IMPLICAZIONI DEL RISCHIO-BENEFICIO DEGLI ALIMENTI E DELLA DIETA SULL'ALLATTAMENTO AL SENO IN AREE A RISCHIO

Chiara Frazzoli (a), Maria Teresa Cristani (b), Leopoldo Gallo (c), Cristina Lopriore (d),
Ferdinando Mancari (b), Meire Franca Martinez (e), Ilaria Proietti (a), Rosa Reddavide (f), Daniela Stuto (g)
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Dipartimento Farmaco-Biologico, Facoltà di Farmacia Università degli Studi di Messina, Messina*
(c) *Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL Roma H, Roma*
(d) *Consulente "Nutrition Advisory Service" della Commissione Europea*
(e) *Faculdade de Farmacia, Universidade Estadual Paulista, Sao Paulo, Brasile*
(f) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "S. de Bellis", Castellana Grotte (BA)*
(g) *Psicologa dell'emergenza e psicoterapeuta*

Sicurezza alimentare sostenibile e allattamento al seno

La *Sicurezza Alimentare Sostenibile* (SAS) è l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute della progenie, sino alla vita adulta, associate alla presente sicurezza dell'alimento e qualità nutrizionale della dieta (1). La gravidanza e l'allattamento al seno rappresentano i due momenti della diade materno-infantile in cui l'organismo materno è determinante per l'"ambiente di vita" della progenie: nel periodo neonatale il bambino ha una limitata esposizione all'ambiente esterno, ma la sua alimentazione – il latte materno – è totalmente o in gran parte determinata dal metabolismo, la salute e l'alimentazione della madre. A sua volta, questi risentono anche delle esposizioni a xenobiotici, comprese quelle pregresse a sostanze capaci di persistere nell'organismo e di formare il "carico corporeo" (*body burden*) (2).

I comportamenti alimentari benefici e/o protettivi sono componente imprescindibile del concetto di SAS. Gli effetti positivi dell'allattamento al seno sulla crescita, sullo sviluppo neurocomportamentale e immunitario e sul benessere del bambino sono stati riconosciuti da tempo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (3); come raccomanda anche il Ministero della Salute, l'allattamento al seno esclusivo per i primi sei mesi è una pratica fortemente salutare da diffondere e promuovere nella popolazione (4). La *European Food Safety Authority* (EFSA) ritiene che l'introduzione degli alimenti complementari tra i 4 e i 6 mesi nella dieta dei lattanti dell'Unione Europea nati a termine e sani, da una parte non ponga rischi per la salute, né nel breve né nel lungo termine, dall'altra aiuti a prevenire insufficienze di ferro e zinco nel lattante e a ridurre il rischio di celiachia e diabete mellito di tipo 1 (5). Il parere dell'EFSA differisce perciò da quello più generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che (riferendosi però ad una situazione globale molto più ampia di quella europea) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi.

Mentre i benefici dell'allattamento al seno sono indiscutibili, è anche certo che l'allattamento al seno sia una fase in cui i contaminanti lipofili persistenti (policlorobifenili-PCB, diossine, difenileteri polibromurati-PBDE, ecc.) accumulati nell'organismo materno si trasferiscono al neonato, arrivando a rappresentare una parte non indifferente del carico corporeo nella vita successiva: l'entità del trasferimento al neonato sembra influenzata da alcuni fattori, quali l'età materna, la parità e il consumo di pesce (2). Il trasferimento madre-neonato del carico corporeo di contaminanti persistenti sottolinea l'importanza del concetto di SAS, cioè della tutela della salute della generazione futura attraverso l'alimentazione nella donna in età fertile. Per contro,

tutte le evidenze scientifiche indicano che nella popolazione generale i benefici dell'allattamento al seno sono largamente superiori agli eventuali rischi derivanti dall'esposizione ai contaminanti, anche per un processo potenzialmente vulnerabile ad effetti avversi esogeni quale lo sviluppo neurocomportamentale (6). Pertanto, nella massima parte delle situazioni, la pratica dell'allattamento al seno non va messa in discussione.

Tuttavia, come accade tipicamente nella valutazione rischio-beneficio, taluni scenari di esposizione materna fanno emergere criticità che esigono una attenta valutazione.

Criticità per la valutazione rischio-beneficio dell'allattamento al seno

Escludendo gravi carenze nutrizionali nella dieta materna, che si ripercuoterebbero in primo luogo sulla gravidanza e sulla capacità di allattare, possiamo considerare le seguenti criticità:

1. *Alto carico corporeo materno*

soprattutto, ma non certo solo, nelle primipare più anziane.

1a) *La società multi-etnica.* Nelle società industrializzate a crescente componente multi-etnica, come l'Italia, alcune comunità di recente immigrazione rappresentano sotto-popolazioni seriamente e cronicamente esposte a cocktail di contaminanti persistenti, metalli pesanti (es. piombo) e micotossine (aflatossine, ocratossina) potenzialmente trasferibili al latte materno. L'aumentata incidenza di pubertà precoce osservata nelle bambine immigrate è stata associata, accanto ad altri fattori, anche alla maggiore esposizione ad interferenti endocrini nelle prime fasi della vita, trascorse in regioni del mondo dove l'uso di pesticidi o la presenza di inquinanti urbani e industriali non conosce i vincoli che infine sono stati imposti in Europa (7). In alcune nazioni di recente industrializzazione, o in via di industrializzazione (es. Nigeria, Cina, India) si possono evidenziare aree caratterizzate da attività ad alto rischio, come lo smaltimento di rifiuti elettronici (*e-waste*). Questa attività -vero riciclo senza alcuna regola di volumi enormi di materiale obsoleto dal mondo "ricco"- comporta l'esposizione a prodotti di combustione (diossine, idrocarburi policiclici aromatici) e a sostanze contenute e rilasciate dai rifiuti elettronici (PBDE, elementi tossici come alluminio, cadmio, cromo) non solo di chi è a diretto contatto con la *e-waste*, ma dell'ambiente e delle produzioni agrozootecniche. Una stima della esposizione a diossine del neonato attraverso il latte materno, sulla base dei dati disponibili di biomonitoraggio, ha indicato un'assunzione significativamente al di sopra del livello massimo tollerabile per questi contaminanti (8).

1b) *Aree a rischio.* Esistono in Italia aree dove le comunità sono esposte a contaminanti persistenti, o a cocktail tossici da inadeguato o illecito, ma sempre esteso e prolungato, smaltimento di rifiuti urbani e industriali. Esempi sono l'esposizione a PCB nell'area di Brescia (9) e l'esposizione a diossine e composti diossina-simili nelle aree di Napoli e Caserta (10). Nell'episodio di Brescia è stato osservato il trasferimento al latte materno dei congeneri PCB implicati nella contaminazione (9). I risultati in Campania sono stati piuttosto inattesi in quanto i livelli di diossine e composti diossina-simili nel latte materno erano minori rispetto a quelli osservati in aree urbane del nord Italia (Milano, Piacenza), indicando un possibile problema ambientale non adeguatamente riconosciuto in tali aree: tuttavia, i livelli

mostravano una consistente diminuzione rispetto a quelli riscontrati un decennio prima, mostrando l'effetto degli interventi per ridurre le emissioni (9). In queste e altre situazioni locali è opportuno effettuare una valutazione rischio-beneficio e attuare eventuali misure di riduzione del rischio (v. sotto), per tutelare la salute del neonato nonché – ovunque possibile – i benefici dell'allattamento al seno. Le sostanze con il maggiore potenziale di esposizione per l'infante allattato al seno sono certamente i contaminanti lipofili persistenti, classici (come i PCB) ed emergenti (come i PBDE); tuttavia, merita un'attenta considerazione la segnalazione nel latte materno delle donne dell'Italia meridionale di interferenti endocrini consideranti “non persistenti”, come gli ftalati (11). Pertanto, in caso di importante esposizione di una comunità a contaminanti con effetti sullo sviluppo, potrebbe essere opportuno considerare l'esposizione in seguito ad allattamento al seno anche dove non si tratti di sostanze identificate come persistenti.

2. *Vulnerabilità della diade madre-neonato*

I fattori che modulano la vulnerabilità della diade madre-neonato possono essere raggruppati in due principali componenti: la vulnerabilità dell'alimento latte e la specifica suscettibilità del neonato.

2a) *Vulnerabilità del latte materno.* Nei primi 6 mesi il latte materno costituisce la dieta totale dell'infante allattato al seno: pertanto, il neonato è esposto senza mediazioni né alternative ad una sostanza indesiderata eventualmente presente nel latte. Il maggior contenuto lipidico del latte fino a 6 mesi comporta una maggiore escrezione di contaminanti, lipofili, tossici e persistenti, che sono considerati, complessivamente, come il principale potenziale rischio associato nel latte materno (2, 3, 8, 9, 10); come già detto, le concentrazioni nel latte sono in funzione del carico corporeo materno, e quindi tendono ad essere maggiori nelle primipare meno giovani. In Italia, il consumo elevato di pesce, soprattutto di specie grasse e di grossa pezzatura, seguito da quello di latte e latticini sono i maggiori determinanti di esposizione alimentare a diossine e PCB (12, 13). Tuttavia, evidenze scientifiche mostrano che il latte sia una via di escrezione dall'organismo materno, e quindi di esposizione per l'infante, anche per altri interferenti endocrini (11) e soprattutto per micotossine come le aflatossine e la ocratossina A, quest'ultima un problema emergente per quanto riguarda l'allattamento. Le micotossine sono considerate un problema soprattutto per i Paesi in via di sviluppo, ma uno studio italiano (Reggio Calabria) ha riscontrato una diffusa presenza di ocratossina nel latte materno: l'indagine sui consumi alimentari materni ha mostrato come il consumo di pane, prodotti da forno e salumi era associato a maggiori livelli di contaminazione (14). Mancano dati sul ruolo della dieta, accanto all'ambiente di vita e ai prodotti di consumo, nell'esposizione a ftalati in Italia: uno studio effettuato negli USA indica l'importanza del rilascio dai materiali a contatto con gli alimenti (15). I dati sulla presenza di ftalati e micotossine nel latte materno italiano sono certamente meritevoli di ulteriore attenzione, ma è prematuro stabilirne l'impatto in ambito di valutazione rischio-beneficio.

Fra i metalli pesanti è di particolare interesse il caso del piombo. L'escrezione di piombo nel latte è correlata all'accumulo dell'elemento nello scheletro materno e declina lentamente col tempo: il declino è accelerato all'aumentato apporto di calcio (16), la cui concentrazione nel latte è inversamente correlata a quella del piombo (17). Per contro, il contenuto di calcio, e di altri elementi essenziali (magnesio, zinco) sembra positivamente correlato con quello di un altro metallo pesante, il

cadmio (17): il contenuto di cadmio sembra, inoltre, maggiore nelle donne fumatrici, mentre quello di mercurio è stato associato col consumo di pesce e con la presenza di amalgami dentali (18). Tuttavia, gli studi disponibili indicano che è il piombo l'elemento tossico più importante nel latte materno (18); la contaminazione del latte è maggiore nei Paesi in via di sviluppo (es. America Latina vs USA) e aumenta in relazione alla pratica dello svezzamento tardivo, a 10 mesi e dopo (19).

- 2b) *Suscettibilità del neonato*. La valutazione rischio-beneficio richiede la definizione e caratterizzazione dei possibili effetti avversi sulla salute. L'organismo del neonato, pur dipendendo per l'alimentazione dal latte materno, ha un grado di maturazione che lo rende capace di vita autonoma e di diretta interazione con l'ambiente: pertanto, la suscettibilità biologica alle sostanze tossiche per lo sviluppo, come gli interferenti endocrini, è verosimilmente minore rispetto alla vita intrauterina. Ad esempio, riguardo agli effetti neurocomportamentali dei PCB, il neonato è più esposto rispetto al feto, a causa del passaggio di contaminanti liposolubili nel latte, ma è nel contempo meno suscettibile (2, 6). A questo proposito, un aspetto importante è la presenza di composti protettivi nel latte materno, in particolare per quanto riguarda la maturazione neuronale (cisteina, triptofano, colina, taurina, acido sialico, acidi grassi polinsaturi) e l'omeostasi dei radicali liberi (selenio, glutazione, vitamina E: inoltre, le proteine del siero aumentano la produzione endogena di glutazione) (20).

Gli eventi avversi che vanno considerati nelle situazioni di elevato trasferimento di contaminanti all'infante allattato al seno possono riassumersi in tre situazioni:

- il formarsi di un carico corporeo che potrebbe indurre problemi per la salute nelle successive fasi della vita (2);
- la maggiore tossicità rispetto all'adulto, a parità di dose assunta, per una diversa cinetica del contaminante nel neonato; questa può essere dovuta alla immaturità dei sistemi metabolici (citocromo P-450, sistema escretore), ma anche alla diversa distribuzione dovuta alla differente composizione corporea (21);
- effetti specifici sui sistemi più critici per lo sviluppo nei primi 6 mesi: il sistema endocrino (soprattutto, in questa fase, la tiroide), il sistema muscolo-scheletrico per la imponente crescita corporea e il sistema nervoso (soprattutto per quanto riguarda la mielinizzazione) (22, 23). Inoltre, la maturazione del sistema immunitario e del microbioma intestinale rappresentano due aspetti cruciali per la interazione dell'organismo con l'ambiente e che – fra loro correlati – meritano maggiore attenzione nella valutazione del rischio tossicologico (24).

La maggior parte dei principali contaminanti del latte materno (es. interferenti endocrini liposolubili come PCB, diossine, PBDE; piombo; ocratossina A; ftalati) hanno come bersagli i sistemi endocrino, nervoso, immunitario e/o escretore: pertanto, il neonato va considerato vulnerabile sia dal punto di vista dell'esposizione sia da quello biologico (22, 23).

Le incertezze sono numerose. Ad oggi la maturazione di organi e sistemi della prima infanzia è meno nota rispetto allo sviluppo fetale; inoltre, come rileva l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare, i dati per una valutazione dose-risposta delle esposizioni a xenobiotici nei primi 6 mesi di vita sono al momento limitati e difficilmente permettono di identificare livelli di esposizione tollerabili per questa fascia di età (25).

Tutela dell'allattamento al seno in aree a rischio

Come già precisato, normalmente la presenza di contaminanti nel latte materno non può inficiare i benefici dell'allattamento al seno. Questo non vuole dire che tale presenza non sia indesiderata; lungi dallo scoraggiare l'allattamento, i dati sulla contaminazione del latte materno indicano la necessità, in un quadro di interventi correttivi “from farm to fork”, di rafforzare l'attenzione verso i fattori di rischio di specifico rilievo per la salute della generazione futura (1): pertanto, l'alimentazione salubre nella donna in età fertile è la migliore garanzia per la tutela del latte materno.

Tuttavia, in alcune comunità con situazioni di elevata contaminazione l'allattamento al seno non può essere raccomandato senza precauzioni. In questi casi, eventuali interventi devono essere mirati a *proteggere e favorire, ovunque possibile*, la benefica pratica dell'allattamento.

Le ricadute sanitarie, psicologiche e sociali di un messaggio di possibile insalubrità del latte materno indicano la necessità di porre le basi scientifiche e conoscitive di *linee guida* per affrontare situazioni a rischio.

In questa sede si possono solo evidenziare gli elementi fondamentali da affrontare e sviluppare allo scopo di predisporre le linee guida:

– *Diagnosi del rischio*

Si tratta della valutazione dell'esposizione del neonato in rapporto ai parametri tossicologici del contaminante (o dei contaminanti) in questione (8). È opportuno definire griglie per identificare sostanze che meritano un'attenzione prioritaria su base tossicocinetica (passaggio in quantità significative nel latte materno, direttamente e/o rilasciate dai depositi tissutali) e/o tossicodinamica (effetti sui bersagli più vulnerabili dell'infante), per soggetti maggiormente a rischio per storia riproduttiva (primipare attempate), esposizione pregressa (es. donne con esposizione anche lavorativa, donne di alcune comunità immigrate), stili alimentari e di vita.

Obiettivo della valutazione diagnostica del rischio (*diagnostic health risk assessment*) è quello di stabilire l'esistenza di un potenziale problema: si tratta, pertanto, del primo passo di un albero decisionale. Una volta definita l'esistenza di un potenziale problema, le incertezze scientifiche – evidenziate nei paragrafi precedenti – indicano l'opportunità di adottare un ragionevole approccio precauzionale (26).

– *Consapevolezza delle donne*

Qualunque successiva strategia dovrà fare leva sulla consapevolezza delle donne. È indispensabile la *comunicazione* esatta e comprensibile dei possibili rischi e avviare un percorso comune sulle strategie da adottare (27): ad esempio, una comunicazione “a senso unico” che consideri solo i rischi potrebbe portare ad una non necessaria cessazione precoce dell'allattamento (28). La strategia di comunicazione deve essere rivolta in primo luogo alle madri che allattano, ma anche ad altri gruppi, come le donne in età fertile e in gravidanza e le madri che hanno già allattato. Ad esempio, una positiva comunicazione verso queste ultime (verosimilmente preoccupate dall'aver “intossicato” il proprio bambino) farà leva sul fatto che possono “prendersi cura” della salute del figlio mediante accorgimenti per aumentare la capacità di detossificazione e minimizzare l'esposizione.

– *Mitigazione del rischio*

Gli approcci per la mitigazione del rischio sono uno sviluppo fondamentale, da considerare per tutte le comunità con gravi problemi di inquinamento, ma in particolare per fasce di importanza critica come le donne che allattano o che si accingono ad allattare. Una raccolta bibliografica selezionata dalla letteratura scientifica sull'argomento è consultabile dal sito dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/risc/index.php?lang=1&tipo>)

=30&anno=2012). Si possono distinguere approcci mirati alla prevenzione di un ulteriore aumento del carico corporeo materno e/o alla riduzione dell'escrezione di contaminanti nel latte: gli interventi mirati a ridurre l'assunzione di contaminanti e aumentare quella di sostanze protettive possono comprendere le raccomandazioni sul tipo di dieta e/o sulle maniere di preparare alimenti a rischio (es. il pesce) e/o sull'assunzione di supplementi. Un esempio di comunicazione del rischio sul consumo di pesce è disponibile dal sito web della US *Environmental Protection Agency* (<http://www.epa.gov/waterscience/fish/>). Le evidenze scientifiche sugli approcci per la mitigazione del rischio sono tuttora sparse e limitate. Esistono, tuttavia, esempi (anche derivati da culture alimentari diverse da quella europea) che potrebbero essere considerati nella messa a punto di una strategia di intervento: la supplementazione con calcio per mobilizzare il piombo contenuto e rilasciato dalle ossa e una modesta ma significativa accelerazione del declino dell'escrezione di piombo nel latte materno (16, 17); la dieta vegetariana, in un contesto culturale buddhista, come intervento nutrizionale per ridurre il carico corporeo di ftalati (29); l'uso di diete ricche di fibra e clorofilla o di prodotti della medicina ayurvedica per aumentare l'escrezione fecale di contaminanti lipofili, quali diossine e PCB, riducendo il carico corporeo (30, 31). Per quanto interessanti, nessuno di questi interventi è stato specificamente mirato all'ambito SAS, cioè alla mitigazione del trasferimento di contaminanti da una generazione all'altra.

Solo dopo aver considerato tutte le ipotesi, in presenza di una grave esposizione neonatale e come *ultima ratio* si possono considerare raccomandazioni quali lo svezzamento precoce e/o l'utilizzo di soluzioni alternative all'allattamento al seno, attraverso la comparazione contestualizzata (fattibilità, disponibilità, accettabilità) con formule a base di latte di soia, latte animale, ecc.

Conclusioni

L'allattamento al seno è una pratica benefica per la salute per la quale la necessità di una valutazione rischio-beneficio si prospetta solo in rari casi. Un esempio è il confronto fra il trasferimento di diossine al neonato attraverso il latte materno nella popolazione generale (32) e in aree contaminate da *e-waste* (8). Nel primo caso, abbiamo un evento certamente indesiderato, e potenzialmente con alterazioni biochimiche, ad esempio, dei livelli di ormoni tiroidei. Nel secondo caso, il trasferimento importante di specifici contaminanti può rappresentare un effettivo rischio per il neonato e per la sua salute futura, mettendo in discussione i benefici dell'allattamento al seno e richiedendo una gestione informata della prevenzione. Va sottolineato che al momento la valutazione dei potenziali rischi per il neonato non può che basarsi sui dati disponibili (sovente incompleti) sull'esposizione e sulla tossicità per lo sviluppo post-natale: manca un approccio solido per valutare eventuali interazioni fra nutrienti e sostanze bioattive presenti nel latte e specifici contaminanti.

La diagnosi, comunicazione e mitigazione del rischio sono le basi per mettere a punto una strategia di intervento e per identificare le lacune conoscitive che vanno affrontate per costruire tale strategia.

In particolare, è carente lo stato delle conoscenze per la formulazione di raccomandazioni (con stili alimentari e di vita) per la riduzione dell'esposizione della donna in età fertile, della madre che allatta e dell'infante. Le possibili raccomandazioni per la mitigazione del rischio si incentrano principalmente sull'alimentazione; esse andrebbero tuttavia elaborate e comunicate

come raccomandazioni *ad hoc* per la detossificazione e/o per la prevenzione di un incremento del carico corporeo, diverse da generiche raccomandazioni alimentari.

L'aspetto "comunicazione" è fondamentale per coinvolgere e valorizzare la consapevolezza delle donne: va trasmesso il carattere precauzionale (tenere conto delle incertezze) e il significato preventivo (minimizzare un rischio futuro) delle raccomandazioni. Occorre, infine, capitalizzare le esperienze delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale, dai consultori ai medici di medicina generale ai dipartimenti di prevenzione, in quanto possono fornire contributi determinanti all'elaborazione di linee guida per la valutazione rischio-beneficio dell'allattamento al seno in aree critiche nello scenario italiano.

Bibliografia

1. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2009;45:65-75.
2. Mantovani A. Contaminanti negli alimenti per l'infanzia: valutazione dei possibili rischi. In: Figà-Talamanca I, Mantovani A (Ed.). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma: Verduci; 2004. p. 83-92.
3. Fifty-fourth World Health Assembly. *Global strategy for infant and young child feeding. The optimal duration of exclusive breastfeeding*. Geneva: World Health Organization; 2001.
4. Ministero della Salute. *Allattamento al seno*. Roma Ministero della Salute. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/saluteDonna/paginaInternaMenuSaluteDonna.jsp?id=750&menu=nascita>; ultima consultazione 30 luglio 2012.
5. European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;7(12):1423.
6. Calamandrei G, Sermoneta S. Contaminanti e allattamento al seno: rischi e benefici per lo sviluppo neuropsicologico. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 59-71.
7. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001;6:1020-6.
8. Frazzoli C, Orisakwe OE, Dragone R, Mantovani A. Diagnostic health risk assessment of electronic waste on the general population in developing countries' scenarios. *Environmental Impact Assessment Review* 2010;30:388-99.
9. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73(1 Suppl):S228-34.
10. Ulaszewska MM, Zuccato E, Capri E, Iovine R, Colombo A, Rotella G, Generoso C, Grassi P, Melis M, Fanelli R. The effect of waste combustion on the occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk in Italy. *Chemosphere* 2011;82(1):1-8.
11. Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int* 2009;35:236-9.
12. Fattore E, Fanelli R, Turrini A, di Domenico A. Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(10):915-21.

13. Fattore E, Fanelli R, Dellatte E, Turrini A, di Domenico A. Assessment of the dietary exposure to non-dioxin-like PCBs of the Italian general population. *Chemosphere* 2008;73(1 Suppl):S278-283.
14. Galvano F, Pietri A, Bertuzzi T, Gagliardi L, Ciotti S, Luisi S, Bognanno M, La Fauci L, Iacopino AM, Nigro F, Li Volti G, Vanella L, Giammanco G, Tina GL, Gazzolo D. Maternal dietary habits and mycotoxin occurrence in human mature milk. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(4):496-501.
15. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 2011;119(7):914-920.
16. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Peterson KE, Schwartz J, Aro A, Hu H, Hernández-Avila M. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol* 2006;163:48-56.
17. Stawarz R, Formicki G, Massányi P. Daily fluctuations and distribution of xenobiotics, nutritional and biogenic elements in human milk in Southern Poland. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2007;42:1169-75.
18. Massart F, Gherarducci G, Marchi B, Saggese G. Chemical biomarkers of human breast milk pollution. *Biomark Insights* 2008;3:159-69.
19. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW, Angelilli ML, Zatakia J, Jacobson SW, Kaciroti N, Clark KM, Tao M, Castillo M, Walter T, Pino P. Higher infant blood lead levels with longer duration of breastfeeding. *J Pediatr* 2009;155(5):663-7.
20. Mead MN. Contaminants in human milk: weighing the risks against the benefits of breastfeeding. *Environ Health Perspect*, 2008;116(10):A427-434.
21. Dorne JL, Renwick AG. The refinement of uncertainty/safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic variability in humans. *Toxicological Sciences* 2005;86:20-6.
22. Figà-Talamanca I, Mantovani A (Ed.). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma: Verduci; 2004.
23. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35).
24. Mantovani A, Ferrini AM. Nuovi aspetti nell'analisi del rischio per l'età evolutiva. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 12-23.
25. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal* 2012;10(7):2750 (103 pp.).
26. Petrini C. Principio di precauzione e rischi alimentari. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 128-39.
27. National Academy of Sciences. *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Chapter 6: Communicating Results, Interpretations, and Uses of Biomonitoring Data to Nonscientists*. Washington, DC: National Research Council; 2006. (Report Number 0-309-10272-3).
28. SR Geraghty, JC Khoury, AL Morrow, BP Lanphear. Reporting individual test results of environmental chemicals in breastmilk: potential for premature weaning. *Breastfeed Med* 2008;3:207-13.
29. Jia K, Khob YL, Parka Y, Choia K. Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with "Temple Stay" participants. *Environ Res* 2010;110:375-382.
30. Herron RE, Fagan JB. Lipophil-mediated reduction of toxicants in humans: an evaluation of an ayurvedic detoxification procedure. *Altern Ther Health Med* 2002;8:40-51.

31. Nagayama J, Hirakawa H, Kajiwara J, Iida T, Todaka T, Uenotsuchi T, Shibata S, Tsuji H, Iwasaki T. Excretion of causative PCDFs congeners of Yusho by one year intake of FBRA in patients with Yusho. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2007;98(5):215-21.
32. LaKind JS, Berlin CM, Mattison DR. The heart of the matter on breastmilk and environmental chemicals: essential points for healthcare providers and new parents. *Breastfeed Med* 2008;3(4):251-9.