

<https://doi.org/10.22519/21455333.414>

ARTÍCULO REVISIÓN

Recibido para publicación: febrero 25 de 2014.
Aceptado en forma revisada: junio 16 de 2014

Ciencia y Salud
Virtual

ISSN: 2145-5333

Microbiota, cesárea y alergias

Microbiota, cesarean and allergies

Castro Diana¹, Díaz Daniela,¹ Lozano Carlos,¹ Martínez Dalgys²

RESUMEN

Las bacterias en el intestino tienen un papel importante en la salud, participando en los procesos de digestión de los alimentos, estimulando el sistema inmunológico y protegiendo al huésped frente a microorganismos. La alteración o cambios de la microbiota intestinal se relacionan con el desarrollo de enfermedades como el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn y colitis ulcerosa), las alergias y la obesidad.

La colonización de la microbiota humana se inicia desde el desarrollo del feto, luego en el momento del nacimiento, es decir, al pasar a través del canal del parto se exponen al ambiente hospitalario. Varias investigaciones han señalado que los niños nacidos por cesárea en sus primeros años de vida poseen una microbiota intestinal diferente a los niños nacidos por la vía vaginal, especialmente en la disminución de las poblaciones de los *Bacteroides*. Estas diferencias en la microbiota intestinal pueden estar relacionadas con el riesgo en desarrollar enfermedades alérgicas. La relación entre la microbiota y el desarrollo de enfermedades alérgicas no está clara, ya que existen datos contradictorios que dificultan establecer cuál será el papel que ejerce la vía de nacimiento en el tipo de establecimiento bacteriano intestinal en las primeras etapas de la vida y como ésta relación puede influir en el desarrollo de enfermedades complejas como las alergias. En estudios futuros que aborden este tema será necesario tener en cuenta varias consideraciones. Conociendo que las enfermedades alérgicas son multifactoriales, los factores relacionados con el hospedador, como el genotipo deben analizarse, así como también los parámetros clínicos e inmunológicos para definir el diagnóstico de alergia.

En esta revisión se explora el impacto de la flora microbiana en la salud y como la vía de nacimiento, constituiría un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades alérgicas a través de su participación como causante en las variaciones en el tipo colonización bacteriana en las primeras etapas de la vida.

Palabras Claves: Microbiota, Cesárea, Alergia, Inmunología.

Semillero de Investigación de Infecciones y Alergia del Programa de Medicina Facultad Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Rafael Núñez – Cartagena, Colombia.

²MSc. Inmunología. Docente Programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Rafael Núñez.

Correspondencia: dalgis.martinez@curnvirtual.edu.co

ABSTRACT

Bacteria in the intestine have a role in the health of the processes involved in digestion of food, stimulating the immune system and protecting the host against pathogens. The alteration or changes in intestinal microbiota is related to the development of diseases such as cancer, inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis), allergy and obesity.

The colonization in the human by the microbiota starts from the development of the fetus, then the moment of birth, that is, to pass through the birth canal and is exposed to the hospital environment. Several researches has shown that children born by caesarean section in their first years of life have a different children born vaginally, especially in reducing populations *Bacteroides* intestinal microbiota. Such differences in the intestinal microbiota may be linked to the risk of developing allergic manifestations. There are conflicting data which could be difficult to establish the role played by way of birth in the type of intestinal bacterial establishment in the early stages of life and how this relationship may influence the development of complex diseases such as allergy. However future studies addressing this issue are necessary to consider several considerations. Knowing that allergic diseases are multifactorial, the host related factors such as the genotype to be analyzed as well as the clinical and immunological parameters to define the diagnosis of allergy.

In this review the impact of microbial composition and health is explored as a way of birth could be a factor in the development of allergic diseases through its participation as a cause of the changes in the bacterial colonization rate in the early stages of life.

Keyword: Microbiota, Cesarean, Allergy, Immunology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son un problema de salud importante a nivel mundial, cuya prevalencia muestra una tendencia al aumento durante los últimos años. En Colombia, el asma y rinitis alérgica afectan la calidad de vida de muchas personas, con numerosos

resultados fatales en los que padecen de asma; con una tasa de prevalencia del 12% (1). En nuestra región, la principal fuente alérgica para el desarrollo de enfermedades alérgicas respiratorias son los ácaros domésticos; los cuales están presentes en el polvo de habitación, sin embargo hay evidencias que relacionan a factores prenatales y postnatales tales como: madre fumadora, bajo peso al nacer, la leche materna, la ablactación, la historia familiar de alergia y la vía de nacimiento con el desarrollo de enfermedades alérgicas (2). En los últimos años ha surgido el interés en investigar cual es el papel de la vía de nacimiento en el desarrollo de enfermedades alérgicas (3,4). Se ha observado que el tipo de nacimiento tiene un efecto en el número y tipo de colonización bacteriana en etapas tempranas y esta asociación puede preceder en desarrollo de enfermedades alérgicas.

1. MICROBIOTA INTESTINAL

Composición de la microbiota

Microflora o flora es el término que se usaba para referirse a las comunidades microbianas que se desarrollan en el cuerpo de un hospedador sano. Actualmente se usa la palabra microbiota para referirse al conjunto de bacterias, virus y hongos presentes en el hospedador (5). La mayor densidad de microorganismos en el cuerpo humano se encuentra en el tracto digestivo, especialmente en el intestino grueso. En esta zona hay una gran diversidad de microorganismos como bacterias (93%), virus (5,8%), arqueas (0,8%) y eucariotas (0,5%) (6,7). Sin embargo a pesar de esta heterogeneidad, la microbiota intestinal está dominada principalmente por los filos: Firmicutes y Bacteroides y en menor medida por Acinobacteria y Proteobacteria (8,9).

La composición de la microbiota intestinal suele ser única en cada individuo. Sin embargo factores como el pH, la dieta, la edad, el suministro de antibióticos, interacciones microbianas, las secreciones y la genética del huésped pueden alterarla (10,11). La microbiota intestinal regula algunas funciones esenciales para el hospedador como la digestión de polisacáridos provenientes de la dieta, el metabolismo de las grasas, la síntesis de vitaminas, la renovación del epitelio intestinal, el desarrollo del sistema inmune y la protección contra patógenos(10,12)(ver Tabla 1). Por lo anterior, las alteraciones en el número y tipo de microbiota pueden aumentar el riesgo de enfermedades como la obesidad, la colitis, el cáncer, la diabetes y las alergias (13-16).

Tabla 1. Funciones de la Microbiota

Efectos directos	Producción de bactericidas Producción de metabolitos tóxicos Consumos de nutrientes esenciales Controla la motilidad intestinal
-------------------------	--

Promueve la síntesis de K,B2,B6 y B12 Evita la colonización de patógenos

Efectos Indirectos	Aumento de la producción de anticuerpos Estímulos de la fagocitosis Aumento de la producción de interferón Estimulación de la IgA
---------------------------	--

Algunas funciones del microbioma intestinal. Modificado de Rev Gatro entero Perú. 2013; 33(2):139-44

Microbiota de los neonatos

Algunos estudios señalan que el tracto gastrointestinal del neonato es estéril y es rápidamente colonizado por microorganismos provenientes de la madre y del ambiente hospitalario (17), sin embargo existen evidencias que demuestran la presencia de bacterias en líquido amniótico y en el cordón umbilical (18). Aunque se conoce gran parte de las poblaciones microbianas presentes en las primeras etapas de la vida, el número y tipo de microbiota intestinal permanente en un individuo es un proceso complejo y altamente variable.

En las primeras poblaciones bacterianas que colonizan el tracto intestinal de los neonatos se hallan las bacterias anaeróbicas facultativas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y algunas especies de enterobacterias(19). Posteriormente el intestino es colonizado por bacterias estrictamente anaerobias del género *Clostridium*, *Bacteroides* y *Ruminococcus*, predominado el género *Bifidobacterium* (20). Sin embargo este tipo de establecimiento bacteriano en las primeras etapas de la vida puede ser modulado por factores como la vía de nacimiento (cesárea o parto), la lactancia, el suministro de antibióticos, la genética y la dieta (11,21).

La vagina está constituida por un gran número de especies microbianas (colocar ejemplos), considerada la principal proveedora de bacterias en las primeras etapas de la vida(16). Se ha encontrado que el 62% de las bacterias aisladas en la cavidad nasofaríngea y en el contenido gástrico de los neonatos son similares a las halladas en la vagina y en la cervix de las madres antes del parto (22). Domínguez et al, usando la técnica de pirosecuenciación encontraron que las bacterias (*Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*) presentes en las heces de los neonatos nacidos por parto vaginal eran similares a las halladas en la vagina y en la piel de la madre, mientras que la microbiota en los niños nacidos por cesárea estaba compuesta por bacterias presente en el ambiente hospitalario (*aureus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*) (23). Otros investigadores usando electroforesis en gel de gradiente de temperatura temporal (TTGE), también hallaron en las heces de los niños nacidos por cesárea un menor número de *Bifidobacterium* comparado con los niños nacidos por vía vaginal(24),

sugiriendo diferencias en las poblaciones microbianas entre niños nacidos por cesárea y parto natural, especialmente una disminución en el desarrollo de bacterias anaeróbicas estrictas, sobre todo del grupo de los bacteroides. De manera similar en la cohorte KOALA con 1032 infantes, se encontró una mayor densidad de las poblaciones *C. difficile* en las heces de los niños nacidos por cesárea que en los niños nacidos por parto natural. Además en este estudio los niños alimentados con leche materna mostraron disminución en las poblaciones *E.coli*, *C. difficile* y *Lactobacillus* comparado con aquellos alimentados con leche de fórmula, concluyendo que el tipo de nacimiento y la alimentación materna son factores esencial en la colonización intestinal en las primeras etapas de la vida (25). Estos datos sugieren el papel crítico que ejerce la vía de nacimiento en el tipo y el número de poblaciones bacterianas durante el período neonatal y su efecto a largo plazo en el desarrollo de enfermedades inflamatorias, diabetes y autoinmune (26).

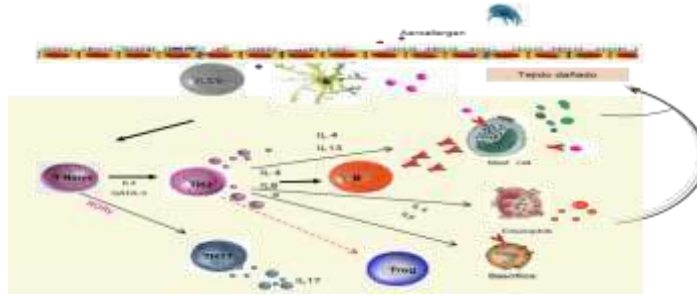
La alimentación es otro factor determinante en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato, como se demostró en los estudios comparativos entre niños alimentados con leche maternas y alimentados con leche de fórmula (27). Penders et al, hallaron una disminución en el número de *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* en las heces de los niños alimentados con leche materna comparados con los niños alimentados con fórmula (28). Datos similares se encontraron en el estudio longitudinal de Aires et al, quienes hallaron niveles significativamente más altos de bifidobacterias y lactobacillus en las heces de los bebés alimentados con leche materna comparado con aquellos lactantes alimentados con fórmula (29). Estos hallazgos sugieren que la madre constituye uno de los factores externos más influyente para el desarrollo de la microbiota del bebé, debido a los contactos íntimos durante el parto, la lactancia y la alimentación temprana.

2. CESÁREA Y ALERGIA

Respuesta Inmune Tipo Th2 y las Alergias

La respuesta inmune de tipo Th2 se relaciona con la defensa frente a las infecciones por helmintos y una respuesta exagerada a los alérgenos. Esta respuesta se inicia con la participación de células progenitoras multipotentes tipo 2, los nuocitos, células ayudadoras tipo 2(30). Los mastocitos, los basófilos y la presencia de IL-4, IL-5 e IL-13, promueven un ambiente para la activación, diferenciación de linfocitos Th2 y la producción del anticuerpo IgE por parte de los linfocitos B. La IgE secretada se une a sus receptores de alta afinidad (FcεRI) presentes en la superficie de los mastocitos, eosinófilos y basófilos, donde median la secreción de histamina y otras sustancias proinflamatorias responsables de la sintomatología alérgica. En esta respuesta también participan los linfocitos Th17 a través de la secreción de IL-17A e IL-17F (31) Ver Figura 1.

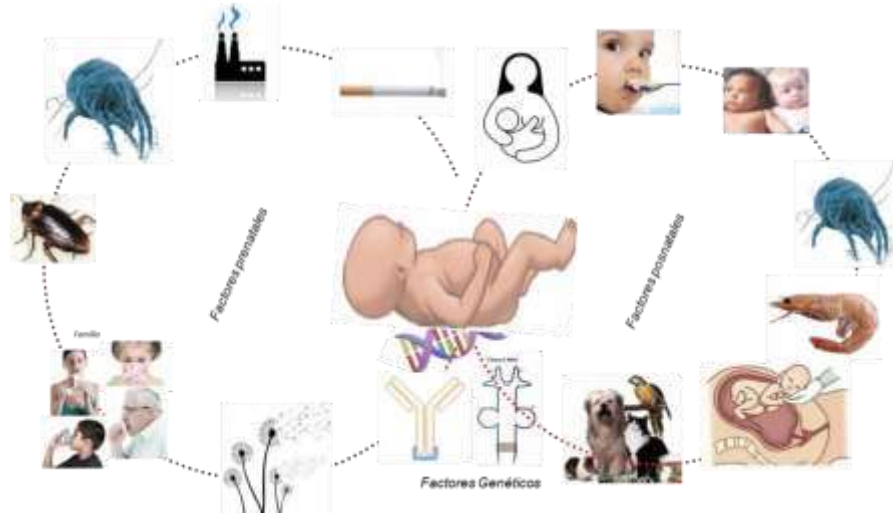
Figura 1. Respuesta Inmune frente a los ácaros



Fuente: Grafica de los Autores

Las alergias como el asma y la rinitis son enfermedades complejas y heterogéneas en la que ocurren una variedad de procesos moleculares, celulares, inmunológicos y genéticos(32, 33). Entre los principales factores ambientales que se conoce que participan en su desarrollo se encuentran la exposición a los alérgenos de ácaros, epitelio de mascotas y el polen (34). Sin embargo nuevos estudios han encontrado que la vía de nacimiento constituye un factor importante en el desarrollo de alergias en individuos susceptibles (35) Ver figura 2 .Existen estudios que señalan que los niños nacidos por cesárea tienen mayor riesgo en desarrollar alergias si se compara con los que nacen por vía vaginal. Algunos autores señalan que la ausencia o la poca exposición de poblaciones bacterianas *Bifidobacterias* y *Bacteroides* durante el nacimiento altera la microbiota intestinal del neonato y en consecuencia induce un cambio en la respuesta inmune mediada por citoquinas y el balance de las poblaciones celulares Th1 hacia Th2. Sin embargo, los estudios que evalúan la relación entre la vía de nacimiento y el desarrollo de las alergias son contradictorios(36).

Figura 2. Factores de riesgos prenatales y postnatales en el desarrollo de alergias.



Fuente: Grafica de los autores

Entre los primeros estudios que analizaron la relación entre cesárea y las alergias se encuentra la cohorte retrospectiva con 9722 niños de Bager y colaboradores quienes demostraron que los niños nacidos por cesárea tienen 1.16 veces más riesgo en desarrollar rinitis alérgicas que los nacidos por vía vaginal (37). Estos hallazgos son

apoyados por los resultados encontrados en dos estudios de meta-análisis que incluyeron 23 trabajos desde 1996 hasta el 2007, los cuales concluyeron que el nacer por cesárea incrementa el riesgo de padecer de alergias(38, 39). El grupo de Pistiner en su cohorte longitudinal de 432 niños, también encontraron que nacer por cesárea es un factor de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica, sin embargo los análisis bivariantes no mostraron diferencias significativas entre nacer por cesárea y sensibilización a alérgenos de ácaros (40). Recientemente investigadores de la Universidad de Copenhague, mediante la amplificación de la subunidad ARNr 16S por PCR, electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización y medio del cultivo convencional para analizar la flora fecal neonatal, encontraron que la disminución de la diversidad bacteriana de la flora intestinal del lactante está relacionada con mayor riesgo en desarrollar rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica, pero no asma ni dermatitis atópicas(41).

Por otra parte nuevas evidencias señalan que la relación entre alergia y cesárea puede estar mediada por la presencia de *C. difficile* en la microbiota intestinal de los neonatos nacidos por cesárea(42). Un ejemplo es un estudio reciente que evaluó la relación entre el tipo y el lugar de nacimiento con el desarrollo de asma en la infancia. Mediante el uso de PCR en tiempo real para identificar las poblaciones bacterianas en las heces de los neonatos, se demostró que la presencia de *C. difficile* en las heces de los bebés es un riesgo en el desarrollo de asma, sibilancia, eczema y alergia a los alimentos a la edad de 6 y 7 años. Además en este estudio se indicó que los niños que nacieron por parto vaginal en el hospital eran más propensos a desarrollar asma comparado con aquellos que nacieron por esta misma vía en su casa (43). Estos datos sugieren que además del tipo de nacimiento, el lugar de nacimiento constituye un factor importante en el tipo y en el número de colonización bacteriana y en consecuencia podría participar en el desarrollo de enfermedades atópicas en la infancia.

A pesar de las investigaciones anteriores que señalan una relación entre ausencia de las especies bacteroides en la flora intestinal y el desarrollo de alergias, existen trabajos con resultados contradictorios. Entre estos trabajos se destaca la cohorte longitudinal con 12.378 niños, donde no se halló asociación entre la vía de nacimiento y el posterior desarrollo de atopia o asma después de corregir por factores de confusión como la edad materna, parto prematuro, bajo peso al nacer y la duración de la lactancia materna(44). Así mismo Mckeever et al, en la cohorte de niños en el Reino Unido no hallaron asociación entre cesárea y las enfermedades alérgicas, como el asma, fiebre del heno y eczema(45). Recientemente tres estudios: dos cohortes en el sur de Brasil, uno en Korea y un estudio de caso y control en Malasia, no hallaron asociación entre el tipo de parto y el riesgo de sibilancias, asma o sensibilización IgE a alérgenos de ácaros (46, 47).

Estas diferencias halladas en estas investigaciones están sujetas a varios factores que conviene tener en cuenta en el momento de interpretar los resultados de estudios destinados a evaluar la asociación entre la microbiota intestinal y la alergia. Entre estos factores destacan, el diseño del estudio (prospectivo frente a transversal), los métodos

de análisis bacteriano (cultivo bacteriano o serología frente a métodos moleculares), la cronología y el número de tomas de muestras, las definiciones de alergia y enfermedades atópicas, la similitud de la población en estudio, la duración y el tipo de seguimiento. Así como también factores genéticos e historia familiar de alergia.

CONCLUSIONES

Diversas evidencias científicas demuestran que la vía de nacimiento (parto o cesárea) y la alimentación (seno materno o fórmula) desempeña un papel importante en el tipo de establecimiento bacteriano intestinal y en el desarrollo de enfermedades. Los estudios experimentales, clínicos transversales, retrospectivo y de cohorte longitudinal mencionados anteriormente señalan que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden preceder al desarrollo de alergia. Los cambios en la cantidad de *bifidobacterias*, *Clostridium* y *Escherichia coli* han sido los resultados más comunes en estos estudios. No obstante, hasta la fecha existen resultados contradictorios que dificulta determinar cuál es la relación entre vía de nacimiento, la microbiota y las alergias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Dec; 93(6):568-74.
2. Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1993 Jul-Aug; 3(4):198-204.
3. Doucette JT, Bracken MB. Possible role of asthma in the risk of preterm labor and delivery. *Epidemiology*. 1993 Mar; 4(2):143-50.
4. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005 Dec; 35(12):1511-20.
5. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *The World Allergy Organization journal*. 2013; 6(1):3.
6. Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, Sanz Y. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium logum* strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. *Clin Exp Immunol*. 2007 Dec; 150(3):531-8.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12; 473(7346):174-80.
8. Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, Du Y, Kobuley D, Kirn TJ, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunology*. 2010 Mar; 3(2):148-58.

9. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 Jun 14; 486(7402):222-7.
10. Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends in microbiology*. 2013 May; 21(5):221-9.
11. Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*. 2013 Nov; 62(11):1591-601.
12. de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*. 2012 Aug; 70Suppl 1:S45-56.
13. Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Frontiers in physiology*. 2011; 1:168.
14. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual review of immunology*. 2012; 30:759-95.
15. de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *Journal of innate immunity*. 2010; 2(5):422-30.
16. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*. 2010 Jul; 86Suppl 1:13-5.
17. Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in microbiology*. 2008 Apr; 159(3):187-93.
18. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology*. 2005 Oct; 51(4):270-4.
19. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008 May; 255(5):623-7.
20. Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PloS one*. 2012; 7(5):e36957.
21. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PloS one*. 2012; 7(8):e44595.
22. Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*. 1998 Dec; 62(4):1157-70.
23. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Jun 29; 107(26):11971-5.
24. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition*. 2008 Sep; 138(9):1796S-800S.

25. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118(2):511-21.
26. Siggers RH, Siggers J, Boye M, Thyman T, Molbak L, Leser T, et al. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *J Nutr*. 2008 Aug; 138(8):1437-44.
27. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *The American journal of clinical nutrition*. 2012 May; 95(5):1113-35.
28. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS microbiology letters*. 2005 Feb 1; 243(1):141-7.
29. Aires J, Thouverez M, Allano S, Butel MJ. Longitudinal analysis and genotyping of infant dominant bifidobacterial populations. *Systematic and applied microbiology*. 2011 Nov; 34(7):536-41.
30. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010 Jan 28; 463(7280):540-4.
31. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature immunology*. 2010 Jul; 11(7):577-84.
32. Bornelov S, Saaf A, Melen E, Bergstrom A, TorabiMoghadam B, Pulkkinen V, et al. Rule-Based Models of the Interplay between Genetic and Environmental Factors in Childhood Allergy. *PLoS one*. 2013; 8(11):e80080.
33. Caraballo L, Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Martinez B. Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1998 Sep-Oct; 8(5):281-4.
34. Acevedo N, Sanchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiroz C, Alvarez A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2012; 12:13.
35. Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood--a population-based register study in Finland. *American journal of epidemiology*. 2008 Jul 15; 168(2):170-8.
36. Huffnagle GB. The microbiota and allergies/asthma. *PLoS pathogens*. 2010 May; 6(5):e1000549.
37. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Jan; 111(1):51-6.
38. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Apr; 38(4):629-33.

39. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Apr; 38(4):634-42.
40. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Aug; 122(2):274-9.
41. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Sep; 128(3):646-52 e1-5.
42. Johansson MA, Sjogren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PloS one*. 2011; 6(8):e23031.
43. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Nov; 128(5):948-55 e1-3.
44. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J, Team AS. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Sep; 34(9):1349-55.
45. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 May; 109(5):800-2.
46. Nathan AM, de Bruyne J, Khalid F, Arumugam K. Caesarean section and asthma in Malaysian children: a case-control study. *Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2012 Sep; 30(3):204-8.
47. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Feb; 41(2):218-23.