

소아천식 예방을 위해 관리가 필요한 임신 중 환경 요인

김효빈

인제대학교 상계백병원 소아청소년과

Modifiable prenatal environmental factors for the prevention of childhood asthma

Hyo-Bin Kim

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

The prevalence of asthma in children is increasing worldwide, yet risk factors for the development of asthma is unclear. Evidence to date indicates that environmental factors are the main reason of the recent increase in the prevalence of asthma. For example, exposure to air pollution and diet as well as microbial alterations are reported as environmental factors. In addition, we should focus on the critical period of the exposure, especially pregnancy period as an important period for human development. Therefore, environmental exposure during pregnancy to tobacco smoke or air pollutants, maternal stress, obesity, and vitamin D may contribute to the development of childhood asthma. Herein, modifiable prenatal exposure, its mechanisms associated with childhood asthma and multiple intervention controlling risk factors needed during pregnancy in order to achieve primary prevention of asthma has been described. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:179-185)

Keywords: Asthma, Child, Environment, Pregnancy, Risk factor

서론

천식은 기관지 내에 발생하는 만성알레르기염증질환으로 전 세계적으로 그 유병률이 다양하다.¹ 일부 선진국에서는 천식 유병률이 정제기에 이르렀다고 하나² 아직 많은 나라들에서 증가 추세를 보고하고 있다.^{3,4} 우리나라 초등학생, 중학생을 대상으로 조사한 천식 유병률 또한 1995년, 2000년, 2010년까지 증가추세를 보이고 있었다.^{5,6} 그런데 소아천식 유병률이 나라마다 다르거나 증가하는 이유, 천식 발생의 원인에 대해 아직 명확히 밝혀진 바가 없는 상태이다.

천식은 유전적인 요인과 환경적인 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 질환으로, 최근 천식 유병률의 증가 원인을 환경 변화에서 찾고 있다.⁷ 그중 급성호흡기바이러스감염, 항생제 사용, 출산방법(제왕절개), 임신부의 건강상태와 스트레스, 임신부의 임신 중 흡연과 간접흡연, 대기오염물질이나 알레르겐 노출, 임신부의 식이패턴과 비타민 D 섭취 등이 주로 거론되고 있다.⁸ 32개 메타분석을 조

사한 논문에서는 소아천식과의 연관성, 노출 여부, 중재 가능성을 고려하였을 때, 급성호흡기바이러스감염, 항생제 사용, 제왕절개 출생, 비만, 간접흡연, 알레르겐 감작이 가장 중요한 소아천식 발생의 위험 요인으로 보고하였다.⁹

천식의 발생 원인으로 환경 요인을 고려할 때 또 하나 주목할 점은 노출 시기이다. 어느 시기에 노출되었을 때 가장 위험도가 큰지를 파악하는 것은 매우 중요한데, 최근에는 소아천식 발생에 있어 임신 중이나 생애 초기가 중요한 시기로 여겨지고 있다.^{3,10,11} 임신 기간은 태아의 기도, 폐 및 면역체계의 발달이 일어나는 매우 중요한 시기로, 이후의 발달에도 영향을 미친다.¹² 따라서 임신 기간 동안에 중재 가능한 소아천식 발생의 위험 요인을 밝히면 천식의 일차 예방에 도움이 될 수 있겠다.

이 종설에서는 소아천식 발생과 연관이 있는 임신 중의 환경 요인(Fig. 1)에 대해 알아봄으로써 소아천식 예방을 위한 방법을 모색해 보고자 하였다.

Correspondence to: Hyo-Bin Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1928-722X>
Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: +82-2-950-1663, Fax: +82-2-950-1662, E-mail: hbkim@paik.ac.kr
Received: March 17, 2019 Revised: May 11, 2019 Accepted: May 14, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

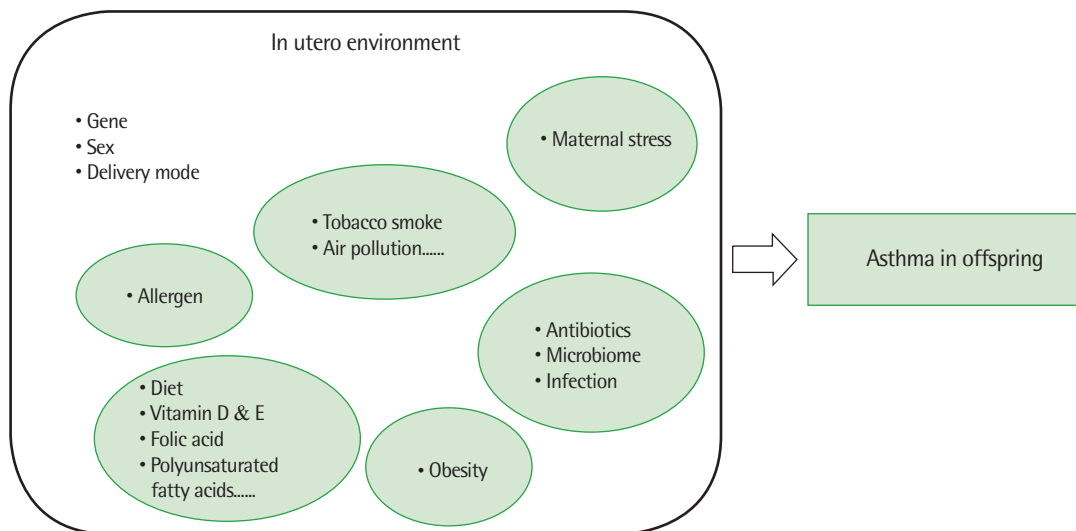


Fig. 1. Environmental factors exposed during pregnancy that may influence on the development of childhood asthma.

임신 중 흡연과 대기오염

출산 전후 흡연에 노출되는 것이 소아천식 발생의 위험 요인이라는 것은 이미 많은 보고들을 통해 잘 알려져 있다. 임신부가 흡연하였을 때 소아천식 발생 위험은 85%까지 증가한다고 한다.¹³ 79개의 전향적 연구들로 메타분석을 한 보고에 따르면, 임신부가 흡연을 하면 2세까지 소아에게 천식 발생을 21%–85% 증가시켰고, 출산 전후 간접흡연은 소아천식 발생 위험을 30%–70% 증가시켰다.¹³ 유럽의 15개 출생코호트의 자료를 분석하였을 때에도 임신 중 임신부의 직접흡연뿐 아니라(adjusted odds ratio [aOR], 1.33; 95% confidence interval [CI], 1.03–1.71), 임신 중 간접흡연에만 노출되었을 때에도(aOR, 1.11; 95% CI, 1.03–1.20) 2세까지 천식이 발생할 위험이 증가하였고, 임신부가 직접흡연과 간접흡연에 임신 중과 출산 후에 모두 노출되었을 때 그 영향이 가장 크게 나타났다(aOR, 1.73; 95% CI, 1.59–1.88).¹⁴ 그런데 연구 대상에 따라 출산 전후 흡연과 소아천식 발생 위험 사이의 연관성이 다른 결과를 보이는 경우도 있었는데, 영국에서 진행된 the Avon Study of Parents and Children 코호트연구에서는 임신 중 흡연이 신생아 천명 발생과 연관성을 보였고, 출생 후 간접흡연은 연관성이 없었던 반면, 체코에서 진행된 European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood 코호트연구에서는 반대로 출생 후 신생아 때 간접흡연에 노출되는 것이 신생아 천명 발생과 연관성이 있었고, 임신부의 흡연은 연관성이 없다고 하였다.¹⁵ 연구 대상자의 인종, 문화, 흡연을 등에 따라 흡연 노출 시기에 따른 소아천식 발생과의 연관성은 차이를 보이지만, 흡연 노출과 소아천식 발생 사이 연관성은 분명히 존재하므로 임신부와 소아를 진료할 때 이를 반드시 확인하고 소아천식을 예방하기 위해서는 가족 내 금연을 교육하는 것이 필요하다. 임신부 본인의 흡

연뿐 아니라 간접흡연 또한 소아천식을 야기할 수 있으므로, 임신 중 아버지에게 금연하도록 하였을 때 소아천식의 발생 위험이 감소하였으므로 임신 중 부모 모두 금연을 하도록 교육하여야 한다.¹⁶

대기오염물질 또한 임신 중에 노출되었을 때 소아천식 발생과 연관성이 있다는 보고들이 있으나, 연구마다 다르게 결과를 보고하고 있다. 2017년까지 역학연구들을 분석한 메타분석연구에서는 NO₂, SO₂, PM₁₀이 임신 중에 고농도 노출되었을 때 소아천식 발생 위험이 증가하였다고 보고하였다.¹⁷ 임신 기간은 태아의 폐성장에 있어 중요한 시기로, 이 시기에 임신부가 고농도 대기오염물질에 노출되면 임신부의 건강에 영향을 미치게 되고, 이는 바로 태아의 폐 성장과 면역체계 발달에 영향을 미치게 된다.^{18,19} 캐나다에서 시행한 연구에서는 임신 2기에 PM_{2.5} 노출이 증가할수록 6세까지 소아천식 발생의 위험이 증가하였고(hazard ratio [HR] per interquartile [IQR] increase = 1.07; 95% CI, 1.06–1.09), NO₂ 노출도 소아천식 발생 위험을 증가시킨다고 보고하였다(HR per IQR increase = 1.06; 95% CI, 1.03–1.08).²⁰ 그런데 이는 임신부가 천식이 있는 경우, 임신 중에 흡연한 경우, 남아에서, 저체중아로 조산한 경우, 임신 중에 임신부가 도시에 사는 경우에 그 영향이 더 크므로, 임신부와 소아의 여러 요인들 또한 소아천식 발생의 위험 요인을 조사할 때 반드시 고려하여야 하겠다. 미국에서 시행한 the Asthma Coalition on Community, Environment and Social Stress project의 출생코호트 연구에서도 임신 2기인 재태연령 16–25주에 PM_{2.5} 노출량이 증가되었을 때 6세 소아천식 발생과 의미 있는 연관성을 보였고 특히 남아에서 뚜렷하였다.²¹ 이후 추가로, 임신부의 스트레스가 높은 경우 임신 19–21주에 PM_{2.5} 노출량이 많을수록, 특히 남아에서 소아천식 발생 위험이 증가함도 보고하였다.²² 따라서 임신 중 대기오염물질 노출은 소아천식 발생과 연관성이 있는데, 향후

임신 기간 중 특히 어느 시기가 더 중요한지, 임신부나 소아에게 어떤 특성이 있을 때 영향이 큰지에 대한 추가 연구를 통해 대기오염 노출에 대한 중요한 시기와 취약군을 밝히고 이에 대한 예방대책을 마련하여야 하겠다.

임신 중 대기오염물질 노출이 건강에 영향을 미치는 기전은 NO_2 가 노출되었을 때 제대혈 내 항산화물질이나 항염증과 관련된 유전자들의 methylation 변화로 대기오염물질에 노출되었을 때 염증 반응을 일으켜 폐손상을 야기한다고 설명하고 있다.²³ 또한 tumor necrosis factor (TNF)- α 유전자의 특이 다형성이 있는 경우 SO_2 에 노출되었을 때 폐기능저하를 일으키고,²⁴ 항산화 glutathione S-transferase 유전자 다형성이 있는 경우 대기오염물질에 대한 반응에 차이가 있다고 하였다.²⁵

임신 중 스트레스

임신 중 스트레스가 소아천식 발생과 연관성이 있다는 사실이 최근 재부각되고 있다.²⁶⁻²⁹ 30개 연구를 메타분석한 보고에서는 임신 중 스트레스가 소아의 천식 발생 위험을 증가시키고(OR, 1.15; 95% CI, 1.04-1.27), 특히 임신부의 불안과 우울이 강한 스트레스로 작용한다고 하였다. 임신 기간 중, 특히 임신 3기에 스트레스가 클수록 더 크게 천식 발생 위험을 증가시켰는데 이는 임신 3기 중의 노출만이 문제가 아니라 임신 기간 중 누적 효과가 나타나는 것으로, 조기에 스트레스가 있을수록, 그리고 스트레스가 지속될수록 소아천식 발생 위험이 증가하였다.²⁹ 다만 이 연구에서 제시한 제한점으로는 임신부의 스트레스나 소아천식의 평가가 대부분 자가설문으로 이루어져 객관적인 평가방법이 향후 필요하겠다고 하였고, 연구들마다 평가방법이 다른 점 또한 이후 연구에서 개선해야 할 점으로 제안하였다.

스트레스와 천식 발생과의 연관성을 설명하는 기전으로 동물실험을 통해 스트레스에 의해 코티솔이 증가하면 Th1에서 Th2로 세포분화가 변화하게 되고, 스트레스 증가로 분비된 코티솔이 자녀의 기도과민성을 증가시킴을 보여주었다.³⁰ 또 다른 기전으로는 임신 중 임신부의 스트레스가 DNA methylation과 같은 후생유전학적 변화를 일으켜 태반에서 유전자 발현의 변화가 발생하여 자녀에게 천식을 일으킬 수 있다고 제안되고 있다.³¹ 또한 임신 중 스트레스가 자녀의 장내세균의 구성에 변화를 주어 천식 발생 가능성을 높인다고 설명되기도 한다.³²

임산부의 식이와 비타민 D 섭취

천식 유병률 증가가 선진국을 중심으로 나타나면서 주요한 요인으로 서양식 식단이 문제시되어³³ 임산부의 영양분 섭취나 식이패턴과 자녀의 천식 발생과의 상관성에 대하여 연구들이 진행되었다.

미국의 한 후향적 코호트연구에서는 임신 중 패스트푸드 섭취량과 비례하여 자녀의 3.5세 때 천식 발생 위험이 증가하였다.³⁴ 이후로 32개 연구들로 메타분석을 하였을 때, 비타민 D, 비타민 E, 아연의 임신 중 섭취가 증가할수록 8세 때 소아의 천명의 발생 위험이 감소한다고 보고되면서³⁵ 비타민 D와 천식 발생 사이의 연관성에 관심이 증가하게 되었다.

천식의 예방과 관련된 요인들로 제시되는 것 중에 모유수유와 충분한 임신 중 비타민 D 농도를 유지하는 것이 있는데, 이들은 가격 효능면에서도 좋고, 비교적 쉽게 시도해 볼 수 있는 방법이다.⁹ 비타민 D 농도는 12-44세 임신부들을 대상으로 조사하였을 때 28% 정도의 임신부들에서 낮은 농도를 보였다고 한다.³⁶ 연구에 따라 임신 중 비타민 D 농도와 1-6세 소아의 천명이나 천식 발생과 연관성이 없다는 보고들도 있고,^{37,38} 덴마크와 미국 임신부들을 대상으로 시행한 다기관 무작위 이중 눈가림법 위약 처치연구(randomized double-blinded placebo-controlled trial, RCT)에서는 임신 중 비타민 D 섭취가 소아천식 예방에 의미 있는 효과를 보이지 않았다고 발표하였다.^{39,40} 그러나 많은 연구들이 임신 중 25-hydroxy-vitamin D 농도가 높은 경우 천식 발생을 예방한다고 제시하였고,³⁵ 가장 최근 보고된 임신 중 비타민 D 중재연구(Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial과 Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010)에서는 임신 중 비타민 D를 4,400 IU/일 복용하였을 때 400 IU/일 복용한 군보다 3세 때 소아천식 발생 위험을 감소시켰다고 보고하였다.⁴¹ SEATON (study of Eczema and Asthma To Observe effects of Nutrition) 출생코호트에서는 임신 중 섭취한 비타민 D의 효과는 10세까지 소아천식이나 천명을 감소시킬 수는 있으나 15세까지 추적하였을 때는 그 효과가 감소하여 사춘기 이후로 지속되지 않는다고 하였다.⁴²

비타민 D는 태아의 폐 발달에 영향을 미치고,⁴³ 또한 면역체계 발달에 영향을 미치는 것이 보고되었다.⁴⁴⁻⁴⁶ 비타민 D는 산모-태아 접촉면에서 조절T세포를 유도하기도 하고⁴⁴ 비타민 D 수용기(receptor) 유전자 이형이 interleukin-10과 같은 유전자와 상호작용을 하기도 하며⁴⁵ 태내 수지상세포의 관용(tolerance)을 유도하는⁴⁶ 등 면역계 발달에 영향을 미치므로 비타민 D 농도가 높은 임신부에서 출생한 자녀는 천식이 예방되는 효과를 나타낼 수 있겠다. 임신 중 비타민 E 섭취도 소아천명 예방과 관련 있다는 연구가 있으나³⁵ 아직 소아천식 예방과의 연관성을 명확히 증명하지는 못하고 있다.⁴⁷ 비타민제를 복용하지 않는 미국 성인의 90% 이상에서 비타민 D와 E의 성인 하루요구량을 충족시키지 못한다고 하니,⁴⁸ 임신 중 적절한 비타민제를 보충하는 것이 필요하겠다.

임신 중 엽산 섭취와 소아천식 발생 사이의 연관성에 대한 보고는 논란의 여지가 있다. 둘 사이에 연관성이 없다는 보고³⁵ 또는 임신 초기에 엽산을 복용한 경우 자녀의 천식 발생을 증가시킨다는 보고들이 있는 반면,^{49,50} 임신 중기에 임신부의 혈중 엽산 농도가

20 ng/mL 이상으로 높은 경우 자녀의 3세 때 현증천명 감소와 연관성이 있다는 보고⁵¹와 아토피 임신부에서 임신 중 엽산 섭취가 소아천명을 감소시킨다고 보고도 있다.⁵² 소아천명 발생에 엽산이 영향을 미치는 기전은 아직 명확하지 않으나 엽산이 항산화제로 작용을 하였거나⁵³ 후생유전학적 변화를 통해 면역체계에 변화를 주어 염증반응을 감소시키는 것⁵⁴으로 고려하고 있다.

임신 중 오메가3 불포화지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFA) 섭취가 소아천식 예방에 효과가 있는지를 조사한 8개의 RCT 연구를 메타분석하였을 때, 오메가3 PUFA가 포함된 식이를 한 군과 일반식사를 한 군 사이에 자녀의 천명이나 천식 발생 사이에 연관성이 없었다.⁵⁵ 네덜란드에서 시행한 출생코호트에서도 임신 중 오메가3 PUFA 농도는 6세 때 소아천식 발생과 연관성이 없어⁵⁶ 아직 소아천식 예방법으로 명확히 제안하기가 어렵다.

임신 중 항생제 복용

임신 중 항생제 사용이 점차 증가하고 있는데,⁵⁷ 임신 중 항생제를 복용하였을 때 소아에서 천식 발생 위험이 20% 증가된다고 보고된 바 있다.^{58,59} 때때로 바이러스 감염임에도 불구하고 적절하지 못하게 항생제를 투약하였을 때 신생아의 장 마이크로바이옴(microbiome)에 변화를 일으키게 된다.⁶⁰ 공생균(commensal bacteria)은 인체 내에서 대사작용을 수행하고 면역체계 발달을 조절하는데 항생제를 복용하게 되면 이런 마이크로바이옴의 구성에 불균형(dysbiosis)이 발생하게 되고 천식 발생 위험을 높일 수 있다.^{61,62} 임신 중에 임신부가 항생제를 복용하게 되면 자궁 내뿐 아니라 임신부의 피부, 질 내 공생균을 변화시키게 되고, 태반을 거쳐 태아의 혈중에 노출됨으로써 신생아의 장내세균을 변화시키게 되므로,^{63,64} 임신 중 항생제 복용 후 장내 마이크로바이옴의 변화는 소아천식 발생 위험을 증가시키게 되고 이는 용량에 비례한다고 하였다.⁵⁹ 임신 중 항생제 복용뿐 아니라 분만 방법,^{65,66} 빠른 이유식 시작,⁶⁷ 손 씻형제가 많은 환경^{68,69}과 같은 어린 시기에 마이크로바이옴을 변화시킬 수 있는 환경에 노출되는 경우 소아천식 발생의 위험 요인으로 작용하게 되고, 이는 어릴 때 균이 많은 환경에 노출되지 않았을 때 천식 발생이 증가한다는 위생가설⁷⁰과 부합한다고 보겠다.

임산부의 비만

임산부의 임신 전 과체중이나 비만이 자녀의 천명이나 천식 발생 위험을 증가시키는 것으로 유럽 14개 출생코호트 자료 분석 결과 보고되었다.⁷¹ 그런데 임신부의 비만과 자녀의 천식 사이의 연관성을 보고한 논문들을 검토한 결과⁷² 임신 전 과체중이나 비만은 1세 이전 천명 발생과는 상당히 연관성이 있어 보이나^{71,73,74} 학동기 이후 천식은 연구들마다 다양한 결과를 보고하고, 자녀의 성별이나 임

산부의 알레르기 성향에 따라 차이를 보이기도 하였다.⁷⁵⁻⁷⁷

임산부의 비만이 어떻게 자녀의 천식 발생에 영향을 미치는지는 아직 명확하지 않으나 다음의 몇 가지가 제안되고 있다. 먼저 비만은 만성적인 낮은 정도의 전신 염증반응이 있는 상태로, 임신부의 만성 염증반응이 자녀의 천식 발생을 일으키는 것으로 보고 있다. 비만인 임신부에서는 혈중 TNF- α , IL-6, C-reactive protein과 같은 염증매개체들이 정상 체중을 가진 임신부들에 비해 높아져 있고, 이는 자녀의 천명 발생과 연관성이 있었다.^{78,79} 또 사이토카인인 leptin이 비만인 임신부의 혈중과 제대혈에 증가되어 있고, 기도 염증을 감소시키는 것으로 알려진 adiponectin이 비만인 임신부와 신생아에게 감소되어 있었다.⁸⁰ 다음으로, 임신부의 비만이 특별한 영양분 섭취나 정상 체중인 임신부와는 다른 식이섭취 패턴과 관련이 있고, 이것이 소아의 천명이나 천식을 발생시킨 것으로 볼 수도 있다.^{81,82} 비만인 임신부에서 혈중 비타민 D 농도가 낮았는데,⁸³ 이것이 소아의 천명 발생 위험을 증가시켰을 수도 있다. 또, 비만인 경우 Bacteroides와 같은 마이크로바이옴이 감소하는 변화를 보이게 되는데,⁸⁴ 이것이 신생아의 장내미생물을 변화시킴으로써 천명이나 천식을 일으킬 수 있다.

결론

소아천식의 일차예방의 목표는 천식이 발생하기 전에 중재가 가능한 위험요인들을 찾고 이에 대한 노출을 결정적 시기부터 감소시킴으로써 천식이 발생하지 않도록 하는 것이다. 계속적으로 변화하는 환경 속에서 현재까지 소아천식 발생의 위험 요인으로 제시되는 임신 중 흡연과 대기오염물질의 노출, 스트레스, 식이와 비타민 D 섭취, 항생제 복용, 비만 등을 조절하고, 향후 새로운 위험 요인을 발굴함으로써 소아천식 발생을 감소시킬 다방면의 방법 모색이 필요하겠다.

REFERENCES

- Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226-35.
- Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640-7.
- Yang HJ. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases. *Korean J Pediatr* 2016;59:319-27.
- Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat* 3 2012;35:1-58.
- Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50.
- Lee Y, Choi J, Park MR, Kim J, Kim WK, Park YM, et al. Analysis of regional prevalence of allergic diseases in Korean school children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:62-9.
- Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic

- respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:846-57.
8. Rosas-Salazar C, Hartert TV. Prenatal exposures and the development of childhood wheezing illness. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:110-5.
 9. Abreo A, Gebretsadik T, Stone CA, Hartert TV. The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development. *Clin Trans Med* 2018;7:15.
 10. Yang HJ, Lee SY, Suh DI, Shin YH, Kim BJ, Seo JH, et al. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCO) study: design, rationale and methods. *BMC Pulm Med* 2014;14:109.
 11. Maitre L, de Bont J, Casas M, Robinson O, Aasvang GM, Agier L, et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open* 2018;8:e021311.
 12. Grieger JA, Clifton VL, Tuck AR, Wooldridge AL, Robertson SA, Gatford KL. In utero programming of allergic susceptibility. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:80-92.
 13. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
 14. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016;48:115-24.
 15. Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K, Kukla L, Hrubá D. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. *Eur Respir J* 2001;18:323-9.
 16. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health* 2016;16:428.
 17. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. *Environ Res* 2017;159:519-30.
 18. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015;70:64-73.
 19. Nobles CJ, Grantz KL, Liu D, Williams A, Ouidir M, Seeni I, et al. Ambient air pollution and fetal growth restriction: physician diagnosis of fetal growth restriction versus population-based small-for-gestational age. *Sci Total Environ* 2019;650:2641-7.
 20. Lavigne E, Belair MA, Rodriguez Duque D, Do MT, Stieb DM, Hystad P, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence. *Eur Respir J* 2018 Feb 1 [Epub ahead of print].
 21. Hsu HH, Chiu YH, Coull BA, Kloog I, Schwartz J, Lee A, et al. Prenatal particulate air pollution and asthma onset in urban children. Identifying sensitive windows and sex differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1052-9.
 22. Lee A, Hsu HH, Chiu YH, Bose S, Rosa MJ, Kloog I, et al. Prenatal fine particulate exposure and early childhood asthma: effect of maternal stress and fetal sex. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1880-6.
 23. Gruziova O, Xu CJ, Breton CV, Annesi-Maesano I, Antó JM, Auffray C, et al. Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure. *Environ Health Perspect* 2017;125:104-10.
 24. Makamure MT, Reddy P, Chuturgoon A, Naidoo RN, Mentz G, Batterman S, et al. Tumour necrosis factor α polymorphism (TNF-308 α G/A) in association with asthma related phenotypes and air pollutants among children in KwaZulu-Natal. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:217-22.
 25. Alexis NE, Zhou H, Lay JC, Harris B, Hernandez ML, Lu TS, et al. The glutathione-S-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1222-8.
 26. Rosa MJ, Just AC, Tamayo Y Ortiz M, Schnaas L, Svensson K, Wright RO, et al. Prenatal and postnatal stress and wheeze in Mexican children: sex-specific differences. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:306-12.
 27. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlunssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy* 2016;71:15-26.
 28. van de Loo KF, van Gelder MM, Roukema J, Roeleveld N, Merkus PJ, Verhaak CM. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2016;47:133-46.
 29. Flanagan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2018;48:403-14.
 30. von Hertzen LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:923-8.
 31. Trump S, Bieg M, Gu Z, Thurmann L, Bauer T, Bauer M, et al. Prenatal maternal stress and wheeze in children: novel insights into epigenetic regulation. *Sci Rep* 2016;6:28616.
 32. Azad MB, Kozyski AL. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:932072.
 33. Han YY, Forno E, Holguin F, Celedon JC. Diet and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:369-74.
 34. von Ehrenstein OS, Aralis H, Flores ME, Ritz B. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:571-7.
 35. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1588-604.
 36. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief 2011;59:1-8.
 37. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Kim H, Ownby DR, Johnson CC. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1309-14.
 38. Visness CM, Sandel MT, O'Connor G, Gern JE, Jaffee KE, Wood RA, et al. Cord blood vitamin D concentrations are unrelated to atopy and wheeze in 2 diverse birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1108-10.
 39. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:353-61.
 40. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:362-70.
 41. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stockholm J, 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;12:e0186657.
 42. Devereux G, Craig L, Seaton A, Turner S. Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: a cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:11-9.

43. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1336-43.
44. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy* 2015;45:114-25.
45. Bosse Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res* 2009;10:98.
46. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, Gutierrez ACE, Van Lommel L, Marchal K, et al. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep* 2015;10:711-25.
47. Wu H, Zhang C, Wang Y, Li Y. Does vitamin E prevent asthma or wheeze in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Respir Rev* 2018;27:60-8.
48. Bailey RL, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Dwyer JT. Examination of vitamin intakes among US adults by dietary supplement use. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:657-63.
49. Veeranki SP, Gebretsadik T, Mitchel EF, Tyllavsky FA, Hartert TV, Cooper WO, et al. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and early childhood asthma. *Epidemiology* 2015;26:934-41.
50. Wang T, Zhang HP, Zhang X, Liang ZA, Ji YL, Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:538-46.
51. Roy A, Kocak M, Hartman TJ, Vereen S, Adgent M, Piyathilake C, et al. Association of prenatal folate status with early childhood wheeze and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:144-50.
52. Alfonso VH, Bandoli G, von Ehrenstein O, Ritz B. Early folic acid supplement initiation and risk of adverse early childhood respiratory health: a population-based study. *Matern Child Health J* 2018;22:111-9.
53. Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1390-9.
54. Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:43-60.
55. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010085.
56. Rucci E, den Dekker HT, de Jongste JC, Steenweg-de-Graaff J, Gaillard R, Pasmans SG, et al. Maternal fatty acid levels during pregnancy, childhood lung function and atopic diseases. The generation R study. *Clin Exp Allergy* 2016;46:461-71.
57. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy? *BJOG* 2013;120:1450-2.
58. Zhao D, Su H, Cheng J, Wnag X, Xie M, Li K, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:756-64.
59. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Relative importance and additive effects of maternal and infant risk factors on childhood asthma. *PLoS ONE* 2016;11:e0151705.
60. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.
61. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
62. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
63. Fricke WF. The more the merrier? Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics. *J Pediatr* 2014;165:8-10.
64. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5.
65. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15:e1002494.
66. Lee E, Kim JB, Kang MJ, Choi KY, Cho JH, Kim Y, et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:471-7.
67. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S29-34.
68. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
69. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma* 2010;47:7-13.
70. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuit J, Cookson WO, Braun-Falder C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
71. Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Basterrechea M, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2015;44:199-208.
72. Rusconi F, Popovic M. Maternal obesity and childhood wheezing and asthma. *Pediatr Respir Rev* 2017;22:66-71.
73. Haberg SE, Stigum H, London SJ, Nystad W, Nafstad P. Maternal obesity in pregnancy and respiratory health in early childhood. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:352-62.
74. Eising JB, Uiterwaal CS, van der Ent CK. Maternal body mass index, neonatal lung function and respiratory symptoms in childhood. *Eur Respir J* 2015;46:1342-9.
75. Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, et al. The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. *Thorax* 2013;68:372-9.
76. Harpoe MC, Basit S, Bager P, Wohlfahrt J, Benn CS, Nohr EA, 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.
77. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, Field AE, Camargo CA Jr. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* 2016;71:1295-304.
78. Halonen M, Lohman IC, Stern DA, Ellis WL, Rothers J, Wright AL. Perinatal tumor necrosis factor- α production, influenced by maternal pregnancy weight gain, predicts childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:35-41.
79. Morales E, Guerra S, Garcia-Esteban R, Guxens M, Alvarez-Pedrerol M, Bustamante M, et al. Maternal C-reactive protein levels in pregnancy are associated with wheezing and lower respiratory tract infections in the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:164.
80. Hender I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):979-83.
81. Chatzi I, Garcia R, Roumeliotaki T, Basterrechea M, Begiristain H, Ini-

- guez C, et al. Mediterranean diet adherence during pregnancy and risk of wheeze and eczema in the first year of life: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *Br J Nutr* 2013;110:2058-68.
82. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Thorax* 2009;64:815-21.
 83. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009;85: 231-4.
 84. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.