

**CORSO
SALUTE DEL BAMBINO E SICUREZZA ALIMENTARE:
VALUTAZIONE E COMUNICAZIONE DEL RISCHIO**

21 - 23 giugno 2004

organizzato da
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale

Rilevanza per il SSN

Miglioramento degli stili di vita per la salute, miglioramento dell'interazione tra salute ed ambiente e tra salute ed alimentazione, promozione della qualità della vita e della sicurezza dell'ambiente di vita, promozione di una comunicazione corretta ed efficace.

Obiettivi generali

Il Corso fornisce una base di conoscenze sulla specifica vulnerabilità della popolazione infantile ai rischi chimici attraverso la catena alimentare, sia dal punto di vista delle modalità di esposizione che da quello della suscettibilità biologica. Ciò consentirà di elaborare strategie di prevenzione e comunicazione del rischio fondate su priorità scientifiche, evitando inutili allarmismi.

In particolare, il Corso si prefigge di definire le sorgenti di esposizione alimentare ed ambientale (indoor ed outdoor) a xenobiotici, come gli stili di vita e le abitudini alimentari (comprese quelle materne soprattutto nelle prime fasi della vita) possono influenzare tale esposizione, individuare fattori di suscettibilità specifici ed i fattori di rischio presenti sia nella dieta che nell'ambiente circostante il bambino, selezionare opportuni marcatori precoci di esposizione ed effetto al fine di mirare la valutazione del rischio alle specifiche fasi di vita del bambino

Metodo didattico

Prevalentemente didattica attiva con utilizzo di lavoro in piccoli gruppi.

Didattica che cala l'individuo nel contesto di riferimento (uno scenario costruito su casi reali raccolti nel contesto di provenienza degli stessi partecipanti) e ne stimola il confronto con esperienze vissute per la progettazione di nuove idee risolutive. A ciascun partecipante verrà distribuito del materiale di lettura, selezionato sulla base della rilevanza rispetto agli obiettivi specifici di ciascuna unità didattica .

Sono previste esercitazioni pratiche articolate in gruppi di 6-8 persone al fine di garantire l'interattività e la partecipazione diretta del discente alla risoluzione di problemi pratici.

Lunedì 21 giugno

- 8.00 Registrazione dei partecipanti
- 8.30 Introduzione al Corso
A. Macrì
- 9.00 *La suscettibilità del bambino*
I. Figà-Talamanca
- 10.00 *La valutazione dei rischi alimentari ed ambientali per l'età evolutiva*
A. Mantovani
- 11.00 Intervallo
- 11.30 *Esposizione a contaminanti negli alimenti e nell'ambiente indoor*
C. Minoia
- 12.30 *Endocrine disrupters ed infanzia: rischi a breve e a lungo termine*
F. Maranghi
- 13.30 Intervallo
- 14.30 Esercitazioni pratiche sulle tematiche discusse in mattinata
- 17.30 Chiusura dei lavori

Martedì 22 giugno

- 9.00 *Esposizione a residui attraverso gli alimenti per l'infanzia*
R. Draisci
- 10.00 *Metabolismo degli xenobiotici e biomarcatori di suscettibilità individuale*
E. Testai
- 11.00 Intervallo
- 11.30 *Biomarcatori di esposizione e di dose efficace nel bambino*
A. Menditto, M. Patriarca

- 12.30 *Identificazione e prevenzione dei rischi per la funzionalità tiroidea*
A. Olivieri
- 13.30 Intervallo
- 14.30 Esercitazioni pratiche sugli argomenti discussi in mattinata
- 17.30 Chiusura dei lavori

Mercoledì 23 giugno

- 8.30 *Esposizione a xenobiotici attraverso il latte materno*
L. Turrio Baldassarri, C. La Rocca
- 9.30 *Contaminanti ed allattamento al seno: rischi e benefici*
G. Calamandrei
- 10.30 Intervallo
- 11.00 *Dieta e stili di vita*
M. Silano
- 12.00 *Fattori specifici presenti negli alimenti e salute del bambino*
F. Branca
- 13.00 Intervallo
- 14.00 *Plasticizzanti ed alimenti per l'infanzia*
G. Latini
- 15.00 Esercitazioni pratiche sugli argomenti discussi in mattinata
- 18.00 Discussione finale e chiusura dei lavori

DOCENTI ED ESERCITATORI

Francesco Branca - Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

Gemma Calamandrei, Antonella Olivieri - Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Rosa Draisci, Agostino Macrì, Alberto Mantovani, Francesca Maranghi, Antonio Menditto, Marina Patriarca, Marco Silano, Luigi Turrio Baldassarri - Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Irene Figà-Talamanca - Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Università di Roma La Sapienza

Giuseppe Latini - Divisione di Neonatologia, Ospedale Perrino Brindisi

Cinzia La Rocca, Emanuela Testai - Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Claudio Minoia - Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, Fondazione "S. Maugeri", IRCSS Istituto Scientifico di Pavia



Corso SALUTE DEL BAMBINO E SICUREZZA ALIMENTARE: VALUTAZIONE E COMUNICAZIONE DEL RISCHIO

21 - 23 giugno 2004

Direttore del Corso

ALBERTO MANTOVANI

Segreteria Scientifica

FRANCESCA MARANGHI, EMILIANA FALCONE

Tel. 0649902529

Fax 0649387077

E-mail: maranghi@iss.it

Segreteria Tecnica

ROBERTA TASSINARI, MARZIA ROMOLACCIO

Tel. 0649902529

Fax 0649387077

E-mail: robytax@iss.it



Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - Roma

INFORMAZIONI GENERALI

Sede

Aula Marotta

Istituto Superiore di Sanità

Ingresso

Viale Regina Elena 299, 00161 - Roma

Destinatari e modalità di iscrizione

Il Corso è rivolto al personale della carriera direttiva dell'area della prevenzione, unità di servizi ostetrici e pediatrici (laureati in medicina e chirurgia, scienze biologiche e medicina veterinaria) del Servizio Sanitario Nazionale. La partecipazione al Corso è gratuita. La domanda d'iscrizione è compilabile e trasmissibile per via informatica alla pagina <www.modulistica.iss.it>. In alternativa, la domanda cartacea (formato PDF www.modulistica.iss.it) debitamente compilata deve essere indirizzata al fax n° 0649904134. La selezione delle domande viene effettuata a un mese dalla data di inizio del corso. Saranno ammessi un massimo di 25 partecipanti. Si intendono ammessi a partecipare solo coloro che ne riceveranno comunicazione scritta e che confermeranno per iscritto la loro partecipazione.

La comunicazione di ammissione deve essere presentata in sede di registrazione al corso.

Viaggio e soggiorno

Le spese di viaggio e soggiorno sono a carico dei partecipanti

Attestato di frequenza

Al termine del Corso sarà rilasciato l'attestato di frequenza (che include il numero di ore di formazione) e, a procedure di accreditamento espletate, l'attestato con il numero dei crediti formativi ECM ai partecipanti dei profili professionali per i quali il corso è accreditato. La chiusura del corso e la consegna dei relativi attestati non verrà anticipata per nessun motivo ed i partecipanti sono pregati di prenotare il proprio rientro di conseguenza.

Accreditamento ECM

Assegnati per Biologi, Medici e Veterinari.

Per ogni informazione inerente al corso si prega di contattare la Segreteria Tecnica: ROBERTA TASSINARI, MARZIA ROMOLACCIO

Tel. 0649902529 - Fax 06 49387077

E-mail: robytax@iss.it

Per ogni informazione inerente agli aspetti organizzativi del

Corso si prega di contattare l'Ufficio Relazioni Esterne:

orario Lun./Ven. 8.30 - 16.30

Tel 0649904139 - Fax 0649904134

E-mail: infocorsi@iss.it

***SALUTE DEL BAMBINO E SICUREZZA
ALIMENTARE: VALUTAZIONE E
COMUNICAZIONE DEL RISCHIO***

ISS 23 giugno 2004

*Fitoestrogeni e salute del
bambino : rischio o protezione?*

F.Branca

Istituto Nazionale di Ricerca per gli
Alimenti e la Nutrizione

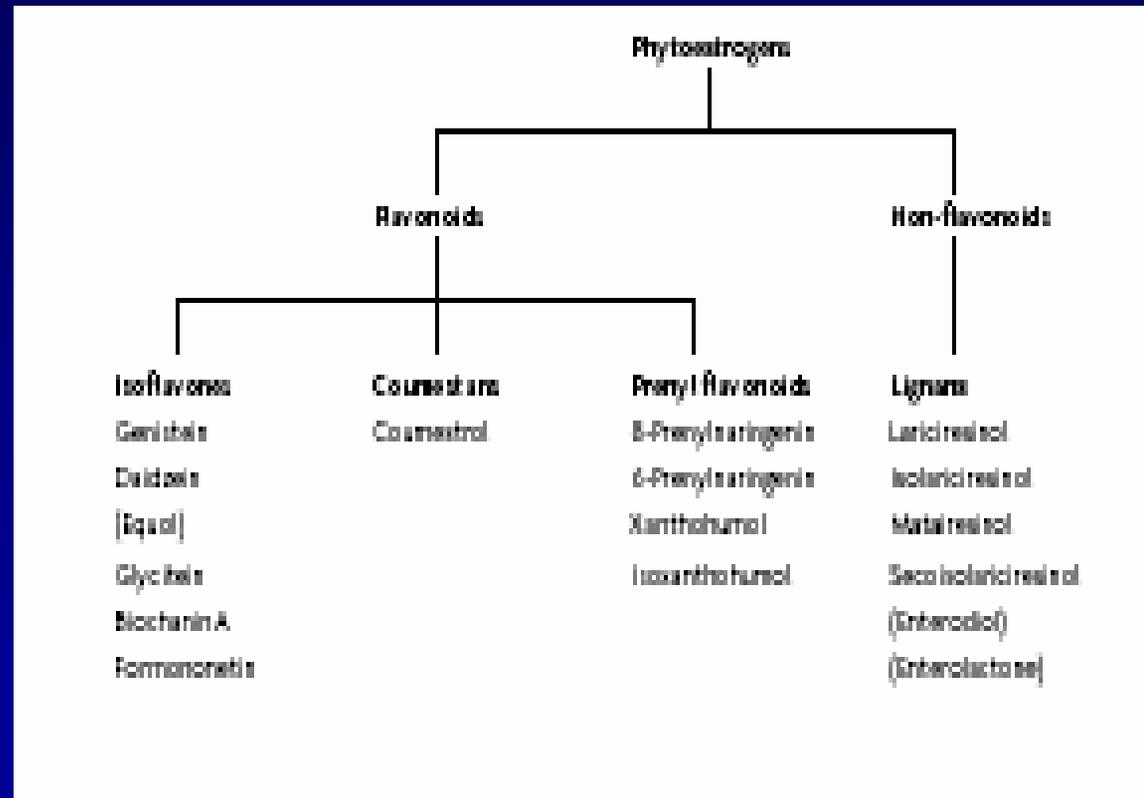
PIANO DELLA LEZIONE

- Parte I : Lezione teorica
 - Fitoestrogeni : definizione e meccanismi d'azione; possibili effetti sulla salute
 - Esposizione ai fitoestrogeni durante la gravidanza e l'allattamento
 - Esposizione ai fitoestrogeni nei bambini che usano latte di soia
- Parte II : Esercitazione
 - Il problema della suscettibilità nello studio dei fitoestrogeni

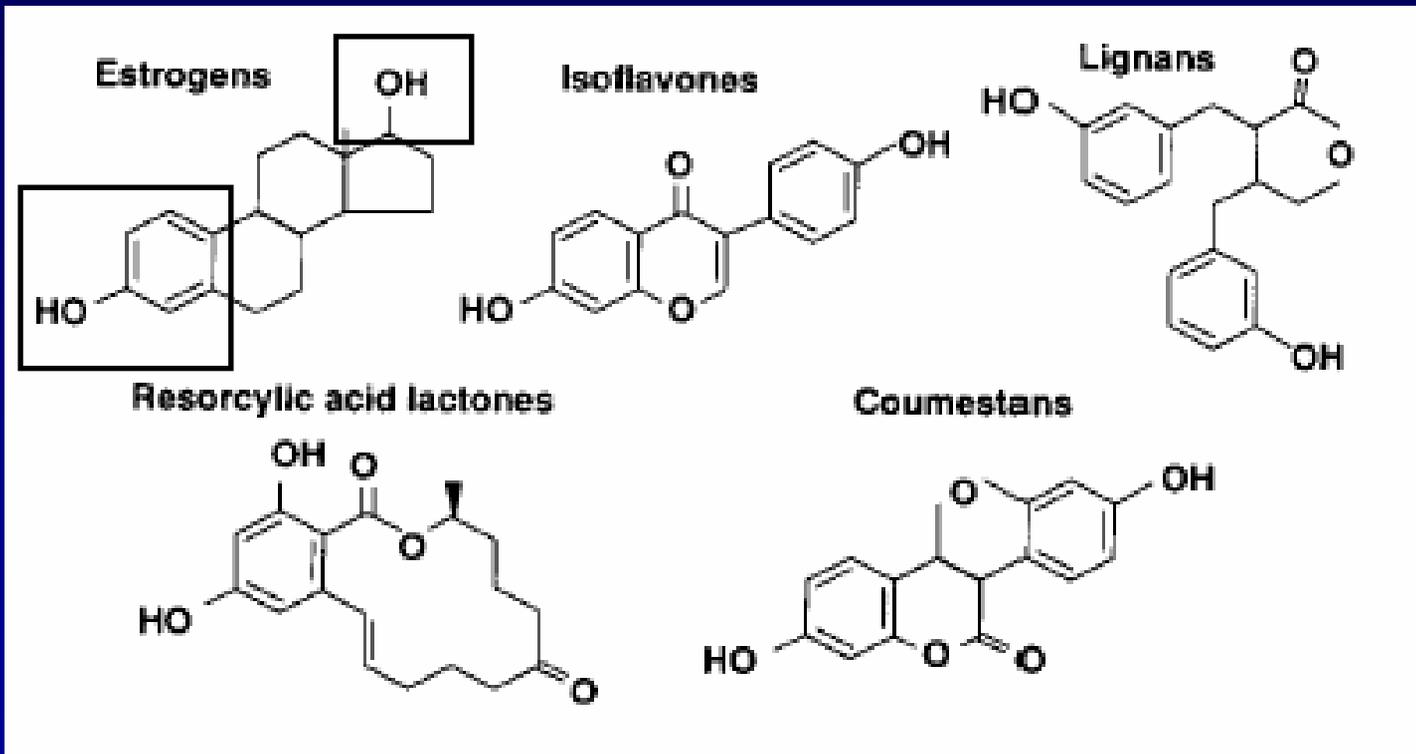
CHE COSA SONO I FITOESTROGENI ?

- “...any plant substance or metabolite that induces biological responses in vertebrates and can mimic or modulate the actions of endogenous oestrogens usually by binding to oestrogen receptors.”

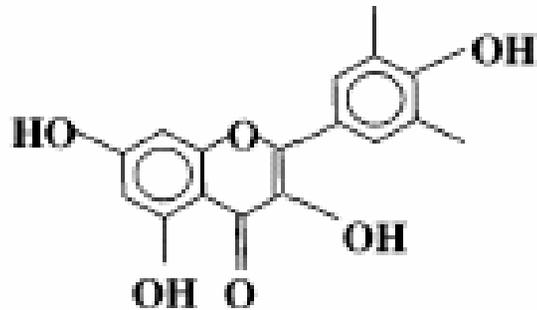
(COT Report, 2003)



PRINCIPALI CLASSI DI FITOESTROGENI



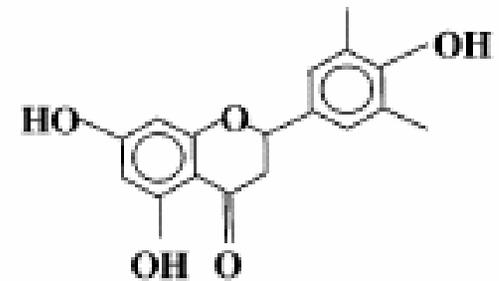
ALTRI FLAVONOIDI CON ATTIVITA' ESTROGENICA



FLAVONOLI

Quercetina

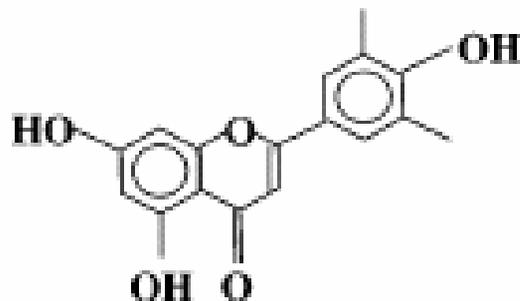
Cipolle, broccoli, mele,
ciliegie, finocchio



FLAVANONI

Esperetina, naringenina

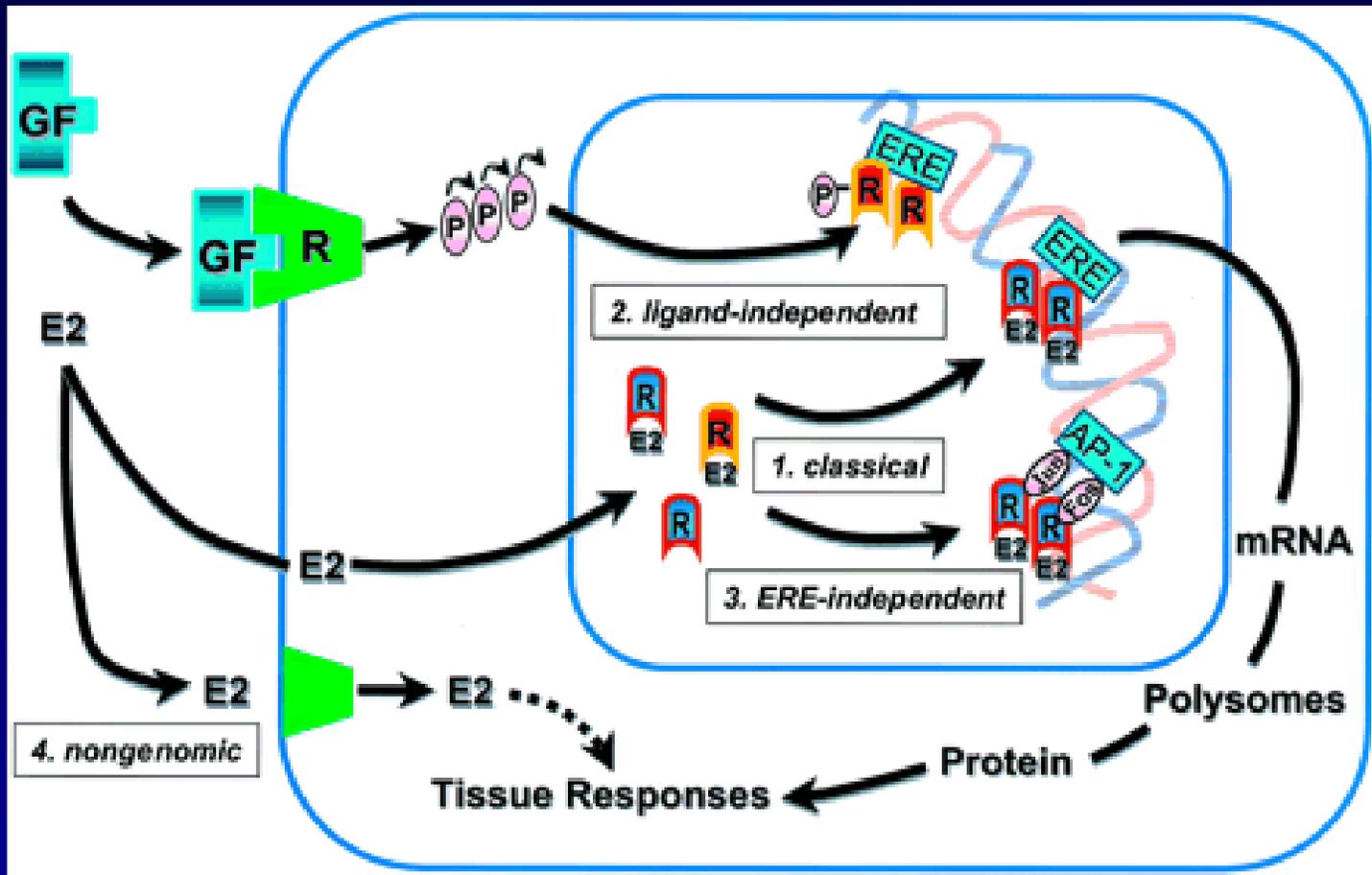
Agrumi, prugne



FLAVONI

Luteolina, Apigenina

Olive, prezzemolo, timo, sedano,
peperoni



LIGAND INDEPENDENT

Epidermal growth factor
human epidermal growth
factor receptor-2 (HER-2)
insulin

Ras signal
transduction
pathway

mitogen-activated
protein kinase
(MAPK) family

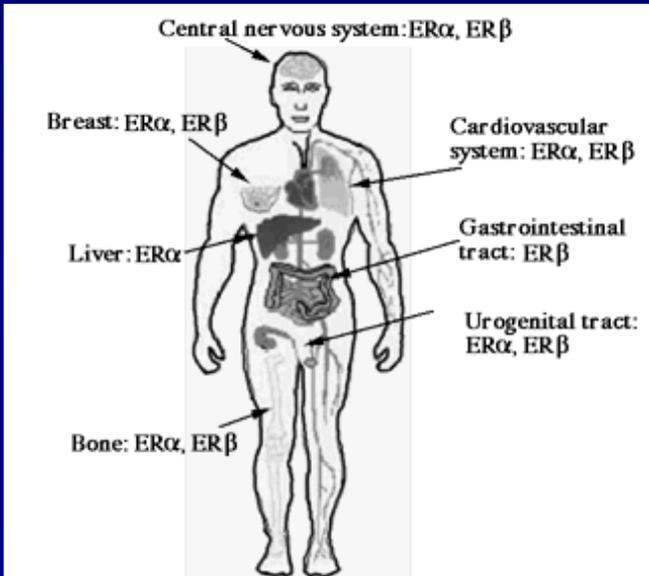
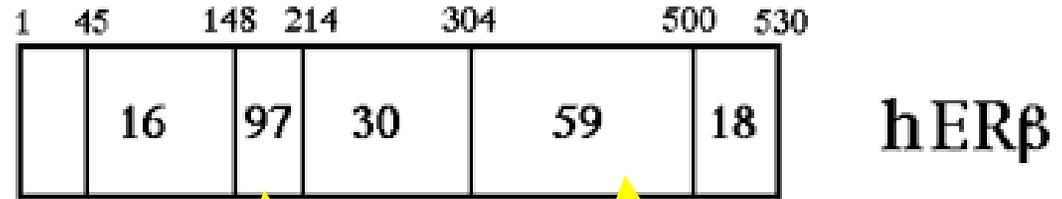
phosphorylation of
proteins involved in
cell signalling

STRUTTURA DEI GENI E DISTRIBUZIONE TISSUTALE DEI RECETTORI PER GLI ESTROGENI

Chromosome 6



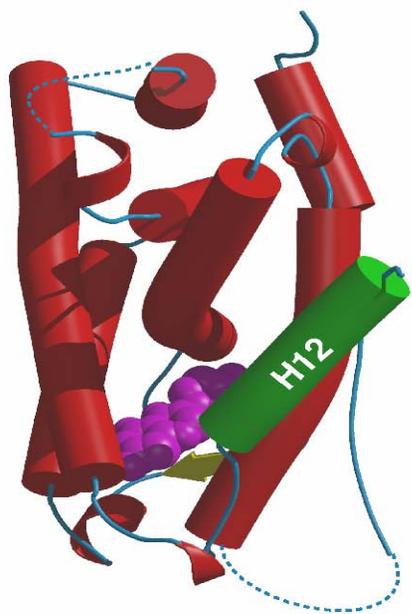
Chromosome 14



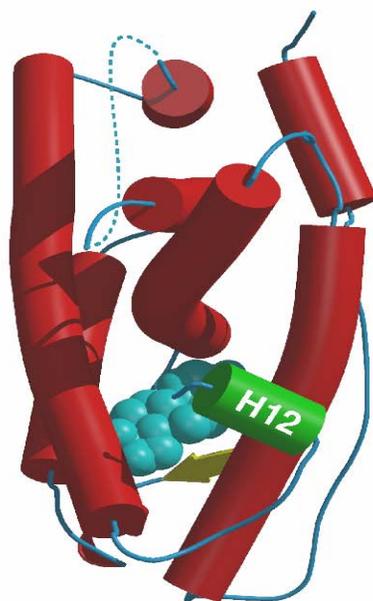
DBD
94%
homology

LBD
55% homology
Ligand binding
Receptor dimerisation
Nuclear localisation
Interaction with
coactivators/corepressors

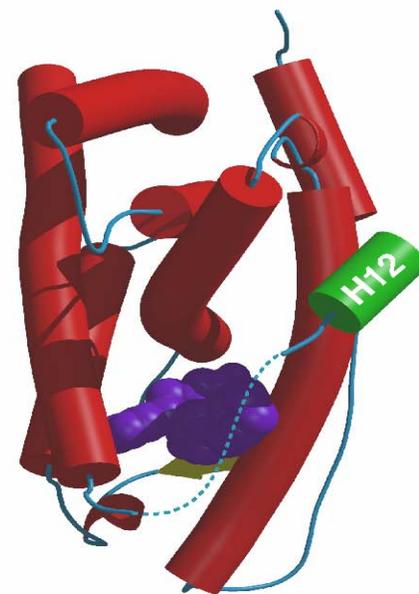
J Endocrinol, 1999, 163:379-383



hER β LBD + GEN



hER β LBD + E₂



hER β LBD + RAL

RELATIVE ACTIVITY ON ER- α AND ER- β OF PHYTOESTROGENS & 17 β - ESTRADIOL(E2)

Relative binding affinity in a competition binding assay

ERa:

E2>>coumestrol>zearalenone>>genistein>daidzein

ERb:

E2=coumestrol>>zearalenone>genistein>>apigenin=kaempferol>daidzein>>
>>naringenin

Transactivation assay

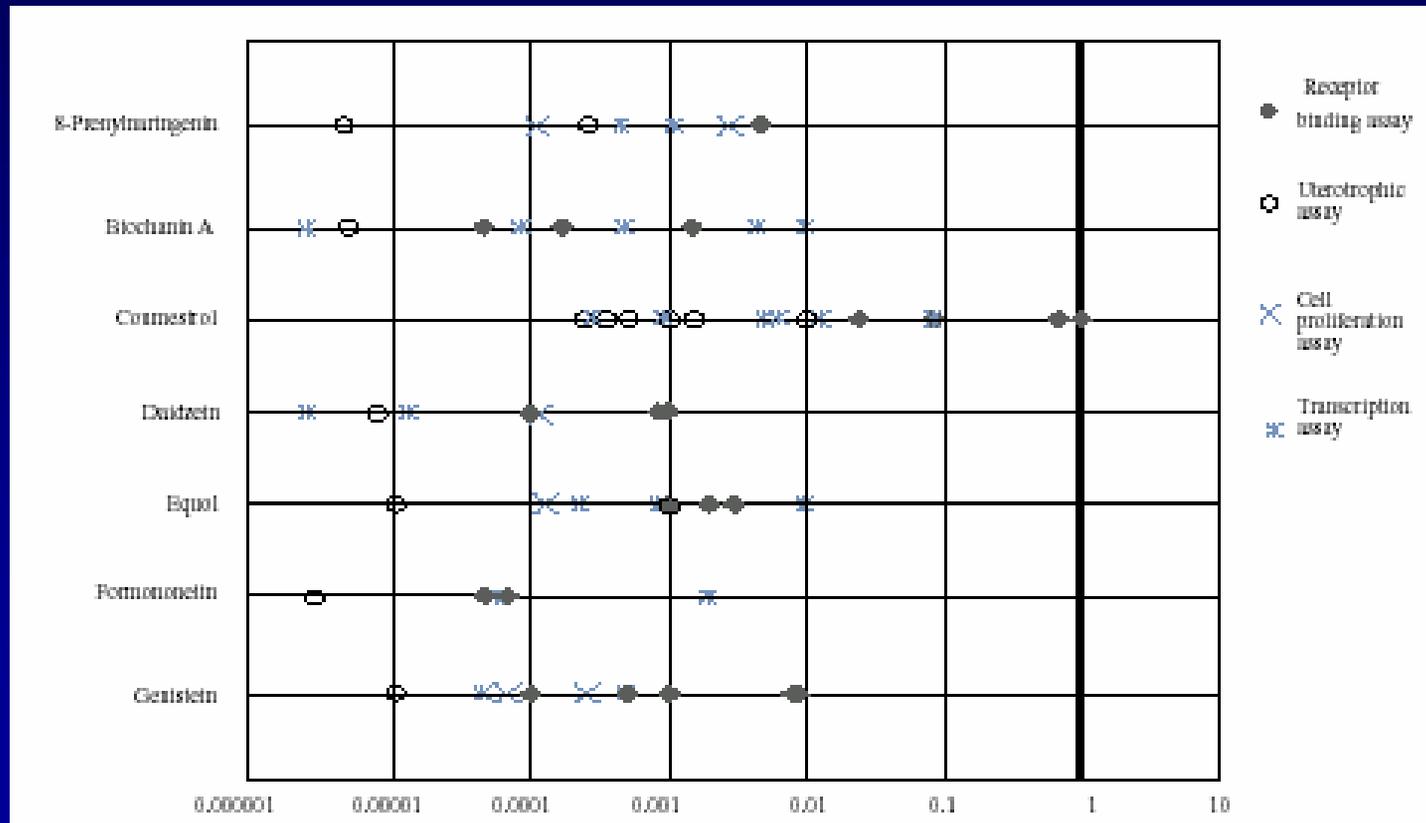
ERa:

E2>>zearalenone=coumestrol>genistein>apigenin=phloretin>biochaninA=
=kaempferol=naringenin>formononetin=ipriflavone=quercetin=chrysin

ERb:

E2>>genistein =coumestrol>zearalenone>daidzein> biochaninA= apigenin=
=kaempferol =naringenin> phloretin=ipriflavone=quercetin=chrysin

POTENZA ESTROGENICA VALUTATA CON DIVERSI TEST



AZIONE ESTROGENO MODULATRICE DEI FITOESTROGENI

Meccanismi mediati da recettori

- **Classico (ERE dependent)**
- **ERE independent (AP-1 mediated)**

Inibizione degli enzimi coinvolti sulla biosintesi e il metabolismo degli estrogeni

- **Inibizione della aromatasi**
- **Inibizione 17 β -idrossisteroide reduttasi tipo I e II**
- **Inibizione di solfatasi e solfotransferasi**

ALTRE AZIONI DEI FITOESTROGENI

- **Inibizione delle protein chinasi e interazione con componenti del ciclo cellulare e con il controllo della proliferazione, differenziazione e apoptosi**
- **Inibizione della topoisomerasi II**
- **Soppressione dell'attivazione e proliferazione linfocitaria; stabilizzazione della mast-cell**
- **Inibizione dell'angiogenesi**
- **Effetti antiossidanti**
- **Modulazione della biosintesi degli ormoni tiroidei**

POTENZIALI EFFETTI SISTEMICI DEI FITOESTROGENI

- Fertilità e sviluppo
- Funzione tiroidea
- Sistema nervoso centrale
- Sistema immunitario
- Ossa
- Sistema cardiovascolare
 - profilo lipidico
 - reattività vascolare
- Controllo glicemico
- Sintomi della menopausa
- Carcinogenesi

**QUAL'E' LA
BIODISPONIBILITA' DEI
FITOESTROGENI ?**

ABSORPTION OF ISOFLAVONES

Soy isoflavones occur as:

GLYCOSIDES (genistin, daidzin, glycitin)
hydrolysis of the sugar moiety
by intestinal B-glucosidases



AGLYCONES: (genistein, daidzein, glycitein)
absorption by enterocyte (diffusion)
across the intestinal wall

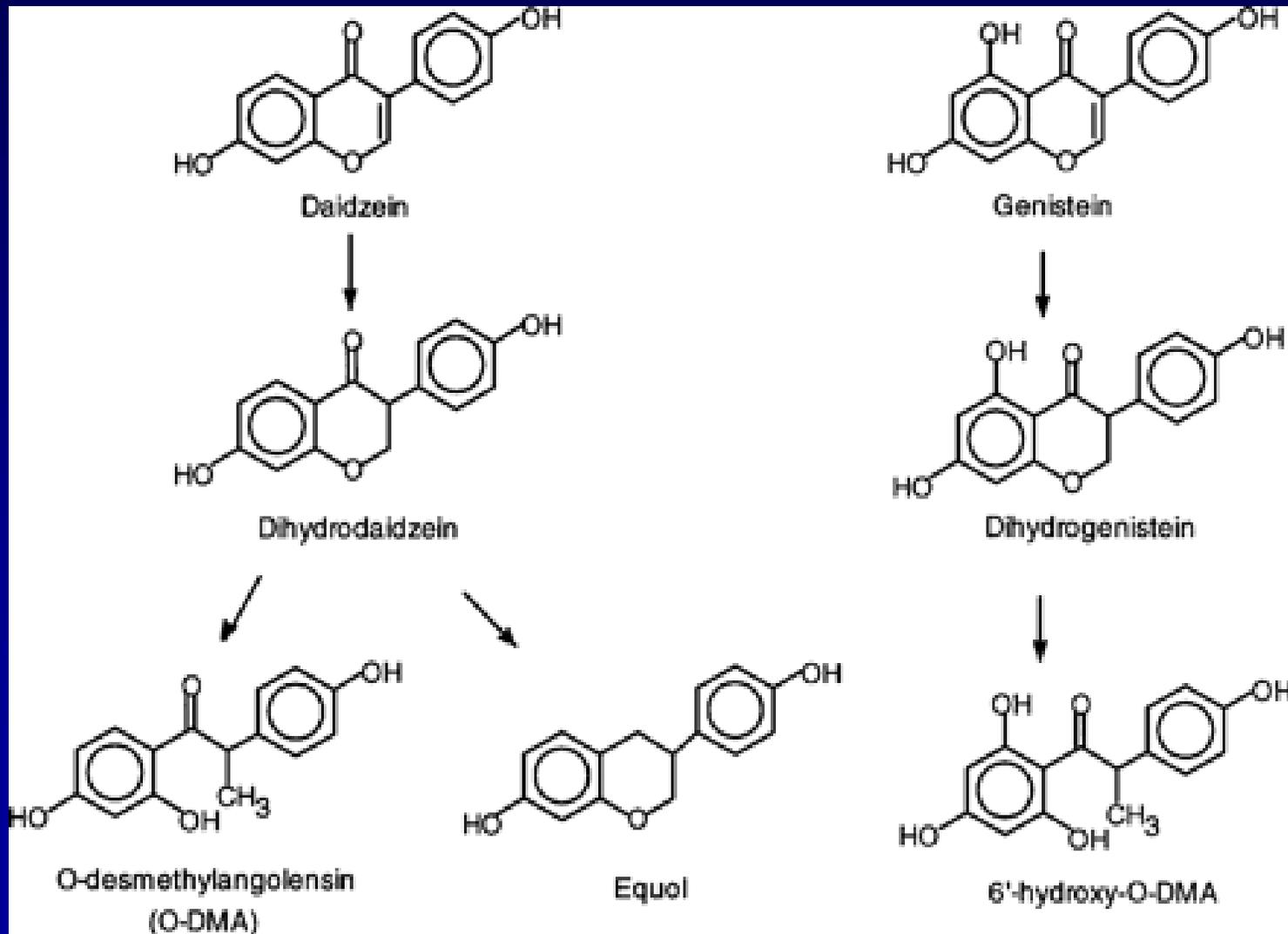


AGLYCONES undergo an extensive phase II metabolism (mainly glucuronidation and sulfation) both in the upper small intestine (GI mucosa) and in the liver

Am. J. Clin. Nutr., 2002, 76:447-453

Drug Metab. Dispos., 2002, 30:370-37

METABOLISM OF ISOFLAVONES



QUAL' E' L'ESPOSIZIONE AI FITOESTROGENI?

ESPOSIZIONE DIETETICA AGLI ISOFLAVONI

CHINA and JAPAN

J. Nutr., 2000, 130:2590-2593

Nutr. Cancer, 1999, 33:82-87

Nutr. Cancer, 1997, 29:228-233

Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54:1093-1100

up to 100 mg/day of IF intake

USA

J. Nutr., 2001, 131:1826-1832

less than 1 mg/day of IF intake

EUROPE

(Ireland, Italy, the Netherlands, and
the United Kingdom)

Br. J. Nutr., 2003

VENUS database: www.venus-ca.org

less than 1 mg/day of IF intake
(up to 6-10 mg/day in soy food
consumers)

ESPOSIZIONE FETALE AGLI ISOFLAVONI

- Placental transfer of isoflavones
- No effects on femininisation
- No increased rate of hypospadias in soy consuming populations
- Women who consume soyfoods that result in the high circulating concentrations of isoflavones are capable of conceiving, taking the pregnancy to term, delivering normal infants, normally lactating, and otherwise caring for their infants.

Plasma concentrations of 17 β -estradiol (E₂) and total isoflavones in women and infants

	Approximate plasma concentrations	
	E ₂ nmol/L ^{1,2}	Total isoflavone nmol/L ¹
Maternal	148	744 ³
Cord blood	148	831 ³
Amniotic fluid		779 ³
Neonate		
Milk formula	0.00002	25 ²
Soy formula		7000 ²
Breast milk		25 ²
Follicular phase	0.3	
Midcycle phase	2.2	
Luteal phase	0.7	
Menopause	0.07	

ESPOSIZIONE AGLI ISOFLAVONI CON L'ALLATTAMENTO AL SENO

- Bassa concentrazione nel latte di madri consumatrici di soia

Plasma concentrations of 17 β -estradiol (E₂) and total isoflavones in women and infants

	Approximate plasma concentrations	
	E ₂ nmol/L ^{1,2}	Total isoflavone nmol/L ¹
Maternal	148	744 ³
Cord blood	148	831 ³
Amniotic fluid		779 ³
Neonate		
Milk formula	0.00002	25 ²
Soy formula		7000 ²
Breast milk		25 ²
Follicular phase	0.3	
Midcycle phase	2.2	
Luteal phase	0.7	
Menopause	0.07	

INDICAZIONI ALL'USO DEL LATTE DI SOIA

- allergia alle proteine del latte vaccino
 - intolleranza al lattosio post-diarrea
 - galattosemia
 - deficienza primaria di lattasi
-
- ➡ UK : 1-2% dei neonati
 - ➡ USA : 25% dei neonati (1 milione/anno)

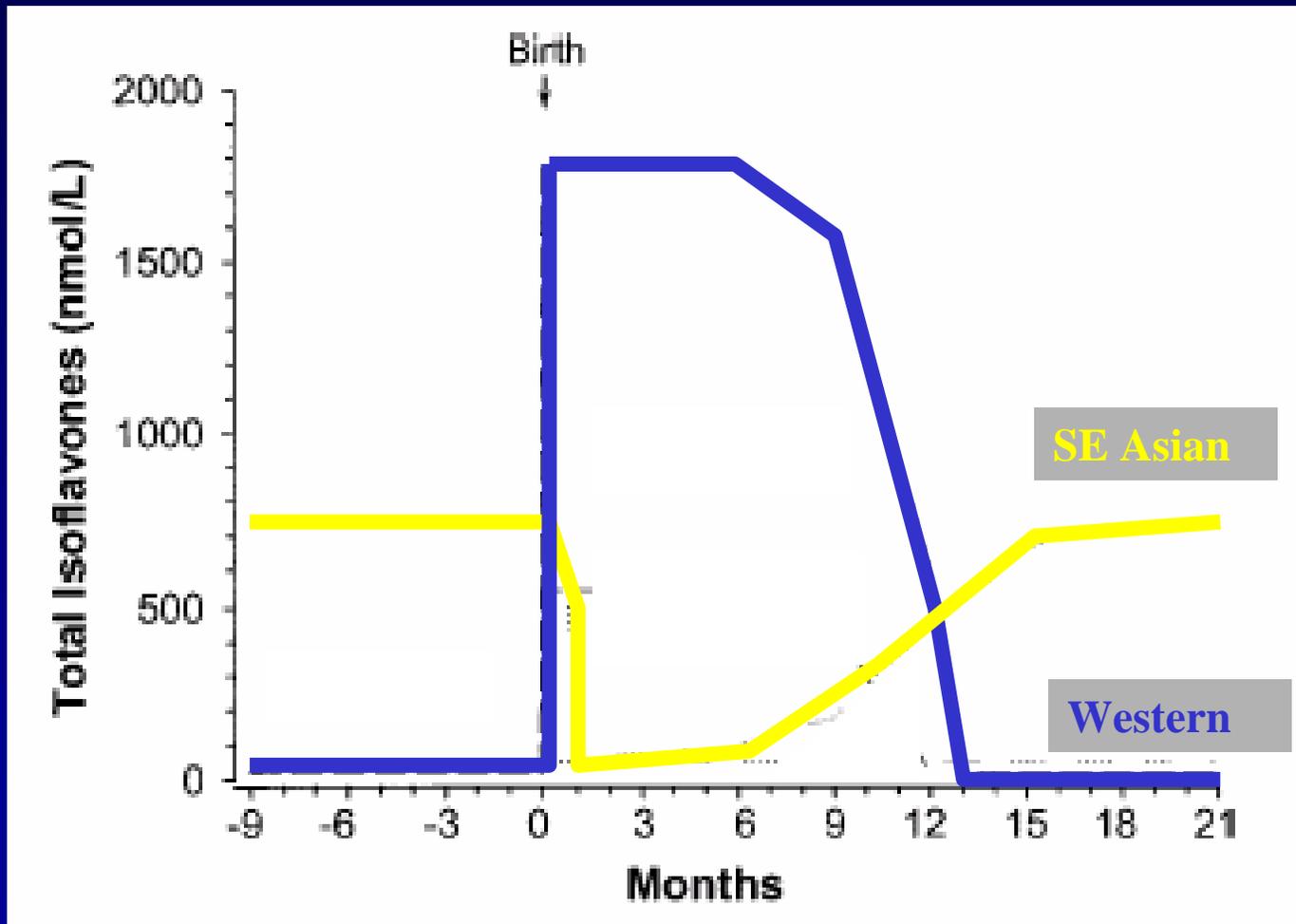
ESPOSIZIONE NEI NEONATI ALIMENTATI CON LATTE DI SOIA

- Elevata concentrazione di IF della soia
- Osservati sulfuro- e glucuro-coniugati nel plasma di neonati alimentati con latte di soia
- Concentrazioni di equolo ai limiti della sensibilità del metodo

Plasma concentrations of 17 β -estradiol (E₂) and total isoflavones in women and infants

	Approximate plasma concentrations	
	E ₂ nmol/L ^{1,2}	Total isoflavone nmol/L ¹
Maternal	148	744 ³
Cord blood	148	831 ³
Amniotic fluid		779 ³
Neonate		
Milk formula	0.00002	252
Soy formula		7000 ²
Breast milk		25 ⁴
Follicular phase	0.3	
Midcycle phase	2.2	
Luteal phase	0.7	
Menopause	0.07	

COMPARISON BETWEEN SE ASIAN CHILDREN AND SOY FED WESTERN CHILDREN



IPOTESI SUL RISCHIO ASSOCIATO ALL'ESPOSIZIONE NEI LATTANTI ALIMENTATI CON LATTE DI SOIA

- Maggiore sensibilità agli effetti dei fitoestrogeni a causa della bassa concentrazione degli estrogeni endogeni
- Potenza della genisteina 1:1000, ma basata su binding assays e su transactivation assays
- Effetti attesi su:
 - Crescita e sviluppo
 - Funzione tiroidea
 - Risposta immune

EFFETTI SULLA CRESCITA E LO SVILUPPO

- Normal growth and development in term infants
- Body wt gain and length gain same as cow's milk and breastfed
- Strom et al. 811 young adults (20-34 years): a few statistically significant differences between the cow's milk formula and soy formula groups, but no differences were found in growth, development, puberty, reproductive function, pregnancy outcomes or a host of other variables.

Report Committee on Toxicity of Chemicals
Food Consumer Products and the Environment
Working Group on Phytoestrogens
Food Standards Agency, UK
May 2003

- The concentration of phytoestrogens found in soy-based infant formulae is several orders of magnitude higher than that found in human breast milk. It has been estimated that intake by infants of isoflavones from soy-based formulae is approximately 4 mg/kg body weight/day. The Working Group *concluded* that infants fed soy-based formulae are the population subgroup exposed to the highest concentrations of isoflavones and that exposure via breast milk is low by comparison.

EFFETTI SULLA FUNZIONE TIROIDEA

- Inhibition of thyroid peroxidase
- Inhibition abolished in the presence of iodide ion
- Risk only in case of iodine deficiency
- One case report of congenital hypothyroidism that could not be treated until soy formula was replaced by cow's milk

Report Committee on Toxicity of Chemicals
Food Consumer Products and the Environment
Working Group on Phytoestrogens
Food Standards Agency, UK
May 2003

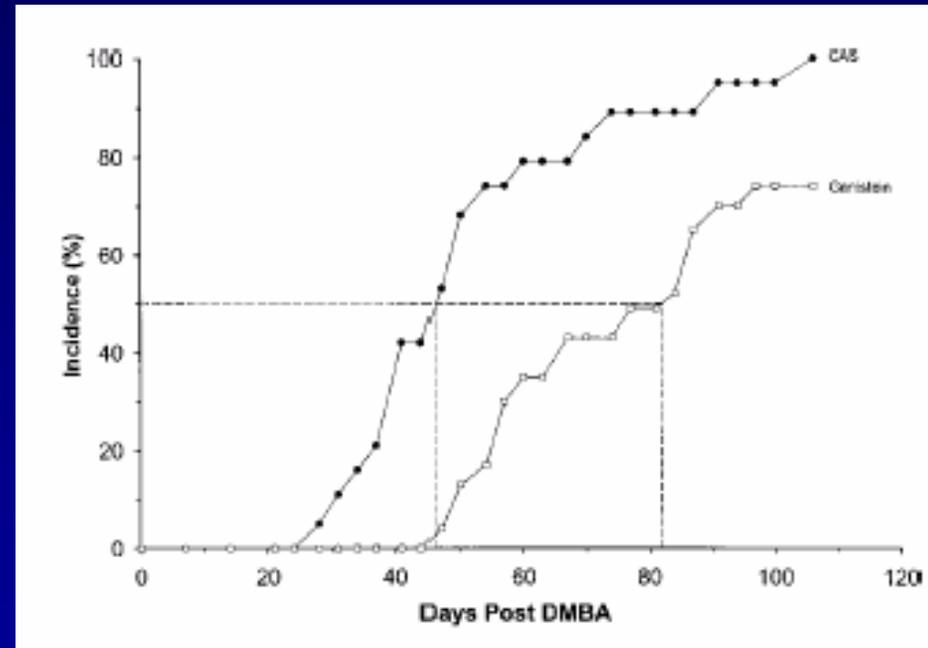
- There is little published information to suggest that isoflavones affect thyroid function in infants fed soybased formulae. However, the Working Group *considered* that isoflavones may lower free thyroxine concentrations. Although a normally functioning thyroid may compensate for this, by stimulating thyroxine production, it is possible that infants with congenital hypothyroidism may be unable to increase thyroxine production. These individuals may represent a small susceptible sub-group of the population, therefore the Working Group *recommends* that physicians and other health care workers are made aware of the potential interactions between isoflavones in soy-based infant formulae and thyroid function. The Working Group *advise* that it is appropriate to monitor thyroxine levels in infants with congenital hypothyroidism who are fed soy-based infant formulae in order to establish the susceptibility of this sub-group.

EFFETTI SULLA RISPOSTA IMMUNE

- **Zoppi et al, 1983** : Infants in the first year of life were fed either breast milk (n=27), or one of four different types of artificial feed including soy infant formula (n=7-9 for the feeding groups).
- At 5 months infants fed human milk (1.6 g protein/kg bw/day) or high protein cows milk (4.4 g protein/kg bw/day) had “protective” antibody levels. Antibody responses were lower (p0.05) in infants fed on low protein cows’ milk (1.8 g protein/kg bw/day) and soy-based formula (4.6 g protein/kg bw/day..
- **Cordle et al, 2002; Ostrom et al, 2002**: comparisons between newborn term infants fed soy infant formula (n=186) and a cohort (n=81) where infants that were breast-fed exclusively until at least two months of age.
- Infants fed soy formula showed no decrement in immune function, antibody responses to vaccine were within normal ranges and immune cell sub-populations were comparable between groups.

EFFETTI PROTETTIVI A LUNGO TERMINE?

- injections of high-dose genistein in newborn rats delayed the onset, reduced the incidence, and lowered the multiplicity of dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary tumors



SOMMARIO

- Molteplicità di composti ad attività estrogeno regolatrice
- Differenze negli effetti biologici
- Potenziali effetti protettivi
- Potenziali effetti dannosi
- Effetti di esposizione breve ed effetti di esposizione prolungata

ISS, Roma, 21-23 giugno 2004



CONTAMINANTI ed ALLATTAMENTO AL SENO: RISCHI e BENEFICI

Gemma Calamandrei

**Dipartimento di Biologia cellulare e Neuroscienze,
Istituto Superiore di Sanità,
Roma**

L' OMS raccomanda

- **allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi**
- **continuare ad allattare, con l'aggiunta di altri alimenti fino a due anni ed oltre.**

**Risoluzione dell'Assemblea
Mondiale della Sanità 54.2 (2001)**

Allattamento al seno in Italia

	<u>1995</u>	<u>1999</u>
prime 48 ore	85%	91%
dimissione	83%	89%
3 mesi	42%	66%
6 mesi	19%	47%
9 mesi	10%	25%
12 mesi	4%	12%
esclusivo alla dimissione	70%	77%

EFFETTI BENEFICI DELL' ALLATTAMENTO AL SENO

- **nutrizionali**
- **immunologici**
- **endocrinologici**
- **neurologici**

Cosa c'è di buono nel latte materno?

- **Nutrienti** (carboidrati, proteine, grassi, minerali, vitamine, elementi in tracce)
- **Enzimi con funzioni anti-infettive, digestive, funzioni legate all'assimilazione dei nutrienti, ecc.**
- **Anticorpi ed altri fattori immunitari che mancano al neonato**
- **Citochine ed altri agenti anti-infiammatori**
- **Fattori di crescita**

Enteric and Respiratory Pathogens Commonly Targeted By Secretory IgA Antibodies in Human Milk

Enteric

- **Bacteria, Toxins,
Virulence Factors**
Clostridium difficile,
Escherichia coli
Salmonella spp
Shigella spp
Vibrio cholerae
- **Parasites**
Giardia lamblia
- **Viruses**
Polioviruses
Rotaviruses

Respiratory

- **Bacteria**
Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Klebsiella pneumoniae
- **Viruses**
Influenza viruses
Respiratory syncytial virus
- **Fungi**
Candida albicans
- **Food Proteins**
Cow's milk
Soy

Fattori di crescita e **ormoni** nel latte materno

- Epidermal Growth Factor (EGF)
- Insulin-like Growth Factor (IGF-I;IGF-II)
- Nerve Growth Factor (NGF)
- Transforming Growth Factor (TGF)
- **Prolattina**
- **Corticosterone**
- **Insulina**

Agenti ad attività anti- infiammatoria nel latte materno

- **Antiossidanti** (*scavengers* dei radicali)
- **Enzimi antiproteasici**
- **Prostaglandine** (citoprotezione, riparazione del danno cellulare?)

Latte materno come sistema biologico che garantisce l'omeostasi neuroimmunoendocrina



L'allattamento al seno è correlato con

- **Ridotta mortalità infantile**
esempi: **Brasile, Pakistan e Filippine; USA**
- **Ridotto rischio di malattie infettive**
respiratorie, gastrointestinali (e.g enterocolite necrotizzante)
- **Ridotto rischio di malattie croniche**
(diabete tipo I, celiachia, cancro, morbo di Crohn)
- **Migliore sviluppo cognitivo**

EFFETTI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO SULLO SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO

>Studi su larga scala hanno mostrato che i neonati allattati al seno hanno punteggi QI più elevati durante l'infanzia e all'adolescenza (Quinn et al., 2001)

>Ma quando questi dati vengono corretti in base alle variabili sociodemografiche gli effetti dell'allattamento al seno sul QI diventano meno evidenti (Jain et al., 2002)

In generale, l'allattamento al seno, soprattutto se prolungato, sembrerebbe segnalare una migliore qualità della relazione parentale

EFFETTI NEUROPSICOLOGICI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO NEI NEONATI PREMATURI

L'alimentazione al seno influisce significativamente sulla maturazione neurologica e comportamentale del pretermine

Fattori nutrizionali

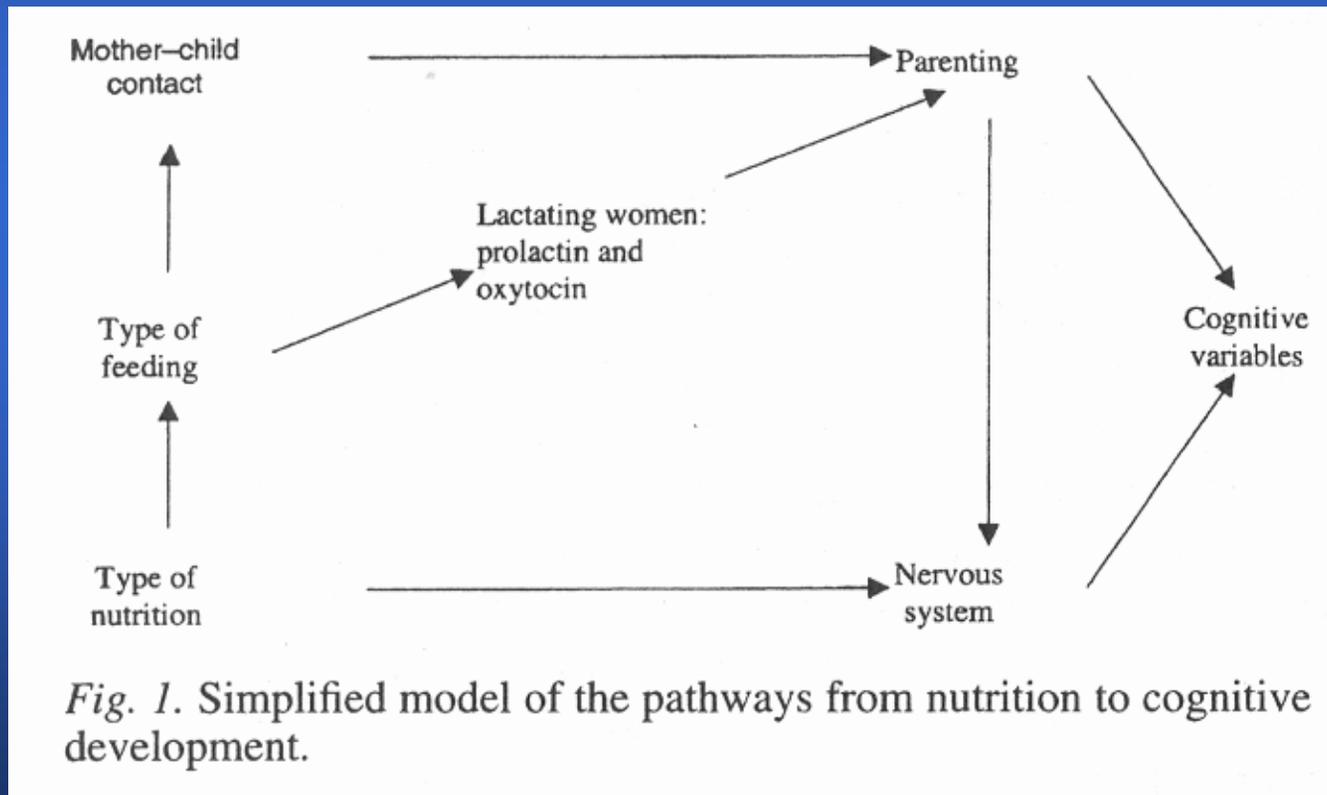


Fattori psicologici



Fattori psicobiologici

Come l'allattamento influenza lo sviluppo cognitivo



Risultati dello studio di Feldman & Eidelman (2003): l'allattamento materno migliora lo sviluppo neurocognitivo dei neonati pretermine sia direttamente che influenzando il comportamento materno (ruolo modulatorio della prolattina sul SNC)

Table 3. Group Differences in Mother–Infant Interaction, Neurodevelopment, and Cognitive Development

	Substantial Milk (a)		Intermediate Milk (b)		Minimal Milk (c)		Univariate <i>F</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Mother–infant interaction							
Maternal affect	16.07	10.58	14.08	11.61	12.64	9.35	1.02
Maternal talk	4.44	4.50	7.22	6.74	9.87	8.49	3.52* (a < b < c)
Maternal affectionate touch	21.51	11.79	17.78	9.03	13.06	9.51	3.68* (a > b > c)
Infant alert	9.51	7.96	4.08	3.82	4.20	4.98	4.42** (a > b, c)
Neurobehavioral maturation (NBAS)							
Habituation	6.41	.96	6.27	1.33	6.39	.84	.65
Motor maturity	4.70	.66	4.48	.67	4.12	.57	3.23* (a > b > c)
Range of state	3.99	.46	3.52	.65	3.55	.63	3.37* (a > b, c)
Cognitive Development							
MDI	94.16	8.75	91.66	7.20	90.53	8.54	3.34* (a > b, c)
PDI	85.75	11.46	78.60	12.57	78.00	11.36	5.21** (a > b, c)

Note. MDI = Mental Development Index; PDI = Psychomotor Development Index; NBAS = Neonatal Behavioral Assessment Scale.

**p* < .05.

***p* < .01.

Nel latte materno oltre a sostanze con effetti benefici sullo sviluppo del neonato si trovano xenobiotici di diversa natura

Molte di queste sostanze possono avere effetti avversi sullo sviluppo di organi e sistemi, alterando gli equilibri neuroimmunoendocrini in fasi critiche di maturazione

Contaminanti chimici presenti nel latte materno

Inquinanti Organici Persistenti (POPs)

- Pesticidi Organoclorurati (OC), e.g. DDT, Dieldrin, Heptachlor
- Bifenili Policlorurati (PCB)
- Diossine e Furani
- Polibromodifenileteri (PBDE)

Altri pesticidi

- Organofosforici

Metalli

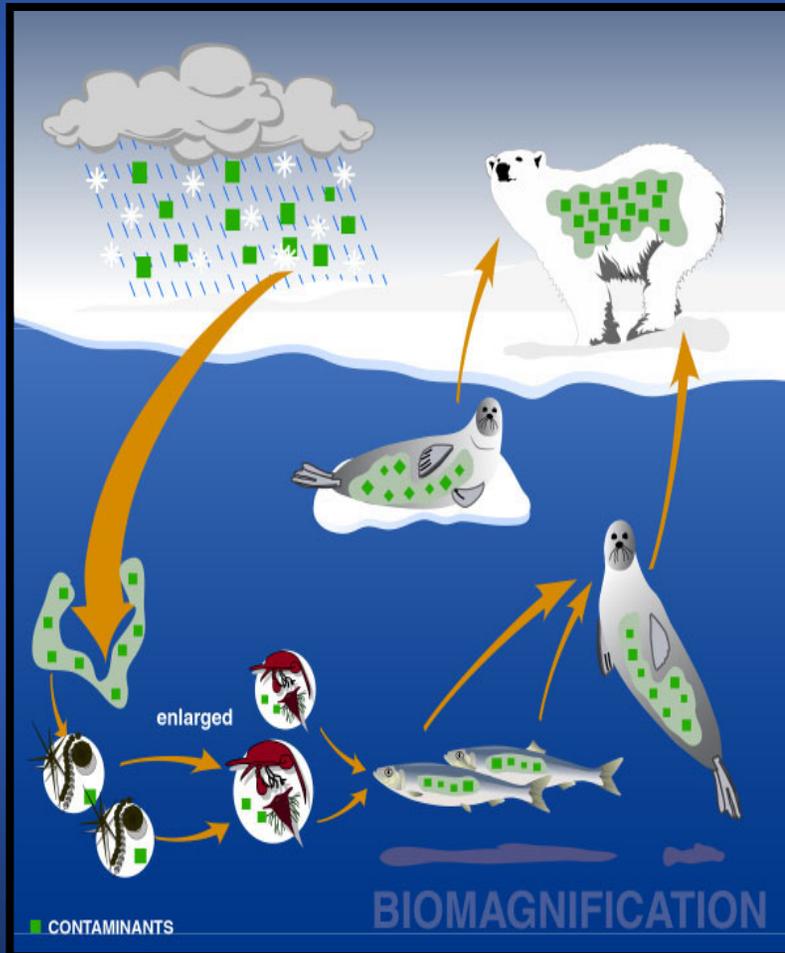
- piombo
- mercurio

Solventi

Altri?

I POP sono bioaccumulabili

hanno la capacità di risalire la catena alimentare, giungendo fino all'uomo.



Il lattante si colloca al livello più alto della catena alimentare

Tutti i contaminanti presenti nel latte materno possono avere effetti neurotossici

Effetti additivi tra esposizione in utero ed esposizione attraverso l'allattamento?

DISORDINI NEUROCOMPORTAMENTALI: ritardo mentale, ADHD, autismo, disabilità cognitive

prevalenza 3-8%
apparente incremento negli ultimi 10 anni

Anomalie cromosomiche/genetiche: 5%
Esposizione a teratogeni noti (etanolo, anticonv): 30%
Encefalopatia ipossico/ischemica: 15%
Fattori psicosociali: 15-20%
Eziologia ignota: 30-40%

UN RUOLO dei contaminanti
ambientali?



Effetti di alcuni xenobiotici ai quali il feto e il neonato possono essere esposti in utero e durante l'allattamento

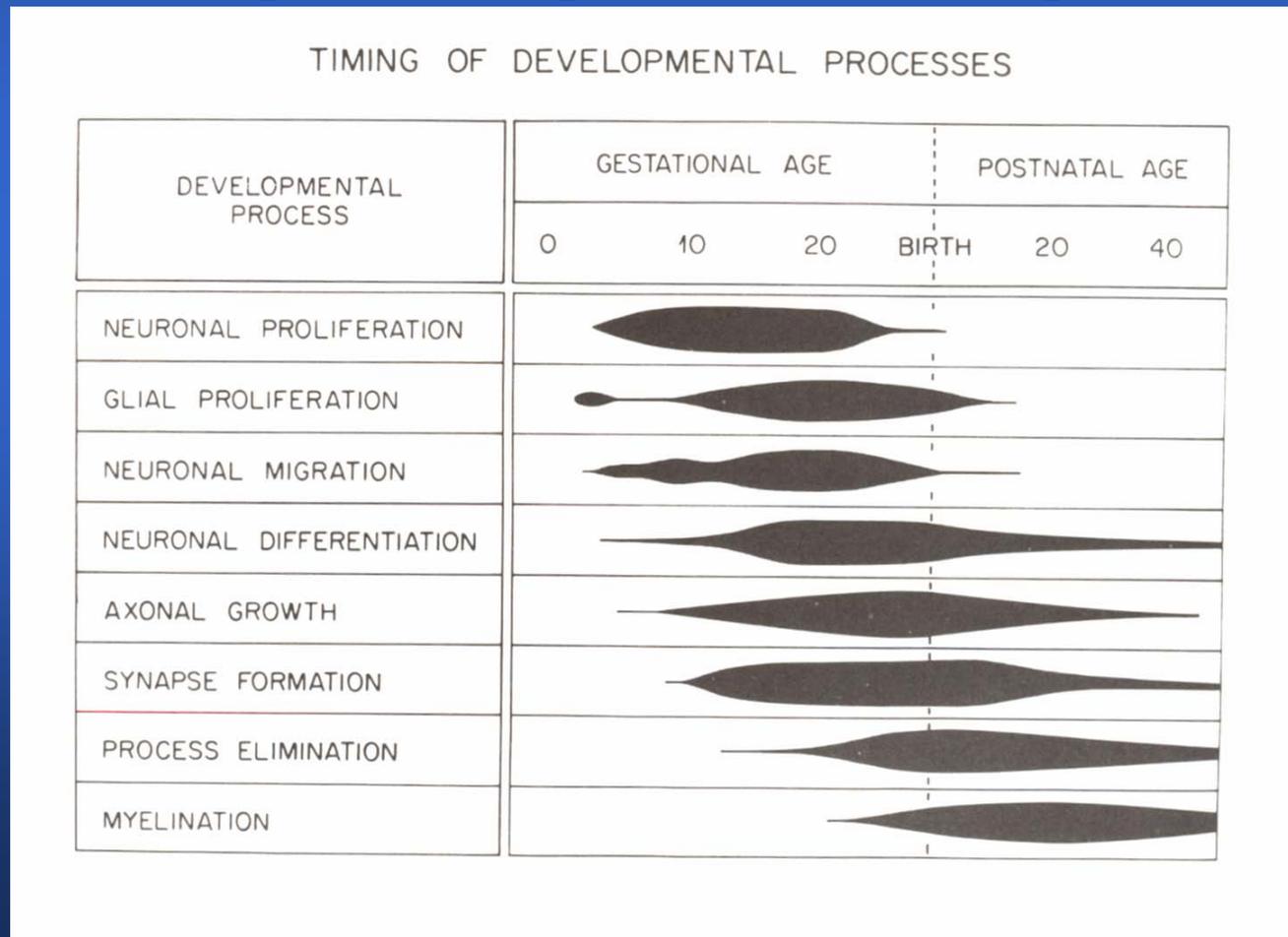
Etanolo: interferisce con proliferazione, migrazione, ma anche sinaptogenesi
interferisce con sistema immunitario e con ormoni steroidi

Pesticidi organofosforici: bersagli cellulari diversi nelle diverse fasi dello sviluppo del SNC, interferiscono con proliferazione ma anche con sinaptogenesi, interferiscono con ormoni tiroidei

Distruttori endocrini (PCB/diossine/furani e pesticidi organoclorurati): effetti diretti su neuroni e cellule gliali ma anche indiretti attraverso l'alterazione dell'azione di ormoni (alterazione dimorfismi sessuali)

Vulnerabilità del SNC alle Influenze Ambientali

Organogenesi protratta
(dal concepimento ai primi anni di vita postnatale)

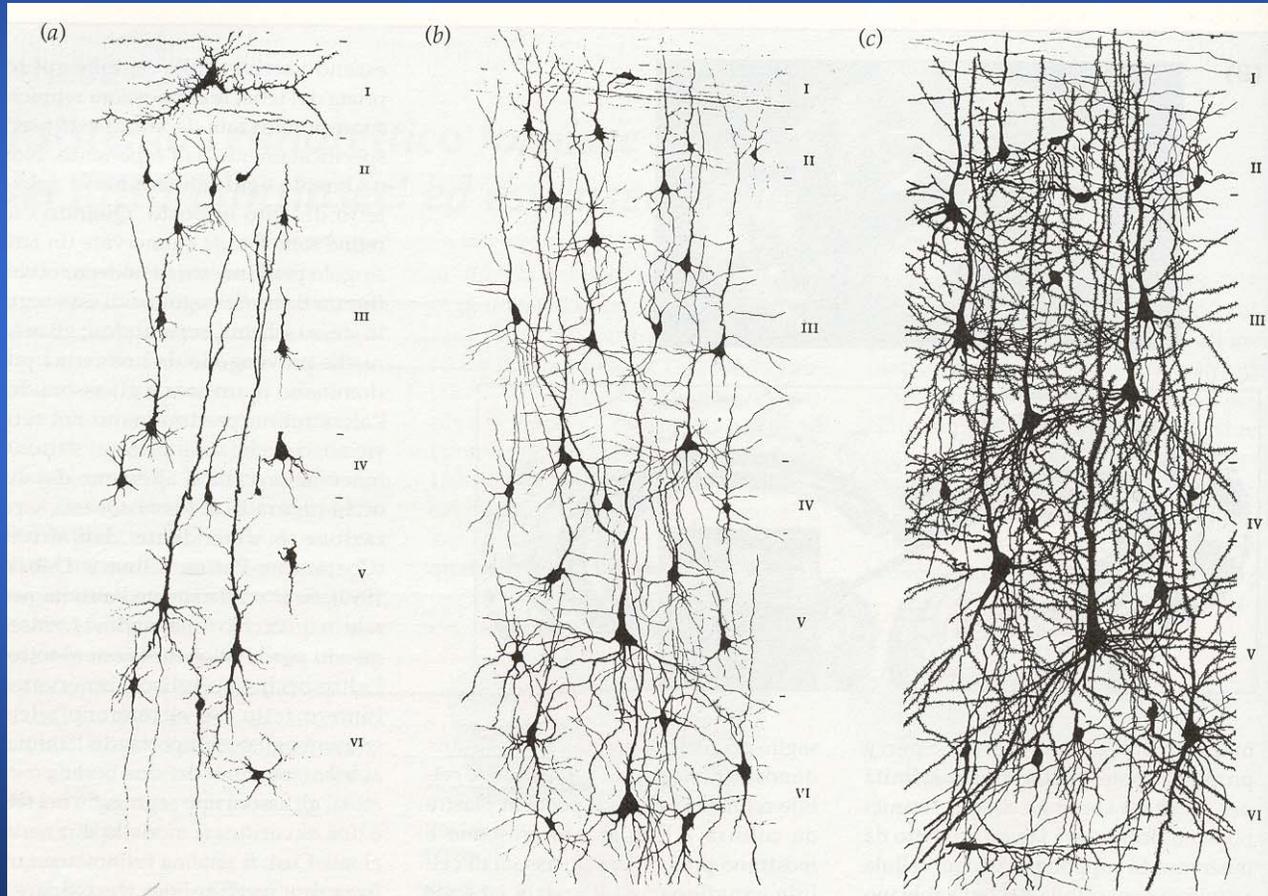


Sviluppo delle connessioni tra neuroni nella corteccia cerebrale

1 mese

3 mesi

2 anni



Agente neurotossico



Alterazione del comportamento

specific processes disrupted by neurodevelopmental toxicants

proliferation

radiation, ethanol, mercury,
cholinesterase inhibitors

migration

radiation, mercury, ethanol

differentiation

ethanol, nicotine, mercury, lead

synaptogenesis

radiation, ethanol, lead, triethyl tin,
parathion, PCBs

**gliogenesis &
myelinization**

dec. thyroid, ethanol, lead

apoptosis

ethanol, lead, mercury

signaling

ethanol, cholinesterase inhibitors,
mercury, lead, PCBs

Eziologia multifattoriale dei disturbi neurocomportamentali in età evolutiva

- Suscettibilità genetica + fattori epigenetici + ambientali = anomalie nello sviluppo cerebrale in fase precoce



DISTURBO DEL COMPORTAMENTO

Contaminanti ambientali: esposizione protratta e a basse dosi



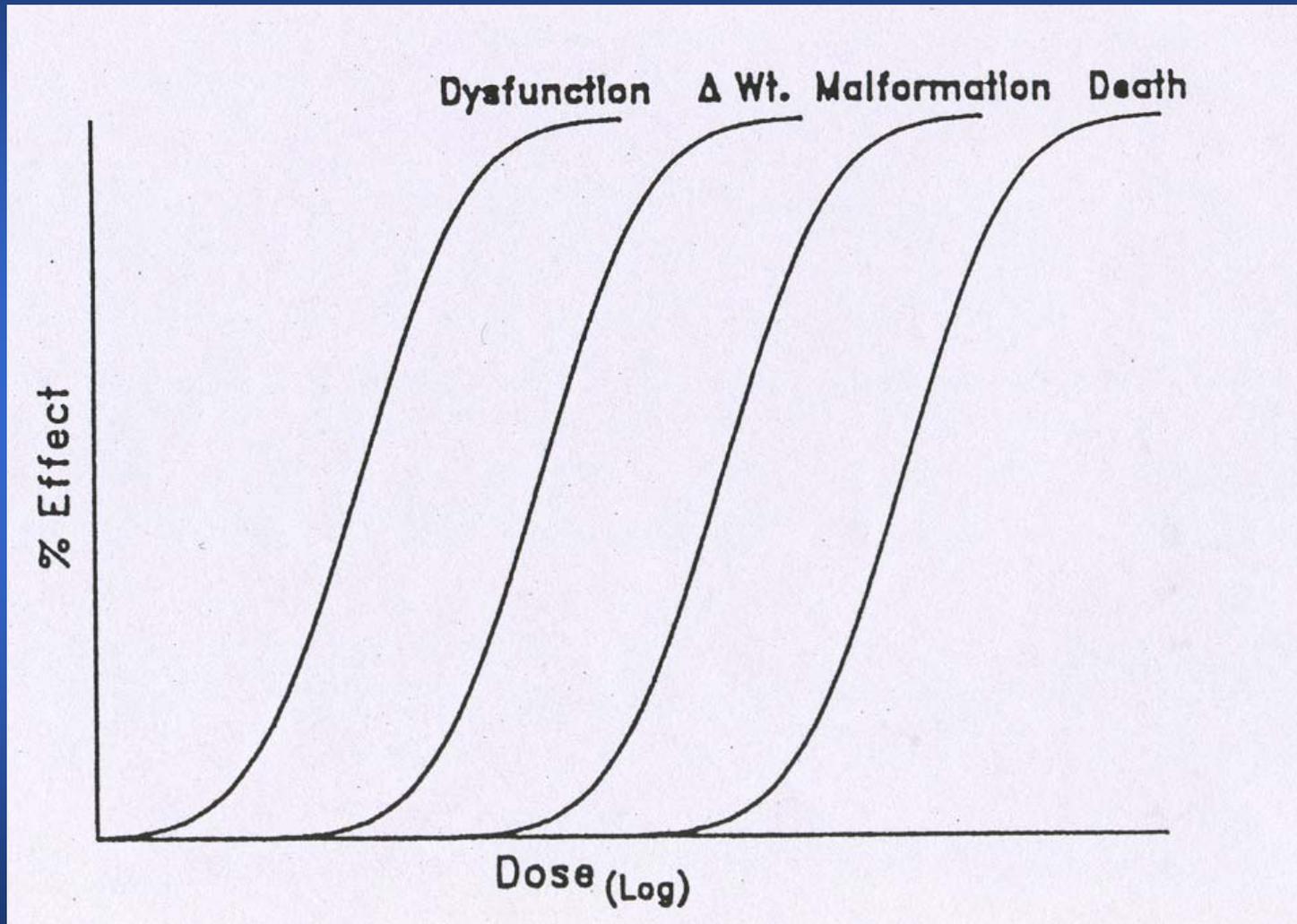
perturbazione di molteplici processi maturativi
nel sistema

nervoso, endocrino, immunitario



effetti funzionali differenti indotti dallo stesso agente

Il comportamento è l'indicatore più sensibile dell'insulto neurotossico



- **Nella maggioranza dei casi, l'esposizione ad agenti neurotossici in corso di sviluppo non induce malformazioni cerebrali evidenti, ma danni "sottili" che provocano alterazioni del comportamento, che si manifestano in una fase di sviluppo successiva, fino all'età adulta**



L'ORGANISMO CRESCE NEL
PROPRIO DEFICIT!

COME IDENTIFICARE GLI EFFETTI NEUROCOMPORTAMENTALI NELLE POPOLAZIONI ESPOSTE?

Studi umani: Studi di follow-up, correlazione tra biomarcatori di esposizione in utero e nella fase neonatale con valutazione neuropsicologica a diverse età



Studi epidemiologici su

Esposizione a
contaminanti
ambientali a
basse dosi (nel
latte materno)



Effetti
neurocomportamentali
nello sviluppo

Non potendo effettuare esperimenti, il disegno di studio di preferenza rimane lo studio di coorte:

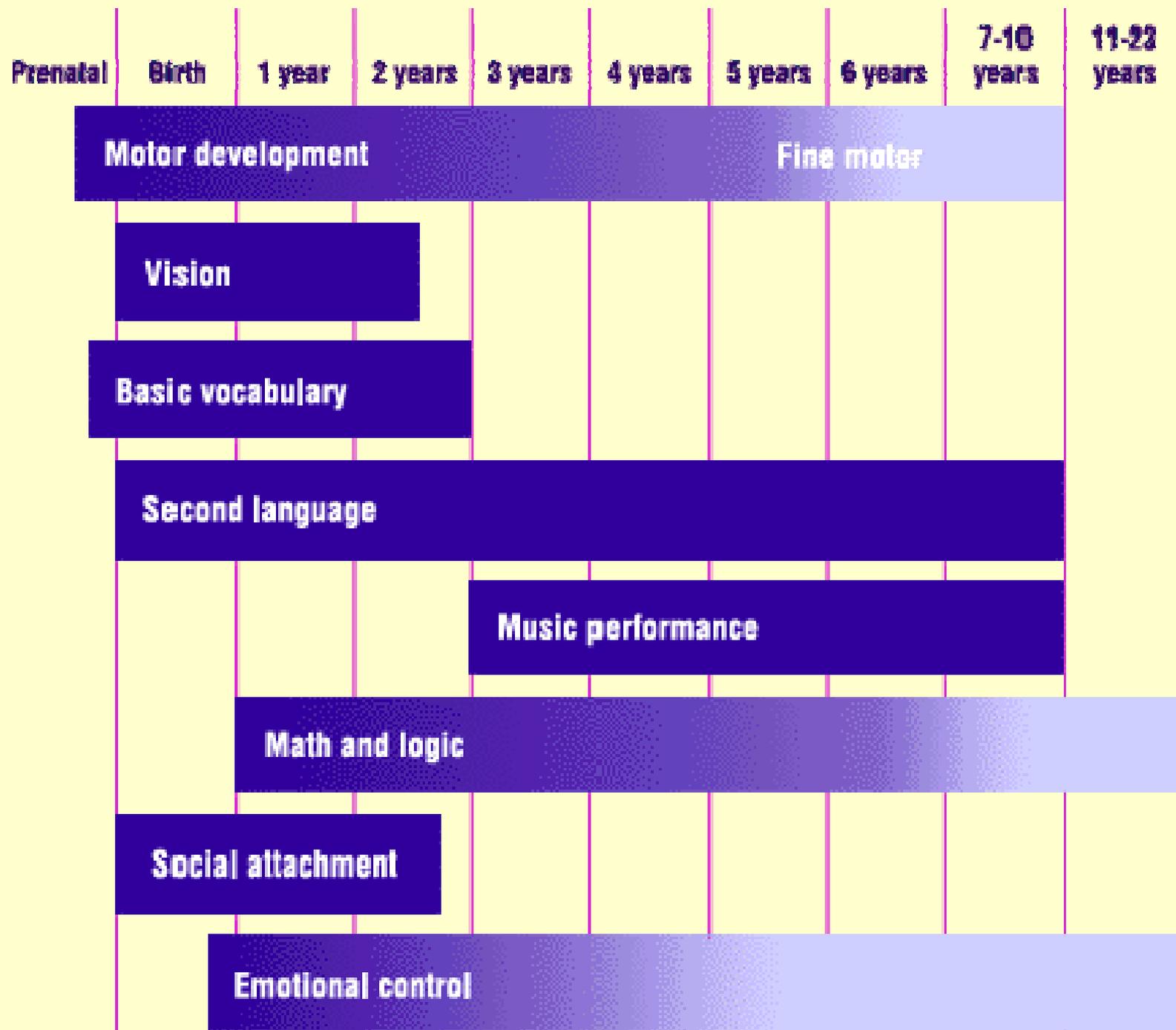
follow-up di popolazioni esposte e non-,
verificando l'esistenza o la mancanza
di effetti neurocomportamentali

La sfida - problemi metodologici riguardanti la valutazione delle esposizioni

- in alcuni casi - e.g PCB - difficoltà nell'ottenere un gruppo non esposto
- “finestre di vulnerabilità” - l'importanza di informazioni sul *timing* dell'esposizione
- fonti e vie (*routes*) multiple di esposizione (intrauterina, latte materno, dieta; ingestione, respirazione, esposizione cutanea)
- la quantità del latte ingerito varia molto da neonato a neonato; la concentrazione del contaminante nel latte varia col tempo

La sfida - alcuni problemi metodologici riguardanti la valutazione degli *outcomes*, I

- Possibili lunghe latenze tra esposizione ed effetto
- effetti sottili
- ampia variabilità del “normale” in molti degli *outcome* di interesse
- ampia gamma di possibili effetti (e.g capacità motorie, linguistiche, cognitiva eccet.)



La sfida - alcuni problemi metodologici riguardanti la valutazione degli *outcomes*, II

- numerosi fattori confondenti alcuni di essi agiscono anche come modificatori di effetti:
 - altri contaminanti (esposizioni multiple)
 - fattori genetici
 - fattori socioculturali (e.g ambiente domestico)
 - fattori di salute
 - età della madre
 - parità

Contaminanti chimici presenti nel latte materno

Inquinanti Organici Persistenti (POPs)

- Pesticidi Organoclorurati (OC), e.g. DDT, Dieldrin, Heptachlor
- Bifenili Policlorurati (PCB)
- Diossine e Furani
- Polibromodifenileteri (PBDE)

Altri pesticidi

- Organofosforici

Metalli

- piombo
- mercurio

Solventi

Altri?

Policlorobifenili (PCB)

Effetti endocrini:

- Alterazione dello sviluppo sessuale ?
- Endometriosi ?
- Alterazione delle funzioni tiroidee e immunitarie

Effetti neurocomportamentali:

- diretti - sul sistema nervoso
- indiretti - tramite il sistema endocrino

Diossine

- La Diossina (2,3,7,8-TCDD) è un accertato cancerogeno per l'uomo, mentre le altre diossine/furani sono potenziali cancerogeni
- Effetti neurocomportamentali: ridotta funzione cognitiva, aumentato comportamento iperattivo, effetti avversi sull'attenzione, aumentata depressione
- Alterata funzione del sistema immunitario
- Disturbi del sistema nervoso centrale
- Cloracne ed altre alterazioni epidermiche
- Disturbi della funzione epatica e renale
- Alterati livelli degli ormoni: tiroide, testosterone ed estrogeni
- Effetti sul sistema riproduttivo: rapporto dei sessi alterato, ridotta fertilità
- Difetti alla nascita: ipospadia (malformazione delle vie urinarie dell'uomo)
- endometriosi

Effetti neurocomportamentali dell'esposizione ai PCB durante lo sviluppo

USA: studi di follow-up su diverse coorti di bambini nati da madri che consumavano pesce con elevato contenuto di PCB durante la gravidanza e l'allattamento:

- *Esposizione prenatale e postnatale valutata mediante la misurazione dei livelli di PCB (diversi congeneri) nel sangue del cordone ombelicale e nel latte materno*
- *Valutazione dello sviluppo neuropsicologico attraverso batterie di test che saggiano differenti competenze comportamentali alle diverse età*

Concentrazioni di PCB e altri contaminanti nel latte materno e nel sangue del cordone ombelicale

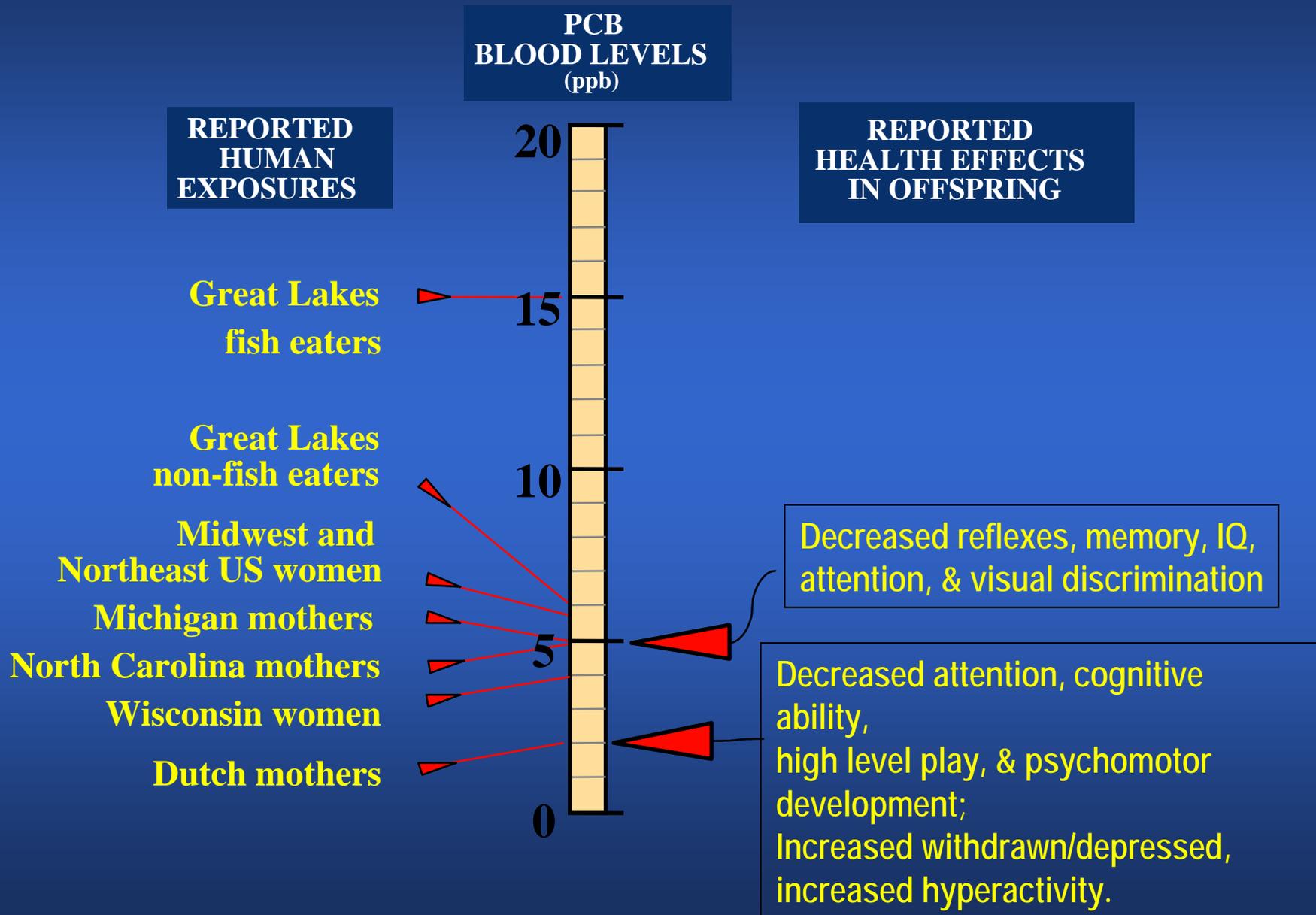
Table 1

Contaminant levels in cord blood, breast milk, and maternal hair

Contaminant	Quartile values		
	25th	50th	75th
Breast milk total PCBs (<i>n</i> = 86)	87.00 2.75	153.00 5.03	249.00 ng/g lipid 8.59 ng/g wet
Cord total PCBs (<i>n</i> = 293)	0.17	0.52	1.11 ng/g wet
Cord highly chlorinated ^a PCBs (<i>n</i> = 293)	0.01	0.05	0.18 ng/g wet
Cord lead (<i>n</i> = 282)	1.00	1.70	2.00 µg/dl
Maternal hair mercury (<i>n</i> = 225) (first half of pregnancy)	0.40	0.50	0.60 ng/mg
Maternal hair mercury (<i>n</i> = 209) (second half of pregnancy)	0.40	0.50	0.70 ng/mg

^a Fifty nine percent of samples had nondetectable highly chlorinated PCBs. Quartiles are presented for those values above the limit of detection.

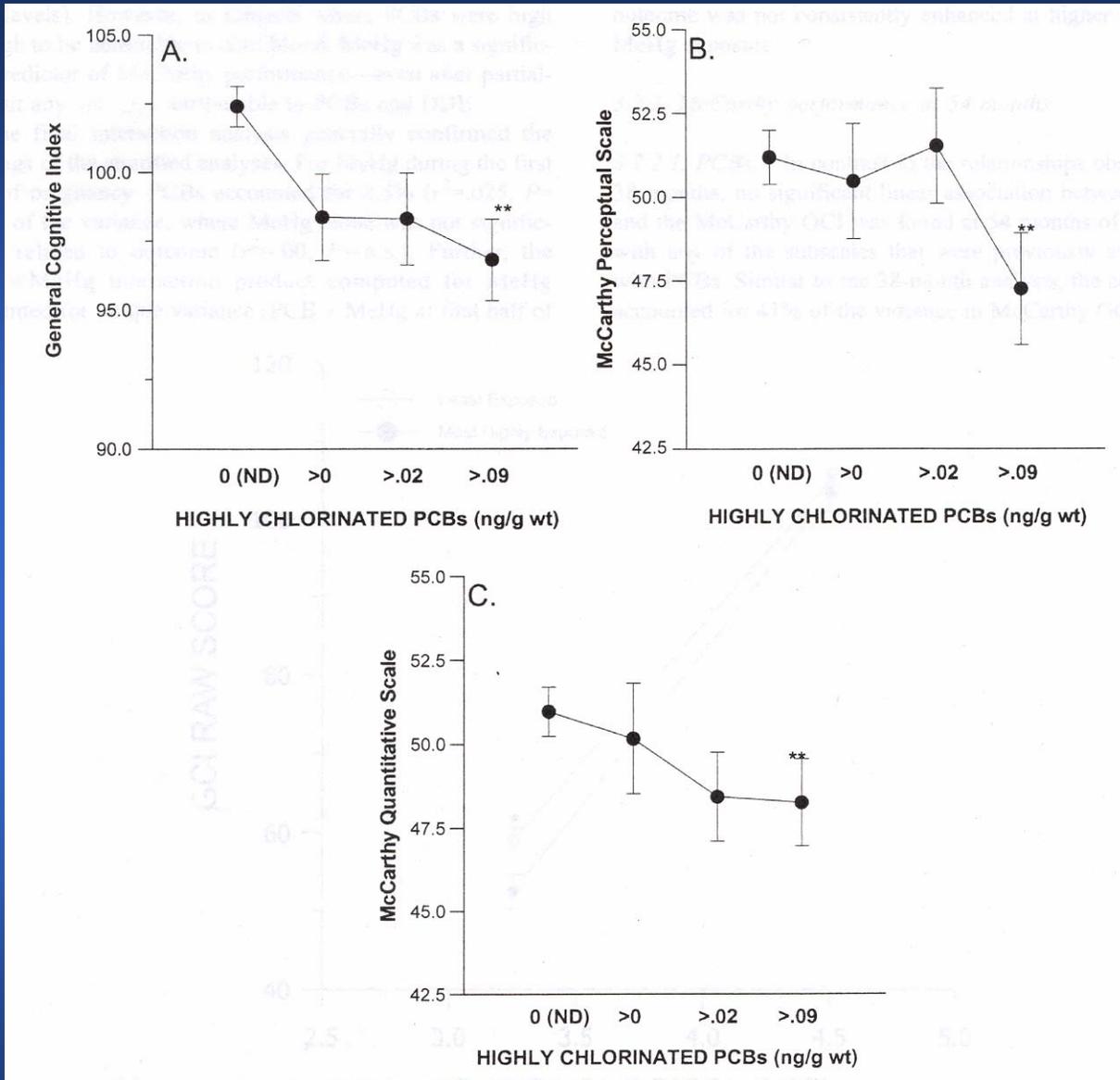
PCBs: Inadequate Margin of Safety



**Risultati concordanti nelle diverse coorti di
bambini studiate:
correlazione negativa tra la concentrazione di PCB nel
sangue del cordone e indici neuropsicologici a diverse età**

Jacobson and Jacobson, 1996, N Engl J Med: difficoltà cognitive, attenzionali e nella lettura all'età di 11 anni che correlavano significativamente con i livelli di PCB nel sangue del cordone ombelicale

Stewart et al., 2000, Neurotoxicol Teratol: rallentamento dei riflessi alla nascita, a 6 e 12 mesi di vita inferiori prestazioni di memoria visiva, effetti che correlavano significativamente con le concentrazioni di PCB nel sangue del cordone.



Stewart et al., 2003, Neurotoxicol Teratol

PCBs: PERVASIVE DEVELOPMENTAL EFFECTS

Infant

- Birth weight
- Head circumference
- Gestational age
- Performance on Brazelton Neonatal Behavioral Assessment (BNBA) - motor immaturity, poor lability, startle

PCBs: PERVASIVE DEVELOPMENTAL EFFECTS

Early Childhood

- Memory, attention, verbal ability, information processing**
- Psychomotor development**
- Sustained activity, high level play**
- Withdrawn, depressed behavior**
- Hyperactivity**

Preteen

- Word and reading comprehension**
- Full scale and verbal IQ**
- Memory and attention**

Effetti neurocomportamentali dell'esposizione ai PCB durante lo sviluppo: studi europei

Olanda - *Patandin et al., 1999, J Pediatr*: valutazione a 3, 7, 18, 42 e 84 mesi di età di sviluppo neurologico e posturale, maturazione psicomotoria, cognitiva e sviluppo del linguaggio. Effetti negativi delle concentrazioni più elevate di PCB/diossine soprattutto nel sangue materno e in quello del cordone.

Germania - *Winneke et al., 1998, Toxicol Lett*: correlazione significativa tra PCB (tre congeneri) nel sangue del cordone e in campioni di latte materno, e punteggi ottenuti dai bambini nella batteria di valutazione dello sviluppo infantile di Bailey.



Meccanismi di neurotossicità di PCB e diossine

- 1- Direttamente su neuroni e glia attraverso recettore arilico: alterazione omeostasi del Ca^{2+} e della sequenza di eventi intracellulari Ca-dipendenti
- 2- Interferenza con le funzioni endocrine: sviluppo della tiroide

PCB/diossine e funzione tiroidea

- I PCB, diossine ed ormoni tiroidei T3 e T4 presentano una struttura stereochimica simile
- PCB e diossine si legano sia al recettore arilico Ah che ai recettori per gli ormoni tiroidei, e competono per il sito di legame con le *serum carrier proteins* per gli ormoni tiroidei
- L'esposizione di ratte gravide al PCB Aroclor 1254 induce nella progenie una marcata riduzione dei livelli di T4 sia nel plasma che a livello cerebrale

PCB/diossine e funzione tiroidea, II

- T4 ha un ruolo determinante nella maturazione del SNC, e una riduzione dei livelli circolanti e tissutali di questo ormone in fasi critiche dello sviluppo fetale e neonatale può avere effetti a lungo termine sul comportamento dell'individuo
- Evidenze su alterazioni tiroidee in neonati esposti PCB non conclusive

Disponibilità di ormoni tiroidei durante lo sviluppo prenatale/neonatale in relazione alla maturazione del SNC

Conception 12wks Birth 2yrs

Maternal TH

Fetal/neonatal TH

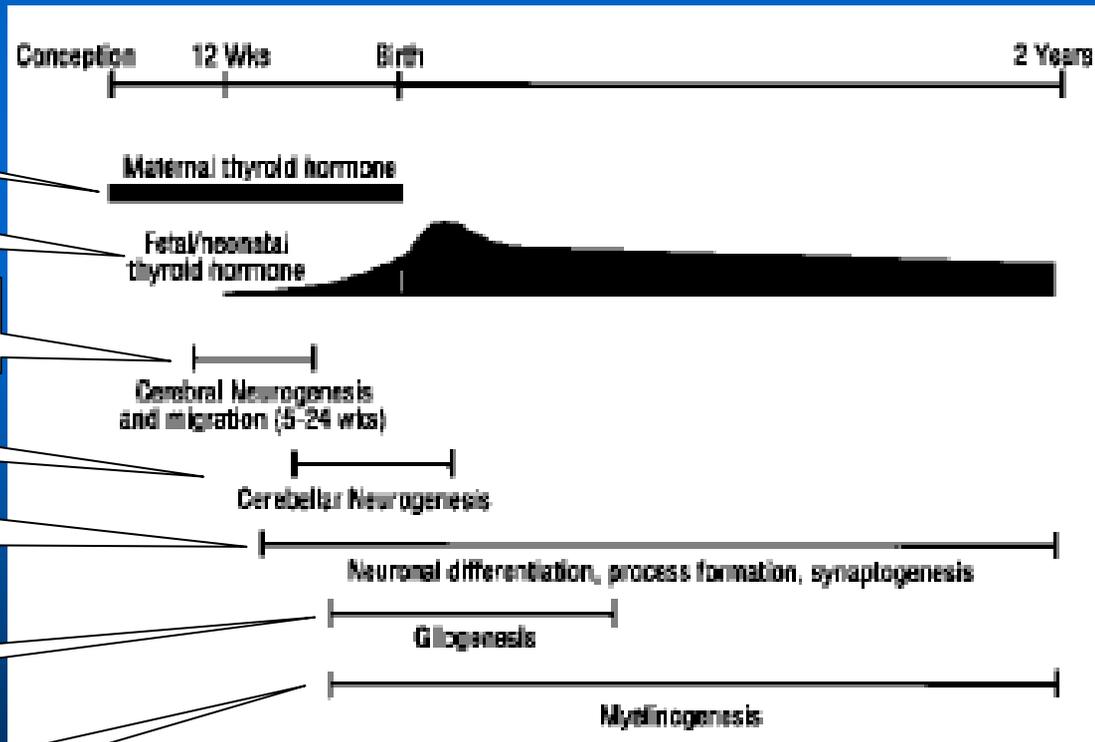
Cerebral neurogenesis, migration

Cerebral neurogenesis

Neuronal differentiation, synaptogenesis

gliogenesis

myelinogenesis



Effetti neurocomportamentali dei PCB: Prospettive di ricerca per una corretta valutazione del rischio

- L'esposizione critica è solo quella prenatale ?
- Sinergia con MeHg e diossine
- Meccanismi di neurotossicità?
- Studi animali suggeriscono effetti su parametri non cognitivi: quali parametri comportamentali analizzare nei bambini a rischio?
- Follow-up fino alla pubertà!
- Quali congeneri sono i più tossici?

Esiste una fase critica di suscettibilità ai contaminanti polialogenati?

Attraverso l'allattamento vengono trasferite al bambino quantità più elevate di contaminanti lipofilici di quanto avvenga in utero

-Tuttavia nel caso dei PCB i deficit nella crescita e nelle funzioni motorie e cognitive sono stati osservati solo in seguito ad esposizione transplacentare, anche quando il latte materno era significativamente contaminato.

-Studi animali confermano che gli effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale si verificano per esposizioni **PRENATALI**

L'ALLATTAMENTO E' UN MODIFICATORE DI EFFETTI

A parità di concentrazioni di contaminanti (PCB/diossine) nel sangue del cordone, i bambini non allattati al seno sono più vulnerabili di quelli allattati al seno agli effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale (Jacobson & Jacobson, 2002)

Come valutare il rischio?

1- Monitoraggio

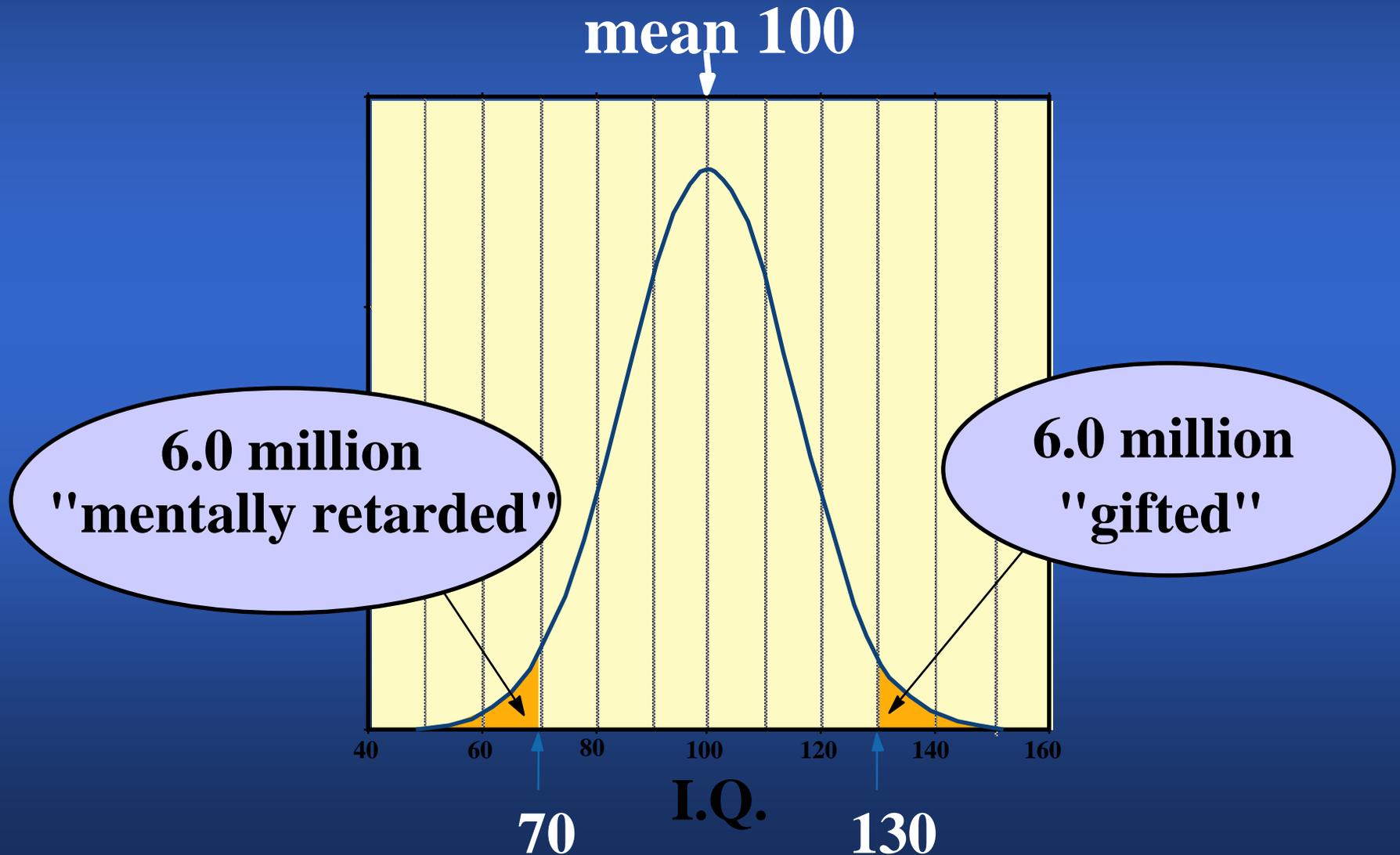
- **Monitoraggio della qualità del latte materno**
- **Studi prospettici per determinare tassi di decrescita in concentrazioni dei contaminanti durante l'allattamento**
- **Comparazione dei livelli di contaminanti nel latte materno con quelli presenti nei latti in formula e nel latte vaccino**

2-Quali altri fattori considerare

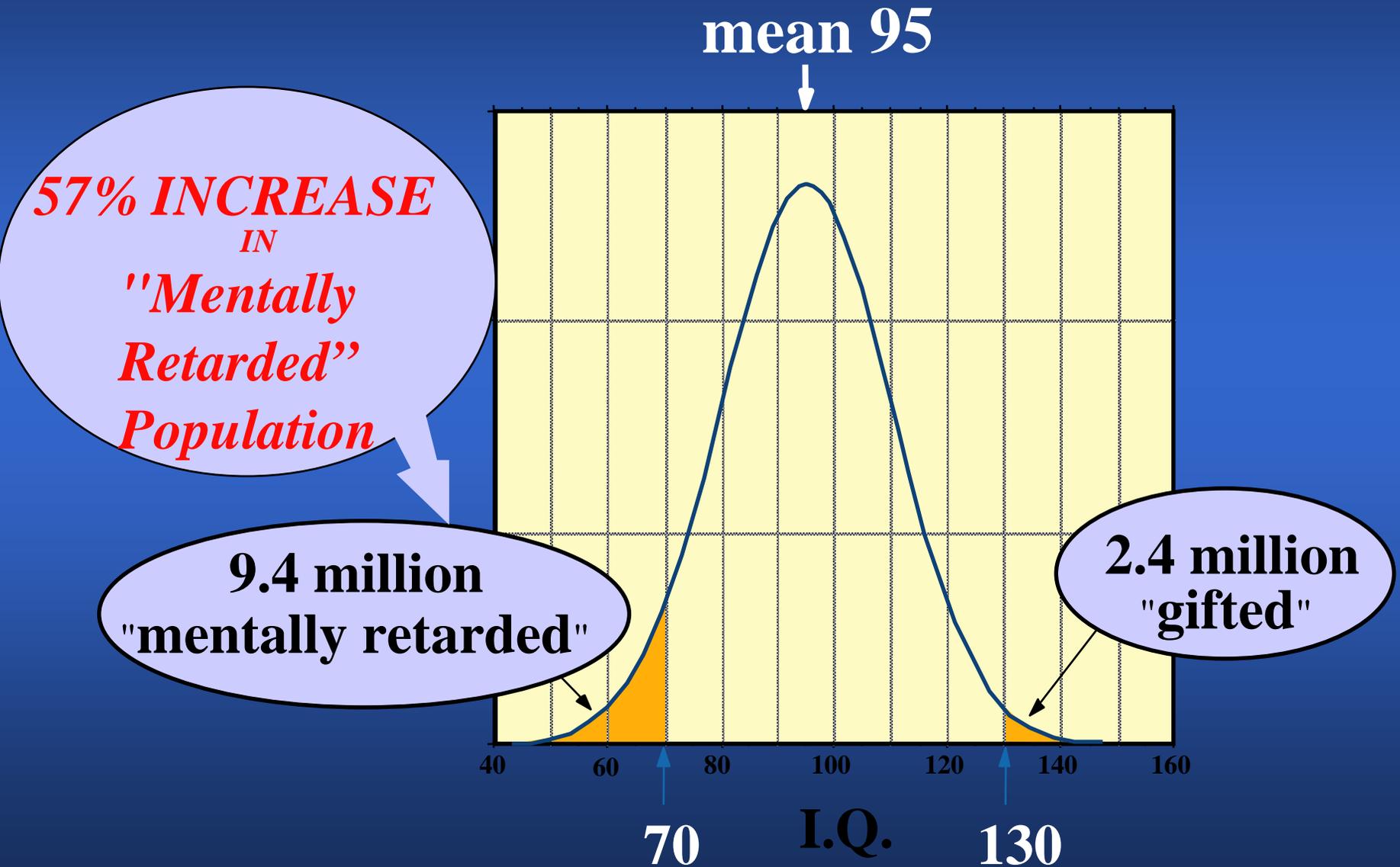
- **Abitudini alimentari e stile di vita della madre**
- **Livelli e tipi di residui di contaminanti nel latte materno**
- **Grado di tossicità dei contaminanti**
- **Effetti additivi o sinergici tra le varie classi di contaminanti**
- **Livello dei residui nell'acqua, nei latti in formula e negli alimenti per bambini**

The Significance of Small Effects:

EFFECTS OF A SMALL SHIFT IN IQ DISTRIBUTION IN A POPULATION OF 260 MILLION



5 Point Decrease in Mean IQ



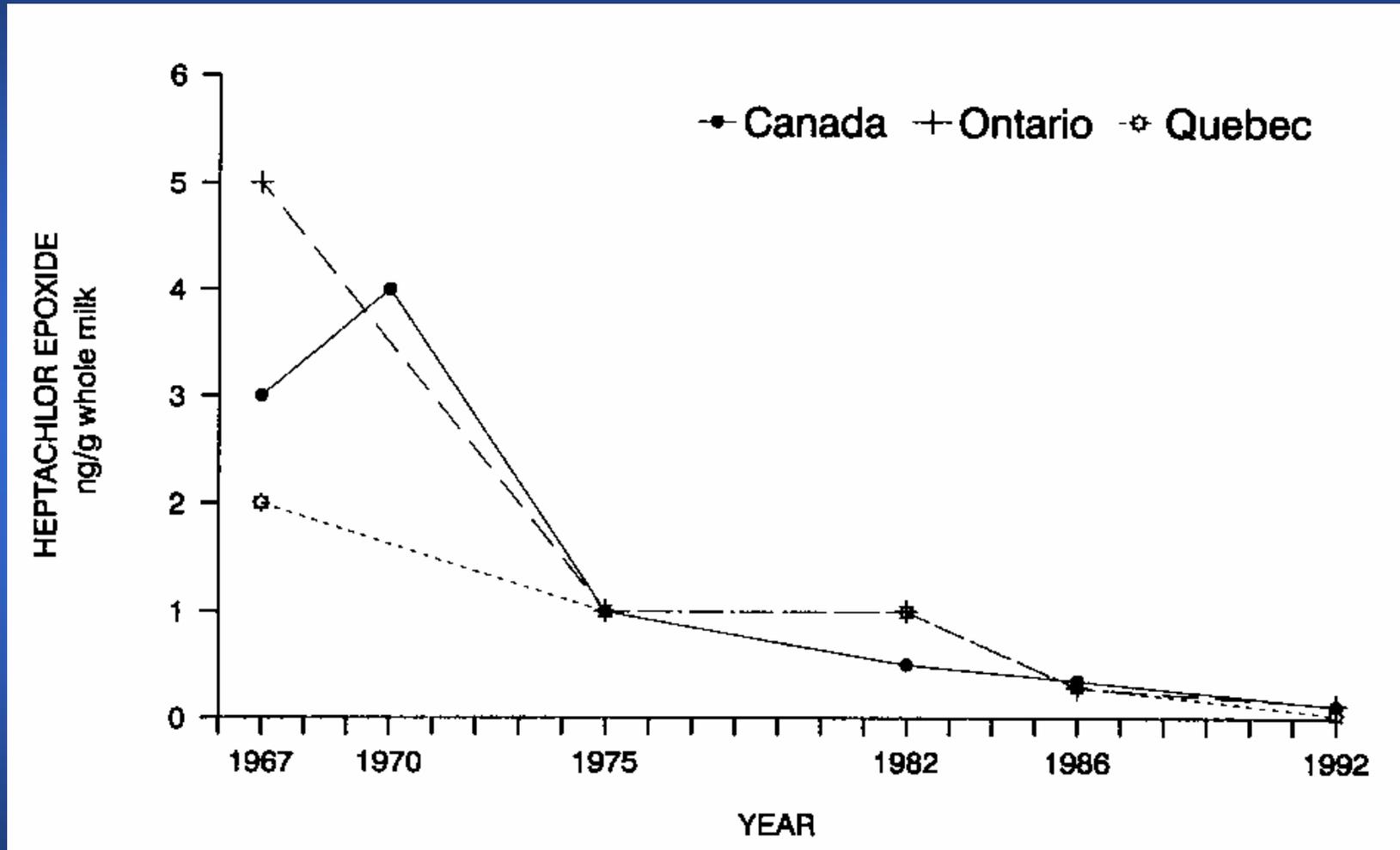
COME RIDURRE IL RISCHIO?

•Data la persistenza di molti contaminati nell'organismo,una modifica delle abitudini alimentari della donna in gravidanza potrebbe non essere sufficiente a proteggere il feto e il neonato
Tuttavia va segnalato alle donne che la dieta può contribuire a ridurre il “body burden” materno e quindi a ridurre il rischio per il feto e il neonato.

Alimentazione variata, ridurre consumo di grassi animali, frutta e verdura da coltivazioni biologiche certificate

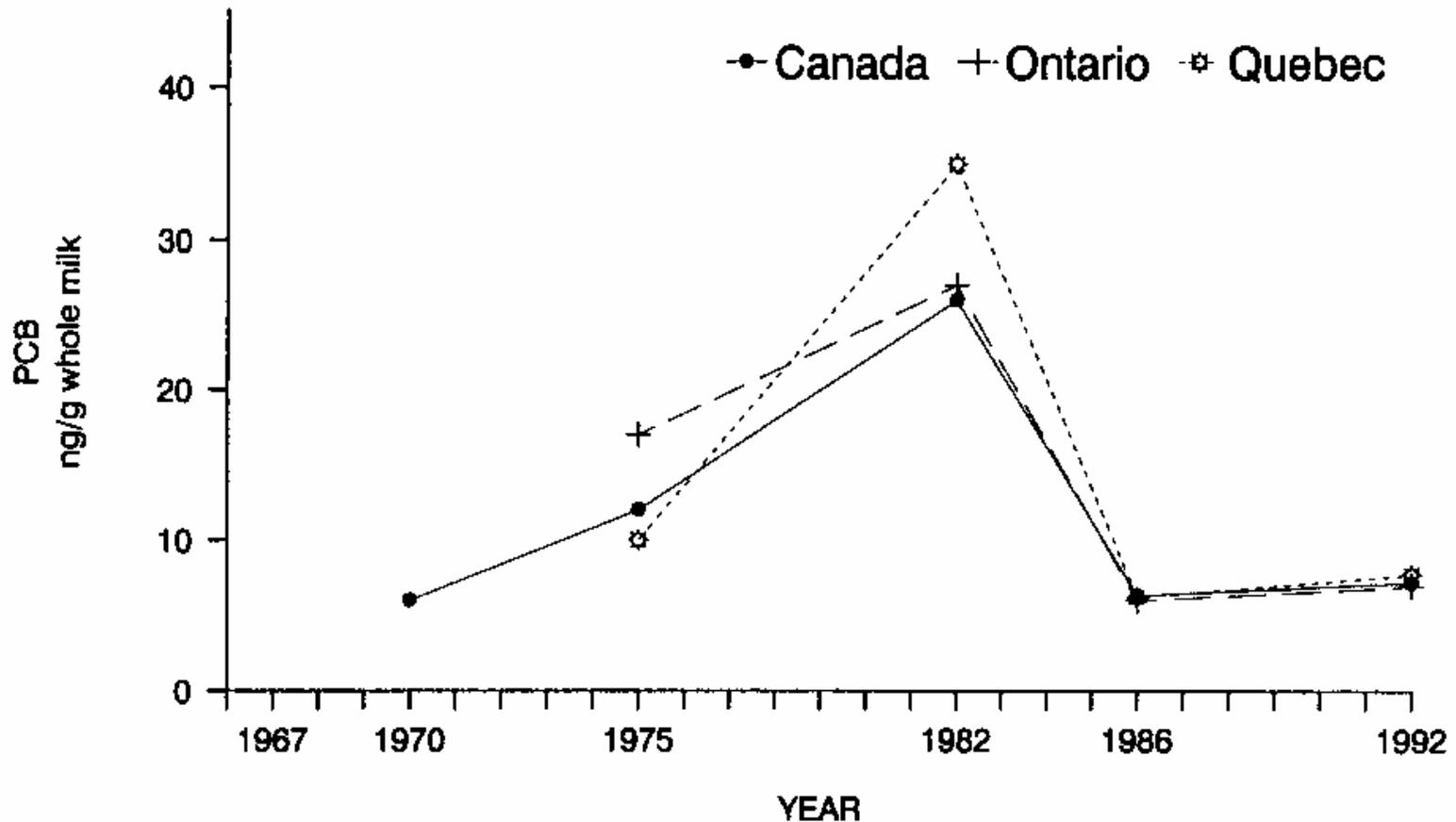


Il banning è efficace (II)



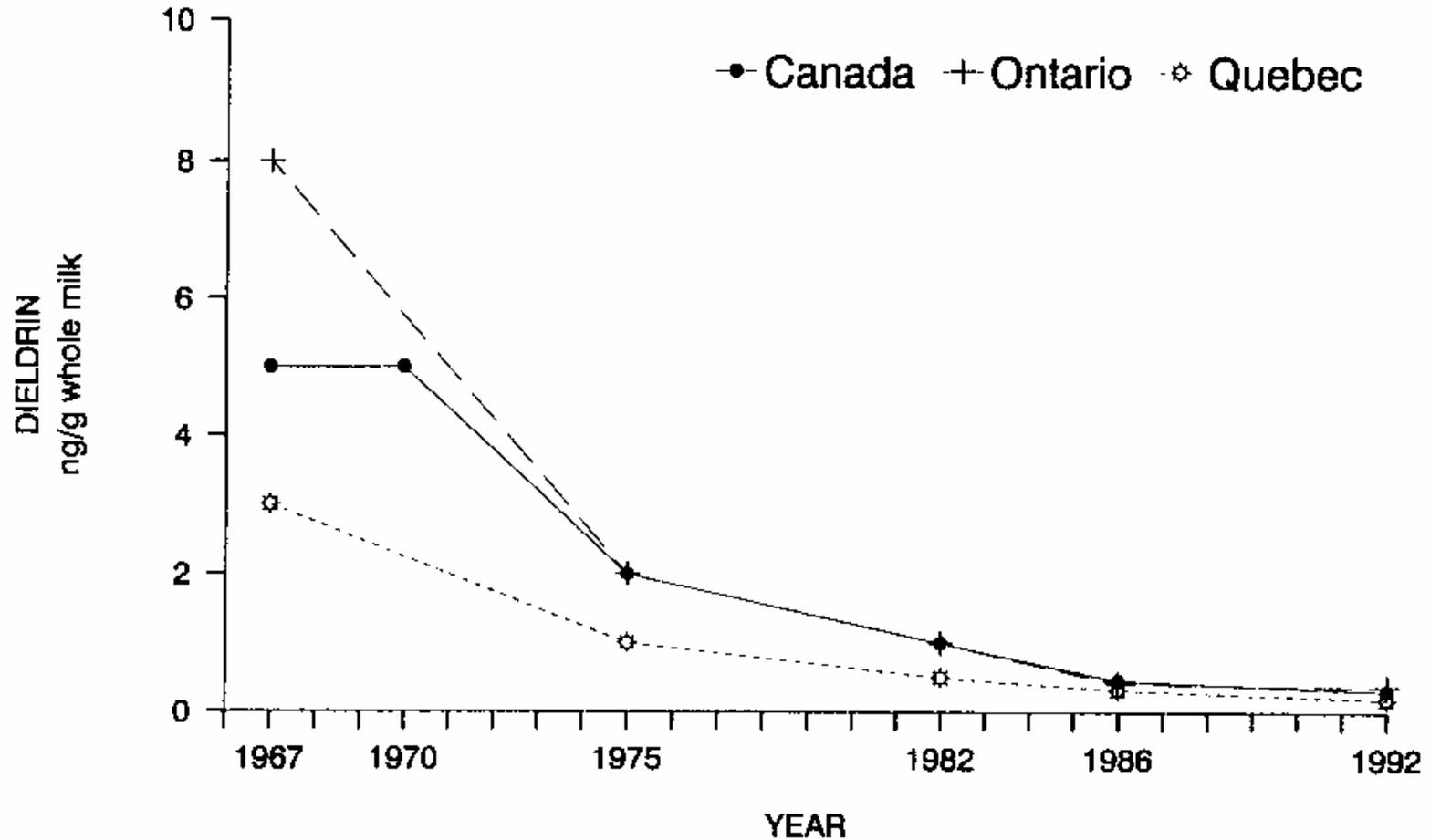
Heptachloro nel latte materno, Canada 1967-1992

Il banning è efficace (III)



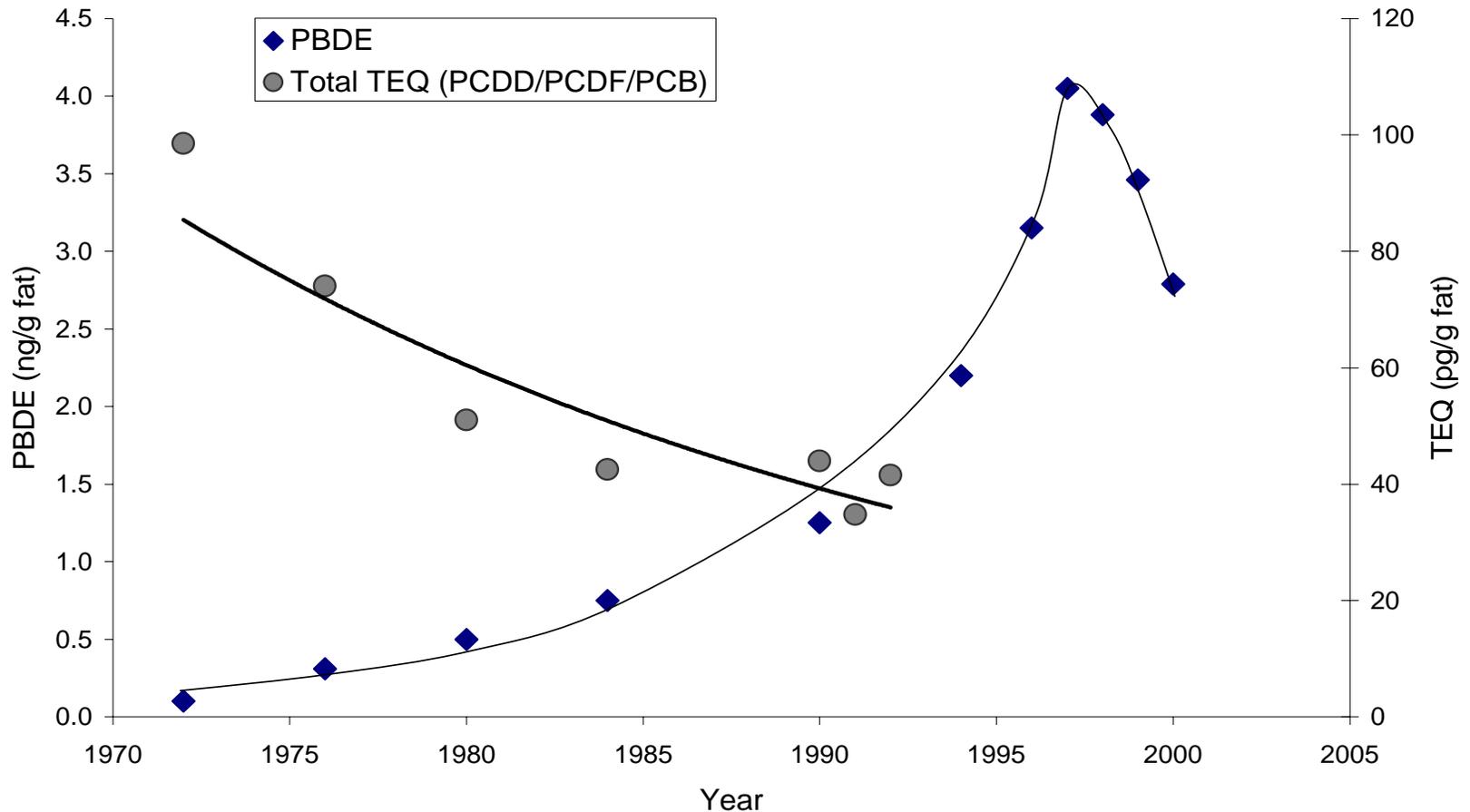
PCB nel latte materno, Canada 1967-1992

Il banning è efficace (I)



Dieldrina nel latte materno, Canada 1967-1992

Il banning è efficace, ma ecco che...



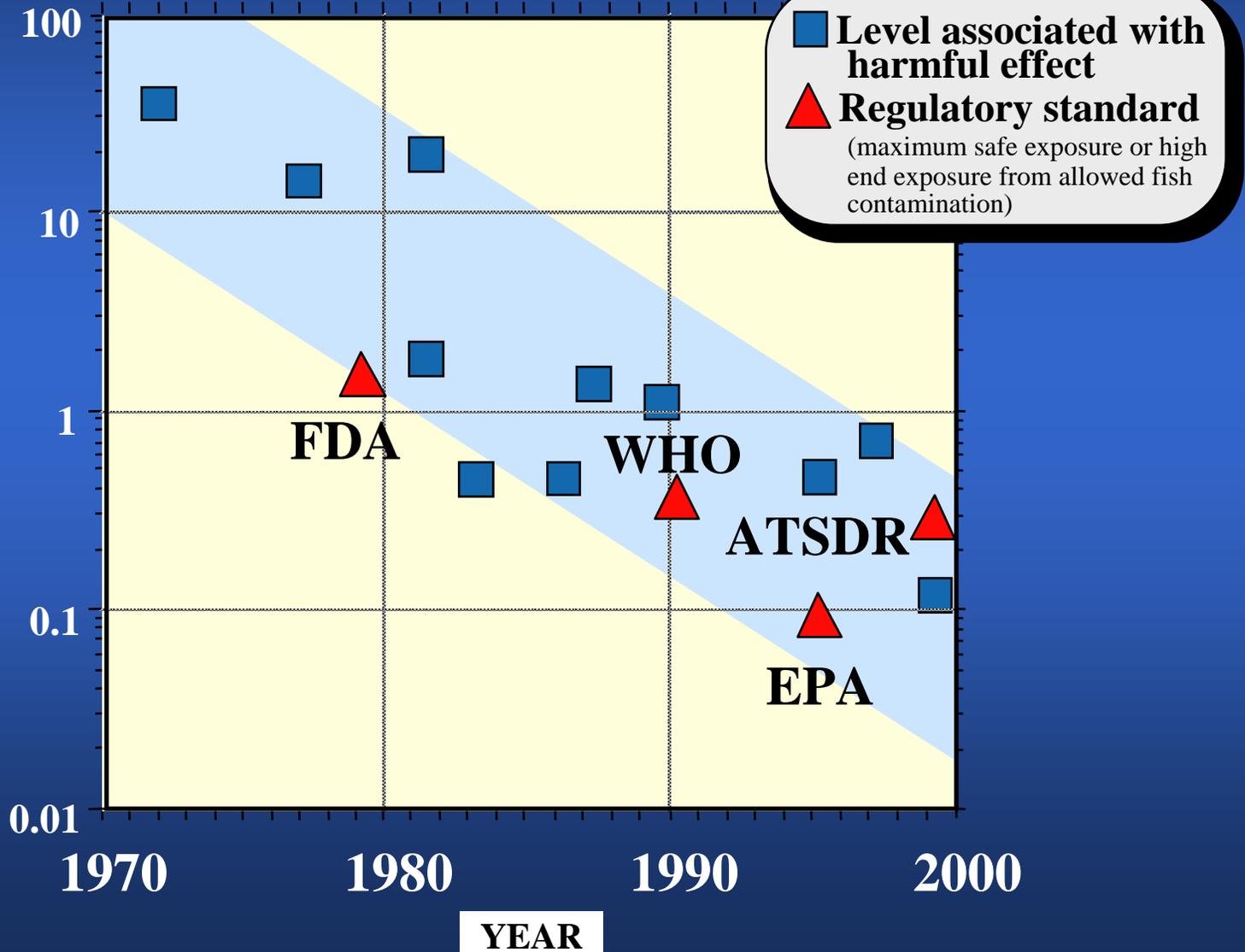
Organohalogen Compounds in Breast Milk in Sweden

What is to be considered safe?

Mercury: Declining Threshold of Harm

DAILY INTAKE

(micrograms/kg/day Hg)



**IL LATTE MATERNO
RAPPRESENTA IL
NUTRIMENTO OTTIMALE
PER IL BAMBINO, MA
OCCORRE ATTENZIONE
PER MANTENERLO
“PULITO”**

LUOGHI COMUNI SULL' ALLATTAMENTO AL SENO

*Laura Fabrizi,
(fabrizi@iss.it)*

*Ricercatore del Centro Nazionale per la Qualità
degli Alimenti e per i Rischi Alimentari - ISS*

*Socio dell'Associazione
La Leche League (LLL) International
(www.lalecheleague.org)*

LA LECHE LEAGUE (LLL) INTERNATIONAL

La Leche League (LLL):

organizzazione di volontariato internazionale che dà sostegno e informazione alle donne che vogliono allattare al seno. Nata nel 1956 negli USA (nel 1979 in Italia).

Oggi è presente in 66 paesi del mondo, con oltre 8000 consulenti (120 in Italia).

LLL-Italia:

organizza incontri mensili tra mamme e consulenti in varie città, pubblica libri, periodici ed opuscoli sull'allattamento al seno, offre programmi d'aggiornamento per operatori sanitari.

SCOPO DI QUESTA PRESENTAZIONE

Mostrare che l'allattamento al seno (AS):

- può ridurre numerosi rischi per mamma, bambino e ambiente
- è una pratica tanto naturale, quanto trascurata e sottovalutata
- è ancora oggi assediato da luoghi comuni
- è più facile di quanto non sembri

SOMMARIO

- Luoghi comuni e percezioni di rischio infondate sull'AS
- Evidenze scientifiche a favore dell'AS dopo i primi mesi
- Vantaggi poco noti dell'AS

LUOGHI COMUNI (I): QUANTO E COME E' RACCOMANDABILE ALLATTARE AL SENO

Chi potrebbe affermare questa frase?

“Si raccomanda l’allattamento al seno (AS) esclusivo fino a sei mesi, e la continuazione dell’AS, integrato con altri alimenti sicuri e appropriati, fino a due anni e oltre del bambino”



Fonte: 54esima Assemblea Mondiale della Sanità, 2001
Raccomandazione di salute pubblica universale (sulla base del rapporto del comitato tecnico di esperti OMS), con voto a favore dell'Italia

L’OMS definisce:

- AS esclusivo = alimentazione a base di solo latte materno (LM), senza aggiunte di qualsiasi altro solido, semisolido o liquido (inclusi succhi, tisane, e acqua)
- AS prevalente = LM, succhi, tisane, acqua
- AS (*misto*) = LM, succhi, tisane, acqua, latte artificiale
- Alimentazione complementare = LM e altri liquidi, cibi semisolidi e solidi

LUOGHI COMUNI (I): QUANTO E COME E' RACCOMANDABILE ALLATTARE AL SENO (continua)

Dopo il sesto mese il latte materno è praticamente acqua?

Da studi recenti emerge che il latte materno contiene ancora gran parte dei nutrienti persino nel terzo anno di AS (*Am J Clinl Nutr*, 2003, 77, 6, 1544S-1549S; *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12: 664-672; *Nutrition During Lactation*, Institute of Medicine, 1991; Lawrence R and Lawrence R. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1999).

Alcuni fattori anti-infettivi anzi, sono più concentrati dopo i primi mesi di AS (*Breastfeeding: Unraveling the Mysteries of Mother's Milk*, 1999, *Med Gen Med*, 1999, 1(1)), e certe sostanze si producono solo a partire dal secondo anno di AS (*Immunologic Components in human milk during the second year of lactation*, 1983 *Acta Paed. Scand*, 72(1): 133-4).

DATI A FAVORE DELL'AS OLTRE I PRIMI MESI (I)

1) Una meta-analisi di 47 studi epidemiologici, che includeva 30 paesi e circa 50000 donne con tumore mammario e 100000 **donne** senza, ha evidenziato che il rischio di **cancro al seno** si riduce del 4.3% per ogni anno di lattazione (indipendentemente dal numero di figli) e del 7% per ogni gravidanza.

(The Lancet, 2002, 360:187-195).

2) E' stata osservata una significativa riduzione di rischio di **carcinoma dell'endometrio** delle **donne** in associazione con la durata dell'AS e con i mesi di AS per ogni gravidanza. *(Int J Epidemiol, 1995, 24(3): 499-503).*

3) In un ampio gruppo di **donne** seguito per 29 anni, il tempo totale di AS è risultato associato con una riduzione della mortalità per **artrite reumatoide** con una relazione del tipo dose-risposta. *(Br J Rheumatology, 1995; 34:542-46).*

4) E' stata osservata una riduzione del rischio di insorgenza di **linfoma** nei **bambini** che erano stati allattati al seno rispetto a quelli che non lo erano stati. La ridotta incidenza è risultata più evidente nei bambini allattati per più di sei mesi. *(Eur J Cancer 2001, 37(2):234-38; Int J Epidemiol, 1995; 24 (1): 27-32).*

DATI A FAVORE DELL'AS OLTRE I PRIMI MESI (II)

5) In uno studio, le persone con **sclerosi multipla** (SM) erano state allattate al seno per un periodo più breve della popolazione sana. La durata media di AS nei casi di SM era di 8.4 mesi e per i controlli sani era di 12.5 mesi. Una ragione ipotizzata dagli autori è la presenza di acidi grassi insaturi molto bassi nei latti per l'infanzia a base di latte vaccino. Con livelli di acidi grassi insaturi inadeguati, il corpo del **bambino** può non essere in grado di costruire guaine mieliniche sane a copertura dei nervi. La mielina può degenerare o ospitare agenti infettivi nel sistema nervoso. L'AS influisce anche sullo sviluppo del sistema immunitario e può incidere sulla vulnerabilità alla MS. (*BMJ*,1994, 308:1411-1412).

6) Il latte materno contiene una quantità adeguata di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LCPUFA) per il migliore **sviluppo neurologico** e della **retina** (*J pediatric ophthalmology and strabism*, 1993, 30:33-38). Molti studi evidenziano correlazione tra AS e maggior QI, migliore capacità di linguaggio, migliore comprensione nella lettura, nelle abilità scolastiche ed in matematica. In molti studi gli effetti sono visibili dopo 10 anni o più. Ovviamente negli studi si cerca di compensare per fattori confondenti biologici e psicosociali. In molti studi c'è proporzionalità con la durata dell'AS per più di 6 mesi. In uno studio, l'AS per più di 7-9 mesi ha conferito un QI maggiore (*JAMA*, 2002, 287:2365-71).

DATI A FAVORE DELL'AS OLTRE I PRIMI MESI (III)

7) In uno studio (*Pediatrics*, 1996, 97(5):700-06), nonostante siano stati misurati livelli significativi di bifenili policlorinati (**PCB**) e **diossine** nel latte materno, i **neonati** allattati al seno hanno riportato un punteggio più alto nelle **capacità psicomotorie** e nella scala mentale (scala Bayley) all'età di 7 mesi rispetto ai bambini alimentati con latte artificiale. E' stata trovata anche una correlazione positiva significativa con la durata dell'AS. In un altro studio (*Early Human Dev*, 1995, 43:165-76), **non** è stato trovato un **effetto negativo** sulla funzione motoria attribuibile all'esposizione attraverso il latte ai PCB ed alle diossine. **Al contrario**, è stata trovata un'azione benefica dell'AS sulla fluidità dei movimenti complessi, indice della qualità della funzione cerebrale. Un terzo studio (*Adv Exp Med Biol*, 2000, 478:271-87), ha trovato che l'AS contrasta gli effetti nocivi sullo sviluppo causati da PCB e diossine.

8) Sono stati raccolti dati su latte umano, acqua, latte vaccino e prodotti caseari provenienti da diverse aree della vecchia Unione Sovietica. E' possibile dimostrare che le condizioni socio economiche, così come la contaminazione del suolo, dell'acqua e dei cibi sostitutivi rendono i **metodi alternativi di nutrizione infantile meno auspicabili per i bambini, a fronte dei livelli accertati di contaminazione nel latte materno** (*Reprod Toxicol*, 1996, 10(2):93-104).

DATI A FAVORE DELL'AS OLTRE I PRIMI MESI (IV)

9) L'AS dopo i primi mesi riduce il rischio d'insorgenza della **celiachia**. Ipotesi: effetti immuno-modulanti del latte materno ed introduzione più graduale dei cibi contenenti glutine (*Am J Clin Nutr*, 2002, 75:914-21). L'AS per più di due mesi riduce l'insorgenza della celiachia rispetto a **bambini** allattati meno di due mesi (*Ann Nutr Metab*, 2001, 45(4):135-42).

10) La durata dell'AS è risultata correlata negativamente con i **livelli** di **colesterolo serico totale** e di apolipoproteine B (*Atherosclerosis*, 1995, 117:1-13).

11) In uno studio su 952 **bambini**, è stata evidenziata un'associazione dose-risposta significativa tra **tonsillectomia** ed AS (*BMJ*, 1996, 312(7033):746-47).

12) Uno studio (*Pediatr Clin Nord Am*, 2001, 48:401-13) mostra che non esistono ad oggi evidenze di **carenze di ferro** per i **bambini** allattati al seno nel primo anno di vita, anche se questi non assumono integratori di ferro. Un altro studio (*Acta Paediatr*, 2001, 90:492-8) mostra che il 40% delle anemie sono associate con uno stato normale del ferro e con una maggiore frequenza di infezioni recenti. Inoltre il fattore più negativo per lo stato del ferro è la precoce introduzione di latte vaccino; l'AS non è determinante per lo stato del ferro all'età di 12 mesi.

DATI A FAVORE DELL'AS OLTRE I PRIMI MESI (V)

13) In uno studio (*JAMA*, 2001, 285(19): 2461-67) si è trovato che i **bambini** allattati al seno per almeno sette mesi avevano il 20% di rischio in meno di essere **sovrappeso** in confronto a quelli allattati per tre mesi o meno. Gli effetti protettivi aumentavano proporzionalmente al protrarsi dell'AS. Ipotesi: a) Migliore autoregolazione con l'AS. b) La concentrazione serica di insulina è inferiore nei bambini allattati al seno. c) L'80-90% del latte materno viene consumato nei primi 4 minuti, con il latte più ricco consumato verso la fine della poppata. Un altro studio (*BMJ*, 1999, 319:147-50) con 9000 bambini ha mostrato che bambini allattati al seno per 3-5 mesi, 6 mesi e più di 1 anno hanno rispettivamente il 33%, 43% e 72% in meno di probabilità di diventare **obesi** entro i 6 anni.

14) I **bambini** allattati al seno esclusivamente per 4 mesi o più corrono minor rischio di morire di **morte in culla** (SIDS). Il rischio aumenta in modo inversamente proporzionale alla durata dell'AS. Bambini allattati per meno di 1 mese corrono un rischio 5 volte superiore (*Arch Dis Child*, 2002, 86(6): 400-2).

15) Una piccola % di **bambini** che effettuano l'AS dopo i primi mesi sviluppano **carie dentali** nonostante l'AS e non a causa di questo. Fattori quali lavaggio dei denti, uso più frequente di dentifrici al fluoro, meno ingestione di cibi cariogeni e pasti notturni hanno un ruolo nello sviluppo carie (*Acta Odont Scand*, 1996, 54(2):131-137).

VANTAGGI MENO NOTI DELL'AS (I)

- 1) In generale la **biodisponibilità di microelementi nutrienti** quali ferro, zinco, rame, manganese e selenio è maggiore dal latte materno che non dai latti formula, siano essi a base di latte vaccino o di soia. (*Anal Chim Acta*, 2001, 442:191-200; *Progr Food Nutr Sci*, 1985, 9(1-2): 35-62)
- 2) I **bisogni di zinco della donna** durante l'AS potrebbero essere nettamente inferiori a quelli raccomandati, alla luce dell'economizzazione di zinco realizzata attraverso numerosi meccanismi metabolici (*Analyst*, 1994, 120:8995-97).
- 3) L'AS esclusivo nei primi due mesi di vita è associato ad un'incidenza significativamente minore di **diabete mellito non-insulino dipendente** (*The Lancet*, 1997, 350(9072):166-68; *Diab care*, 1997, 20(8):1256-60).
- 4) Grazie all'intenso esercizio effettuato con la suzione, i poppanti hanno: minori **malocclusioni** della bocca, minori necessità di **cure ortodontiche**, minori problemi nel **russare** e nell'**apnea notturna**; **migliore masticazione, digestione, postura, respirazione, sviluppo delle ossa craniche, sviluppo del linguaggio e della scrittura, sviluppo della muscolatura e dell'estetica facciale**, etc. (*Ann Int Med*, 1997,127:581-87; *J Dent for Child*, 1991, 58:253-55; *J Appl Psy*, 1990, 69:1623-29; *Acta Odontol Scand*, 1993, 51:23-29; *Am J Ortho and Dentofac Orthoped*, 1994, 106:161-66).

VANTAGGI MENO NOTI DELL'AS (II)

5) Circa il 15% dei **bambini** nati da madri con **HIV** e che ricevono latte materno si infetta con HIV. Tuttavia il rischio di trasmissione del virus a tre mesi di età è maggiore del 45% in bambini nutriti con combinazioni di latte materno ed artificiale rispetto a quelli allattati esclusivamente al seno. Ipotesi: l'eritropoietina presente nel latte materno e nota per effetti benefici sullo sviluppo intestinale, potrebbe guarire le lesioni e resistere agli attacchi del virus (*The Lancet*, 2002, 360:1246-48).

6) Studio con madri peruviane (36 affette da infezioni acute e 38 sane). Conclusione schiacciante: le **donne con infezioni acute** (urinarie, polmonite, respiratorie, della pelle, diarrea e febbri di origine sconosciuta) dovrebbero continuare ad allattare poiché ciò non comporta effetti negativi sulla quantità o sulla composizione del latte. I benefici ottenuti continuando l'AS sono molto superiori a qualsiasi minimo rischio (*Am J Clin Nutr*, 1995, 62:559-63).

7) L'AS, anche se per un breve periodo (3 mesi) porta ad una riduzione dell'insorgenza di episodi di **otite media** nella prima infanzia (*Pediatrics*, 1997, 100(4):e7).

VANTAGGI MENO NOTI DELL'AS (III)

8) Il latte umano non è un cibo dal sapore invariante. Piuttosto, come quello di altri mammiferi, prende il sapore dei cibi ingeriti dalla mamma come l'aglio, la menta, la vaniglia, l'alcool, etc. Esso fornisce al **poppante** il potenziale per una ricca sorgente di variabili **esperienze chemosensoriali**. L'esposizione del poppante a vari sapori durante l'AS facilita la sua accettazione di cibi solidi e/o delle prime pappe dai sapori più diversi rispetto ai bambini alimentati con latte artificiale. Ciò sfata l'idea che al contrario il latte che assume il bambino debba essere di sapore costante e che le variazioni possano generare dei rifiuti. In realtà il latte materno, come il liquido amniotico che il feto inghiotte durante la gestazione, costituiscono un apprendistato durante il quale il poppante prende familiarità con i sapori della dieta familiare, la stessa che si presume gli verrà proposta durante lo svezzamento. Pertanto una dieta variata il più possibile è da raccomandarsi alla madre che allatta evitando restrizioni ingiustificate (*Pediatrics*, 1994, 93(2):271-277; *J Hum Lactat*, 1995, 11(1):39-45; *Pediatrics*, 2001, 107 (6)).

9) Nel latte materno sembra esistere un fattore che favorisce l'abbassamento delle lipoproteine alfa seriche nei **bambini** (alti livelli di tali lipoproteine sono correlati a lesioni precoci tipiche dell'**arteriosclerosi**) (*Pediatr Res* 1995; 38(4):522-27).

LUOGHI COMUNI (II): QUANTO E COME ALLATTANO LE DONNE IN ITALIA

A seconda degli studi si trova che dal 60 al 100% delle donne italiane (mediamente l'80%) allattano al seno i loro figli.

Ma dove e quando vengono intervistate queste donne?

A quando si riferiscono la maggior parte di questi dati?



- Alla dimissione dall'ospedale o dalla clinica
- Alla nascita
- A zero mesi del bambino

Questi dati quindi esprimono più il desiderio delle donne riguardo all'AS, che non l'incidenza di reale AS in Italia a vari mesi dalla nascita del bambino.

Inoltre, non distinguono tra le donne che praticano:

- “AS esclusivo” (solo ed esclusivamente latte materno)
- “AS prevalente” (include aggiunte di tisane e acqua)
- “AS” (include aggiunte di latte artificiale, tisane e acqua), anche detto “AS misto”

Quindi anche un neonato allattato al seno per 1 mese con un “AS misto” formerà queste %.

Incidenza e durata dell' AS in Italia.

Fonte: ISTAT, 1997

mai allattato esclusivamente al seno	22.9%
1-2 mesi di AS esclusivo	24.5%
3 mesi di AS esclusivo	14.7%
4 mesi di AS esclusivo	10.5%
5-6 mesi di AS esclusivo	16.9%
>7 mesi di AS esclusivo	6.6%
allattato comunque al seno per 1 anno	< 3%
allattato comunque al seno per > 1 anno	< 1%

LUOGHI COMUNI (III): PERCHE' COSI' POCHE DONNE ALLATTANO AL SENO COME E QUANTO RACCOMANDATO DALL'OMS

“Non ho abbastanza latte!”.



Fonte: una mamma che sta per introdurre un aggiunta di latte artificiale.

La percezione delle mamme è che la produzione di latte sia una fortunata caratteristica personale (forse genetica).

Invece, è un evento biologico naturale, che funziona per ogni donna, purché non si interferisca con esso. Infatti è influenzabile da fattori ambientali e culturali.

Evidenze appurate da studi scientifici

1) Istinto suzione massimo = prime 2 ore post-partum (*The Lancet* 1978, 2(8100):1141-43; *Early Hum Develop*, 1990, 21(3):153-63)

2) Posizioni di AS scorrette = formazione ragadi e mastiti (*J Hum Lactat*, 1997, 13(4):313-18, *Appl Nurs Res* 1996, 9:67-70)

Interferenze

1) In ospedali e cliniche: misurazioni, visite e interventi immediatamente post-partum; nidi; idea riposo mamma senza bambino; fototerapia anche per ittero fisiologico

2) Scarsa assistenza post-partum; immagini e pubblicità per posizioni biberon; dannoso uso di detergenti per il seno e creme anti-ragadi; uso biberon e ciucci; fine famiglie allargate

Evidenze appurate da studi scientifici (continua)

- 3) Produzione di latte = legge domanda-offerta (*The Lancet* 1981, 14:392-399; *Proc Nutr Socl* 1995, 54:401-06; *Exp Physiol* 1993, 78(2):2209-2220; *Reprod, Nutr, Develop*, 2002, 42(2):173-86)
- 4) Il riflesso ossitocinico = diminuisce con lo stress (*Biol Res Nurs*, 2003, 5(2):79-86; *J Endocrin*, 1988 116(2):225-230; *Adv Exp Med Biol*, 2002, 503:91-97)
- 5) I livelli di prolattina = sono massimi di notte (*Pediatrics*, 1960, 26:667-668; *Adv Pediatr* 1980, 27:391-407, *Pediatrics*, 1997:100(2): 214-219; *Child Dev* 1990, 61:1617-1627)
- 6) Mamme post-partum = vulnerabili (*Semin Reprod Endocr*, 1997, 15(1):77-89; *Aust J Publ Health*, 1994, 18(2):176-164; *J Obst Gyn Neon Nurs*, 2002 31(4):411-7)

Interferenze (continua)

- 3) Allattamento a orario e limitazione durata poppate in ospedale e a casa (conseguenze: ingorghi, mastiti, ragadi, minore produzione latte); curve di crescita basate su latti formula; integrazioni anche d'acqua; percezione seni più o meno gonfi fa credere di non avere latte
- 4) Aspettative infondate; poco aiuto pratico alle mamme; troppi consigli contraddittori; fine famiglie allargate
- 5) Aspettative infondate sui cicli sonno bambino; uso di ciucci; nidi ospedalieri
- 6) Pubblicità, immagini e informazioni scorrette (Codice OMS 1981 Violato) fin dall'Ospedale; troppi consigli contraddittori; aspettative infondate

Evidenze appurate da studi scientifici (continua)

7) Limitare durata poppate = fornisce solo primo latte ricco in lattosio e povero in grassi (*The Lancet*, 1988, II(8605):382-384, *Acta Paediatr* 1995, 84:949-952)

8) Anche una sola aggiunta = modifica il pH intestinale del bambino e può interferire con l'AS (*J Pediatr* 1995, 126(6):S125-9; *Pediatrics* 1995, 95:497-99, *Acta Paediatr* 1995, 84:1347-1356, *Birth*, 1997, 24(2):116-120)

9) Ciucciare il seno = coinvolge muscoli (*Acta Paediatr Suppl* 1994, 397:71-76, *J Hum Lactat*, 1998, 14(2):93-98, *Breastfeeding Review*, 1996, 4(2):59-64, *Midwifery*, 1986, 2(4):164-171)

10) Farmaci e anestetici = riducono istinto suzione (*J Perinat Educ* 1995, 4(4):65-67, *Acta Paediatr* 1997, 86(2):201-208, *Anesth Analg*, 1997, 85(3):600-606)

Interferenze (continua)

7) Ingorghi; mastiti; riduzione produzione latte; coliche del lattante

8) Stime e curve crescita rigide basate su bambini allattati artificialmente; uso di ciucci e biberon (conseguenze delle aggiunte: induzione intolleranze e allergie alimentari); aspettative infondate; nidi ospedalieri

9) Ciucci e biberon confondono il bambino; nidi ospedalieri; immagini e pubblicità di biberon (conseguenze: sviluppo inadeguato della cavità orale nei bambini allattati artificialmente)

10) Aumento incidenza parti cesarei ed epidurali, parti eccessivamente medicalizzati, empowerment della donna tutt'altro che incoraggiato

IL NEONATO ALLATTATO ESCLUSIVAMENTE AL SENO: UN ESEMPLARE RARO

Il neonato allattato esclusivamente al seno ed a richiesta dalla nascita risulta essere, nella nostra società industriale, un “esemplare raro”.

Perciò esprime spesso comportamenti e quadri clinici che paradossalmente risultano “anomali” rispetto agli standard correnti.

Esistono ad esempio diversità rispetto ai neonati nutriti con biberon in:

- Curve di crescita
- Ritmi alimentari
- Evacuazioni
- Cicli di sonno e veglia
- Tassi glicemici
- Bilancio del ferro
- Metabolismo della bilirubina

E' necessaria cautela nella diagnosi di stati patologici nei neonati allattati esclusivamente al seno. Spesso le misure terapeutiche intraprese non sono necessarie ed inoltre portano ad interferire con l'AS.

PERCEZIONI DI RISCHIO ECCESSIVE (I)

Le donne in AS credono di dover evitare molti alimenti per i più svariati motivi:

CIBI

- cibi dai sapori forti (aglio, broccoli, asparagi)...
- legumi, carciofi, latte vaccino, cibi fritti
- latte vaccino e derivati, cereali con glutine ...
- zuccheri e carboidrati semplici
- caffè e tè
- un bicchiere di vino/birra ai pasti....

TIMORI

- cattivo sapore al latte
- coliche del neonato
- allergie/intolleranze del neonato
- non abbastanza nutrienti
- non far dormire il bambino
- ubriacare il bambino

Alcune di queste raccomandazioni hanno un fondo di verità. Ma le varie culture del mondo forniscono indicazioni molto diverse tra loro. A noi sembrano assurde le abitudini di alcuni paesi e viceversa.

In realtà, la mamma che allatta, tranne rari casi particolari, può mangiare qualsiasi cibo, purché con moderazione, come per ogni sana alimentazione variata (anzi preparerà il bambino ai sapori “di famiglia”, utili poi per lo svezzamento).

CONFRONTO TRA DUE RISCHI

Il Comitato sui Farmaci dell'Accademia Americana di Pediatria nel 1994 raccomandava che:

“fumare sigarette è specificamente controindicato durante l'AS”.

In seguito, alcune prove (*Res Nurs Health* 1996, 19(2):125-32) hanno mostrato che, quando la madre fuma, l'AS potrebbe essere più sicuro dell'allattamento artificiale.

Perciò, nel 2001 (*Pediatrics*, 2001, 108(3):776-789), lo stesso Comitato ha deciso che era più prudente non prendere alcuna posizione sulla relazione tra AS e tabagismo, preferendo soltanto evidenziare che:

“la gravidanza e l'AS potrebbero essere ottimi periodi in cui convincere le donne a rinunciare al fumo”.

PERCEZIONI DI RISCHIO ECCESSIVE (II)

Le mamme tendono a sopravvalutare la qualità degli “alimenti per l’infanzia” (latti in polvere, omogeneizzati, etc.), per quanto riguarda residui di contaminanti chimici e micronutrienti, rispetto agli alimenti per adulti, che formeranno poi il latte materno.

P. es., se è vero che il latte umano è stato associato a livelli maggiori di contaminanti organici persistenti (POPs) rispetto ai latti formula, questi ultimi non ne sono comunque privi (anche i bovini accumulano POPs e li rilasciano nel latte) (*Chemosphere*, 1994 29(1):13-21). D’altra parte i latti formula sono stati associati a maggiori livelli di metalli pesanti tossici (*Anal Chim Acta*, 2001, 442: 191-200, *Food Add Contam*, 1988;5:333-42), fitoestrogeni (*The Lancet*, 1997, 350:23-27) e batteri (Joint FAO/WHO Workshop on Enterobacter Sakazakii and Other Microorganisms in Powdered Infant Formula, Geneva, 2-5 February 2004) rispetto al latte umano. Inoltre alcuni latti formula possono essere soggetti ad errori di processi manifatturieri (*J Pediatr* 1987;111:848-50), cosa che non potrà mai accadere ad un latte umano.

Infine microelementi nutrienti quali ferro, zinco, rame, manganese e selenio si sono dimostrati più biodisponibili nel latte umano rispetto ai latti formula (*Anal Chim Acta*, 2001, 442:191-200; *Progr Food Nutr Sci*, 1985, 9(1-2): 35-62)

PERCEZIONE DEI RISCHI IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

La percezione dei rischi per il proprio feto/bambino dovuti alla alimentazione della mamma è tanto ridotta nel primo trimestre di gravidanza (quando la pancia ancora non si vede!), quanto esagerata durante l'AS.

Per esempio, studi recenti hanno mostrato come effetti di diossine nei bambini erano in molti casi dovuti più all'esposizione placentare, che non a quella attraverso il latte materno (*WHO Press Office, 1999, Fact Sheet No. 225*).

CONCLUSIONI

A parte rare situazioni particolari, il rischio alimentare maggiore per un neonato - se non per gravità, almeno per prevalenza - è quello di non essere allattato al seno quanto e come raccomandato dall'OMS (esclusivamente per 6 mesi e, integrando con adeguati alimenti solidi, per due anni e oltre).

Sono necessari più sostegno ed informazione alle mamme affinché capiscano che per far ciò sarebbe sufficiente non interferire con il meccanismo tanto naturale quanto delicato dell'AS.

La suscettibilità del Bambino ai rischi ambientali

Presentazione di I. Figà-Talamanca (con l'assistenza di Flavia Giovannini)
al Corso dell'ISS "Salute del Bambino e Sicurezza Alimentare: Valutazione e Comunicazione del Rischio" 21-06-04

La presentazione verte su due principali temi:

1. Nell'ambito dei rischi ambientali e alimentari, perché soffermarsi specificatamente sui bambini?
2. Quali sono alcuni documentati effetti sulla salute da esposizioni ambientali dei bambini?

1.1 Esiste una maggiore suscettibilità del bambino agli inquinanti ambientali?

Questa domanda trova risposta nella documentata maggiore vulnerabilità biologica del bambino durante la crescita da una parte, e nella sua maggiore esposizione a tossici ambientali dall'altra.

Il periodo della crescita comporta uno straordinario aumento dell'attività del sistema nervoso centrale, e le alterazioni causate da fattori esterni possono determinare effetti irreversibili. "Stress" subiti in questo periodo modificano la successiva capacità di gestire gli stress nella vita da adulto.

Inoltre, la qualità della stimolazione sensoriale in età infantile ha effetti sulla funzione del cervello, sui pathways endocrini e sul sistema immunitario. Infatti lo sviluppo cerebrale è legato allo sviluppo ormonale e viceversa.

Questi effetti duraturi sono ben documentati per lo sviluppo mentale. Gli studi epidemiologici condotti in molti diversi paesi e condizioni socioeconomiche dimostrano forti differenze nella capacità di apprendimento della lingua e dell'aritmetica, secondo il livello di istruzione dei genitori, e secondo la loro condizione socioeconomica (cioè secondo la stimolazione che il bambino riceve nella prima infanzia) (vedi Grafico 1 e 2)

Grafico 1

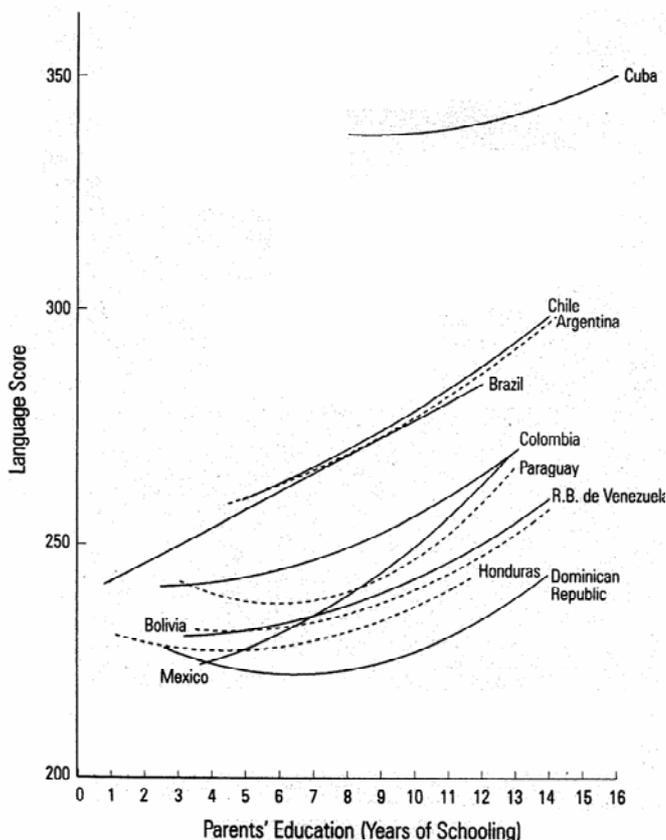
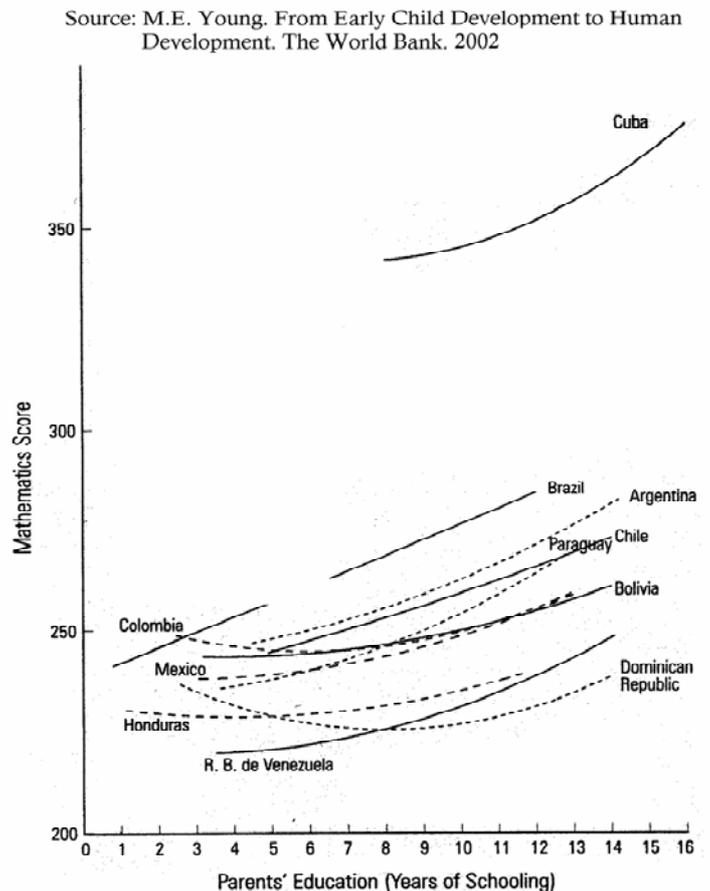
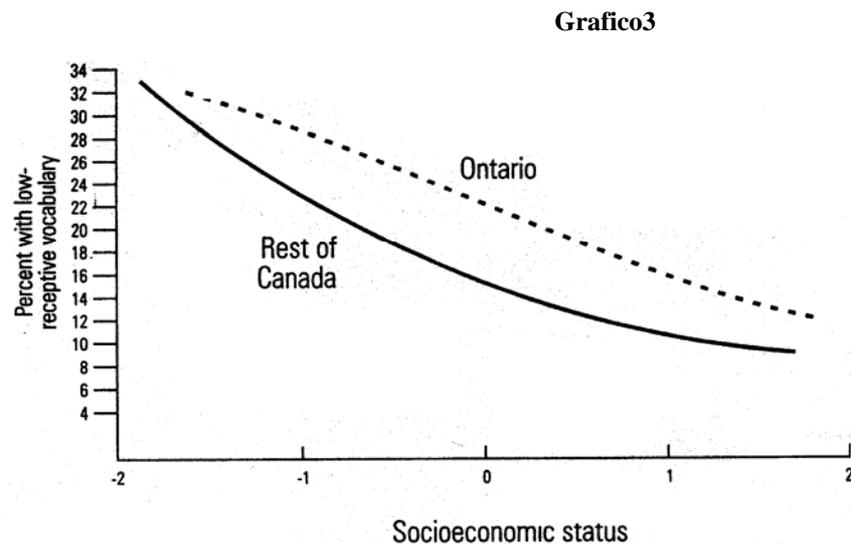


Grafico 2



Persino nel civilissimo Canada, la percentuale di bambini con vocabolario limitato è in relazione allo stato socioeconomico (vedi Grafico 3).



Source: M.E. Young. From Early Child Development to Human Development. The World Bank. 2002

Studi sperimentali ed epidemiologici dimostrano che i danni al SNC sono mediati attraverso due meccanismi:

1. il sistema ipotalamico-ipofisi che a sua volta determina la produzione di corticosteroidi con effetti sulla capacità intellettuale (es. memoria), sul sistema circolatorio, sul comportamento ecc...
2. diversi pathways sensoriali (es. la non stimolazione della vista determina carenze nella capacità visiva nella vita successiva).

Il caso più noto di danno al SNC da inquinamento di dimensioni epidemiche è quello del piombo negli Stati Uniti. Per quasi un secolo i bambini dei quartieri più poveri assorbivano piombo attraverso l'inquinamento dell'aria e delle abitazioni (pitture a base di piombo). Fino al 1960 il "limite di esposizione" considerato "non-nocivo" era di 60ug/dl di sangue. Oggi questo è di 10ug/dl e, l'incremento da 10 a 20 ug/dl è considerato responsabile di una riduzione del IQ di circa 2 o 3 punti. Questo comporta, a livello di popolazione degli Stati Uniti, uno spostamento del IQ medio, a danno della percentuale dei superdotati e la creazione di milioni di persone mentalmente "ritardate". (vedi Figura 4)

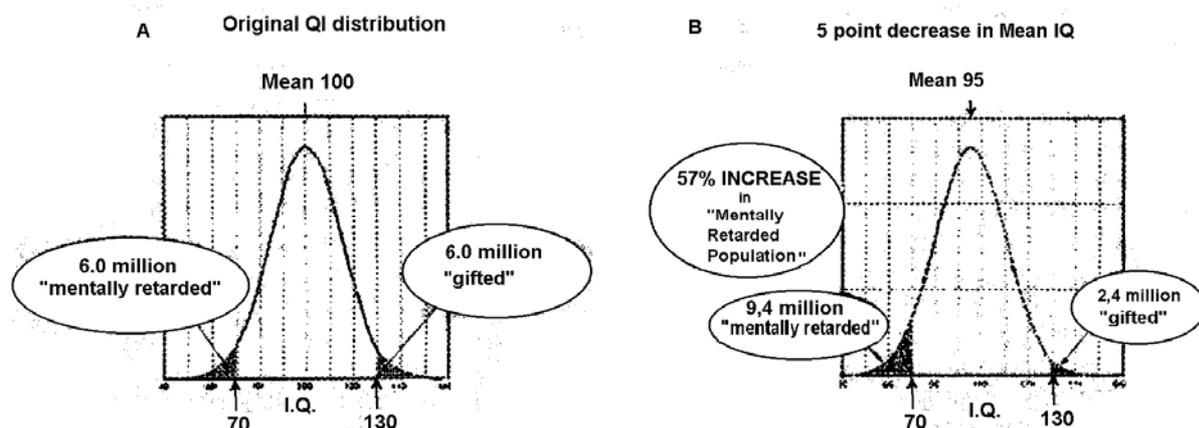


Figura 4 – Source: J. Stein et al., 2002.

Altre ragioni della maggiore suscettibilità dei bambini ai tossici ambientali comprendono la ridotta capacità di metabolizzare e detossificare, e le differenze nelle funzioni cardiache e respiratorie del bambino rispetto all'adulto. Infatti il bambino ha una frequenza respiratoria e cardiaca molto più elevata assorbendo una maggiore quantità di inquinanti (vedi tabella 1).

	Bambino 1-3 yrs.	Bambino 4-11 yrs.	Adolescente 12-17 yrs.
Battiti cardiaci al minuto	80-140	70-115	80-90
Pressione sanguigna	80/50	85/60	112/70
Respirazione:			
Respiri al minuto	20-30	16-20	14-16
Peso (lbs)	10-30	30-90	90-130
Altezza (in.)	28-38	38-55	55-67

Source: Crouch, JE, McClintic, JR. *Human Anatomy and Physiology*, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 1976.

Tabella 1

Anche l'assorbimento per via cutanea è più elevato tra i bambini, mentre la via digerente costituisce la principale via di esposizione per diretto contatto tra il mondo esterno e l'organismo del bambino. L'elevato fabbisogno energetico e proteico del neonato e del bambino determinano l'ingestione di elevate quantità di alimenti in proporzione al peso, fornendo quindi anche occasioni per la penetrazione di inquinanti ambientali (vedi tabella 2)

	Fabbisogno energetico Kcal/kg/giorno	Apporto proteico di sicurezza g/kg/giorno
Lattanti	120	2,40
Bambini (1-9anni)	100	1,20
Ragazzi (10-19 anni)	60	0,70
Adulti	40	0,60

Tabella 2

2. Effetti delle esposizioni ambientali sulla salute dei bambini

2.1 Inquinamento ambientale e difetti congeniti

La nascita di un bambino con un difetto congenito è un evento drammatico. Nonostante gli sforzi della ricerca in questa area nell'ultimo decennio, la causa della maggior parte dei difetti congeniti rimane sconosciuta.

In Italia, dove ogni anno circa 7500 bambini nascono con un difetto congenito, il problema ha catturato recentemente l'interesse pubblico e dei media in relazione a molti agenti ambientali sospetti come ad esempio pesticidi, inquinanti industriali, ed onde di campi elettromagnetici (EFW). Sebbene l'evidenza del ruolo dell'ambiente sull'origine di malformazioni congenite non sempre è soddisfacente, sono stati identificati molti fattori che incrementano il rischio di difetti congeniti. Tra questi sono inclusi le radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, l'inquinamento del suolo e dell'acqua a causa di rifiuti chimici e pesticidi, e l'esposizione sul lavoro ad alcune sostanze da parte dei genitori. Sono stati identificati anche altri agenti embriotossici e teratogeni, collegati più specificamente all'ambiente sociale (droghe, alcool e tabacco), ma non verranno qui discussi. Il lettore interessato può consultare altre fonti (es. Figà-Talamanca, 1994).

Il danno al feto in seguito ad esposizione a **radiazioni ionizzanti** è stato ben documentato dopo i tragici eventi di Hiroshima e Chernobyl e non necessitano ulteriori commenti. Gli attuali standards a protezione del feto, se applicati scrupolosamente, garantiscono sicurezza alla madre in gravidanza e al feto in via di sviluppo (ICRP, 2002).

L'evidenza riguardante le **radiazioni non ionizzanti** è più recente e meno definitiva. Anche se alcuni studi recenti suggeriscono un rischio aumentato di difetti congeniti nelle donne che, in gravidanza, lavorano con videoterminali (VDTs), molti studi meglio controllati non hanno confermato questa osservazione. Studi tra popolazioni con un'esposizione a campi elettromagnetici più elevata del normale (es. residenti in aree di intensa esposizione, donne esposte sul lavoro, utenti di apparecchi che emettono EFWs), hanno fornito risultati per la maggior parte inconclusivi. Comunque, la questione è considerata ancora aperta, e, date le sospette proprietà cancerogene dei campi elettromagnetici, la maggior parte delle autorità raccomandano precauzione e di **evitare** l'esposizione oltre le dosi indicate soprattutto durante la gravidanza (Figà-Talamanca 2000). Poiché l'energia delle EFWs è notevolmente attenuata con la distanza dalla sorgente, una semplice misura da seguire è quella di mantenere una certa distanza dagli apparecchi che le emettono (Figà-Talamanca et al., 2003).

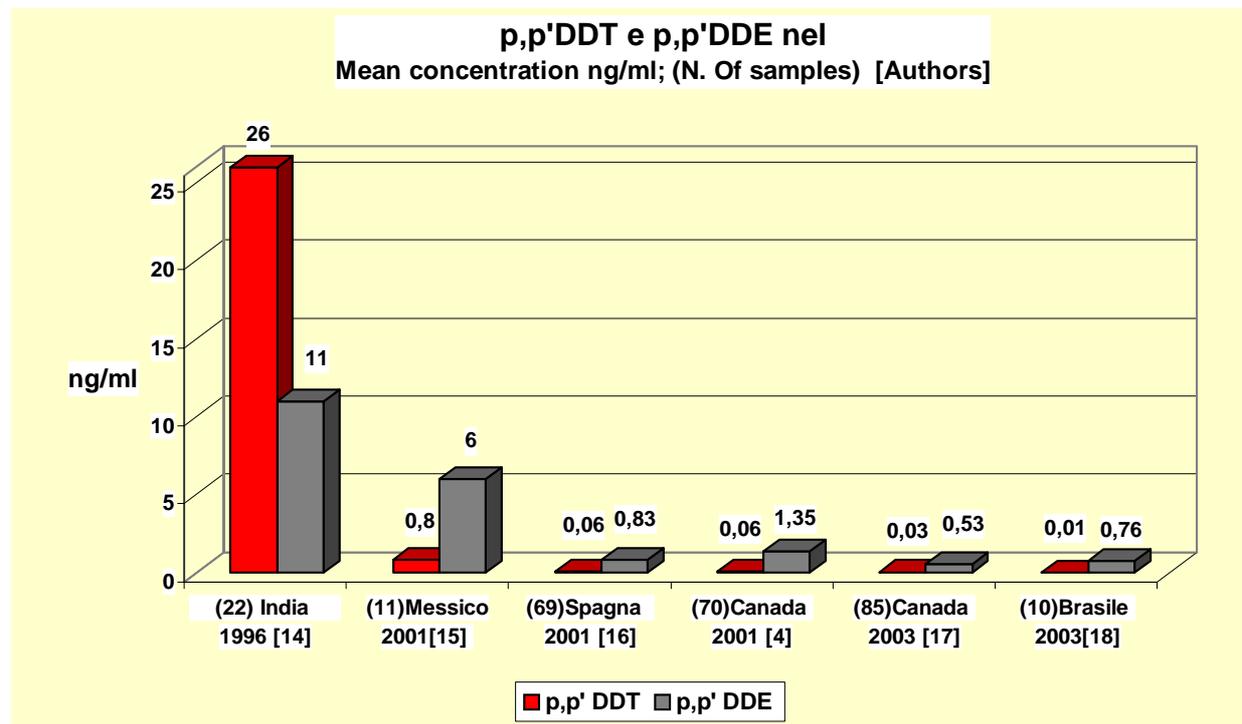
Anche i **siti di eliminazione dei rifiuti** sono stati recentemente incriminati come possibile sorgente di inquinamento del suolo, dell'aria e soprattutto della riserva di acqua locale, con un possibile effetto negativo non solo sulla salute di adulti e bambini, ma anche sulla capacità riproduttiva e sullo sviluppo del feto e del neonato. Tra le sostanze chimiche rilasciate da questi siti, alcune sono cancerogene e tossiche per la riproduzione (es. cloruro di vinile, tricloroetilene, tetracloruro di carbonio, benzene, diossine e metalli pesanti). Nonostante esista una legislazione europea circa le precauzioni da seguire nella gestione di tali siti, uno studio multicentrico in Europa ha trovato un rischio aumentato di difetti congeniti del tubo neurale e cardiaci tra i neonati nelle aree adiacenti ai siti di eliminazione dei rifiuti (Dolk et al. 1998).

Il problema dell'eliminazione dei rifiuti, che è una emergenza internazionale, attende la realizzazione di piani per il riciclo. In Italia ad esempio, solo il 20% dei rifiuti solidi vengono riciclati.

Anche **pesticidi e altre sostanze chimiche** per l'agricoltura sono sospettati come possibili fattori di rischio di difetti congeniti specialmente per la loro proprietà distruttiva sul sistema endocrino. Sostanze come DDT, e i suoi metaboliti DDE e DDD, il lindano, e altri idrocarburi clorurati, potenzialmente contaminati con diossine sono teratogeni per gli animali con un danno specifico sul sistema riproduttivo. Da quando in molti paesi occidentali, stanno aumentando alcuni difetti congeniti degli organi riproduttivi, come il tumore al testicolo tra i giovani, il sospetto contro i pesticidi non è ingiustificato e studi epidemiologici tendono a supportare queste ipotesi (Skakebaek, 2002) (vedi figura 1).

Fig.1 Alcuni pesticidi persistenti misurati nel sangue o nel cordone ombelicale nei paesi selezionati.

Source: Traina and Urbani 2003



Altri inquinanti ambientali comuni sono stati implicati come possibili fattori di rischio di difetti congeniti, e di altri effetti riproduttivi sfavorevoli. **Il fumo** per esempio è la causa di basso peso alla nascita, e fattore di rischio per aborti spontanei, subfertilità e, secondo alcuni studi, anche di alcuni difetti congeniti. **L'inquinamento urbano**, che espone neonati e bambini a metalli, idrocarburi e gas tossici, non solo aumenta il rischio di disturbi neurocomportamentali e malattie respiratorie, ma anche il rischio di difetti congeniti. L'aumento del rischio è più elevato se l'esposizione avviene durante l'organogenesi. **Le esposizioni occupazionali** della madre (e del padre), sono stati anch'essi esaminati come possibili percorsi di esposizione e di danno al feto e al neonato. Un certo numero di esposizioni occupazionali come gas anestetici, radiazioni, e solventi sono stati identificati come fattori di rischio per una ridotta fertilità, aborti spontanei, basso peso alla nascita, e difetti congeniti tra i lavoratori. Altre esposizioni occupazionali con documentati effetti negativi sul feto includono piombo, etere glicolico, TCE, e acidi alifatici (Figà-Talamanca et al., 2003). Il meccanismo di azione di queste sostanze non è conosciuto ma è probabile che i genitori portino i contaminanti a casa tramite gli abiti da lavoro. La prevenzione in questo caso è un impegno relativamente semplice.

In un senso più generale comunque, la prevenzione dall'esposizione ambientale a protezione della salute del feto è un impegno molto più complesso. Con poche eccezioni, non è realizzabile né accettabile che l'obiettivo delle misure protettive contro inquinanti ambientali sia solo diretto alle donne in gravidanza e ai bambini. Infatti gli stessi inquinanti sono responsabili anche della maggior parte di malattie croniche e degenerative prevalenti nel mondo occidentale e che affliggono tutti i gruppi di popolazioni. La riduzione dei rischi ambientali richiede comunque strategie multisettoriali e spesso globali. Sono ugualmente necessarie le attività legislative dell'Unione Europea e di altre agenzie internazionali, la cooperazione dei governi nazionali e dei leaders politici, e la corretta informazione ed educazione pubblica. Abbiamo inoltre visto da questo breve trattato che molte questioni scientifiche sul ruolo di fattori ambientali sui difetti congeniti sono ancora aperte, richiedendo più studi per identificare i fattori con un rischio specifico e per chiarire il meccanismo di azione degli inquinanti ambientali nell'embrione e nel feto in via di sviluppo.

2.2 Qualità dell'aria e malattie respiratorie nei bambini

E' risaputo da decenni che l'inquinamento dell'aria è una delle principali cause di malattie respiratorie tra gli adulti. E' sorprendente che l'effetto dell'inquinamento dell'aria sul sistema respiratorio dei bambini è stato "scoperto" in tempi relativamente recenti, e come conseguenza dell'aumento della prevalenza nei bambini di asma bronchiale e altre malattie infiammatorie del sistema respiratorio in molti paesi occidentali (Raizenne, 1998). I bambini sono esposti ad una scarsa qualità dell'aria sia all'aperto che indoors.

Gli inquinanti dell'aria generati dai motori di veicoli, per esempio, includono irritanti come SO_2 e NO_x ma anche CO, composti organici volatili (VOCs), particelle contenenti idrocarburi policiclici aromatici, piombo e altri metalli. Determinante per gli effetti sul sistema respiratorio è la dimensione delle particelle sospese. Più sono fini le polveri, più facilmente penetrano in profondità nei polmoni. Nonostante le misure di controllo degli inquinanti dell'aria siano riuscite a ridurre la concentrazione di alcuni inquinanti urbani in molte città europee e del nord America, (in particolare SO_x e piombo), la concentrazione di particelle non è diminuita, contribuendo alla crescente epidemia di malattie respiratorie dei bambini. Nei paesi meno sviluppati il problema si sta evidenziando come un'emergenza sanitaria.

Le esposizioni indoors sono anche importanti, soprattutto per quei bambini che trascorrono la maggior parte del tempo nelle loro case. La maggior parte di inquinanti penetrano nell'aria degli interni, anche se le concentrazioni sono più basse. L'inquinante principale dell'aria, ricco di particelle fini, negli spazi chiusi è il fumo di tabacco. In un ampio studio italiano condotto nel 1995 (Renzoni, 1977), è stato dimostrato che il 50% dei bambini italiani sono fumatori passivi cronici. Gli effetti dell'inquinamento dell'aria (all'esterno e indoors) sulla salute dei bambini sono multipli: da sintomi relativamente minori come tosse, irritazione e una ridotta capacità respiratoria fino ad asma bronchiale. In aggiunta a queste patologie vi è anche un rischio aumentato per altre serie malattie respiratorie come bronchiti e polmoniti. Qualunque sia la severità delle malattie, tutte queste patologie causano molte visite mediche e di emergenza e l'uso (o abuso) di una grande quantità di medicinali. I casi di asma bronchiale sono più comuni nei paesi industrializzati, e particolarmente tra i bambini che abitano vicino ad aree altamente inquinate del nord Europa e USA. Uno studio collaborativo internazionale in Europa ha trovato che tra il 7% e il 10% dei bambini soffre di asma, con solo piccole variazioni geografiche (Forastiere, 2002).

Sebbene i ricercatori non hanno raggiunto ancora una conclusione sul ruolo degli inquinanti come "causa" di asma, o solo come un "fattore" contribuente alla manifestazione di una latente (determinata geneticamente) condizione asmatica, questa malattia costituisce un importante problema di sanità pubblica che consuma rilevanti risorse per la salute.

Come nel caso del controllo di inquinanti e difetti congeniti, molto deve essere fatto per la prevenzione dell'esposizione a inquinanti. Riguardo allo specifico problema di malattie respiratorie nei bambini, è risultato dalla letteratura che il fumo passivo è uno dei predominanti fattori di rischio. L'educazione dei genitori è quindi una priorità. Il rispetto del divieto di fumo dovrebbe essere severamente rinforzato nei posti dove i bambini sono spesso presenti. Inoltre, protezioni particolari dalle sorgenti di inquinanti dell'aria dovrebbero essere garantite in quei luoghi dove i bambini trascorrono molte ore (es. scuole, campi da gioco, palestre).

2.3 Tumore nell'infanzia ed esposizione ambientale ad agenti chimici e fisici

L'epidemiologia del tumore nei bambini è differente da quella degli adulti. Le forme più comuni sofferte dai bambini sono la leucemia (33%), i tumori del CNS (22%) (es. neuroblastoma 7%), linfomi (12%) e tumore alle ossa (6%) (Magnani et al., 2000).

L'incidenza di tumori infantili sta aumentando in molti paesi occidentali. Questo incremento è più evidente per la leucemia acuta linfatica e per i tumori del CNS, specialmente il neuroblastoma. Il tumore al testicolo (un sito meno frequente di tumore, in bambini e giovani) sta anch'esso aumentando in molti paesi occidentali.

Poco è conosciuto circa le cause del tumore infantile. Il ruolo di fattori genetici è ancora in discussione. Comunque, ad eccezione di tumori specifici come il retinoblastoma per il quale la componente genetica è stata stabilita, il peso della genetica nell'eziologia del tumore infantile sembra essere limitato a meno del 5% dei casi (Narod et al., 1991).

Tra i fattori ambientali riconosciuti, l'evidenza maggiore è da attribuire agli **agenti infettivi** come il virus dell'epatite B e C (per il tumore al fegato) e il virus di Epstein-Barr per il linfoma di Burkitt e di Hodgkins.

Inquinanti ambientali sospettati nell'eziologia del tumore infantile includono alcune esposizioni chimiche dei genitori dei bambini (es. **esposizione occupazionale a solventi, a benzene, a pesticidi**), e l'esposizione del bambino all'**inquinamento urbano dell'aria**.

Come nel caso dei difetti congeniti, l'elevata esposizione a **radiazioni ionizzanti** prima o dopo la nascita è un fattore di rischio ben documentato di tumore nell'infanzia. Il periodo critico è il primo trimestre di gravidanza. La prova si basa sullo studio di donne esposte nel passato a scopo diagnostico e terapeutico e dall'osservazione dopo esplosioni nucleari (Hiroshima e Nagasaki) e incidenti nucleari (Chernobyl). Tra i bambini sopravvissuti all'esplosione della bomba nucleare, il rischio di leucemia e tumore al seno è aumentato negli anni successivi, e l'incremento è stato proporzionale alla dose di esposizione (Yoshimoto et al., 1994).

Dopo l'incidente di Chernobyl anche le popolazioni delle aree circostanti hanno vissuto un'aumentata incidenza di tumori alla tiroide (Balter, 1995).

Il possibile ruolo delle **onde di campi elettromagnetici** (EFW), e in particolare quelle nell'intervallo tra 50 e 3000 Herz (frequenze estremamente basse o ELF) usate nella rete di distribuzione elettrica, è attualmente sotto l'esame dei ricercatori. Alcuni (ma non tutti) studi hanno trovato un'associazione tra esposizione a certi livelli di onde ELF e la leucemia nell'infanzia.

La maggiore metanalisi di numerosi studi condotti nel passato sono riassunti nella figura 2 e 3.

Fig. 2 Rischio di leucemia infantile ed esposizione ad onde di campi elettromagnetici secondo la metanalisi di Ahlbom et al., 2000

Prepared by C. Magnani "Ambiente e la Salute dei Bambini in Italia". Verduci Editore Roma , 2003

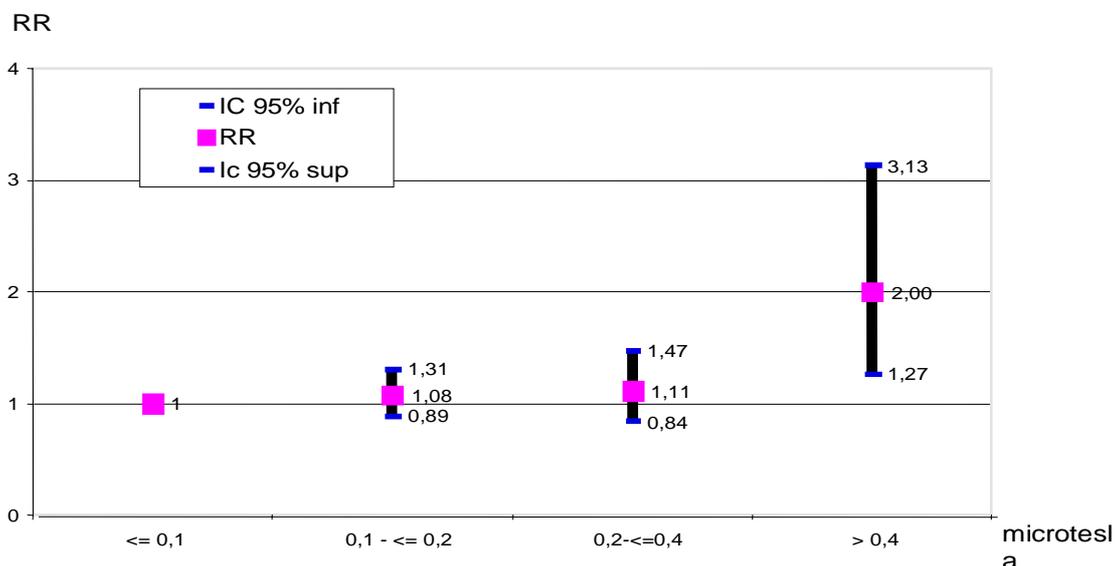
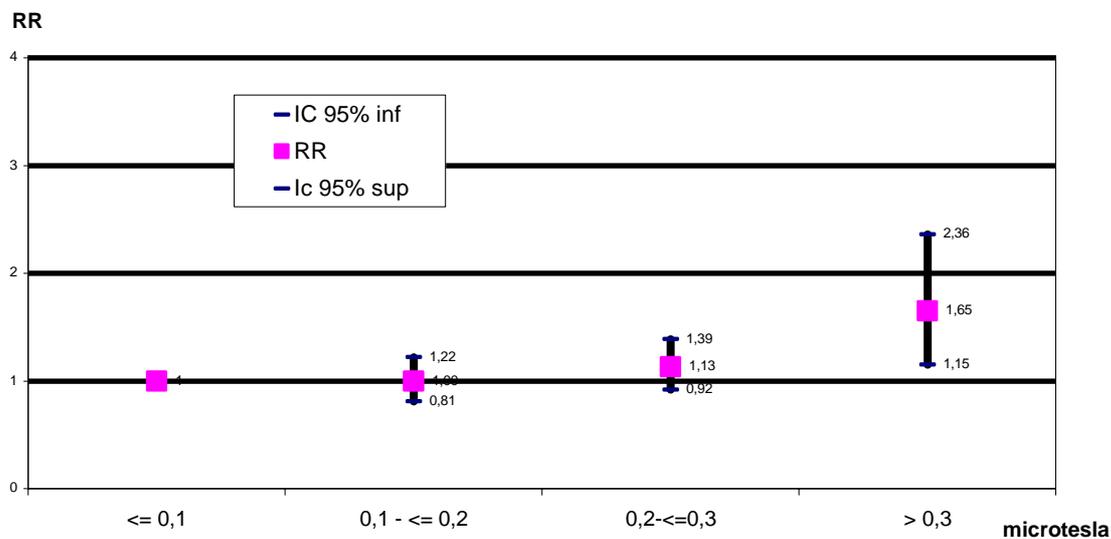


Fig. 3 Rischio di leucemia infantile ed esposizione ad onde di campi elettromagnetici secondo la metanalisi di Greenland et al., 2000.

Prepared by C. Magnani "Ambiente e la Salute dei Bambini in Italia". Verduci Editore Roma , 2003



Ahlbom et al, (2000) hanno esaminato solo gli studi in cui il grado di esposizione è stato misurato con precisione. Non c'è un aumento di rischio finché il livello di esposizione in casa rimane sotto lo 0.4 microtesla. Comunque, il rischio aumenta significativamente (2 o 3 volte) per i pochi bambini che vivono in case con più alti livelli di esposizione. L'analisi svolta da Greenland ha utilizzato criteri differenti, ma ha raggiunto conclusioni simili (Greenland, 2000).

In base all'evidenza di entrambi gli studi sul tumore infantile, così come quella degli studi condotti in ambienti occupazionali esposti a campi elettromagnetici, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Tumore ha classificato le EFWs come "possibili agenti cancerogeni" (class 2B)(IARC, 2002). Allo stesso tempo, molti paesi occidentali, hanno adottato nuovi standards con lo scopo di ridurre preventivamente l'esposizione delle generazioni future (Lagorio et al., 1998).

Bibliografia

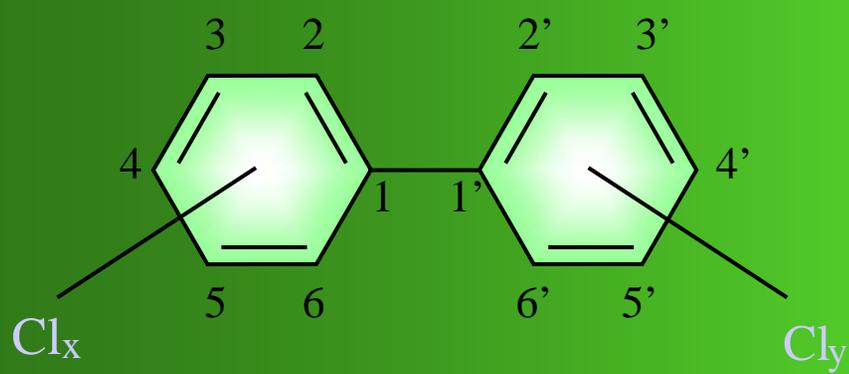
1. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2000;83:692-8.
2. Balter M. Chernobyl's Thyroid Cancer Toll. *Science* 1995; 270:1758-9.
3. Crouch, JE, & Mc Clintic JR., 1976. *Human Anatomy and Physiology*, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons.
4. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F et al. Risk of congenital anomalies near hazardous ill sites in Europe. The EUROHAZCON study. *The Lancet* 1998;352,8,423-427.
5. Figà-Talamanca I, Forestiere F, Magnani C. *Inquinanti Ambientali e malattie croniche tra bambini: difetti congeniti, affezioni respiratorie e tumori*. in *Ambiente e la Salute dei Bambini in Italia* a cura di Figà-Talamanca I and Mantovani A. Verduci Editore Roma 2003.
6. Figà-Talamanca I. *I Tossici Ambientali e Lavorativi e la Riproduzione Umana*. Metodologia, Epidemiologia, Tossicologia e Prevenzione. Piccin Editore Padova, 1994.
7. Figà-Talamanca I. Reproductive problems of women health care workers: epidemiologic evidence and preventive strategies. *Epidemiol Reviews* 2000;22:1-12.

8. Forastiere F, Lo Presti E, Agabiti N, Rapiti E, Perucci CA. L'impatto della esposizione a fumo passivo in Italia. *Epidemiol Prev.* 2002 Jan-Feb;26(1):18-29.
9. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology*2000;11:624-34.
10. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans- volume 80 Non Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. IARC, Lyon, 2002.
11. ICRP (Internal Commission on Radiological Protection). Pregnancy and Medical Irradiation. Publication n. 84, 2002.
12. Jill Stein, M.D. et al., 2002. In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development. *JDBP* vol 23 n°1S
13. Lagorio S, Comba P, Iavarone I, Zapponi GA. Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50-60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici. Rapporto ISTISAN 98/31. Roma: ISS, 1998.
14. M.E. Young, 2002. From Early Child Development to Human Development. The World Bank.
15. Magnani C., Pannelli F., Gafà L. Pastore G. , Mosciatti P., Russo G. I tumori infantili: dati dei registri dei tumori infantili e dei registri generali italiani In Zanetti R, Gafà L., Pannelli F, Conti E e Rosso S. (eds) Tumore in Italia. I dati di Incidenza dei Registri Tumori. Volume terzo: 1993-1998. Il Pensiero Scientifico, Roma 2000.
16. Narod S.A., Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood Cancer *Br.J.Cancer* 1991; 63:993-999.
17. Raizenne M, Dales R, Bumett R. Air pollution exposure and children's health. *Can J Public Health* 1998; (Suppl), 89: 543-548.
18. Renzoni E, Sestini P, Corbo GM, Biggeri A, Viegi G, Forastiere F on behalf of the SIDRIA Collaborative Group. *Eur Respir J* 1997; 10: 1780-1786.1994; 4: 72-82.
19. Skakebaek NE. Endocrine Disrupters and Testicular Dysgenesis Syndrom. *Horm. Res.* 2002; 57 (suppl 2): 43.
20. Traina E, Urbani E. Gli inquinanti ambientali nei tessuti umani durante lo sviluppo prenatale, neonatale e nei primi anni di vita. Capitolo in "Ambiente ed Infanzia in Italia" a cura di Figà-Talamanca I and Mantovani A. Verduci Editore 2003 Roma.
21. Yoshimoto Y, DeLongchamp R, Mabuchi K. In-utero exposed atomic bomb survivors: cancer risk update. *Lancet* 1994; 344: 345-6.

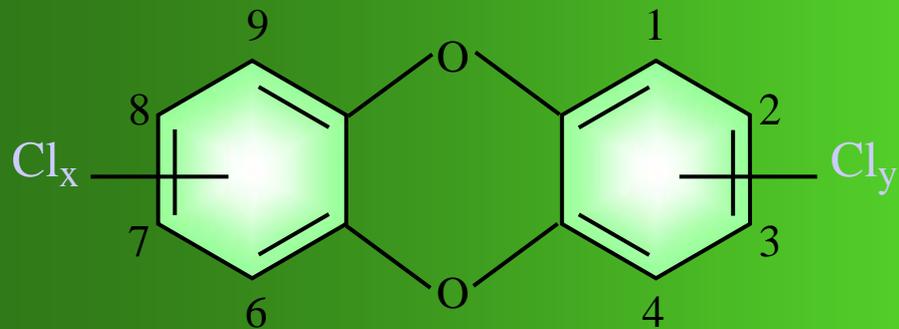
Salute del Bambino e Sicurezza Alimentare: Valutazione e Comunicazione del Rischio

Esposizione a Xenobiotici attraverso il Latte Materno

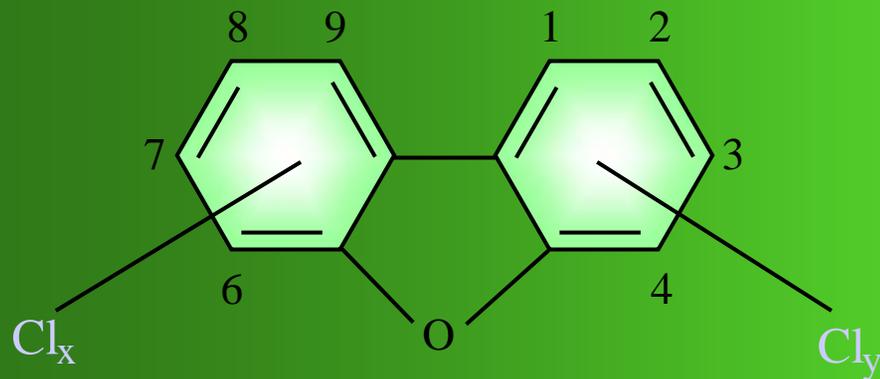
Cinzia La Rocca
Luigi Turrio Baldassarri
Istituto Superiore di Sanità



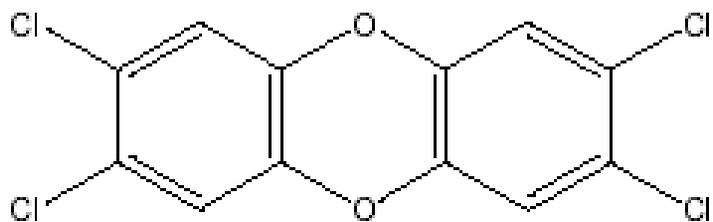
Polichlorobifenili
(PCB)



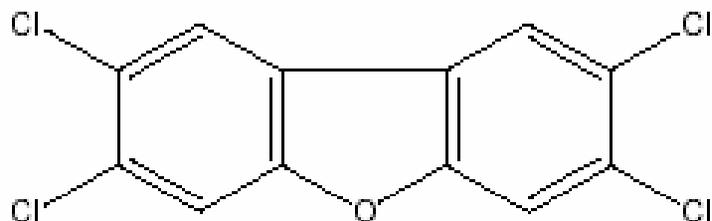
Polichlorodibenzodiossine
(PCDD)



Polichlorodibenzofurani
(PCDF)

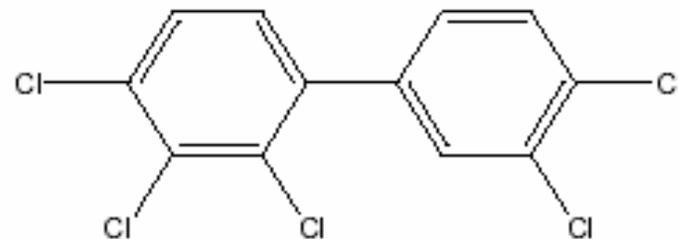


TCDD (2,3,7,8)

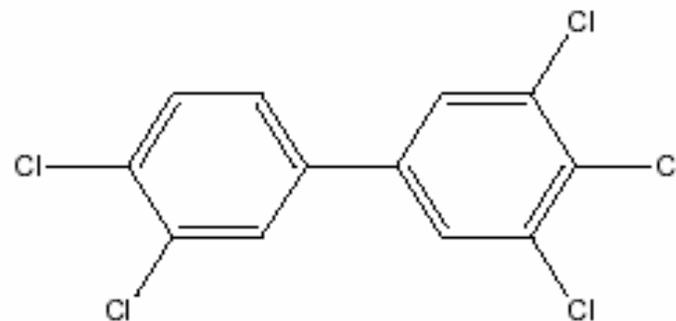


TCDF (2,3,7,8)

“diossine”

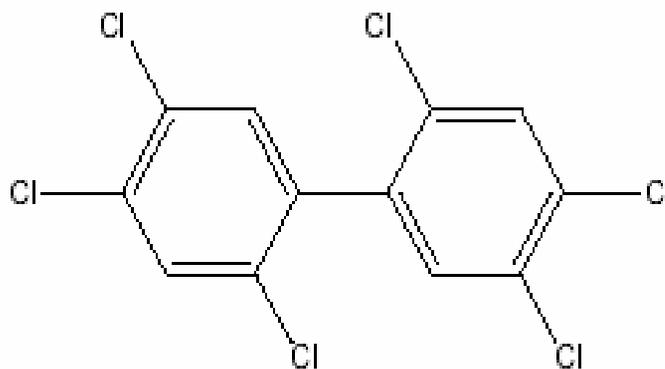


2,3,3',4,4'-PeCB



3,3',4,4',5-PeCB

“diossina-simili”
(105, 126)



2,2',4,4',5,5'-HCB

“non diossina-simili” (153)

Fonti

PCDD/F

Inceneritori (!)

Processi di combustione

Lavorazione e recupero metalli

Produzioni chimiche (clorofenoli, erbicidi, sbiancamento della carta)

PCB

Fluidi dielettrici

Fluidi idraulici

Veicolanti nei pesticidi

Ritardanti di fiamma

Plastificanti

Tossicità

Cancerogeni

Teratogeni

Malformazioni apparato riproduttivo

Cloracne

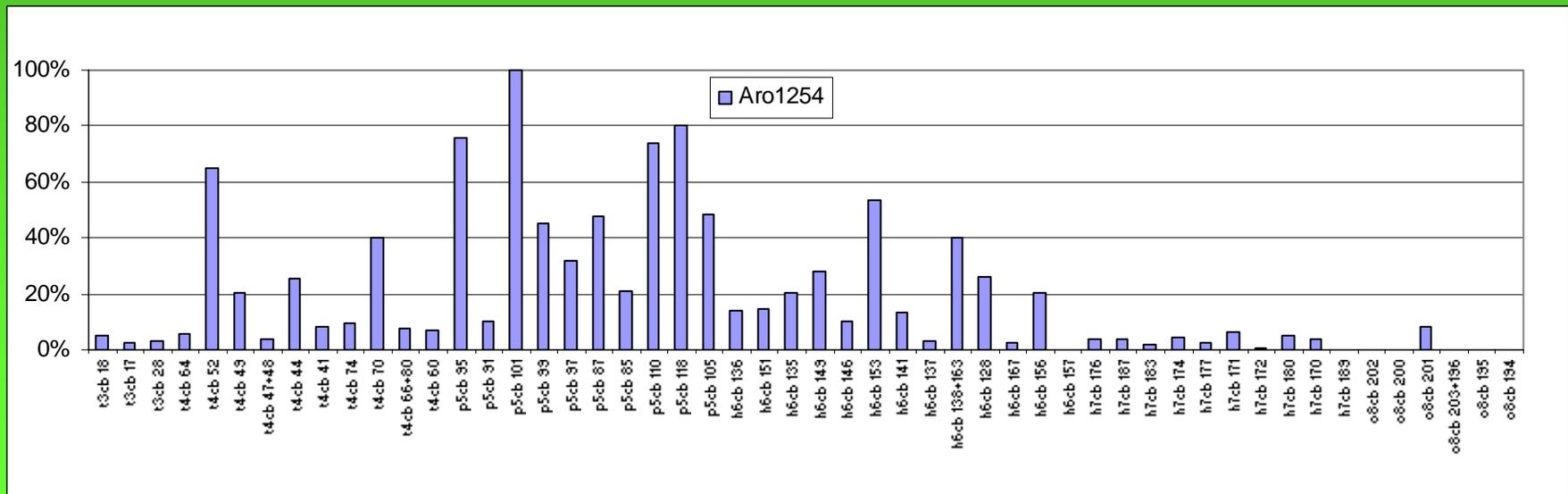
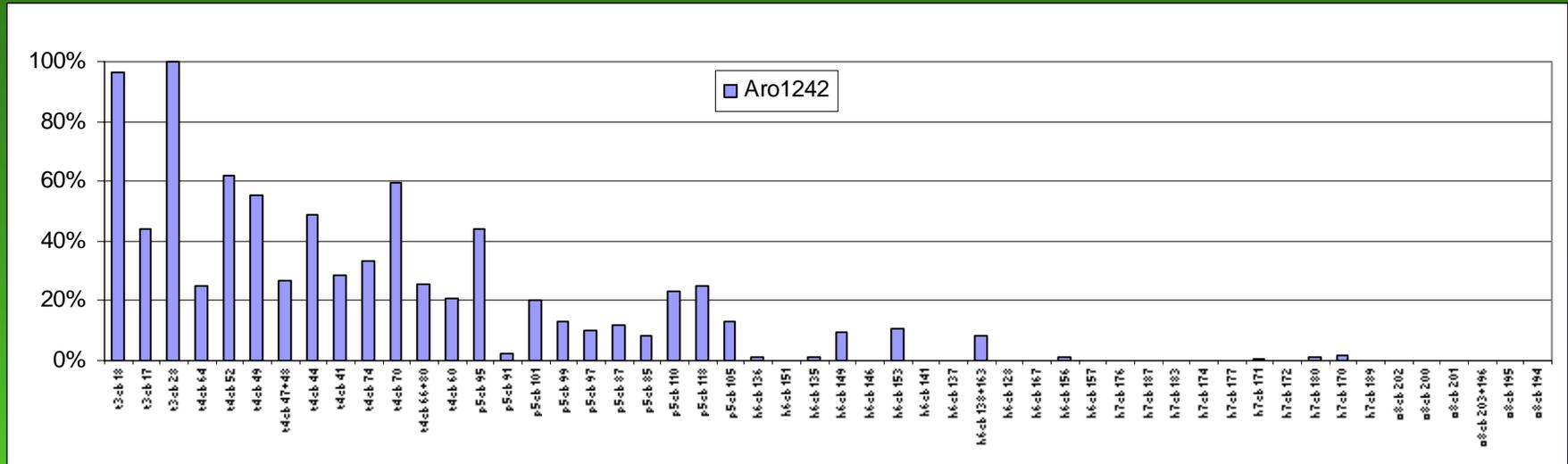
Disturbi neurocomportamentali

Epatotossici

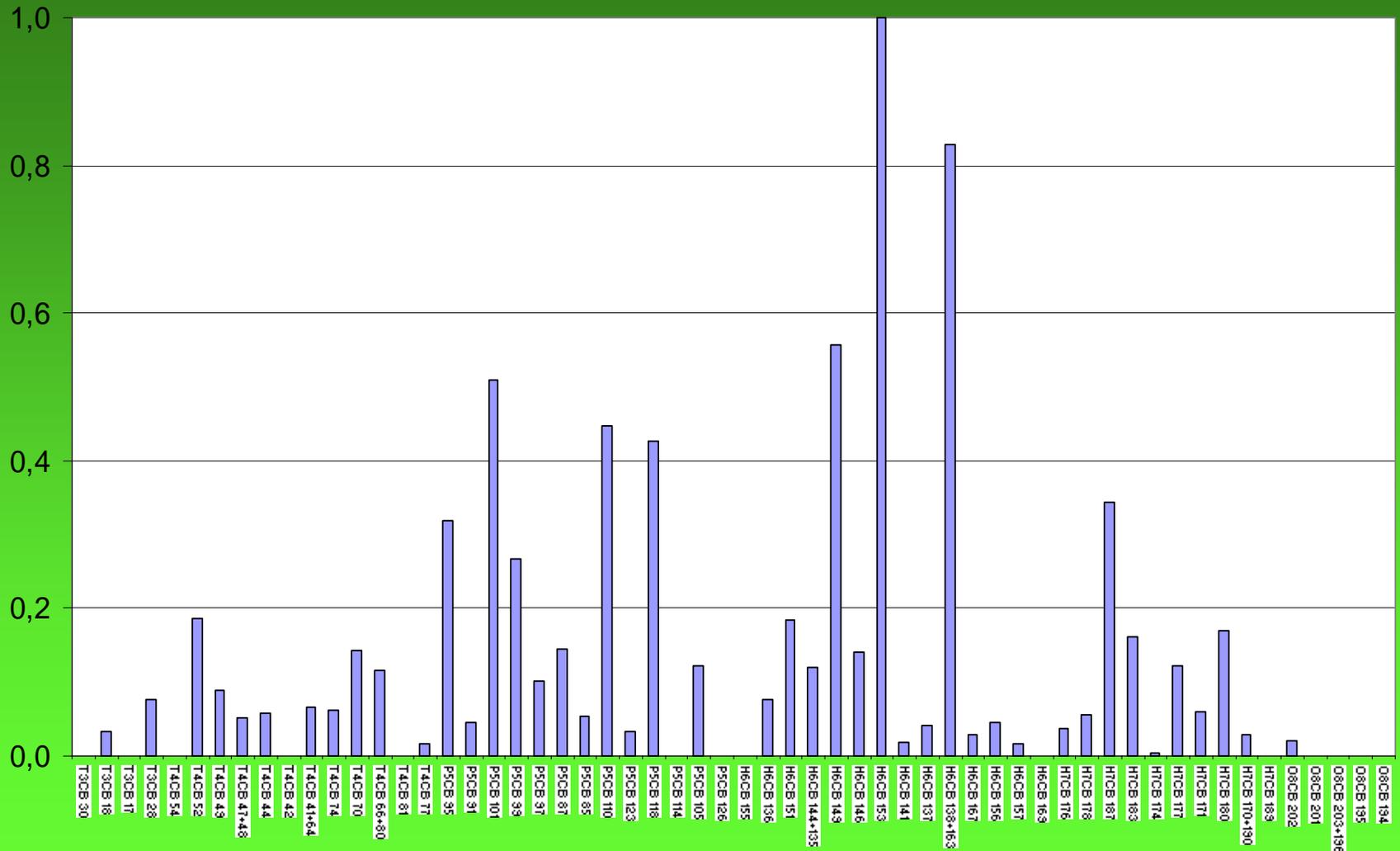
Interferenti endocrini

Immunotossici

PCB: Distribuzione dei congeneri (profilo) di miscele a diverso contenuto di cloro (Grafici elaborati da dati di Schulz *et al*, Environ. Sci. Technol., 23, 1989)

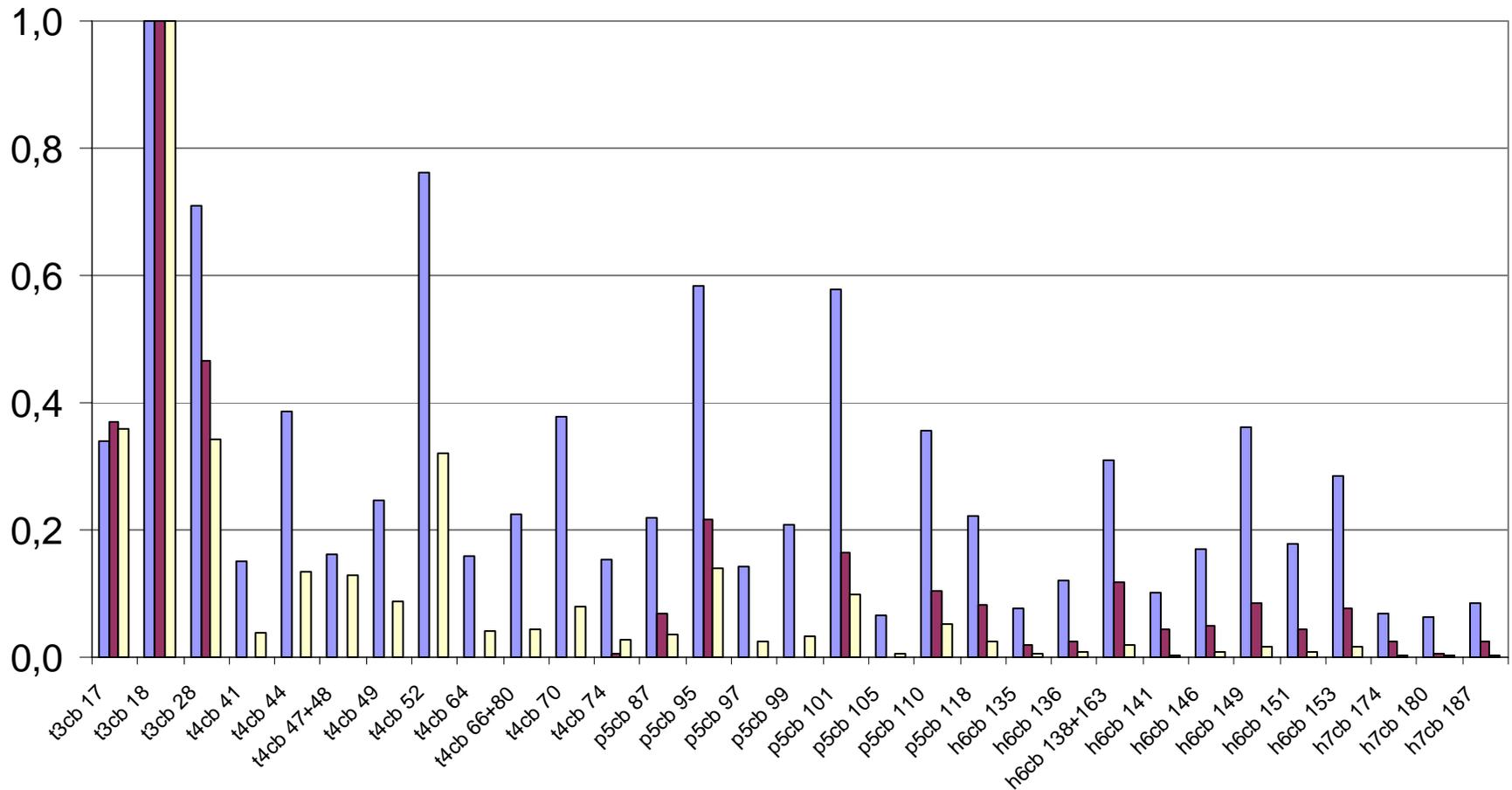


PCB: Profilo di contaminazione di un sedimento marino (Dati elaborati tratti da di Domenico et al, Organohalogen compounds vol.39, 1998)

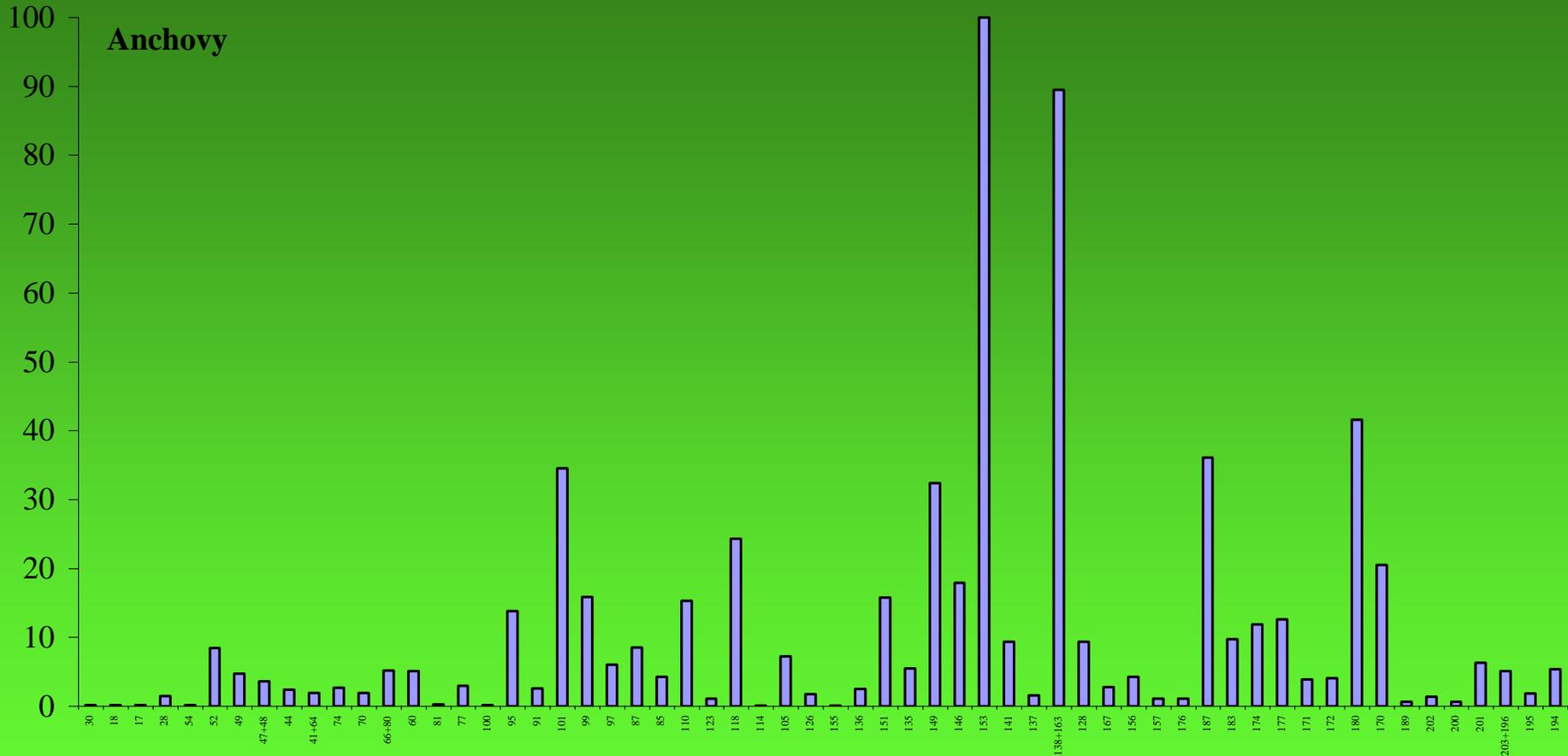


ESPOSIZIONE A XENOBIOTICI ATTRAVERSO IL LATTE MATERNO
Salute del Bambino
e Sicurezza Alimentare: Valutazione e Comunicazione del Rischio
 21-23 giugno 2004

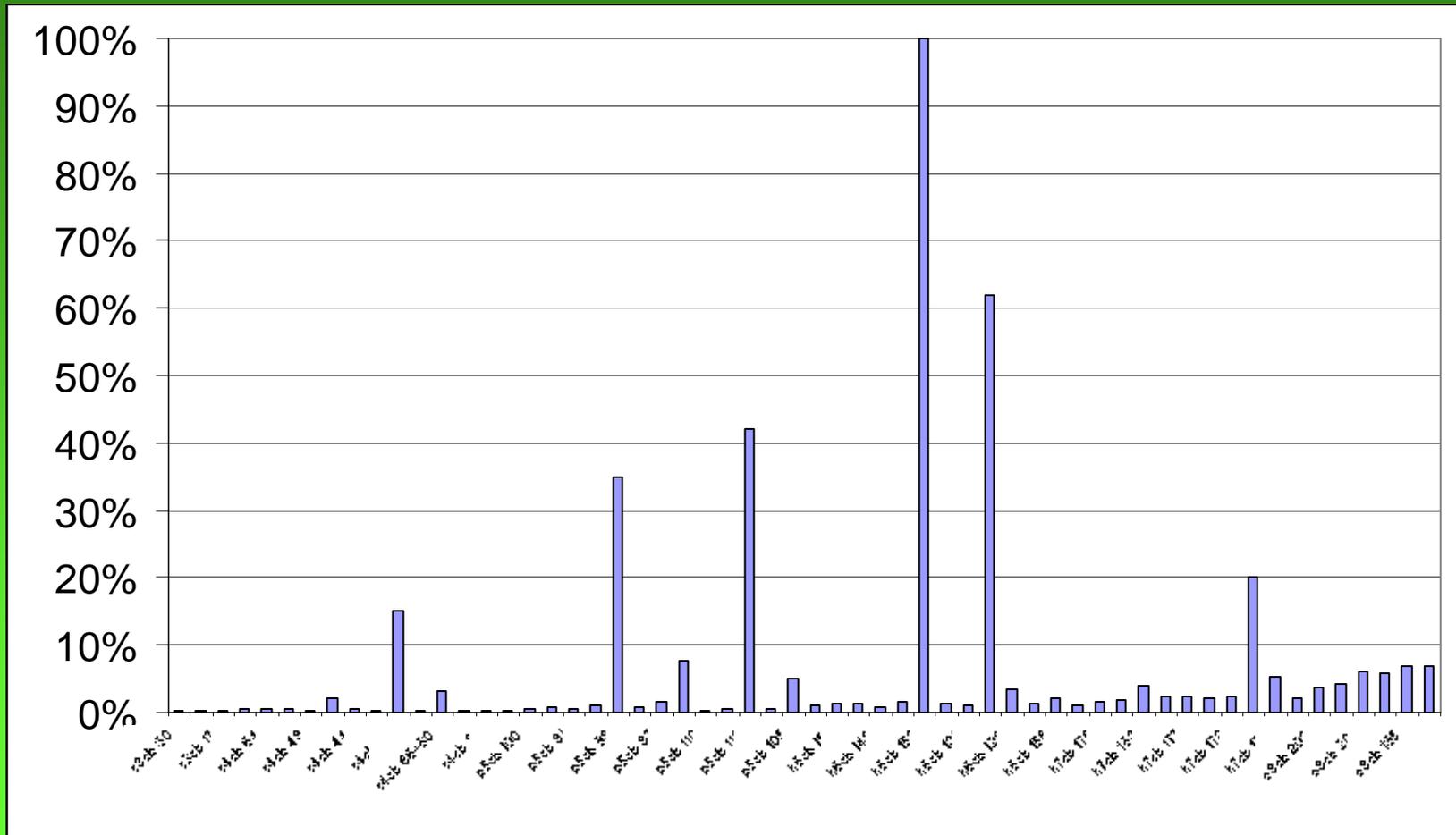
PCB: Profili di contaminazione di aria indoor (bianco) vicino ad abitazione (azzurro) e in prossimità della strada (viola) (Da Turrio et al, Organohalogen Compounds, Vol 61, 2003)



PCB: Profilo di contaminazione di un pesce (Da Bayarri et al., Chemosphere, 43, 2001)



PCB: Profilo di contaminazione di latte vaccino (Da Turrio et al., Microchemical Journal, 51, 1995)



Livelli attuali di diossine e PCB diossina simili in Europa. (DG SANCO)

	N. SAMPLES	DIOXINS	DIOXIN-LIKE PCBs	TOTAL TEQ	CURRENT LIMIT FOR DIOXINS
RUMINANTS	(25)	1.11	1.66	2.32	3
POULTRY	(12)	1.16	3.8	4.72	2
PIGS	(17)	0.4	0.56	0.75	1
LIVER	(5)	n.a.	n.a.	n.a.	6
FISH	(157)	1.22	3.66	4.63	4
Salmon	(74)	1.25	3.75	4.63	
Seafood	(22)	0.5	0.5	1.0	
BALTIC FISH	(273)	17.88	9.87	27.05	n.a.
Herring	(159)	20.1	8.68	28.87	
MILK	(152)	1.6	3.62	5.14	3
Milk at retailer	(61)	1.1	2.07	2.83	
Milk products	(38)	1.15	2.44	3.29	
Milk at farm	(52)	2.03	6.43	7.74	
EGGS	(68)	1.16	1.77	2.77	3
ANIMAL FAT	(10)	n.a.	n.a.	n.a.	1,2 or 3
VEG OIL	(12)	0.32	0.61	0.84	0.75
FISH OIL	(87)	5.72	21.06	26.66	2
2000-1	(35)	7.03	25.72	33.19	
2002-3	(52)	1.91	7.03	8.81	

PNR 2001: PCB (dati riassuntivi; da Turrio et al., atti V congresso di Chimica degli alimenti, 2003)

H6CB [153]

	Min	Max	Media	N° analisi effettuate	N° valori determinati
Carne Bovina	3,30	5,70	4,42	89	13
Carne Suina	2,10	5,21	3,22	168	4
Pollo	3,90	10,0	6,38	88	9
Tacchino	3,96	12,2	5,97	13	6
Trote	6,30	60,5	25,8	37	25
Anguille	8,80	163	38,9	7	7
Spigole	7,20	360	53,3	19	18
Latte Bovino	1,50	17,8	4,28	67	14
Latte Ovi-Caprino	0,00	0,00		16	0
Uova	2,72	23,3	8,15	102	7
Mangimi per Bovine da latte	3,40	7,90	5,68	29	4
Mangimi per Suini	0,00	0,00		15	0
Mangimi per acquacoltura	2,70	39,0	12,6	18	16
Miele	0,00	0,00		12	0
Altro (Specificare in nota)	6,19	4500	615	63	8
N° totale di analisi				743	131

(Dati da Turrio et al., Organohalogen Compounds vol. 38, 1998)

Assunzione giornaliera attraverso la dieta espressa in ng

	MIN	MAX
PCB totali, ng	2147	4679

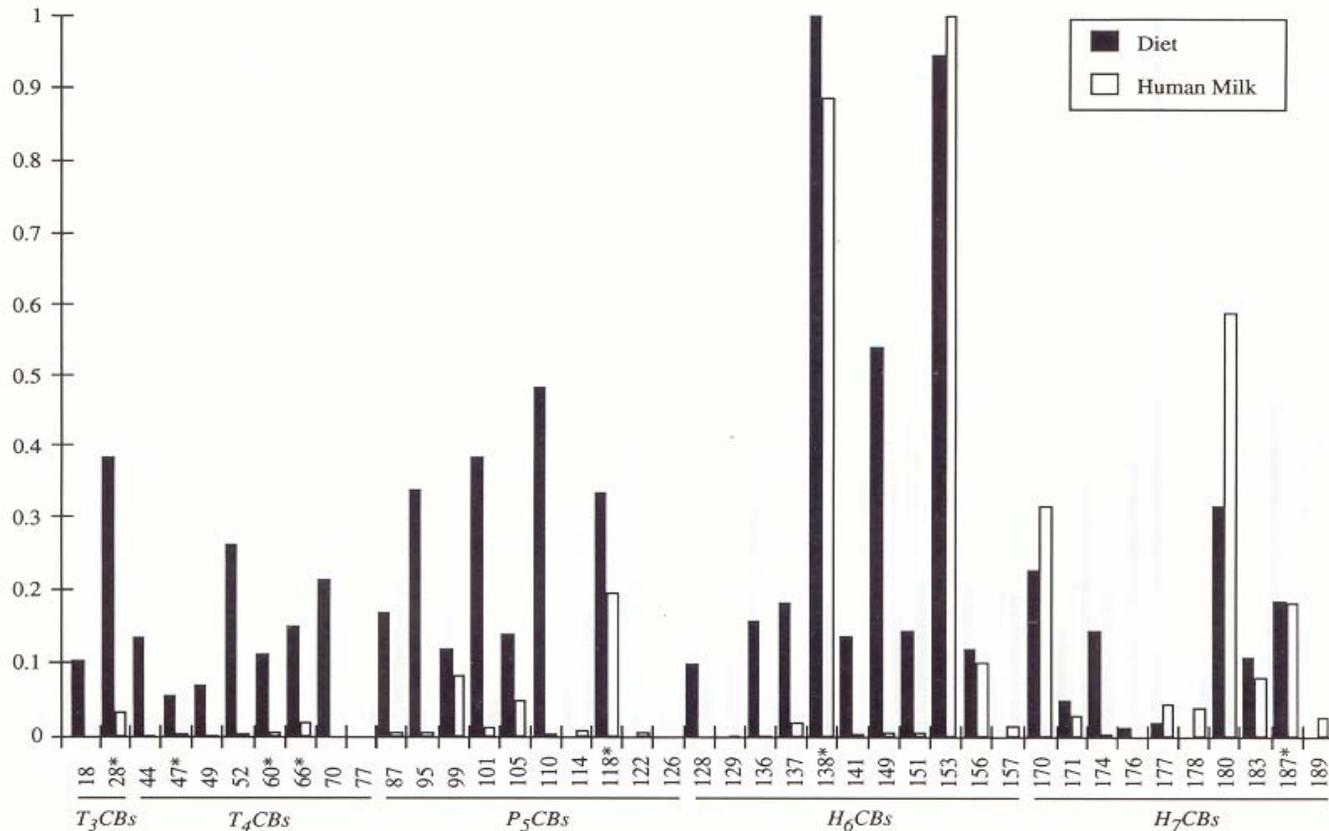
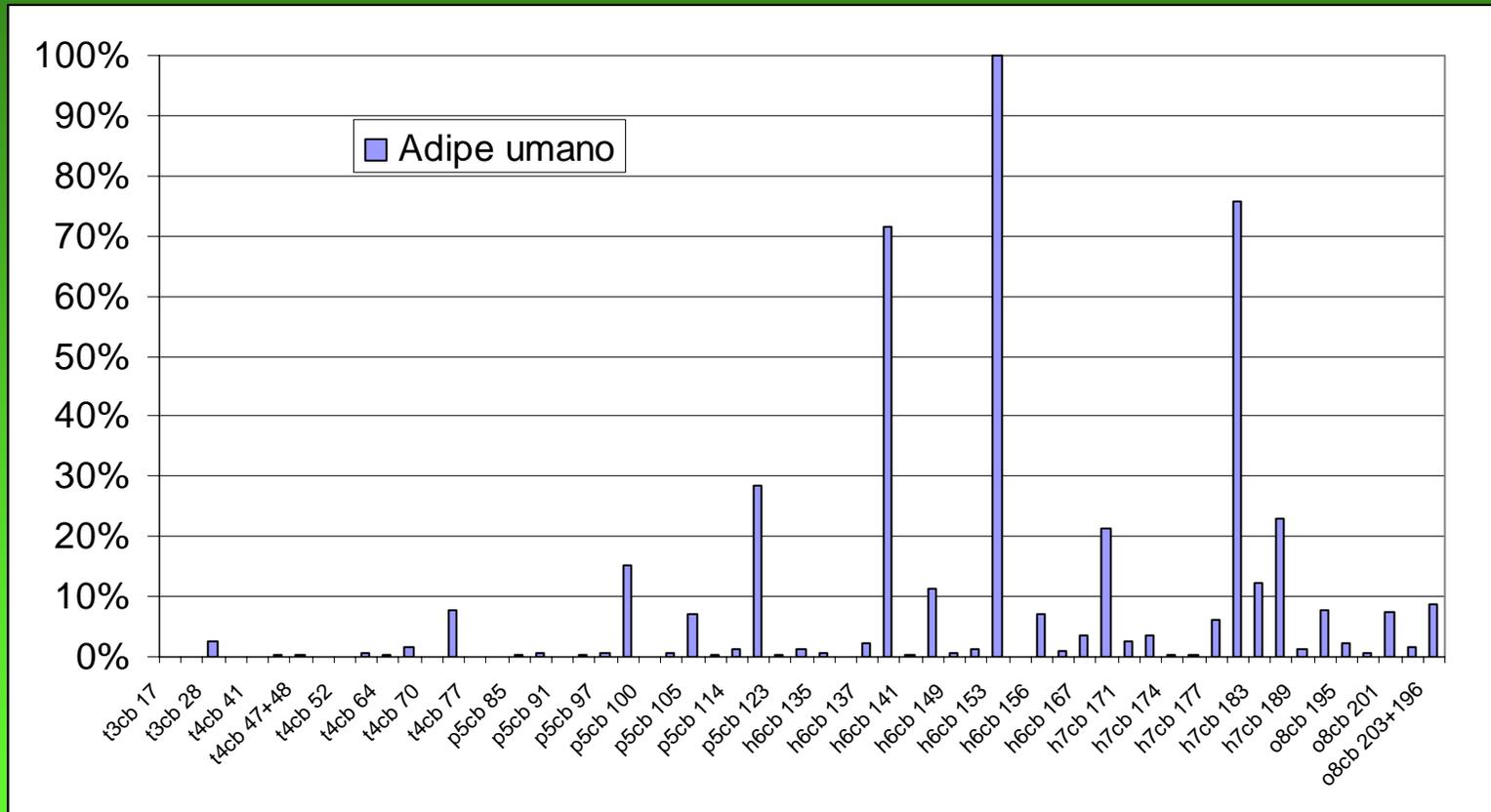
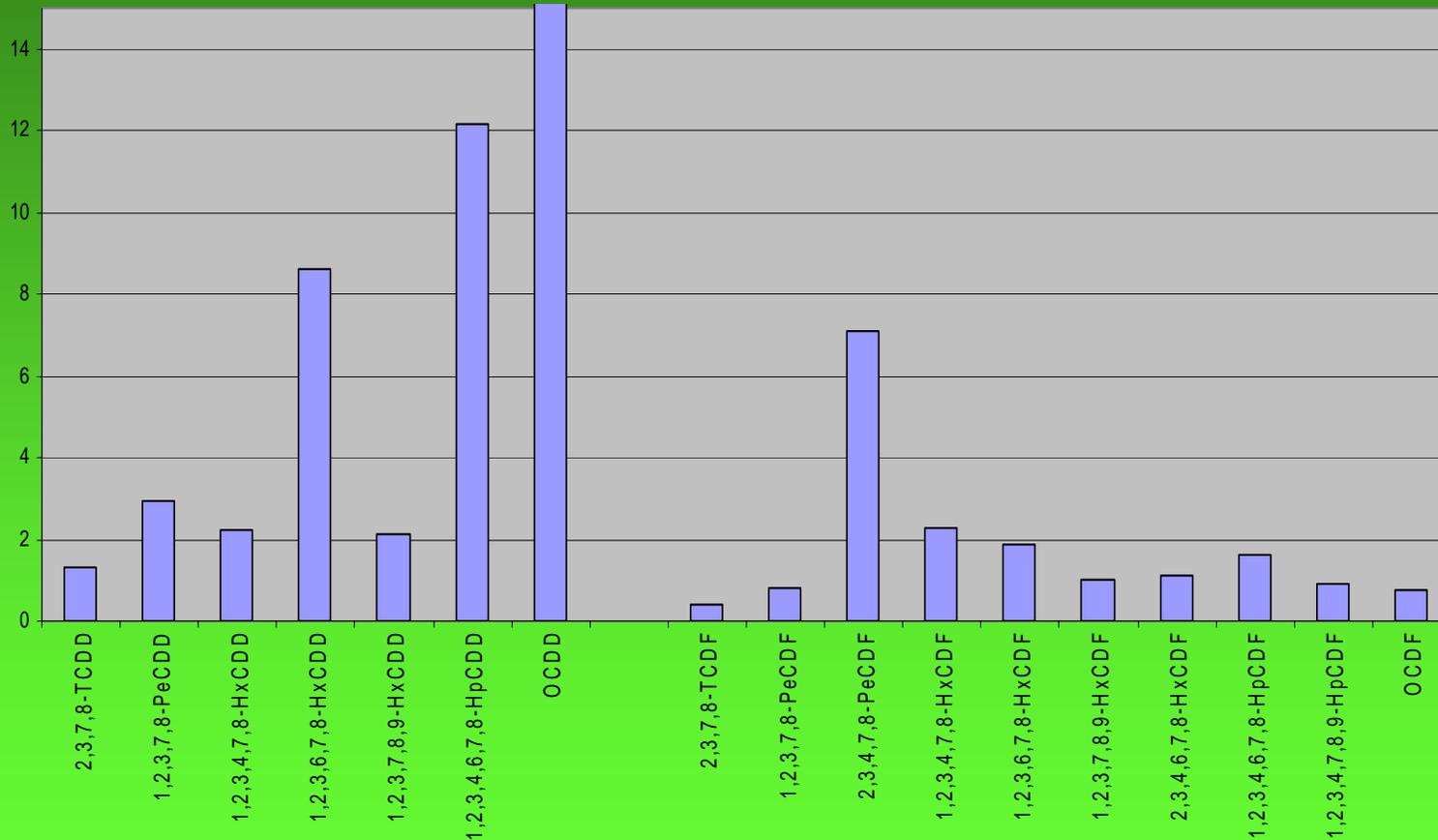


Fig. 2. Comparison of PCB contamination profiles of the Italian mean diet and of one pooled sample of Italian human milk

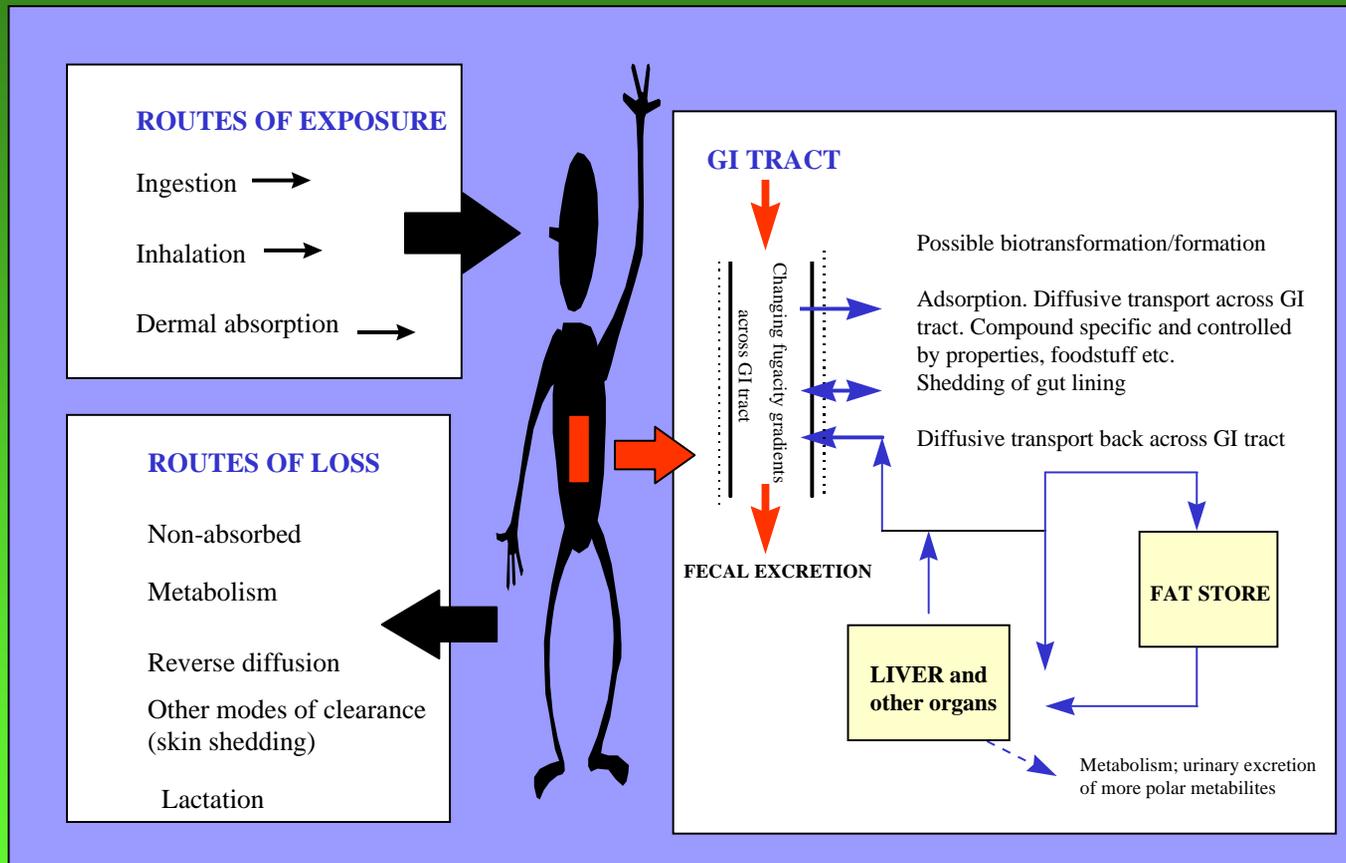
PCB: Profilo di contaminazione di tessuto adiposo umano (Turrio et al., Organohalogen Compounds, vol 58, 2002)



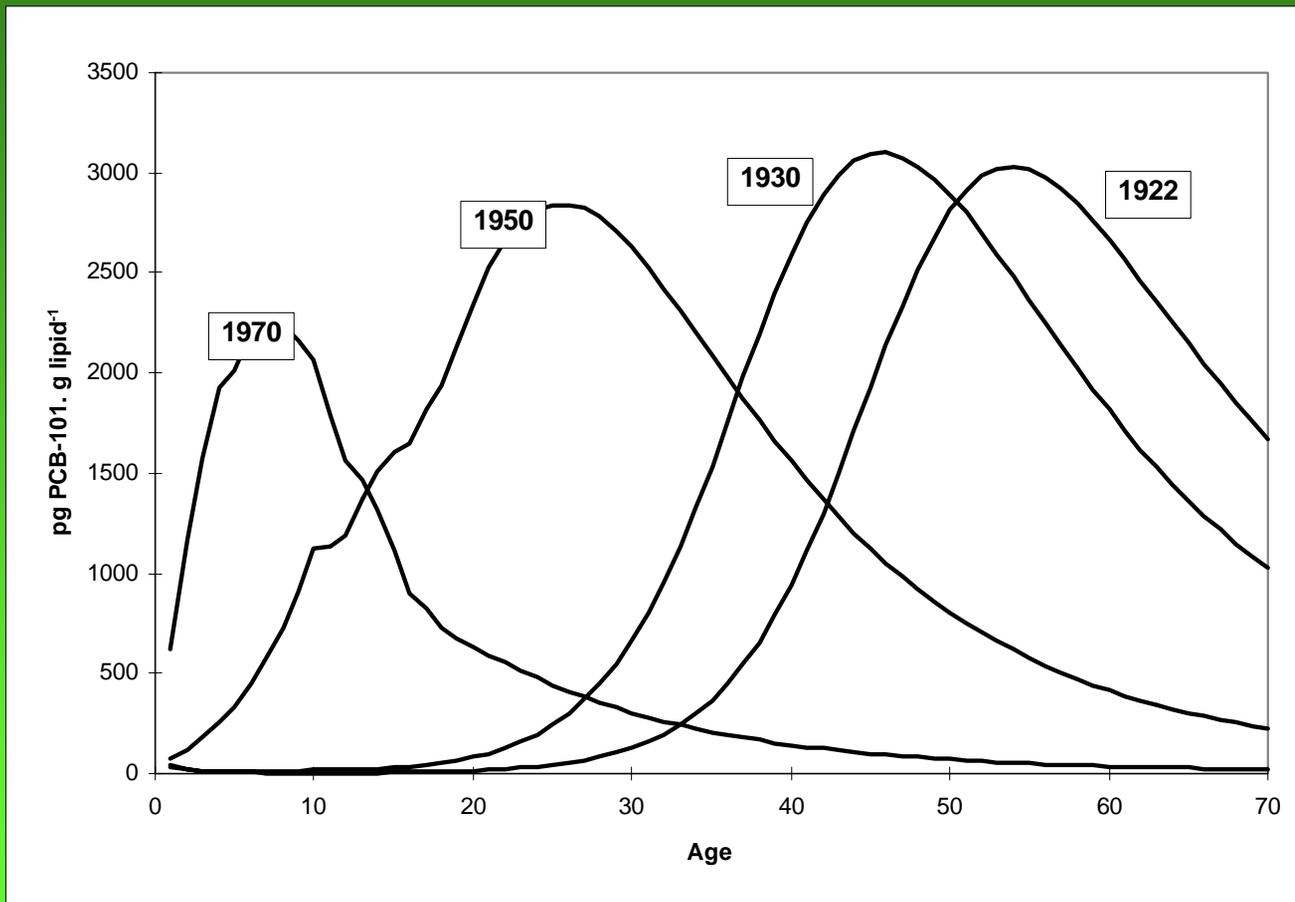
PCDD/PCDF: Profilo di contaminazione del tessuto adiposo umano (Turrio et al., Organohalogen Compounds, vol 58, 2002)



Schema di esposizione, metabolismo e trasformazione di PCB nell'uomo (Alcock et al., Organohalogen Compounds vol 44, 1999)



Concentrazioni previste in GB del PCB-101 nei tessuti per differenti classi di età (nati dal 1920 al 1990, pg kg pc d⁻¹) (Alcock et al., Organohalogen Compounds vol 44, 1999)



Variazione temporale dei livelli di PCDD/PCDF in latte materno in Germania (Päpke, Environ. Health Perspec., 106,1998)

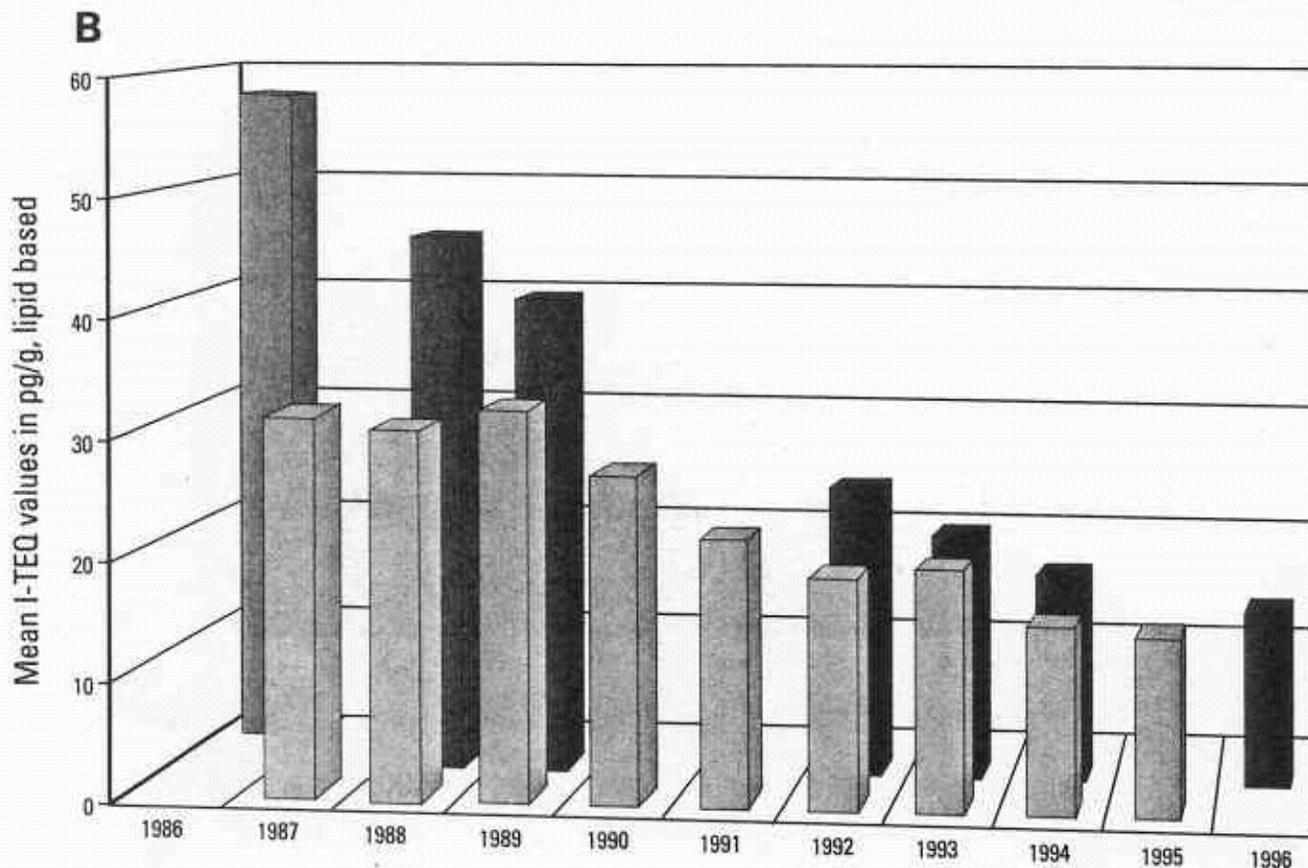
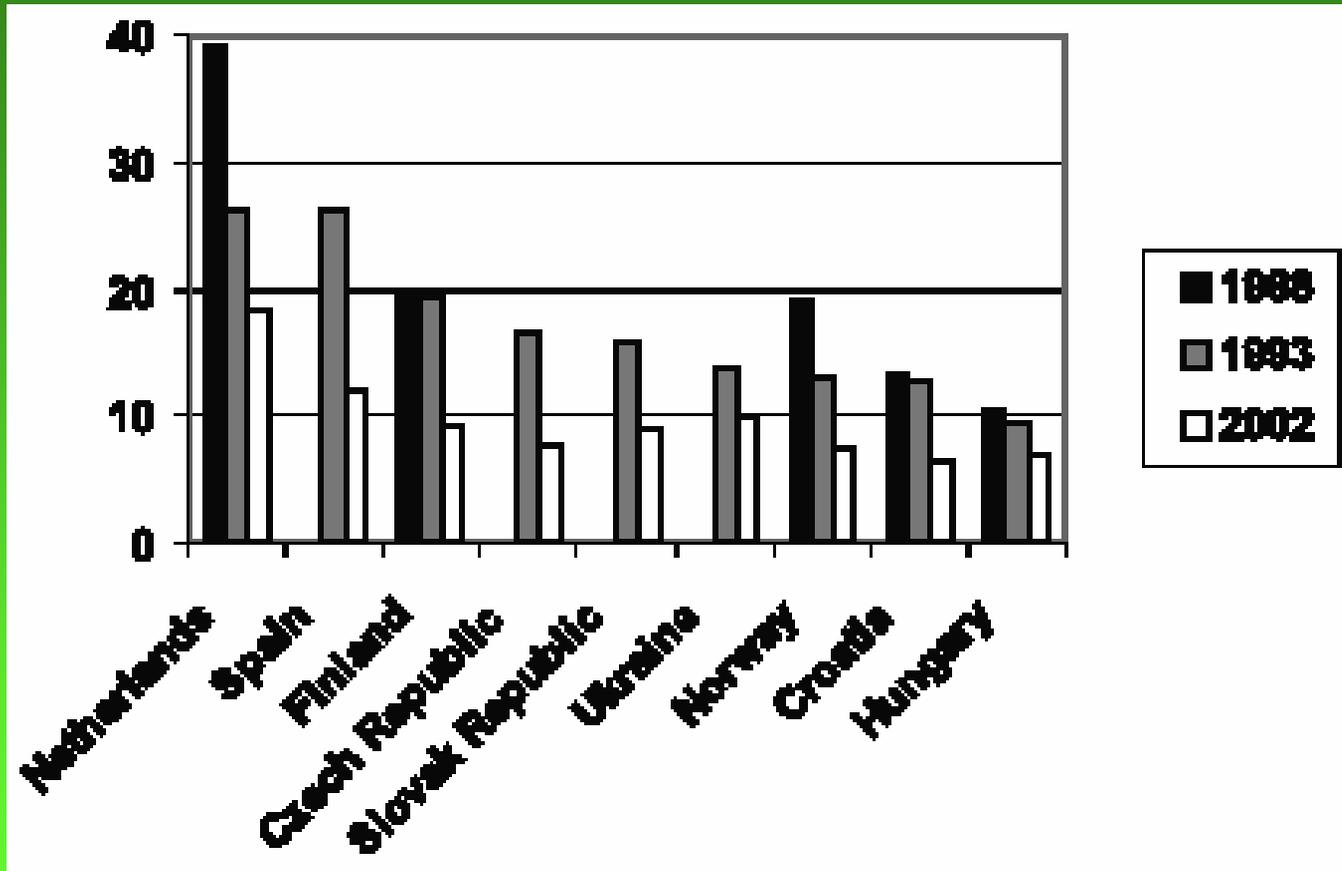


Figure 5. Time trend of PCDD/PCDF in humans in adipose tissue (5), blood (12,14,17), and mothers' milk (8,11,18). 1986, $n=20$; 1988, $n=10$; 1989, $n=102$; 1992, $n=44$; 1993, $n=70$; 1994, $n=134$; 1996, $n=139$. (A) Blood; (B) blood and mothers' milk.

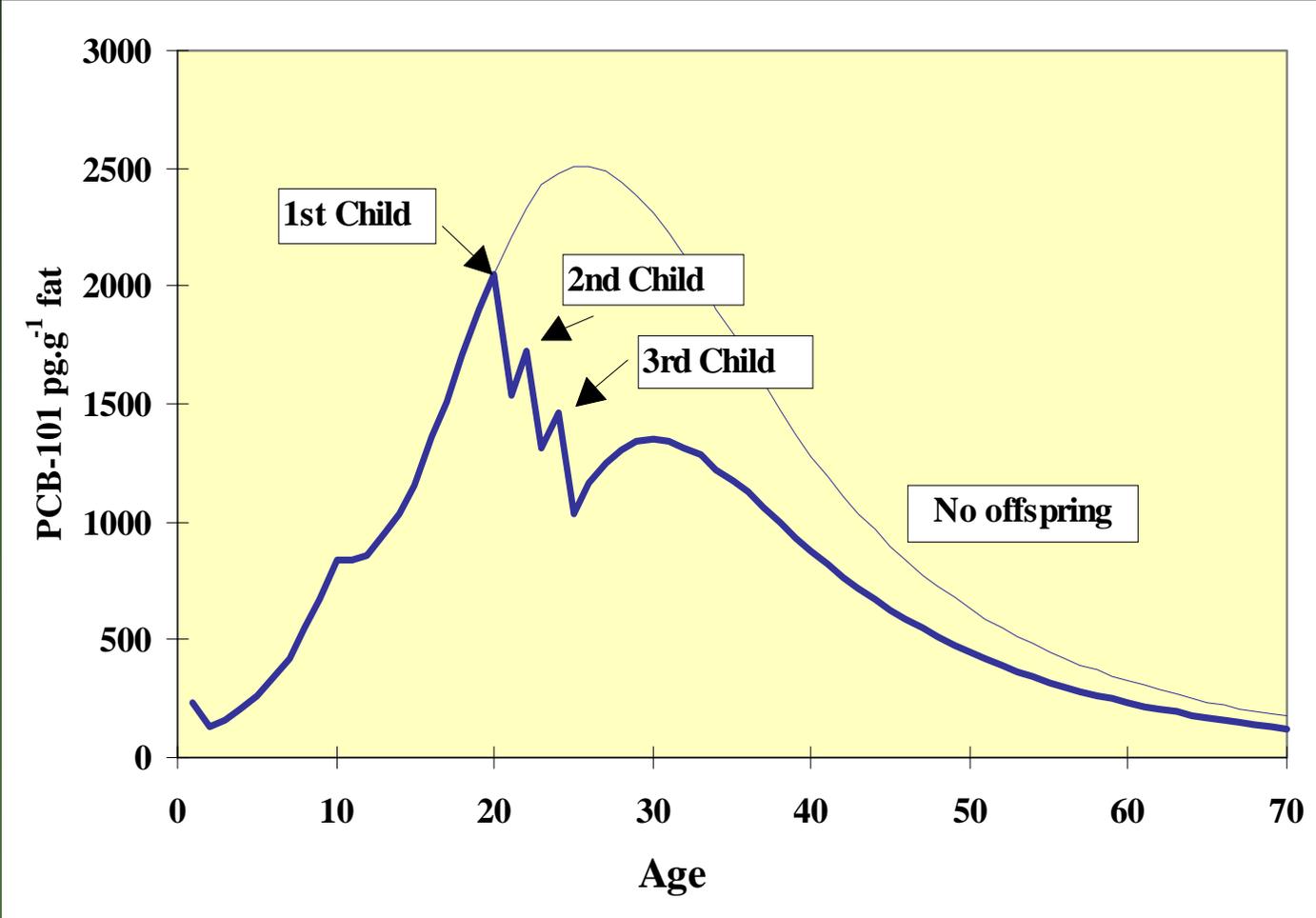
Variazione temporale dei livelli di PCDD/PCDF nel latte materno (van Leeuwen FX R e Malisch R., Organohalogen Compounds vol 56, 2002)



Livelli di PCDD, PCDF e PCB diossina simili in latte materno, 2001/2002 (van Leeuwen FX R e Malisch R., Organohalogen Compounds vol 56, 2002)

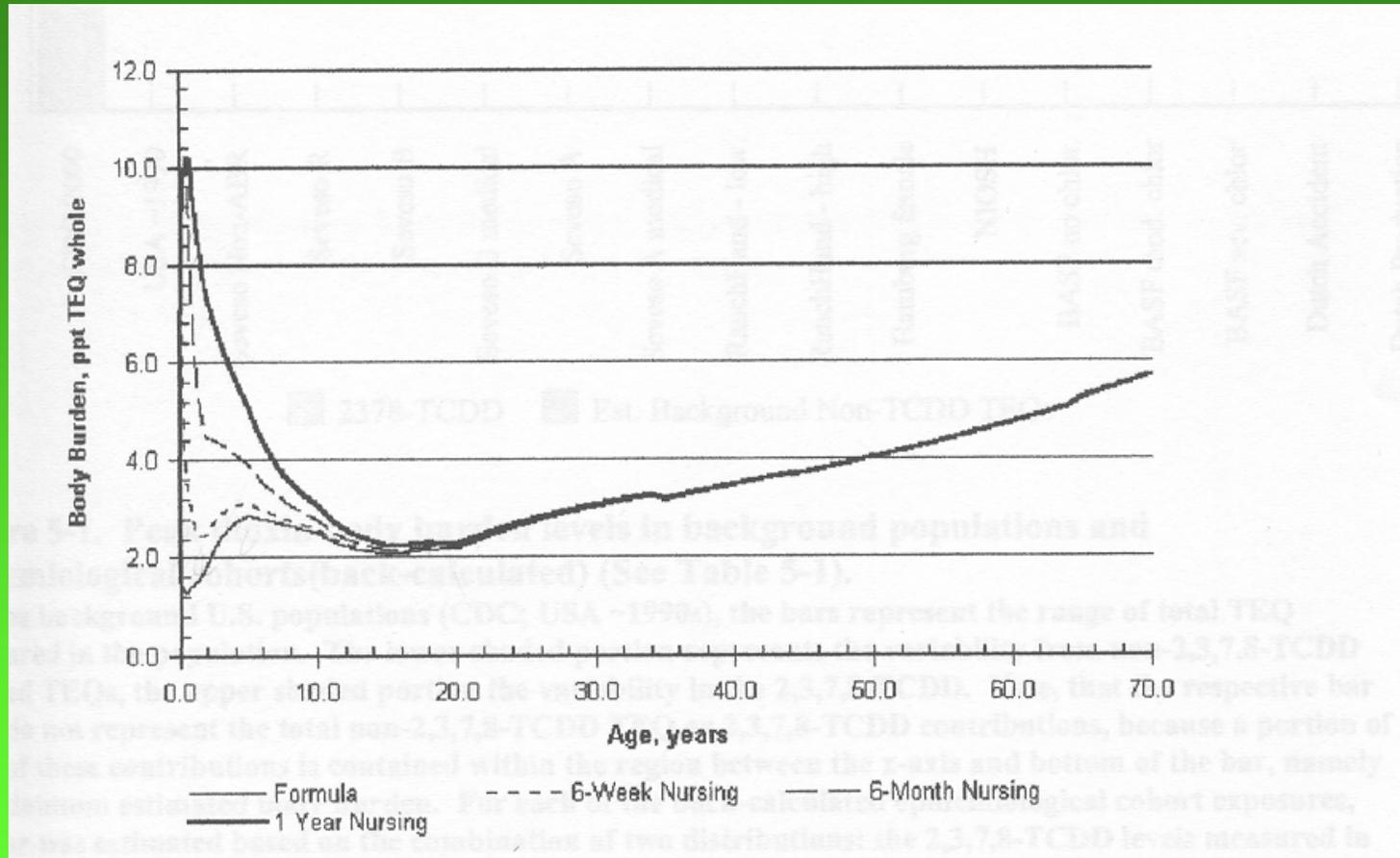
Country	PCDDs/PCDFs WHO-TEQ pg/g fat		PCBs WHO-TEQ pg/g fat		Number of pools
	<i>median</i>	<i>range</i>	<i>median</i>	<i>range</i>	
	Australia	5.65	5.50 – 5.79	3.09	
Brazil	3.93	2.73 – 5.34	1.81	1.30 – 12.30	9
Bulgaria	6.14	5.08 – 7.11	4.21	3.74 – 4.70	3
Croatia	6.40	5.99 – 6.80	7.17	6.82 – 7.52	2
Czech Republic	7.78	7.44 – 10.73	15.24	14.32 – 28.48	3
Egypt	22.79	17.16 – 51.50	6.01	4.43 – 8.26	7
Finland	9.44	9.35 – 9.52	5.85	5.66 – 6.03	2
Hungary	6.79	5.26 – 7.46	2.87	2.38 – 4.24	3
Ireland	6.91	6.19 – 8.54	4.66	2.72 – 5.19	3
Italy	12.66	9.40 – 14.83	16.29	11.02 – 19.33	4
New Zealand	6.86	6.08 – 7.00	3.92	3.50 – 4.71	3
Norway	7.30	7.16 – 7.43	8.08	6.56 – 9.61	2
Romania	8.86	8.37 – 12.00	8.06	8.05 – 8.11	3
Russia	8.88	7.46 – 12.93	15.68	13.38 – 22.95	4
Slovak Republic	9.07	7.84 – 9.87	12.60	10.72 – 19.49	4
Spain	11.90	10.41 – 18.32	11.65	9.96 – 16.97	3
Sweden	9.58	–	9.71	–	1
The Netherlands	18.27	17.09 – 21.29	11.57	10.90 – 13.08	3
Ukraine	10.04	8.38 – 10.16	19.95	14.10 – 22.00	3

Effetto della prole sul carico corporeo del PCB-101 per una donna nata nel 1950; caso senza figli e caso con tre figli nati all'età di 20, 22 24 anni. (Alcock et al., Organohalogen Compounds vol 44, 1999)



ESPOSIZIONE A XENOBIOTICI ATTRAVERSO IL LATTE MATERNO
Salute del Bambino e Sicurezza Alimentare: Valutazione e Comunicazione del Rischio
21-23 giugno 2004

Modello di andamento del carico corporeo in funzione di 4 ipotesi di allattamento (Da EPA)



L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coordinato, tra il 1987 e il 2002, tre studi di esposizione basati sui livelli di PCB, PCDD e PCDF nel latte materno

I livelli di PCB, PCDD e PCDF sono in diminuzione, spesso in misura molto netta, nei paesi industrializzati

Già nel 1988, al termine del primo studio, l'OMS ritenne di non dover in alcun modo limitare l'allattamento materno; da allora i livelli di contaminazione del latte materno sono diminuiti notevolmente

PLASTICIZZANTI ED ALIMENTI PER L'INFANZIA

*GIUSEPPE LATINI, Division of Neonatology,
Perrino Hospital, Brindisi, Clinical Physiology
Institute (IFC-CNR), National Research Council,
Lecce Section, Italy*

Background

PHTHALATE ESTERS ARE A CLASS OF WATER-INSOLUBLE ORGANIC CHEMICALS WHICH HAVE BEEN USED AS PLASTICIZERS FOR POLYVINYLCHLORIDE [PVC] FORMULATIONS SINCE ABOUT 1930.

Production

**THEY ARE WIDELY USED IN
MANY APPLICATIONS
(MEDICAL DEVICES, TOYS,
FOOD WRAPS, SHOE SOLES,
INTERIOR BUILDING
SURFACES, CLOTHING, CAR
PRODUCTS etc.)**

Production

**AS A RESULT OF THEIR
COST, CONVENIENCE AND
ADAPTABILITY.**

Production

PVC IS A RIGID MATERIAL AND PLASTICISERS ARE ADDED TO THE POLYMER TO MAKE THE PLASTIC FLEXIBLE AND APPROPRIATE FOR DIFFERENT USES.

DEHP

**DI-[2ETHYLHEXYL]-PHTHALATE
[DEHP] IS THE MOST COMMONLY
USED PLASTICIZER.**

DEHP

**ITS CONTENT IN PLASTICS
VARIES FROM 40% TO 50% OF
THE FINAL WEIGHT.**

DEHP

DEHP leakage

BUT, PLASTICIZERS ARE NOT CHEMICALLY BOUND TO THE POLYMER AND, WITH TIME AND USE, HAVE BEEN SHOWN TO BE RELEASED FROM PVC FORMULATIONS INTO THE EXTERNAL ENVIRONMENT.

DEHP

Plasticisers: ubiquitous environmental
contaminants

**PHTHALATES HAVE BEEN
FOUND EVERYWHERE IN
THE ENVIRONMENT**

DEHP TOXICITY

DEHP long term toxicity and tissue deposition have been well documented in animal models

DEHP ACTION

**As DEHP action is
dose-, time- and age dependent.**

DEHP ACTION

**And DEHP effects are influenced
by the stage of development at
exposure among animals**

DEHP exposure risk

**infants may represent a
population at increased risk,..**

DEHP exposure risk

..as they are exposed since early in life to several different sources, including breast milk, infant formula, baby food, indoor air, and by dermal and oral exposure via indoor dust containing DEHP.

DEHP

Oral route of exposure

**THE LARGEST EXPOSURE TO
DEHP IS DIETARY, FOLLOWED
BY INDOOR AIR.**

DEHP

Oral route of exposure

FOOD SURVEYS SHOW A RANGE OF DEHP CONTENT, BUT FATTY FOODS INCLUDING DAIRY, FISH, MEAT AND OILS CONTAIN THE MOST.

DEHP

Oral route of exposure

For infants dietary DEHP exposure occurs primarily from infant formulae and breast milk and for children from dairy products

DEHP and foods

DEHP metabolism

After oral ingestion, DEHP is converted by esterases and lipases in the gastrointestinal tract to its active, primary metabolite, MEHP, ..

DEHP and foods

DEHP metabolism

**..which is further
metabolized by various
hydroxylation and oxidation
reactions and it is eliminated
following conjugation with
glucuronide**

DEHP and foods

DEHP metabolism

**The oxidative metabolism (β -,
 ω - and ω -1 oxidation) forms
the secondary metabolites...**

DEHP and foods

DEHP metabolism

...mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate (5OH-MEHP) and mono(2-ethyl-5-oxo-hexyl)phthalate (5oxo-MEHP) out of MEHP

DEHP and foods

DEHP metabolism

Pancreatic lipase is the most effective enzyme hydrolyzing DEHP and MEHP formation occurs mainly in the gut following oral ingestion.

DEHP and foods

DEHP metabolism

Since the conversion of DEHP to MEHP occurs almost exclusively in the gastrointestinal tract (the lipase responsible is secreted into the small intestine from the pancreas),

DEHP and foods

DEHP metabolism

**the activation of DEHP is
limited mainly to
exposures via the oral
route**

DEHP and foods

DEHP metabolism

Although human neonates have much lower levels of pancreatic lipase than adults, they can convert orally administered DEHP to MEHP via lingual, gastric, hepatic, and lipase in breast milk.

DEHP and foods

DEHP metabolism

**Some of these enzymes
may be present at higher
levels in infants than in
adults**

DEHP and foods

Oral route of exposure

Gastric lipase activity is high in infants to aid in the digestion of fats in milk and peaks postnatally in children at 28-33 weeks of age.

DEHP and foods

Oral route of exposure

Thus, neonates and older children may be able to convert DEHP to MEHP via gastric, hepatic, and plasma lipases as efficiently as adults.

DEHP and foods

Oral route of exposure

individuals with high rates of lipase activity and/or low rates of glucuronidation activity are at higher risk of DEHP-induced adverse effects than the rest of the population.

DEHP and foods

Oral route of exposure

Moreover, children have a reduced capacity to metabolize compounds via glucuronidation, compared to adults.

DEHP and foods

Oral route of exposure

Consequently, these children may be able to convert DEHP to MEHP more efficiently than older children or adults can

DEHP

Oral route of exposure

**CHILDREN HAVE TO BE
CONSIDERED TO BE AT
HIGHER RISK FOR THE
EFFECTS OF PLASTICISERS**

*Latini G. The Potential Hazards of Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate in Babies:
A Review Biol Neonate 2000;78;4;269-276. .*

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA (September 2001)*

**SAFETY ASSESSMENT OF DEHP
RELEASED FROM PVC MEDICAL
DEVICES**

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**1) CHILDREN RECEIVE A
GREATER DOSE OF DEHP, ON A
MG/KG BASIS, THAN ADULTS DO**

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**2) PHARMACOKINETIC
DIFFERENCES BETWEEN
CHILDREN AND ADULTS MAY
RESULT IN GREATER
ABSORPTION OF DEHP,**

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**2)... GREATER CONVERSION OF
DEHP TO MEHP AND REDUCED
EXCRETION OF MEHP IN
CHILDREN COMPARED TO ADULTS**

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**3) CHILDREN MAY BE MORE
PHARMACODYNAMICALLY
SENSITIVE TO THE ADVERSE
EFFECTS OF DEHP THAN ADULTS
ARE.**

DEHP

Differences in intestinal permeability

between children and adults may also place children at greater risk, due to the greater potential for children to absorb larger amounts of DEHP from the gastrointestinal tract

DEHP

DEHP is not as safe as originally thought.

An increasing number of adverse effects of DEHP on experimental animals and human tissues have been reported.

DEHP

Oral route of exposure

**There is enough evidence to
consider DEHP as
detrimental to human
fertility.**

*The Committee for Adaptation to Technical Progress of
Directive 67/548/EEC, 25 January 2001*

DEHP

Oral route of exposure

**DEHP EXPOSURE HAS BEEN
TESTED IN BREAST MILK
AND INFANT FORMULAE**

DEHP and breast milk

Oral route of exposure

One means of exposure to DEHP and MEHP is lactational transfer from a nursing mother to her offspring.

DEHP and breast milk

Oral route of exposure

**RODENT STUDIES
DEMONSTRATE ADVERSE
EFFECTS IN OFFSPRING
FOLLOWING INGESTION OF
MILK FROM DEHP-EXPOSED
DAMS AND SUGGEST THAT..**

DEHP and breast milk

Oral route of exposure

**TRANSFER OF ENOUGH DEHP
OR MEHP CAN TAKE PLACE TO
CAUSE ADVERSE EFFECTS.**

DEHP and breast milk

Oral route of exposure

Data are available on levels of DEHP in milk from healthy mothers and a recent study has estimated that the average daily intake of DEHP via nursing would be..

DEHP and breast milk

Oral route of exposure

0.021 mg/kg/day for infants aged 0-3 months and 0.008 mg/kg/day for 3- to 12-month-old children.

DEHP and infant formulae

Oral route of exposure

**the UK Ministry of Agriculture,
Fisheries and Food estimated the
intakes of phthalates by infants
from infant formulae**

MAFF (1998). Phthalates in infant formulae – Follow-up survey

DEHP and infant formulae

Oral route of exposure

A total of 39 samples of 14 different infant formulae were analyzed. DEHP was the most abundant individual phthalate and the level ranged from 0.05-0.44 mg/kg (dry powder)

Infants exposure to DEHP by infant formulae at six ages.

	Concentration DEHP (mg/kg dry weight)	Bodyweight (kg)	Total intake infant formulae -dry weight, (g)	Exposure, mg/kg/day
Age				
0-1 weeks	0.44	2.5	81	0.014
2-4 weeks	0.44	3.5	108	0.014
1-2 months	0.44	4.5	135	0.013
2-3 months	0.44	5.5	135	0.011
3-4 months	0.44	6.5	158	0.011
4-6 months	0.44	No data	No data	/
≥6 months	0.44	8	144	0.008
0-3 months	0.44	4.4	124	0.013

DEHP and food

Oral route of exposure

**Phthalates were analysed in
11 samples of baby food, and
11 samples of infant formulae.**

DEHP and infant formulae

Oral route of exposure

The concentration of DEHP in infant formulae was 0.004 - 0.06 mg/kg. The highest estimated intake of DEHP was 0.015 mg/kg/day.

DEHP EXPOSURE VIA INFANT FORMULAE AND BREAST MILK

<i>Infants exposed via infant formulae and breast milk</i>	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
Infant formulae (0-3 months)	13
Infant formulae (≥ 6 months)	8
Breast milk (0-3 months)	21
Breast milk (3-12 months)	8

DEHP and baby food

Oral route of exposure

The concentration of DEHP in baby food was 0.052 - 0.21 mg/kg.

Table Daily human intake of different foodstuff.

	Value Child	Unit
Daily intake of fish	0.084	Kg/day
Daily intake of leaf crops (incl. fruit and cereals)	0.6	Kg/day
Daily intake of root crops	0.192	Kg/day
Daily intake of meat	0.229	Kg/day
Daily intake of dairy products	1.68	Kg/day

DEHP and infant formulae

Enteral feeding

Exposure to DEHP can come from the PVC bag used to store the enteral nutrition solution and the nasogastric tube

DEHP and infant formulae

Enteral feeding

Since 1976 Stetson et al. hypothesised that plastic catheters could cause necrotizing enterocolitis through the release of DEHP

DEHP and infant formulae

Enteral feeding

No data are available on the extent to which DEHP is released from enteral nutrition storage bags;

DEHP and infant formulae

Enteral feeding

the assumption can be made that these bags release DEHP at the same rate as bags used to store TPN admixtures.

DEHP and infant formulae

Enteral feeding

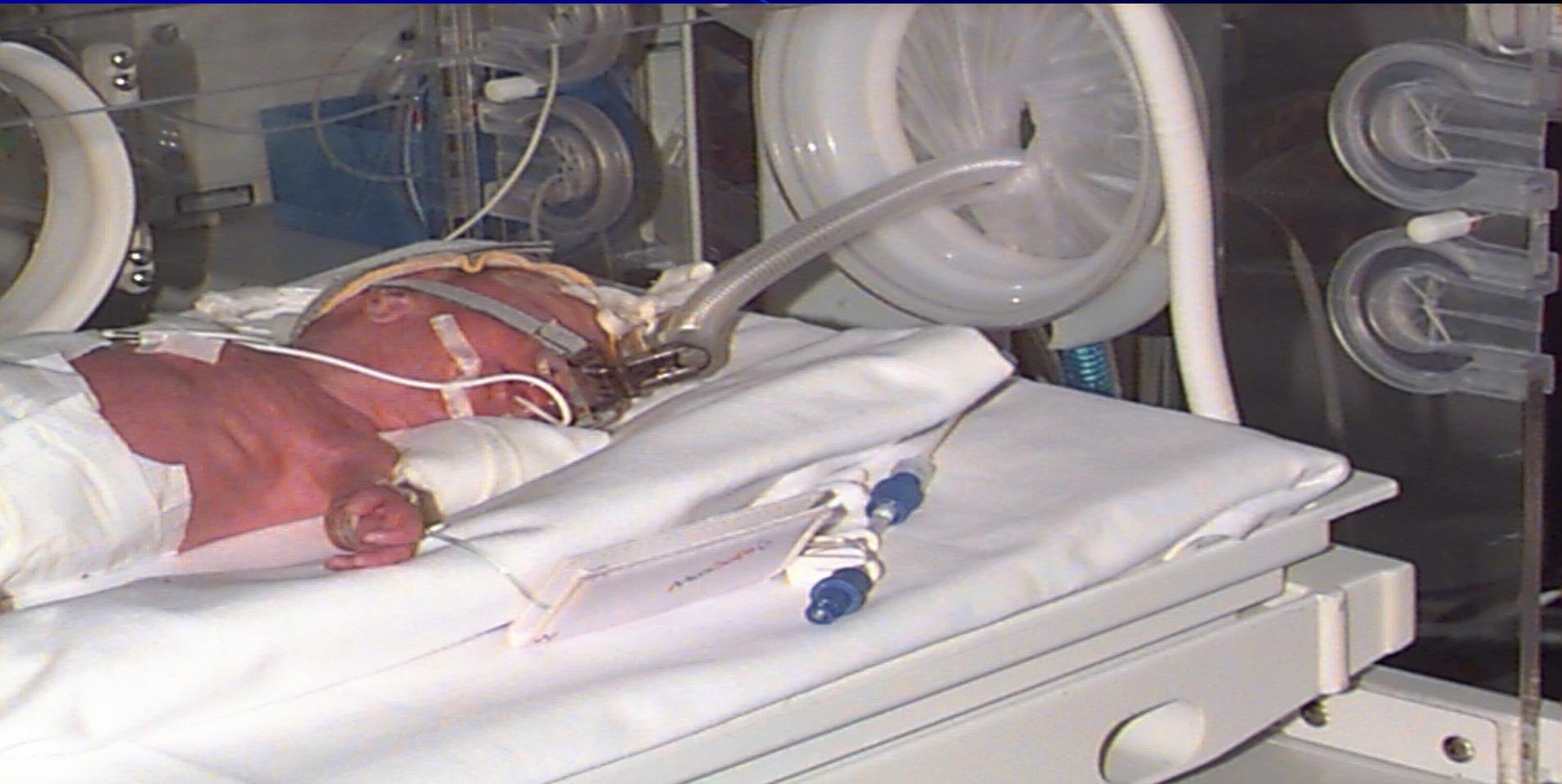
Assuming that the enteral nutrition admixture contains a similar amount of lipid as the parenteral admixture, an upper-bound estimate of this dose is 9.47 mg/day, or 0.14 mg/kg/day.

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA (September 2001)*

**SAFETY ASSESSMENT OF DEHP
RELEASED FROM PVC MEDICAL
DEVICES**

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**NEONATES IN THE NICU
ENVIRONMENT ARE EXPOSED TO
DEHP FROM MULTIPLE DEVICES.**



DEHP and PVC

Literature reports that DEHP leaks out from:

- **FEEDING TUBES**
- **INFUSION TUBING SYSTEMS**
- **UMBILICAL CATHETERS**
- **PVC BLOOD BAGS**
- **TRANSFUSION TUBING SYSTEMS**

DEHP and PVC

Literature reports that DEHP leaks out from:

- **HEMODIALYSIS SYSTEMS**
- **PERITONEAL DIALYSIS SYSTEMS**
- **RESPIRATORY TUBING SYSTEMS**
- **CARDIOPULMONARY BYPASS
SYSTEMS**
- **ECMO CIRCUITS**

DEHP and PVC

Literature reports that DEHP leaks out from:

- **ENDOTRACHEAL TUBES**

Latini G, Avery GB. Materials Degradation In Endotracheal Tubes: A potential contributor to Bronchopulmonary Dysplasia. Acta Ped. 1999;88;1174-1175.

*Center for Devices and Radiological
Health U.S. FDA*

**And they may represent a
population at increased
risk for the adverse effects
of DEHP.**

Conclusion

To date, toxicity effects due to dietary exposure to phthalates are available only in animal models

Conclusion

In particular, several phthalates have been reported of adversely affecting both fertility and reproduction in laboratory animals, following oral administration

Conclusion

Children are potentially exposed to DEHP from several different sources. These exposures may be by different exposure routes and occur either sequentially or separately.

Conclusion

The exposures may also vary in frequency occurring at different ages, and for different durations.

Conclusion

It is apparent that exposure to DEHP occurs for a life-time but the amount, frequency and source change.

Conclusion

“In particular, since the blood-testis barrier forms just before puberty in humans, permeability of the blood-testis barrier is increased in children and particularly in newborns, whose testicles are still developing

Conclusion

“As a consequence, male newborns are thought to be at the greatest potential risk

Conclusion

In the future, further research is needed to better investigate on the precise extent of dietary exposure to phthalates in humans and particularly in babies

Conclusion

The secondary metabolites 5OH-MEHP and 5oxo-MEHP seem to be more suitable than DEHP or MEHP for the assessment of human DEHP exposure, as they are not subject to external contamination

Conclusion

“The available toxicity data and the limited but suggestive human exposure data

Conclusion

“causes the serious concern that oral exposure may adversely affect both fertility and reproduction

Conclusion

Consequently, it would be advisable in the future to replace current PVC plasticisers, especially if they come into contact with babies, with better-quality materials.

Latini G, Verrotti A, De Felice C.

**Plasticisers, infant nutrition and
reproductive health. Reprod
Toxicol (in press)**

THANKS

FOR

YOUR ATTENTION