

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XVI

Gennaio 2013

numero 1

IL PUNTO SU

Il ruolo del latte materno nella protezione dallo sviluppo di patologie immunomediate

Elena Uga, Ilaria Stasi, Diego Pampinella, Danila Tozzini, Alessandra Gueli, Salvatore Guercio Nuzio, Gianluca Così

SOC Pediatria, Ospedale S. Andrea, ASL VC

Indirizzo per corrispondenza: elena.uga990@gmail.com

The role of breast milk in protecting the development of immune-mediated diseases

Abstract

The nutritional potential of human milk is universally known, but its biological potential is not. Research in recent years has revealed the presence of many cellular and humoral factors in human milk that interact with each other and with external factors in complex ways, playing an important role in the development of the immune system, acquisition of tolerance and protection from infectious and immune-mediated diseases.

Key words

Human Milk, Infections, Immune system, Immune-mediated diseases, Immune tolerance

ABSTRACT

Introduzione

Lo sviluppo della "tolleranza"

Conclusioni

RIASSUNTO

Il potenziale nutrizionale del latte materno è universalmente noto, meno il suo potenziale biologico. La ricerca negli ultimi anni ha evidenziato la presenza di numerosi fattori umorali e

cellulari nel latte umano che interagiscono in maniera complessa fra di loro e con gli agenti esterni, giocando un importante ruolo nello sviluppo del sistema immune e nell'acquisizione della tolleranza nonché nella protezione da patologie infettive e immunomediate.

INTRODUZIONE

Il potenziale nutrizionale del latte umano è ben noto, l'attenzione della ricerca si è negli ultimi anni spostata sul suo potenziale biologico. Il latte umano contiene innumerevoli elementi, cellulari e umorali, che interagiscono con i patogeni esterni e con il sistema immune giocando un importante ruolo nella protezione dallo sviluppo di patologie infettive (*Tabella I e Tabella II*) e immunomediate. Il sistema immunitario, per quanto inizi il suo sviluppo già precocemente durante vita embrionale e fetale, lo completa solo dopo i primi anni di vita^{1,2}; il feto cresce in un ambiente sterile, con un sistema immune immaturo; durante la vita fetale vi è una scarsa produzione di immunoglobuline e citochine e un'imaturità dei linfociti T e B. Queste condizioni fanno sì che il neonato (e ancor più il pretermine) nasca immunologicamente fragile, aumentando il rischio di morbidità, mortalità e sequele neurologiche^{3,4}. In questa delicatissima fase di fisiologica immaturità e suscettibilità agli agenti infettivi il bambino è protetto dalla madre. In utero, a partire dalla 22^a settimana di gestazione, riceve per via transplacentare le IgG materne che lo proteggeranno anche dopo la nascita. Quando alla nascita improvvisamente il neonato si ritrova a contatto con l'ambiente esterno e con i germi potenzialmente patogeni in esso presenti, il colostro prima e il latte materno nelle settimane successive giocano un ruolo cruciale nel potenziare e modulare le risposte antinfettive del piccolo. Il ruolo protettivo dell'allattamento al seno nei confronti dello sviluppo di patologie infettive è un'acquisizione ormai consolidata da decenni. In aggiunta a questo dato numerosi studi epidemiologici suggeriscono, seppure con alcune controversie, un possibile ruolo protettivo dell'allattamento al seno nei confronti dello sviluppo di patologie immunomediate quali il diabete di tipo 1⁵, la celiachia⁶, le malattie allergiche⁷, il rigetto post-trapianto⁸, la sclerosi multipla⁹, le MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali)¹⁰.

Tabella I. Rischio Relativo di sviluppare patologia infettiva nell'arco della vita da parte di lattanti alimentati artificialmente a paragone di quelli allattati al seno (da voce bibliografica 13).

	0/1 mese	1 - 12 mesi	1 - 6 anni
Diarrea	14 RR	4 - 10 RR	
Patologia respiratoria		3,3 - 4,3 RR	
Otiti		8,6 RR	3,3 - 4,3 RR

SIgA (IgG, IgM, IgD, IgE)
 Lattoterrina
 Lisozima
 Oligosaccaridi
 Componenti secretorie e cellulari

Tabella II. Fattori antiinfettivi nel latte materno

LO SVILUPPO DELLA “TOLLERANZA” NEL NEONATO E IL RUOLO DELL’ALLATTAMENTO NELLA PATOGENESI DI PATOLOGIE IMMUNOMEDIATE

Oltre alla protezione dalle infezioni, i dati epidemiologici suggeriscono un ruolo protettivo dell’allattamento al seno sullo sviluppo di svariate patologie immunomEDIATE. Una delle possibili spiegazioni a questi dati potrebbe essere il ruolo di modulatore del latte materno nello sviluppo del sistema immunitario del neonato, modulazione guidata da vari fattori antigenici e bioattivi trasferiti dal latte della mamma al neonato¹¹. Nel latte umano infatti è stata riscontrata la presenza, oltre alle varie sostanze immunomodulanti già descritte, di insulina, gliadina ed altri allergeni alimentari (come arachidi, ovalbumina, beta-lattoglobulina bovina) e molecole HLA solubili di derivazione materna¹². Tutte queste proteine sono antigeni coinvolti nello sviluppo di patologie autoimmuni. Alcuni studi in roditori hanno dimostrato come l’induzione della tolleranza possa essere mediata dall’assunzione per via orale di molecole antigeniche¹³. Inoltre, sempre in roditori, è stato evidenziato come il trasferimento di antigeni mediato dal latte materno prevenga la risposta immune antigene-specifica così come lo sviluppo di patologie allergiche¹⁴. In aggiunta il fisiologico passaggio al neonato di molecole HLA durante la gravidanza e l’allattamento riduce il rischio di rigetto dopo trapianto semi-allogeneico¹⁵. Un ruolo aggiuntivo giocato

dal latte materno nell’acquisizione della tolleranza è la sua modulazione della flora microbica intestinale¹¹; il microbiota intestinale, infatti, gioca un ruolo centrale nell’induzione della tolleranza orale. Sappiamo come l’assunzione di latte materno influisca sulla tipologia batterica del microbiota intestinale; nei bambini alimentati artificialmente si evidenzia una prevalenza a livello di flora batterica intestinale di enterobatteriacee, batteroidi e clostridi rispetto ai bifidobatteri e ai lattobacilli che sono risultati prevalenti nell’allattato al seno¹⁶. La crescita dei bifidobatteri e dei lattobacilli è favorita dalla presenza degli oligosaccaridi tipici del latte materno, dalla presenza dei numerosi fattori antiinfettivi, e, in aggiunta, di recente è stata identificata la presenza di recettori solubili per i patogeni (come il CD14 e il TLR2) che potrebbero influenzare la colonizzazione batterica^{17,18} (*Tabella III*). Alcune evidenze suggeriscono come l’aumentata permeabilità intestinale, tipica nel periodo neonatale, possa essere un fattore implicato nella patogenesi di malattie associate a un difetto di tolleranza (come il diabete di tipo 1, la celiachia e le allergie alimentari)¹⁹. Nel latte materno sono presenti numerosi fattori di crescita che favorendo la maturazione dell’intestino neonatale ne riducono la permeabilità e quindi il passaggio di antigeni. Fra questi si possono enumerare L’EGF (*Epidermal Growth Factor*)²⁰, il TGF-beta²¹ e la frazione solubile del TLR2²². In aggiunta a questi meccanismi la presenza di immunoglobuline nel latte materno aiuta a modulare la risposta antigenica: le SIgA legano l’antigene riducendone l’assorbimento, mentre una quota antigenica legata alle IgG presenti nel latte materno attraverserà la barriera intestinale dopo essersi legata al FcR (recettore per il frammento cristallizzabile anticorpale) e verrà processata dalle APC (*Antigen Presenting Cells*) neonatali che indurranno la maturazione di cellule T regolatorie¹¹. Dunque questi sono alcuni dei meccanismi che potrebbero essere alla base del ruolo protettivo che l’allattamento al seno svolge sullo sviluppo di patologie immunomEDIATE, ma vediamo nel dettaglio i dati riguardanti le singole patologie.

Tabella III. Possibili fattori coinvolti nella tolleranza indotta attraverso il latte materno (da voce bibliografica 7).

Fattori coinvolti nella induzione della tolleranza per via orale	Fattori del latte materno probabilmente coinvolti nell’acquisizione della tolleranza nel neonato
Esposizione ad antigeni	> Antigeni presenti nel latte materno: • antigeni alimentari • auto-antigeni • antigeni materni allogenici • antigeni respiratori > Digestione materna di antigeni alimentari > IgG e IgA materne (che si legano specificamente ad antigeni)
Molecole “tollerogene”	> Molecole “tollerogene: TGF-beta, IL-10, Vit A, acidi grassi > Molecole “infiammatorie: TNF-alfa, IL-6, IL-1, INF-gamma, IL-4, IL-5, IL13
Microbiota intestinale	> IgA materne, lisozima, lattoterrina, oligosaccaridi, nucleotidi, CD-14 solubile, TLR2 solubile, batteri presenti nel latte materno
Permeabilità intestinale	> Fattori di crescita: EGF, eritropoietina, IGF, HGF > Fattori salutari: EGF, TGF-beta, TLR2 solubile

DIABETE DI TIPO 1

Il legame tra diabete di tipo 1 e abitudini alimentari infantili è stato descritto più di 20 anni fa²³. In tempi più recenti si è evidenziato come l'incidenza del diabete di tipo 1 sia in costante rapido incremento in popolazioni geneticamente stabili; la correlazione fra il mancato allattamento al seno e l'aumento dell'incidenza del diabete di tipo 1 è stata sottolineata da alcuni Autori¹ che hanno visto come non allattare al seno aumentava il rischio di sviluppo della patologia (OR = 1,93 [95% IC: 1,33-2,80]), mentre allattare al seno più di 12 mesi era protettivo (OR = 0,42 [95% CI: 0,22-0,81]). In un lavoro meno recente è stata messa a confronto, nell'ambito di una popolazione di soggetti geneticamente predisposti a sviluppare diabete di tipo 1 (HLA DQ A1 e HLA DQ B1), la durata dell'allattamento al seno esclusivo tra i soggetti che hanno sviluppato la patologia rispetto a quelli che non l'hanno sviluppata. L'alimentazione artificiale sin dalla nascita rivelava un rischio molto alto di sviluppare diabete di tipo 1 a confronto del gruppo con lo stesso rischio genetico, ma che era allattato al seno esclusivamente per 3 mesi o più²⁴. Per quanto riguarda l'associazione fra alimentazione al biberon e insorgenza di diabete di tipo 1 sono state ipotizzati vari meccanismi patogenetici, fra i quali la precoce introduzione di proteine del latte vaccino o di cibi solidi e la mancata esposizione a fattori protettivi contenuti nel latte materno²⁵. Sebbene la letteratura scientifica sia abbastanza concorde nel ritenere l'allattamento al seno protettivo nei confronti dello sviluppo del IDDM, i numerosi fattori confondenti e i potenziali bias presenti non ci permettono di trarre dei dati conclusivi²⁶; qualora questi dati fossero ulteriormente confermati da studi futuri le implicazioni riguardo a interventi di promozione dell'allattamento materno nei bambini a rischio sarebbero sostanziali.

CELIACHIA

Da uno studio epidemiologico condotto in Svezia²⁷ è emerso che l'aumentata incidenza dei casi di morbo celiaco era in relazione diretta con la variazione nelle raccomandazioni dietetiche per i bambini e l'uso di formule di proseguimento contenenti glutine. L'incidenza del morbo celiaco era significativamente inferiore nei soggetti che erano ancora allattati al seno al momento dell'introduzione del glutine nella dieta [odds ratio adattata (OR): 0,59; 95% CI: 0,42, 0,83]. Una meta-analisi della letteratura¹⁴ riportava una incidenza di più del doppio del morbo celiaco nei lattanti che avevano ricevuto sostituti del latte materno prima dei 6 mesi e non assumevano latte materno durante l'introduzione di cibi contenenti glutine. Quindi attualmente la raccomandazione è di allattare esclusivamente al seno i piccoli per 6 mesi e continuare l'allattamento durante, e per parecchi mesi dopo, l'introduzione di glutine nella dieta.

PATOLOGIE ALLERGICHE

Le patologie allergiche sono conseguenti a una complessa interazione di fattori genetici e ambientali (come l'alimentazione nella prima infanzia, l'esposizione a fumo passivo di

sigaretta, l'esposizione ad allergeni domestici come gli acari della polvere o il pelo di animali) che giocano un ruolo importante, ma complesso da definire, nel rischio di sviluppare atopia²⁸. Il ruolo dell'allattamento materno in questa complessa rete di interazioni è stato negli anni ampiamente dibattuto^{29,30}. Alcuni lavori considerano l'allattamento al seno un importante fattore protettivo per lo sviluppo di atopia¹⁰, mentre altri non considerano l'allattamento al seno un fattore protettivo o addirittura ne ipotizzano un ruolo negativo nell'incremento del rischio³¹. In generale si tratta di studi non randomizzati, retrospettivi o osservazionali, e complessivamente non conclusivi. Ovviamente l'impossibilità a randomizzare l'allattamento rende molto difficile il determinare dati conclusivi in tal senso¹⁰. Partendo da queste considerazioni prima Friedman³² e poi in un recente simposio Misak³³ fanno proprie le posizioni del WHO (*World Health Organisation*, che consiglia l'allattamento al seno esclusivo fino a sei mesi) e dell'EPSGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and a Nutricion*, che consiglia l'allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi) ribadendo come l'allattamento esclusivo al seno per un minimo di 4-6 mesi possa essere considerato a tutt'oggi la più importante misura preventiva per lo sviluppo di allergie nei pazienti ad alto rischio. A supporto di tali considerazioni riportiamo i risultati inerenti ad uno studio condotto su adolescenti asmatici che ha dimostrato come la funzionalità respiratoria di adolescenti che hanno introdotto il latte formulato entro i primi 2 mesi di vita fosse significativamente ridotta quando paragonata a controlli che sono stati allattati al seno in modo esclusivo per più di 4 mesi³⁴. La presenza di fattori di crescita e citochine nel latte materno in grado di influenzare lo sviluppo alveolare comportando un aumento della capacità polmonare totale potrebbe spiegare la differenza di funzionalità respiratoria fra i due gruppi. Altri studi concordano che ci sia una relazione inversa dose-dipendente tra la durata dell'allattamento al seno e il prolungamento del wheezing (dispnea) nella prima infanzia. Lo studio di Kull³⁵ dimostrava che essere allattati esclusivamente al seno per meno di 4 mesi e l'introduzione precoce di cibi/bevande complementari dopo solo 3-4 mesi di allattamento esclusivo aumentavano il rischio di asma all'età di 4 anni. Elliot³⁶ ha dimostrato una protezione simile contro la dispnea per i primi 3 anni, ma non a 7-8 anni. Tuttavia ricordiamo che non tutti gli studi dimostrano questi effetti protettivi³⁰. La diminuzione del rischio di dispnea spesso evidenziata negli studi potrebbe essere il risultato di una protezione contro le malattie virali fornita da latte materno. Uno dei principali motivi per cui i lavori che analizzano il rapporto fra alimentazione al seno e sviluppo di allergie sono inconclusivi è la complessità delle interazioni fra componenti immunologiche contenute nel latte materno e il sistema immune del lattante³²; infatti così come alcuni elementi potrebbero proteggere il bambino dallo sviluppo di atopia, altre potrebbero, teoricamente, agire in senso opposto. (Tabella IV). Ad esempio è noto come le SIgA, legandosi agli antigeni, possano ridurre l'assorbimento intestinale; bassi livelli di SIgA sono infatti stati associati a un aumentato rischio di sviluppo di allergia alle proteine del latte vaccino³⁷. Come già trattato, un altro fattore fondamentale nell'immunogenicità del latte materno sono le varie citochine in esso presenti. In particolare

IL-4, IL-5 e IL-13, le citochine maggiormente coinvolte nella produzione di IgE e nell'attivazione degli eosinofili, sono più rappresentate nel latte di mamme allergiche rispetto a quelle non allergiche³⁸. D'altro canto citochine come il TGF-beta e la componente solubile del CD-14, stimolando la risposta TH-1, potrebbero giocare un ruolo protettivo verso lo svilup-

po di allergie³². Anche la presenza di acidi grassi polinsaturi e di poliamine è stato ipotizzato giochi un ruolo protettivo nello sviluppo di allergie³⁹. Non è comunque chiaro come come questi meccanismi agiscano nell'immunomodulazione e nella protezione dalle allergie³².

	Favorenti	Protettivi
Antigeni	Antigeni sensibilizzanti	Antigeni "tollerogeni"
Citochine	IL-4, IL-5, IL-13	TGF-beta, CD14 solubile
Immunoglobuline		SIgA specifiche contro ovalbumina
Acidi grassi poliinsaturi	Acido arachidonico C22:4n-6 C22:5n-6	Acido eicosapentenoico Acido docosapentenoico Acido alfa-linoleico Acidi grassi n-
Chemochine	RANTES IL-8	
Proteine derivate dalla degranulazione degli eosinofili	Proteina cationica eosinofila	
Poliamine	,	Spermina Spermidina

Poliamine

Spermina

Spermidina

Tabella IV. Possibili fattori favorenti o protettivi verso lo sviluppo di allergia alimentare (da voce bibliografica 30).

SCLEROSI MULTIPLA

Per lo sviluppo della normale mielina sono necessari gli acidi grassi essenziali. Una volta che il processo di demielinizzazione tipico della sclerosi multipla è iniziato può continuare fino a che tutta la mielina formatasi sia stata distrutta. Ne consegue che la prevenzione per la sclerosi multipla dovrebbe essere basata soprattutto su misure dietetiche che assicurino un apporto sufficiente di grassi acidi essenziali e vitamine, durante la gravidanza e l'infanzia. L'allattamento al seno viene quindi considerato un importante fattore preventivo per lo sviluppo di sclerosi multipla in quanto, fornendo un adeguato apporto di acidi grassi essenziali, favorisce lo sviluppo e la stabilizzazione della mielina⁹.

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Parecchi studi sono stati in grado di collegare il modo di alimentare i bambini all'insorgenza di MICI, dimostrando che l'insorgenza di MICI era più probabile fra i bambini alimentati artificialmente che fra gli allattati al seno¹⁰. Un recentissimo studio caso-controllo su una coorte danese ha confermato il ruolo protettivo dell'allattamento sulle MICI⁴⁰, e, in particolare, alcuni autori hanno evidenziato un possibile ruolo protettivo dell'allattamento al seno nell'insorgenza di MICI a esordio precoce. Due ipotesi potrebbero spiegare questa associazione:

- i bambini alimentati artificialmente hanno più infezioni gastrointestinali (potenzialmente implicate nella patogenesi della malattia)⁴¹;

- i bambini alimentati artificialmente soffrono del mancato precoce sviluppo e maturazione della mucosa gastrointestinale stimolata dal latte materno⁴².

NEOPLASIE

In senso lato anche l'insorgenza di tumori è regolata dal sistema immunitario, nel senso che sono le nostre difese immunitarie la prima barriera contro la proliferazione di cloni di cellule tumorali. Una review del 2005, che ha incluso 26 studi, ha suggerito che i bambini alimentati con latte materno avessero un rischio ridotto del 9% per lo sviluppo di leucemia linfoblastica acuta, del 24% per linfoma di Hodgkin e del 41% per neuroblastoma⁴³. È stato quindi da più Autori ipotizzato che la modulazione regolata dal latte materno nello sviluppo del sistema immune del neonato possa fungere da fattore protettivo contro possibili insulti cancerogeni o fornire una prima barriera contro la proliferazione di cloni di cellule tumorali⁴⁴. È stato evidenziato come in bambini alimentati con latte di formula vi sia un incremento di danni al DNA di linfociti del sangue periferico⁴⁵; altri possibili meccanismi attraverso i quali il latte materno potrebbe proteggere dallo sviluppo di cellule tumorali sono il rafforzamento dello sviluppo delle difese immunitarie nel bambino allattato al seno, la protezione da agenti infettivi possibili cancerogeni¹⁰ e la presenza nel latte materno di fattori, come l'HAMLET, in grado di distruggere le cellule tumorali⁴⁶.

CONCLUSIONI

Oliver Wendell Holmes, Giudice della Corte Suprema statunitense (1809-1894) disse che "un bel paio di ghiandole mammarie superano i due emisferi del cervello del più istruito professore nell'arte della composizione di un liquido nutritivo per lattanti"; già nel XVIII secolo era quindi ben chiara la necessità di promuovere l'alimentazione al seno dei neonati. Oggi il ruolo giocato dal latte umano nella prevenzione e nella protezione verso lo sviluppo di malattie infettive è universalmente riconosciuto, ma i dati epidemiologici depongono a favore di un ruolo protettivo giocato dal latte umano

anche nello sviluppo di numerose patologie immunomediate. Negli ultimi decenni l'aumento delle conoscenze sulla complessa interazione fra sistema immune materno e sistema immune del neonato nonché sullo sviluppo della tolleranza, in parte mediato anche dall'assunzione di latte materno, ha posto le basi per ipotizzare i meccanismi che potrebbero essere alla base di questo ruolo protettivo. Queste acquisizioni non fanno che consolidare la necessità di promuovere ed implementare politiche a sostegno dell'allattamento al seno sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli industrializzati.

Bibliografia

- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company 2006:87-210.
- Gasparoni A, Ciardelli L, Avanzini A, et al. Age-related changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. *Biol Neonate* 2003;84:297-303.
- Chirico G. Development of the immune system in neonates. *J Arab Neonatal Forum* 2005;2:5-11.
- Chirico G, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Anti-infective properties of human milk. *J Nutr* 2008;138:1801S-1806S.
- Malcova L, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr* 2006;165:114-9.
- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. 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* 2008;121:183-91.
- Campbell Jr DA, Lorber MI, Sweeton JC, Turcotte JG, Niederhuber JE, Beer AE. Breastfeeding and maternal-donor renal allografts. Possibly the original donor-specific transfusion. *Transplantation* 1984;37:340-4.
- Iorio R, Nociti V, Frisullo G, Patanella AK, Tonali PA, Batocchi AP. Breastfeeding and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1580.
- Davids MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatric clinics of North America* 2011;48:125-41.
- Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010;22:623-30.
- Van Rood JJ, Claas F. Both self and non-inherited maternal HLA antigens influence the immune response. *Immunol Today* 2000;21:269-73.
- Strobel S. Neonatal oral tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 1996;778:88-102.
- Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008;14:170-5.
- Aoyama K, Koyama M, Matsuoka K, et al. Improved outcome of allogeneic bone marrow transplantation due to breastfeeding-induced tolerance to maternal antigens. *Blood* 2009;113:1829-33.
- Lars A, Hanson L. Immunology of Human Milk: how breastfeeding protects babies. Pharmasoft Publishing, 2004.
- Labeta MO, Vidal K, Norez JE, et al. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med* 2000;191:1807-12.
- LeBoude E, Rey-Norez JE, Rushmere NK, et al. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J Immunol* 2003;171:6680-9.
- Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 2010;3:247-59.
- Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. *J Pediatr* 2010;156:S31-S35.
- Beck PL, Rosenberg IM, Xavier RJ, Koh T, Wong JF, Podolsky DK. Transforming growth factor-beta mediates intestinal healing and susceptibility to injury in vitro and in vivo through epithelial cells. *Am J Pathol* 2003;162:597-608.
- Cario E. Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunol* 2008;1:S62-S66.
- Borch-Johnsen K, Mandrup-Poulsen T, Zachau-Christiansen B, et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *The Lancet* 1984;2(8411):1083-6.
- Pérez-Bravo F, Carrasco E, Gutierrez-López MD, Martínez MT, López G, García de los Ríos M. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *Journal of Molecular Medicine* 1996;74:105-9.
- Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17:13-9.
- Kelly M, Jackson PhD, Nazar MA. Breastfeeding, the Immune Response, and Long-term Health. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106:203-7.
- Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Åke Persson L. Breastfeeding protects against celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;75:914-21.
- Cochrane S, Beyer K, Clausen M, et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009;64:1246-55.
- Dattner AM. Breastfeeding and atopic dermatitis: protective or harmful? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:34-7.
- Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:398-405.

- Giwerzman C, Halkjaer LB, Jensen SM, et al. Increase-risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:866-71.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115:1238-48.
- Mišák Z. Infant nutrition and allergy. *Proc Nutr Soc* 2011;70:465-71.
- Guilbert TW, Stern DA, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. Effect of Breastfeeding on lung function in childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:843-8.
- Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):755-60.
- Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:49-54.e3.
- Casas R, Bottcher MF, Duchén K, Björkstén B. Detection of IgA antibodies to cat, beta-lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1236-40.
- Bottcher M, Malin F, Jenmalm M, Garofalo R, Björkstén B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000;47:157-62.
- Duchén K, Casas R, Fageras-Bottcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29-39.
- Hansen TS, Jess T, Vind I, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):577-84.
- Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WHJ, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breast-feeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr* 2009;155:421-6. Epub 2009 May 22.
- Beaudry M, Dufour R, Marcow SJ. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995;126:191-7.
- Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005;117:1020-31.
- Riordan J. Breastfeeding and human lactation, Third edition. Jones and Barlett Publishers, 2005.
- Dündaröz R, Aydın HI, Ulucan H, Baltacı V, Denli M, Gökçay E. Preliminary study on DNA damage in non breast-fed infants. *Pediatr Int* 2002;44:127-30.
- Aits S, Gustafsson L, Hallgren O, et al. HAMLET (human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells) triggers autophagic tumor cell death. *Int J Cancer* 2009;124:1008-19.