
Factores de riesgo asociados a Alergia Alimentaria: una revisión de estudios en niños y adolescentes

Risk factors related to Food Allergy: a study reviews in children and adolescents

Ana García¹, Diana Córdova¹, Gabriela Zuñiga¹

¹Departamento de Biociencias

Universidad de Cuenca, anagarciag@ucuenca.edu.ec

Recibido: 07-03-216. Aceptado después de revisión: 08-08-216

Resumen. La alergia alimentaria es una reacción adversa causada por mecanismos inmunológicos que afecta al 5% de niños y del 3% - 4% de adultos. En la literatura científica, se han implicado factores de riesgo genéticos, socio-demográficos, pre y post natales, nutricionales y medioambientales con resultados variables e inconsistentes. En este contexto, este artículo realiza una revisión bibliográfica sobre posibles factores asociados al desarrollo de alergia alimentaria, para lo cual se han considerado publicaciones con un máximo de 10 años de antigüedad, lo cual contribuye a esclarecer los hallazgos encontrados hasta el momento. De acuerdo a esta revisión, factores como herencia de atopia, enfermedades atópicas, edad, género, edad materna, exposición al cigarrillo y número de hermanos mayores se han considerado de alta asociación para el desarrollo de alergia alimentaria ya que existe una amplia y consistente asociación en varios estudios. Mientras que factores como etnia, estatus socioeconómico, edad gestacional, tipo de parto, peso al nacer, lactancia materna, edad de introducción de alimentos sólidos, consumo de vitamina D en la dieta materna, tipo de leche de fórmula, contacto con animales, asistencia a guarderías y zonas geográficas se han considerado de asociación baja puesto que las investigaciones demuestran ser inconsistentes o aisladas.

Palabras Claves: Alergia alimentaria, factores de riesgo, hipersensibilidad alimentaria.

Abstract: Food allergy is an adverse reaction caused by immunological mechanisms that affects most often to 5% of children and 3% - 4% of adults. In the scientific literature have been implicated genetic, socio-demographic, pre and post-natal, nutritional and environmental risk factors reporting variable and inconsistent results. In this context, this article makes a literature review about probable factors associated with the development of food allergy, for which we considered those publications from maximum 10 years ago, which helps to clarify the findings until now. According to this review, factors such as heredity of atopy, atopic diseases, age, gender, maternal age and exposure to cigarette were considered as high association to the development of food allergy because there is a wide and consistent association in several studies. While factors such as ethnicity, socioeconomic status, gestational age, type of delivery, birth weight, breastfeeding, age of introduction of solid foods, vitamin D intake in maternal diet, type of formula, contact with animals, day care attendance, number of older brothers and geographical areas have been considered as low association since research shows to be inconsistent or isolated.

Keywords: Food allergy, food hypersensitivity, risk factors.

Introducción

La alergia alimentaria (AA) ha sido un problema de salud creciente durante los últimos 10 – 20 años tanto para el sistema sanitario como para la sociedad [1], [2]. Las visitas a los consultorios médicos y centros hospitalarios relacionados con AA son cada vez más frecuentes [3], [4], [5]. En Estados Unidos, las visitas de emergencia al hospital por causa de AA en la población menor de 18 años se incrementaron en un 19.5% del 2001 al 2009 [6]. La alergia alimentaria o hipersensibilidad alimentaria alérgica se define como una reacción adversa causada por mecanismos inmunológicos, mediados o no por inmunoglobulina E (IgE). Cuando una persona afectada ingiere un alérgeno alimentario puede experimentar una variedad de síntomas y trastornos que implican la piel, el tracto gastrointestinal y tracto respiratorio [3]. Para el diagnóstico de AA se requiere de una historia médica cuidadosa, pruebas de laboratorio y, en muchos casos, una prueba de provocación oral, considerada como el “*gold standard*” para su confirmación [7].

Generalmente, la AA se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia, durante el primer año de vida, disminuyendo a medida que avanza la edad, afectando de esta forma aproximadamente al 5% de los niños y del 3% - 4% de los adultos, estas estimaciones de prevalencia de AA varían por el hecho de que existe una considerable diferencia metodológica en la recolección de datos [7], [8]. Además, se consideran a la leche, huevo, soja, trigo, maní y nueces como los alimentos alergénicos más comunes, representando más del 80% de las reacciones en los niños [1], [8].

Por otra parte, la fisiopatología subyacente de la enfermedad es muy variada, lo que conduce a la idea de que la AA puede tener diferentes factores de riesgo [3]. Aunque estos factores no están muy bien definidos, se han encontrado considerables diferencias de un país o región a otra. En este sentido, se han evidenciado factores que se cree juegan un papel importante en el desarrollo de AA en donde se incluyen la historia alérgica familiar, las prácticas obstétricas y exposiciones ambientales pre y posnatales, así como características sociodemográficas [9], [10].

También, se ha constatado que los factores de riesgo de AA han sido estudiados en varias investigaciones de manera aislada, existiendo escasos trabajos que hagan una recopilación de todos ellos [2], [11] y demuestren cuán importante es un factor u otro basándose en la evidencia científica publicada. Al mismo tiempo, considerando que los más afectados son los niños y adolescentes, ya que además implica un impacto emocional que afecta a la calidad de vida de sus padres y cuidadores [12], el objetivo del presente estudio es realizar una revisión bibliográfica de la literatura disponible en cuanto a factores de riesgo de AA en niños y adolescentes y clasificarlos de acuerdo a su evidencia de asociación (alta o baja), lo cual contribuirá a esclarecer los hallazgos hasta el momento encontrados al respecto.

Desarrollo

1.1 Factores genéticos

2.1.2. Herencia de atopia

Un historial atópico familiar es considerado un factor predisponente fundamental en el desarrollo de AA [13-17]. Las investigaciones en niños demuestran que el tener al menos un familiar directo (madre, padre o hermano/a) con historia de atopia (AA, asma,

dermatitis o rinitis alérgica) representa un factor de riesgo significativo [13], [15]. La probabilidad aumenta si se consideran a dos miembros directos de la familia en especial si se trata de ambos progenitores [14], [16]. Estos hallazgos indican un trasfondo genético asociado a la AA, siendo principalmente estudiados hasta el momento los polimorfismos de genes como el IL10, IL13, FOXP3, SPINK5, CD14 y la familia de genes HLA clase II [13], [18], [19], sin embargo aún no hay una relación bien definida.

2.1.2. Enfermedades atópicas

En algunas investigaciones se ha evidenciado una asociación positiva entre AA y la ocurrencia de otras enfermedades atópicas (dermatitis atópica o eccema, asma, rinitis alérgica) [13], [20-24]. Según el NIAD (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), en Estados Unidos, entre el 35 y 71% de las personas diagnosticadas con AA padecen también dermatitis atópica; entre el 33 y 40 %, rinitis alérgica y entre el 34 y 49%, asma [25]. En niños, la dermatitis atópica parece ser un factor predisponente importante en el desarrollo de AA, siendo más propensos aquellos con un cuadro severo [13], [24] lo cual puede estar relacionado con componentes genéticos como SPINK5 y Filaggrin, proteínas que juegan un rol crítico en la función de la barrera epidérmica [13], [26].

Factores socio-demográficos

Edad

La prevalencia de AA difiere significativamente con la edad, siendo más alta en niños hasta los 5 años y más baja en adolescentes [3], [9]. También, existen variaciones entre los alérgenos más comunes de acuerdo a la edad, por ejemplo la alergia a la leche, soya y huevo es más frecuente en la infancia [20], [27]; mientras que, la alergia al maní y frutos secos es más común en niños mayores de 6 años y adolescentes [9], [28], [29].

Género

Varios estudios indican que el sexo podría estar relacionado con la AA, especialmente para la alergia al maní [9], [29], [30]. En niños la AA es más común en varones, mientras que en los adolescentes es más frecuente en mujeres mayores a 14 años [29], [31], [32], lo cual puede estar relacionado con los niveles hormonales después de la pubertad, puesto que la testosterona parece tener un efecto inmunosupresor, mientras que los estrógenos son proinflamatorios por lo que aumentarían la sensibilización alérgica [33].

Etnia

Diversos artículos indican que los niños y adolescentes negros y asiáticos presentan más probabilidades de AA en comparación con los niños y adolescentes blancos [3], [34], [35] aunque cuando se compara la gravedad de la alergia (leve vs. moderada/severa) parece no haber diferencias significativas entre grupos étnicos [1]. Por otra parte, estudios descriptivos sugieren un posible efecto protector de la raza hispana sobre la AA de una forma aún no identificada [3], [36].

Edad Materna

En relación a las características maternas, estudios de casos y controles indican que las probabilidades de AA aumentan con una edad materna mayor al momento del parto (madres mayores a 30 - 35 años de edad incrementan el riesgo), posiblemente debido a una mayor predisposición genética o a alteraciones de la flora intestinal materna que se acrecientan con la edad [37-39].

Estatus socioeconómico

No existe consenso entre la AA y un nivel socioeconómico alto o bajo [1], [3], [29], [40].

Factores prenatales

Edad gestacional

Existen pocos estudios actuales que relacionen la edad gestacional con AA. Sin embargo, se ha encontrado dos estudios en Finlandia: el uno halló un mayor riesgo de atopia con el aumento de la edad gestacional a partir de la semana 35 [41]; mientras que el otro, al relacionar alergia a la leche de vaca con prematuridad, no encontró ninguna asociación significativa [37].

Factores natales

2.4.1. Tipo de parto

Varios estudios evidencian la asociación del parto por cesárea con el aumento de la sensibilización alimentaria en niños, esto puede deberse a que no existe un contacto con la microflora de la madre, presente en el canal del parto, que actúa como fuente de bacterias intestinales para el recién nacido [37], [42-48]. Sin embargo, un meta-análisis de estudios publicados entre 1966 y 2007, no confirma esta asociación [49].

Peso al nacer

En Finlandia, un estudio indica un aumento de riesgo de alergia a la leche de vaca con un mayor peso al nacer [37]; sin embargo, otro estudio realizado en Estados Unidos, revela una menor probabilidad de presentar AA con un mayor peso al nacer únicamente en niños de 6 a 12 años, pero dicha asociación fue incierta al incluir niños de 0 a 17 años [50].

Factores nutricionales

Lactancia materna

Existen pocos estudios sobre la relación de la lactancia materna con el desarrollo de enfermedades alérgicas; y en su mayoría, los hallazgos son contradictorios en los resultados de AA [51-54], además de haber sido influenciados por variables dietéticas adicionales tales como la duración y el grado de exclusividad de la lactancia [55], [56]. Muraro et al. [57], concluyeron que la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses se asocia con una menor incidencia de alergia a la leche de vaca hasta los 18 meses de edad. Mientras que, Cochrane et al. [58] (mediante un estudio doble ciego, técnica de desafío alimentario controlado con placebo) y otros estudios [51], [53] llegaron a la conclusión de que al menos 4 meses de lactancia exclusiva no tiene ningún efecto protector contra la AA. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Canadiense de Pediatría (SCP) recomiendan que la lactancia materna exclusiva sea durante los 6 primeros meses de vida, ya que aporta numerosos beneficios para la salud tanto de la madre como del niño [59], [60].

Edad de introducción de alimentos sólidos

Las investigaciones actuales han reportado resultados contradictorios en cuanto al momento de introducción de alimentos sólidos y el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños [56], [61], [62]. En el 2010, un estudio en Chicago, reportó que la introducción

tardía de alimentos en niños sin eccema se asocia con un menor riesgo de AA, mientras que en niños con eccema no existe ninguna relación [63]. Varios estudios de cohorte, estudios transversales y un ensayo aleatorio controlado, realizados desde el 2008 hasta el 2011, mostraron que la introducción tardía de alimentos sólidos se asocia con un mayor riesgo de sensibilización alérgica a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos [64-70]. Estos hallazgos desafían las recomendaciones actuales sobre alimentación infantil para la prevención de las enfermedades alérgicas, sin embargo, la evidencia del retraso en la introducción de alimentos complementarios hasta los 6 meses es muy limitada y difícil de justificar, por lo cual se mantiene la expectativa de que nuevos estudios aborden el papel de la exposición temprana a los alimentos alérgicos (en lugar de su evitación) [71].

Consumo de alérgenos durante la gestación o lactancia

Las investigaciones han demostrado que la ingesta materna de alimentos considerados como alérgicos (leche de vaca, el huevo y maní) durante el embarazo y la lactancia no afecta el riesgo de AA, o cualquier otro trastorno atópico o sensibilización desde el nacimiento hasta los tres o cinco años de edad [72], [73].

Consumo de Vitamina D en la dieta materna

Un estudio de cohorte indica que la disminución de Vitamina D en la dieta durante el embarazo está asociado con el riesgo de sensibilización alimentaria [74], sin embargo, aún existe controversia sobre el consumo de vitamina D en la dieta materna, pues existen datos epidemiológicos e inmunológicos los cuales sugieren que bien el exceso de vitamina D o, por el contrario, la deficiencia de esta, da lugar a un aumento de alergias [75].

Tipo de leche de fórmula

Un ensayo controlado indicó que la introducción de fórmula de suero parcialmente hidrolizada al cese de la lactancia materna no reduce la aparición de enfermedades alérgicas en niños de alto riesgo [70]. Por otro lado, un estudio de cohorte realizado en un grupo de lactantes concluyó que aquellos que fueron alimentados con leche de fórmula hidrolizada presentaron menor sensibilidad que aquellos que se alimentaron con fórmula de leche de vaca [66]. Por lo tanto, se necesita más estudios que determinen la relación entre tipo de leche de fórmula y AA, específicamente.

Factores ambientales

Exposición pasiva al cigarrillo

Varios estudios indican que la exposición pasiva al humo de cigarrillo durante la niñez y la adolescencia se asocia con un aumento en el riesgo de alergia a alérgenos alimentarios [40], [76], [77].

Contacto con animales

Existe una gran controversia sobre si la exposición temprana a animales puede ser un factor de riesgo o protector para la aparición de enfermedades alérgicas [11], [78]. A pesar de esto, una revisión sistemática indica que la exposición temprana a animales puede tener un efecto protector sobre el riesgo de enfermedades alérgicas en aquellos niños sin antecedentes familiares de alergia [79]. Así también, otro estudio de revisión indica que el contacto durante el embarazo con animales de granja (vacas, cerdos y aves de corral) y a alimentos de animales (heno, grano, paja y ensilado) se relaciona con un menor riesgo

de alergias [80]. Sin embargo, debido a las limitaciones de diseño y selección y posibles factores de confusión de estos estudios, son necesarios más estudios longitudinales o ensayos aleatorios controlados para determinar la asociación entre la exposición a animales y AA.

Asistencia a guardería

Dos estudios de cohorte han asociado la asistencia a guarderías con un mayor riesgo de síntomas de AA, pero no se ha reportado cuales fueron las causas que desencadenan esta relación [81], [82]. Mientras que, una revisión sistemática indica que los niños cuidados externamente durante los 6 primeros meses de vida tienen menos riesgo de desarrollar AA en comparación con aquellos cuidados en casa [83]. Sin embargo, esta revisión indica que para afirmar esta asociación son necesarios más estudios.

Número de hermanos mayores

Varias investigaciones han encontrado un efecto protector de los embarazos múltiples y hermanos mayores en el desarrollo de AA, lo cual podría explicarse por el aumento de la exposición a infecciones desde la infancia y al contacto directo con los hermanos [16], [37], [84]. Así también, estas asociaciones pueden tener su origen en el período prenatal y deberse a condiciones hormonales e inmunológicas que difieren en el útero entre el primer embarazo y los subsecuentes [37].

Zonas geográficas

A pesar de las limitaciones en diferentes estudios epidemiológicos y de las variaciones en las metodologías, es importante recalcar que existen ciertas asociaciones entre zonas geográficas y AA. Por ejemplo; en Hong Kong, se informó de alergia a la jalea; en Francia y Finlandia, al grano de mostaza; y en Singapur, a la sopa de nido de ave [85], [86], [87]. Estas diferencias en las zonas de ubicación también se observa en un estudio descriptivo realizado en Canadá, donde se encontró un mayor riesgo de alergia a mariscos en zonas urbanas que en rurales, aunque esta relación fue marginalmente significativa [10]. Esta diferencia en la ubicación geográfica (norte-sur o rural-urbana) relacionada con AA puede deberse a variaciones en los niveles de exposición a los alérgenos y estilos de vida, incluyendo diversos hábitos dietéticos, preparaciones y procesamiento de alimentos alergénicos [58], [75]. Según un estudio polaco realizado en niños de 12-16 años, las causas de las diferencias de prevalencia de sensibilización alérgica entre zonas urbanas y rurales pueden explicarse, en el área rural, por una mayor exposición ambiental a los animales de granja, a alimentos sin procesar y a compuestos microbianos que tiene efectos inmunosupresores potenciales, mientras que en la zona urbana, existe una mayor exposición a CO₂, tratamientos antibióticos y alimentación suplementaria, lo cual contribuye a un más alto riesgo de AA [88].

Conclusiones

Esta revisión revela que existe una vasta información en cuanto a factores de riesgo de AA con respecto a niños, pero para adolescentes los datos son escasos, por lo que se sugiere más estudios en este grupo etario.

El factor número de hermanos mayores apoya la *Hipótesis de la Higiene*, la cual sugiere que la falta de exposición a agentes infecciosos, flora intestinal y parásitos en el periodo prenatal o infancia, aumenta la susceptibilidad a AA [40], [75], [89], sin embargo, el resto de factores ambientales y natales que suelen relacionarse con esta teoría (contacto con

animales, asistencia a guardería, tipo de parto y zonas geográficas) no presentan una evidencia clara, por lo cual son necesarios más estudios longitudinales o ensayos controlados.

También, es importante mencionar que el consumo de alérgenos durante la gestación y la lactancia, el cual se pensaba era un factor predisponente, no influye de manera directa en el posterior desarrollo de AA en el niño.

Por su parte, esta revisión ha evidenciado que los factores como la herencia de atopia, enfermedades atópicas, edad, género, edad materna, exposición al cigarrillo y número de hermanos mayores tienen una alta asociación para el desarrollo de AA, ya que varios estudios han demostrado una amplia y consistente asociación. Mientras que, factores como la etnia, estatus socioeconómico, edad gestacional, tipo de parto, peso al nacer, lactancia materna, edad de introducción de alimentos, consumo de vitamina D en la dieta materna, tipo de leche de fórmula, contacto con animales, asistencia a guarderías y zonas geográficas se han considerado de asociación baja, puesto que las investigaciones demuestran ser inconsistentes o aisladas.

Dentro de los factores de alta asociación para el desarrollo de AA, la edad y el género son los más estudiados, sin embargo, la parte genética (herencia de atopia y enfermedades atópicas) juega un papel fundamental para el desarrollo de esta condición. Es así que independientemente del factor de asociación (alta o baja), si existe una predisposición genética, es más probable que se desarrolle AA en el niño o adolescente.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración de la Universidad de Cuenca y a su Departamento de Investigación (DIUC). También se extiende el agradecimiento al valioso trabajo realizado por las investigadoras del programa VLIR "Alimentación Nutrición y Salud": Angélica Ochoa, Susana Andrade, Silvana Donoso, Diana Córdova, Gabriela Zúñiga y Diana Morillo.

Referencias

- [1] A. M. Branum, A. E. Simon, and S. L. Lukacs, "Among children with food allergy, do sociodemographic factors and healthcare use differ by severity?," *Matern. Child. Health. J.*, vol. 16, pp. 44-50, 2012.
- [2] B. I. Nwaru, L. Hickstein, S.S. Panesar, A. Muraro, T. Werfel, V. Cardona, A.E.J. Dubois, S. Halken, K. Hoffmann-Sommergruber, and Lars K. Poulsen, "The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis," *Allergy*, vol. 69, pp. 62-75, 2014.
- [3] R. S. Gupta, E.E. Springston, M. R. Warrier, B. Smith, R. Kumar, J. Pongratic, and J.L. Holl, "The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States," *Pediatrics*, vol. 128, pp. e9-e17, 2011.
- [4] A. Muñoz-Furlong and C. C. Weiss, "Characteristics of food-allergic patients placing them at risk for a fatal anaphylactic episode," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 9, pp. 57-63, 2009.
- [5] K. J. Allen and J. J. Koplin, "The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis," *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, vol. 32, pp. 35-50, 2012.

- [6] S. Clark, J. A. Espinola, S. A. Rudders, A. Banerji, and C. A. Camargo, "Favorable trends in the frequency of US emergency department visits for food allergy, 2001-2009," *Allergy Asthma Proc.*, vol. 34, pp. 439-445, 2013.
- [7] S. H. Sicherer and H. A. Sampson, "Food allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, pp. S116-S125, 2010.
- [8] S. Ramesh, "Food allergy overview in children," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 34, pp. 217-230, 2008.
- [9] A. H. Liu, R. Jaramillo, S.H. Sicherer, R.A. Wood, S.A. Bock, A. Burks, M. Massing, R.D. Cohn, and D.C. Zeldin, "National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, pp. 798-806. e14, 2010.
- [10] M. Ben-Shoshan, D.W. Harrington, L. Soller, J. Fragapane, L. Joseph, Y.St. Pierre, S.B. Godefroy, S.J. Elliott, and A.E. Clarke, "Demographic predictors of peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy in Canada," *J. Allergy*, vol. 2012, 2011.
- [11] M. Ben-Shoshan, E. Turnbull, and A. Clarke, "Food allergy: temporal trends and determinants," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 12, pp. 346-372, 2012.
- [12] N. L. Ravid, R.A. Annunziato, M.A. Ambrose, K. Chuang, C. Mullarkey, S. H. Sicherer, E. Shemesh, and A.L. Cox, "Mental health and quality-of-life concerns related to the burden of food allergy," *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 38, pp. 77-89, 2015.
- [13] S. Al-Hammadi, T. Zoubeidi, and F. Al-Maskari, "Predictors of childhood food allergy: significance and implications," *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, vol. 29, p. 313, 2011.
- [14] K. Pyrhönen, L. Hiltunen, M. Kaila, S. Näyhä, and E. Läärä, "Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 22, pp. e124-e132, 2011.
- [15] J. Kim, E. Chang, Y. Han, K. Ahn, and S. I. Lee, "The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 22, pp. 715-719, 2011.
- [16] J. J. Koplin, P.E. Martin, M.L.K. Tang, L.C. Gurrin, A.J. Lowe, N.J. Osborne, M.N. Robinson, A. Ponsonby, S.C. Dharmage, and K.J. Allen, "Do Factors Known to Alter Infant Microbial Exposures Alter the Risk of Food Allergy and Eczema in a Population-based Infant Study?," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, p. AB231, 2012.
- [17] S. Luccioli, Y. Zhang, L. Verrill, M. Ramos-Valle, and E. Kwegyir-Afful, "Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age," *Pediatrics*, vol. 134, pp. S21-S28, 2014.
- [18] T. T. Tan, J. Ellis, R. Saffery, and K. Allen, "The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 42, pp. 20-29, 2012.
- [19] J. J. Koplin, M. Wake, S.C. Dharmage, M. Matheson, M.L.K. Tang, L.C. Gurrin, T. Dwyer, R.L. Peters, S. Prescott, and A.L. Ponsonby, "Cohort Profile: The HealthNuts Study: Population prevalence and environmental/genetic predictors of food allergy," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 44, pp. 1161-1171, 2015.
- [20] J. H. Savage, A. J. Kaeding, E. C. Matsui, and R. A. Wood, "The natural history of soy allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, pp. 683-686, 2010.
- [21] D. L. Neuman-Sunshine, J.A. Eckman, C.A. Keet, E.C. Matsui, R.D. Peng, P.J. Lenehan, and R.A. Wood, "The natural history of persistent peanut allergy," *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, vol. 108, pp. 326-331. e3, 2012.

- [22] C. Venter, S. Hasan Arshad, J. Grundy, B. Pereira, C. Bernie Clayton, K. Voigt, B. Higgins, and T. Dean, "Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK," *Allergy*, vol. 65, pp. 103-108, 2010.
- [23] N. Nicolaou, M. Poorafshar, C. Murray, A. Simpson, H. Winell, G. Kerry, A. Härlin, A. Woodcock, S. Ahlstedt, and A. Custovic, "Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, pp. 191-197. e13, 2010.
- [24] K. L. E. Hon, I.H-S. Chan, C-M. Chow, S.S. Wang, C.W-K. Lam, P-C. Ng, and T-F. Leung, "Specific IgE of common foods in Chinese children with eczema," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 22, pp. 50-53, 2011.
- [25] J. A. Boyce, A. Assa'ad, A.W. Burks, S.M. Jones, H.A. Sampson, R.A. Wood, M. Plaut, S.F. Cooper, M.J. Fenton, and S. H. Arshad, "Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, pp. S1-58, 2010.
- [26] D. Venkataraman, N. Soto-Ramírez, R.J. Kurukulaaratchy, J.W. Holloway, W. Karmaus, S.L. Ewart, S.H. Arshad, and M. Erlewyn-Lajeunesse, "Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 134, pp. 876-882. e4, 2014.
- [27] G. G. Ferrari and P. A. Eng, "IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children," *Swiss Med. Wkly.*, vol. 141, p. w13269, 2011.
- [28] S. H. Sicherer, A. Muñoz-Furlong, J. H. Godbold, and H. A. Sampson, "US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, pp. 1322-1326, 2010.
- [29] D. Kotz, C. R. Simpson, and A. Sheikh, "Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, pp. 623-630. e1, 2011.
- [30] P. M. Salo, S.J. Arbes, R. Jaramillo, A. Calatroni, C.H. Weir, M.L. Sever, J.A. Hoppin, K.M. Rose, A.H. Liu, and P.J. Gergen, "Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 134, pp. 350-359, 2014.
- [31] L. M. Poulos, A.-M. Waters, P. K. Correll, R. H. Loblay, and G. B. Marks, "Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, pp. 878-884, 2007.
- [32] E. Namork, C. K. Fæste, B. A. Stensby, E. Egaas, and M. Løvik, "Severe allergic reactions to food in Norway: a ten year survey of cases reported to the food allergy register," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 8, pp. 3144-3155, 2011.
- [33] M. Osman, "Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy," *Arch. Dis. Child.*, vol. 88, pp. 587-590, 2003.
- [34] S. Luccioli, M. Ross, J. Labiner-Wolfe, and S. B. Fein, "Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors," *Pediatrics*, vol. 122, pp. S105-S112, 2008.
- [35] R. Kumar, H-J. Tsai, X. Hong, X. Liu, G. Wang, C. Pearson, K. Ortiz, M. Fu, J.A. Pongracic, and H. Bauchner, "Race, ancestry, and development of food-allergen sensitization in early childhood," *Pediatrics*, vol. 128, pp. e821-e829, 2011.
- [36] E. C. McGowan and C. A. Keet, "Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 132, pp. 1216-1219. e5, 2013.

- [37] J. Metsälä, A. Lundqvist, M. Kaila, M. Gissler, T. Klaukka, and S. M. Virtanen, "Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 171, pp. 1310-1316, 2010.
- [38] A. F. Dioun, S. K. Harris, and P. L. Hibberd, "Is maternal age at delivery related to childhood food allergy?," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 14, pp. 307-311, 2003.
- [39] K. D. Karpa, I.M. Paul, J.A. Leckie, S. Shung, N. Carkaci-Salli, K.E. Vrana, D. Mauger, T. Fausnight, and J. Poger, "A retrospective chart review to identify perinatal factors associated with food allergies," *Nutr. J.*, vol. 11, p. 1, 2012.
- [40] X. Hong and X. Wang, "Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy," *Semin. Immunopathol.*, vol. 34, pp. 655-669, 2012.
- [41] J. Pekkanen, B. Xu, and M. R. Järvelin, "Gestational age and occurrence of atopy at age 31—a prospective birth cohort study in Finland," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 31, pp. 95-102, 2001.
- [42] L. Keski-Nisula, A. Karvonen, P. Pfefferle, H. Renz, G. Büchele, and J. Pekkanen, "Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood," *Allergy*, vol. 65, pp. 1116-1125, 2010.
- [43] B. Laubereau, B. Filipiak-Pittroff, A. Von Berg, A. Grübl, D. Reinhardt, H.E. Wichmann, and S. Koletzko, "Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life," *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, pp. 993-997, 2004.
- [44] K. Negele, J. Heinrich, M. Borte, A. Berg, B. Schaaf, I. Lehmann, H. Wichmann, and G. Bolte, "Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 15, pp. 48-54, 2004.
- [45] M. Eggesbø, G. Botten, H. Stigum, S. Samuelsen, B. Brunekreef, and P. Magnus, "Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance," *Allergy*, vol. 60, pp. 1172-1173, 2005.
- [46] M. Eggesbø, G. Botten, H. Stigum, P. Nafstad, and P. Magnus, "Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 112, pp. 420-426, 2003.
- [47] F. Sánchez-Valverde, F. Gil, D. Martinez, B. Fernandez, E. Aznal, M. Oscoz, and J.E. Olivera, "The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood," *Allergy*, vol. 64, pp. 884-889, 2009.
- [48] J. Koplin, K. Allen, L. Gurrin, N. Osborne, M. L. Tang, and S. Dharmage, "Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: A systematic review," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 19, pp. 682-687, 2008.
- [49] P. Bager, J. Wohlfahrt, and T. Westergaard, "Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 38, pp. 634-642, 2008.
- [50] U. Chandran, K. Demissie, S. E. Echeverria, J. B. Long, S. Mizan, and J. Mino, "Food allergy among low birthweight children in a national survey," *Matern. Child Health J.*, vol. 17, pp. 165-171, 2013.
- [51] M. Pesonen, M. Kallio, A. Ranki, and M. Siimes, "Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 36, pp. 1011-1018, 2006.

- [52] B. E. Snijders, C. Thijs, I. Kummeling, J. Penders, and P. A. van den Brandt, "Breastfeeding and infant eczema in the first year of life in the KOALA birth cohort study: a risk period-specific analysis," *Pediatrics*, vol. 119, pp. e137-e141, 2007.
- [53] R. L. Bergmann, T.L. Diepgen, O. Kuss, K.E. Bergmann, J. Kujat, J.W. Dudenhausen, and U. Wahn, "Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 32, pp. 205-209, 2002.
- [54] I. Kull, M. Böhme, C.-F. Wahlgren, L. Nordvall, G. Pershagen, and M. Wickman, "Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 116, pp. 657-661, 2005.
- [55] F. R. Greer, S. H. Sicherer, and A. W. Burks, "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*, vol. 121, pp. 183-191, 2008.
- [56] A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf, G. Bolte, A. von Berg, U. Diez, M. Borte, O. Herbarth, H-E. Wichmann, and J. Heinrich, "Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study," *Pediatrics*, vol. 117, pp. 401-411, 2006.
- [57] A. Muraro, S. Dreborg, S. Halken, A. Høst, B. Niggemann, R. Aalberse, S.H. Arshad, A. von Berg, K-H. Carlsen, and K. Duschén, "Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 15, pp. 291-307, 2004.
- [58] S. Cochrane, K. Beyer, M. Clausen, M. Wjst, R. Hiller, C. Nicoletti, Z. Szepefalusi, H. Savelkoul, H. Breiteneder, and Y. Manios, "Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy," *Allergy*, vol. 64, pp. 1246-1255, 2009.
- [59] A. I. Eidelman, R.J. Schanler, M. Johnston, S. Landers, L. Noble, K. Szucs, and L. Viehmann, "Breastfeeding and the use of human milk," *Pediatrics*, vol. 129, pp. e827-e841, 2012.
- [60] J. N. Critch, "Nutrition for healthy term infants, birth to six months: An overview," *Paediatr. Child Health*, vol. 18, p. 1, 2013.
- [61] A. Zutavern, E. Von Mutius, J. Harris, P. Mills, S. Moffatt, C. White, P. Cullinan, "The introduction of solids in relation to asthma and eczema," *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, pp. 303-308, 2004.
- [62] J. Morgan, P. Williams, F. Norris, C. Williams, M. Larkin, and S. Hampton, "Eczema and early solid feeding in preterm infants," *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, pp. 309-314, 2004.
- [63] R. Kumar, D.M. Caruso, L. Arguelles, J.S. Kim, A. Schroeder, B. Rowland, K.E. Meyer, K.E. Schwarz, J.S. Birne, and F. Ouyang, "Early life eczema, food introduction, and risk of food allergy in children," *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.*, vol. 23, pp. 175-182, 2010.
- [64] B. I. Nwaru, M. Erkkola, S. Ahonen, M. Kaila, A-M. Haapala, C. Kronberg-Kippilä, R. Salmelin, R. Veijola, J. Ilonen, and O. Simell, "Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years," *Pediatrics*, vol. 125, pp. 50-59, 2010.
- [65] Y. Katz, N. Rajuan, M.R. Goldberg, E. Eisenberg, E. Heyman, A. Cohen, and M. Leshno, "Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, pp. 77-82. e1, 2010.

- [66] H.-C. Kuo, C.-A. Liu, C.-Y. Ou, T.-Y. Hsu, C.-L. Wang, H.-C. Huang, H. Chuang, H.-M. Liang, and K.D. Yang, "Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic diseases in a prospective birth cohort study," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 154, pp. 310-317, 2010.
- [67] C. L. M. Joseph, D.R. Ownby, S.L. Havstad, K.J. Woodcroft, G. Wegienka, H. MacKechnie, E. Zoratti, E.L. Peterson, and C.C. Johnson, "Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, pp. 1203-1210. e5, 2011.
- [68] J. J. Koplin, N.J. Osborne, M. Wake, P.E. Martin, L.C. Gurrin, M.N. Robinson, D. Tey, M. Slaa, L. Thiele, and L. Miles, "Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, pp. 807-813, 2010.
- [69] A. Kemp, A. L. Ponsonby, T. Dwyer, J. Cochrane, A. Pezic, and G. Jones, "Maternal antenatal peanut consumption and peanut and rye sensitization in the offspring at adolescence," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 41, pp. 224-231, 2011.
- [70] A. J. Lowe, C.S. Hosking, C.M. Bennett, K.J. Allen, C. Axelrad, J.B. Carlin, M.J. Abramson, S.C. Dharmage, and D.J. Hill, "Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 128, pp. 360-365. e4, 2011.
- [71] S. L. Prescott, P. Smith, M. Tang, D.J. Palmer, J. Sinn, S.J. Huntley, B. Cormack, R.G. Heine, R.A. Gibson, and M. Makrides, "The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 19, pp. 375-380, 2008.
- [72] C. B. P. Venter, K. Voigt, J. Grundy, C.B. Clayton, B. Higgins, S.H. Arshad, and T. Dean, "Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 20, pp. 320-327, 2009.
- [73] D. M. Fleischer, J. M. Spergel, A. H. Assa'ad, and J. A. Pongracic, "Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions," *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 1, pp. 29-36, 2013.
- [74] B. I. S. A. Nwaru, M. Kaila, M. Erkkola, A.-M. Haapala, C. Kronberg-Kippilä, R. Veijola, J. Ilonen, O. Simell, and M. Knip, "Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 21, pp. 29-37, 2010.
- [75] G. Lack, "Update on risk factors for food allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, pp. 1187-1197, 2012.
- [76] T. C. Yao, S.-W. Chang, M.-C. Hua, S.-L. Liao, M.-H. Tsai, S.-H. Lai, Y.-L. Tseng, K.-W. Yeh, H.-J. Tsai, and J.-L. Huang, "Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study," *Allergy*, vol. 71, pp. 90-98, 2016.
- [77] J. D. Thacher, O. Gruzieva, G. Pershagen, Å. Neuman, M. Hage, M. Wickman, I. Kull, E. Melén, A. Bergström, "Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence," *Allergy*, vol. 71, pp. 239-248, 2016.
- [78] B. J. Apelberg, Y. Aoki, and J. J. Jaakkola, "Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 107, pp. 455-460, 2001.
- [79] C. J. Lodge, K.J. Allen, A.J. Lowe, D.J. Hill, C.S. Hosking, M.J. Abramson, and S.C. Dharmage, "Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy

- in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, 2011.
- [80] E. von Mutius, "Maternal farm exposure/ingestion of unpasteurized cow's milk and allergic disease," *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 28, pp. 570-576, 2012.
- [81] D. Gustafsson and K. Andersson, "Effect of indoor environmental factors on development of atopic symptoms in children followed up to 4 years of age," *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, vol. 18, pp. 17-25, 2004.
- [82] L. Hagerhed-Engman, C. G. Bornehag, J. Sundell, and N. Åberg, "Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age," *Allergy*, vol. 61, pp. 447-453, 2006.
- [83] T. Marrs, K.D. Bruce, K. Logan, D.W. Rivett, M.R. Perkin, G. Lack, C. Flohr, "Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 24, pp. 311-320. e8, 2013.
- [84] S. Al-Hammadi, F. Al-Maskari, and R. Bernsen, "Prevalence of Food Allergy among Children in Al-Ain City, United Arab Emirates," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 151, pp. 336-342, 2010.
- [85] L. P.-C. Shek and B. W. Lee, "Food allergy in Asia," *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 6, pp. 197-201, 2006.
- [86] S. Poikonen, F. Rance, T. Puumalainen, G. Le Manach, T. Reunala, and K. Turjanmaa, "Sensitization and allergy to turnip rape: a comparison between the Finnish and French children with atopic dermatitis," *Acta Paediatr.*, vol. 98, pp. 310-315, 2009.
- [87] F. Rance, G. Dutau, and M. Abbal, "Mustard allergy in children," *Allergy*, vol. 55, pp. 496-500, 2000.
- [88] B. Majkowska-Wojciechowska, J. Pełka, L. Korzon, A. Kozłowska, M. Kaczała, M. Jarzębska, T. Gwardys, and M.L. Kowalski, "Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children," *Allergy*, vol. 62, pp. 1044-1050, 2007.
- [89] G. Lack, "Epidemiologic risks for food allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 121, pp. 1331-1336, 2008.