

Capitolo 7

Fattori di rischio pre e perinatali e del primo anno di vita e sviluppo di wheezing in età prescolare

Pre, perinatal and early life (first year) risk factors for wheezing in young children

Franca Rusconi,^{1,2} Claudia Galassi,^{3,4} Marta Bellasio,² Silvano Piffer,⁵ Enrico Lombardi,¹ Enea Bonci,⁶ Lucio Armenio,⁷ e il Gruppo Collaborativo SIDRIA-2

¹ AOU Meyer, Firenze

² Università degli studi, Milano

³ CPO Piemonte, Torino

⁴ ASR Emilia-Romagna, Bologna

⁵ APSS, Trento

⁶ Università di Roma

⁷ Università di Bari

Riassunto

Negli ultimi anni diversi studi si sono concentrati sul ruolo dei fattori precoci (presenti durante la gravidanza e le prime epoche della vita) nell'eziologia dell'asma e dei sibili respiratori (*wheezing*). L'ipotesi del nostro studio è che, nel bambino in età prescolare, il *wheezing* abbia diverse espressioni fenotipiche (*transient early wheezing*, *persistent wheezing* and *late-onset wheezing*), che riconoscono una diversa patogenesi e quindi anche diversi fattori di rischio. Abbiamo studiato l'associazione tra fattori di rischio pre, perinatali e del primo anno di vita e i tre fenotipi di *wheezing* nei bambini di 6-7 anni arruolati nello studio SIDRIA-2. L'esposizione a fumo materno in gravidanza è risultata associata a un maggiore rischio di *early* e *persistent wheezing*; la prematurità, l'aver avuto un rico-

vero in epoca neonatale per problemi respiratori e alcuni indicatori di infezioni respiratorie nel primo anno di vita sono risultati associati all'*early wheezing*. Il contatto precoce con altri bambini, fonte di esposizione ad agenti infettivi, è risultato anch'esso un fattore di rischio per il *wheezing* a insorgenza precoce (sia *transient* sia *persistent*) ma protettivo nei confronti del *late-onset wheezing*, al contrario di quanto si osserva per l'allattamento al seno. Infine, l'esposizione a umidità o muffe nella camera dove il bambino dorme è risultata associata a tutti e tre i fenotipi di *wheezing*. I fattori di rischio considerati presentano quindi una diversa associazione con i diversi fenotipi di *wheezing*.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(2) suppl: 47-51)

Parole chiave: infanzia, sibili respiratori, fattori di rischio perinatali

Abstract

In recent years some studies have focused attention on the contribution of early life risk factors in the pathogenesis of asthma and wheezing. In our study we tested the hypothesis that wheezing in childhood is not a single disorder and that different wheezing phenotypes (called *transient early wheezing*, *persistent wheezing* and *late-onset wheezing*) are associated with different risk factors. We evaluated the association between pre, perinatal and early life (1st year) risk factors and different wheezing phenotypes in children 6-7 years old enrolled in the SIDRIA-2 project. Maternal smoking in pregnancy is associated with *early* and *persistent wheezing*; prematurity, child's admission to

hospital shortly after birth for respiratory problems, indicators of respiratory infections during the child's first year of life are associated with *early wheezing*. An increase in childhood infections from contact with siblings or day care attendance is a risk factor for *early wheezing* but protective against *late-onset wheezing*, while an opposite pattern was observed for breastfeeding. Finally, mould or dampness in the child's bedroom during his first year of life is associated with all wheezing phenotypes. The risk factors studied are differently associated with different wheezing phenotypes.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(2) suppl: 47-51)

Key words: childhood, wheezing, perinatal risk factors

Introduzione

In un recente editoriale, Fernando Martinez, uno tra i più illustri epidemiologi che si siano occupati di asma in età pediatrica, si chiede riguardo alla prevenzione della malattia asmatica: «Does all that really matters happen before we learn to read?».¹ Mentre, infatti, molto si conosce ed è stato fatto in termini di controllo della malattia asmatica, mancano strategie per ciò che riguarda la prevenzione primaria, ossia la prevenzione dello sviluppo della malattia in persone che ancora non l'hanno manifestata. Gli studi che si sono concentrati sulla storia naturale della malattia indicano chiaramente che gran parte dei pazienti asmatici hanno un decorso caratterizzato da remissione dei sintomi e ricadute e che, fatta eccezione per alcune forme partico-

lari quale l'asma occupazionale e da aspirina, l'asma è una malattia progressiva che inizia nei primissimi anni di vita.² La maggior parte dei pazienti adulti che presentano un asma cronico persistente, il tipo più grave di asma che si accompagna a modificazioni irreversibili della struttura dei bronchi e della funzionalità polmonare, hanno manifestato i primi sintomi della malattia in età prescolare. Queste considerazioni suggeriscono quindi che i fattori ambientali che agiscono nelle primissime epoche della vita possano, di concerto con i fattori genetici, giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia.³ Nel bambino si possono riconoscere diversi fenotipi di *wheezing*. Gran parte dei bambini che presentano *wheezing* nei primi due-tre anni di vita hanno sintomi transitori che regrediscono prima

dell'età scolare. In questi bambini, che chiameremo, in accordo con la definizione coniata da Martinez,⁴ bambini con *transient early wheezing*, il fattore predisponente sembra essere un alterato sviluppo delle vie aeree che presentano un calibro ridotto, men-

tre il fattore scatenante sono infezioni respiratorie, per lo più di tipo virale. Questa forma di *wheezing* non sembra tuttavia essere completamente benigna; alcuni bambini con *transient early wheezing* possono presentare in età adulta ancora sintomi sporadici e

		Controlli n. 13.414	Early wheezing n. 1.598	Persistent wheezing n. 910	Late-onset wheezing n. 1.011
Prematurità					
(< 37 settimane)	%	7,2	10,6	10,1	7,3
	OR* (IC 95%)		1,50 (1,26-1,79)	1,43 (1,14-1,81)	0,98 (0,76-1,26)
Età madre					
< 23 anni	%	7,2	7,2	8,2	8,4
	OR* (IC 95%)		0,96 (0,78-1,18)	1,12 (0,87-1,45)	1,09 (0,86-1,39)
> 35 anni	%	22,8	20	20	19,7
	OR* (IC 95%)		0,82 (0,72-0,94)	0,86 (0,73-1,03)	0,85 (0,72-1,00)
Fumo madre in gravidanza					
	%	10,7	14,6	15,1	10,7
	OR* (IC 95%)		1,39 (1,19-1,62)	1,41 (1,16-1,72)	1,01 (0,82-1,25)
Ricovero neonatale per problemi respiratori					
	%	2,6	5,6	6,6	2,7
	OR* (IC 95%)		2,17 (1,70-2,77)	2,54 (1,90-3,40)	1,04 (0,70-1,55)
Allattamento					
mai	%	16,8	16,4	17,5	13,7
≤ 6 mesi	%	52	54,3	51	52,9
	OR* (IC 95%)		1,13 (0,97-1,32)	0,97 (0,81-1,18)	1,32 (1,09-1,61)
> 6 mesi	%	30,1	27,9	29,7	32,1
	OR* (IC 95%)		1,03 (0,87-1,21)	0,98 (0,80-1,21)	1,37 (1,10-1,69)
Fratelli					
	%	73,9	79,7	76,3	71
	OR* (IC 95%)		1,39 (1,21-1,58)	1,13 (0,96-1,33)	0,87 (0,76-1,01)
Asilo					
	%	28,5	35,5	28,7	26,6
	OR* (IC 95%)		1,37 (1,22-1,53)	1,02 (0,88-1,19)	0,94 (0,81-1,09)
Antibiotici nel primo anno					
	%	32,7	65,6	59,7	37,8
	OR* (IC 95%)		4,17 (3,70-4,69)	3,39 (2,92-3,94)	1,22 (1,07-1,41)
Paracetamolo nel primo anno					
	%	57,3	77	73,1	61,6
	OR* (IC 95%)		2,52 (2,21-2,88)	2,04 (1,73-2,40)	1,18 (1,02-1,35)
Dorme con altri bimbi primo anno					
	%	27,3	34,5	33,3	23,8
	OR* (IC 95%)		1,40 (1,25-1,57)	1,33 (1,15-1,54)	0,80 (0,69-0,94)
Presenza di muffe nel primo anno					
	%	11,2	16,2	20,4	16,8
	OR* (IC 95%)		1,58 (1,36-1,83)	2,10 (1,76-2,50)	1,62 (1,36-1,94)
Animali nel primo anno					
	%	5,1	4,9	5,5	5,4
	OR* (IC 95%)		1,02 (0,96-1,08)	1,03 (0,96-1,10)	0,99 (0,92-1,07)

* Gli OR sono stati aggiustati per età, genere, centro, stagione, compilatore del questionario, scolarità più alta in famiglia.

Tabella 1. SIDRIA-2, 2002. Frequenza di fattori pre e post natali e del primo anno di vita e associazioni (Odds Ratio, OR con i relativi intervalli di confidenza al 95%, IC 95%) con tre fenotipi di wheezing.

Table 1. SIDRIA-2, 2002. Pre-post natal and first year of life risk factors prevalences and association with different wheezing phenotypes.

sembrano avere, almeno come gruppo, una funzionalità polmonare lievemente ridotta rispetto ai soggetti che non hanno mai presentato *wheezing*.^{4,5} In una parte dei bambini che manifestano il primo episodio di *wheezing* nei primi due-tre anni di vita, la sintomatologia persiste anche a 5-6 anni di età e nelle età successive. Questi bambini (definiti bambini con *persistent wheezing*) presentano fin dai primi anni di vita una malattia clinicamente più grave, con maggiore ricorrenza e gravità dei sintomi, sviluppano più frequentemente atopia e hanno una maggiore compromissione della funzionalità polmonare già in età scolare e, successivamente, in età adulta.^{4,5} Un terzo gruppo di bambini, infine, presenta i primi sintomi di *wheezing* a partire dai 5-6 anni di età (bambini con *late-onset wheezing*): hanno anch'essi una costituzione atopica ma presentano una forma clinicamente più lieve, senza una compromissione della funzionalità polmonare di base. In accordo con altri studi disponibili in letteratura, già nella prima fase dello studio SIDRIA³ è stato indicato il ruolo di possibili fattori di rischio pre e perinatali e del primo anno di vita sullo sviluppo di *wheezing* nei primi anni di vita, ovvero dalla nascita fino all'età scolare. Nell'ambito della seconda fase dello studio SIDRIA abbiamo voluto confermare l'importanza di alcuni di questi fattori tra cui l'esposizione a fumo in gravidanza, la prematurità e il basso peso alla nascita, l'allattamento al seno, il contatto precoce con altri bambini, e valutarne altri, quali l'uso di paracetamolo e di antibiotici e l'esposizione a muffe e animali domestici nel primo anno di vita. L'ipotesi del nostro studio è che, dal momento che questi differenti tipi di *wheezing* presentano una diversa patogenesi, siano anche associati a diversi fattori di rischio.

Materiali e metodi

Il disegno e i metodi di campionamento dello studio SIDRIA-2 sono descritti dettagliatamente nell'articolo di Galassi C. *et al.* riportato in questo supplemento. Per la presente analisi sono stati considerati solo i bambini di 6-7 anni, per non incorrere in una possibile distorsione del ricordo da parte del genitore di eventi anche molto lontani nel tempo. Abbiamo suddiviso i bambini in quattro gruppi mutuamente esclusivi:

- bambini con *transient early wheezing*: ovvero bambini che avevano presentato almeno un episodio di malattia delle basse vie respiratorie con *wheezing* (bronchiolite, bronchite asmatica, asma bronchiale, *wheezing*) nei primi 2 anni di vita e che non presentavano più sintomi negli ultimi 12 mesi;
- bambini con *persistent wheezing*: bambini che avevano presentato almeno un episodio di *wheezing* o malattia delle basse vie respiratorie con *wheezing* nei primi 2 anni di vita e che ancora presentavano sintomi negli ultimi 12 mesi;
- bambini con *late-onset wheezing*: bambini che non avevano presentato *wheezing* o malattie delle basse vie respiratorie con *wheezing* nei primi 2 anni di vita e che presentavano *wheezing* negli ultimi 12 mesi;
- controlli: bambini che non avevano presentato malattie delle basse vie respiratorie con *wheezing* né nei primi 2 anni di vita né negli ultimi 12 mesi.

Sono stati presi in considerazione i seguenti fattori pre e perinatali: la prematurità (età gestazionale (EG) <37 settimane *vs* ≥37 settimane), l'età materna al momento del parto (<23 anni, da 23 a 35 anni e >35 anni), l'esposizione a fumo materno in gravidanza e il ricovero in epoca neonatale per problemi respiratori. Tra i fattori dei primi anni di vita sono stati considerati: l'allattamento materno (≤6 mesi, >6 mesi *vs* non allattamento), avere dei fratelli, l'aver frequentato un asilo nido e, per ciò che attiene al primo anno di vita, la condivisione della camera da letto con altri bambini, la presenza di macchie di muffa o di umidità nella camera da letto, il contatto con animali di fattoria, l'assunzione di antibiotici e di paracetamolo (indicatori di infezioni respiratorie).

Le prevalenze sono state calcolate senza le risposte mancanti, che sono state considerate come negative. Le associazioni tra i tre fenotipi di *wheezing* e i fattori dei primi anni di vita sono state stimate mediante modelli di regressione logistica politomica, inserendo nel modello dapprima il singolo fattore e un *set* definito di confondenti (età del bambino, genere, centro di rilevazione dei dati, stagione di compilazione del questionario, compilatore del questionario) e, in seguito, tutte le variabili risultate significativamente associate con il *wheezing* nella prima analisi, con l'esclusione delle variabili per cui vi era un problema di alta correlazione: ricovero neonatale per patologia respiratoria (correlata con prematurità) e assunzione di antibiotici nel primo anno di vita (correlata con assunzione di paracetamolo). I risultati sono presentati come Odds Ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Per l'analisi sui fattori pre e post natali e del primo anno di vita sono stati considerati i 20.016 questionari relativi ai bambini di 6-7 anni partecipanti a SIDRIA; per 3.083 bambini non erano disponibili i dati sul *wheezing* nei primi anni di vita, e l'analisi è stata perciò ristretta a 16.933 bambini. Di questi: 1.598 (9,4%) presentavano *transient early wheezing*, 910 (5,4%) *persistent wheezing* e 1.011 (6,0%) *late-onset wheezing*; 13.414 bambini non avevano mai presentato *wheezing* e costituivano il gruppo di controllo.

In Tabella 1 sono riportate le frequenze dei fattori pre e post natali e del primo anno di vita nei tre gruppi di bambini con *wheezing* e nei controlli, e le associazioni con i diversi tipi di *wheezing* ottenute da modelli con i singoli fattori. In Tabella 2 sono riportate le associazioni per i fattori che sono risultati significativamente associati con il *wheezing* nella prima analisi, aggiustate ciascuna per l'effetto di tutti gli altri fattori considerati. L'essere stato esposto a fumo passivo durante la gravidanza, l'essere nato prima di 37 settimane di gestazione e l'aver avuto un ricovero in epoca neonatale per patologia respiratoria sono risultati fattori di rischio per il *wheezing* che insorge nei primi due anni di vita (sia *early* sia *persistent wheezing*) ma non per il *wheezing* a insorgenza in età scolare (*late-onset wheezing*), mentre un'elevata età materna alla nascita del bambino è risultato protettivo solo per *early wheezing*. I fattori relativi ai primi mesi di vita indicativi di un precoce contatto con altri bambini (avere fratelli, frequentare l'asilo nido e dormire nella stessa stanza con altri bambini) sono ri-

	Early wheezing n. 1.598		Persistent wheezing n. 910		Late-onset wheezing n. 1.011	
	OR*	(IC 95%)	OR*	(IC 95%)	OR*	(IC 95%)
Prematurità (< 37 settimane)						
	1,51	(1,25-1,83)	1,26	(0,97-1,65)	1,08	(0,82-1,42)
Età madre						
< 23 anni	0,98	(0,77-1,24)	0,98	(0,72-1,33)	0,99	(0,75-1,30)
> 35 anni	0,82	(0,70-0,95)	0,91	(0,75-1,10)	0,87	(0,72-1,04)
Fumo madre in gravidanza						
	1,38	(1,17-1,63)	1,53	(1,24-1,90)	0,94	(0,74-1,20)
Allattamento						
≤ 6 mesi	1,11	(0,94-1,31)	0,99	(0,79-1,23)	1,29	(1,03-1,61)
> 6 mesi	1,10	(0,91-1,31)	1,06	(0,83-1,34)	1,33	(1,04-1,68)
Fratelli						
	1,24	(1,06-1,44)	0,92	(0,76-1,12)	0,83	(0,70-0,98)
Asilo						
	1,33	(1,17-1,50)	0,92	(0,78-1,09)	0,91	(0,77-1,07)
Paracetamolo nel primo anno						
	2,28	(1,98-2,63)	1,78	(1,50-2,11)	1,13	(0,97-1,31)
Dorme con altri bimbi primo anno						
	1,20	(1,05-1,37)	1,20	(1,01-1,43)	0,85	(0,71-1,02)
Presenza di muffe nel primo anno						
	1,46	(1,25-1,71)	1,84	(1,52-2,23)	1,54	(1,27-1,87)

* Gli OR sono aggiustati per tutti i fattori elencati in tabella oltre a età, genere, centro, stagione, compilatore del questionario, scolarità più alta in famiglia.

Tabella 2. SIDRIA-2, 2002. Associazioni (Odds Ratio, OR, e relativi intervalli di confidenza al 95%, IC 95%) tra fattori pre, perinatali e del primo anno di vita e i tre fenotipi di wheezing.

Table 2. SIDRIA-2, 2002. Association between pre-perinatal and first year of life risk factors and different wheezing phenotypes (multivariate analysis).

sultati essere fattori di rischio soprattutto per il *wheezing* nei primi due anni di vita (*early wheezing*) mentre sono risultati protettivi per il *late-onset wheezing*. Avere assunto antibiotici e/o paracetamolo nel primo anno di vita è anch'esso un fattore di rischio solo per il *wheezing* a insorgenza precoce (*early e persistent wheezing*). L'esposizione a muffe nel primo anno di vita risulta un importante fattore di rischio per tutti e tre i tipi di *wheezing*. L'allattamento materno, infine, sembra essere un modesto fattore di rischio per l'insorgenza del *late-onset wheezing*.

Come già osservato nella prima fase dello studio SIDRIA,³ la familiarità per asma o atopia rappresenta un significativo fattore di rischio per tutte le tipologie di *wheezing*, in particolare per i bambini *persistent wheezing* (OR = 2,20; IC 95% 1,88-2,57).

Discussione

Le associazioni tra i fattori di rischio considerati e i diversi tipi di *wheezing* sostanzialmente confermano quanto già dimostrato in SIDRIA-1.³ L'esposizione a fumo materno in gravidanza è associata a un maggiore rischio di *wheezing* che insorge nei primi due anni di vita e, in particolare, del *persistent wheezing*, che è caratterizzato da un quadro clinico sostanzialmente più grave rispetto al *transient early wheezing*. Altri studi hanno da tempo suggerito che il fumo materno in gravidanza sia associato a una riduzione della funzionalità polmonare nelle prime settimane di vi-

ta, prima cioè che si verifichi qualsiasi esposizione postnatale.⁶ Essere nato prima del termine ed essere stato ricoverato in epoca neonatale per problemi respiratori, condizioni strettamente associate fra loro, sono risultati essere fattori di rischio solo per il *wheezing* che insorge nei primi due anni di vita, con l'associazione più forte registrata per il ricovero per problemi respiratori dal momento che questo è molto spesso indicativo di prematurità grave. Studi anatomopatologici hanno dimostrato che le vie aeree dei bambini prematuri sono più piccole e rimangono tali almeno per alcune settimane dopo la nascita rispetto ai nati a termine; a ciò si può sommare un danno iatrogeno alle vie aeree nei bambini che ricevono una terapia intensiva respiratoria (soprattutto i prematuri ventilati a lungo). In questi bambini la concomitanza di infezioni virali può contribuire a un ulteriore danno alle vie aeree che si può manifestare clinicamente con il *wheezing* precoce. Come suggerito in altri studi,⁷ la prematurità rimane fattore di rischio per *early wheezing* anche quando si tengano contemporaneamente in considerazione gli altri possibili fattori di rischio pre, perinatali e dei primi due anni di vita.

I nostri risultati suggeriscono che l'assunzione di antibiotici o paracetamolo nel primo anno di vita è associata al *wheezing* a insorgenza precoce in quanto indicativa di una patologia infettiva, che rappresenta la principale causa scatenante per l'insorgenza dell'*early wheezing*. Inoltre, i lattanti con vie aeree di ca-

libro ridotto (*early wheezing*) e/o con maggiore predisposizione atopica (*persistent wheezing*) presentano, in concomitanza con infezioni respiratorie, manifestazioni cliniche più gravi (oltre al *wheezing*, dispnea, tachipnea fino alla insufficienza respiratoria) che, benché siano solitamente di origine virale, vengono frequentemente trattate con terapia antibiotica. L'associazione tra uso di antibiotici o paracetamolo^{8,9} e insorgenza di *late-onset wheezing* è più debole e scompare nel modello in cui vengono considerati contemporaneamente tutti gli altri fattori di rischio. Il ruolo dell'allattamento al seno rispetto all'asma e atopia è tuttora controverso. Ciò è dovuto in parte alle differenti definizioni di allattamento utilizzate (esclusivo o meno; durata) e al tipo di popolazione in studio (popolazione generale, figli di genitori atopici, figli di fumatori) e, soprattutto, al tipo di *outcome* esaminato (diversi fenotipi di *wheezing*). Lo studio prospettico del gruppo di Martinez ha dimostrato per esempio un ruolo protettivo dell'allattamento al seno sullo sviluppo di asma a 6 anni di età, ma un maggiore rischio di asma a 13 anni in figli di madri asmatiche.^{10,11} A differenza di quanto dimostrato in SIDRIA-1,³ dove l'allattamento al seno di durata superiore ai 6 mesi conferiva un certo grado di protezione nei confronti del *transient early wheezing*, nel presente studio l'allattamento al seno di qualsiasi durata non sembra avere un ruolo significativamente protettivo, mentre si conferma fattore di rischio per lo sviluppo di *late-onset wheezing*, il tipo di *wheezing* più legato a fattori allergici. L'ipotesi che l'allattamento al seno possa predisporre all'insorgenza di asma e atopia in bambini e in giovani adulti è stato recentemente suggerito da altri studi.^{12,13} Il meccanismo patogenetico ipotizzato è la presenza di una diversa flora gastroenterica nei bambini allattati al seno (con presenza di lactobacilli e bifidobatteri rispetto ai coliformi e stafilococchi preponderanti nei bambini allattati artificialmente)¹⁴ il che condizionerebbe nelle primissime settimane di vita un particolare sviluppo del sistema immunologico verso una predominanza dei linfociti T helper 2 (TH2), con conseguente sviluppo di allergie.¹⁵ Questa ipotesi, conosciuta con il nome di *hygiene hypothesis*, potrebbe spiegare anche l'effetto del contatto precoce con altri bambini protettivo sull'insorgenza di *wheezing* che insorge nei primi anni di vita. In questi bambini, la maggiore facilità di infezioni respiratorie è una causa scatenante per il *transient early* e il *persistent wheezing*, mentre il contatto con altri e diversi agenti infettivi (probabilmente, come per l'allattamento artificiale, soprattutto a livello della mucosa gastroenterica) stimolerebbe il sistema immunologico verso lo sviluppo di *pattern* protettivi nei confronti di manifestazioni atopiche, come riportato da altri autori^{16,17} e, in questo studio, di *late-onset wheezing*.

L'esposizione a umidità o muffe presenti nella camera dove dorme il bambino è risultata associata a tutti e tre i fenotipi di *wheezing*. Le nostre osservazioni confermano alcuni recenti dati di letteratura^{18,19} che suggeriscono come l'esposizione a muffe non sia solo un fattore di rischio per lo sviluppo di asma atopico, ma che esse possano condizionare una infiammazione non allergica delle vie aeree agendo come agenti irritanti in grado di sca-

tenare *wheezing* anche nei primi anni di vita con un meccanismo probabilmente simile a quello degli agenti virali.

In conclusione, i fattori di rischio considerati presentano una diversa associazione con i tre fenotipi di *wheezing* dell'età pediatrica, confermando l'importanza di considerare i bambini che presentano *wheezing* come appartenenti a diverse categorie cliniche. Questo è un punto fondamentale per una prevenzione e una terapia più mirate ed efficaci e per una migliore prognosi della malattia in età successive.

Bibliografia

- Martinez FD. Toward asthma prevention: does all that really matters happen before we learn to read? *N Engl J Med* 2003; 349: 1473-75.
- Rusconi F. Storia naturale della malattia asmatica. In: Miraglia del Giudice (ed). *Sindromi broncostruttive*. Pisa, Pacini Editore, 2002.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM *et al*. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-22.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-38.
- Sears M R, Greene JM, Willan AR *et al*. A longitudinal, population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
- Tager IB, Hanrahan JP, Toesteson TD *et al*. Lung function, pre and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811-17.
- Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, and Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Europ Respir J* 1995; 8: 349-56.
- Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, and Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J respir crit care med* 2002; 166: 72-75.
- Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C *et al*. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 43-50.
- Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM *et al*. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch pediatr Adolesc med* 1995; 149: 758-63.
- Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM and Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-97.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR *et al*. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-07.
- Takemura J, Sakurai Y, Honjo S *et al*. Relation between breast feeding and the prevalence of asthma: the Tokorozawa Childhood asthma and pollinosis study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 115-19.
- Rubaltelli FF, Biadaioli R, Pecile P, Nicoletti P. Intestinal flora in breast- and bottle-fed infants. *J Perinat Med* 1998; 26: 186-91.
- Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354: 12-15.
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA *et al*. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
- Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM *et al*. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997; 8: 566-70.
- Stark P, Burge HA, Ryan LM, Milton DK and Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 232-37.
- Belanger K, Beckett W, Triche E *et al*. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 195-202.