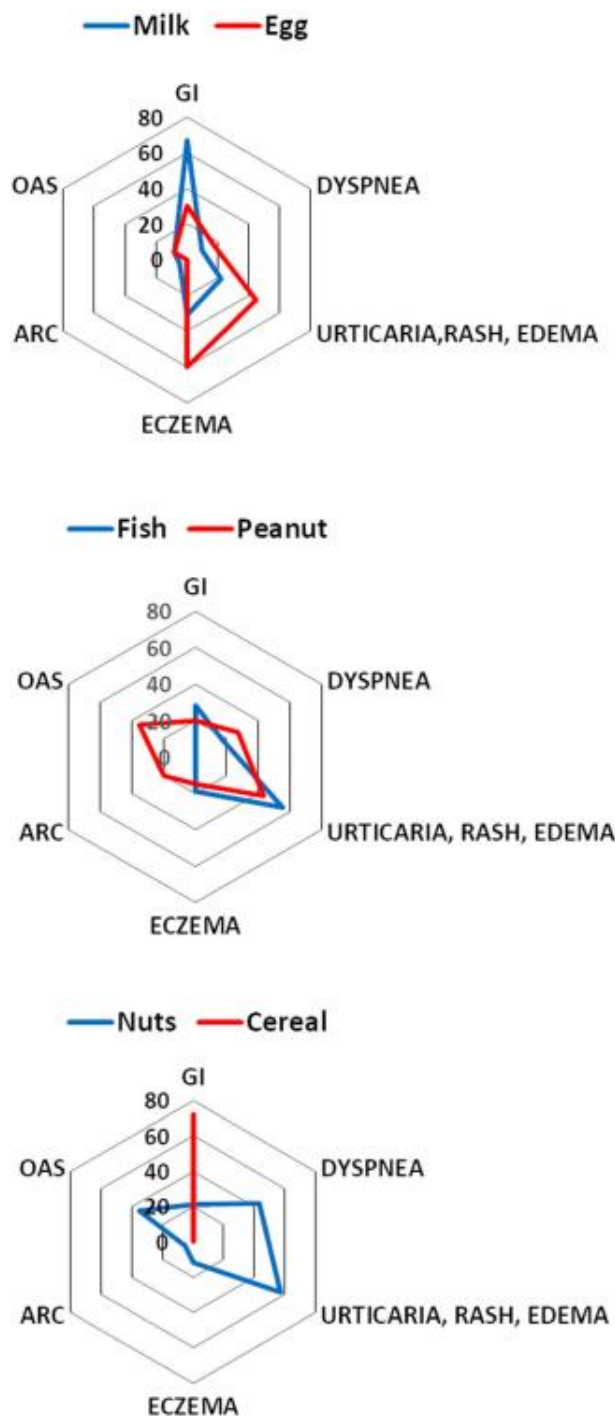
Εικόνα 5. Ποσοστό παιδιών με καθυστερημένη εισαγωγή στερεών και εκδηλώσεις αλλεργικής νόσου. Σημείωση: Ενώ τα στερεά συχνά εισήχθησαν αργά στα παιδιά με SRFA, δεν παρατηρήθηκε τέτοιο μοτίβο για παιδιά με άσθμα ή έκζεμα. SRFA = αυτοαναφερόμενη τροφική αλλεργία ή δυσανεξία [59].

Για να αξιολογηθεί περαιτέρω εάν η καθυστερημένη εισαγωγή προκαλεί τροφική αλλεργία ή συνέπεια της τροφικής αλλεργίας, αναλύθηκε αν θα μπορούσε να υπάρξει ένα παρόμοιο μοτίβο σε αδέλφια, υποθέτοντας ότι μια συσχέτιση μεταξύ της SRFA και οποιασδήποτε αλλεργικής νόσου στα αδέλφια θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι οι γονείς επιλέγουν μια καθυστερημένη εισαγωγή λόγω της αλλεργίας στα αδέλφια, ενώ ένας αυξημένος κίνδυνος μόνο τροφικής αλλεργίας στα αδέλφια υποδηλώνει ότι η καθυστερημένη εισαγωγή είναι συνέπεια των συνηθειών, και κατά συνέπεια ένας παράγοντας κινδύνου για τροφική αλλεργία. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι το μοτίβο ήταν παρόμοιο στα αδέλφια: μια καθυστερημένη εισαγωγή στερεών τροφών στο παιδί δείκτη σχετιζόταν με υψηλότερη αναλογία στα αδέλφια με τροφική αλλεργία, αλλά δεν υπήρχε αυξημένη αναλογία αδελφών με άσθμα ή έκζεμα, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η καθυστερημένη εισαγωγή των στερεών τροφών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για SRFA και όχι συνέπεια της αλλεργικής νόσου στο παιδί δείκτη ή στην οικογένεια (γραμμική παλινδρόμηση με τη διάρκεια του θηλασμού και την καθυστερημένη έναρξη των στερεών τροφών ως ανεξάρτητες μεταβλητές) [59].

Ιστορικό τροφικής αλλεργίας, καθώς και ιστορικό άσθματος, αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας (allergic rhinoconjunctivitis, ARC) ή εκζέματος ήταν εξίσου συχνές μεταξύ των γονέων στις δύο σουηδικές πόλεις, Mölndal και Kiruna. Παρά τη συμφωνία αυτή, η αυτοαναφερόμενη τροφική αλλεργία ήταν πιο συχνή στα παιδιά στην Kiruna από ό,τι στο Mölndal. Στην Kiruna τα στερεά τρόφιμα εισήχθησαν συνολικά σε μεταγενέστερη ηλικία σε σχέση με το Mölndal, υποδεικνύοντας ότι η καθυστερημένη εισαγωγή στερεών τροφών στα παιδιά στην Kiruna μπορεί να είναι μια εξήγηση για την υψηλότερη αθροιστική επίπτωση της αυτοαναφερόμενης τροφικής αλλεργίας στην Kiruna.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα τροφίμων διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ειδών τροφίμων, όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 6**. Σε παιδιά με ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο αγελαδινό γάλα, τρία μοτίβα αναφέρθηκαν: ένα με κνίδωση/εξάνθημα/αγγειοοίδημα, ένα με γαστρεντερικά συμπτώματα και ένα με έκζεμα. Αντιδράσεις κνίδωσης/εξάνθηματος/αγγειοοιδήματος συνδέονταν με IgE ευαισθητοποίηση και άμεση έναρξη, ενώ τα γαστρεντερικά συμπτώματα και το έκζεμα συνήθως συνδέονταν με non IgE καθυστερημένης έναρξης αντιδράσεις. Τα παιδιά που ανέφεραν αλλεργικές

αντιδράσεις στο αυγό είχαν συνήθως δερματικά συμπτώματα με κνίδωση/εξάνθημα/αγγειοοίδημα ή έκζεμα. Οι αντιδράσεις στα ψάρια ήταν κυρίως κνίδωση/εξάνθημα/αγγειοοίδημα, ενώ οι αντιδράσεις στα δημητριακά σχεδόν πάντα αφορούσαν συμπτωματολογία από το λεπτό και παχύ έντερο. Αντιδράσεις στα φιστίκια ή στους ξηρούς καρπούς θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα οργάνων.



Εικόνα 6. Συμπτώματα σε παιδιά με αυτοαναφερόμενη τροφική αλλεργία ή δυσανεξία. GI = γαστρεντερικά συμπτώματα (gastro-intestinal symptoms), ARC = αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα (allergic rhinoconjunctivitis), OAS = σύνδρομο στοματικής αλλεργίας (oral allergy syndrome) [59].

Σε μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση των LEAP και EAT, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της FA στο φυστίκι με την πρώιμη εισαγωγή φυστικιού σε όλες τις υποομάδες κινδύνου [60], υπογραμμίζοντας την ανάγκη παρέμβασης σε επίπεδο ολόκληρου του πληθυσμού, ιδίως σε χώρες στις οποίες το φιστίκι αποτελεί σημαντικό τρόφιμο [35]. Η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης αυξανόταν με την προγενέστερη ηλικία εισαγωγής [60,35] και μειωνόταν αν καθυστερούσε μέχρι την ηλικία των δώδεκα (12) μηνών [35]. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η πρώιμη εισαγωγή του φιστικιού από την ηλικία των τριών (3) μηνών έως την ηλικία των δέκα (10) μηνών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο FA [61].

Πολλά παιδιά με FA αποφεύγουν επίσης τους ξηρούς καρπούς. Η μελέτη TreEAT υποστήριξε την υπόθεση ότι η πρώιμη εισαγωγή ξηρών καρπών (από 4-11 μηνών) όπως τα αμύγδαλα, τα καρύδια και τα φουντούκια, μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη ανοχής και να μειώσει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων σε παιδιά που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για να την ανάπτυξη τροφικών αλλεργιών. [62].

Η εισαγωγή στερεών τροφών στη διατροφή έχει οφέλη από την έκθεση στο αλλεργιογόνο μέσω του ανεκτικού γαστρεντερικού σωλήνα. Στη μελέτη EAT, η εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων από την ηλικία των τριών (3) μηνών προώθησε σημαντική αύξηση της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του εντέρου και διαφοροποιημένη δυναμική ωρίμανσης των μικροβιακών κοινοτήτων του εντέρου σε σύγκριση με τα βρέφη στα οποία τα στερεά τρόφιμα εισήχθησαν μόνο μετά την ηλικία των 6 μηνών. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι τα βρέφη με υψηλούς δείκτες ποικιλίας διατροφής είχαν χαμηλότερη έκφραση γονιδίων των IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 και IL-13 και μεγαλύτερη μικροβιακή ποικιλότητα από ό,τι παρατηρήθηκε στην ομάδα με χαμηλότερη ποικιλία διατροφής. Η ίδια μελέτη συνέδεσε αυτές τις αλλαγές με την επίτευξη ανοχής από το στόμα και τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης AA σε βρέφη υψηλού κινδύνου. [49,63].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ: ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ο χρόνος εισαγωγής, το είδος και οι ποσότητες των στερεών τροφών συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιογόνων τροφίμων μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο αλλεργικής νόσου. Παρακάτω παρουσιάζεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση η οποία υποστηρίζει την υπόθεση ότι η πρώιμη εισαγωγή των στερεών τροφών σε σταδιακά αυξανόμενες ποσότητες αποτελεί βασικό παράγοντα για την πρόληψη των αλλεργικών ασθενειών.

Όσον αφορά την πρώιμη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων [64] η μετα-ανάλυση 12 μελετών (14.439 συμμετέχοντες) έδειξε χαμηλότερο κίνδυνο τροφικής αλλεργίας, καθώς και αλλεργικής ρινίτιδας, με την πρώιμη εισαγωγή αλλεργιογόνων τροφίμων σε σύγκριση με την μεταγενέστερη εισαγωγή. Επιπλέον, οι μελέτες καταλήγουν ότι η καθυστερημένη εισαγωγή των στερεών τροφών πέραν των 4-6 μηνών δεν δρα προστατευτικά στην εκδήλωση νοσημάτων όπως το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και το έκζεμα. [57,49,65,66,67,68,53,69,70,71,72,73].

Αναλύσεις υποομάδων κοινών τροφικών αλλεργιογόνων έδειξαν ότι η πρώιμη εισαγωγή αυγού, φιστικιού ή ψαριού συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό τροφικής αλλεργίας [64]. Η έρευνα των Perkin et al. (2016) [49] κατέδειξε ότι τόσο ο επιπολασμός της συνολικής τροφικής αλλεργίας, όσο και εκείνος της αλλεργίας στο φιστίκι ή το αυγό σε 1.303 αποκλειστικά θηλάζοντα 3 μηνών βρέφη, μειώνονται με την πρόσληψη αλλεργιογόνων τροφίμων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Επιπλέον, μια μεταανάλυση δύο μελετών συνοδευόμενη από 5.578 συμμετέχοντες έδειξε ότι η εισαγωγή λιπαρού ψαριού ή ιχθυελαίου πριν από την ηλικία των 9 μηνών είχε ως συνέπεια τη μείωση της FA και της αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας [65,73]. Οι Clausen et al. (2018) [65] έδειξαν επίσης ότι, καθώς η κατανάλωση ψαριού αυξανόταν, οι δείκτες σοβαρότητας αλλεργίας μειώνονταν. Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της τακτικής κατανάλωσης ψαριού και του μειωμένου κινδύνου αλλεργίας στις τροφές στην ηλικία των 4 ετών, χρησιμοποιώντας μια ομάδα 4.089 νεογνών.

Στη μελέτη Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP) [69], βρέφη ηλικίας 4-6 μηνών χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αλλεργίας στρατολογήθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν παστεριωμένη σκόνη αυγού (ασπράδι) ή εικονικό σκεύασμα. Στην ηλικία των 12 μηνών, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επικράτηση της αλλεργίας στο αυγό (EA) ή

στα ειδικά IgE κατά του αυγού μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο περαιτέρω μελέτη κατέληξε ότι η προηγούμενη ήταν άκαρπη, λόγω της εσφαλμένης περιόδου εισαγωγής της εν λόγω τροφής (πιθανόν καθυστερημένη) [74].

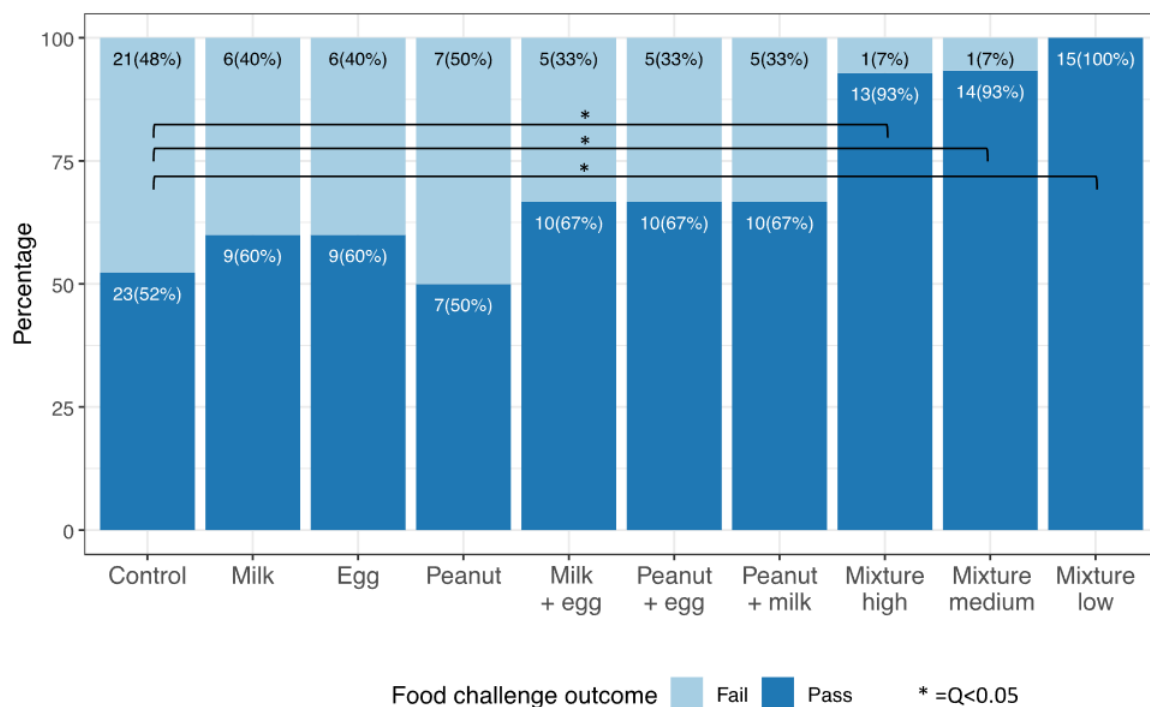
Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) έδειξε ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός και η αποφυγή σίτισης με τεχνητό γάλα αγελάδας σε νεογνά κατά τις πρώτες 3 ημέρες ζωής μειώνει τόσο την ευαισθητοποίηση, όσο και την FA στο γάλα αγελάδας [75].

Ομοίως, μια μελέτη κοόρτης από τη Φινλανδία (n = 6.200 βρέφη), με μετέπειτα παρακολούθηση 18-34 μηνών, διαπίστωσε ότι η έκθεση στις πρωτεΐνες γάλακτος αγελάδας (CM) μέσα στις πρώτες ημέρες της ζωής αύξανε τον κίνδυνο αλλεργίας στο γάλα αγελάδας [76]. Αντίθετα, μια μελέτη κοόρτης από το Ισραήλ ανέφερε ότι η εισαγωγή πρωτεϊνών CM μέσα στις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής, συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργίας στο αγελαδινό γάλα. [77]

Αναφορικά με τις τροφές οι οποίες περιλαμβάνουν γλουτένη, έρευνες τονίζουν ότι η εισαγωγή δημητριακών που την περιλαμβάνουν, όπως το σιτάρι, το κριθάρι κλπ είναι ζωτικής σημασίας να υλοποιείται μεταξύ 4ου και 7ου μήνα. Σημειώνεται ότι για την μεγιστοποίηση της πρόληψης έναντι της FA και της κοιλιοκάκης, η εισαγωγή πρέπει να γίνεται με αρχικά μικρές και στη συνέχεια σταδιακά αυξανόμενες ποσότητες [78].

Οι Quake et al. [79] πραγματοποίησαν πιλοτική μελέτη διάρκειας 1 έτους η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια της πρώιμης εισαγωγής μίας τροφής (γάλα, αυγό ή φυστίκι) έναντι δύο τροφών (γάλα/αυγό, αβγό/φιστίκι, γάλα/φιστίκι) έναντι πολλαπλών τροφίμων (γάλα/αβγό/φιστίκι/κάσιους/αμύγδαλο/γαρίδες/καρύδι/σιτάρι/φουντούκι σε χαμηλές, μεσαίες ή υψηλές δόσεις) vs καμία πρώιμη εισαγωγή σε 180 βρέφη μεταξύ 4-6 μηνών.

Στο τέλος της μελέτης, οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν για βιοδείκτες στο πλάσμα που σχετίζονται με FA μέσω τυποποιημένων αιματολογικών εξετάσεων. Δύο έως τέσσερα χρόνια μετά την έναρξη της μελέτης, οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν εκ νέου με τυποποιημένες δοκιμασίες πρόκλησης τροφίμων.



Εικόνα 7. Αποτελέσματα των δοκιμασιών πρόκλησης από το στόμα (OFC). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που ήταν σε θέση να καταναλώσουν 8 gr πρωτεΐνης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε όλες τις ομάδες μεικτών πρωτεϊνών σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου [79].

Τα μεγέθη των μερίδων για τη μονή, διπλή και χαμηλή δόση ήταν 300 mg συνολικής πρωτεΐνης ανά ημέρα. Τα μεγέθη των μερίδων για τις μεσαίες και υψηλές δόσεις μιγμάτων ήταν 900 mg και 3000 mg συνολικής πρωτεΐνης, αντίστοιχα. Ίσα μέρη από κάθε πρωτεΐνη χρησιμοποιήθηκαν για τα διπλά ή τα μικτά τρόφιμα. Όλα τα βρέφη θήλαζαν μέχρι τουλάχιστον την ηλικία των 6 μηνών. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα βρέφη με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο ατοπίας μπόρεσαν να ανεχθούν την πρώιμη εισαγωγή πολλαπλών αλλεργιογόνων τροφίμων χωρίς αύξηση του εκζέματος, της FA ή της εντεροκολίτιδας επαγόμενη από τροφικές πρωτεΐνες. Τα μίγματα τροφίμων σε χαμηλές, μεσαίες ή υψηλές δόσεις έδειξαν τάσεις βελτίωσης στις δοκιμασίες πρόκλησης από το στόμα και στους βιοδείκτες πλάσματος, συγκριτικά με τις μεμονωμένες και διπλές εισαγωγές τροφίμων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η πρώιμη εισαγωγή στερεών τροφών, ιδίως η ταυτόχρονη μίξη πολλών αλλεργιογόνων τροφών, μπορεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την πρόληψη της FA και μπορεί να γίνει με ασφάλεια. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την ανασκόπηση των υφιστάμενων μελετών και της βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι η χρονική στιγμή εισαγωγής των στερεών τροφών στα βρέφη μπορεί να επηρεάσει στην ανάπτυξη αλλεργικών νοσημάτων, όπως τροφικών αλλεργιών, έκζεματος και άσθματος. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ούτε η πολύ πρόωμη (πριν τους 4 μήνες) ούτε η καθυστερημένη εισαγωγή (μετά τους 6 μήνες) των στερεών τροφών φαίνεται να προσφέρουν προστασία έναντι των αλλεργιών. Αντίθετα, μια ισορροπημένη προσέγγιση, με εισαγωγή στερεών τροφών μεταξύ των 4 και 6 μηνών, φαίνεται να συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργιών, ενώ η ταυτόχρονη συνέχιση του μητρικού θηλασμού μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο.

Ωστόσο, η ακριβής σχέση παραμένει σύνθετη και επηρεάζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για να διαλευκανθούν οι μηχανισμοί πίσω από αυτή τη συσχέτιση και να καθοριστούν οι βέλτιστες πρακτικές αναφορικά με την εισαγωγή των στερεών τροφών στα βρέφη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Barker, D. (2007). The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica*, 93, 26–33.
- 2 Jornayvaz, F. R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G., Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1).
- 3 Park, J.-H., Kim, S.-H., Lee, M. S., Kim, M.-S. (2017). Epigenetic modification by dietary factors: Implications in metabolic syndrome. *Molecular Aspects of Medicine*, 54, 58–70.
- 4 Harding, J. E., Cormack, B. E., Alexander, T., Alsweiler, J. M., Bloomfield, F. H. (2017). Advances in nutrition of the newborn infant. *The Lancet*, 389(10079), 1660–1668.
- 5 Sicherer, S.H., Sampson, H.A. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141, 41–58
- 6 Caffarelli, C., Di Mauro, D., Mastroianni, C., Bottau, P., Cipriani, F., Ricci, G. (2018). Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. *Nutrients*, 10(11), 1790.
- 7 Protudjer, J. L. P., Jansson, S.-A., Heibert Arnlind, M., Bengtsson, U., Kallström-Bengtsson, I., Marklund, B., Middelveld, R.; Rentzos, G.; Sundqvist, A.-C.; Åkerström, J.; Östblom, E.; Dahlén, S.-E.; Ahlstedt, S. (2015). Household Costs Associated with Objectively Diagnosed Allergy to Staple Foods in Children and Adolescents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(1), 68–75.
- 8 Anvari, S., Miller, J., Yeh, C.Y., Davis, C.M. (2019). IgE-Mediated Food Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57, 244–260.
- 9 De Silva, D., Halken, S., Singh, C., Antonella, M., Angier, E., Arasi, S., Arshad, H., Beyer, K., Boyle, R., du Toit, G., et al. (2020). Preventing food allergy in infancy and childhood: systematic review of randomised controlled trials. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31, 813–826.
- 10 Kelleher, M.M., Cro, S., Cornelius, V., Carlsen, K.C.L., Skjerven, H.O., Rehbinder, E.M., Lowe, A.J., Dissanayake, E., Shimojo, N., Yonezawa, K., et al. (2021). Skin Care Interventions in Infants for Preventing Eczema and Food Allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD013534.
- 11 Brough, H. A., Lanser, B. J., Sindher, S. B., Teng, J. M. C., Leung, D. Y. M., Venter, C., Chan, S.M., Santos, A.F., Bahnson, H.T., Guttman-Yassky, E.,... Nagler, C.R. (2021). Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy*. doi:10.1111/all.15006
- 12 Ματσaniώτης, Ν., Καρπάθιος, Θ., Νικολαΐδου-Καρπαθίου, Π. (2016). Επιτομή Παιδιατρική, Ανατύπωση, Μικράς Ασίας 70 Γουδή Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 25.
- 13 Donovan, S.M. (2019). Human Milk Proteins: Composition and Physiological Significance. *Nestlé Nutrition Institute Workshop series*, 90, 93–101.
- 14 Seimiya, A., Okada, T., Nagano, N., Hosono, S., Takahashi, S., Takahashi, S. (2018). Characterization of chylomicron in preterm infants. *Pediatrics International*. 61(1), 63–66.
- 15 Behrman, R., Kliegman, R. (2004). Nelson Βασική Παιδιατρική, Α΄ Τόμος, Μικράς Ασίας 70 Γουδή Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 339–340.

-
- 16 Rennie, G.H., Zhao, J., Camus-Ela, M., Shi, J., Jiang, L., Zhang, L., Wang, J., Raghavan, V. (2023). Influence of Lifestyle and Dietary Habits on the Prevalence of Food Allergies: A Scoping Review. *Foods*, 12, 3290.
- 17 Cant, A. (1986). The diagnosis and management of food allergy. *Archives of Disease in Childhood*, 61(8), 730–731.
- 18 Tordesillas, L., Berin, M.C., Sampson, H.A. (2017). Immunology of food allergy. *Immunity*, 47(1), 32–50.
- 19 Lambert, R., Grimshaw, K. E. C., Ellis, B., Jaitly, J., Roberts, G. (2017). Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(6), 829–837.
- 20 WHO. (2023). WHO Guideline for complementary feeding of infants and young children 6–23 months of age. Guidelines Review Committee, Nutrition and Food Safety (NFS). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081864>
- 21 Gupta, P. M., Perrine, C. G., Chen, J., Elam-Evans, L. D., Flores-Ayala, R. (2017). Monitoring the World Health Organization Global Target 2025 for Exclusive Breastfeeding: Experience From the United States. *Journal of Human Lactation*, 33(3), 578–581.
- 22 Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krasevec, J., ... Rollins, N. C. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*, 387(10017), 475–490.
- 23 Chakona, G. (2020). Social circumstances and cultural beliefs influence maternal nutrition, breastfeeding and child feeding practices in South Africa. *Nutrition Journal*, 19(1).
- 24 DeMaria, A. L., Ramos-Ortiz, J., Basile, K. (2020). Breastfeeding trends, influences, and perceptions among Italian women: a qualitative study. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-Being*, 15(1), 1734275.
- 25 Marshall, J. L., Godfrey, M., & Renfrew, M. J. (2007). Being a “good mother”: Managing breastfeeding and merging identities. *Social Science & Medicine*, 65(10), 2147–2159.
- 26 Maviso, M. K., Ferguson, B., Kaforau, L. M., Capper, T. (2022). A qualitative descriptive inquiry into factors influencing early weaning and breastfeeding duration among first-time mothers in Papua New Guinea’s rural eastern highlands. *Women and Birth*, 35(1):e68–e74.
- 27 Odeniyi, A. O., Embleton, N., Ngongalah, L., Akor, W., Rankin, J. (2020). Breastfeeding beliefs and experiences of African immigrant mothers in high-income countries: A systematic review. *Maternal & Child Nutrition*, 16(3):e12970.
- 28 Kull, I., Melen, E., Alm, J., Hallberg, J., Svartengren, M., van Hage, M., ... Bergström, A. (2010). Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1013–1019.
- 29 Greer, F. R., Sicherer, S. H., Burks, A. W. (2019). The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*, e20190281.
- 30 Fleischer, D.M., Chan, E.S., Venter, C., Spergel, J.M., Abrams, E.M., Stukus, D., Groetch, M., Shaker, M., Greenhawt, M. (2021). A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian

-
- Society for Allergy and Clinical Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9, 22–43.e4
- 31 Halken, S., Muraro, A., de Silva, D., Khaleva, E., Angier, E., Arasi, S., Arshad, H.; Bahnson, H.T.; Beyer, K.; Boyle, R.; et al. (2021). EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric Allergy and Immunology*, 32, 843–858.
- 32 Binns, C.W., Lee, M.K. Exclusive breastfeeding for six months: The WHO six months recommendation in the Asia Pacific Region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 344–50. Available from: <https://search.informit.org/doi/abs/10.3316/INFORMIT.573532671933261>
- 33 Pereira, R.N., Rodrigues, R.M., Madalena, D.A., Vicente, A. (2023). Tackling food allergens-The role of food processing on proteins' allergenicity. *Advances in Food and Nutrition Research*, 106, 317-351.
- 34 Krisnawati, D.I., Alimansur, M., Atmojo, D.S., Rahmawati, E.Q., Rahayu, D., Susilowati, E., Kuo, T.-R. (2022). Food Allergies: Immunosensors and Management. *Applied Sciences.*, 12, 2393.
- 35 Roberts, G., Bahnson, H.T., Du Toit, G., O'Rourke, C., Sever, M.L., Brittain, E., Plaut, M., Lack, G. (2023). Defining the window of opportunity and target populations to prevent peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(5),1329-1336.
- 36 Lack G. (2012). Update on risk factors for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(5), 1187-97.
- 37 American Academy of Pediatrics, Infant Food and Feeding. (2023). Available from: <https://www.aap.org/en/patient-care/healthy-active-living-for-families/infant-food-and-feeding/>
- 38 Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., Hojsak, I., Hulst, J.M., Indrio, F., Lapillonne, A., Molgaard, C. (2017). Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 64(1), 119-132.
- 39 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. (2000) 106, 346–9. doi: 10.1542/peds.106.2.346
- 40 Fiocchi, A., Assa'ad, A., Bahna, S. (2006). Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(4), 561–562.
- 41 Prescott, S. L., Pawankar, R., Allen, K. J., Campbell, D. E., Sinn, J. K., Fiocchi, A., ... Lee, B.-W. (2013). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*, 6(1), 1–12.
- 42 Du Toit, G., Katz, Y., Sasieni, P., Mesher, D., Maleki, S.J., Fisher, H.R., Fox, A.T., Turcanu, V., Amir, T., Zadik-Mnuhin, G., Cohen, A., Livne, I., Lack, G. (2008). Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122:984–91.
- 43 Nwaru, B. I., Erkkola, M., Lumia, M., Kronberg-Kippilä, C., Ahonen, S., Kaila, M., ... Virtanen, S. M. (2011). Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *British Journal of Nutrition*, 108(04), 720–732.

-
- 44 Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1331–1336.
- 45 Noti, M., Kim, B. S., Siracusa, M. C., Rak, G. D., Kubo, M., Moghaddam, A. E., ... Artis, D. (2014). Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin–basophil axis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(5), 1390–1399.e6.
- 46 Greer, F. R., Sicherer, S. H., & Burks, A. W. (2008). Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics*, 121(1), 183–191.
- 47 Chipps, B. E. (2015). Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *Pediatrics*, 136(Supplement), S238–S239.
- 48 ASCIA Guidelines. Infant Feeding and Allergy Prevention. (2016). Available from: https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_Guidelines_infant_feeding_and_allergy_prevention.pdf.
- 49 Perkin, M.R.; Logan, K.; Tseng, A.; Raji, B.; Ayis, S.; Peacock, J.; Brough, H.; Marrs, T.; Radulovic, S.; Craven, J.; Flohr, C.; Lack, G. (2016). Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *New England Journal of Medicine*, 374(18), 1733–1743.
- 50 Comberiati, P., Costagliola, G., D’Elios, S., & Peroni, D. (2019). *Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction*. *Medicina*, 55(7), 323.
- 51 Krempski, J.W., Lama, J.K., Iijima, K., Kobayashi, T., Matsunaga, M., Kita, H. (2022). A mouse model of the LEAP study reveals a role for CTLA-4 in preventing peanut allergy induced by environmental peanut exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150, 425–39.e3.
- 52 Du Toit, G., Sayre, P. H., Roberts, G., Sever, M. L., Lawson, K., Bahnson, H. T., ... Lack, G. (2016). Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *New England Journal of Medicine*, 374(15), 1435–1443.
- 53 Palmer, D. J., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, M. S., Quinn, P., West, C. E., ... Prescott, S. L. (2013). Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(2), 387–392.e1.
- 54 Togias, A., Cooper, S. F., Acebal, M. L., Assa’ad, A., Baker, J. R., Beck, L. A., ... Boyce, J. A. (2017). Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases–sponsored expert panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), 29–44.
- 55 Assessing the Health Benefits and Risks of the Introduction of Peanut and Hen’s Egg into the Infant Diet Before Six Months of Age in the UK. A Joint Statement from the Scientific Advisory Committee on Nutrition and the Committee on Toxicity of Chemicals in food, Consumer products and the Environment (2018). Available from: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/jointsacncotallergystatement-april2018.pdf>
- 56 Turner, P. J., Feeney, M., Meyer, R., Perkin, M. R., Fox, A. T. (2018). Implementing primary prevention of food allergy in infants: New BSACI guidance published. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(8), 912–915.

- 57 Wei-Liang Tan, J., Valerio, C., Barnes, E. H., Turner, P. J., Van Asperen, P. A., Kakakios, A. M., Campbell, D. E. (2017). A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5), 1621–1628.e8.
- 58 Natsume, O., Kabashima, S., Nakazato, J., Yamamoto-Hanada, K., Narita, M., Kondo, M., Ohya, Y. (2017). Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 389(10066), 276–286.
- 59 Hicke-Roberts, A., Wennergren, G., & Hesselmar, B. (2020). Late introduction of solids into infants' diets may increase the risk of food allergy development. *BMC Pediatrics*, 20(1).
- 60 Logan, K., Bahnson, H.T., Ylescupidez, A., Beyer, K., Bellach, J., Campbell, D.E., et al. (2023). Early introduction of peanut reduces peanut allergy across risk groups in pooled and causal inference analyses. *Allergy*, 78, 1307-18.
- 61 Scarpone, R., IKimkool, P., Ierodiakonou, D., Leonardi-Bee, J., Garcia-Larsen, V., Perkin, M.R., Boyle, R.J. (2023). Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 177, 489-97.
- 62 McWilliam, V.L., Koplin, J.J., Allen, K., Robinson, M., Smart, J., Loke, P., Peters, R.L., Dang, T., Lee, K.J., Dalziel, K., Tey, D., Taranto, M., Perrett, K.P. (2023). TreEAT trial: Protocol for a randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of early introduction of tree nuts for the prevention of tree nut allergy in infants with peanut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 34(3), e13930.
- 63 Marrs, T., Jo, J.-H., Perkin, M. R., Rivett, D. W., Witney, A. A., Bruce, K. D., ... Flohr, C. (2021). Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 613–621.e9.
- 64 Wang, S., Yin, P., Yu, L., Tian, F., Chen, W., Zhai, Q. (2023). Effects of Early Diet on the Prevalence of Allergic Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 100128.
- 65 Clausen, M., Jonasson, K., Keil, T., Beyer, K., Sigurdardottir, S.T. (2018). Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland-results from a birth cohort study, *Allergy*, 73, 1305–1312.
- 66 Tham, E. H., Lee, B. W., Chan, Y. H., Loo, E. X. L., Toh, J. Y., Goh, A., ... Shek, L. P. (2018). Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(2), 466–475.e1.
- 67 Palmer, D. J., Sullivan, T. R., Gold, M. S., Prescott, S. L., Makrides, M. (2017). Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5), 1600–1607.e2.
- 68 Skjerven, H.O., Lie, A., Vettukattil, R., Reh binder, E.M., LeBlanc, M., Asarnoj, A., Carlsen, K.H., Desprée, Å.W., Färdig, M., Gerdin, S.W., Granum, B., Gudmundsdóttir, H.K., Haugen, G., Hedlin, G., Håland, G., Jonassen, C.M., Landrø, L., Mägi, C.O., Olsen, I.C., Rudi, K., Saunders, C.M., Skram, M.K., Staff, A.C., Söderhäll, C., Tedner, S.G., Aadalen, S., Aaneland, H., Nordlund, B., Lødrup Carlsen, K.C. (2022). Early food intervention and skin emollients to

prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*, 399(10344), 2398-2411.

69 Bellach, J., Schwarz, V., Ahrens, B., Trendelenburg, V., Aksünger, Ö., Kalb, B., ... Beyer, K. (2017). Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(5), 1591–1599.e2.

70 Chęsy, M., Krogulska, A. (2023). Introduction of complementary foods and the risk of sensitization and allergy in children up to three years of age, *Nutrients* 15,2054.

71 Wen, X., Martone, G.M., Lehman, H.K., Rideout, T.C., Cameron, C.E., Dashley, S., Konnayil, B.J. (2023). Frequency of Infant Egg Consumption and Risk of Maternal-Reported Egg Allergy at 6 Years. *The Journal of Nutrition*, 153, 364–372.

72 Yakaboski, E., Robinson, L., Arroyo, A., Espinola, J., Geller, R., Sullivan, A., ... Camargo, C. (2021). Early Introduction of Food Allergens and Risk of Developing Food Allergy. *Nutrients*, 13(7), 2318.

73 Alm, B., Goksör, E., Thengilsdottir, H., Pettersson, R., Möllborg, P., Norvenius, G., ... Wennergren, G. (2011). Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ yr. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22(4), 398–404.

74 Jiang, W.-H., Deng, L., Ye, Q.-J., Cai, J.-R., Cai, X.-R., & Li, X. (2018). Timing of regular egg intake for prevention of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 459–460.

75 Urashima, M., Mezawa, H., Okuyama, M., Urashima, T., Hirano, D., Gocho, N., Tachimoto, H. (2019). Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 173(12), 1137-1145.

76 Saarinen, K.M., Juntunen-Backman, K., Järvenpää, A.-L., Kuitunen, P., Lope, L., Renlund, M., ... Savilahti, E. (1999). Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(2), 457–461.

77 Katz, Y., Rajuan, N., Goldberg, M. R., Eisenberg, E., Heyman, E., Cohen, A., Leshno, M. (2010). Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 77–82.e1.

78 More, J. (2021). *Infant, Child and Adolescent Nutrition: A Practical Handbook* (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003093657>

79 Quake, A.Z., Liu, T.A., D'Souza R., Jackson, K.G., Woch, M., Tetteh, A., Sampath, V., Nadeau, K.C., Sindher, S., Chinthrajah, R.S., Cao, S. (2022). Early Introduction of Multi-Allergen Mixture for Prevention of Food Allergy: Pilot Study. *Nutrients*. 14(4),737. Erratum in: *Nutrients*. 2022, 15(1):135.