

REVISIONE

Primi mille giorni di vita: micronutrienti e traiettorie di salute respiratoria nei bambini

First 1000 days of life: micronutrients and trajectories of respiratory health in children

Alessia **Fantaccini**¹, Leonardo **Buoni**¹, Pasquale **Comberiati**¹,
Carlo **Capristo**², Diego **Peroni**^{1,*}

* CORRISPONDENZA:

diego.peroni@unipi.it

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0234-1373>

DOI

10.63304/PneumolPediatri.2025.02

¹ Unità di Pediatria, AOUP, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

² Unità di Pediatria, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

RIASSUNTO

L'articolo esplora il ruolo dei micronutrienti e delle abitudini alimentari nella salute respiratoria dei bambini, evidenziando l'importanza della nutrizione nei primi 1000 giorni di vita. La vitamina D è essenziale per lo sviluppo respiratorio e immunitario, con effetti protettivi contro patologie respiratorie e infezioni nei bambini. Gli Omega-3 hanno un ruolo protettivo contro le malattie respiratorie, con studi che evidenziano benefici significativi dalla loro integrazione durante la gravidanza. Zinco, selenio e magnesio sono importanti per la salute respiratoria dei bambini, grazie alle loro proprietà immunomodulanti e antiossidanti. Le vitamine A, C ed E hanno effetti antiossidanti e antinfiammatori. L'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita è fondamentale per la salute del bambino, grazie alle sue proprietà immunomodulanti e protettive. La dieta mediterranea durante la gravidanza e l'infanzia riduce il rischio di malattie respiratorie grazie alla ricchezza di componenti antiossidanti.

ABSTRACT

The paper explores the role of micronutrients and dietary habits in children's respiratory health, highlighting the importance of nutrition in the first 1000 days of life. Vitamin D is essential for respiratory and immune development, with studies showing protective effects against respiratory diseases and infections in children. Omega-3s have a protective role against respiratory diseases, with studies showing significant benefits from their supplementation during pregnancy. Zinc, selenium and magnesium are important for children's respiratory health, thanks to their immunomodulatory and antioxidant properties. Vitamins A, C and E have antioxidant and anti-inflammatory effects. Exclusive breastfeeding in the first 6 months of life is essential for the health of the child, thanks to its immunomodulatory and protective properties. Mediterranean diet during pregnancy and childhood reduces the risk of respiratory diseases thanks to its richness in antioxidant components.

PAROLE CHIAVE

allattamento al seno; micronutrienti; prevenzione; vitamine; zinco.

KEY WORDS

breastfeeding; micro-nutrients; prevention; vitamins; zinc.

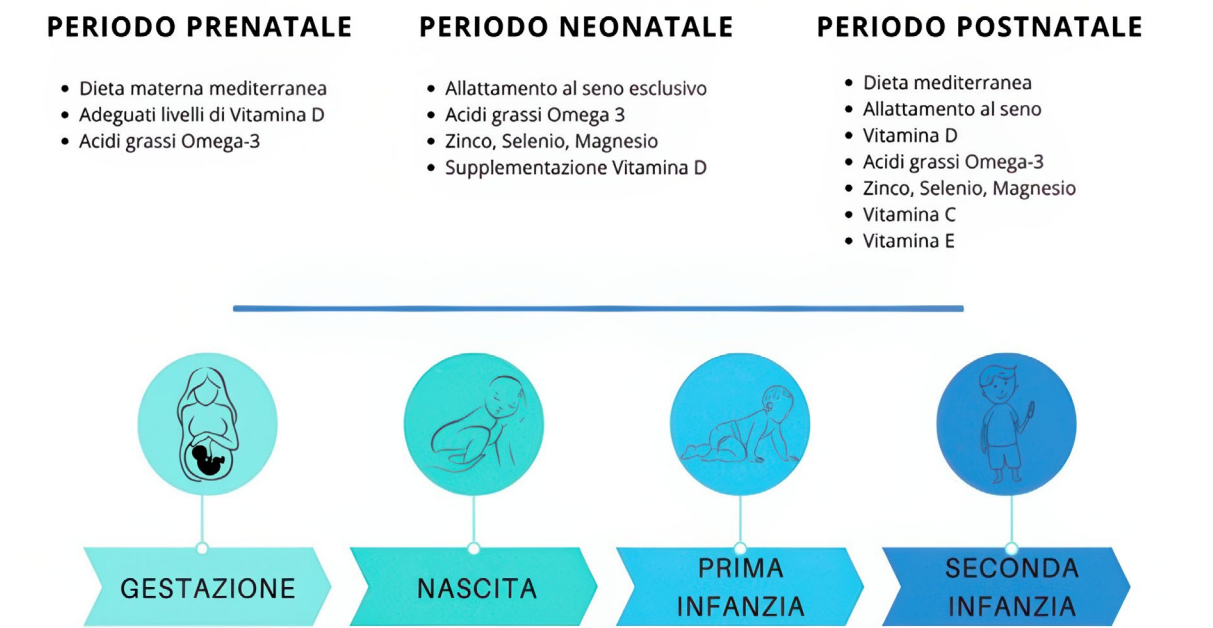


Figura 1. Micronutrienti al servizio della crescita: finestre temporali di opportunità.

INTRODUZIONE - LE PREMESSE

Per la tutela della salute del bambino è importante precedere la comparsa delle malattie. La prevenzione rappresenta quindi la strategia vincente in cui anche la nutrizione gioca un importante ruolo (1). I primi 1000 giorni di vita, ossia quel periodo che va dal concepimento fino al compimento del secondo anno di età, rappresentano una finestra temporale critica con elevata suscettibilità a fattori ambientali e nutrizionali, che possono impattare significativamente la traiettoria di salute del bambino (Figura 1) (2, 3). Infatti, le abitudini alimentari insieme ai diversi modelli nutrizionali adottati sin dalla gravidanza influiscono sullo sviluppo e sulla regolazione del sistema immunitario, con ripercussioni significative sull'insorgenza delle patologie che si manifestano durante l'infanzia e posso-

no persistere come croniche in età adulta (1), in particolare, le malattie respiratorie a carattere infiammatorio e allergico, quali ad esempio l'asma (4). I micronutrienti svolgono un ruolo fondamentale in questo senso con diverse azioni (Tabella 1). È altresì consolidato il concetto che i nutrienti abbiano anche un importante effetto epigenetico, ossia sono in grado di intervenire nella modulazione dell'espressione genica, influenzando la salute dell'individuo (5). La fase prenatale rappresenta un periodo in cui l'assunzione di macro- e di micro-nutrienti può essere un promettente strumento di prevenzione. Sono stati condotti vari studi clinici randomizzati controllati (RCT) sulla supplementazione di micronutrienti in donne in gravidanza che hanno dimostrato un ridotto rischio di sviluppo di respiro sibilante infantile ed asma bronchiale,

Tabella 1. Effetti biologici dei differenti micronutrienti.

	Vitamina C	Vitamina D	Vitamina E	Magnesio	Selenio	Zinco	Omega 3
Attività antivirale	✓	✓			✓	✓	✓
Immunomodulazione	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Attività antinfiammatoria	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Prevenzione di processi autoimmuni		✓			✓	✓	✓
Effetto antiossidante	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

dimostrando effetti protettivi sia con interventi a base di olio di pesce che di vitamina D, ma anche con l'applicazione stringente di una dieta mediterranea, ricca di vitamine ed oligoelementi. Analogamente, la supplementazione di determinati micronutrienti ha dimostrato avere un potenziale effetto preventivo contro le infezioni respiratorie durante gravidanza e comunque anche durante l'infanzia. Questi due momenti rappresentano finestre di opportunità fondamentali per modulare il rischio di sviluppare patologie future.

DATI SALIENTI EMERSI DAGLI STUDI DI REVISIONE: IL VALORE AGGIUNTO DEI MICRONUTRIENTI

Vitamina D, ruolo e supplementazione pre- e post-natale nello sviluppo del sistema respiratorio

La somministrazione di vitamina D in età pediatrica è una prassi consolidata nel primo anno di vita. Adottata per garantire un adeguato sviluppo del sistema muscolo-scheletrico, recenti studi ne evidenziano il ruolo cruciale anche nell'immunomodulazione e nello sviluppo del sistema respiratorio. In Italia, la supplementazione con vitamina D è raccomandata per tutti i bambini almeno fino al primo anno di vita indipendentemente dal tipo di allattamento, ed è comunque suggerita durante il periodo autunno-invernale per tutta l'infanzia e per le donne in gravidanza. L'ipovitaminosi D materna, infatti, risulta associata ad un aumentato rischio per la madre di sviluppare preeclampsia e diabete gestazionale, nonché a un maggiore rischio per il nascituro di sviluppare comorbidità di natura respiratoria (asma, bronchiolite, infezioni delle alte e basse vie aeree), ossea ed endocrinologica (diabete mellito di tipo 1) nei primi anni di vita (6). Studi in vitro dimostrano che adeguati livelli di 1 α ,25-diidrossivitamina D3 stimolano la proliferazione fibroblastica, la sintesi proteica e la produzione di surfattante da parte degli pneumociti di tipo II, promuovendo così un corretto sviluppo strutturale del compartimento alveolare (7). Il legame tra vitamina D e maturazione polmonare è ulteriormente evidenziato da una metanalisi dove, in oltre 1000 neonati prematuri, è stato dimostrato un maggior rischio di sviluppare sindrome da distress respiratorio (RDS), dovuto a un'insufficiente secrezione di surfattante alveolare, associato a bassi livelli di 25-idrossivitamina D. Numerosi studi hanno poi esplorato la correlazione tra vitamina D e morbidità in età pediatrica con l'obiettivo di prevenire infezioni respiratorie (in particolare da virus respiratorio sinciziale (VRS) e rinovirus), implicate nella pa-

togenesi dell'asma e delle malattie atopiche. Uno studio ha evidenziato che i neonati con elevati livelli di vitamina D nel sangue cordonale presentano un rischio ridotto di sviluppare bronchiolite da VRS. Questo effetto è attribuibile alla capacità della vitamina D di inibire il pathway infiammatorio favorendo l'espressione di interleuchina IL-10 e di catelicidina, un potente peptide antimicrobico con proprietà chemo-attrattive per neutrofili e monociti (6, 9).

Appare quindi evidente come un'adeguata supplementazione di vitamina D, sia in fase pre- che post-natale, rappresenti una strategia promettente e non invasiva. Tuttavia, le evidenze scientifiche disponibili sono eterogenee e non permettono di definire una dose standard universalmente accettata (10): i livelli di vitamina D risultano infatti estremamente variabili a livello individuale ed etnico, influenzati da fattori genetici, ambientali e dietetici.

Acidi grassi polinsaturi Omega-3 a catena lunga (ω -3 LCPUFA)

Il picco di incidenza di malattie atopiche è stato attribuito anche alla variazione delle abitudini alimentari. In particolare, l'aumentata assunzione di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (PUFA) caratterizzato da un alterato rapporto Omega-6/Omega-3 sbilanciato a favore dei primi (6). L'incrementato introito di Omega-6 nella dieta favorisce una maggiore produzione di acido arachidonico (AA) e dei suoi derivati pro-infiammatori contribuendo all'insorgenza ed al mantenimento dello stato flogistico cronico tipico delle patologie respiratorie come l'asma bronchiale. Questo accade perché l'AA funge da precursore nella sintesi dei mediatori della risposta infiammatoria. Una dieta più ricca di Omega-6 si associa ad un maggior rischio di infiammazione minima persistente e conseguentemente ad un substrato fertile per l'instaurarsi di malattie respiratorie infiammatorie croniche ed allergiche.

Da un'ampia analisi condotta su bambini e adolescenti americani è stato evidenziato come l'assunzione insufficiente di PUFA Omega-3 sia associata a un maggior rischio di sviluppare sintomi di asma e broncospasmo, il che suggerisce un potenziale ruolo protettivo degli Omega-3 (16).

Il quantitativo di PUFA assunto non dipende esclusivamente dalle abitudini alimentari, ma anche da variabili legate all'assorbimento individuale. Per questo, la supplementazione può rappresentare la via per garantire livelli adeguati ed efficaci per raggiungere degli effetti clinici. Uno studio danese su 736 donne in gravidanza ha mostrato che i bambini nati da madri che hanno in-

tegrato quotidianamente, dalla 24^a settimana di gestazione, con 2.4 g di Omega-3 presentavano un rischio significativamente inferiore di sviluppare asma bronchiale e broncospasmo nei primi 5 anni di vita (8). La supplementazione era fornita tramite olio di pesce, alimento ricco di DHA e EPA. In questo lavoro è stato riscontrato che l'assunzione materna di base di Omega-3 era comunque elevata. Si stima che l'80% della popolazione mondiale assuma meno di 250 mg di EPA e DHA al giorno, un livello significativamente inferiore ai 321 mg al giorno, soglia al di sotto della quale lo studio ha rilevato l'effetto più significativo della supplementazione (8). L'ipotesi che un'aumentata assunzione di Omega-3 nella dieta contribuisca a ridurre gli effetti pro-infiammatori dell'AA trova spiegazione nel fatto che il DHA e l'EPA competono con l'acido arachidonico nella costituzione dei fosfolipidi di membrana, impedendo così la biosintesi dei suoi derivati. Lo sono, ad esempio, i leucotrieni, che fungono da mediatori responsabili dell'infiammazione e dell'ostruzione bronchiale; una corretta assunzione di DHA e l'EPA, anche attraverso il latte materno, ne favoriscono il controllo e la risoluzione (7, 9).

Oligoelementi: zinco, selenio, magnesio

Zinco, selenio e magnesio sono micronutrienti essenziali per la salute respiratoria fin dalle prime età della vita, grazie alle loro proprietà immunomodulanti e, in particolare modo, alla loro capacità di regolare i processi flogistici localizzati a livello bronchiale (5).

Lo zinco possiede ottime proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed è un componente essenziale di centinaia di enzimi e fattori di trascrizione. Queste funzioni sono fondamentali per garantire la corretta espressione genica, divisione cellulare ed immunità. In particolare, lo zinco contribuisce alla regolazione del sistema immunitario innato e adattativo, giocando un ruolo centrale nel mantenimento della tolleranza immunitaria (17). È stato dimostrato che la carenza di zinco può associarsi a depressione della funzione immunitaria, a ritardo della crescita, aumentata frequenza di infezioni e disturbi del neurosviluppo (18). Diversi studi poi suggeriscono come nel paziente pediatrico, bassi livelli ematici di zinco possano alterare l'equilibrio tra i linfociti T helper tipo 1 e tipo 2, con conseguente instaurazione di uno stato flogistico cronico, eosinofilia ed aumentata produzione di IgE, tutti elementi di spicco nella patogenesi asmatica come infatti dimostrato epidemiologicamente (19). In secondo luogo, poiché lo zinco ha una potente attività antiossidante, una sua carenza porta allo squilibrio tra stress ossidativo e capacità antiossidante (20). Importanti evidenze a riguardo sono infatti emerse da

un recente studio che ha dosato i livelli di zinco e selenio nei capelli di 65 bambini sani e di 65 bambini con *wheezing* ricorrente; si è visto che i bambini con *wheezing* avevano livelli significativamente inferiori di entrambi i minerali e conseguentemente un'inferiore capacità antiossidante totale (TAC) (21). Una metanalisi, comprendente 21 studi e 2205 bambini, ha riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra bassi livelli circolanti di zinco e maggior rischio di asma infantile e *wheezing* (20). In età pediatrica sono frequenti le infezioni respiratorie acute (IRA), in particolare nel primo anno di vita quelle da VRS. A tal proposito, livelli adeguati di zinco hanno dimostrato ridurre l'insorgenza di IRA e accorciare la durata dei sintomi, inibendo la replicazione virale e l'adesione intracellulare, oltre che potenziando l'immunità mucosale (17, 22). Questi risultati sottolineano l'importanza di monitorare i livelli di zinco nei bambini con sintomi respiratori al fine di integrarlo tempestivamente per ridurre la suscettibilità all'asma ed alle IRA (20).

Importanti proprietà antiossidanti si riconoscono anche nel magnesio; un sufficiente apporto di magnesio contribuisce al corretto funzionamento della muscolatura liscia bronchiale, prevenendo il broncospasmo associati alle condizioni di *wheezing* e asma (23).

Durante le fasi di crescita, sia in epoca pre- che post-natale, il fabbisogno di questi minerali è particolarmente elevato, ma non sempre è fornito in maniera adeguata dalla dieta: da ciò si evince l'importanza di favorire un modello alimentare equilibrato e completo come quello della dieta mediterranea oppure di ricorrere alla supplementazione (2).

Vitamina A, vitamina C e vitamina E

I complessi multivitaminici sono da decenni una delle forme più diffuse di integrazione alimentare in gravidanza e nell'età evolutiva; risulta interessante analizzare come col progredire delle ricerche siano emerse sempre maggiori evidenze scientifiche a supporto di questa pratica.

La vitamina C ha azione antiossidante con la capacità di inibire il *pathway* infiammatorio (4). Anche se studi osservazionali dimostrano un effetto maggiore sulla salute respiratoria della vitamina C quando associata ad altri nutrienti (4). La vitamina E condivide con la vitamina C l'effetto antiossidante ed è in grado di ridurre l'attivazione neutrofilica (4). La vitamina A non sembra al momento in grado di ridurre il tasso di incidenza delle infezioni, per quanto la sua capacità antiossidante la rende un importante elemento da aggiungere alla dieta (5).

MICRONUTRIENTI E MODELLI ALIMENTARI

Allattamento al seno

L'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita rappresenta un pilastro fondamentale della salute del bambino nel breve e lungo termine. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'*exclusive breastfeeding* (EBF) come "una pratica in base alla quale il bambino riceve solo latte materno nei primi 6 mesi di vita senza altri alimenti o liquidi, ad eccezione di farmaci, integratori vitaminici e minerali e sali reidratanti orali".

Sono ben documentate le sue proprietà nella prevenzione di malattie infantili, sia acute che croniche, coinvolgenti prevalentemente gli apparati respiratorio e gastrointestinale (7). I benefici più strettamente correlati al latte materno sono: la prevenzione delle infezioni durante i primi mesi di vita e durante la fase di allattamento al seno, la riduzione dell'esposizione agli antigeni esogeni che contribuisce alla maturazione della mucosa gastrointestinale ed allo sviluppo di un microbiota intestinale benefico (3). Queste funzioni sono coadiuvate dalla ricca presenza di sostanze funzionali ad attività immunomodulante, come: immunoglobuline di classe A e G, lisozima, lattoferrina e prebiotici e di micronutrienti (5). La ricerca mostra che le immunoglobuline di classe A e gli oligosaccaridi agiscono sull'immunità mucosale, bloccando l'attacco di virus e batteri alle cellule epiteliali della mucosa sia respiratoria che intestinale. La lattoferrina lavora come antimicrobico, uccidendo i patogeni. Inoltre, esiste la possibilità che il latte materno possa proteggere dalla trasmissione di patogeni responsabili di malattie respiratorie agendo come barriera di rivestimento della mucosa nasofaringea.

Riguardo le malattie respiratorie, l'allattamento al seno si è dimostrato certamente un fattore protettivo: i lattanti allattati al seno per almeno 4 mesi hanno mediamente sia un rischio molto inferiore di sviluppo di patologie respiratorie sia una ridotta severità di quest'ultime. Anche le infezioni respiratorie superiori, comprese otiti e riniti, sono meno frequenti nei bambini che assumono latte materno. Sebbene i dati riguardanti l'effetto preventivo dell'allattamento al seno sullo sviluppo dell'asma non siano del tutto dirimenti, rimane da sottolineare l'effetto immunomodulatore nello sviluppo delle allergie. Quest'ultimo è correlato ai suoi numerosi componenti, tra cui figurano citochine (TGF-beta e IL-10), glicoproteine, sieroproteine, immunoglobuline, antigeni, fattori di crescita. Questi elementi hanno effetti tollerogenici e trofici per il regolare sviluppo della risposta immunitaria. Per questo, l'allattamento materno deve essere sempre raccomandato (5).

Dieta mediterranea

I diversi modelli dietetici sono stati oggetto di vari studi per chiarire il loro impatto sulla salute respiratoria nel corso della vita e nelle diverse fasi della malattia. La fase prenatale seguita dai primi anni dopo la nascita configurano un periodo in cui il bambino è sensibile a stimoli o insulti precoci; ciò influenza lo sviluppo futuro e la salute del nascituro. Quindi, la dieta della donna in gravidanza e della futura nutrice devono essere il punto di partenza essenziale per la salute del bambino (5). È stata descritta un'associazione tra la dieta mediterranea materna in gravidanza e riduzione del rischio di respiro sibilante fino ai 6 anni di età. La dieta mediterranea rappresenta il modello alimentare con effetto preventivo più promettente, per la ricchezza di componenti antiossidanti, fondamentali per contrastare lo stress ossidativo e la conseguente infiammazione. I principi della dieta mediterranea sono un'elevata assunzione di verdura, frutta, legumi, noci e cereali integrali (e.g., riso, farro e orzo), consumo di pesce medio-alto, elevato *intake* di acidi grassi insaturi tramite olio d'oliva, limitata assunzione di acidi grassi saturi e prodotti caseari, ridotto apporto di carne rossa e moderato uso di sale (2). Anche l'aderenza durante l'infanzia al modello alimentare della dieta mediterranea già dallo svezzamento ha mostrato risultati incoraggianti sulla riduzione del rischio di respiro sibilante e asma infantile. Il consumo di frutta, verdura e pesce, è stato associato a una ridotta prevalenza di asma, ma è necessario che una relazione causale venga confermata in futuri studi sperimentali (2). In gravidanza e nella prima infanzia i cibi ultraprocesati (UPF) sono fonte di prodotti di glicosilazione avanzata (dAGE) che portano invece all'attivazione del fattore nucleare proinfiammatorio NFκB, sbilanciando la risposta immunitaria in senso pro-infiammatorio e pro-allergico (9). Pattern dietetici a confronto hanno mostrato che una dieta salutare, come quella mediterranea, è associata a una maggiore funzionalità polmonare successiva in termini di FEV1 e capacità vitale forzata (FVC), mentre adottare una dieta ricca di cibi processati e grassi saturi comporta una funzionalità polmonare più scadente (24). È da evitare l'esposizione alimentare a elevati livelli di zuccheri, fruttosio, bevande analcoliche gassate, cibi commerciali ricchi di carboidrati ultra-processati e di acidi grassi saturi poiché è stata associata a un rischio aumentato di asma, rinite allergica e allergie alimentari (25).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE PER LA PRATICA CLINICA

Nell'ultimo decennio, dallo studio di strategie preventive per la salute globale del bambino è emersa la cen-

tralità dei nutrienti e delle abitudini alimentari fin dalle prime epoche della vita. Un apporto adeguato sin dai primi giorni di vita di micronutrienti, vitamina D ed Omega-3 è fondamentale per garantire lo sviluppo del sistema immunitario e crescita della funzionalità polmonare. L'allattamento esclusivo al seno rappresenta il *gold standard* della nutrizione del neonato in grado di fornire preziose sostanze immunomodulanti e protettive per la salute presente e futura del bambino. Il modello dietetico mediterraneo si è dimostrato ricco di proprietà antiossidanti in quanto ricco di frutta, verdura, cereali non raffinati, che sono fonte di minerali come selenio, zinco e magnesio, fondamentali nel contrastare lo stress ossidativo. L'aderenza ad una nutrizione completa e ricca è fondamentale in tutte le fasi della vita, a partire dalla donna in gravidanza e futura nutrice, per continuare nell'infanzia e in età scolare.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi e di non avere ricevuto finanziamenti rispetto agli argomenti trattati.

Contributo degli autori

FA, BL hanno scritto il manoscritto e revisionato la letteratura scientifica; CC e PD hanno discusso la traccia dell'articolo, valutato la bibliografia e contribuito alla revisione critica della versione finale dell'articolo.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Peroni DG, Campoy C, Verduci E. Editorial: Role of early life nutrition in immunomodulation and microbiota development. *Front Nutr*. 2023;10:1266725. doi: 10.3389/fnut.2023.1266725.
2. Brustad N, Bønnelykke K, Chawes B. Dietary prevention strategies for childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(7): e13984. doi: 10.1111/pai.13984.
3. Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, Hsu PS, Van't Land B, Gay MCL, et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*. 2017;9(8):894. doi: 10.3390/nu9080894.
4. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health-feature review. *Nutrients*. 2015;7(3):1618-43. doi: 10.3390/nu7031618.
5. Verduci E, Brambilla M, Mariani B, Lassandro C, Moretti F, Vizzuso S, et al. Abitudini alimentari e malattie respiratorie: quale link? In: Ricci G, Barbieri S, editors. *Rivista di immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2016;3, pp: 51-8.
6. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr*. 2013;52(3):859-67. doi: 10.1007/s00394-012-0476-4.
7. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab*. 2002;76(1):46-56. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00022-7.
8. Zang R, Zhang Y, Zhang H, Zhang X, Lv Y, Li D. Association Between Vitamin D Level and Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;9:803143. doi: 10.3389/fped.2021.803143.
9. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health*. 2015;3(1):1032. PMID: 25938135.
10. Comberlati P, Peroni DG. Vitamin D supplementation in pregnancy does not prevent school-age asthma. *Allergy*. 2020;75(8):2143-4. doi: 10.1111/all.14337.
11. van Elten TM, van Rossem L, Wijga AH, Brunekreef B, de Jongste JC, Koppelman GH, et al. Breast milk fatty acid composition has a long-term effect on the risk of asthma, eczema, and sensitization. *Allergy*. 2015;70(11):1468-76. doi: 10.1111/all.12703.
12. Zhang X, Han Y, Tian Q, Du L, Chen L, Zhang Y, et al. The association between n-3 polyunsaturated fatty acid intakes and asthma in US children and adolescents: A cross-sectional study from NHANES. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(9):e14024. doi: 10.1111/pai.14024.
13. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2530-9. doi: 10.1056/NEJMoa1503734.
14. Ramsden CE. Breathing Easier with Fish Oil - A New Approach to Preventing Asthma? *N Engl J Med*. 2016;375(26):2596-8. doi: 10.1056/NEJMe1611723.
15. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018; 9:345-81. doi: 10.1146/annurev-food-111317-095850.
16. Hossain S, Mhrshahi S. Exclusive Breastfeeding and Childhood Morbidity: A Narrative Review. *Int J Environ*

- Res Public Health. 2022;19(22):14804. doi: 10.3390/ijer-ph192214804.
17. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1):e003176. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003176.
 18. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*. 2013;4(2):176-90. doi: 10.3945/an.112.003210.
 19. Hassan A, Sada KK, Ketheeswaran S, Dubey AK, Bhat MS. Role of Zinc in Mucosal Health and Disease: A Review of Physiological, Biochemical, and Molecular Processes. *Cureus*. 2020;12(5):e8197. doi: 10.7759/cureus.8197.
 20. Xue M, Wang Q, Pang B, Zhang X, Zhang Y, Deng X, et al. Association Between Circulating Zinc and Risk for Childhood Asthma and Wheezing: A Meta-analysis on 21 Articles and 2205 Children. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(2):442-53. doi: 10.1007/s12011-023-03690-4.
 21. Razi CH, Akelma AZ, Akin O, Kocak M, Ozdemir O, Celik A, et al. Hair zinc and selenium levels in children with re-current wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(12):1185-91. doi: 10.1002/ppul.22628.
 22. Mahyar A, Ayazi P, Ahmadi NK, Pour Nikoo ST, Hamzehloo S, Taremiha A, et al. Zinc sulphate for acute bronchiolitis: A double-blind placebo-controlled trial. *Infez Med*. 2016;24(4):331-6. PMID: 28011970.
 23. Lin ZF, Lin HW, Liao WZ, Huang ZM, Liao XY, Wang YY, et al. The Association Between Dietary Magnesium Intake with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Function in US Population: a Cross-sectional Study. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(7):3062-72. doi: 10.1007/s12011-024-04073-z.
 24. Talaei M, Emmett PM, Granell R, Tabatabaeian H, Northstone K, Bergström A, et al. Dietary patterns, lung function and asthma in childhood: a longitudinal study. *Respir Res*. 2023;24(1):82. doi: 10.1186/s12931-023-02383-9.
 25. Berni Canani R, Carucci L, Coppola S, D'Auria E, O'Mahony L, Roth-Walter F, et al. Ultra-processed foods, allergy outcomes and underlying mechanisms in children: An EAACI task force report. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(9):e14231. doi: 10.1111/pai.14231.