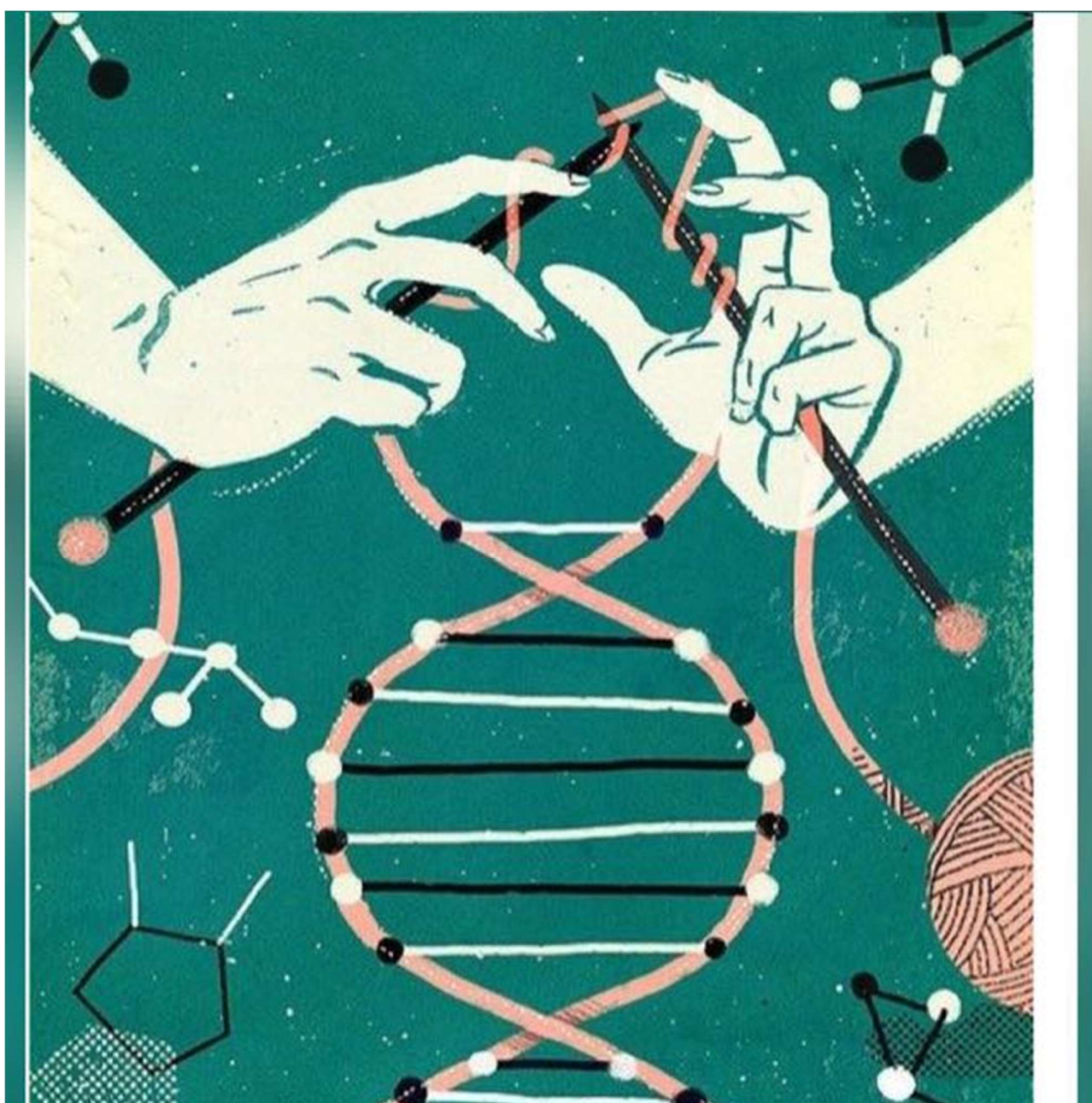


# SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

**RASSEGNA N. 36 APRILE 2023**



**Care colleghe e cari colleghi SIPNEI**

siamo un gruppo di soci che vengono da percorsi differenti, accomunati tuttavia dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e di migliorarci; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti SIPNEI della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia. Un contributo a che gli adulti di domani siano via via più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali arricchito da articoli correlati.

**Contributi a cura di:**

**Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano**

**Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma**

**Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)**

**Dott. Roberta Dell'Acqua - psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)**

**Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza**

**Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)**

**Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)**

**Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena**

**Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza**

**Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli**

**Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona**

**Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli**

**Dott. Federica Taricco - ostetrica, Savigliano (CN)**

**Dott. Gloria Trapletti - medico pediatra, Cagliari**

**Rassegna a cura di: Dott. Federica Lavista**

**Di seguito a quanto si è avuto occasione di approfondire nella rassegna precedente, concludiamo le proposte di lettura in merito alla gemellarità, portando l'attenzione anzitutto sulle possibilità di intervento in talune delle situazioni più complesse e rischiose in cui una gravidanza gemellare può incorrere.**

**Il trattamento osteopatico volto a bilanciare anomalie di flusso sanguigno in caso di trasfusione fetto-fetale, che viene presentato nel primo dei lavori proposti, è un chiaro esempio di come l'approccio multidisciplinare riservi soluzioni preziose e intelligenti, soprattutto laddove la complessità del fenomeno sia alta.**

**Il gemellaggio monozigote, esito pressoché casuale di un processo ormai più che noto, si associa ad una firma epigenetica di metilazione del DNA che è stabile e dunque rilevabile anche in età adulta in regioni specifiche, il che permetterebbe peraltro di individuare retrospettivamente una concezione in gemellarità monozigote, esitata - poi - in parziale riassorbimento.**

**L'obiettivo del secondo dei lavori suggeriti è esattamente di far luce sulle segnature epigenetiche caratteristiche della gemellarità in monozigosi, persistenti nelle epoche successive della vita, che permetterebbe, tra il resto, di ampliare il campo di osservazione e di studio a campioni nettamente maggiori e di interesse variamente declinato in moltissime discipline.**

**In effetti, a verifica del ruolo reciprocamente confondente che hanno genetica e ambiente in una quantità straordinaria di meccanismi patogenetici, sempre più spesso vengono studiate le coppie di gemelli.**

**In conclusione della rassegna viene proposto, a titolo di esempio, un lavoro che mette in relazione l'uso di antibiotici in prima infanzia con lo sviluppo della patologia asmatica, che ha incluso gemelli mono e dizigoti. Si tratta di eccellenti opportunità di studio, con sensibilità ogni volta maggiori e strumenti sempre più raffinati, soprattutto quando la predisposizione genetica sia nota ma non quantificabile, né vi siano agevoli termini di paragone con il contributo ambientale alla genesi del fenomeno.**

**Buona lettura.**

## ARTICOLO 1

*Gynaecologist, Heiligenstädterstrasse 12/23, A 1090 Vienna, Austria*

### **Osteopathic Care of a Twin Risk Pregnancy: Case Study**

Beatrix Urbanek

## ABSTRACT

A 32 year old patient gravid with twins came in the 23th week of pregnancy; one of her fetus was small for date with polyhydramnion and a beginning fetofetal transfusion syndrome. This is a very dangerous situation, in which one or both twins can die intrauterine because of the lack of nutrition and oxygen. One of the twins may become a donor and give all its nutrition to the other and won't grow anymore itself. While the patient got continuous check-ups in the university clinic with ultrasound, she also got osteopathic treatments in short periods, first weekly and continuing with bigger pauses. This treatments were focussed on the uterus and its arterial nutrition and also the form of the uterus, to support the placenta of the twins to get as much oxygen as possible to nourish the babies. An additional focus was seeking for the healthy matrix of the babies intrauterine and if any osteopathic lesions could be found and get helped dissolved. The woman delivered healthy and equal weighted sons in the 38th week with section cesarean. The following case shows that an osteopathic treatment can effectively balance blood flow, growth and the well-being both of mother and children. A careful medical control and the ultrasound showed this effect.

## ABSTRACT TRADOTTO

Una paziente di 32 anni incinta di due gemelli si è presentata alla ventitreesima settimana di gravidanza. Uno dei due feti era piccolo per età gestazionale con polidramnios e inizio di sindrome da trasfusione fetofetale. Questa è una situazione molto grave, nella quale uno o entrambi i gemelli possono morire in utero, a causa della mancanza del nutrimento e dell'ossigeno. Uno dei due gemelli diventa donatore, dona tutta la sua parte di nutrimento all'altro e smette di crescere. Mentre la paziente continua a fare i controlli presso la clinica mediante ecografia, inizia un percorso osteopatico nel breve periodo, con controlli inizialmente settimanali e successivamente ad intervalli più lunghi. I trattamenti erano rivolti all'utero e alla sua irrorazione, ma anche alla forma dell'utero, per supportare la placenta dei due gemelli, per permettere il passaggio di maggior quantità di ossigeno per nutrire i bambini. Ulteriore obiettivo, quello di cercare la matrice sana dei bambini per trovare eventuali lesioni osteopatiche e risolverle. La donna ha partorito bambini sani e normopeso alla nascita, alla trentottesima settimana, con taglio cesareo. Il caso che segue mostra che il trattamento osteopatico può effettivamente bilanciare il flusso sanguigno, la crescita e il benessere della madre e dei bambini. Un controllo medico accurato, attraverso l'ecografia, lo dimostra.

## COMMENTO

La gravidanza gemellare comporta spesso dei rischi. In letteratura è reso evidente il fatto che possono sussistere condizioni intrinseche dei feti in grado di comportare un esito nefasto per uno dei due.

In alcuni correlati inseriti di seguito all'articolo principale, si evidenzia come le IVF gemellari possano rivelarsi gravidanze ancora più a rischio rispetto alle gravidanze naturali. Da osteopata, ritengo che la possibilità di supportare la donna in gravidanza con le tecniche specifiche, come nel caso di questa donna in attesa di due gemelli, sia veramente fondamentale. Ed è necessario che un numero sempre maggiore di professionisti comprendano l'importanza di questo tipo di approccio.

Alla signora era stata diagnosticata una gravidanza a rischio, per la presenza di una sindrome fetofetale: uno dei due bambini diventa donatore di nutrienti per l'altro. Il gemello donatore rischia la vita, passando tutto il suo nutrimento al fratello. La presenza di un osteopata esperto in ambito gravidico ha permesso di individuare la disfunzione sull'arteria uterina sinistra. Sapendo che l'arteria in questione deriva dall'iliaca interna e arriva alla cervice delineando un angolo acuto, e sapendo, altresì, che il flusso sanguigno in questo punto potrebbe essere influenzato da innumerevoli caratteristiche anatomiche (legamento largo, pavimento pelvico, corpo dell'utero, legamento sacro-uterino, con la connessione del muscolo piriforme e le connessioni ossee dei muscoli del pavimento pelvico), il lavoro su queste strutture con tecniche di *soft tissue* (sulla struttura miofasciale e muscolare) e con tecniche di bilanciamento legamentoso, può aiutare a migliorare l'afflusso sanguigno alla cervice e all'utero.

Nell'articolo è sottolineata anche l'importanza del trattamento del diaframma toracico, per rendere la mobilità dei diaframmi sincrona durante la respirazione. I trattamenti hanno migliorato in poco tempo l'afflusso registrato dall'esaminazione doppler. La collaborazione osteopatica ha permesso alla madre di portare avanti la gestazione, ha permesso la crescita del feto donatore, normalizzando l'afflusso sanguigno ad entrambi, inoltre ha permesso di portare la gestazione fino alla trentaseiesima settimana, momento in cui sono sopraggiunte le prime contrazioni ed è stato possibile programmare il taglio cesareo. I bambini sono nati rispettivamente di 2390 g e 48 cm, Apgar score 9/10/10, il primo e 2100 g e 48 cm, Apgar score 9/10/10, il secondo, quindi sani e senza alcuna sofferenza o problematica alla nascita.

Questo lavoro sottolinea l'importanza del trattamento osteopatico in gravidanza, affiancato ai controlli standard. Spesso in questi casi l'utero ha un'ipoperfusione a causa di carenze riferibili al flusso dall'arteria uterina, il che può accadere per limitazioni di movimento delle aree circostanti l'utero, valutabili da osteopati esperti.

Nelle gravidanze gemellari, specialmente quelle legate a IVF, i tessuti materni sono particolarmente suscettibili, poiché sottoposti ad una crescita molto rapida dell'utero, ma anche a fattori relativi alla posizione e alla crescita dei feti. Pertanto risulta molto importante sottoporre la madre alle cure osteopatiche, sia per se stessa, che per la salute dei bambini che porta in grembo.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

*Tehran University of Medical Sciences, 2005*

#### **In Vitro Fertilization (IVF) And Twin Pregnancy Outcomes**

Pooya Khan Mohammad Beigi M.D.

*A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in The Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies (Reproductive and Developmental Sciences) UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA (Vancouver) August 2022*

## Abstract

**Background:** IVF treatment has been used to transfer multiple embryos leading to multiple pregnancies which are known to be associated with increased maternal and perinatal complications. One question is whether IVF itself contributes to these risks. We compare the outcomes (maternal and perinatal) of IVF twin pregnancies with those of non-IVF twin pregnancies in the general population, in the province of British Columbia, Canada. We hypothesized twin pregnancies conceived by IVF are associated with a greater risk of maternal complications, abnormal labour and delivery events, and worse perinatal outcomes, compared with their non-IVF counterparts.

**Methods:** An IVF twin pregnancy group (n = 161) was identified, in the former IVF Program of the University of British Columbia Centre for Reproductive Health (UBCCRH). We obtained these cases from the UBCCRH database between April 1, 1998, and March 31, 2010. A non-IVF twin pregnancy group was obtained by linking to the BC Perinatal Database to serve as a comparison group (n = 5525). Pregnancy outcomes and labour and delivery events were compared between IVF and non-IVF pregnancies using logistic and linear regression after adjustment for mothers' age, body mass index (BMI), and parity.

**Results:** After adjustment for age, BMI, and parity, IVF twin pregnancies had higher rates of gestational hypertension, antepartum hemorrhage, gestational diabetes Mellitus, higher risks of C-section as the method of delivery and steroid use for lung maturation in IVF mothers. Also there were higher risks of IUGR and congenital anomalies in IVF babies, and IVF births had a lower birth weight, birth length, head circumference, and gestational age at birth.

## 2.

*Pediatrics* (1999) 103 (3): 565–569.

### **Multiple-birth Infants at Higher Risk for Development of Deformational Plagiocephaly**

Timothy R. Littlefield, MS; Kevin M. Kelly, PhD; Jeanne K. Pomatto, BOC; Stephen P. Beals

**Objective:** Deformational plagiocephaly refers to the development of an abnormal head shape in infants resulting from externally applied molding forces, which may occur either prenatally or postnatally. We have observed that an unexpectedly high number of multiple-birth infants have presented to our center with this condition. The purposes of this investigation were to: 1) determine the significance of this observation; and 2) examine the risk factors that may make this population more susceptible to the development of plagiocephaly.

**Materials and Methods:** A retrospective review of our database was performed to identify those infants who were of multiple-birth origin. The parents of these infants were contacted by phone to complete a survey regarding the prenatal and postnatal history of their child. Similar information was obtained for the state of Arizona from the Office of Vital Statistics. A  $\chi^2$  analysis was used to compare the incidence of multiple births in Arizona with the incidence of multiple births in our treatment population.

**Results:** Between 1993 and 1996, 69 (8.6%) of the 801 infants treated for deformational plagiocephaly at our Phoenix center were of multiple-birth origin. Four infants who had been treated postoperatively after surgery for craniosynostosis, as well as 5 patients who had been referred from out of state, were excluded from further study. The  $\chi^2$  analysis of the remaining 60 patients confirmed that a statistically significant number of plural-birth infants had presented with deformational

plagiocephaly. Four risk factors were identified as having occurred at high frequency in this population: in utero constraint, supine sleeping position, torticollis, and prematurity.

*Conclusions:* The current findings of this investigation confirm that a significant number of multiple-birth infants have presented to our clinic with deformational plagiocephaly. Compared with their singleton counterparts, plural infants seem to be at higher risk for the development of deformational plagiocephaly, because they are more likely to be exposed to multiple risk factors, deformational plagiocephaly, multiple birth, plurality.

## ARTICOLO 2

*Nature Communications 12, article Number.5618(2021)*

**Identical twins carry a persistent epigenetic signature of early genome programming.**

J v Dongen et al

## ABSTRACT

Monozygotic (MZ) twins and higher-order multiples arise when a zygote splits during preimplantation stages of development. The mechanisms underpinning this event have remained a mystery. Because MZ twinning rarely runs in families, the leading hypothesis is that it occurs at random. Here, we show that MZ twinning is strongly associated with a stable DNA methylation signature in adult somatic tissues. This signature spans regions near telomeres and centromeres, Polycomb-repressed regions and heterochromatin, genes involved in cell-adhesion, WNT signaling, cell fate, and putative human metastable epialleles. Our study also demonstrates a never-anticipated corollary: because identical twins keep a lifelong molecular signature, we can retrospectively diagnose if a person was conceived as monozygotic twin.

## ABSTRACT TRADOTTO

I gemelli monozigoti (MZ) o multipli superiori monozigoti, si presentano quando uno zigote si divide nella fase pre-impianto. Il meccanismo attraverso il quale questo avviene rimane un mistero. È raro che si abbiano gemelli monozigoti nelle famiglie, quindi l'evento viene ritenuto "casuale". In questo lavoro mostriamo che il gemellaggio monozigote si associa con una "firma" epigenetica di metilazione del DNA stabile nei tessuti somatici adulti. Questa marcatura si trova in regioni vicino a telomeri e centromeri, regioni repressate da *Polycomb* ed eterocromatina, geni coinvolti nella adesione cellulare, segnalazione WNT, cellule e epialleli metastabili umani putativi. Il nostro studio dimostra anche un corollario mai anticipato: poiché i gemelli identici mantengono una firma molecolare per tutta la vita, possiamo diagnosticare retrospettivamente se una persona sia stata concepita come gemello monozigote.

## COMMENTO

Il lavoro presentato, condotto su gemelli monozigoti con gruppo controllo di gemelli dizigoti, ha avuto come obiettivo quello di far luce circa le segnature epigenetiche presenti nei gemelli monozigoti.

La gemellarità monozigotica avviene casualmente non essendo nota una dinamica familiare. Le gravidanze gemellari monozigotiche hanno un rischio aumentato di complicanze ostetriche perinatali e neonatali. La gemellarità monozigotica colpisce circa il 12% delle gravidanze ma giunge al termine con un parto gemellare solo nel 2% dei casi, per riassorbimento di uno dei due gemelli, e si produce all'inizio della gestazione, nella fase zigotica, quando prende piede la maggiore riprogrammazione epigenetica. Molto presto dopo il concepimento, il metiloma dell'embrione va incontro ad una ondata di globale demetilazione, seguita da metilazione de novo. La metilazione avviene per dar modo alle cellule totipotenti di trasformarsi nelle varie linee di differenziazione ed è essenziale per lo sviluppo embrionale. Il lavoro mostra che il gemellaggio monozigote è associato ad un profilo di metilazione del DNA persistente nei tessuti somatici dei soggetti adulti. La firma del gemellaggio monozigote comprende 834 siti CpG, geni coinvolti nella adesione cellulare, segnalazione nella via WNT e destino cellulare. Le marcature sono più presenti vicino ai telomeri e ai centromeri. Il gemellaggio monozigote, dunque, ha una forte firma epigenetica (nei campioni di gemelli monozigoti le marcature degli 834 siti CpG sono in media quasi tre volte più grandi che nei campioni dizigoti). Le marcature sono fortemente condizionate dalla genetica con interazioni alleliche o gene-gene. Le marcature messe in evidenza con il lavoro sono stabili nelle cellule somatiche ed è dunque possibile risalire alla presenza di una gemellarità nelle primissime epoche della vita fetale anche quando non sia noto in vita adulta, il che avviene, come si è detto, per riassorbimento dell'embrione gemello all'inizio della gravidanza).

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

*J Neural Transmission 2020*

#### **Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies**

A Imamura et al

Twin studies of psychiatric disorders such as schizophrenia and autism spectrum disorder have employed epidemiological approaches that determine heritability by comparing the concordance rate between monozygotic twins (MZs) and dizygotic twins. The basis for these studies is that MZs share 100% of their genetic information. Recently, biological studies based on molecular methods are now being increasingly applied to examine the differences between MZs discordance for psychiatric disorders to unravel their possible causes. Although recent advances in next-generation sequencing have increased the accuracy of this line of research, there has been greater emphasis placed on epigenetic changes versus DNA sequence changes as the probable cause of discordant psychiatric disorders in MZs. Since the epigenetic status differs in each tissue type, in addition to the DNA from the peripheral blood, studies using DNA from nerve cells induced from postmortem brains or induced pluripotent stem cells are being carried out. Although it was originally thought that epigenetic changes occurred as a result of environmental factors, and thus were not transmittable, it is now known that such changes might possibly be transmitted between generations. Therefore, the potential possible effects of intestinal flora inside the body are currently being investigated as a cause of discordance in MZs. As a result, twin studies of psychiatric disorders are greatly contributing to the elucidation of genetic and environmental factors in the etiology of psychiatric conditions.



## 2.

*Medicina (Kaunas) 2021 Mar 16, 2021 Mar 16:57(3):275*

### **Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins**

N Matsumoto et al.

The gut microbiota is associated with human health and dietary nutrition. Various studies have been reported in this regard, but it is difficult to clearly analyze human gut microbiota as individual differences are significant. The causes of these individual differences in intestinal microflora are genetic and/or environmental. In this study, we focused on differences between identical twins in Japan to clarify the effects of nutrients consumed on the entire gut microbiome, while excluding genetic differences. *Materials and Methods:* We selected healthy Japanese monozygotic twins for the study and confirmed their zygosity by matching 15 short tandem repeat loci. Their fecal samples were subjected to 16S rRNA sequencing and bioinformatics analyses to identify and compare the fluctuations in intestinal bacteria. *Results:* We identified 12 genera sensitive to environmental factors, and found that *Lactobacillus* was relatively unaffected by environmental factors. Moreover, we identified protein, fat, and some nutrient intake that can affect 12 genera, which have been identified to be more sensitive to environmental factors. Among the 12 genera, *Bacteroides* had a positive correlation with retinol equivalent intake ( $rs = 0.38$ ), *Lachnospira* had a significantly negative correlation with protein, sodium, iron, vitamin D, vitamin B6, and vitamin B12 intake ( $rs = -0.38, -0.41, -0.39, -0.63, -0.42, -0.49$ , respectively), *Lachnospiraceae* ND3007 group had a positive correlation with fat intake ( $rs = 0.39$ ), and *Lachnospiraceae* UCG-008 group had a negative correlation with the saturated fatty acid intake ( $rs = -0.45$ ). *Conclusions:* Our study is the first to focus on the relationship between human gut microbiota and nutrient intake using samples from Japanese twins to exclude the effects of genetic factors. These findings will broaden our understanding of the more intuitive relationship between nutrient intake and the gut microbiota and can be a useful basis for finding useful biomarkers that contribute to human health.

## ARTICOLO 3

*Eur Respir J. 2020 Apr 23;55(4):1902021 doi: 10.1183/13993003.02021-2019.*

### **Early-life antibiotic use and risk of asthma and eczema: results of a discordant twin study**

Elise M A Slob, Bronwyn K Brew, Susanne J H Vijverberg, Chantal J A R Kats, Cristina Longo, Mariëlle W Pijnenburg, Toos C E M van Beijsterveldt, Conor V Dolan, Meike Bartels, Patrick Magnusson, Paul Lichtenstein, Tong Gong, Gerard H Koppelman, Catarina Almqvist, Dorret I Boomsma, Anke H Maitland-van der Zee

## ABSTRACT

*Rationale:* Early-life antibiotic use has been associated with the development of atopic diseases, but the aetiology remains unclear. To elucidate the aetiology, we used a discordant twin design to control for genetic and environmental confounding.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study in twins aged 3-10 years from the Netherlands Twin Register (NTR, n=35 365) and a replication study in twins aged 9 years from the Childhood and Adolescent Twin Study in Sweden (CATSS, n=7916). Antibiotic use was recorded at age 0-2 years. Doctor-diagnosed asthma and eczema were reported by parents when children were aged 3-12 years in both cohorts. Individuals were included in unmatched analyses and in co-twin control analyses with disease discordant twin pairs.

**Results:** Early-life antibiotic use was associated with increased risk of asthma (NTR OR 1.34, 95% CI 1.28-1.41; CATSS OR 1.45, 95% CI 1.34-1.56) and eczema (NTR OR 1.08, 95% CI 1.03-1.13; CATSS OR 1.07, 95% CI 1.01-1.14) in unmatched analyses. Co-twin analyses in monozygotic and dizygotic twin pairs showed similar results for asthma (NTR OR 1.54, 95% CI 1.20-1.98; CATSS OR 2.00, 95% CI 1.28-3.13), but opposing results for eczema in the NTR (OR 0.99, 95% CI 0.80-1.25) and the CATSS (OR 1.67, 95% CI 1.12-2.49). The risk of asthma increased for antibiotics prescribed for respiratory infections (CATSS OR 1.45, 95% CI 1.34-1.56), but not for antibiotics commonly used for urinary tract/skin infections (CATSS OR 1.02, 95% CI 0.88-1.17).

**Conclusion:** Children exposed to early-life antibiotic use, particularly prescribed for respiratory infections, may be at higher risk of asthma. This risk can still be observed when correcting for genetic and environmental factors. Our results could not elucidate whether the relationship between early-life antibiotic use and eczema is confounded by familial and genetic factors.

## ABSTRACT TRADOTTO

**Razionale:** L'uso di antibiotici nelle prime età della vita è stato associato allo sviluppo di malattie atopiche, ma l'eziologia rimane poco chiara. Per chiarire l'eziologia, abbiamo usato un progetto su gemelli discordanti per verificare il ruolo confondente di genetica e ambiente.

**Metodi** Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo su gemelli di età compresa tra 3 e 10 anni dal Netherlands Twin Register (NTR, n=35 365) e uno studio di replicazione su gemelli di età compresa tra 9 anni dal Childhood and Adolescent Twin Study in Svezia (CATSS, n=7916). L'uso di antibiotici è stato registrato all'età di 0-2 anni. L'asma e l'eczema diagnosticati dal medico sono stati segnalati dai genitori quando i bambini avevano 3-12 anni in entrambe le coorti. Gli individui sono stati inclusi in analisi senza controllo e in analisi di controllo co-gemellari con coppie di gemelli discordanti per la malattia.

**Risultati** L'uso precoce di antibiotici è stato associato ad un aumentato rischio di asma (NTR OR 1,34, 95% CI 1,28-1,41; CATSS OR 1,45, 95% 1,34-1,56) ed eczema (NTR OR 1,08, 95% CI 1,03-1,13; CATSS OR 1,07, 95% CI 1,01-1,14) nelle analisi senza controllo. Le analisi co-gemellari hanno mostrato risultati simili per l'asma nelle coppie di gemelli monozigoti e dizigoti (NTR OR 1,54, 95% CI 1,20-1,98; CATSS OR 2,00, 95% CI 1,28-1,13), ma risultati opposti per l'eczema nel NTR (OR 0,99, 95% CI 0,80-1,25) e nel CATSS (OR 1,67, 95% CI 1,12-2,49). Il rischio di asma è aumentato per gli antibiotici prescritti per le infezioni respiratorie (CATSS OR 1,45, IC 95% 1,34-1,56), ma non per gli antibiotici comunemente usati per le infezioni del tratto urinario/della pelle (CATSS OR 1,02, IC 95% 0,88-1,17).

**Conclusione** I bambini esposti all'uso di antibiotici nelle prime fasi della vita, in particolare prescritti per le infezioni respiratorie, possono essere a più alto rischio di asma. Questo rischio può ancora essere osservato quando si correggono i dati per fattori genetici e ambientali. I nostri risultati non hanno potuto chiarire se la relazione tra l'uso di antibiotici precoce e l'eczema è influenzato da fattori familiari e genetici.

## COMMENTO

È ormai comunemente accettato che l'asma sia determinata dalla complessa interazione tra fattori genetici e ambientali, tra cui l'utilizzo di antibiotici nei primi anni di vita. Sono state proposte diverse modalità attraverso le quali gli antibiotici possono avere un'influenza sulla prevalenza di malattie allergiche. In primo luogo, gli antibiotici perturbano il microbiota del tratto gastrointestinale e promuovono un passaggio da una cellula T-helper (Th1) a una risposta Th2; sono soprattutto le molecole ad ampio spettro a modificare il microbiota. Inoltre, gli antibiotici con potenziali effetti antinfiammatori, come i macrolidi, possono inibire direttamente la risposta immunitaria di tipo 1 e innescare lo sviluppo di atopia. Infine, si ritiene che, modificando il decorso naturale delle infezioni, possano rimuovere l'effetto protettivo delle infezioni stesse. L'esposizione precoce ai microrganismi, infatti, aumenta la varietà della microflora intestinale e favorisce uno sviluppo del sistema immunitario di tipo 1.

L'articolo principale descrive i risultati di uno studio di coorte retrospettivo che include coppie di gemelli, mono e dizigoti, fra i 3 e 12 anni, che ha studiato l'impatto dell'uso di antibiotici sullo sviluppo di asma ed eczema. I gemelli condividono gli stessi geni e lo stesso ambiente, per cui le coppie di gemelli discordanti per eczema e/o asma, utilizzate in questo studio, offrono un'opportunità unica per studiare l'impatto dell'uso di antibiotici sullo sviluppo della malattia allergica e l'eventuale effetto di predisposizione genetica o di stili di vita e comportamenti. La forza dello studio è la grande coorte che comprende quasi 35000 gemelli olandesi e la replicazione in quasi 8000 gemelli svedesi.

L'uso degli antibiotici, in particolare quelli prescritti per le infezioni del tratto respiratorio, è risultato, in entrambi i campioni, associato a un aumentato rischio di asma, anche dopo aver corretto i dati per i fattori ambientali familiari condivisi nelle coppie di gemelli discordanti dizigoti dello stesso sesso; nelle coppie di gemelli discordanti monozigoti le stime andavano nella stessa direzione, anche se con potenza minore.

L'associazione tra l'esposizione agli antibiotici nei primi anni di vita e il rischio di eczema è stata invece confusa dall'ambiente familiare condiviso e da fattori genetici.

In alcuni studi epidemiologici (vedi terzo articolo correlato) è stata osservata una relazione dose-effetto tra l'insorgenza dell'asma e l'uso di antibiotici nel primo anno di vita. In altri studi il più alto rischio di asma è stato osservato nei bambini che ricevevano quattro o più cicli di antibiotici.

Come si evince dal primo articolo correlato, pubblicato recentemente, l'associazione osservata tra l'uso eccessivo di antibiotici sistemici nel primo anno di vita e l'insorgenza di asma nei bambini che hanno avuto infezioni delle basse vie respiratorie nel primo anno di vita potrebbe essere spiegata biologicamente dalla composizione del microbioma polmonare. Sia l'esposizione agli antibiotici che le infezioni virali del tratto respiratorio nella prima infanzia possono infatti alterare la composizione del microbioma polmonare, portando ad un aumento del rischio di sviluppo di asma.

Alla luce di questi risultati, per tutelare il benessere dei bambini e degli adulti che verranno e anche per l'impatto sociale ed economico delle malattie allergiche, dovremmo assicurarci di prescrivere gli antibiotici solo per le infezioni batteriche.

## ARTICOLI CORRELATI

1.

*Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023 Mar 6;19(1):18. doi: 10.1186/s13223-023-00773-8.

## **Asthma occurrence in children and early life systemic antibiotic use: an incidence density study**

Hayat Bentouhami, Milcah Kahkelam Bungwa, Lidia Casas, Samuel Coenen, Joost Weyler

### **Abstract**

*Background:* Results of studies evaluating the relationship between asthma occurrence and early life antibiotic use have been conflicting. The aim of this study was to investigate the relationship between occurrence of asthma in children and systemic antibiotic use in the first year of life based on an incidence density study with careful consideration of the temporal aspects of the determinant-outcome relationship.

*Methods:* We conducted an incidence density study nested in a data collection project with information on 1128 mother-child pairs. Systemic antibiotic use in the first year of life was defined as excessive ( $\geq 4$  courses) vs. non-excessive ( $< 4$  courses) use based on information from weekly diaries. Events (cases) were defined as the first parent-reported occurrence of asthma in a child between 1 and 10 years of age. Population time 'at risk' was probed by sampling population moments (controls). Missing data were imputed. Multiple logistic regression was used to assess the association between current first asthma occurrence (incidence density) and systemic antibiotic use in the first year of life, to evaluate effect modification and adjust for confounding.

*Results:* Forty-seven first asthma events and 147 population moments were included. Excessive systemic antibiotic use in the first year of life showed more than twice the incidence density of asthma compared to non-excessive use (adjusted IDR [95% CI]: 2.18 [0.98, 4.87],  $p = 0.06$ ). The association was more pronounced in children who have had lower respiratory tract infections (LRTIs) in the first year of life compared to children who had no LRTIs in the first year of life (adjusted IDR [95% CI]: 5.17 [1.19, 22.52] versus 1.49 [0.54, 4.14]).

*Conclusions:* Excessive use of systemic antibiotics in the first year of life may play a role in the genesis of asthma in children. This effect is modified by the occurrence of LRTIs in the first year of life, with a stronger association observed in children experiencing LRTIs in the first year of life.

## **2.**

*Lancet Respir Med.* 2020 Nov;8 (11):1094-1105. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30052-7.

### **Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies**

David M Patrick, Hind Sbihi, Darlene L Y Dai, Abdullah Al Mamun, Drona Rasali, Caren Rose, Fawziah Marra, Rozlyn C T Boutin, Charisse Petersen, Leah T Stiemsma, Geoffrey L Winsor, Fiona S L Brinkman, Anita L Kozyrskyj, Meghan B Azad, Allan B Becker, Piush J Mandhane, Theo J Moraes, Malcolm R Sears, Padmaja Subbarao, B Brett Finlay, Stuart E Turvey

## Abstract

**Background:** Childhood asthma incidence is decreasing in some parts of Europe and North America. Antibiotic use in infancy has been associated with increased asthma risk. In the present study, we tested the hypothesis that decreases in asthma incidence are linked to reduced antibiotic prescribing and mediated by changes in the gut bacterial community.

**Methods:** This study comprised population-based and prospective cohort analyses. At the population level, we used administrative data from British Columbia, Canada (population 4.7 million), on annual rates of antibiotic prescriptions and asthma diagnoses, to assess the association between antibiotic prescribing (at age <1 year) and asthma incidence (at age 1-4 years). At the individual level, 2644 children from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) prospective birth cohort were examined for the association of systemic antibiotic use (at age <1 year) with the diagnosis of asthma (at age 5 years). In the same cohort, we did a mechanistic investigation of 917 children with available 16S rRNA gene sequencing data from faecal samples (at age  $\leq$ 1 year), to assess how composition of the gut microbiota relates to antibiotic exposure and asthma incidence.

**Findings:** At the population level between 2000 and 2014, asthma incidence in children (aged 1-4 years) showed an absolute decrease of 7.1 new diagnoses per 1000 children, from 27.3 (26.8-28.3) per 1000 children to 20.2 (19.5-20.8) per 1000 children (a relative decrease of 26.0%). Reduction in incidence over the study period was associated with decreasing antibiotic use in infancy (age <1 year), from 1253.8 prescriptions (95% CI 1219.3-1288.9) per 1000 infants to 489.1 (467.6-511.2) per 1000 infants (Spearman's  $r=0.81$ ;  $p<0.0001$ ). Asthma incidence increased by 24% with each 10% increase in antibiotic prescribing (adjusted incidence rate ratio 1.24 [95% CI 1.20-1.28];  $p<0.0001$ ). In the CHILD cohort, after excluding children who received antibiotics for respiratory symptoms, asthma diagnosis in childhood was associated with infant antibiotic use (adjusted odds ratio [aOR] 2.15 [95% CI 1.37-3.39];  $p=0.0009$ ), with a significant dose-response; 114 (5.2%) of 2182 children unexposed to antibiotics had asthma by age 5 years, compared with 23 (8.1%) of 284 exposed to one course, five (10.2%) of 49 exposed to two courses, and six (17.6%) of 34 exposed to three or more courses (aOR 1.44 [1.16-1.79];  $p=0.0008$ ). Increasing  $\alpha$ -diversity of the gut microbiota, defined as an IQR increase (25th to 75th percentile) in the Chao1 index, at age 1 year was associated with a 32% reduced risk of asthma at age 5 years (aOR for IQR increase 0.68 [0.46-0.99];  $p=0.046$ ). In a structural equation model, we found the gut microbiota at age 1 year, characterised by  $\alpha$ -diversity,  $\beta$ -diversity, and amplicon sequence variants modified by antibiotic exposure, to be a significant mediator between outpatient antibiotic exposure in the first year of life and asthma diagnosis at age 5 years ( $\beta=0.08$ ;  $p=0.027$ ).

**Interpretation:** Our findings suggest that the reduction in the incidence of paediatric asthma observed in recent years might be an unexpected benefit of prudent antibiotic use during infancy, acting via preservation of the gut microbial community.

### 3.

*Clin Infect Dis.* 2020 Apr 10;70 (8):1658-1665. doi: 10.1093/cid/ciz448. PMID: 31149702; PMCID: PMC7145998.

#### **Dose, Timing, and Type of Infant Antibiotic Use and the Risk of Childhood Asthma**

Brittney M Donovan, Andrew Abreo, Tan Ding, Tebeb Gebretsadik, Kedir N Turi, Chang Yu, Juan Ding, William D Dupont, Cosby A Stone, Tina V Hartert, and Pingsheng Wu

## Abstract

*Background:* Aspects of infant antibiotic exposure and its association with asthma development have been variably explored. We aimed to evaluate comprehensively and simultaneously the impact of dose, timing, and type of infant antibiotic use on the risk of childhood asthma.

*Methods:* Singleton, term-birth, non–low-birth-weight, and otherwise healthy children enrolled in the Tennessee Medicaid Program were included. Infant antibiotic use and childhood asthma diagnosis were ascertained from prescription fills and healthcare encounter claims. We examined the association using multivariable logistic regression models.

*Results:* Among 152 622 children, 79% had at least 1 antibiotic prescription fill during infancy. Infant antibiotic use was associated with increased odds of childhood asthma in a dose-dependent manner, with a 20% increase in odds (adjusted odds ratio [aOR], 1.20 [95% confidence interval {CI}, 1.19–1.20]) for each additional antibiotic prescription filled. This significant dose-dependent relationship persisted after additionally controlling for timing and type of the antibiotics. Infants who had broad-spectrum-only antibiotic fills had increased odds of developing asthma compared with infants who had narrow-spectrum-only fills (aOR, 1.10 [95% CI, 1.05–1.19]). There was no significant association between timing, formulation, anaerobic coverage, and class of antibiotics and childhood asthma.

*Conclusions:* We found a consistent dose-dependent association between antibiotic prescription fills during infancy and subsequent development of childhood asthma. Our study adds important insights into specific aspects of infant antibiotic exposure. Clinical decision making regarding antibiotic stewardship and prevention of adverse effects should be critically assessed prior to use during infancy.