



Il fumo di tabacco e i primi 1000 giorni

Elvira Verduci
Salvatore Barberi
Benedetta Mariani
Marta Brambilla
Carlotta Lassandro
Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Ospedale San Paolo,
Università degli Studi
di Milano

Parole chiave

**Fumo di tabacco, gravidanza,
allattamento, epigenetica,
“non-communicable diseases”**

Abstract

L'abitudine al fumo di tabacco è ancora molto diffusa nella popolazione, anche femminile. Purtroppo molte donne fumano anche durante la gravidanza e l'allattamento, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo. La gravidanza e l'allattamento rappresentano, infatti, periodi critici nella vita di un individuo, in cui gli organi e i sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli o a insulti precoci, che sono così in grado di “programmare” lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute. In questo delicato periodo della vita di un individuo l'esposizione al fumo di tabacco può rendere più suscettibile l'individuo al successivo sviluppo di malattie, sia nel breve che nel lungo termine. Ad esempio, i figli di madri fumatrici durante la gravidanza possono presentare un ritardo di crescita intrauterino e un basso peso alla nascita e, in età pediatrica, un maggiore rischio di “non-communicable diseases (NCDs)”, come obesità, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico. L'abitudine al fumo durante l'allattamento, inoltre, si associa anche ad un più elevato rischio di patologie respiratorie (ad esempio, asma e wheezing) in età scolare. Pericoloso è anche il fumo di “seconda e terza mano”, che può favorire la successiva iperreattività bronchiale.

È pertanto evidente che le madri dovrebbero essere fortemente incoraggiate a interrompere l'abitudine al fumo, soprattutto durante la gravidanza e l'allattamento, proprio per i suoi possibili effetti avversi.

Il fumo di tabacco è un'abitudine ancora molto diffusa nella popolazione. Purtroppo fumano anche molte donne in gravidanza: dati del *European perinatal health report*, pubblicati nel 2008, hanno riportato che più del 10% delle donne fuma durante la gravidanza, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo¹. Le maggiori difficoltà nell'abbandono della sigaretta si riscontrano in quelle donne che vivono con un partner fumatore e nelle donne che hanno più figli; non bisogna poi dimenticare che un ulteriore fattore “inibente” l'abbandono della sigaretta è il ruolo “calmante” ad essa associato².

Il fumo di tabacco è una miscela chimica aerosolica costituita da particelle liquide (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, fitosteroli e metalli), denominate “fase particolata”, sospese in gas (azoto, ossigeno, ma anche prodotti di combustione quali monossido di carbonio, diossido di carbonio e ossido nitrico) e composti semi-volatili (fenoli, cresoli)³; la nicotina, un alcaloide prodotto dalle foglie della pianta di tabacco, è il componente fondamentale della sigaretta che, una volta inalato, raggiunge i diversi organi attraverso i vasi sanguigni^{3,4}.

La nicotina e molte altre sostanze contenute nella sigaretta sono in grado di su-

Corrispondenza

Elvira Verduci
Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della
Salute, Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano
E-mail: elvira.verduci@unimi.it

Tabella I. Principali differenze fra fumo di seconda mano e fumo di terza mano.

	Fumo di seconda mano	Fumo di terza mano
Modalità di esposizione	Inalazione di <i>side-stream</i> e <i>main-stream smoke</i>	Inalazione, ingestione, assorbimento cutaneo
Profili temporali di esposizione	Livelli elevati in periodi brevi	Livelli bassi in periodi lunghi
Caratteristiche	Rimozione mediante ventilazione degli ambienti	Persistenza sulle superfici <i>indoor</i> e sul mantello cutaneo
Sedi di deposito	–	Muri, porte, tappeti, tappezzeria, cuscini, tende, materassi, indumenti, cute e capelli

perare la barriera emato-placentare, interferendo con lo sviluppo del feto ²⁴; inoltre, è importante sapere che molte di queste sostanze (tra cui proprio la nicotina) vengono anche escrete nel latte materno. I figli di madri fumatrici, allattati al seno, hanno infatti un tasso di escrezione urinaria di cotinina (metabolita della nicotina) pari a quello di adulti fumatori e superiore di circa 10 volte a quello di bambini alimentati con formula ⁵. Da non dimenticare, il cosiddetto fumo di *seconda* e *terza mano*, ossia il fumo passivo e i residui di fumo che si depositano su qualunque superficie di ambienti in cui si fuma, altrettanto pericolosi e associati ad un maggiore rischio futuro di asma ⁶ (Tab. I). Come già anticipato, l'esposizione del feto e del bambino al fumo di sigaretta è associata a numerosi effetti avversi per la salute.

Fumo di tabacco e gravidanza: effetti a breve e lungo termine

È noto che il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (LBW, low birth weight, ossia neonati con peso alla nascita < 2500 g) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre ⁷: l'associazione tra fumo durante la gravidanza e composizione corporea del neonato alla nascita sembra essere dose-dipendente (per ogni pacchetto fumato in gravidanza, infatti, c'è una riduzione della massa grassa di 0,7 g e di 2,1 g di massa magra) ⁸. I risultati degli studi che hanno analizzato l'effetto del fumo paterno (fumo passivo) in gravidanza sono invece più conflittuali, anche se nella maggior parte dei casi sembra, ancora una volta, un forte fattore di rischio per basso peso alla nascita ⁹.

Le conseguenze avverse dell'esposizione al fumo di tabacco già durante la vita intrauterina sono secondarie al fatto che il monossido di carbonio ha una elevata affinità per l'emoglobina e per altre molecole coinvolte nel trasporto dell'ossigeno (mioglobina, citocromo P450, citocromo ossidasi, complesso della catena respiratoria mitocondriale, etc), incrementando, quindi, i livelli di carbossiemoglobina nei vasi ombelicali con conseguente difficoltoso rilascio di ossigeno alle cellule del feto e successiva ipossia ⁷; ulteriori meccanismi coinvolti sono l'incremento dell'apoptosi delle cellule placentari (mediante alterazione della funzione della catena respiratoria con incremento dei radicali liberi dell'ossigeno) ¹⁰ e la riduzione della sintesi di acido docosaesaenoico (DHA) ¹¹. L'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sembra influire sul DNA mitocondriale e sulla catena respiratoria, anche successivamente, nell'età neonatale ¹².

Il fumo di tabacco in gravidanza, inoltre, ha effetti nocivi anche a lungo termine, ossia sulla salute del bambino. Un primo punto importante, da tenere seriamente in considerazione nella lotta al fumo, è l'aumentato rischio di *non communicable-diseases (NCDs)* ad esso associate.

Diversi studi hanno evidenziato, ad esempio, un maggiore rischio di obesità nei figli nati da madri fumatrici durante la gestazione ^{13 14} e come questo rischio sia strettamente dipendente dalla durata del fumo materno ¹⁵. Alcuni lavori ipotizzano che il fumo materno agisca da "trigger" per lo sviluppo di sovrappeso e di obesità soprattutto qualora l'esposizione avvenga durante la gravidanza ¹⁶: questo potrebbe essere spiegato dall'ipotesi del "fenotipo risparmiatore", secondo cui un feto iponutrito (in tal caso per il ridotto apporto di ossigeno legato appunto al consumo di nicotina) presenterà dei cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo tali da favorire

una accelerata crescita post-natale¹⁷. Ino e colleghi, inoltre, hanno suggerito che l'eccesso ponderale nei figli di madri fumatrici in gravidanza potrebbe essere legato anche ad una vera e propria alterazione dei meccanismi che, a livello ipotalamico, regolano l'assunzione e l'utilizzo di energia, oltre che ad una differente attivazione di pathway autonomici e centrali¹³.

L'associazione tra fumo di tabacco (materno ma anche paterno) e ipertensione nel bambino è invece meno chiara: alcuni studi riportano, effettivamente, una associazione tra fumo materno in gravidanza e aumentati valori di pressione sistolica o diastolica nel bambino^{18 19}, altri, invece, non trovano nessuna relazione²⁰. I meccanismi che potrebbero essere coinvolti comprendono la disfunzione endoteliale, i cambiamenti nella struttura e nella funzione del rene, oltre che cambiamenti nella composizione corporea (soprattutto, un aumento del tessuto adiposo perivascolare)²¹. Nei figli di madri fumatrici durante la gravidanza, sembra essere maggiore anche il rischio di alterazioni del metabolismo gluco-insulinemico e del quadro lipidico: vengono infatti riportati un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2²² e di insulino-resistenza²³, soprattutto in caso di fumo prolungato (che si protrae oltre i 4-6 mesi di gestazione), e un aumentato rischio di condizioni caratterizzate da elevato BMI, elevata pressione arteriosa e alterato profilo lipidico²⁴.

Oltre ad un aumentato rischio dismetabolico, il fumo materno durante la gravidanza si associa anche a un aumentato rischio di wheezing, asma, ipereattività bronchiale e bronchiti nel bambino²⁵; il meccanismo di azione sembrerebbe essere una stimolazione della risposta infiammatoria allergica²⁵, oltre che un aumentato stress ossidativo a carico dei polmoni con conseguente ridotta alveolizzazione degli stessi e un loro non ottimale sviluppo²⁶.

Fumo di tabacco e allattamento al seno

L'87-95% delle donne che fumano in gravidanza mantengono tale abitudine anche durante i primi anni di vita dei propri figli⁵. Anche tale abitudine ha importanti ripercussioni sulla salute del bambino²⁷.

In primo luogo esso influenza la durata dell'allattamento al seno, causandone un'interruzione precoce; tale effetto sembra essere attribuibile a diversi meccanismi,

tra i quali la percezione di un senso di inadeguatezza del proprio latte da parte della madre fumatrice e la maggiore suscettibilità dei piccoli a sviluppare coliche e pianto inconsolabile, con conseguente necessità di ricercare altre modalità di allattamento²⁷. Il fumo materno, inoltre, può causare disordini neuro-comportamentali. A tal proposito è stata studiata con particolare attenzione l'azione della nicotina, i cui effetti dipendono sia dal numero di sigarette *pro die* consumate dalla madre sia dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima sigaretta fumata e l'inizio della poppata^{27 28}. Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno; questo dato è estremamente rilevante se si considera che non è ancora noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina^{27 28}.

Nei figli di madri fumatrici è stata osservata una alterazione del ritmo sonno-veglia, caratterizzata da una riduzione del sonno non-REM e del sonno REM e da risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo²⁷. La nicotina sembra infatti esercitare effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo di tabacco, infine, si associa a maggior rischio di sviluppare disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della vita^{27 28}.

L'esposizione al fumo materno determina anche un aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (dall'inglese, *sudden infant death syndrome*, SIDS)²¹, verosimilmente per una compromissione della capacità delle cellule cromaffini adrenomidollari a fronteggiare lo stress ipossico causato dall'azione della nicotina^{2 27}. Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante²⁸.

Gli effetti dell'esposizione al fumo di tabacco nel primo periodo della vita si osservano anche durante l'adolescenza e la vita adulta. È infatti noto che figli di madri che hanno fumato durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno²⁷. Un'altra possibile spiegazione è che l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno possa causa-

re una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza²⁷.

Diversi studi hanno indagato gli effetti che la nicotina presente nel latte materno è in grado di indurre sulla funzionalità di organi ed apparati e sul ruolo che tale sostanza può rivestire nella patogenesi delle relative malattie in età adulta. Studi recenti compiuti su modelli animali hanno dimostrato come il fumo materno induca cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo^{21 28}.

Per quanto concerne il danno polmonare si precisa che l'effetto irritante esercitato dal fumo, in aggiunta al trasferimento di allergeni attraverso il latte materno, sembra portare all'insorgenza di manifestazioni respiratorie di natura allergica (asma e rinite)²⁹.

È ampiamente dimostrato che i soggetti esposti al fumo in epoca pre-natale presentano un rischio aumentato di sovrappeso durante l'infanzia^{13 14}; non è tuttavia ancora chiaro se tale rischio sussista anche per i bambini esposti al fumo unicamente in età post-natale^{5 30}. L'abitudine al fumo di sigaretta della madre durante l'allattamento, infatti, limita in parte i benefici che da quest'ultimo possono derivare in termini di riduzione del rischio di sovrappeso.

Le organizzazioni internazionali della salute, tuttavia, affermano unanimi che i benefici che l'allattamento al seno può garantire sia alle madri che ai loro bambini superano il rischio dell'esposizione al fumo e l'allattamento al seno rimane la pratica di nutrizione indicata anche per i figli di madri che non smettono di fumare²⁷. L'allattamento al seno rappresenta un efficace mezzo preventivo per lo sviluppo di malattie respiratorie acute²⁷.

Considerando che un lattante può essere esposto a componenti del fumo di tabacco non solo attraverso il latte materno ma anche attraverso l'esposizione al fumo passivo o per contatto con il fumo di terza mano, ulteriori studi sono necessari per dimostrare gli effetti aggiuntivi della simultanea esposizione a fumo di seconda mano sulla salute dei bambini, anche perché questa esposizione è meno quantificabile. A tal proposito l'American Academy of Pediatrics ha riconosciuto che il latte materno e il fumo dei genitori sono meno determinanti per la salute dei bambini rispetto all'alimentazione con latte di formula e al fumo dei genitori³¹.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni

quantitative e qualitative nella composizione del latte materno.

In particolare è stata osservata una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA)^{32 33}, non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima $\Delta 5$ -desaturasi, coinvolto della sintesi di queste sostanze nelle cellule della ghiandola mammaria³².

Fumo di tabacco ed epigenetica

Al centro delle attuali ricerche scientifiche vi è il ruolo che meccanismi epigenetici possono rivestire nel produrre gli effetti dell'esposizione al fumo durante la vita intrauterina e nei primi periodi della vita extrauterina; tali effetti si ripercuotono non solo sulla prima generazione, direttamente esposta, ma anche sulle successive (Fig. 1)^{20 34}.

I principali meccanismi epigenetici che sono stati messi in relazione con l'esposizione al fumo di tabacco in utero sono i cambiamenti nella metilazione del DNA in alcuni geni associati con la restrizione della crescita (e.g. CYP1A1 promoter)^{34 36}; quanto più precocemente questi meccanismi si verificano, tanto maggiori saranno le conseguenze nel breve e nel lungo termine. Secondo la teoria del *fetal programming* (dall'inglese, programmazione fetale), un ambiente intrauterino avverso può causare conseguenze negative sulla salute del feto (ridotta crescita fetale intrauterina, nascita pretermine, alterazione della funzionalità polmonare) e del bambino³⁶. Recentemente è stato segnalato l'accorciamento dei telomeri fetali come conseguenza dell'esposizione intrauterina al tabacco a conferma di un effetto diretto del fumo di sigaretta sulla parte terminale del cromosoma composta di DNA altamente ripetuto³⁷.

La fonte più comune di esposizione ambientale al fumo di tabacco è il fumo domestico dei genitori. Tale esposizione si associa a un aumento dell'incidenza di infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie e della prevalenza di wheezing ed asma in bambini e giovani adulti di almeno il 20%^{25 38}. È infatti noto che i bambini hanno una minore capacità di eliminare le sostanze chimiche tossiche, risultando pertanto maggiormente suscettibili alla loro azione. Essi, inoltre, consumano volumi di aria *pro* kilogrammo di peso corporeo su-

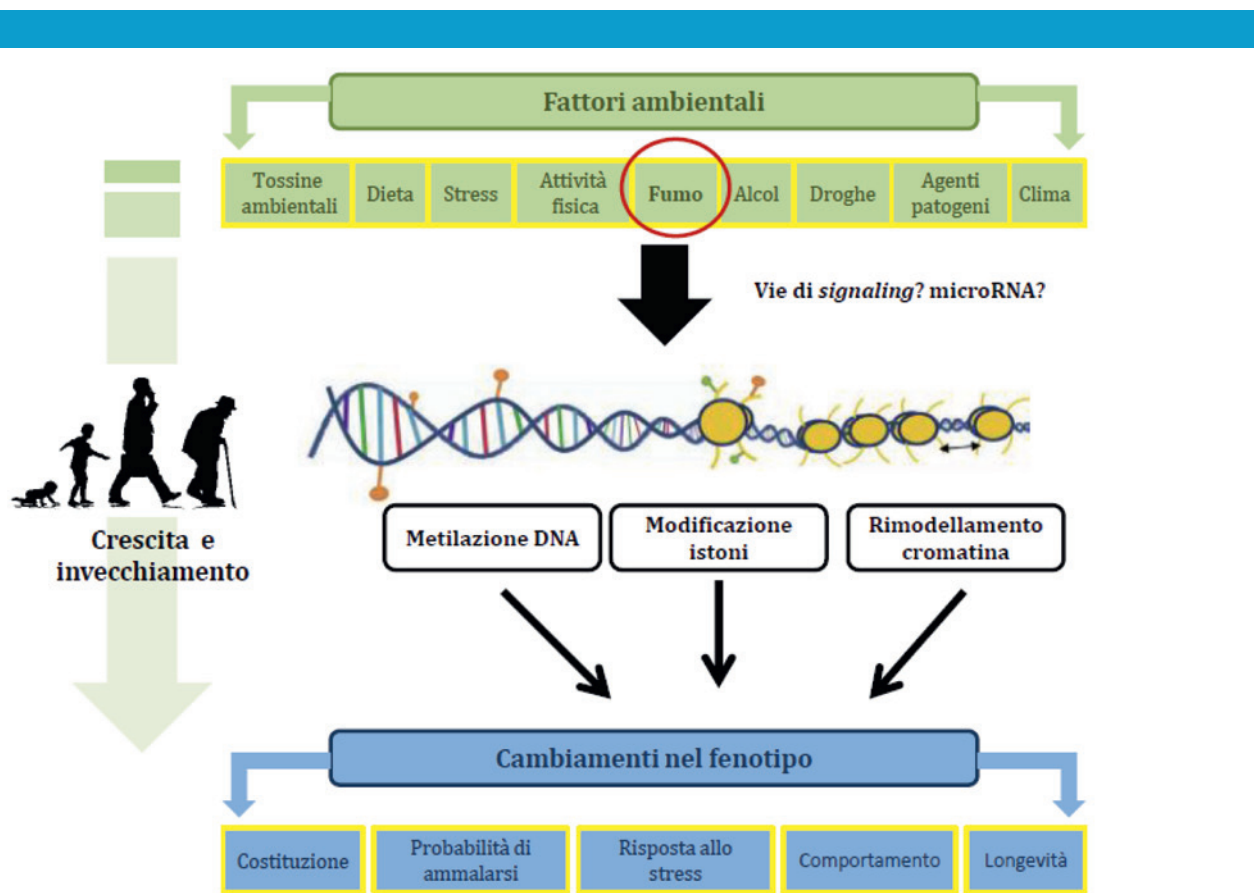


Figura 1. La teoria epigenetica fornisce una spiegazione potenziale su come fattori ambientali e nutrizionali possono modificare il rischio di molte malattie comuni attraverso cambiamenti nell'espressione genica senza alterare la sequenza di DNA del gene. I principali meccanismi epigenetici di regolazione genica sono la metilazione del DNA, l'imprinting, la modificazione degli istoni e la regolazione genica mediata da RNA non codificante, in particolare microRNA (miRNA). Tali meccanismi possono verificarsi in ogni momento della vita di un individuo ³⁴ (da Tammen 2013 ³⁵, mod.).

periori rispetto ai soggetti adulti, inalando conseguentemente maggiori quantità di inquinanti ambientali ²⁵. Nella maggior parte degli studi, tuttavia, emerge una difficoltà a discernere tra gli effetti potenziali dell'esposizione pre-natale e quelli conseguenti all'esposizione post-natale al fumo di sigaretta, con conseguente difficoltà a definire quale delle due forme di esposizione eserciti gli effetti più gravi sul rischio di sviluppare asma e altre pneumopatie ³⁹.

Conclusioni

La gravidanza e l'allattamento rappresentano periodi critici nella vita di un individuo: come sostenuto

da Barker, infatti, *"much of human development is completed during the first 1000 days after conception"* ⁴⁰. In questo periodo, gli organi e i sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli o a insulti precoci, che sono così in grado di "programmare" lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute.

In questo delicato periodo della vita di un individuo, l'esposizione al fumo di tabacco può rendere più suscettibile l'individuo al successivo sviluppo di malattie: è pertanto evidente che le madri dovrebbero essere fortemente incoraggiate a interrompere l'abitudine al fumo, soprattutto durante la gravidanza e l'allattamento, proprio per i suoi possibili effetti avversi (Fig. 2). In ogni caso, l'allattamento al seno è il modo miglio-

Abitudine al fumo di tabacco dei genitori		
	Effetti sulla salute dei figli	
	A breve termine	A lungo termine
Durante la gravidanza		
Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta variabilità della frequenza cardiaca fetale (b) • Nascita pretermine (b) • Ridotta crescita fetale (b) • Basso peso alla nascita (b) • Ridotta alveolizzazione (b) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) • Valori di pressione arteriosa maggiori rispetto alla media (a) (b) • Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) • Aumentato rischio di sviluppare wheezing, asma, iperreattività bronchiale, alterazione della funzionalità polmonare, bronchiti (b)
Fumo paterno	• Basso peso alla nascita (b)	<i>Non completamente noti.</i>
Durante l'allattamento		
Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (SIDS) (b) • Alterazioni neuro-comportamentali (b) • Alterazioni del ritmo sonno-veglia (b) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) • Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) • Aumentato rischio di pneumopatie allergiche (a) (b)
Ambiente		Aumentata prevalenza di infezioni delle alte basse vie aeree, wheezing e asma (b)



Figura 2. Effetti del fumo di tabacco dei genitori sulla salute dei figli. (a) Effetti dimostrati in vitro e/o in modelli animali. (b) Effetti ipotizzati nell'uomo.

Box 1.

TAKE HOME MESSAGES

- Secondo l'European perinatal health report (2008), oltre il 10% delle donne fuma anche durante la gravidanza: il fumo, quindi, è un'abitudine ancora molto diffusa nella popolazione.
- La nicotina (alcaloide prodotto dalle piante di tabacco e principale componente della sigaretta) supera la barriera emato-placentare e interferisce con lo sviluppo del feto, causando effetti sulla sua salute a breve e a lungo termine. Viene inoltre escreta nel latte materno, interferendo con la crescita e con il normale sviluppo del bambino.
- Pericoloso è anche il fumo di seconda e di terza mano (fumo passivo e residui di fumo nell'ambiente), associato, in particolare, al futuro sviluppo di iperattività bronchiale (wheezing e asma).
- "Much of human development is completed during the first 1000 days after conception" (Barker): in un periodo in cui organi e sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli e a insulti precoci, è cruciale aiutare la futura mamma e nutrice ad adottare uno stile di vita sano. Il fumo, pertanto, deve essere scoraggiato proprio in virtù dei possibili effetti avversi non solo nel breve ma anche nel lungo termine.

Tabella II. Esposizione a fumo passivo e sensibilizzazione allergica nei bambini.

Autore	Effetto
Lannerö E, 2008 ⁴¹	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad allergeni alimentari e indoor con modalità dose dipendente
Dong GH, 2011 ⁴²	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad epiteli di animali in bambini esposti solo durante la gravidanza, non dopo la nascita
Havstad SL, 2012 ⁴³	Rischio aumentato di sensibilizzazione allergica solo in bambini senza storia materna di atopìa
Ciaccio CE, 2013 ⁴⁴	Nessuna associazione fra Environmental Tobacco Smoke (ETS) e sensibilizzazione ad allergeni indoor

re per nutrire i propri figli, anche qualora la madre non sia in grado di rinunciare alla propria abitudine al fumo. In tali casi potrebbe essere estremamente importante garantire una adeguata supplementazione alla

madre e al bambino di alcuni nutrienti essenziali^{28 32}, quali gli LC-PUFA, in particolare il DHA, elementi determinanti per lo sviluppo di organi altamente specializzati come sistema nervoso e retina³².

Bibliografia

- 1 "EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report by the EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT, 2008" <http://www.europeristat.com>
- 2 Schneider S, Huy C, Schütz J, et al. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:81-90.
- 3 Thienlen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60:141-56.
- 4 Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol* 2012;3:437.
- 5 Wen X, Shenassa ED, Paradis AD. Maternal smoking, breastfeeding, and risk of childhood overweight: findings from a national cohort. *Matern Child Health J* 2013;17:746-55.
- 6 Merritt TA, Mazela J, Adamczak A, et al. The impact of second-hand tobacco smoke exposure on pregnancy outcomes, infant health, and the threat of third-hand smoke exposure to our environment and to our children. *Przegł Lek* 2012;69:717-20.
- 7 Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatr Neonatol* 2014;55:20-7.
- 8 Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L, et al. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the health start study. *J Pediatr* 2014;165:707-12.
- 9 Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, et al. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F351-61.
- 10 Garrabou G, Hernández AS, Catálan García M, et al. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol* 2014 [Epub ahead of print].
- 11 Agostoni C, Galli C, Riva E, et al. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mother who smoke. *J Pediatr* 2005;147:854-6.
- 12 Pirini F, Guida E, Lawson F, et al. Nuclear and mitochondrial DNA alterations in newborns with prenatal exposure to cigarette smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:1135-55.
- 13 Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int* 2010;52:94-9.
- 14 Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta analysis. *Int J Obes* 2008;32:201-10.
- 15 Ino T, Shibuya T, Saito K, et al. Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. *Int J Obes* 2012;36:554-8.
- 16 Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, et al. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:317-25
- 17 Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008;30:156-66.
- 18 Oken E, Huh SY, Taveras EM, et al. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005;13:2012-8.
- 19 Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension* 2007;50:572-8
- 20 Whincup PH, Cook DG, Papacosta O. Do maternal and intrauterine factors influence blood pressure in childhood? *Arch Dis Child* 1992;67:1423-9.
- 21 Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010;116:364-74.
- 22 Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 2002;324:26-7.
- 23 Thiering E, Brüske I, Kratzsch J, et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health* 2011;214:361-8.
- 24 Huang RC, Burke V, Newnham JP et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes* 2007;31:236-44.
- 25 Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke

- (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:897-905.
- 26 Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:875-98.
- 27 Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics* 2007;120:497-502.
- 28 Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, et al. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:392-7.
- 29 Guedes HT, Souza LS. Exposure to maternal smoking in the first year of life interferes in breast-feeding protective effect against the onset of respiratory allergy from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:30-4.
- 30 Moller SE, Ajslev TA, Andersen CS, et al. Risk of childhood overweight after exposure to tobacco smoking in prenatal and early postnatal life. *Plos One* 2014;9:e109184.
- 31 AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
- 32 Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 2014;6:1711-24.
- 33 Szlagatys-Sidorkiewicz A, Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, et al. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. *Acta Paediatr* 2013;102:e353-9.
- 34 Lee KW, Richmond R, Hu P, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ Health Perspect* 2014 [Epub ahead of print].
- 35 Tammen SA, Friso S, Choj SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013;34:753-64.
- 36 Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, et al. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects in child development. *Dev Psychopathol* 2012;24:1377-90.
- 37 Salihu HM, Pradhan A, King L, et al. Impact of intrauterine tobacco exposure on fetal telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:205.e1-8.
- 38 Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
- 39 Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:401-7.
- 40 Barker DJ. Sir Richard Doll lecture: Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012;126:185-9.
- 41 Lannero E, Wickman M, van Hage M, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
- 42 Dong GH, Ren WH, Wang D, et al. Exposure to second-hand tobacco smoke enhances respiratory symptoms and responses to animals in 8,819 children in kindergarten: results from 25 districts in northeast China. *Respiration* 2011;81:179-85.
- 43 Havstad SL, Johnson CC, Zoratti EM, et al. Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis. *Respirology* 2012;17:1068-72.
- 44 Ciacco CE, DiDonna A, Kennedy K, et al. Second-hand tobacco smoke exposure in low-income children and its association with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:462-6.