

Sünbiootikumid – paljulubav lähenemine lehmapiimaallergia esmases ennetuses ja dieetravis

See on **Nutricia** kolmas artikkel allergia esinemisest varajases elueas. See artikkel käsitleb sünbiootikume, kui paljulubavat lähenemist lehmapiimavalguallergia (LPVA) esmaseks ennetuseks ja dieetraviks.

Allergia esinemissageduse globaalne tõus

Allergiahaiguste, nt. toiduallergia, atoopiline dermatiit, allergiline riniit ja astma esinemissagedus tõuseb kogu maailmas.¹ LPVA on üks kõige sagedamini esinevastest allergiatest imiku- ja väikelapseas, haarates kuni 5% maailma elanikest.²

Seedetrakti mikrobiota olulisus varajases elueas

Esimese 1000 elupäeva jooksul areneb immuunsüsteem kiiresti. On hästi teada, et optimaalse mikroobse koosluse tekitamine ja säilitamine on immuunsüsteemi arengus oluline ning tervise hoidmiseks hädavajalik, eriti imiku- ja lapseas.³ Keskkonnafaktorid, nt. sündimine

(vaginaalne või Keisrilõige), toitumine ja antibiootikumide kasutamine, mõjutavad imiku seedetrakti ja immuunsüsteemi. Need võivad põhjustada seedetrakti mikrobiota tasakaalutust, mida tuntakse düsbioosina, mis halvendab immuunsüsteemi küpsemist,

põhjustades põletikku ja tekitades võimaluse allergiahaiguste tekkeks.⁴ Seetõttu peetakse seedetrakti mikrobiota oluliseks märklauaks, mis aitab ära hoida allegiahaigusi kui ka mõjutada nende kestmist (nt.LPVA).⁵

Sünbiootikumide kontseptsioon

Sünbiootikumid on pre- ja probiootikumide kombinatsioon.⁶ Pre- ja probiootikumid mõjutavad immuunsüsteemi otseselt või kaudselt, seedetrakti mikrobiota kaudu, omades seega rolli allergiahaiguste ennetamises.⁷ Pre- ja probiootikumide kombineerimise eesmärk on saavutada tugevam positiivne toime, kui üks või teine komponent eraldi pakub (sünergia).⁸ Allergiahaigustega imikute seedetrakti mikrobiota iseloomustavad *Bifidobacteria* ja *Lactobacilli* väiksem kogus võrreldes tervete imikutega.⁹ Rinnapiim

sisaldab rinnapiima oligosahhariide (HMOd) ja elusaid baktereid, mis jõuavad seedetrakti selle kriitilises arengustaadiumis varajases elueas.¹⁰ Arvestades nende looduslikult esinevate pre- ja probiootikumide olemasolu ja olulist rolli ning teades, et rinnaga toitmine ei ole alati võimalik, siis on see väga mõjuv põhjus, et kombineerida imiku piimasegudes pre- ja probiootilisi komponente (sünbiootikumid), eesmärgiga muuta piimasegude funktsionaalsus veelgi sarnasemaks inimese rinnapiimaga.

Kliiniliselt on tõestatud, et sünbiootikumid mõjutavad seedetrakti mikrobiota, pakkudes olulisi võimalusi lehmapiimavalguallergia raviks

Professor Jan Knol
Gut Biology & Microbiology,
Nutricia Research

Sünbiootikumid kui paljulubav lähenemine LPVA-le

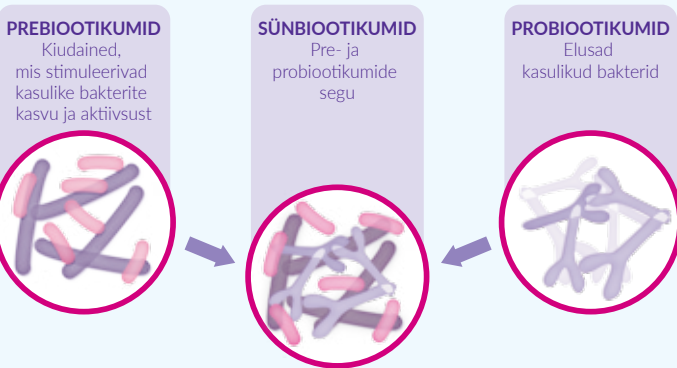
Järjest enam on kliinilisi andmeid, et pre- ja probiootikumid on kasulikud nii toiduallergia riskiga kui toiduallergia diagnoosiga imikutele.¹¹⁻¹⁴ Traditsioonilised toiduallergiate dieetravi meetodid nagu näiteks täisvalguhüdrolüsaadil põhinevate piimasegude (EHF) või aminohapetel põhinevate piimasegude (AAF) kasutamine on olnud edukad ning enamikel juhtudel sümptomid leevenduvad ja ajaga saavutatakse ka suukaudne tolerants. Kuid allergia esinemissageduse tõusev trend on viinud selleni, et on vaja täiendavaid võimalusi allergeenide efektiivse tolerantsi arendamiseks nii ennetamise kui toitumisravi puhul.¹⁵ Konkreetsete prebiootiliste segude ja

probiootiliste bakterite lisamine on olnud järgmine loogiline samm immuunsüsteemi arengu toetamiseks ja seedetrakti mikrobiota tasakaalustamiseks ning seda LPVA toitumisravi strateegilise osana. Nutricias usutakse, et optimaalne ennetamise ja ravi strateegia on valguhüdrolüsaatide või aminohapelistel segude kombineerimine uute koostisosadega (nt. pre- ja probiootikumid). Need aitavad luua seedetraktis immuunsüsteemi treenimiseks sobiva keskkonna ja sel viisil toetavad suukaudse tolerantsi loomulikkuteket. Valgu hüdrolüsaadid omakorda võivad panustada suukaudse tolerantsuse tekkesse pakkudes

kontrollitud kokkupuudet allergiat vallandava valgu konkreetsete peptiididega.¹⁶ Teades, et seedetrakti mikrobiota tasakaalu tähtsust ning toetudes järjest enamatele tõendusmaterjalidele bakterite olemasolust inimese rinnapiimas, toetab Nutricia laiaulatuslikku uuringute programmi, mil eesmärk on uurida konkreetseid sünbiootilisi segusid, mis koosnevad prebiootikumide segust (lühikese ahelaga galaktooligosahhariidid (scGOS) või lühikese ahelaga fruktooligosahhariidid (scFOS) + pika ahelaga fruktooligosahhariidid (lcFOS)) suhtes 9:1 ja probiootikumide tüve *B. breve* M-16V.

Sünbiootikumide kontseptsiooni teaduslikud põhjendused allergia raviks

Nutricial on käimas laiaulatuslik kliiniliste uuringute programm, kus uuritakse sünbiootikumide kontseptsiooni, ohutust, taluvust ja tõhusust. **Sünbiootikumid võivad tasakaalustada keisrilõikega sündinud imikute seedetrakti mikrobiota ning vähendada imikute atoopilise dermatiidi raskusastet.** Uuringu JULIUS tulemused näitasid, et piimasegu, millele on lisatud sünbiootikume (scGOS/lcFOS/*B. breve* M-16V), taastas bifidobakterite viivitud kolonisatsiooni keisrilõikega sündinud imikutel, alates esimestest elupäevadest, ja tekitas terve seedetrakti jaoks vajalikud füsioloogilised tingimused, sarnaselt vaginaalsel teel



Sünbiootikume saab kasutada mikroobse düsbioosi suunatud raviks nii lehmapiimaallergia ennetamisel kui toitumisravi korral.

PREBIOOTIKUMID scFOS/lcFOS ja scGOS/lcFOS	PROBIOOTIKUMID <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V
• Toetavad bifidobakterite kiiret paljunemist • Ulatuslikult uuritud prebiootiline segu imikutele • Kliinilised tulemused on näidanud, et see jälgendab inimese rinnapiima immuunmoduleerivat ja bifidogeenset mõju¹⁷	• Inimese rinnapiimast isoleeritud bifidobakterite liik¹⁸ • M-16V, valitud välja 400 erineva tüve seast • Ohutu, oluliste allergeenide vaba¹⁹ • Kliinilised tulemused on näidanud immuunmoduleerivat ja bifidogeenset toimet • Koos GOS/FOS, FOS/FOS-ga omab sünergilist toimet seedetrakti mikrobiota moduleerimisele¹⁹

LPVA dieetravi tulevik

Allergiliste haiguste esinemissageduse tõusev trend tekitab vajaduse keskenduda toiduallergiate esmasele ennetuse ja toitumisravi strateegiatele. Järjest enam analüüsi tulemusi toob välja seedetrakti mikrobiota tähtsuse üldlõidse tervise seisukohalt ning seedetrakti mikrobiota suunatud ravi paistab olevat allergiliste haiguste, nt. LPVA esinemissageduse või püsivise vähendamise uueks viisiks.

sündinud imikutega. Uurimuste andmed on viidanud potentsiaalsele kaitsvale mõjule seoses nahahaiguste ja atoopilise dermatiidi (AD) esinemisega varajases elueas.²¹ Uuring SYNBAD kinnitas sünbiootilise segu bifidogeenset toimet AD-ga imikutel. Lisaks vähendasid sünbiootikumid (EHF) AD raskusastet IgE-vahendatud AD-ga imikute grupis ning parandasid mähkmedermatiidi sümptomeid.¹² Järelkontroll 1 aasta pärast näitas, et vähenenud oli astmalaadsete haigusnähtude esinemine ja ravimite kasutamise AD korral.¹³

Sünbiootikumid on ohutud, hüpoallergeensed ja parandavad LPVA-ga imikute mikrobiota. Kliinilised uuringud on näidanud, et sünbiootikumidega AAF on hüpoallergeenne, hästi talutav ja toetab nii tervete kui LPVA-ga imikute normaalset kasvu.²²⁻²⁴ Uuring ASSIGN hindas sünbiootikumidega (scFOS/lcFOS/*B. breve* M-16V) AAF-i mõju *Bifidobacteria* ja *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* (ER/CC) hulga väljaheites imikutel, kellel kahtlustati mitte IgE-vahendatud LPVA-t.

Väljaheidete näitajad vastasid sama vanuserühma tervete rinnaga toidetavate võrdlusrühma imikute näitajatele. Kaheksanädalane sekkumine neid konkreetseid sünbiootikume sisaldava AAF-ga andis tulemuseks kõrgema "imikule iseloomulike" bakterite *Bifidobacteria* taseme ning madalama "täiskasvanule iseloomulike" ER/CC bakterite taseme, võrreldes ilma sünbiootikumideta AAF manustamisega. Need bakteriaalsed muutused olid sarnased tervete rinnaga toidetavate imikute näitajatega konkreetseid sünbiootikume sisaldava. See toetab hüpoteesi, et sünbiootikumidega AAF parandab mitte IgE-vahendatud LPVA-ga imikute väljaheite mikrobiota.¹⁴ Käimasolev uuring PRESTO hõlmab kinnitatud IgE-vahendatud LPVA diagnoosiga imikuid, kes randomiseeriti saama 12 kuu jooksul sama AAF-i kas koos sünbiootikumidega või ilma ning uuringu käigus hinnatakse lehmapiima taluvuse tekkimist 12, 24 ja 36 kuu pärast. See uuring annab aluse tulevastele uuringutele, keskendudes peamiselt kliinilistele tulemustele konkreetsetes LPVA-ga patsiendirühmades.

Nutricias usutakse, et pre-, pro- ja sünbiootikumide lisamine nende imikute toitu on kindlasti põhjendatud ning on algatanud laiaulatusliku kliinilise uuringu programmi, et uurida nende koostisainete rolli LPVA esmases ennetamises ja toitumisravis. Nutricia teeb koostööd maailma juhtivate ekspertidega, et mõista veelgi enam toitumise mõju toiduallergiate esinemisele.

Kirjandus:

1. Pawankar R, et al. World Allergy Organisation (WOA): White book on allergy. Wisconsin: World Allergy Organization, 2011.

2. Flocchi A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl. 21): 1-125.

3. Andrew J, Gary H. The microbiome and regulation of mucosal immunity. John Wiley & Sons Ltd, Immunology 2013; 142: 24-31.

4. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic disease and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(1): 23.

5. Aitoro R, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients* 2017; 9, 672: 1-12.

6. Gibson GR, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995 Jun; 125(6): 1401-1412.

7. Agostoni C, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008; 46(1): 99-110.

8. Shamir R, et al. Gut Health in Early Life: Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health. 2015; John Wiley and Son.

9. Kirjavainen PV, et al. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*, 2002; 51: 51-55.

10. Walker WA, et al. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*, 2015; 77(1-2): 220-228.

11. Boyle R, et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolyzed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71 (2016) 701-710.

12. Van der Aa LB, Heymans HS, Van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, Goossens DA, Sprikkelman AB and the Synbad Study Group. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy*, 40, 795-804.

13. Van der Aa, et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*, 2011; 66:170-7.

14. Candy et al. A synbiotic containing amino acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatric Research* accepted article preview 20 November 2017; doi: 10.1038/pr.2017.270.

15. Active management of food allergy: an emerging concept- Anagnostou et al. *Arch Dis Child* 2015 100(4): 386-390.

16. Van Esch B. Oral tolerance induction by partially hydrolyzed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3+ regulatory T-cells in the mesenteric lymph nodes. *PAI* 2011;22:820-826.

17. Kunz et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000;20:699-722.

18. Martin, R, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(4): p. 965-9.

19. Houghe S et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch All Immunol* 2010; 151:107-117.

20. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, van Doorn S, A. Knol J, Nauta AJ, et al. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr* 2009; 139: 1398-403.

21. Chin Chua M, Ben-Amor K, Lay C, Neo A et al. Effect of Synbiotic on the Gut Microbiota of Cesarean Delivered Infants: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study JPGN 2017;65: 102-106.

22. Harvey BM, Langford JE, Harthorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula.

23. Burks AW, Harthorn LF, Van Armping MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):316-22.

24. Abrahamse-Berkeveld et al. Infant formula containing galactool and fructo-oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V supports adequate growth and tolerance in healthy infants in a randomised, controlled, double-blind, prospective, multicentre