

## Vetenskapligt underlag om konsumtion av opastöriserad mjölk i relation till allergi och laktosintolerans

Ylva Sjögren Bolin, Undersökningsavdelningen, Kemienheten 2

### Introduktion

Det huvudsakliga syftet har varit att sammanställa ett vetenskapligt underlag om huruvida konsumtion av opastöriserad mjölk minskar risken för utveckling av allergi hos barn. Sökning efter litteratur har gjorts i databasen Medline genom att kombinera sökorden "Unpasteurized milk", "Farm milk", "allergy" och/eller "asthma". Sammanställningar såväl som originalartiklar har medtagits.

En frågeställning har även varit huruvida konsumtion av opastöriserad mjölk kan bota allergi. Avgränsningar har skett för att enbart omfatta födoämnesallergi. Sökning efter vetenskapliga sammanställningar har gjorts i databasen Medline genom att kombinera sökorden "Food allergy" och "therapy". Även sökning efter att tilläggsordet "milk", lades till, utfördes.

Ytterligare en frågeställning som utreds i detta underlag är om konsumtion av opastöriserad mjölk botar laktosintolerans.

### Bakgrund om överkänslighet och allergi

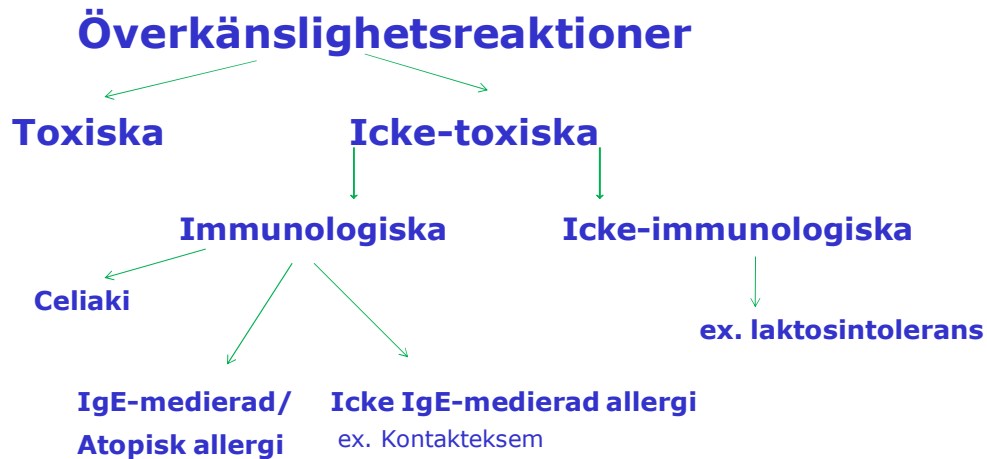
Det övergripande begreppet "överkänslighet" omfattar såväl toxiska som icke-toxiska överkänslighetsreaktioner (Figur 1)(1). Icke-toxiska överkänslighetsreaktioner drabbar enbart individer som är överkänsliga mot något ämne. Icke-toxiska överkänslighetsreaktioner delas i sin tur upp i immunologiska och icke-immunologiska överkänslighetsreaktioner. Exempel på en icke-immunologisk överkänslighetsreaktion är laktosintolerans som beror på avsaknad, eller låg produktion, av enzymet laktas (2). Personer med laktosintolerans får magbesvär (gaser, uppkördhet, magont, diarré) om de äter laktos (mjölksocker).

När det gäller de immunologiska överkänslighetsreaktionerna är immunförsvaret inblandat (3). Alla immunologiska överkänslighetsreaktioner är dock inte allergi utan exempelvis är celiaki (glutenintolerans) en autoimmun sjukdom som triggas av gluten som finns i vete, råg och korn. Allergi i sin tur delas upp i IgE-medierad och icke-IgE-medierad allergi.

IgE-medierad allergi är den vanligaste formen av allergi och beror på att personer bildar IgE-antikroppar mot det de inte tål. Exempel på IgE-medierad allergi är allergi mot björkpollen, pälsdjur, mjölkprotein, ägg, jordnötter eller hasselnötter. IgE-medierad allergi kan ge symtom från olika organ och exempel på symtom är astma, eksem, nässelutslag, magont, illamående, hösnuva eller allergisk chock (anafylaktisk chock). Allergisk chock kan vara livshotande. Symtomen kommer ofta snabbt efter intag. Astma och eksem är även exempel på symtom som kan orsakas av andra faktorer än allergi. IgE-medierad allergi diagnostiseras vanligtvis med hjälp av pricktest/testning av specifika IgE-antikroppar samt att anamnes tas. En person som uppvisar specifika IgE-antikroppar i blodprov eller ett positivt pricktest är sensibiliserad för det specifika allergenet. Personer kan vara sensibiliserade utan att drabbas av allergiska symtom. IgE-medierad allergi kallas även atopisk allergi.

Exempel på icke-IgE-medierad allergi är kontakteksem (nickelallergi) och svår icke-IgE medierad födoämnesallergi (FPIES) (3). Till skillnad mot IgE-medierad allergi uppkommer

symtomen senare vid icke-IgE-medierad allergi. IgE-antikroppar förekommer inte utan icke-IgE-medierad allergi är cellmedierad. Ytterligare en typ av födoämnesallergi är både cellmedierad med påvisbara IgE-antikroppar (3). Exempel på denna allergi är eosinofil gastroenterit och eosinofil esofagit.



**Figur 1.** Indelning av överkänslighetsreaktioner.

### Frågeställning 1: Minskar konsumtion av opastöriserad mjölk risken för utveckling av allergi hos barn?

#### *Varför utvecklar en del IgE-medierad allergi?*

Uppskattningsvis lider ca 25 % av barn i Europa av IgE-medierad allergi (4). IgE-medierad allergi är en multifaktoriell sjukdom där både genetiska faktorer och livsstilsfaktorer påverkar utvecklingen av sjukdomen (5). Risken för ett barn att utveckla IgE-medierad allergi är 40–70 procent om båda föräldrarna är allergiska, medan risken minskar till 5–10 procent om ingen förälder är allergisk (6). Flera olika gener har identifierats som kandidater till ökad risk för allergiutveckling (7). Teorin bakom allergiutveckling är att genetiska faktorer och livsstilsfaktorer samspelar vilket orsakar en immunologisk miljö som främjar utvecklingen av allergenspecifika T-hjälpar 2 (Th2) celler (5). Allergenspecifika Th2-celler påverkar produktionen av IgE-antikroppar från allergenspecifika B-celler.

Den så kallade hygienhypotesen används för att förklara skillnader i allergifrekvens mellan till exempel öst och väst och stad och landsbygd. Ett flertal epidemiologiska studier visar att barn som växer upp med äldre syskon inte lika ofta utvecklar allergi (8). Att växa upp på bondgård jämfört med i stadsmiljö verkar också vara förknippat med lägre risk för att utveckla allergi (9). En orsak skulle kunna vara att barn med äldre syskon och i bondgårdsmiljö utsätts för fler bakteriekomponenter (10). Bakteriekomponenter inducerar utvecklingen av en viss typ av vita blodkroppar som kan balansera utvecklingen av de Th2-celler (11) som behövs för produktionen av allergenspecifika IgE-antikroppar.

Inom området för den så kallade hygienhypotesen bedrivs många olika forskningsprojekt. Exempel på detta är projekt för att undersöka vilka faktorer i bondgårdsmiljön som skulle kunna minska risken för allergiutveckling. Andra projekt studerar hur olika infektioner påverkar risken för allergiutveckling och ytterligare projekt involverar de mikroorganismer som lever i och på människan och hur de påverkar utvecklingen av immunförsvaret och senare allergiutveckling. Hygienhypotesen är fortfarande en hypotes som bygger till stor del

på epidemiologiska studier (observationsstudier). Dock utförs även många experimentella studier om bakomliggande mekanismer.

Epidemiologiska studier studerar samband mellan exponering och utfall (t.ex. allergisk sjukdom). Epidemiologiska studier kan utföras experimentellt eller genom observation (12). Tvärsnittstudier är exempel på observationsstudier som studerar vilken exponering som förekommer i dagsläget. Högre bevisstyrka har prospektiva kohortstudier som studerar en tidig exponering och sedan följer studiepopulationen tills de utvecklar sjukdomen. Den allra högsta bevisstyrkan har experimentella dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade studier i vilka studiepopulationen slumpmässigt delas in i två grupper och sedan utsätts blint för exponering alternativt placebo. Även de, som sedan utvärderar huruvida sjukdomen har utvecklats eller inte, är ovetande om vilken exponering som har skett. Inom området för hygienhypotesen har sådana studier utförts med bland annat ”probiotika” (levande mikroorganismer med potentiella hälsofördelar). Det finns faktorer som påverkar både utfall och exponering. Vid statistiska analyser av utfall och exponering går det vanligtvis att justera för dessa faktorer (confounders). Exempel på sådana faktorer är ärftlighet, föräldrars rökning och socialklass.

### *Epidemiologiska studier som har studerat bondgårdsmiljö/opastöriserad mjölk och allergiutveckling*

Studier från både Finland och Mellaneuropa visar att barn som växer upp i bondgårdsmiljö har lägre risk för att utveckla allergi och astma än barn som växer upp utanför bondgårdsmiljön (9, 13). En stor tvärsnittsstudie som involverade 5 olika länder visade att enbart särskilda bondgårdsmiljöer var förknippat med lägre förekomst av astma (14). Exempelvis var regelbunden vistelse i lador med djur samt konsumtion av opastöriserad mjölk förknippat med lägre förekomst av astma. Regelbunden vistelse i lador var också förknippat med lägre förekomst av allergisk sensibilisering. Liknande resultat har erhållits i en nyligen publicerad studie från Mellaneuropa (15). Kontakt med kor, halm, uppväxt i lantbruksmiljö samt konsumtion av opastöriserad mjölk var förknippat med lägre förekomst av en eller flera av utfallen astma, hösnuva, atopiskt eksem och/eller allergisk sensibilisering. Andra studier har visat att även tiden för exponering för bondgårdsmiljön är av betydelse (11). Prospektiva kohorter visade att de största effekterna förekom då exponeringen skedde redan under graviditeten eller under barnets första år.

De flesta studier som har undersökt konsumtion av opastöriserad mjölk och förekomst av allergiska symtom och sensibilisering har varit tvärsnittsstudier. Flera av dessa summeras i översiktsartikeln av Braun-Fahrlander *et al* (16). Flera studier visade en lägre förekomst av astma och andra allergiska symtom hos de barn som drack opastöriserad mjölk. En av de största studierna på området (PARSIFAL) involverade fler än 14 000 barn från 5 olika länder, däribland Sverige (17). Studien visade lägre förekomst av astma, hösnuva och allergisk sensibilisering hos de barn som konsumerat opastöriserad mjölk under sitt första år. En engelsk studie visade att bland barn, som bor i lantlig miljö, var konsumtionen av opastöriserad mjölk förknippad med lägre förekomst av allergisk sensibilisering och eksem oavsett om barnen bodde på en bondgård eller inte (18). Det finns dock även studier som visar att konsumtion av opastöriserad mjölk inte är förknippat med lägre förekomst av atopi (16). En samtidig exponering i lador i kombination med konsumtion av opastöriserad mjölk var dock förknippat med lägre förekomst av allergi. En stor tvärsnittsstudie från Mellaneuropa med 8334 barn visade att konsumtion av opastöriserad mjölk före ett års ålder var associerat med lägre risk för utveckling av astma, atopi, hösnuva och eksem (19).

Däremot var konsumtion av opastöriserad mjölk efter ett års ålder inte lika tydligt förknippat med lägre förekomst av olika allergiska symtom.

### **Botar konsumtion av opastöriserad mjölk allergi?**

Ca 4-6 % av barn och 1-3 % av vuxna lider av någon form av födoämnesallergi (20). Utöver detta korsreagerar en majoritet av björkpollenallergiker mot exempelvis äpple och/eller hasselnötter. Bland små barn dominerar allergi mot komjölksprotein och ägg. Behandling av födoämnesallergi innefattar 1) Att undvika den allergiframkallande ingrediensen 2) Rådgivning av dietist och 3) Akutbehandling om en person får i sig det han/hon inte tål (21).

Ca 85 % av barn med allergi mot komjölksprotein och ägg växer ifrån sin allergi (21). Allergi mot andra födoämnen som jordnötter, nötter och skaldjur tenderar att vara mer bestående. Födoämnesallergi är således antingen övergående eller bestående. Personer med en övergående allergi utvecklar oral tolerans mot det som de tidigare var allergiska mot. När oral tolerans har utvecklats kan de äta det de tidigare inte tålde, utan att få symtom. Det pågår mycket forskning om behandlingsmetoder vars syfte är utveckling av oral tolerans. I dagsläget finns det dock inga behandlingsmetoder där full oral tolerans uppnås (21-23). Det finns däremot en del lovande resultat när det gäller immunterapi och ”densensibilisering”. Immunterapi innebär att under kontrollerade former exponera patienten för mindre doser allergen som successivt ökar. Exempel på immunterapi är oral immunterapi (OIT) och sublingual immunterapi (SLIT). Om densensibilisering uppnås kan patienten äta större mängder av det personen tidigare inte tålde. Desensibilisering är dock kortvarigt och kontinuerlig exponering behövs. OIT och SLIT leder i en del fall till biverkningar i form av allergiska reaktioner (21).

Ingen immunterapi har utförts med opastöriserad mjölk (21-23). Däremot finns det beskrivet studier där barn med ägg- eller mjölkallergi (av den övergående sorten) har behandlats med kraftigt upphettat ägg eller mjölk (21). Efter behandlingen var olika immunparametrar förbättrade. I dagsläget går det inte att säga barn med mjölk- eller äggallergi kan ges kraftigt upphettade produkter med mjölk respektive ägg som immunterapi. Däremot ger studierna indikationer på att övergående allergi bör utredas noggrant och att allergin eventuellt kan gå över snabbare, hos en del patienter, om exponering under kontrollerade former sker.

Andra föreslagna behandlingsmetoder inbegriper behandling med antikroppar som binder IgE-antikroppar (21). De bundna IgE-antikropparna kan då inte binda till receptorer på de celler som utsöndrar histamin och andra ämnen vilket orsakar de allergiska symtomen. Även studier med ”probiotika” har utförts men inte gett något entydigt resultat vilket pekar på att det inte är troligt att ”probiotika” kan bota allergi.

### **Botar konsumtion av opastöriserad mjölk laktosintolerans?**

Laktosintolerans beror på avsaknad av enzymet laktas. Laktas behövs för att bryta ned laktosen (mjölkssockret) i mjölk (inklusive bröstmjölk) till glukos och galaktos.

Laktosintolerans förekommer i tre olika former – primär, sekundär (temporär) och medfödd (congenital) (24). Medfödd laktasbrist är extremt ovanlig och innebär ingen eller extremt låg laktasproduktion redan från födseln. Primär laktosintolerans ärvs genetiskt. Barn föds inte med primär laktosintolerans, utan laktasenzymets aktivitet nedregleras succesivt med åldern hos dem med ärftlighet för laktosintolerans. Sekundär laktosintolerans orsakas av laktasbrist till följd av en skada i tarmslemhinnan. En sådan skada kan vara orsakad av exempelvis

obehandlad celiaki, inflammation i tarmen eller uppstå efter bukoperationer. När tarmslemhinnan har läkt återkommer enzymet.

Primär laktosintolerans förekommer hos cirka 70 procent av världens vuxna befolkning (24). I Sverige är det uppskattningsvis 4-10 procent av de vuxna som är laktosintoleranta (25). Vid vilken ålder primär laktosintolerans uppträder verkar variera i olika befolkningsgrupper. Det vanligaste är dock att laktasaktiviteten sjunker i skolåldern eller under tonåren hos dem med ärftlig benägenhet för laktosintolerans (2). Symtom på laktosintolerans (magont, uppkördhet och diarré) beror på att laktos når tjocktarmen intakt där det bryts ner till olika bakterier så att gaser bildas som biprodukt. Laktosen i sig medför en osmotisk effekt som gör avföringen mer flytande.

Pastöriserad mjölk (lättmjölk, mellanmjölk och standardmjölk) innehåller ca 5 gram laktos/100 g (26). Opastöriserad mjölk som kylförvaras innehåller precis som pastöriserad mjölk ca 5 g laktos/100 g (27). Fermenterade mjölkprodukter som filmjölk och yoghurt innehåller lägre halter laktos då dessa produkter har fermenterats med mikroorganismer som till viss del bryter ner laktos. Yoghurt innehåller ca 2,7-3,1 g laktos/100 g och filmjölk ca 3,4-3,8 mg laktos/100 g (26).

Olika personer med laktosintolerans är olika känsliga för laktos. De allra flesta tolererar ca 6 gram laktos vid ett tillfälle (28). Att känsligheten varierar mellan olika individer beror troligtvis på vilken tarmflora individen har samt hur snabbt laktosen når tjocktarmen och individens känslighet för utspänning av tarmväggen (2). Dessutom påverkar formen av laktosintolerans, det vill säga primär kontra sekundär laktosintolerans. Personer med enbart sekundär laktosintolerans tål laktos när enzymet kommer tillbaka efter att skadan i tarmslemhinnan har läkt. Skadan kan också vara mer eller mindre utbredd så att viss laktasaktivitet ändå kvarstår.

Det finns inga studier som beskriver att opastöriserad mjölk kan bota laktosintolerans. Hos de som utvecklar primär laktosintolerans kan opastöriserad mjölk inte påverka kroppens egen bildning av enzymet laktas eftersom detta är genetiskt styrt (24). De med enbart sekundär laktosintolerans tål laktos när deras skada har läkt. Opastöriserad mjölk kan dock inte påskynda läkningen av en tarmslemhinneskada. Ibland misstänks laktosintolerans felaktigt för att vara orsak till exempelvis magont och diarré när det egentligen är någon annan sjukdom som orsakar symtomen (2). En ordentlig utredning är viktig så att rätt åtgärder sätts in.

### **Sammanfattning**

Det är oklart vad som orsakar utveckling av IgE-medierad allergi. Inom ramen för den så kallade hygienhypotesen bedrivs många epidemiologiska studier (observationsstudier) samt experimentella studier för att ta reda på vilken betydelse exponering för olika miljöer och mikroorganismer har för immunförvarets utmognad och framtida allergiutveckling. Risken för att bli allergisk är lägre för de barn som växer upp i bondgårdsmiljö. Flera tvärsnittsstudier visar också att konsumtion av opastöriserad (ej upphettad) mjölk är förknippat med lägre förekomst av olika allergiska symtom. Eventuellt är det den tidiga exponeringen, före ett års ålder, som främst är förknippat med lägre förekomst av allergiska symtom. Det går dock inte att utesluta att andra faktorer i bondgårdsmiljön, än opastöriserad mjölk, svarar för dessa effekter.

Det finns i dagsläget inga behandlingsmetoder för att fullständigt bota födoämnesallergi. Det finns inget vetenskapligt underlag som visar att opastöriserad mjölk botar allergi.

Kylförvarad opastöriserad mjölk innehåller inte lägre halter laktos än pastöriserad mjölk och kan därför inte rekommenderas istället för pastöriserad mjölk till personer med laktosintolerans. Opastöriserad mjölk kan inte bota primär eller sekundär laktosintolerans.

## Referenser

1. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Jan;51(1):135-47.
2. Grimheden P, Anderlid BM, Gafvels M, Svahn J, Grahnquist L. [Lactose intolerance in children is an overdiagnosed condition. Risk of missing intestinal diseases such as IBD and celiac disease]. *Läkartidningen.* 2012 Feb 1-7;109(5):218-21.
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1105-18.
4. Wickman M, Lilja G. Today, one child in four has an ongoing allergic disease in Europe. What will the situation be tomorrow? *Allergy.* 2003 Jul;58(7):570-1.
5. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology.* 2007;212(6):441-52.
6. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy.* 2009 Feb;64(2):295-303.
7. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2008 Mar;8(3):169-82.
8. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health.* 2002 Mar;56(3):209-17.
9. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy.* 2002 Dec;57(12):1130-5.
10. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):869-77.
11. Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jun;119(6):1511-3.
12. Beaglehole R BR, Kjellström T, editor. *Grundläggande epidemiologi.* Lund: Studentlitteratur; 1995.
13. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12):861-8.
14. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 May;119(5):1140-7.
15. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, et al. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr 23.
16. Braun-Fahrlander C, von Mutius E. Can farm milk consumption prevent allergic diseases? *Clin Exp Allergy.* 2011 Jan;41(1):29-35.
17. Waser M, Michels KB, Bieli C, Floistrup H, Pershagen G, von Mutius E, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy.* 2007 May;37(5):661-70.
18. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;117(6):1374-81.
19. Loss G, Apprigh S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Buchele G, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;128(4):766-73 e4.



20. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. *EFSA Journal*. 2004;32:1-197.
21. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):558-73; quiz 74-5.
22. Henson M, Burks AW. The future of food allergy therapeutics. *Semin Immunopathol*. 2012 Jun 27.
23. Wisniewski JA, Li XM. Alternative and complementary treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Feb;32(1):135-50.
24. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1279-86.
25. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009 Jan;124(6):579-91.
26. Livsmedelsverket. Livsmedelsdatabasen. [www.livsmedelsverket.se](http://www.livsmedelsverket.se).
27. Livsmedelsverket. Laktostabell. [www.livsmedelsverket.se](http://www.livsmedelsverket.se).
28. Efsa Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *Efsa Journal*. 2010;8(9).