

Lancet 1994 (Nov); **334 (8933)**: 1319 - 1322

DIFFERENZE NEUROLOGICHE TRA BAMBINI DI 9 ANNI ALLATTATI AL SENO O CON LATTE ARTIFICIALE DA NEONATI

C.I. Lanting, V. Fidler, M. Huisman, B.C. Touwen, E.R. Boersma

Riassunto

La presenza di disfunzioni neurologiche di secondaria importanza è associata allo sviluppo cognitivo e comportamentale durante l'età scolastica. In precedenti articoli abbiamo mostrato una relazione tra tali disfunzioni neurologiche secondarie e disordini perinatali, in particolare la condizione neonatale di anormalità neurologica (abnormal neonatal neurological condition). Nel presente articolo abbiamo indagato la relazione tra l'allattamento al seno e lo sviluppo neurologico a lungo termine.

Abbiamo studiato 135 bambini allattati al seno (per 3 settimane) e 391 bambini allattati artificialmente con latte artificiale (formula - fed), nati a termine nell'Ospedale dell'Università di Groningen tra il 1975 e il 1979. Un esame neurologico standard venne impiegato per classificare i neonati come normali (247), leggermente al di sotto della norma (213), o francamente al di sotto della norma (66). All'età di 9 anni i bambini furono riesaminati. Nel 1993 alle madri di questi bambini venne richiesto di rispondere a un questionario su come avevano nutrito i loro figli quando erano neonati. Dopo aver eliminato i fattori riguardanti le differenze relative a questioni ostetriche, perinatali, neurologiche neonatali e sociali, si riscontrò a livello di status neurologico un lieve vantaggio neurologico a favore dei bambini allattati al seno.

Anche se uno studio retrospettivo non può portare a conclusioni definitive, i nostri dati indicano un effetto benefico dell'allattamento al seno sullo sviluppo neurologico postatale. Gli acidi grassi polinsaturi a catene lunghe, presenti nel latte materno ma non nella maggioranza dei latti in polvere, possono avere il loro ruolo in quanto vitali per lo sviluppo cerebrale.

Introduzione

Numerosi studi hanno indicato che i metodi di nutrizione nella prima infanzia hanno effetti a lungo termine sullo sviluppo cognitivo. Dopo aver eliminato i fattori in grado di alterare i risultati, sia nei bambini nati a termine che in quelli prematuri si è scoperto un effetto benefico apportato dall'allattamento al seno (1 - 3). Menkes (4) ha scoperto una proporzione significativamente inferiore di bambini allattati al seno all'interno di un gruppo di bambini con difficoltà di apprendimento rispetto ad un altro gruppo di bambini con altre anormalità neurologiche. Hadders-Algra e altri hanno indicato che la presenza e la gravità di disfunzioni neurologiche di secondaria importanza all'età di 9 anni determinano con predicibilità difficoltà scolastiche e comportamentali. Hanno verificato che la disfunzione neurologica minore è correlata a disordini perinatali, compresa l'anormalità neurologica neonatale (neonatal neurological abnormality).

Abbiamo indagato l'effetto dell'allattamento al seno sullo sviluppo neurologico di bambini nati a termine. Abbiamo studiato i dati relativi alla vita neonatale e al

follow-up a 9 anni di un gruppo di bambini studiati longitudinalmente inclusi nel Perinatal Project Groningen.

Materiali e metodi

I bambini dello studio fanno parte di un gruppo di 3162 nati non gemelli nell'Ospedale dell'Università di Groningen tra il 1975 e il 1978 (6). Le diverse circostanze riguardanti la vita e gli accadimenti perinatali sono stati quantificati con una lista di 74 parametri. Si calcolò per ogni neonato il numero di parametri che soddisfacevano dei criteri predefiniti di ottimità, e ciò costituiva il punteggio ottimale ostetrico individuale. Questi 74 parametri coprono l'intera storia perinatale e ostetrica, comprese le condizioni nutrizionali materne.

Tutti i neonati furono sottoposti a un esame neurologico neonatale standard (8). Per lo studio delle relazioni tra condizioni perinatali e sviluppo all'età scolastica, si effettuò un esame di follow-up dopo 9 anni. A questo scopo si formarono 3 gruppi ($n = 804$) sulla base dell'esame neurologico neonatale. Il primo gruppo era formato da 160 bambini diagnosticati come neurologicamente fuori norma all'esame neonatale; questi bambini erano affetti da una sindrome neurologica neonatale definita (ad esempio emisindrome, ipotonia, ipertonìa). Il secondo gruppo era un campione random (322) di bambini che mostravano lievi anomalie (solo alcuni aspetti sindromici) all'esame neonatale (ad esempio lieve ipotonia, leggero tremore). Il terzo gruppo era un campione random di bambini normali all'esame neonatale (322), comparati per sesso col gruppo dei lievemente anomali. Il 93 % dei soggetti (747) furono riesaminati all'età di 9 anni.

All'età di 9 anni la valutazione consisteva in un esame neurologico standard appropriato all'età. Il clinico esaminatore non era al corrente dello status ostetrico e neonatale dei bambini. Sulla base di tale esame, i soggetti vennero classificati come normali ($n = 541$), affetti da disordine neurologico minore ($n = 185$), o anomali ($n = 21$). Abbiamo definito la disfunzione neurologica minore come una ben visibile anomalia che però non comporti condizioni di handicap manifesto (ad esempio lieve ipotonia, discinesia, difficoltà di coordinazione o disprassia). I bambini facenti parte di questa categoria vennero ulteriormente suddivisi in due gruppi secondo la gravità dell'anomalia (sintomi meno manifesti, grado 1, $n = 113$; sintomi più marcati, grado 2, $n = 72$). I bambini con disfunzioni manifeste e gravi, tali da provocare handicap, vennero classificati come anomali.

Le informazioni riguardanti la durata dell'allattamento al seno, il momento di assuefazione ad altri cibi che non fossero latte della mamma, e l'accuratezza di questi dati vennero ottenute nel 1993 tramite un questionario. Abbiamo ritenuto accettabile il questionario perché il ricordo di particolari riguardanti l'esperienza dell'allattamento materno si è rivelato accurato anche dopo 18 anni (11). La modalità di nutrimento dei neonati venne classificata come solo latte artificiale, allattamento al seno implementato con latte artificiale entro le prime 3 settimane dalla nascita, e solo allattamento al seno per almeno 3 settimane.

Poiché malattie neonatali potevano aver influenzato sia la scelta del metodo di nutrimento sia lo sviluppo neurologico, i bambini prematuri (< 37 settimane di gestazione) e quelli finiti nel reparto di cura pediatrica o neonatale dopo la nascita vennero esclusi dallo studio.

Si impiegò l'analisi di regressione logistica (logistic regression analysis) per misurare l'effetto dell'allattamento al seno sullo status neurologico (normale, disfunzione neurologica minore di grado 1 o 2, e anomalo).

Eventuali complicazioni durante la vita del bambino vennero escluse per la loro possibile relazione con le modalità di nutrimento. Si impiegò il Fisher's exact test per la comparazione delle percentuali e lo Student's t test per la comparazione delle medie.

.....

Discussione

Tra i bambini nutriti con solo latte artificiale sin dalla nascita o come supplemento al latte materno entro le prime 3 settimane dalla nascita, la frequenza di anomalie neurologiche minori e disfunzioni neurologiche di grado 2 all'età di 9 anni era circa il doppio di quella dei bambini solamente allattati al seno almeno per i primi 21 giorni di vita. L'allattamento al seno era inversamente correlato alla classificazione neurologica di follow-up del sottogruppo più grave, associato ad anomalie neurologiche neonatali (9). Perciò il nostro studio indica un favorevole effetto dell'allattamento al seno sulle disfunzioni neurologiche neonatali.

Dal momento che la presenza e la gravità di disfunzioni neurologiche minori sono legate allo sviluppo cognitivo e comportamentale durante l'età scolastica (5), questi risultati suggeriscono che le modalità di nutrimento durante le prime settimane di vita possano ricoprire un ruolo nella successiva condizione neurocomportamentale.

Abbiamo presunto che, dopo circa 18 anni, le mamme fossero in grado di ricordare correttamente le modalità di nutrizione dei loro figli, la durata dell'allattamento al seno, e l'età del bambino al momento dell'introduzione di latte artificiale. Van der Boogard et al (11) verificò che le mamme olandesi erano in grado di ricordare esattamente il modo in cui nutrivano i loro figli dopo 10 – 19 anni. Si scoprì che nel 97 % dei casi le informazioni fornite dalle mamme concordavano con le registrazioni cliniche custodite presso l'ospedale ove avvenivano i follow-up dei bambini. Nel nostro studio, il 99 % delle mamme che completarono il questionario sottolineava l'accuratezza delle informazioni registrate; Il restante 1 % che avevano difficoltà a ricordare venne escluso dall'analisi.

Per render conto delle influenze prenatali e postnatali sullo sviluppo neurologico, abbiamo considerato un ampio ventaglio di fattori. Le caratteristiche sociali, perinatali, ostetriche e nutrizionali erano simili per ogni gruppo e quando vi fossero state delle differenze, se ne tenne conto. abbiamo potuto includere la diagnosi neurologica nel modello di regressione (regression model) in modo tale da correlare i risultati in particolare allo sviluppo postnatale.

Dobbiamo sottolineare, comunque, che alcuni effetti prenatali sullo sviluppo neurologico possono non manifestarsi prima di un certo periodo dopo la nascita, oltrepassando così la diagnosi neurologica neonatale.

Anche se i benefici effetti dell'allattamento al seno sono generalmente riconosciuti da tutti (1-4, 11), i meccanismi che sottostanno a questo effetto non sono ancora chiari.

Noi suggeriamo tre ipotesi.

Anzitutto, l'aspetto psicosociale dell'allattamento materno sembra avere un ruolo, ma la sua importanza rimane oscura.

Lucas et al. (3) hanno scoperto in bambini di 8 anni nati prematuri che quelli i loro nutriti con latte della mamma attraverso un sondino nasogastrico avevano un vantaggio sul quoziente intellettivo di 8 punti rispetto a quelli nutriti con latte artificiale (corsivo dell'editore).

Secondo, gli ormoni materni (ad esempio il TSH e gli ormoni tiroidei (12)) e altri peptidi biologicamente attivi possono raggiungere il neonato attraverso il latte materno.

Terzo, alcuni componenti del latte materno possono avere un effetto benefico sullo sviluppo del cervello.

Sin dagli anni '70 si sono accumulate prove del fatto che gli acidi grassi polinsaturi a catene lunghe, in particolare gli acidi arachidonico e docosaessanoico, dovrebbero essere considerati come nutrienti essenziali per neonati perché fanno parte dei lipidi strutturali del cervello e del tessuto nervoso (13-21).

Nel momento di rapida moltiplicazione e sviluppo neurale, la placenta arricchisce la circolazione fetale con gli acidi arachidonico e docosaessanoico (22).

Dopo la nascita la fonte di questi acidi è il latte materno; *pochi latti artificiali per neonati contengono tracce di questi acidi* (corsivo dell'editore).

Dopo la nascita, le concentrazioni plasmatiche (di questi acidi, nde) nei bambini nutriti con latte artificiale cadono al di sotto di quelli degli allattati al seno (23-25). Al momento della nascita, le concentrazioni degli acidi arachidonico e docosaessanoico sono correlate al peso, alla circonferenza cefalica e alla durata della gestazione (26), e i valori plasmatici di acido docosaessanoico si correlano con l'analisi psicomotoria ad un anno di età (27).

Oltre alle prove sperimentali riguardanti il ruolo di questi acidi grassi essenziali sul metabolismo cerebrale, si aggiunge ora l'evidenza che il fornire acido docosaessanoico a bambini prematuri migliora la loro funzione visiva (28). Si sono registrate perfino differenze nelle capacità visive tra bambini allattati al seno e altri nutriti con latte artificiale (29,30).

Sembra probabile, dunque, che la fornitura di acidi arachidonico e docosaessanoico nel latte materno possa spiegare almeno in parte le differenze tra i bambini allattati al seno e quelli con latte artificiale.

A tutt'oggi i produttori di lattici artificiali (con una eccezione) non hanno ancora aggiornato i loro prodotti per renderli più simili al latte materno quanto al contenuto in acidi grassi essenziali.

I nostri risultati, che testimoniano un piccolo effetto benefico dell'allattamento materno sullo sviluppo neurologico postnatale, mostrano anche la necessità di ulteriori studi sull'influenza dell'allattamento materno sullo sviluppo cognitivo e comportamentale dei bambini.

Traduzione: Dr. Andrea Di Chiara

Bibliografia

- 1 – Fergusson et al., “Breast-feeding and cognitive development in the first seven years of life”, Soc Sci Med 1982; 16: 1705-08
- 2 – Rogan et al., “Breast-feeding and cognitive development”, Early Hum Dev 1993; 31: 181-93
- 3 – Lucas et al., “Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm”, Lancet 1992; 339: 261-64
- 4 – Menkes, “Early feeding history of children with learning disorders”, Develop Med Child Neurol 1977; 19: 169-71
- 5 – Hadders-Algra et al., “Perinatal risk factors and minor neurological dysfunction: significance for behaviour and school achievement at 9 years”, Develop Med Child Neurol 1988; 30: 472-81
- 6 – Jurgens-van der Zee et al., “Preterm birth, growth retardation, and acidemia in relation to neurological abnormality of the newborn”, Early Hum Dev 1979; 3: 141-54
- 7 – Townen et al., “Obstetrical condition and neonatal neurological morbidity: an analysis with help of the optimality concept”, Early Hum Dev 1980; 4: 207-28
- 8 – Prechtel, “The neurological examination of the full term newborn infant”, 2nd ed., London Heinemann, 1977: 63
- 9 – Hadders-Algra et al., “Perinatal correlates of major and minor neurological dysfunction at school age: a multivariate analysis”, Develop Med Child Neurol 1987; 30: 482-91
- 10 – Touwen, “Examination of the child with minor neurological dysfunction”, London, Heinemann, 1979: 71
- 11 – van der Bogaard et al., “The relation between breast feeding and early childhood morbidity in a general population”, Fam Med 1991; 23: 510-15
- 12 – Koldovsky, “Hormones in milk: their possible physiological significance for the neonate” in Lebenthal, “Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy”, Raven Press, 1989: 97-111
- 13 – Farquharson et al., “Infant cerebral cortex phospholipid fatty acid composition and diet”, Lancet 1992; 340: 810-13
- 14 – Sinclair et al., “The accumulation of arachidonate and docosahexaenoate in the developing rat brain”, J Neurochem 1972; 19: 1753-58

- 15 – Yamamoto et al., “Effect of dietary alpha-linolenate balance on brain lipid compositions and learning ability of the rats”, *J Lipid Res* 1987; 28: 144-51
- 16 – Martinez et al., “Some chemical aspects of human brain development: II phosphoglyceride fatty acids”, *Pediatr Res* 1974; 8: 93-102
- 17 – Clandinin et al., “Extruterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements” *Early Hum Dev* 1980; 4: 131-38
- 18 – Uauy et al., “Effect of the omega-3 fatty acids on retinal function of very low birth weight neonates”, *Pediatr Res* 1990; 28: 485-92
- 19 – FAO. Food and Nutrition Paper. Dietary fats and oils in human nutrition: report of FAO/WHO expert consultation. Rome: FAO UN, 1977: no 20
- 20 – British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids: nutritional and physiological significance. London, Chapman & Hall, 1992
- 21 – ESPGAN committee on nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 887-96
- 22 – Crawford et al., “Essential fatty acids and fetal brain growth”, *Lancet* 1976; i: 452-53
- 23 – Crawford et al., “Milk lipids and their variability”, *Curr Med Res Opin* 1976; 4: 33-43
- 24 – Putnam et al., “The effect of variation of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in human infants”, *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 106-14
- 25 – Carlson et al., “Docosahexaenoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula”, *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 798-804
- 26 – Leaf et al., “Factors affecting long chain polyunsaturated fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides in preterm infants”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 300-08
- 27 – Bjerve et al., “Clinical studies with alpha-linolenic acid and long chain n-3 fatty acids”, *Nutrition* 1992; 8: 130-32
- 28 – Birch et al., “Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development”, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 342-53
- 29 – Birch et al., “Breast feeding and optimal visual development”, *J Pediatr Ophthalmol Strabis* 1993; 30: 33-38
- 30- Makrides et al., “Erythrocyte docosahexanoic acid correlates with visual response in healthy term infants”, *Pediatr Res* 1993; 33: 425-27