

# Wpływ diety na rozwój chorób alergicznych

## Role of diet in the development of allergic diseases

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA<sup>1/</sup>, ŁUKASZ SOKOŁOWSKI<sup>2/</sup>, EWA GAWROŃSKA-UKLEJA<sup>1/</sup>, ZBIGNIEW BARTUZI<sup>1/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

<sup>2/</sup> Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

### Streszczenie

Nadwaga i otyłość, podobnie jak alergia, stanowią coraz większy problem w krajach rozwiniętych. Interesującym zagadnieniem jest wpływ tych problemów zdrowotnych na siebie nawzajem. Obecnie wyodrębnia się charakterystyczny fenotyp astmy związanej z otyłością. Istnieje szereg dowodów, że utrata masy ciała powoduje poprawę kontroli astmy oskrzelowej w tym fenotypie astmy. Co więcej przyrost masy ciała pogarsza przebieg astmy.

Tkanka tłuszczowa jest immunologicznie czynna, przez co wydaje się, że może mieć istotne znaczenie w rozwoju alergii. Wiadomo, że proces zapalny o charakterze alergicznym jest promowany przez niektóre cytokiny i interleukiny. Wzrost masy ciała powoduje wzrost poziomu krążącej Il-6, leptyny, TNF-alfa. Il-6 i leptyna wpływają na spadek aktywności limfocytów T regulatorowych (T regs).

Związek pomiędzy astmą oskrzelową a otyłością jest ewidentny, jednak czy dieta wywiera wpływ na rozwój innych chorób atopowych? W pracy podjęto próbę odpowiedzi na to pytanie w oparciu o najnowsze publikacje.

**Słowa kluczowe:** *alergia, astma, otyłość, BMI, dieta*

### Summary

Overweight and obesity, as well as allergies, represent a growing problem in all developed countries. An interesting issue is the impact of these health problems on one another.

At present, a characteristic phenotype of asthma associated with obesity is distinguished. There is plenty of evidence that weight loss results in improved bronchial asthma control. What is more, weight gain can aggravate the course of asthma.

Adipose tissue is immunologically active, which may be an important factor in the development of allergies. It is known that allergic inflammation is promoted by some cytokines and interleukins. Weight gain results in an increase of levels of Il-6, leptin, TNF-alpha. Il-6 and leptin influence the decrease in T-regs activity.

The relationship between asthma and obesity is evident, but does diet affect the development of other atopic diseases? In this article we attempt to answer this question based on the latest publications.

**Keywords:** *allergy, asthma, obesity, BMI, diet*

© *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22 (4): 67-71

[www.alergia-astma-immunologia.pl](http://www.alergia-astma-immunologia.pl)

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

e-mail: [ukleja@10g.pl](mailto:ukleja@10g.pl)

### Wstęp

Nadwaga i otyłość, podobnie jak alergia, stanowią coraz większy problem w krajach rozwiniętych. Interesującym zagadnieniem jest wpływ diety na rozwój chorób alergicznych.

Najlepiej scharakteryzowano związek pomiędzy ciężkim przebiegiem astmy oskrzelowej a otyłością. W patogenezie prawdopodobnie udział bierze przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, wynikający z aktywności immunologicznej tkanki tłuszczowej. Najlepiej poznano rolę leptyny i adiponektyny.

Obecnie wyodrębnia się charakterystyczny fenotyp astmy związanej z otyłością, który ma dwie postaci. Pierwszy dotyczy młodych pacjentów, u których otyłość pogarsza przebieg astmy (ang. *early-onset*), a astma ma głównie podłoże atopowe. Chorzy z tym fenotypem charakteryzują się historią alergii, nadreaktywnością oskrzeli, mają zwykle

wyższy poziom IgE. Drugi występuje głównie u kobiet, nie ma podłoża atopowego i pojawia się później (ang. *late-onset asthma*), np. u osób w wieku średnim. Pacjenci mają mniejszą skłonność do nadreaktywności oskrzeli, mniej zastrzeżeń i nie występuje u nich zwykle alergia [1].

Nie ulega wątpliwości, że patogeneza tych dwóch schorzeń jest złożona. Jedną z potencjalnych przyczyn wzrostu częstości występowania otyłości i astmy jest fakt, że wśród czynników biorących udział w patogenezie obu jednostek ma miejsce zaburzenie prawidłowej mikrobioty jelitowej [1, 2].

Istnieje szereg dowodów, że utrata masy ciała powoduje poprawę kontroli astmy oskrzelowej w tym fenotypie astmy. Co więcej przyrost masy ciała pogarsza przebieg astmy [3]. Jednak wciąż brakuje dowodów naukowych, które motywowałyby radykalne interwencje, takie jak operacje bariatryczne [4]. Panuje ogólna zgoda wśród naukowców, że

dobór odpowiedniej diety i aktywności fizycznej u astmatyka jest jednym z niezbędnych elementów w walce o dobrą kontrolę choroby i poprawę jego jakości życia. Warto podkreślić, że dotyczy to zarówno dorosłych jak i dzieci [5].

Jednak nasuwa się wiele innych pytań: Czy określona dieta predysponuje do rozwoju chorób alergicznych? Czy nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa pogarsza przebieg także innych chorób alergicznych? W pracy podjęto próbę powiązania chorób atopowych i diety w oparciu o najnowszą literaturę.

### **Dietetyczne czynniki ryzyka rozwoju chorób alergicznych w okresie prenatalnym ilościowy skład diety u ciężarnej**

Nadmierna podaż kalorii z pewnością stanowi jeden z największych problemów w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Wiadomo, że problem nieprawidłowej diety i stylu życia w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest szczególnie istotny, gdyż już w latach 1999-2002 nadwaga i otyłość dotyczyła tam około 2/3 społeczeństwa [6]. W tej grupie u około 12% występuje astma oskrzelowa, natomiast w populacji o prawidłowym BMI jedynie u 6% [7].

Trudno jednoznacznie stwierdzić czy otyłość jest pierwotna w stosunku do astmy oskrzelowej, czy też jest na odwrót – być może chorzy z dusznością o charakterze obturacyjnym unikają wysiłku fizycznego, co sprzyja otyłości? Sami pacjenci często podkreślają rolę sterydów w promocji przyboru masy ciała. Badacze podkreślają związek pomiędzy astmą oskrzelową a otyłością, a także fakt, że otyłość często poprzedza wystąpienie świstów. Jednak patomechanizm tej zależności nie jest do końca wyjaśniony. Oczywiście związek duszności o charakterze astmatycznym z chorobami, które w dużej mierze wynikają z otyłości, takimi jak obturacyjny bezdech senny, czy refluks żołądkowo-przełykowy, nie wyjaśnia w całości wszystkich aspektów fenotypu astmy związanego z otyłością. Postuluje się także udział innych mechanizmów immunologicznych, w tym uogólnionego procesu zapalnego modulowanego otyłością [8].

Murphy i wsp. w 2017 roku, przebadali 164 kobiety ciężarne ze stwierdzoną dychawicą oskrzelową pod kątem związku pomiędzy otyłością i częstością występowania zaostrzeń astmy oskrzelowej. Okazało się, że w grupie kobiet z nadwagą i otyłych zaostrenia występują zdecydowanie częściej niż w grupie osób z wyjściowo prawidłowym BMI (odpowiednio 51.1%, 48.4% i 25%;  $P = .026$ ). Co szczególnie ciekawe, nadmierny przyrost masy ciała w ciąży nie wpływał na wzrost ryzyka zaostrzeń u ciężarnych. U chorych z zaostrzeniem astmy stwierdzono natomiast wzrost aktywności makrofagów [9].

Badania dowodzą, że zarówno otyłość u matki (BMI  $\geq 35$ ) jak i nadmierny przyrost masy ciała w ciąży (powyżej 25 kg) sprzyjają wystąpieniu u dziecka astmy oskrzelowej w wieku 7 lat, ale nie mają wpływu na występowanie alergicznego nieżytu nosa i zmian skórnych o podłożu atopowym [10, 11]. Z punktu widzenia immunologicznego wiadomo, że otyłość u matki sprzyja obniżeniu ilości eozynofili i komórek Th CD4+ w krwi pępowinowej dziecka. Wpływa także na odpowiedź receptorów Toll-like na ligandy oraz na poziomy cytokin prozapalnych [12].

Englich i wsp. podjęli się próby udowodnienia związku pomiędzy profilem immunologicznym kobiet w 34 ty-

godniu ciąży, a późniejszym rozwojem otyłości u dziecka i stwierdzili, że wzrost stężenia IL 4 i IL 13 (cytokin biorących udział w promocji odpowiedzi Th2) u ciężarnej zmniejsza ryzyko rozwoju nadwagi u dziecka w ciągu pierwszych 3 lat życia [13].

Co ciekawe, wykazano, że u ciężarnych eksponowanych na głód w pierwszym i drugim trymestrze ciąży dzieci miały zwiększone ryzyko obturacyjnej choroby dróg oddechowych [14]. Dieta kobiety ciężarnej ma istotne znaczenie nie tylko w kontekście dostarczenia odpowiedniej ilości kalorii, ale także witamin i mikroelementów niezbędnych do rozwoju układu immunologicznego. Restrykcja przyjmowania białka w ciąży także zwiększa ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej u dziecka [15].

### **Jakościowy skład diety**

Znaczenie w rozwoju układu immunologicznego u płodu ma nie tylko ilość, ale także jakość pokarmów spożywanych przez ciężarną.

Wpływ spożywania ryb i oleju z ryb w ciąży na późniejszy rozwój alergii jest kontrowersyjny [16]. Romieu i wsp. przebadali 462 kobiety w ciąży z ponowną oceną dzieci w wieku 6 lat, celem oceny wpływu spożywania ryb w ciąży na występowanie alergii i astmy. Stwierdzono, że zwiększenie spożycia ryb w ciąży (z 1x w tygodniu do 2,5x) zmniejszało prawdopodobieństwo wystąpienia egzemy w wieku 1 roku (o 37%), wystąpieniu dodatnich testów skórnych z ekstraktem alergenowym roztoczy kurzu domowego (o 35%) i świstów o etiologii atopowej w wieku lat 6. Co ciekawe, efekt protekcyjny stwierdzono u dzieci niekarmionych piersią, natomiast u dzieci karmionych piersią nie wykazano takiego efektu [17]. Suplementacja długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *long chain poly-unsaturated fatty acids*, LCPUFA) w ciąży zmniejsza ryzyko wyprysku atopowego i uczulenia na jajko w pierwszym roku życia [18]. Barman i wsp. stwierdzili z drugiej strony, że podwyższony poziom LCPUFAs w surowicy krwi pępowinowej jest związany ze zwiększonym ryzykiem alergii, choć autorzy nie byli w stanie wyjaśnić przyczyny tego zjawiska [19].

Boyle i wsp., na podstawie analizy 922 par matka-dziecko, nie stwierdzili związku między stężeniem witaminy D3 w ciąży a masą ciała u dziecka [20]. Ciekawy jest związek pomiędzy suplementacją witaminy D3 w ciąży a astmą oskrzelową u dziecka.

Hornsby i wsp. analizowali wpływ suplementacji 400 IU/d lub 4400 IU/d witaminy D3 u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży na stężenie wybranych cytokin prozapalnych w krwi pępowinowej. Stwierdzono, że suplementacja wyższą dawką witaminy D3 powoduje wzrost stężenia GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 oraz wyższą ekspresję TLR2 ( $P = .02$ ) i TLR9 we krwi pępowinowej. Dowodzi to, że ciążowe stężenie witaminy D3 wpływa na rozwój układu immunologicznego, co może wpływać na zmniejszenie częstości występowania astmy oskrzelowej i chorób infekcyjnych u noworodka [21].

Wolski i wsp. opublikowali bardzo ciekawą analizę obejmującą kobiety ciężarne, u których prowadzono standardową suplementację witaminą D3 (preparat witaminowy zawierający 400 IU/d witaminy D3 + placebo) oraz kobiety, u których prowadzono suplementację wysokimi dawkami witaminy D3 (2000 IU/d lub 4000 IU/d). Wykazano, że w wieku lat 3 ryzyko wystąpienia nawracających świstów

lub astmy oskrzelowej było najniższe u dzieci, których matki miały wyjściowe stężenie wit. D3 > 30ng/ml i które zakwalifikowano do grupy przyjmującej 2000 lub 4000 IU/d, w porównaniu do kobiet z wyjściowo niższym stężeniem wit. D3 oraz tych zakwalifikowanych do grupy placebo [22]. Natomiast w badaniach Chawes i wsp. wykazano, że suplementacja 2800 IU/d witaminy D3 w 3 trymestrze ciąży nie wpływała na ryzyko występowania przewlekłych świstów u dzieci w wieku lat 3 [23].

Liczne badania dowodzą jak istotna jest suplementacja kwasu foliowego u kobiet ciężarnych w promocji prawidłowego rozwoju cewy nerwowej u płodu. Stosowanie kwasu foliowego u ciężarnych rozpowszechniło się na początku lat 90. Gwałtowny wzrost częstości występowania chorób alergicznych wystąpił w krajach rozwiniętych także mniej więcej w tym okresie i z tego powodu niektórzy badacze postulują, że suplementacja może mieć wpływ na rozwój chorób alergicznych [24]. Wyniki prowadzonych do tej pory badań są niejednoznaczne. W 2013 roku Crider i wsp. opublikowali metaanalizę 8 badań dotyczących wpływu przyjmowania kwasu foliowego przez kobietę ciężarną na występowanie astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych (np. alergia, wyprysk atopowy, atopowe zapalenie skóry) u dzieci. Badacze nie potwierdzili wpływu suplementacji kwasem foliowym na rozwój tych jednostek chorobowych [25]. W norweskich badaniach opublikowanych w 2017 roku Parr i wsp. przeanalizowali populację dzieci urodzonych w latach 2002-2006 i wpływ suplementacji kwasem foliowym w ciąży na występowanie astmy oskrzelowej w wieku lat 7. Stwierdzono, że spożywanie kwasu foliowego w dawce zalecanej lub większej, oraz jednocześnie dieta bogata w foliany nieznacznie zwiększa częstość występowania astmy oskrzelowej w wieku lat 7 [26].

### Dietetyczne czynniki ryzyka rozwoju chorób alergicznych w okresie postnatalnym

Przez lata pokutował pogląd, niejednokrotnie przedstawiany także przez autorytety wśród alergologów, że wykluczenie z diety niemowląt i małych dzieci produktów alergizujących, takich jak orzeszki ziemne może przeciwdziałać alergii. Wiemy obecnie, że spożywanie orzeszków ziemnych przez kobiety w ciąży i karmiące piersią nie wywiera wpływu na późniejsze wystąpienie alergii u dziecka [27].

Shaheen i wsp. w 1999 roku, na podstawie analizy wyników badań ankietowych u 8960 osób stwierdzili, że większa masa urodzeniowa ciała oraz nadwaga we wczesnym dzieciństwie zwiększa ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej, a związek jest szczególnie silnie wyraźny u dzieci płci żeńskiej [28].

Przełomem z pewnością były wyniki badania LEAP (ang. *Learning Early About Peanut Allergy*), w którym badano wpływ wczesnego (w wieku 4-11 miesięcy) włączenie do diety orzeszków ziemnych na zmniejszenie ryzyka wystąpienia alergii na fistaszki w wieku 60 miesięcy. Co ważne, takie postępowanie nie ma negatywnego wpływu na późniejszą masę ciała, rozwój czy stan zdrowia dzieci [29, 30].

Badanie LEAP, choć niezwykle ciekawe, ma szereg ograniczeń. Kryterium kwalifikacji był ciężki wyprysk lub alergia na białko jaja, a kryterium wykluczającym był bąbel powyżej >4 mm w punktowych testach skórnych z alergenem orzeszków. Dzieci do 60. miesiąca życia otrzymywały 6 g białka orzeszków tygodniowo w 3 dawkach. Białko podawane było systematycznie, w z góry określonych ilościach,

kryteria kwalifikacji były zawężone do wybranych dzieci. Obecnie trwają badania nad protokołem, który mógłby być pomocny w ocenie wskazań do konkretnej interwencji dietetycznej u dzieci z grup ryzyka alergii pokarmowej [31].

Venter i wsp. analizowali wpływ karmienia piersią na indukcję tolerancji wprowadzanych do diety pokarmów u niemowląt. Badanie objęło 39 dzieci ze stwierdzoną alergią pokarmową oraz 78 zdrowych dzieci zakwalifikowanych do grupy kontrolnej. Badacze nie wykazali wpływu karmienia piersią, w trakcie wprowadzania do diety niemowlaka pokarmów stałych, na rozwój uczulenia. W grupie dzieci karmionych piersią zwracało uwagę wcześniejsze wprowadzenie pokarmów stałych do diety. Jednak niewielka badana populacja stanowi ograniczenie tego badania [32].

Bardzo ciekawe badania opublikowali Kusunoki i wsp. w 2017 roku. Na podstawie analizy 520 przypadków dzieci autorzy stwierdzili, że wzrost spożycia owoców i warzyw we wczesnym dzieciństwie jest proporcjonalny do zmniejszenia objawów chorób atopowych (alergiczny nieżyt nosa, astma i inne) w wieku lat 10 [33].

Prewencja alergii poprzez włączenie potencjalnie uczulających pokarmów odpowiednio wcześnie (około 6. miesiąca życia, ale nie przed 4. miesiącem) i we właściwej dawce jest obecnie jednym z najważniejszych tematów podejmowanych przez autorytety w dziedzinie alergologii. Skuteczność, bezpieczeństwo, zakres alergenów i sposób indukcji tolerancji u dziecka z pewnością wymaga dalszych badań [34].

### Znaczenie tkanki tłuszczowej dla rozwoju alergii

Tkanka tłuszczowa jest immunologicznie czynna, przez co wydaje się, że może mieć istotne znaczenie w rozwoju alergii. Wiadomo, że proces zapalny o charakterze alergicznym jest promowany przez niektóre cytokiny i interleukiny. Hersoug i wsp. w 2007 roku opublikowali ciekawą pracę, w której przedstawili hipotezę, że zmniejszona tolerancja immunologiczna jest między innymi konsekwencją zmian immunologicznych promowanych przez adipokiny, np. leptynę i adiponektynę, i cytokiny, np. interleukina 6 (IL 6), czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alfa*, TNF-alfa) wydzielanych przez białą tkankę tłuszczową. Wzrost masy ciała powoduje wzrost poziomu krążącej IL 6, leptyny, TNF-alfa. IL-6 i leptyna wpływają na spadek aktywności limfocytów T regulatorowych (T regs). Co więcej adiponektyna, której stężenie spada wraz ze wzrostem otyłości, promuje zmniejszenie wydzielania IL 10 z makrofagów i adipocytów. Opiswane zmiany dotyczące IL 6, leptyny i IL 10 zmniejszają efekt regulacyjny Tregs, co teoretycznie zmniejsza immunotolerancję antygenów i sprzyja występowaniu u chorych profilu immunologicznego swoistego dla odpowiedzi Th 2, co promuje rozwój alergii [35].

Balato i wsp. badali poziom leptyny u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i stwierdzili, że w porównaniu do osób zdrowych poziom leptyny jest u tych pacjentów wyższy [36]. Seo i wsp. badali poziom leptyny u dzieci w wieku szkolnym obciążonym atopowym zapaleniem skóry i jednoczesnym uczuleniem na przynajmniej jeden alergen wziewny, które potwierdzono dodatnim wynikiem testów skórnych i porównywano ze stężeniem leptyny u dzieci z AZS i ujemnymi wynikami testów skórnych. Stwierdzono wyższe stężenie leptyny u tych ostatnich [37]. Kimata wykazał w 2006 roku, że u dzieci z atopowym za-

paleniem skóry częściej występuje stłuszczenie wątroby i wyższy poziom leptyny niż u dzieci zdrowych [38].

Powyższe wyniki są niejednoznaczne i nie potwierdzają, logicznego z punktu widzenia teoretycznego, związku immunologicznego pomiędzy alergią a otyłością. Z pewnością jednak brakuje nowych, dobrej jakości badań, które pozwoliłyby jednoznacznie rozstrzygnąć ten problem.

## Podsumowanie

Rola otyłości w rozwoju chorób alergicznych jest wciąż kontrowersyjna. Istnieją podstawy immunologiczne, które mogą potwierdzać udział nadmiernie rozwiniętej tkanki tłuszczowej w zaostrzeniu alergicznego procesu zapalnego, jednak nie zawsze związek ten udaje się udowodnić w badaniach klinicznych. Z pewnością utrata masy ciała

jest korzystna u chorych z fenotypem astmy oskrzelowej związanym z otyłością.

Współczesne obserwacje wskazują, że dieta może mieć wpływ na rozwój chorób alergicznych, w szczególności w okresie prenatalnym i wczesnodziecięcym. Prawidłowe odżywianie się ciężarnej ma wpływ na dojrzewanie wszystkich narządów i układów płodu, w tym także układu immunologicznego. Nie ulega także wątpliwości, że ekspozycja na poszczególne alergeny w okresie niemowlęcym ma kluczowe znaczenie w rozwoju immunotolerancji. Dalsze badania są niezbędne, aby mogły powstać rzetelne wytyczne dotyczące zindywidualizowanej diety w prewencji występowania alergii, w szczególności w grupach wysokiego ryzyka chorób atopowych.

## Piśmiennictwo

- Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, et al. Obesity and Asthma: A Missing Link. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1490.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
- Çelebi Sözüner Z, Aydın Ö, Mungan D, Misirligil Z. Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 311-7.
- Heacock T, Lugogo N. Role of weight management in asthma symptoms and control. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 797-808.
- Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 123-30.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6.
- Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirol* 2012; 17: 412-21.
- Murphy VE, Jensen ME, Powell H, et al. Influence of Maternal Body Mass Index and Macrophage Activation on Asthma Exacerbations in Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 981-7.
- Harpsøe MC, Basit S, Bager P, et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1033-40.
- Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Gaillard R, et al. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: the Generation R Study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1234-43.
- Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, et al. Maternal Obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 344-51.
- Englich B, Herberth G, Rolle-Kampczyk U, et al. Maternal cytokine status may prime the metabolic profile and increase risk of obesity in children. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1440-6.
- Lopuhaä CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax* 2000; 55: 555-61.
- Pike KC, Davis SA, Collins SA, et al. Prenatal development is linked to bronchial reactivity: epidemiological and animal model evidence. *Sci Rep* 2014; 4: 4705.
- Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 394-402.
- Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 518-25.
- Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e184.
- Barman M, Johansson S, Hesselmar B, et al. High levels of both n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in cord serum phospholipids predict allergy development. *PLoS One* 2013; 8: e67920.
- Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. *Int J Obes (Lond)* 2017. doi: 10.1038/ijo.2017.182. [Epub ahead of print]
- Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091-6749(17)30575-4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.039. [Epub ahead of print]
- Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Oct 27;12(10):e0186657. doi: 10.1371/journal.pone.0186657. eCollection 2017.
- Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):353-61.
- McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? *Nutrients* 2017; 9: E123.
- Crider KS, Cordero AM, Qi YP, et al. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1272-81.
- Parr CL, Magnus MC, Karlstad Ø, et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 221-8.
- Järvinen KM, Westfall J, De Jesus M, et al. Role of Maternal Dietary Peanut Exposure in Development of Food Allergy and Oral Tolerance. *PLoS One* 2015; 10: e0143855.
- Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
- Feeney M, Du Toit G, Roberts G, et al. Immune Tolerance Network LEAP Study Team., Impact of peanut consumption in the LEAP Study: Feasibility, growth, and nutrition. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1108-18.

30. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. LEAP Study Team, Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-13.
31. Koplin JJ, Peters RL, Dharmage SC, et al. HealthNuts study investigators., Understanding the feasibility and implications of implementing early peanut introduction for prevention of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1131-41.
32. Venter C, Maslin K, Dean T, Arshad SH. Does concurrent breastfeeding alongside the introduction of solid food prevent the development of food allergy? *J Nutr Sci* 2016; 5:e40. eCollection 2016.
33. Kusunoki T, Takeuchi J, Morimoto T, et al. Fruit intake reduces the onset of respiratory allergic symptoms in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2017 Oct 11. doi: 10.1111/pai.12817. [Epub ahead of print]
34. Du Toit G, Sampson H, Plaut M, et al. Food Allergy: Update on Prevention and Tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091-6749(17)31815-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.010. [Epub ahead of print]
35. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007; 62: 1205-13.
36. Balato N, Nino M, Patruno C, et al. "Eczemas" and leptin. *Dermatitis* 2011; 22: 320-3.
37. Seo S, Yoon WS, Cho Y, et al. Leptin and Atopic Dermatitis in Korean Elementary School Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15: 138-44.
38. Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Public Health* 2006; 120: 176-8.