

Factores de riesgo para padecer alergia alimentaria

Risk factors for food allergy

Blanca María del Refugio Morfin-Maciel,¹ Mirta Álvarez-Castelló²

¹ Alergóloga Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría; Académico numerario de la Academia Mexicana de Pediatría; Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México Alergóloga, Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México.

² Doctor en Ciencias médicas, Especialista en Medicina General Integral y Alergología; Hospital Universitario General Calixto García; Investigadora Titular; Profesora auxiliar.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Blanca María del Refugio Morfin Maciel
 todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1329

ORCID

Blanca María del Refugio Morfin Maciel

0000-0003-2359-3614

Mirta Álvarez Castelló

0000-0003-0370-3759

Resumen

La alergia es el resultado de interacciones genéticas y ambientales, incluso de tiempo, ruta y dosis de exposición a alimentos en pacientes susceptibles. Los factores de riesgo pueden ser: 1) genéticos y 2) ambientales, y estos, a su vez, se dividen en prenatales, perinatales y posnatales. La alergia alimentaria aparece frecuentemente y depende de múltiples factores de riesgo (genéticos y ambientales), que a su vez se dividen en: factores prenatales, natales y posnatales; participan en la expresión de la enfermedad y no en todos los casos es posible la intervención clínica.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Factores de riesgo; Factores genéticos; Factores ambientales.

Abstract

Allergy is the result of genetic and environmental interactions, including time, route, and dose of food exposure in susceptible patients. Risk factors can be: 1) genetic and 2) environmental, and these, in turn, are divided into prenatal, perinatal and postnatal. Food allergy appears frequently and depends on multiple risk factors (genetic and environmental), which in turn are divided into: prenatal, natal and postnatal factors; They participate in the expression of the disease and clinical intervention is not possible in all cases.

Key words: Food allergy; Risk factors; Genetic factors; Environmental factors.

La alergia es el resultado de interacciones complejas genéticas y ambientales. La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado exponencialmente en la última década;¹ sin embargo, esto no puede explicarse por cambios genómicos. Se sospecha que los factores ambientales pueden condicionar cambios epigenéticos en genes específicos.² La alergia alimentaria es el resultado de tiempo, ruta y dosis de exposición a alimentos en pacientes susceptibles.

Los factores de riesgo pueden ser: 1) **genéticos** y 2) **ambientales**, y estos, a su vez, se dividen en prenatales, perinatales y posnatales.

Factores genéticos

1. **Antecedente familiar de atopia.** El riesgo de alergia alimentaria incrementa 40% con un familiar en primer grado alérgico y 80% con dos familiares.

El riesgo de coasociación de la alergia alimentaria con otras enfermedades alérgicas es elevado.³

2. **Raza-origen étnico y género.** En Estados Unidos, la alergia alimentaria es más frecuente en niños varones, niños de color no hispanos y en asiáticos.⁴ Diversas publicaciones han demostrado mayor prevalencia de alergia alimentaria en hombres. Se piensa que debido a desigualdades sociales, los niños de raza negra y los asiáticos tienen mayor riesgo.
3. **Antecedente personal de atopía.** La dermatitis atópica y el asma incrementan el riesgo de alergia alimentaria, en coincidencia con la hipótesis de defectos en la barrera epitelial, donde se pierde el efecto de barrera, favoreciendo el paso de alérgenos y la sensibilización.⁵ **Figura 1**

4. **Genes específicos.** Las mutaciones con pérdida de función en la filagrina se asocian con alergia al cacahuete de forma independiente con dermatitis atópica, lo que sugiere que la piel es la ruta de sensibilización.^{6,7} Sin embargo, otros estudios han refutado esta asociación.⁸ Los polimorfismos en el gen STAT6 se han relacionado con alergia alimentaria.⁹

Factores ambientales

Desde el embarazo los individuos están expuestos a factores ambientales que derivan del estilo de vida, dieta y comportamiento. El término exposoma describe las exposiciones ambientales que un individuo experimenta. A continuación se informan las exposiciones externas específicas e internas dependientes del huésped (microbiota).¹⁰



Figura 1. Niveles de riesgo para alergia alimentaria.

Factores prenatales

1. *Edad materna*: los neonatos de **madres mayores de 30 años** tienen mayor riesgo de padecer alergia alimentaria.¹¹
2. *Número de hijo*: los **primogénitos** tienen mayor riesgo de padecer alergia alimentaria.¹¹ La prevalencia disminuye en forma proporcional con **el o los siguientes hijos**.¹²
3. *Estrés materno*: cualquier situación que condicione **estrés** (enfermedad materna, amenaza de aborto o parto eutócico) incrementa el riesgo de alergia alimentaria en el feto.¹³
4. *Obesidad materna*: constituye un estado proinflamatorio constante que favorece la metilación del ADN y la disbiosis en el feto; sin embargo, no se ha relacionado con incremento de riesgo de alergia alimentaria.¹⁴
5. *Ingesta de nutrientes y suplementos*: la dieta materna balanceada, con abundantes **antioxidantes, vitaminas, aceite de pescado, probióticos, prebióticos y simbióticos** no ha demostrado proteger al neonato de la alergia alimentaria, ni **evitar alimentos alergénicos**.^{15,16}
6. Los **probióticos** durante el embarazo y la lactancia protegen contra la dermatitis atópica, que representa el principal factor de riesgo de alergia alimentaria.¹⁷ **Figura 1**
7. La ingesta de **ácido fólico de la madre**¹⁸ mayor de 20 mcg/mL de **cafeína**,¹⁹ **β-caroteno**¹² y **azúcar**²⁰ se ha relacionado con alergia alimentaria en el neonato. La ingesta materna de **vitamina D, E y C** previene sibilancias en la infancia, pero no alergia alimentaria.²¹
8. *Consumo materno de antibióticos* incrementa en 36% el riesgo de padecer asma, rinitis alérgica y eczema, pero no alergia alimentaria.²²
9. *Tabaco y contaminantes*: Los efectos epigenéticos del **tabaquismo** materno incluyen la metilación de ADN y modificaciones de histonas en el feto,

que favorecen la alergia alimentaria.²³ La exposición prenatal a **humo de carbón y ftalatos** incrementa el riesgo de alergia alimentaria en el feto.¹⁰

Factores perinatales

1. *Cesárea*: un metanálisis reportó incremento del riesgo de alergia alimentaria del 32%.²⁴ En una cohorte de 1 millón de neonatos se observó incrementó del riesgo de alergia alimentaria del 21%.²⁶ Además, la prescripción profiláctica de **antibióticos** ocasiona disbiosis intestinal, favoreciendo alteraciones en el desarrollo inmunitario y metabólico del feto.¹⁴
2. *Bajo peso al nacimiento*: un estudio en Estados Unidos informó que los niños con **bajo peso al nacimiento** no tienen riesgo de padecer alergia alimentaria.²⁵
3. *Prematuridad*: en una cohorte de 1 millón de neonatos, los **prematuros** mostraron disminución del riesgo de alergia alimentaria del 26%.²⁶
4. *Ictericia neonatal y fototerapia* no incrementan el riesgo de alergia alimentaria.²⁷
5. *Estrés perinatal* incrementa el riesgo de alergia alimentaria.¹³
6. *Administración de leche de vaca en los primeros tres días de vida* aumenta el riesgo de alergia a este producto.¹⁶
7. *Alimentación con leche materna*: los consensos afirman que no protege contra alergia alimentaria; sin embargo, este punto aún se discute. Los estudios son heterogéneos, de baja calidad, con diversas definiciones operacionales. La leche materna contiene **butirato**, que favorece mecanismos tolerogénicos: 1) estimula la secreción de β-defensina-3 y moco intestinal; 2) refuerza las uniones apretadas de enterocitos, que impiden la penetración de alérgenos; 3) incrementa la expresión de IL-10, INF-gamma y FoxP3; 4) promueve la producción de precursores de macrófagos M2, células dendríticas y T reguladoras.²⁸ Los factores bioactivos (inmunoglobulinas, microbios, mucí-

nas, receptores solubles, glóbulos de grasa, prebióticos, probióticos y oligosacáridos), que modulan la microbiota intestinal, favorece la tolerancia. Los alérgenos alimentarios pasan a través de la leche materna, provocando un efecto tolerogénico en el neonato, que incrementa si el alérgeno es transmitido unido a IgG.²⁹ La composición individual de la leche materna puede generar diversos efectos protectores.³⁰

8. *Hijos de inmigrantes* nacidos en Estados Unidos y quienes migraron durante la infancia tienen mayor riesgo de alergia alimentaria que los niños extranjeros.³¹

Factores posnatales

1. *Fórmulas extensa y parcialmente hidrolizadas*: su uso exclusivo en los primeros 4-6 meses de vida extrauterina no previene la alergia alimentaria en niños con alto riesgo.³² Algunas revisiones sistemáticas y estudios doble ciego han demostrado que las fórmulas hielizadas no previenen la alergia alimentaria.
2. *Ablactación temprana y variada* entre los 4-6 meses de vida previene la alergia alimentaria. Todos los alimentos alérgicos deben introducirse antes del primer año de edad. No introducir cacahuete y huevo cocido en niños menores de 6 meses favorece la alergia alimentaria.^{33,34} La introducción temprana de alimentos alérgicos estimula la tolerancia y producción de linfocitos T reguladores en el intestino.
3. *Introducción de leche de vaca*: los resultados son contradictorios. Se mantiene la postura de que la introducción temprana del alimento favorece la tolerancia. El riesgo de alergia a la leche de vaca es 20 veces mayor en neonatos que recibieron este producto después de los tres meses de vida comparados con los que la recibieron a los 14 días.³⁵ El retraso después de 1 mes para la introducción o ingesta irregular de leche de vaca incrementa el riesgo de alergia a la leche de vaca en un 23.1%.³⁶ La ingesta de 10 mL/día de leche de vaca, entre el primero y segundo mes de edad, previene este tipo de alergia.³⁷
4. *Ácidos grasos polinsaturados, probióticos y prebióticos* tienen un efecto protector para la alergia alimentaria cuando se administran en la infancia temprana.³⁸
5. *Vitamina D*: la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de alergia alimentaria. Existe mayor prevalencia en niños nacidos en otoño e invierno, y menor en quienes viven cerca del Ecuador. La suficiencia de vitamina D se asocia con alergia alimentaria, por lo que continúa discutiéndose.³⁹
6. *Dermatitis atópica*: es el principal factor de riesgo de alergia alimentaria, al permitir la penetración de alérgenos por la barrera epitelial incompetente. A mayor gravedad de la dermatitis atópica mayor riesgo de alergia alimentaria.³² **Figura 2**
7. *Emolientes*: al momento los reportes son controversiales. De acuerdo con los metanálisis, su uso temprano no previene la dermatitis atópica ni la alergia alimentaria, al contrario, esta última fue más frecuente en el grupo que recibió emolientes. Se sugiere que, por los vehículos del emoliente, puede favorecer el paso de alérgenos alimentarios por la piel.⁴⁰
8. *Exposición a alérgenos inhalados y en forma cutánea*: favorece la sensibilización a alimentos, y el riesgo es mayor con mutaciones de pérdida de función de la filagrina; mientras que la exposición oral genera tolerancia.⁴¹ Los alérgenos alimentarios se encuentran en forma ubicua en el ambiente.¹⁰
9. *Prescripción de antibióticos en el primer año de vida*: incrementa 40% el riesgo de alergia alimentaria debido a la alteración en el microbioma. El riesgo aumenta con múltiples ciclos.⁴²⁻⁴⁴
10. *Inhibidores de la bomba de protones*: incrementan el riesgo de sensibilización a alimentos al impedir la digestión de las proteínas.⁴⁵ La exposición a **antiácidos** durante la lactancia altera el microbioma y favorece la alergia alimentaria en una forma dosis-dependiente.⁴³
11. *Dieta occidental*: las carnes rojas, alimentos procesados, grasas saturadas, azúcares refinados y

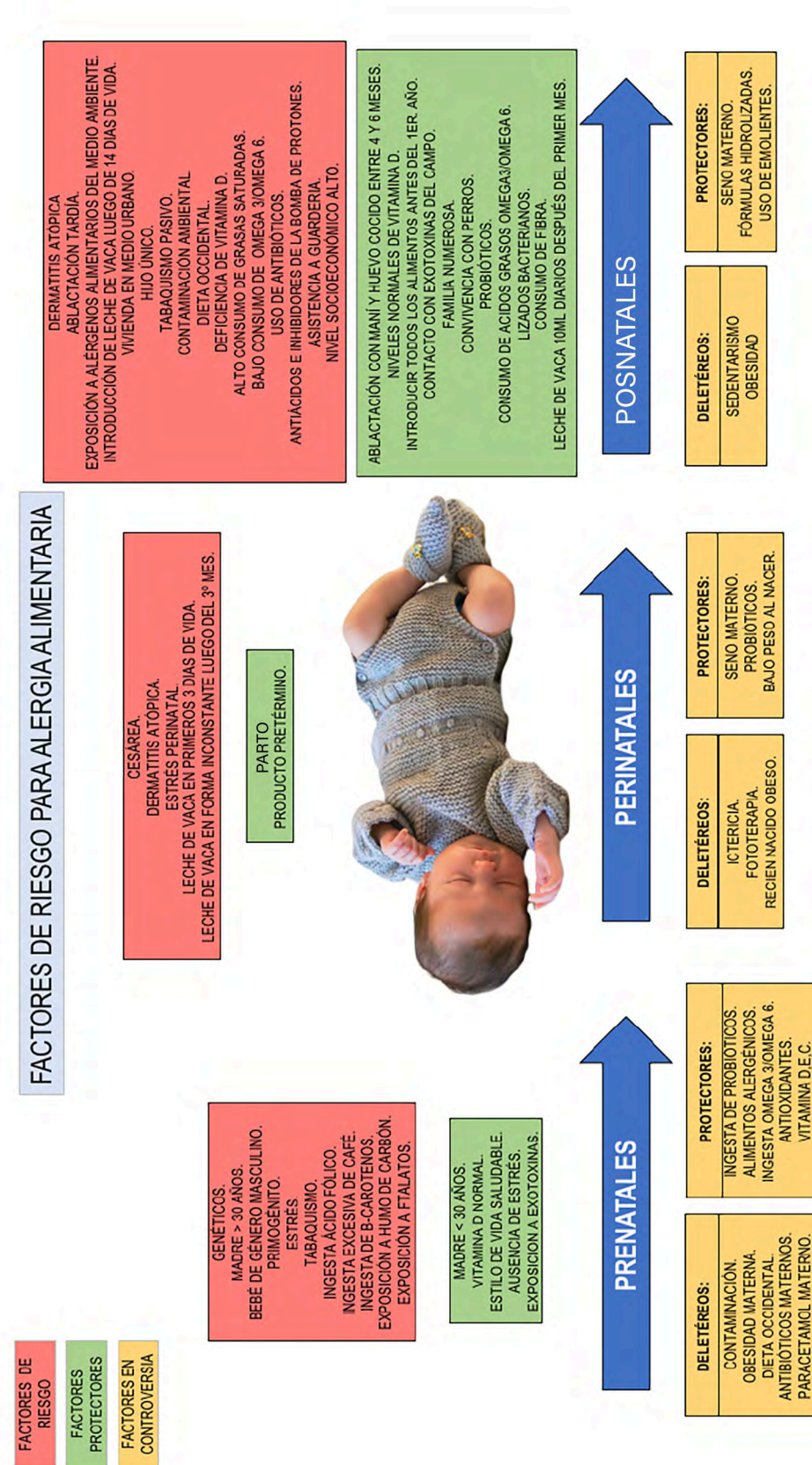


Figura 2. Factores de riesgo para alergia alimentaria. En rojo se muestran los factores de riesgo; en verde los factores protectores y en amarillo los factores que aún se discuten.



baja ingesta de fibra se asocian con alta prevalencia de obesidad y alergia alimentaria. Por el contrario, la dieta mediterránea baja en grasas y rica en antioxidantes y probióticos favorece la fermentación de fibras solubles y produce butirato, que tiene propiedades antiinflamatorias, tolerogénicas y restaura la barrera intestinal.⁴⁶

12. *Obesidad y sobrepeso*: estimula un estado proinflamatorio sistémico, que al afectar el intestino incrementa la sensibilización a alérgenos alimentarios en niños menores de 5 años. Sin embargo, una revisión sistemática informó que no existe una relación clara entre obesidad y alergia alimentaria,⁴⁷ por lo que este factor de riesgo continúa discutiéndose.
13. *Contaminación ambiental*: incrementa la metilación del ADN en los loci de mayor riesgo para alergia alimentaria (HLA-DBR1 y HLA-DQB1). Durante la infancia, la exposición a PM_{2.5}, triclosán y ftalatos dañan la barrera intestinal y el microbioma, lo que favorece la sensibilización a los alimentos.^{10,48,49}
14. *Contacto con exotoxinas* en medios con alta producción de microbios estimula el sistema innato y la diversidad y cantidad de microbioma, lo que previene la alergia alimentaria.⁵⁰
15. *Cambios en el estilo de vida intra y extramuros y patrones de actividad*. Habitar en lugares cerrados, mal ventilados, con acúmulo de alérgenos, en ciudades con elevada contaminación, familias pequeñas y reducción de la actividad física se relaciona con obesidad y alergia alimentaria.⁵¹
16. *Asistencia a guarderías*: aumentó en 27% el riesgo de padecer alergia alimentaria, de acuerdo con un estudio transversal que incluyó 10,851 prescolares,⁵² quizá debido al aumento de infecciones gastrointestinales favorecidas por el contacto estrecho con otros niños. Sin embargo, las guarderías con piso de tierra, árboles y animales tienen un efecto benéfico, porque estimulan la microbiota intestinal.
17. *Contacto con perros*: El estudio EAT (Enquiring about tolerance) demostró que la convivencia con

perros disminuyó un 90% la posibilidad de padecer alergia alimentaria. Ningún niño que tenía contacto con dos o más perros en su casa padeció alergia alimentaria, lo que sugiere un efecto dosis-respuesta.⁵³

18. *Familia numerosa*: tener hermanos mayores reduce el riesgo de alergia alimentaria.³
19. *Tabaquismo pasivo*: en los primeros años de vida se ha relacionado fuertemente con alergia alimentaria.¹⁰ Es probable que el tabaquismo pasivo favorezca la sensibilización a los alimentos por un efecto proinflamatorio.
20. *Estado socioeconómico*: la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca es mayor en sujetos de países industrializados y estado socioeconómico alto,⁵⁴ puesto que tienen un mayor nivel de estudios, exceso de higiene y se practica con mayor frecuencia la cesárea.
21. *Vacunas*. Las vacunas BCG, rotavirus y tosferina no reducen el riesgo de alergia alimentaria.⁵⁵⁻⁵⁷
22. *Lisados bacterianos*: de acuerdo con un estudio, disminuyeron la prevalencia de sensibilización a la leche de vaca,⁵⁸ puesto que favorecen la expresión de receptores Toll, y la expresión Th1, y debilitan la expresión de Th2, y de esta forma previene la alergia.
23. *Helicobacter pylori*: no se ha relacionado con alergia alimentaria.^{59,60}

CONCLUSIÓN

La alergia alimentaria aparece frecuentemente y depende de múltiples factores de riesgo (genéticos y ambientales), que a su vez se dividen en: factores prenatales, natales y posnatales; participan en la expresión de la enfermedad y no en todos los casos es posible la intervención clínica.

REFERENCIAS

1. Prescott SL, Pawankar R, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 21-30.

2. Tan TH, Ellis JA, et al. The role of genetics and environmental in the rise of childhood food allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 42: 20-29.
3. Koplin JJ, Allen KJ, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (11): 5364-77.
4. Gupta RS, Springston EE, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128 (1): e9-17.
5. Liu AH, Jaramillo R, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (4): 798-806.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): 291-307.
7. Linneberg A, Fenger RV, et al. Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161 (3): 234-242.
8. Tan HT, Ellis JA, et al. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5):1211-13.
9. Hancock DB, Romieu I, et al, London SJ. STAT6 and LRP1 polymorphisms are associated with food allergen sensitization in Mexican Children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (6): 1673-76.
10. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun* 2002; 3 (4): 220-24.
11. Moran TP. The external exposome and food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 20 (8): 37-53.
12. Dioun AF, Harris SK, et al. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14 (4): 307-11.
13. Kusunoki T, Mukaida K, et al. Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (3): 250-4.
14. Polloni L, Ferruzza E, et al. Perinatal stress and food allergy: a preliminary study on maternal reports. *Psychol Health Med* 2015; 20 (6): 732-41.
15. Renz H, Skevaki Ch. Early life microbial exposures and allergic risk: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 177-91.
16. Tuokkola J, Lamminsalo A, et al. Maternal antioxidant intake during pregnancy and the development of cow's milk allergy in the offspring. *Br J Nutr* 2021; 125 (12): 1386-93.
17. De Silva D, Halken S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood. Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (7): 813-26.
18. Panduru M, Panduru NM, et al. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (2): 232-42.
19. McStay CL, Prescott SL, et al. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? *Nutrients* 2017; 9: 123-33.
20. Tanaka K, Okubo H, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of food allergy in young Japanese children. *Pediatr Child Health* 2021; 57 (6): 903-7.
21. Gupta A, Singh A, et al. The association between sugar intake during pregnancy and allergies in offspring: a systematic review and a meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2021; 25: nuab052.
22. Beckhaus AA, García ML, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70 (2): 1588-604.
23. Zhong Y, Zhang Y, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (3): 445-56.
24. Potaczek DP, Harb H, et al. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* 2017; 9 (4): 539-71.
25. Bager P, Wohlfahrt J, et al. Cesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (4): 634-42.
26. Mitselou N, Halberg J, et al. Cesarean delivery, preterm birth and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (5): 1510-14.
27. Chandran U, Demissie K, et al. Food allergy among low birthweight children in a national survey. *Matern Child Health* 2013; 17 (1): 165-71.
28. Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, et al. Neonatal jaundice, phototherapy and childhood allergic diseases: An update systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 690-701.
29. Paparo L, Nocerino R, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. *Allergy* 2021; 76: 1398-1415.
30. Dawod B, Marshall JS, et al. Breastfeeding and the developmental origins of mucosal immunity: how human milk shapes the innate and adaptive mucosal immune systems. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37 (6): 547-56.
31. Munblit D, Boyle RJ, et al. Factors affecting breast milk composition and potential consequences for development of the allergic phenotype. *Clin Exp Allergy* 2014; 45: 583-601.
32. Keet CA, Wood RA, et al. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (1): 169-75.

33. Fleischer DM, Chan ES, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from AAAAI, ACAAI; and the Canadian Society for allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 22-43.
34. Roduit C, Frei R, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014 (133): 1056-64.
35. Du Toit G, Roberts G, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-813.
36. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (1): 77-82.
37. Urashima M, Mezawa H, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation with Cow's Milk Formula at Birth: A randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173 (12): 1137-45.
38. Sakihara T, Otsuji K, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (1): 224-32.
39. Rueter K, Prescott SL, et al Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 962-969.
40. Allen KJ, Koplin JJ, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;13 (14): 1109-16.
41. Skjerven HO, Rehbinder EM, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicenter, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020; 395 (10228): e53.
42. Kulis MD, Smeekens JM, et al. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148 (3): 689-93.
43. Li M, Lu ZK, et al. Antibiotic exposure and the risk of food allergy: evidence in the US Medicaid Pediatric Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 492-9.
44. Mitre E, Susi A, et al Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early Childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172 (6): e180315.
45. Virta LJ, Kautiainen H, et al Symptoms suggestive of cow's milk allergy in infancy and pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 361-367
46. Pali-Schöll I, Untersmayr E, et al The effect of digestion and digestibility on allergenicity of food. *Nutrients* 2018; 10 (9): 1129.
47. Wypych TP, Marsland BJ. Diet hypotheses in light of the microbiota revolution: new perspectives. *Nutrients* 2017; 9: 537-50.
48. Baumann S, Lorentz A. Obesity- a promoter of allergy? *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 205-13.
49. Sözüer ZC, Cevhertas L, et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1517-28.
50. Bowatte G, Lodge C, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70 (3): 245-56.
51. Phillips JT, Stahlhut RW, et al. Food allergy, breastfeeding, and introduction of complementary foods in the New York Old Order Mennonite Community. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124 (3): 292-4.
52. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (2): 155-60.
53. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, et al. Day-care attendance and increase risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61 (4): 447-53.
54. Perkin MR, Logan K, et al. Efficacy of the EAT study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (6): 1606-14.
55. Arancibia ME, Lucero Y, et al. Association of cow's milk protein allergy prevalence with socioeconomic status in a cohort of Chilean infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71 (3): 80-3.
56. Steenhuis TJ, et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: A randomized, prospective, single-blind study. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38 (2008): 79-85.
57. Venter C, Stowe J, et al. No association between atopic outcomes and type of pertussis vaccine given in children born on the Isle of Wight 2001–2002. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1248-1250.
58. Karakas MN, Arslan A, et al. May rotavirus vaccine be affect food allergy prevalence? *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16 (8): 1952-6.
59. Lau D. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (3): 293-5.
60. Ma ZF, Majid NA, et al. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Front Microbiol* 2016; 7: 368.