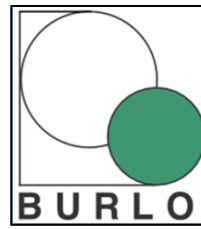




University of Udine  
Department of Medical and Biological  
Sciences



Institute for Maternal and Child Health  
IRCCS "Burlo Garofolo"



# CONSUMO DI PESCE IN GRAVIDANZA E NEUROSVILUPPO DEL BAMBINO: C'È ANTAGONISMO TRA SELENIO E MERCURIO?

**CASTRIOTTA** Luigi, **ROSOLEN** Valentina, **RONFANI** Luca, **MARIUZ**  
Marika, **BIN** Maura, **CATELAN** Dolores, **BIGGERI** Annibale, **VECCHI**  
**BRUMATTI** Liza, **HORVAT** Milena, **BARBONE** Fabio.

**PHIME:** Public health impact of long-term, low-level mixed element exposure in susceptible population strata



EU Sixth Framework Programme

2007, l'**Università di Udine** e l'**I.R.C.C.S. materno infantile Burlo Garofolo** di Trieste:

- coorte prospettica madre-figlio
- 4 aree di reclutamento (1. **Trieste**, Italia; 2. **Lubiana**, Slovenia; 3. **Rijeka**, Croatia; 4. le **isole Greche** di Lesvos, Chios, Samos e Leros)

Associazione tra esposizione a mercurio (da assunzione di pesce) durante la gravidanza, e sviluppo del sistema nervoso dei bambini a **18 mesi di età** dei bambini



Successivamente, nella coorte italiana il neuro-sviluppo dei bambini è stato valutato anche **all'età di 40 mesi**.

# OBIETTIVO

---

Antagonismo tra l'esposizione pre-post natale a **Selenio** e **Mercurio** sul neurosviluppo del bambino (a 40 mesi di follow-up)

# MATERIALI E METODI

---

## **Popolazione in studio:**

Coorte prospettica madre-bambino - Italia

## **Arruolamento:**

- Donne in gravidanza tra la 20<sup>a</sup> e 22<sup>a</sup> settimana di gestazione
- I.R.C.C.S materno infantile Burlo Garofolo
- Aprile 2007 - Aprile 2009

## **Criteri di inclusione per le mamme:**

- conoscenza della lingua italiana
- residenti permanenti nell'area di studio per almeno 2 anni\*
- maggiorenni
- senza storia di abuso di droghe
- senza gravi problemi di salute o complicazioni della gravidanza
- gravidanza singola

## **Criteri di esclusione per i bambini nati nella coorte:**

- Nati pretermine (<37 settimana di gestazione)
- Malformazioni congenite o gravi problemi perinatali
- Gravi problemi di salute che potevano compromettere lo sviluppo neurologico

\*l'assenza dall'area di studio, durante la gravidanza, non poteva superare le 6 settimane

# Analisi Statistiche

**DEFINIZIONE DELL' OUTCOME** (The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3<sup>rd</sup> edition)

Il **Punteggio Cognitivo Composito a 40 mesi d'età del bambino**, considerato come **variabile dicotomica** (Hibbeln et al. 2007):

- punteggio cognitivo  $\leq 1^{\circ}$  **quintile** della distribuzione del punteggio stesso Vs punteggio  $> 1^{\circ}$  **quintile** (100)

## DEFINIZIONE DELL'ESPOSIZIONE

Esposizione prenatale e postnatale a **Mercurio totale (THg) e Selenio (Se)** misurata nel **sangue cordonale**, nel sangue e latte materno. Antagonismo: Se/THg (E.Oken et al. 2016)

Le esposizioni a THg e Se (ng/g) sono state classificate secondo i terzili delle loro distribuzioni:

- bassa esposizione ( $\leq 1^{\circ}$  terzile)
- moderata esposizione (tra  $1^{\circ}$  e  $2^{\circ}$  terzile incluso )
- elevata esposizione ( $>2^{\circ}$  terzile)

# Analisi Statistiche

## COVARIATE

- QI della madre
- Status occupazionale della mamma
- BMI pre-gravidico
- Abitudini al fumo durante la gravidanza
- Consumo di alcol durante la gravidanza
- Consumo di pesce durante la gravidanza
- Dimensione della casa
- Peso alla nascita
- Allattamento (fino ai 18 mesi d'età del bambino)
- Consumo di pesce del bambino

# Analisi Statistiche

- Per l'associazione tra Punteggio Cognitivo Composito e la co-esposizione a Se e 1/THg, regressione logistica multipla.
  - Covariate mantenute nel modello se il p-value  $\leq 0,15$  (metodo di selezione di VanderWeele)
- Sono stati stimati tramite la funzione **opower** di STATA 14 i seguenti modelli a effetti principali:
  - Moltiplicativo
  - Additivo
- Analisi esplorativa per la relazione non lineare tra la concentrazione di Selenio e Mercurio ed il punteggio cognitivo: thinplate spline bivariata

# RISULTATI

- **900** donne arruolate
- **767 (85%)** di queste donne rimasero nello studio al momento del parto
- **470 bambini** (61,3% dei nati all'interno della coorte) sono stati sottoposti al test BSID-III all'età di 40 mesi
- **454 bambini** (59,2% dei nati all'interno della coorte) **sono stati considerati in queste analisi.**

## CONSUMO DI PESCE E ALLATTAMENTO

Consumo materno di pesce in gravidanza (porzione per settimana)  $media \pm dev.std$  (mediana) 2,2 $\pm$ 1,6 (2)

## A 18 MESI DI ETÀ' del BAMBINO:

Mesi di allattamento,  $media \pm dev.std$  (mediana) 10,0 $\pm$ 5,9 (10,0)

Consumo di pesce OMOGENIZZATO da parte del bambino (numero di mesi con almeno una porzione di pesce alla settimana),  $media \pm dev.std$  (mediana) 2,9 $\pm$ 4,6 (0)

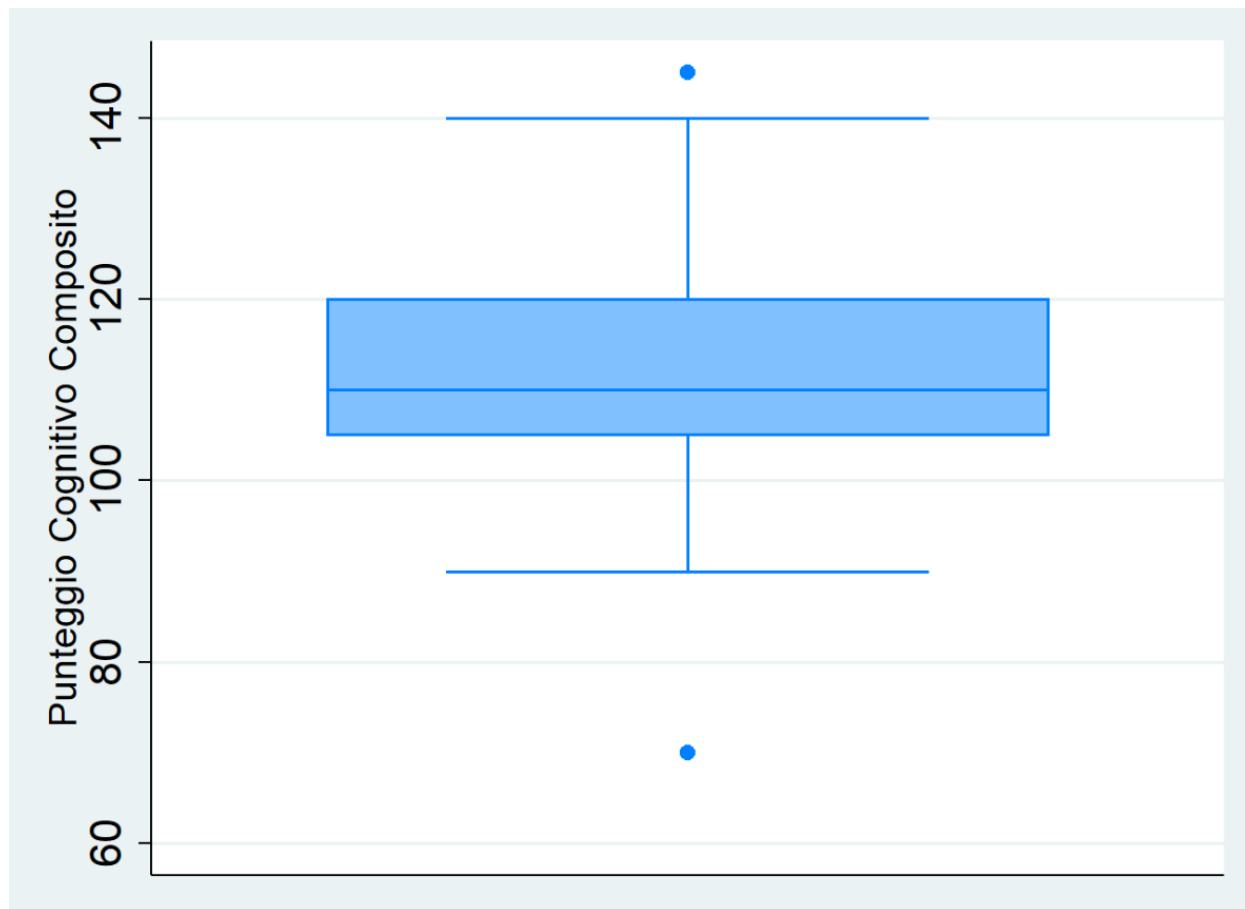
Consumo di pesce FRESCO da parte del bambino (numero di mesi con almeno una porzione di pesce alla settimana),  $media \pm dev.std$  (mediana) 9,2 $\pm$ 3,9 (10,0)

## A 40 MESI DI ETÀ' del BAMBINO

Consumo di pesce da parte del bambino (porzioni/settimana),  $media \pm dev.std$  (mediana) 1,5 $\pm$ 0,8 (1.0)



# Punteggio Cognitivo Composito



## Distribuzione Punteggio Cognitivo Composito

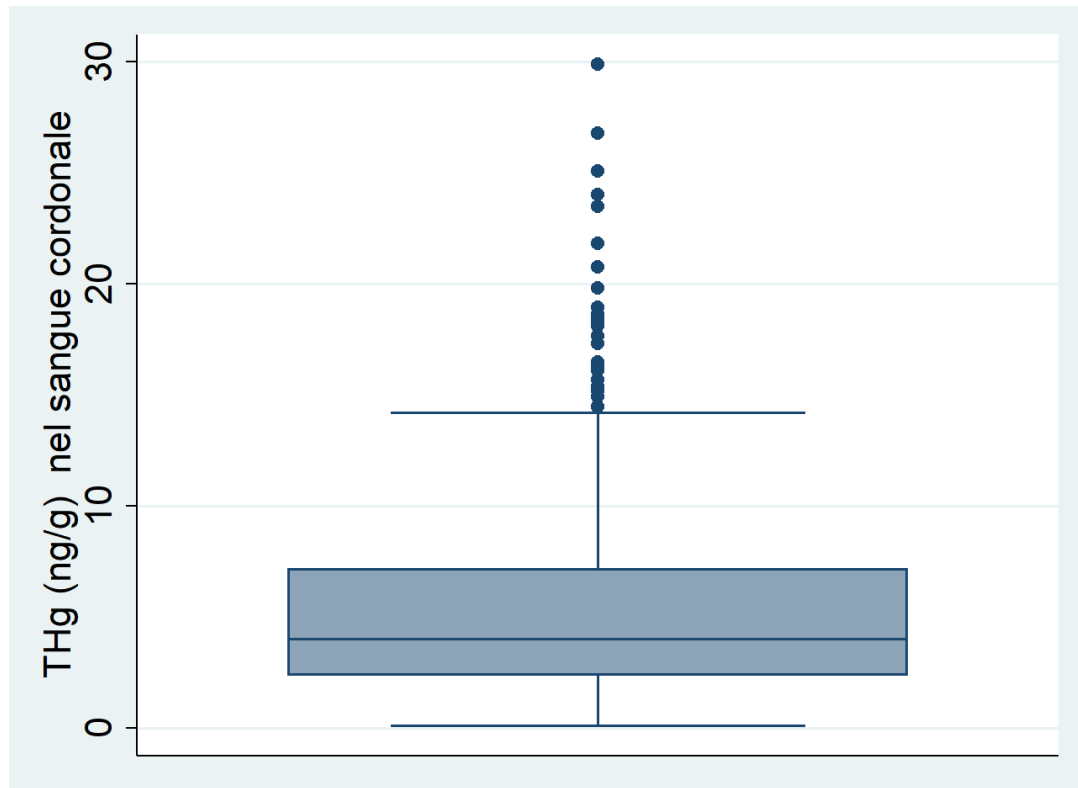
N	Min	P20	P40	P50	P60	P80	Max
454	70	100	105	110	115	120	145

Min=Minimo; P=Percentile; Max=Massimo

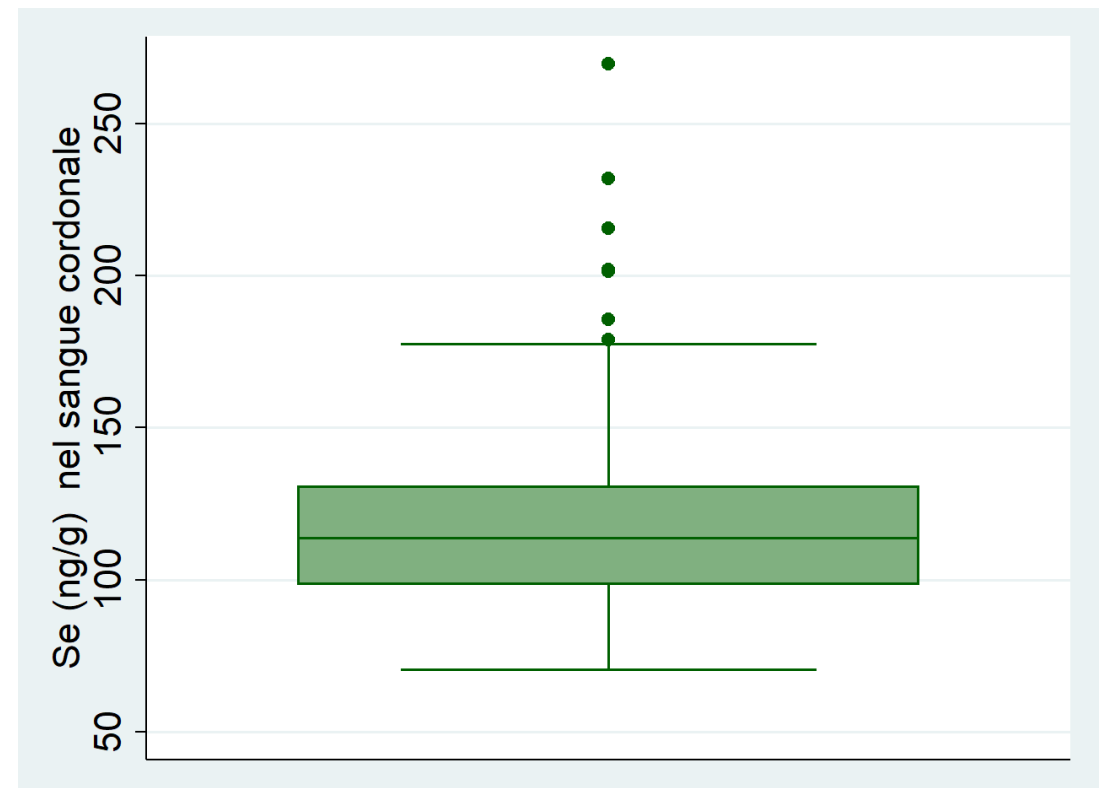
Il Punteggio Cognitivo Composito è stato dicotomizzato utilizzando come cut-off il P20

Il valore medio( $\pm$  DS) del Punteggio Cognitivo Composito nel campione normativo è **100 ( $\pm$ 15)**

# Mercurio e Selenio nel sangue cordonale



	N	Media	DS
THg (ng/g)	347	5,6	4,9

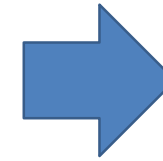


	N	Media	DS
Se (ng/g)	350	117,4	27,1

Distribuzione di frequenza dei <b>Punteggi Cognitivi Compositi</b> ≤ 1° quintile (> 1° quintile)				
Esposizione a Se (ng/g)	Esposizione a THg (ng/g)			
	Bassa (1/THg>0,33)	Moderata (0,17<1/THg≤0,33)	Elevata (1/THg≤0,17)	Totale
Bassa (Se≤105)	<b>15</b> (45)	<b>9</b> (31)	<b>7</b> (15)	<b>31</b> (91)
Moderata (105<Se≤125)	<b>5</b> (27)	<b>3</b> (35)	<b>8</b> (29)	<b>16</b> (91)
Elevata (Se>125)	<b>6</b> (19)	<b>6</b> (32)	<b>12</b> (41)	<b>24</b> (92)
<b>Totale</b>	<b>26</b> (91)	<b>18</b> (98)	<b>27</b> (85)	<b>71</b> (274)

**Odds Ratio<sup>a</sup> (Intervalli di confidenza al 90%)**

Esposizione a Se:	Esposizione a THg:		
	Bassa	Moderata	Elevata
Bassa	1.75 (0,67-4,60)	1.77 (0,62-5,05)	2.57 (0,83-8,00)
Moderata	1	0.33 (0,08-1,42)	1,36 (0,47-3,93)
Elevata	1,76 (0,56-5,56)	1.14 (0,37-3,46)	1,17 (0,42-3,28)



**MODELLO CON INTERAZIONE  
TRA Se E 1/THg**

<sup>a</sup>Aggiustato per: dimensioni dell'abitazione e consumo di pesce fresco da parte del bambino a 18 mesi

N=323; Log Verosimiglianza= -155,86

**MODELLO MOLTIPLICATIVO (effetti principali)**

Odds Ratio <sup>a</sup> (Intervalli di confidenza al 90%)			
Esposizione a Se:	Esposizione a THg:		
	Bassa	Moderata	Elevata
Bassa	2,21 (1,21; 4,06)	1,64 (0,67-4,00)	2,55 (1,02-6,41)
Moderata	1	0.74 (0,41-1,34)	1,15 (0,65-2,05)
Elevata	1,44 (0,77-2,68)	1,06 (0,45-2,49)	1.66 (0,73-3,77)

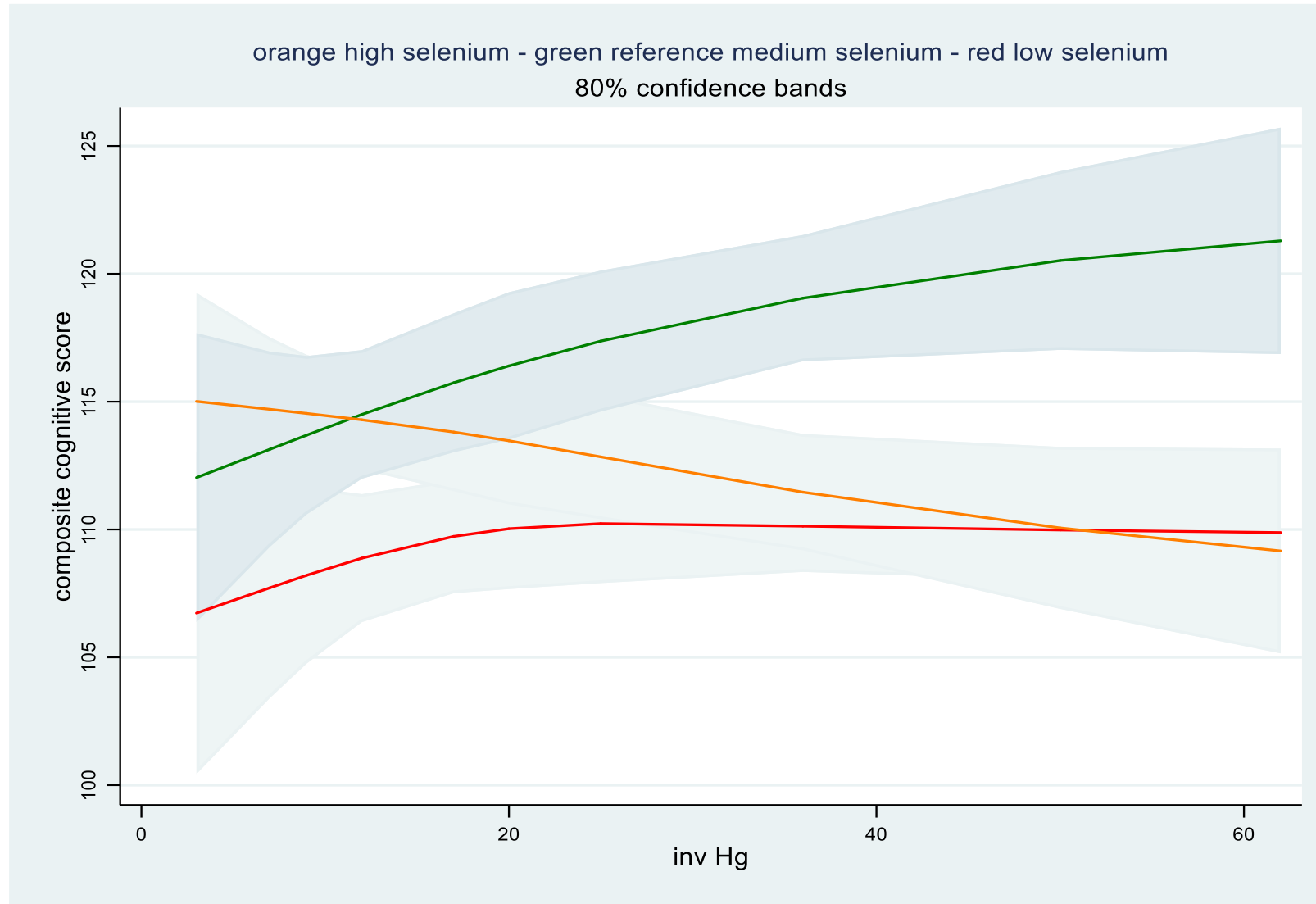
N=323; Log Verosimiglianza= --157,37

**MODELLO ADDITIVO (effetti principali)**

Odds Ratio <sup>a</sup> (Intervalli di confidenza al 90%)			
Esposizione a Se:	Esposizione a THg:		
	Bassa	Moderata	Elevata
Bassa	1,41 (1,01-1,80)	1,16 (0,77-1,54)	1,33 (0,80- 1,87)
Moderata	1	0,77 (0,53-1,01)	0,93 (0,66-1,20)
Elevata	1,14 (0,87-1,42)	0,91 (0,60-1,22)	1,07 (0,65-1,50)

N=323; Log Verosimiglianza= -157,07

# Antagonismo Selenio/Mercurio



# CONCLUSIONI

- Nella nostra coorte, il consumo di pesce materno durante la gravidanza è stato moderato
- THg medio nel sangue del cordone in linea con la dose di riferimento dell'EPA
- Se medio confrontabile con dati di letteratura (Boskabadi 2012)
- Il punteggio composito utilizzato come valore soglia (P20=100) rientra nei valori medi del campione normativo

# CONCLUSIONI

- L'effetto conseguente livelli crescenti di mercurio, nelle diverse categorie di esposizione a Se, è sfumato.
- L'andamento ad U dell'effetto conseguente a crescenti esposizioni a Se appare invece più evidente.
- Deboli evidenze di interazione (antagonismo) tra Selenio e Mercurio (scala moltiplicativa)

# BIBLIOGRAFIA

- Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development, third edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, Inc; 2006
- Boskabadi H, Maamouri G, Rezagholizade Omran F, Mafinejad S, Tara F, RaymanMP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Tavallaie S, Shakeri MT, Mohammadi M, Ferns GA. Effect of prenatal selenium supplementation on cord blood selenium and lipid profile. *Pediatr Neonatol*. 2012 Dec;53(6):334-9.
- Clarkson TW, Magos L, and Myers GJ, “The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations,” *N Engl J Med*. 2003; vol. 349:1834-9, pp. 1731–7.
- Oken E, Rifas-Shiman SL, Amarasiriwardena C, Jayawardene I, Bellinger DC, Hibbeln JR, Wright RO, Gillman MW. Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid childhood: Mercury, fatty acids, and selenium. *Neurotoxicol Teratol*. 2016 Sep - Oct;57:71-78.
- Ralston NVC, Ralston CR, Raymond LJ. Selenium Health Benefit Values: Updated Criteria for Mercury Risk Assessments. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Jun;171(2):262-269.
- United States Environmental Protection Agency: Methylmercury Reference Dose for Chronic Oral Exposure. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>