

ISS, Roma, giugno 2005



CONTAMINANTI ed ALLATTAMENTO AL SENO: RISCHI e BENEFICI

Gemma Calamandrei, Aldina Venerosi

Dipartimento di Biologia cellulare e Neuroscienze,

Istituto Superiore di Sanità,

Roma

L'Organizzazione Mondiale della Sanità 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.**

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 e neurotrofine**

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**
- **Cortisolo**
- **Insulina**

Agenti ad attività anti- infiammatoria nel latte materno

- **Antiossidanti (*scavengers* dei radicali)**
- **Enzimi antiproteasici**
- **Prostaglandine (citoprotezione, riparazione del danno cellulare in risposta a processi infiammatorii)**

Latte materno come sistema biologico integrato: omeostasi neuroimmunoendocrina



Effetti dell'allattamento al seno sulla salute del lattante

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

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). Ruolo di fattori nutrizionali (LCPUFA) e neurotrofine

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

In generale, l'allattamento al seno, soprattutto se prolungato, sarebbe associato a 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

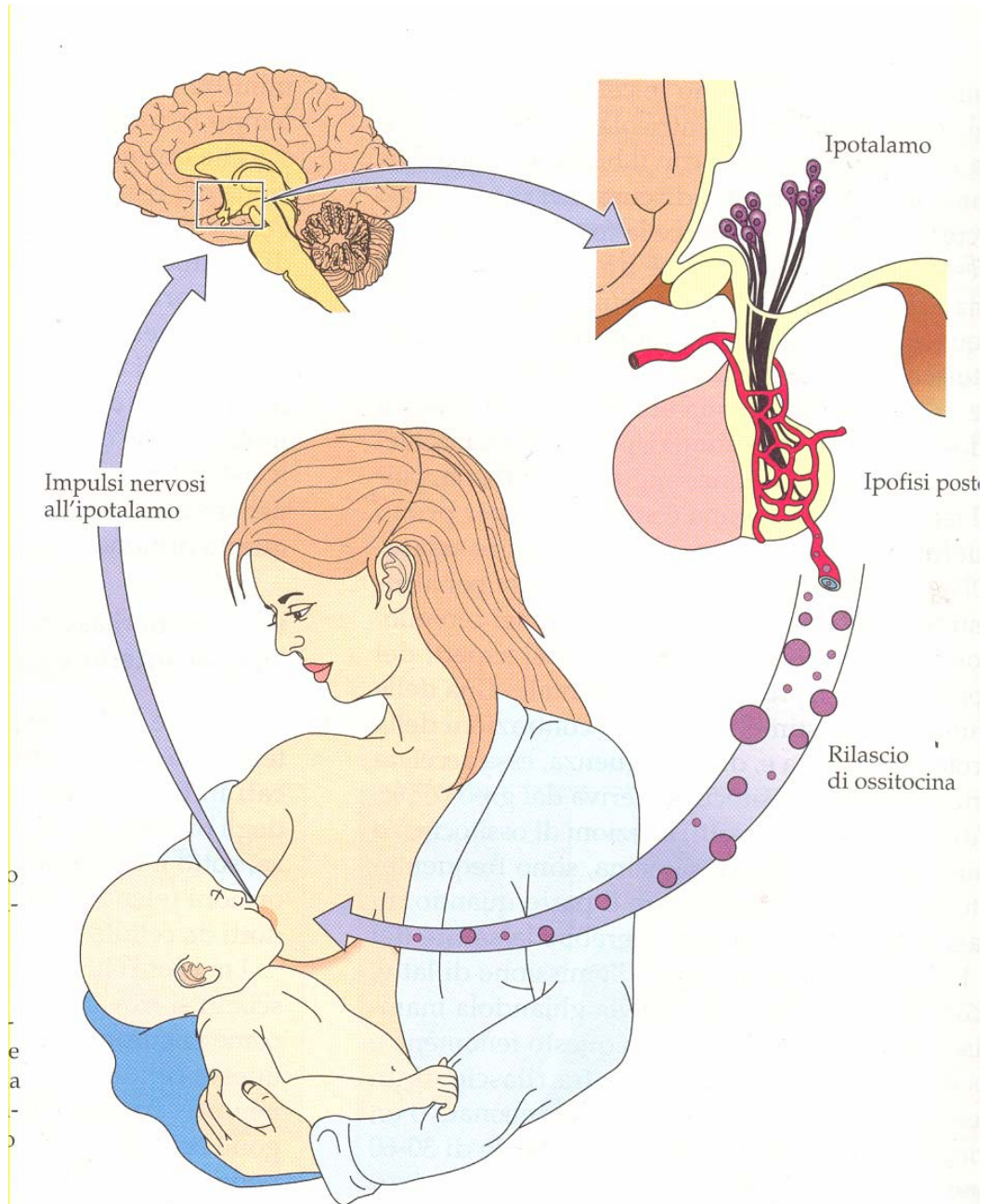


Fattori psicologici

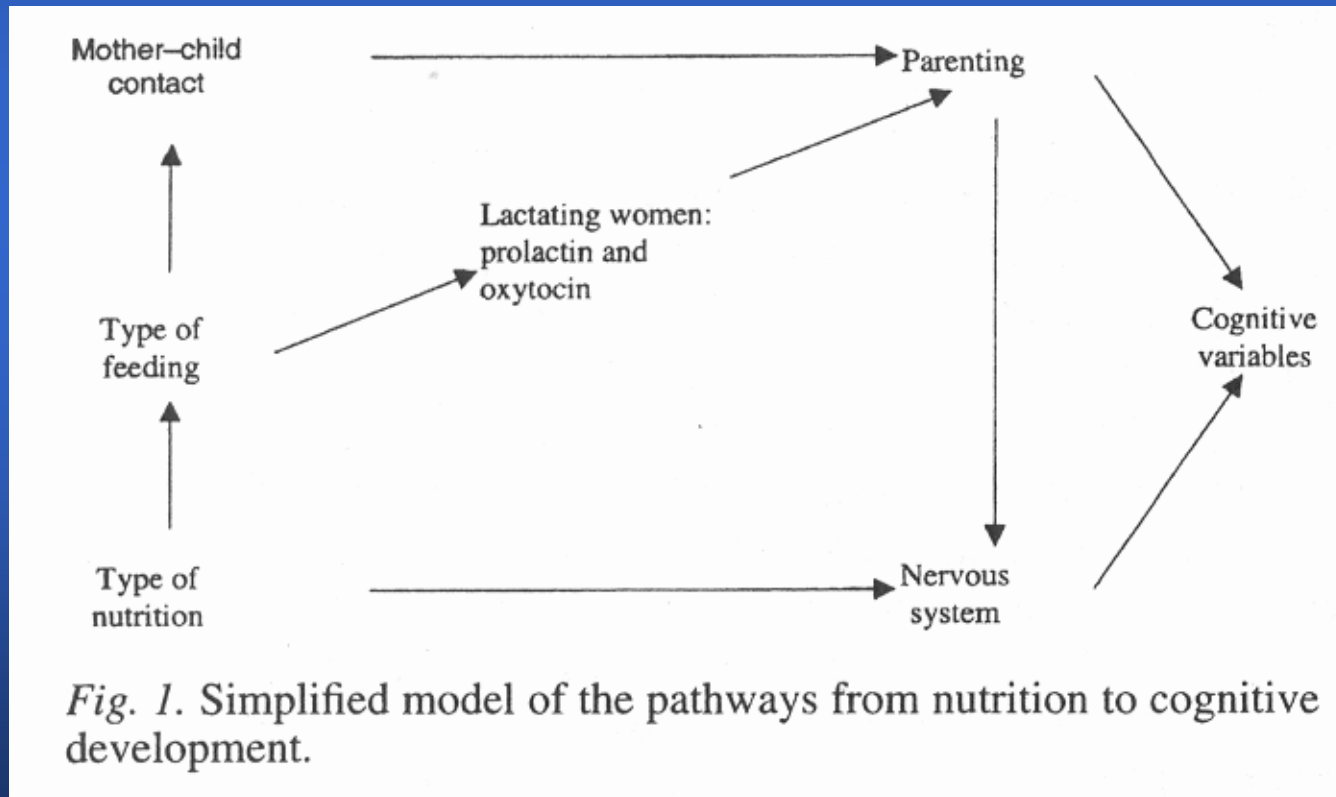


Fattori psicobiologici

Suzione e regolazione del rilascio di ossitocina



Come l'allattamento influenza lo sviluppo cognitivo



**Risultati dello studio di Feldman & Eidelman (2003):
l'allattamento materno migliora lo sviluppo neuropsicologico dei
neonati pretermine
sia direttamente che influenzando il comportamento materno
(ruolo modulatorio di prolattina e ossitocina 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**

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

Xenobiotici presenti nel latte materno

Contaminanti Organici Persistenti (POPs)

- Pesticidi Organoclorurati (OC), e.g. DDT, Dieldrina, Eptacloro, Clordano
- Policlorobifenili (PCB)
- Diossine (PCDD, 75) e Furani (PCDF, 135)
- PBDE (ritardanti di fiamma)

Altri?

Altri pesticidi

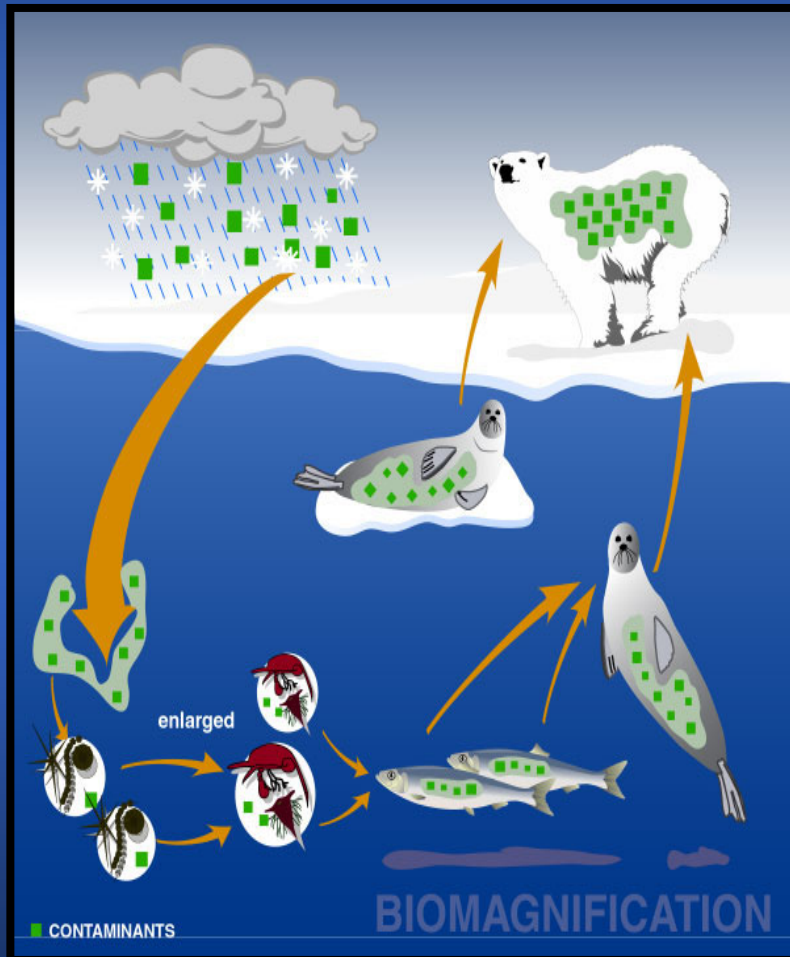
- Organofosforici
- Carbammati

Metalli

- piombo
- mercurio
- cadmio

Solventi

POPs: lipofilici, si accumulano nel tessuto adiposo degli organismi viventi



Assimilati principalmente attraverso la dieta, vengono mobilizzati assieme ai grassi e rilasciati al feto attraverso la placenta e al neonato attraverso il latte

Il lattante si colloca al livello più alto della catena alimentare

Alcuni xenobiotici presenti nel latte materno (1980, paesi industrializzati)

	<i>Concentrazione Latte materno</i>	<i>Emivita Latte materno</i>	<i>Rapporto latte/plasma mat.</i>	<i>Fonte esposizione</i>
Nicotina	0-400 µg/l	1.5 h	3	Fumo di sigaretta
Piombo	20 µg/l	13 settimane	0.2	Vernici, benzine
Caffeina	2-6 mg/l	7 h	0.8	Assunzione caffè
PCBs, DDT	2-100 µg/l	6 mesi	6	Dieta (pesce, latticini, molluschi)
Etanolo	700 mg/l	3 h	1	Assunzione alcolici

Fattori che influenzano la concentrazione di xenobiotici nel latte materno

- **Tipo di dieta (anche nel corso della vita!)**
- **Parità**
- **Durata dell'allattamento**
- **Stile di vita: fumo, alcool, sedentarietà, obesità**
- **Condizioni socioeconomiche**
- **Stress**

Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk.

Lorber M. and Phillips L., *Env Health Perspect*, 2002.

Modello farmacocinetico per calcolare l'impatto dell'allattamento al seno sul carico corporeo (*body burden*) dei composti diossino-simili: calcolo di un "dioxin toxic equivalent" (**TEQ**) che corrisponde alla somma delle concentrazioni dei singoli composti diossino-simili moltiplicati per il loro rispettivo TEF.

Il **TEQ** così calcolato comprende **29 composti** ad attività diossino-simile (7 congeneri **PCDD**, 10 congeneri **PCDF** e 12 congeneri **PCB**) e permette la valutazione di potenziali effetti additivi.

Patandin et al., 1999: 6 mesi di allattamento esclusivo al seno contribuiscono al 12 - 14 % del totale di composti diossino-simili nei primi 25 anni di vita.

Effetti additivi tra esposizione transplacentare e allattamento?

Possibili effetti sinergici tra diversi agenti (pe PCBs + diossine + MeHg)?

Quali gli effetti più probabili? Quali i sistemi più vulnerabili?

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%

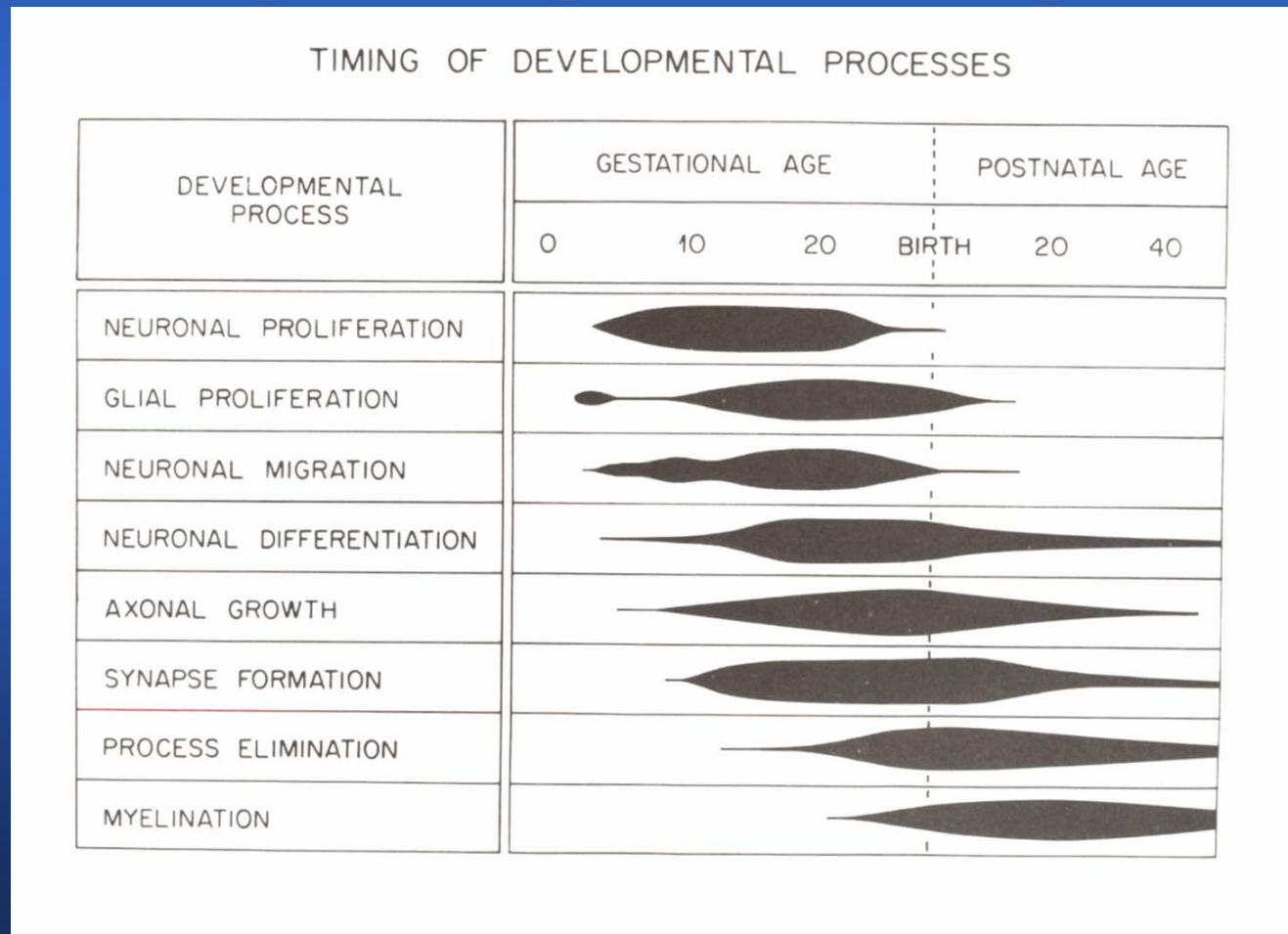
Eziologia ignota: 30-40%

La maggioranza dei contaminanti
ambientali nel latte materno sono
neurotossici



Vulnerabilità del SNC alle Influenze Ambientali

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



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

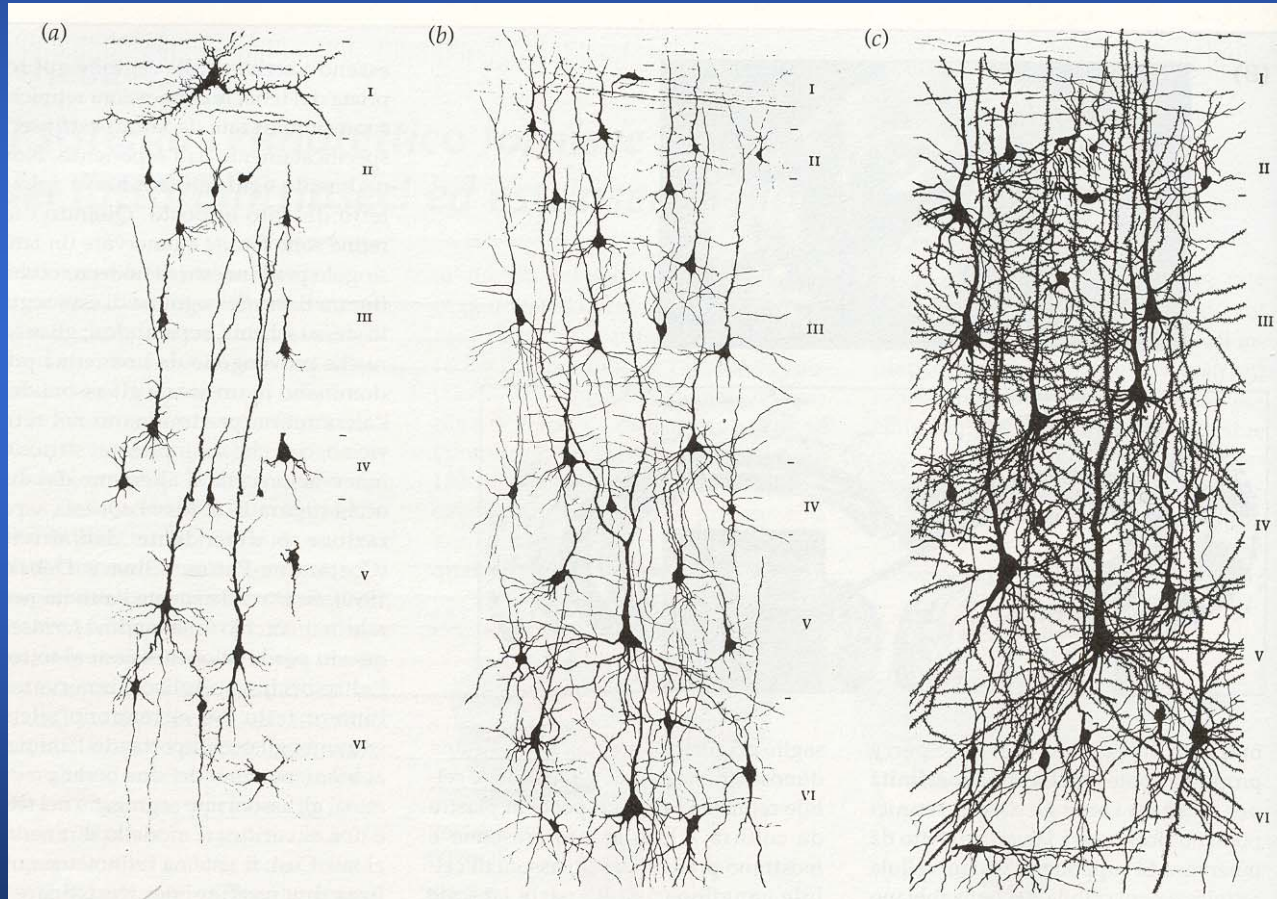
POPs (PCB/diossine/furani e pesticidi organoclorurati): effetti diretti su neuroni e cellule gliali ma anche indiretti attraverso l'alterazione dell'azione di ormoni (alterazione dimorfismi sessuali)

Sviluppo delle connessioni tra neuroni nella corteccia cerebrale

1 mese

3 mesi

2 anni



Agente neurotossico



Alterazione 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

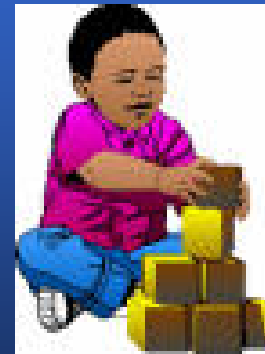
- **Nella maggioranza dei casi, l'esposizione ad agenti neurotossici in corso di sviluppo non induce malformazioni cerebrali evidenti, ma danni "sottili" che provocano alterazioni del comportamento, che si manifestano in una fase di sviluppo successiva, fino all'età adulta**



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:

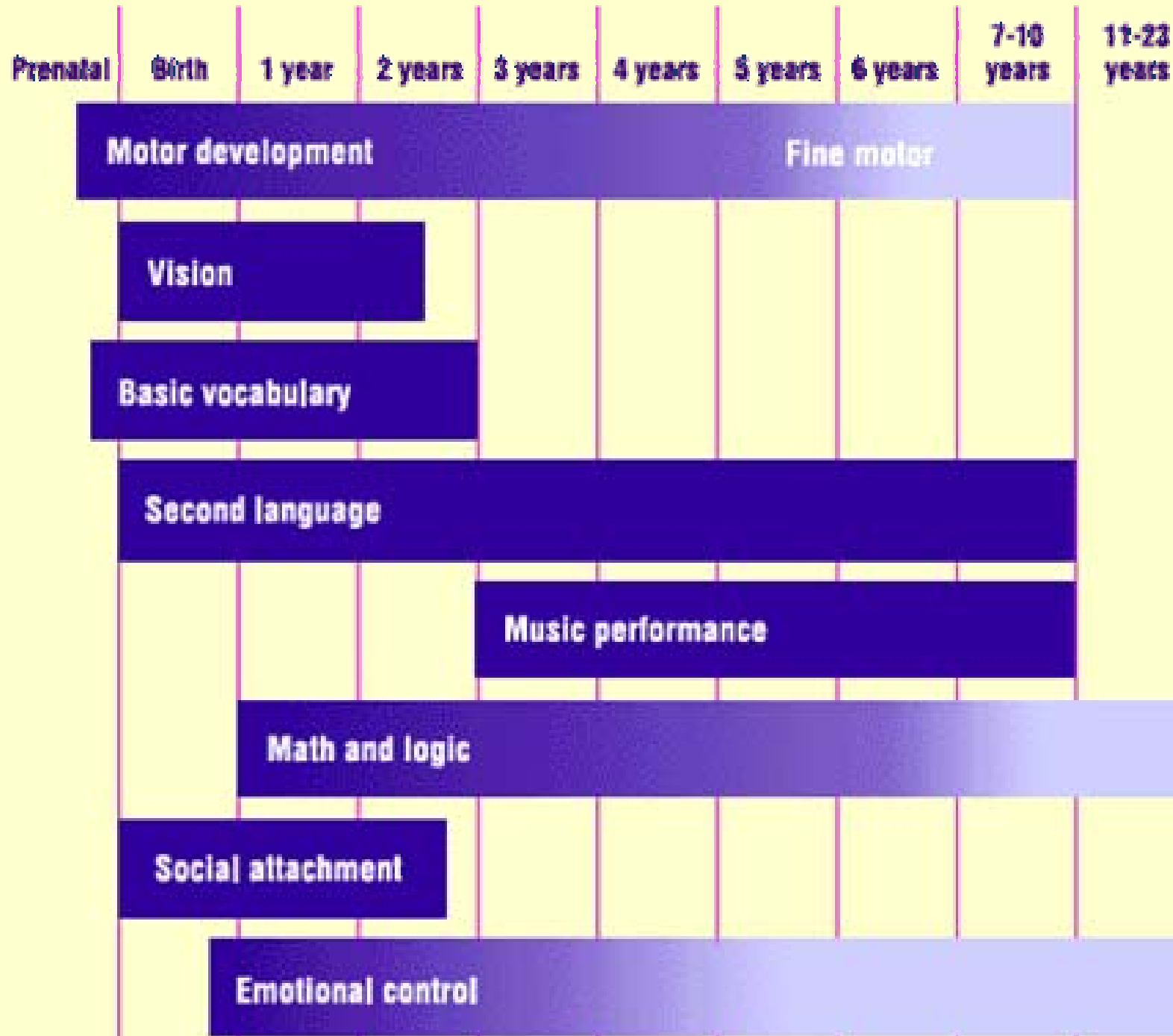
follow-up di popolazioni esposte e non-,
verificando l'esistenza o la mancanza
di effetti neurocomportamentali

problemi metodologici: valutazione dell'esposizione

- POPs: 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

problemi metodologici: valutazione degli effetti

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



problemi metodologici: valutazione degli effetti

- **numerosi fattori confondenti che possono agire da modificatori di effetti:**
 - **altri contaminanti (esposizioni multiple)**
 - **fattori genetici**
 - **fattori socioculturali (e.g ambiente domestico)**
 - **fattori di salute**
 - **età della madre**
 - **parità**

Policlorobifenili (PCB)

Effetti endocrini:

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

Effetti neurocomportamentali:

- diretti - sul sistema nervoso (non-dioxin)
- 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

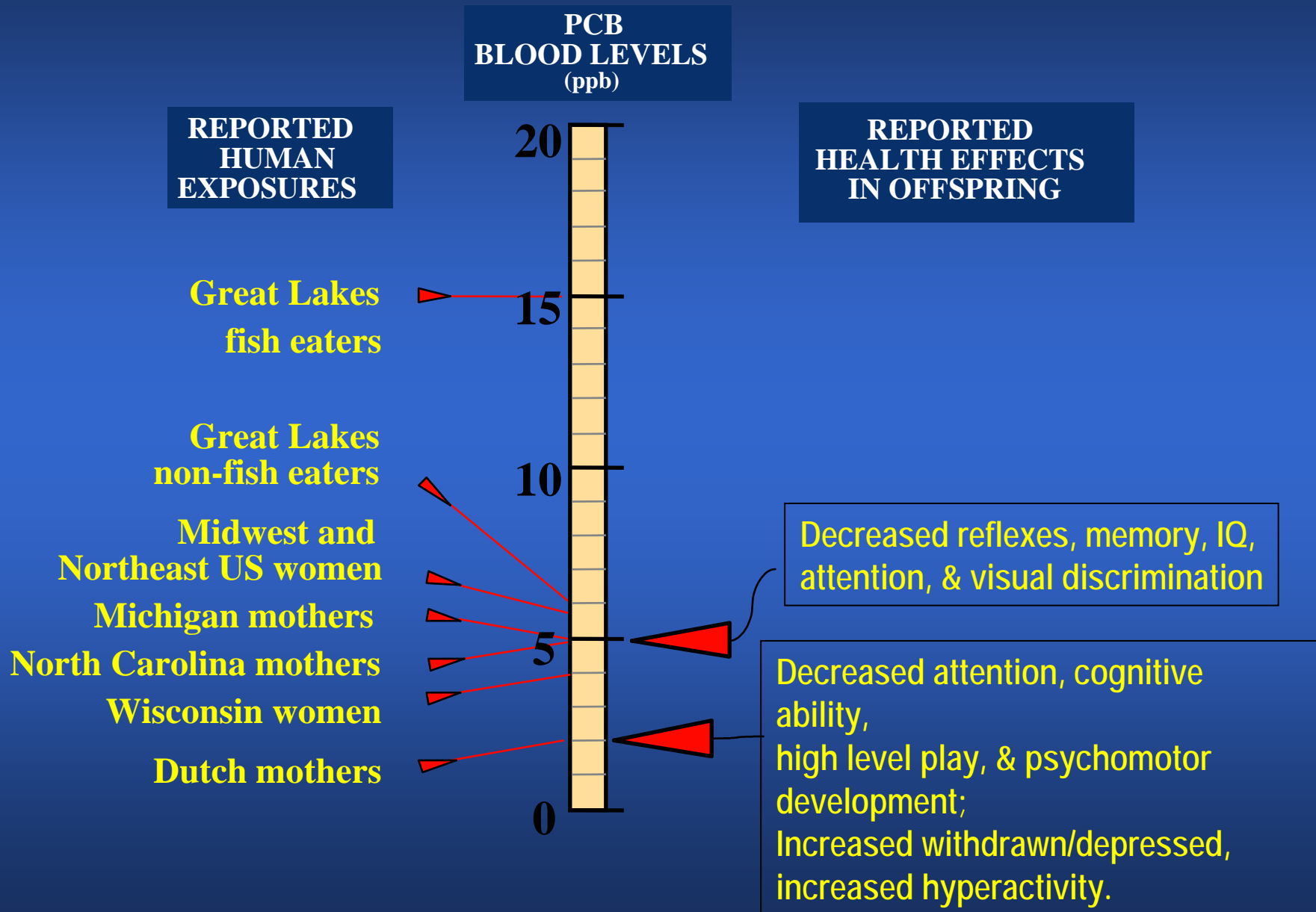
Table 1

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.

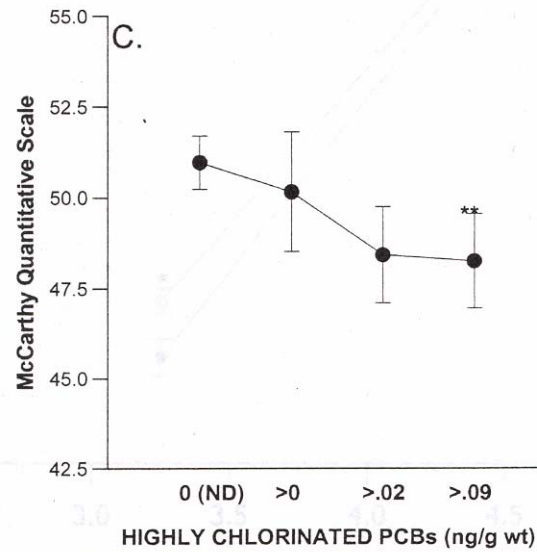
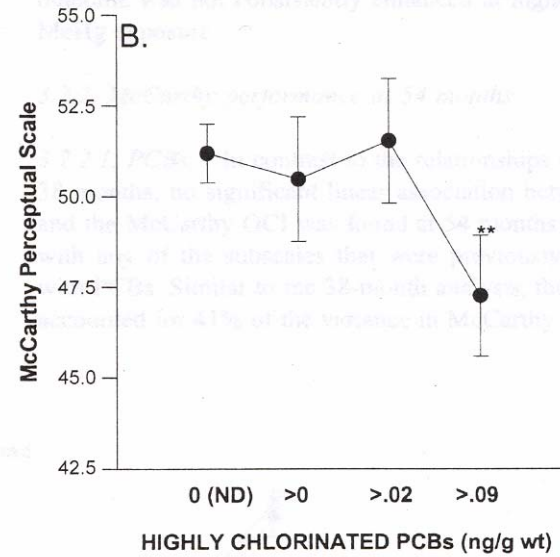
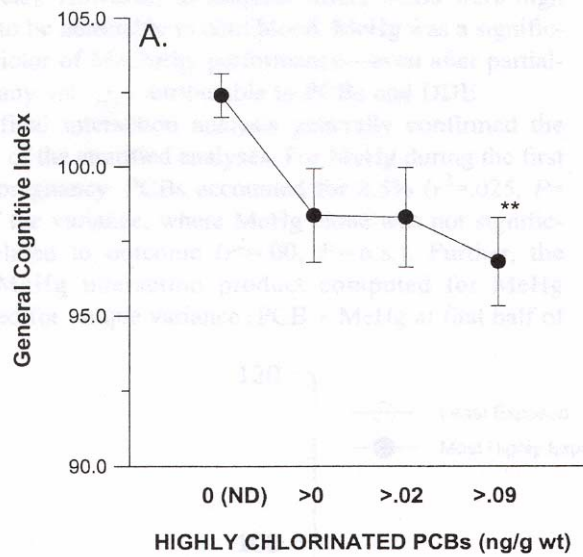
PCBs: Inadequate Margin of Safety



**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, diossine, furani

- 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
- 3- Altri meccanismi per PCB con attività non-diossino simile

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

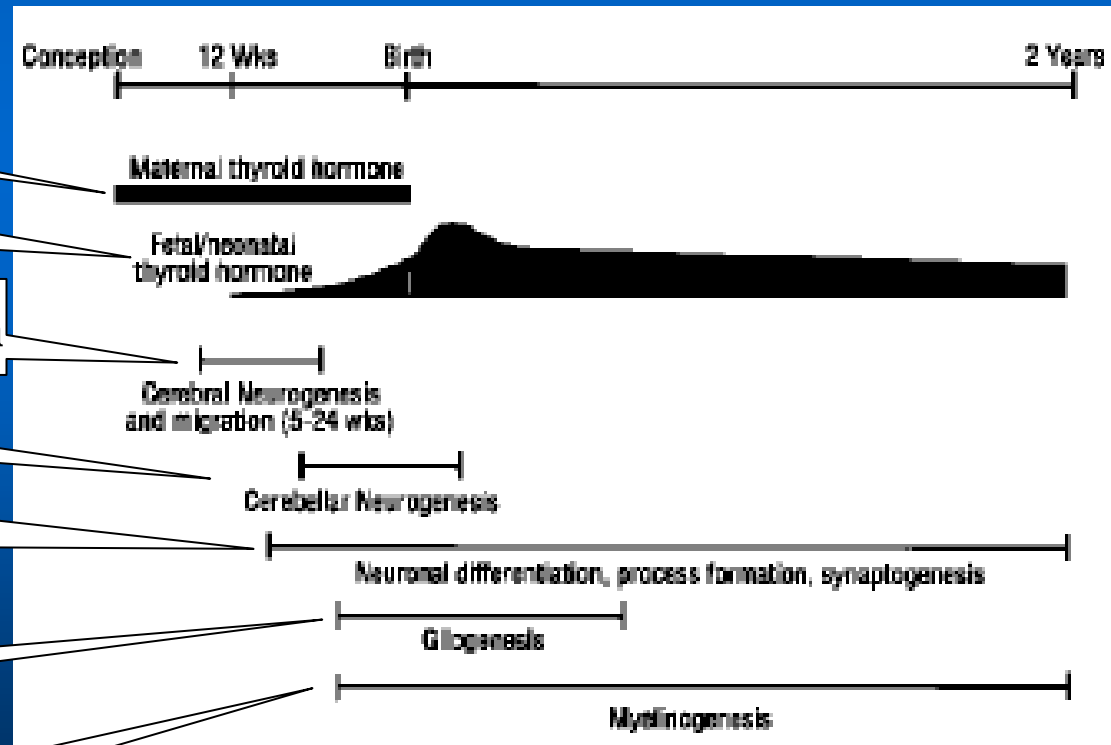
Cerebral neurogenesis, migration

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**

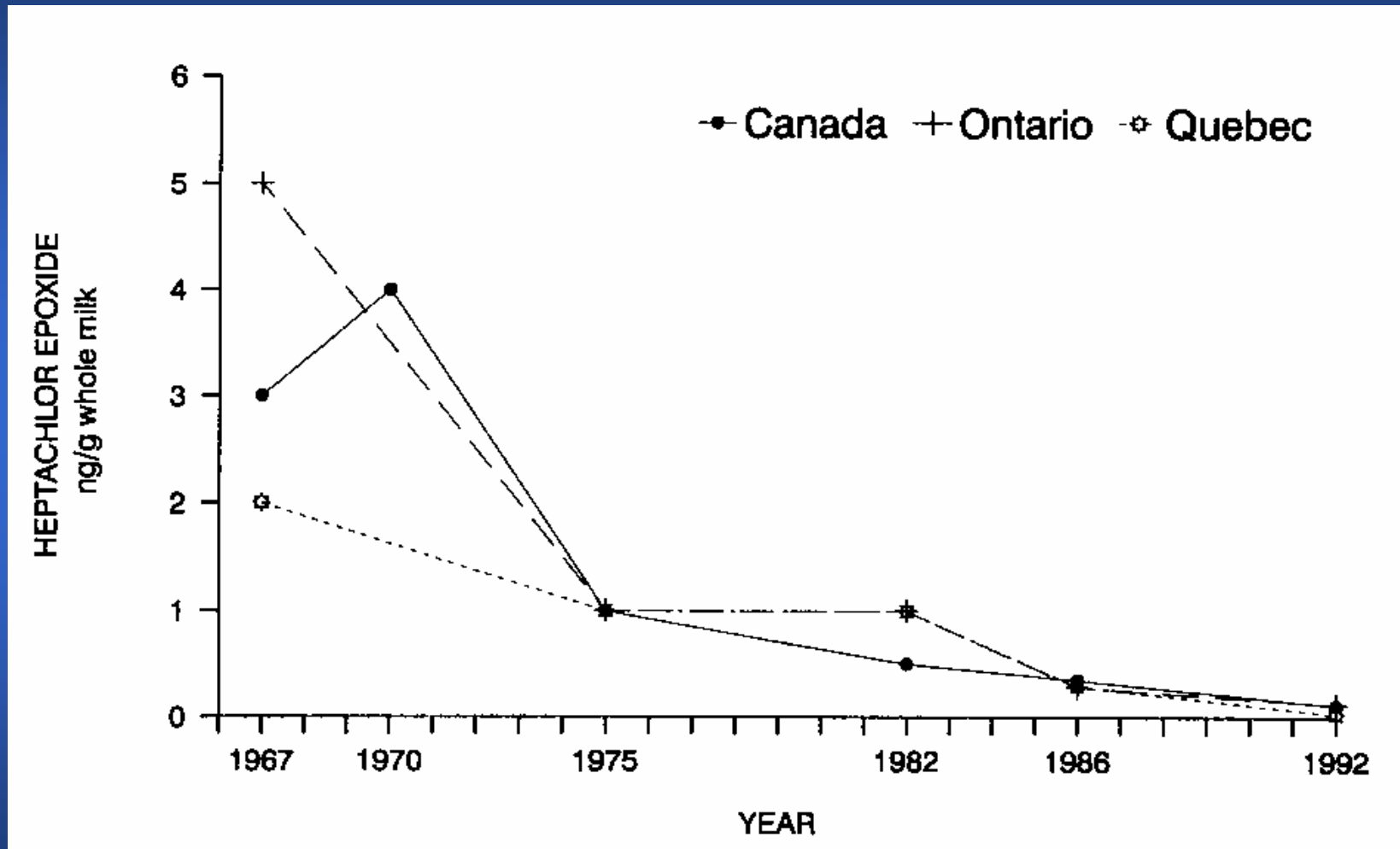
COME RIDURRE IL RISCHIO?

•Data la persistenza di molti contaminanti 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

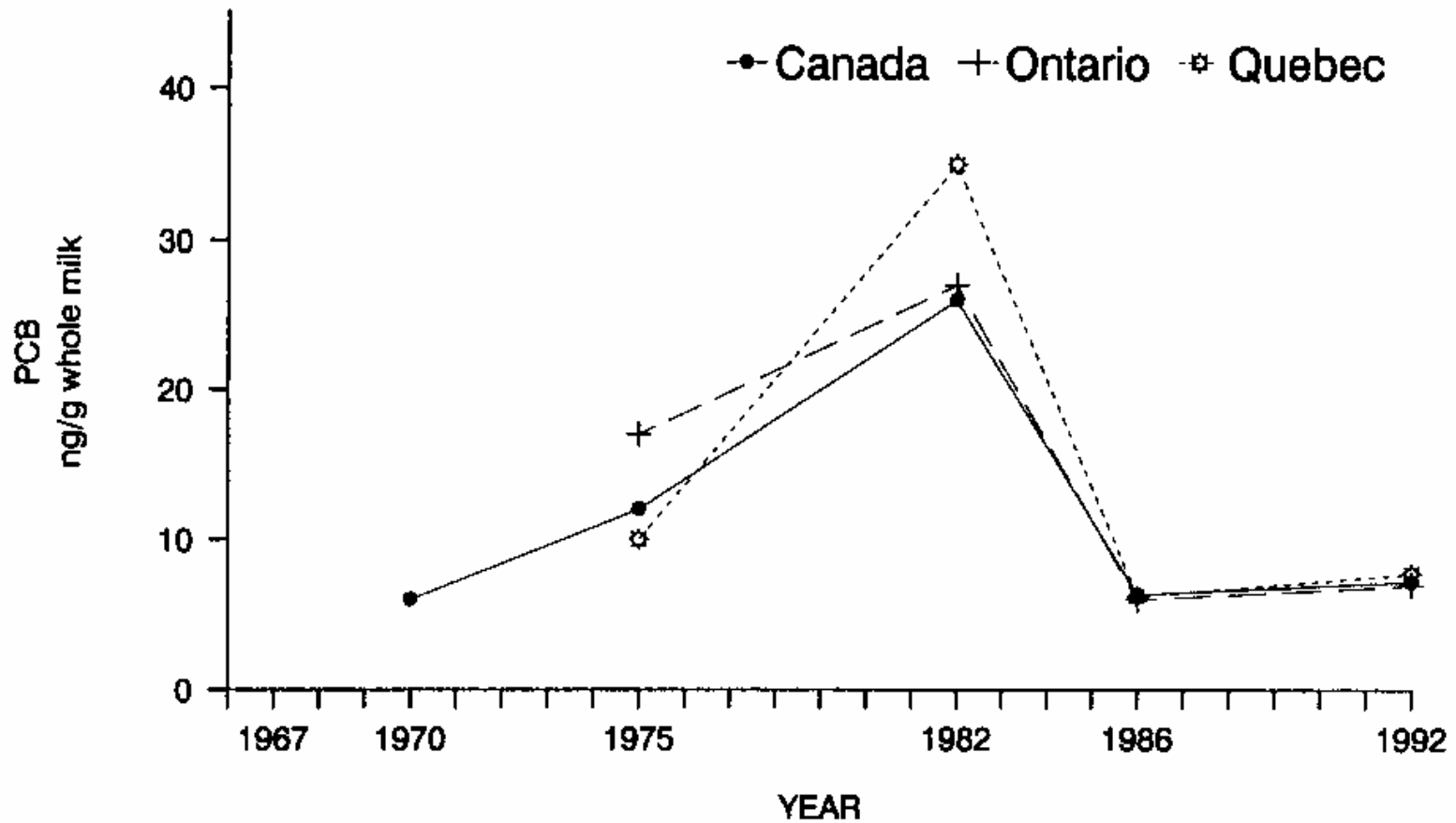


Efficacia dei provvedimenti di “banning”

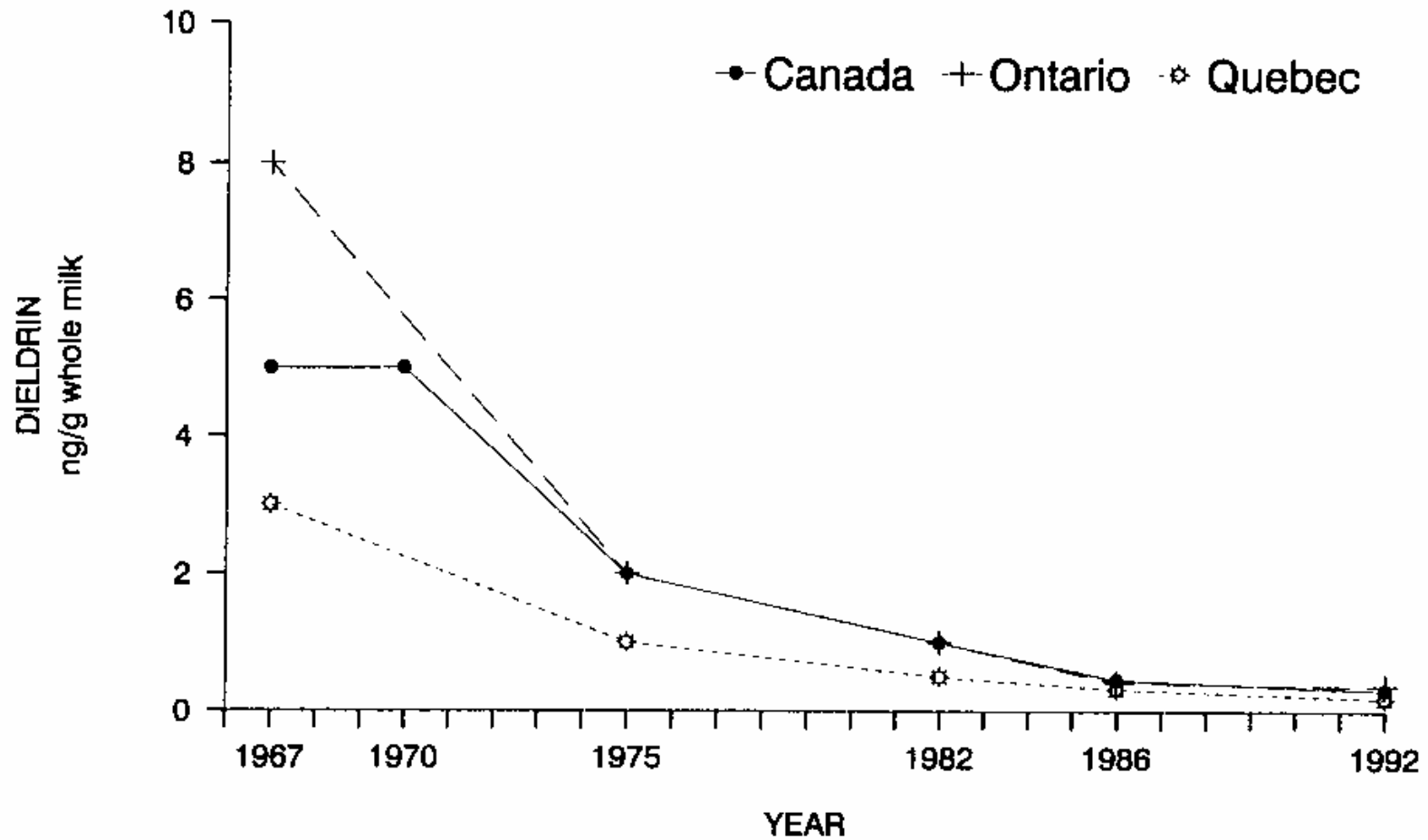


Eptacloro nel latte materno, Canada 1967-1992

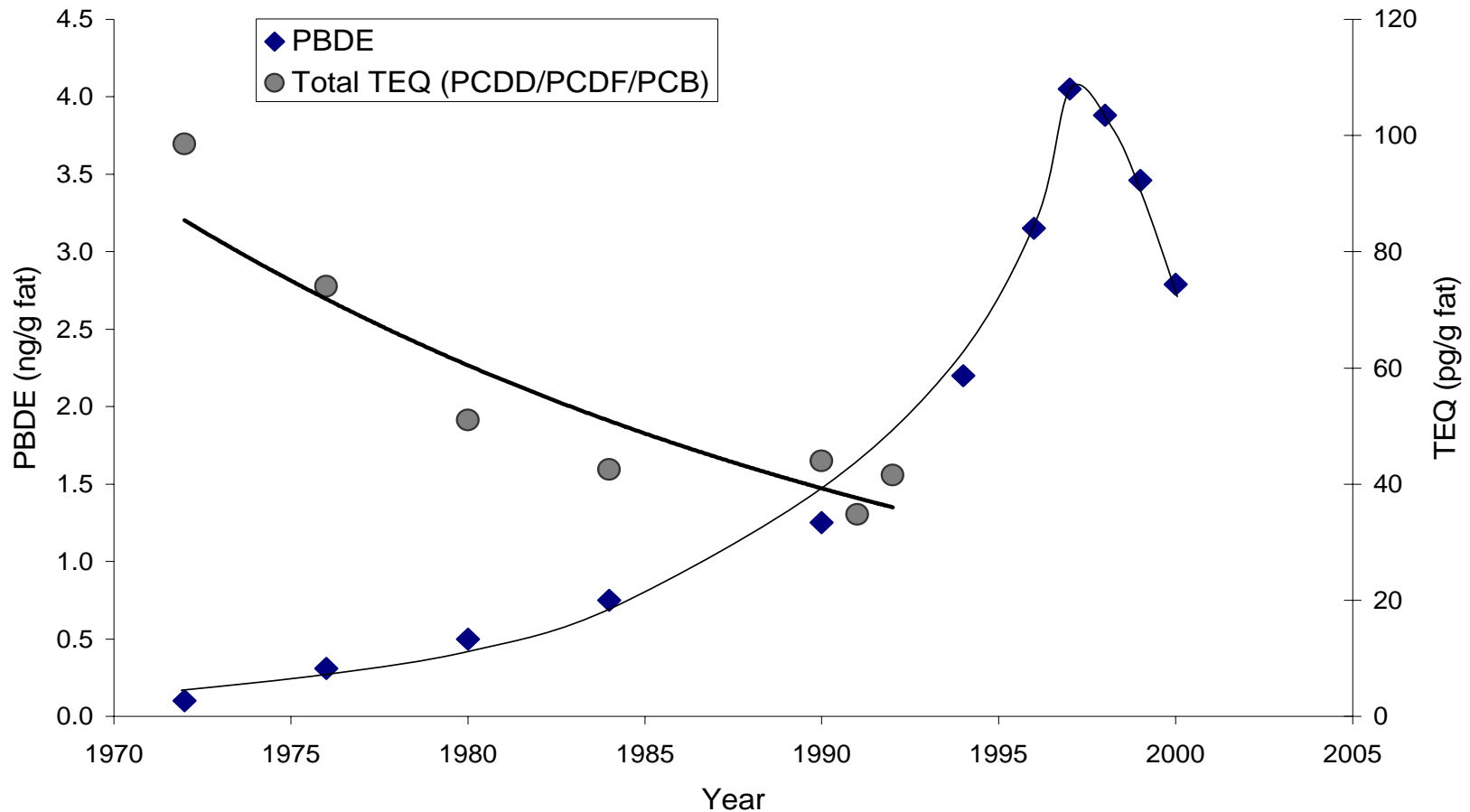
PCB nel latte materno, Canada 1967-1992



Dieldrina nel latte materno, Canada 1967-1992



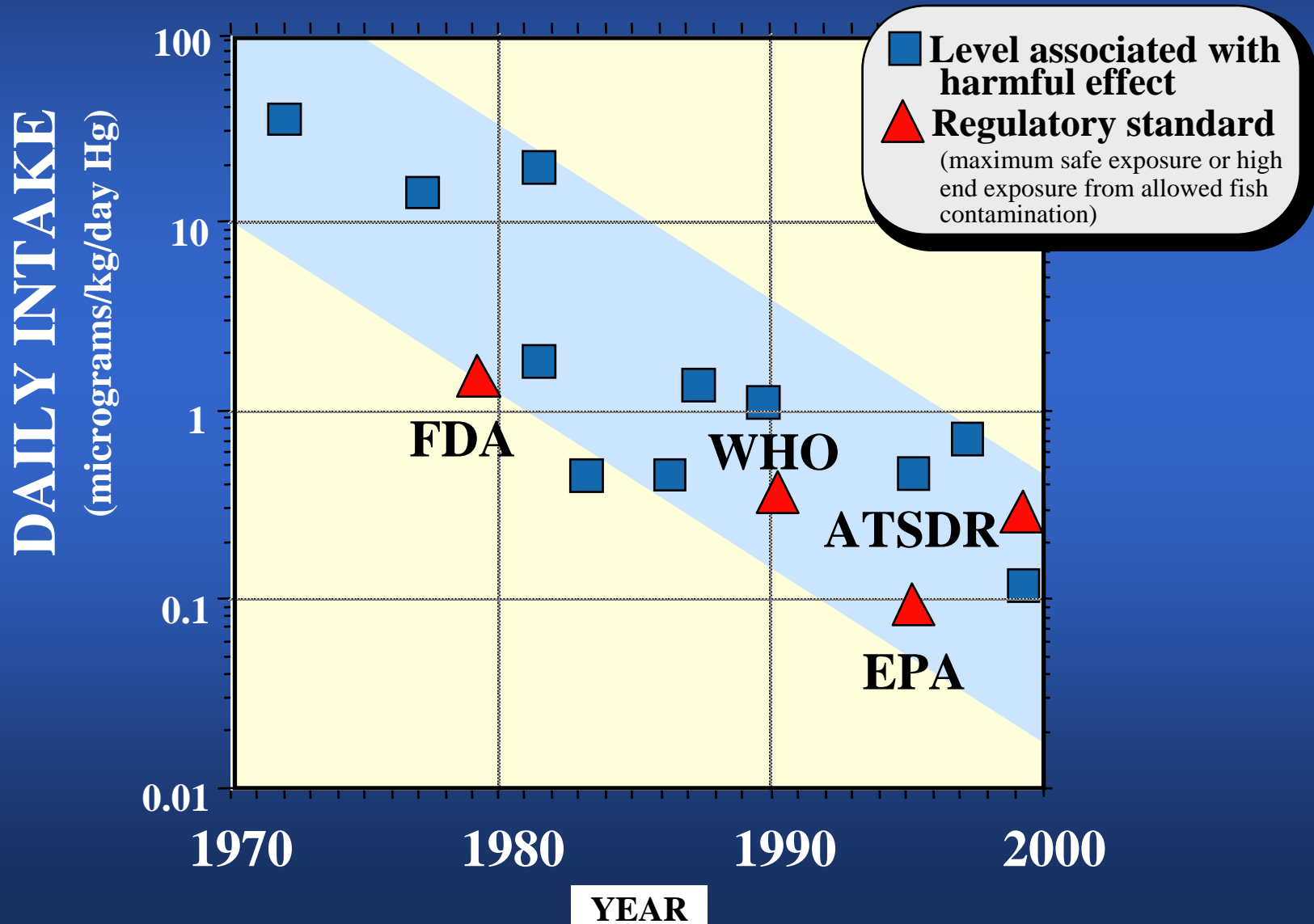
Il banning è efficace, ma ecco che...



Organohalogen Compounds in Breast Milk in Sweden

What is to be considered safe?

Mercury: Declining Threshold of Harm



I benefici dell'allattamento al seno sono significativamente maggiori dei rischi. Il latte materno rappresenta il nutrimento ottimale per il bambino, ma occorrono politiche di educazione e prevenzione per mantenerlo “pulito”:

-Monitoraggio della qualità

-Modifica stili di vita

-Messa al bando delle sostanze pericolose a livello globale