

Endocrinologia pediatrica

Lorenzo Iughetti¹,
Laura Lucaccioni¹,
Sergio Bernasconi²,
Barbara Predieri¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; ² Professore Ordinario di Pediatria, già Direttore Cliniche Pediatriche Università di Modena-Reggio Emilia e Parma, Editor Emeritus Italian Journal of Pediatrics

Effetti degli interferenti endocrini su crescita e sviluppo puberale

Riassunto

Gli interferenti endocrini sono sostanze chimiche presenti in numerosi ambiti e materiali della vita quotidiana, dalle plastiche ai detersivi, dall'aria che respiriamo al cibo che mangiamo. Il loro effetto sulla salute umana è ormai noto e inconfutabile.

Numerosi studi epidemiologici hanno infatti identificato come gli interferenti endocrini possano agire sulla crescita pre- e postnatale, sulla funzione tiroidea, sul metabolismo glucidico e sull'obesità, sulla pubertà, sulla fertilità e sulla carcinogenesi, principalmente attraverso meccanismi d'azione epigenetici.

L'attività degli interferenti endocrini si esplica prevalentemente durante i cosiddetti "periodi finestra": fasi della vita del bambino particolarmente suscettibili a cambiamenti epigenetici, per la velocità dei processi accrescitivi. Fra questi periodi di certo spiccano la vita pre- e post natale e il periodo della pubertà, fortemente influenzabili dal punto di vista dei processi di metilazione del DNA.

Parole chiave: interferenti endocrini, accrescimento, pubertà

Summary

Endocrine disruptors are chemicals present in many areas and materials of the common life, from plastics to detergents, from the air we breathe to the food we eat. Their effect on human health is now known and irrefutable.

In fact, several epidemiological studies have identified how endocrine disruptors can act on pre- and postnatal growth, thyroid function, glucose metabolism and obesity, puberty, fertility and carcinogenesis, mainly through epigenetic action mechanisms.

The activity of endocrine disruptors occurs mainly during the so-called "window periods": phases of the child's life particularly susceptible to epigenetic changes, due to the speed of the accretive processes. Among these periods certainly pre- and postnatal life and the period of puberty stand out, strongly influenced from the point of view of DNA methylation processes.

Key words: endocrine disruptors, growth, puberty

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata condotta in modo indipendente da 2 ricercatori (BP e LL), utilizzando il motore di ricerca PubMed CENTRAL. Sono state utilizzate le seguenti combinazioni di parole chiave: (interferenti endocrini) E (pubertà O sviluppo puberale O telarca) E (crescita prenatale O crescita post natale O accrescimento). La ricerca si è limitata agli articoli pubblicati in inglese su riviste internazionali dal 2005

al 2019. Sono stati utilizzati gli articoli più significativi per numerosità delle casistiche, numerosità dei centri coinvolti nella ricerca, significatività dei risultati. Gli articoli antecedenti al 2005 e citati nel testo sono da considerarsi imprescindibili dall'argomento trattato.

Introduzione

Gli interferenti endocrini (IE) sono sostanze chimiche ubiquitarie, il cui effetto sulla salute umana è stato ampiamente documentato da numerosi studi epidemiologici.

La letteratura ci suggerisce infatti come gli IE possano agire sulla crescita pre- e postnatale, sulla funzione tiroidea, sul metabolismo glucidico e sull'obesità, sulla pubertà, sulla fertilità e sulla carcinogenesi, principalmente attraverso meccanismi d'azione epigenetici. Tale azione viene estremamente potenziata durante i cosiddetti "periodi finestra", momenti specifici della vita del neonato e del bambino, in cui i processi di metilazione del DNA sono particolarmente suscettibili a interferenze esterne (quali la vita pre- e postnatale e la pubertà).

L'attenzione sempre più crescente della comunità scientifica per questa ampia tipologia di sostanze, nasce dall'osservazione degli effetti sulla fauna selvatica di alcune sostanze chimiche xenobiotiche, utilizzate nella vita quotidiana e rilasciate nell'ambiente in concentrazioni spesso ecologicamente rilevanti (Colborn et al., 1993). Tali osservazioni empiriche hanno poi condotto alla realizzazione di numerosi studi animali, che hanno ampiamente confermato il ruolo degli IE quali modulatori dello sviluppo del sistema endocrino. Fra i più studiati per i potenziali effetti sul genere umano, ricordiamo gli ftalati e il bisfenolo A (BPA), sostanze chimiche contenute nella maggior parte delle plastiche che costituiscono gli oggetti di quotidiano uso domestico.

In particolare, il BPA è utilizzato per la composizione del policarbonato (PC), un polimero termoplastico ottenuto dall'acido carbonico, per la sintesi delle resine epossifenoliche e per la fabbricazione di prodotti cartacei (come la carta termica degli scontrini). Il PC si trova nelle stoviglie di plastica, in molti recipienti per alimenti e bevande, in contenitori per la cottura a microonde, negli utensili da cucina, nei serbatoi per acqua, e anche in giocattoli e tettarelle. Le resine epossifenoliche a base di BPA sono invece impiegate come rivestimenti protettivi per le lattine delle bibite e per barattoli a uso alimentare, nonché come rivestimento per i serbatoi adibiti allo stoccaggio di acqua potabile. Il BPA viene inoltre utilizzato anche in una serie di applicazioni non alimentari come ad esempio vernici, dispositivi medici, rivestimenti di superficie, inchiostri da stampa e ritardanti di fiamma (*US Environmental Protection Agency*, 2010).

Il principale impiego del cosiddetto DEHP (di(2-ethylhexyl)phthalate) è nei polimeri flessibili come il cloruro di polivinile (PVC), impiegato nella produzione di giocattoli, rivestimenti, indumenti e adesivi. Inoltre, il DEHP viene utilizzato negli imballaggi per alimenti e nei dispositivi medicali (siringhe, sacche per il mantenimento del sangue ecc.) (*European Commission*, 2008).

DEHP e BPA sono considerati sostanze chimiche "non-persistenti", ma nonostante ciò vengono regolarmente ritrovati nell'ambiente e nei cibi (in particolare nelle carni, nel pesce e nei prodotti caseari) (Serrano et al., 2014) a causa del continuo rilascio durante i processi di produzione e lavorazione dei prodotti (Lorber et al., 2015). Ciò determina una continua esposizione per l'uomo, nonostante le restrizioni imposte dalla regolazione europea, che ne vieta l'impiego soprattutto nei prodotti per bambini.

Nei prossimi paragrafi descriveremo gli effetti, noti o presunti, dei principali IE su accrescimento pre- perinatale e periodo puberale, cercando di identificarne i meccanismi alla base (Tab. I).

IE e accrescimento pre- e postnatale

Le condizioni di restrizione di crescita intrauterina e di parto pretermine sono state associate all'esposizione agli IE durante la gravidanza. La vita intrauterina e i primi momenti della vita postnatale, infatti, sono considerati "periodi finestra" o "critici" per il successivo sviluppo del bambino. Gli eventi che accadono in queste fasi della vita, prevalentemente attraverso meccanismi epigenetici, potranno poi influenzare le successive fasi di sviluppo mediante l'espressione o la non espressione genica. Questo risulta essere importante sia a fini assistenziali e di ricerca, che per la prevenzione e la salute pubblica (Bergman et al., 2013). L'effetto di queste sostanze sui processi di metilazione, infatti, lascerà un segno indelebile sul genoma umano, con possibilità di trasmettere questi particolari cambiamenti alle generazioni successive, come "malattie non trasmissibili".

Tabella I. Presunti meccanismi d'azione degli IE ed effetti sull'accrescimento pre- e postnatale.

IE	Meccanismo d'azione	Effetti sull'accrescimento pre- e postnatale
Difenil eteri polibromurati (PBDE)	Interferenza espressione genica di IGF-1	Ridotto peso alla nascita nei maschi, elevato peso alla nascita nelle femmine Basso peso neonatale, riduzione della lunghezza e circonferenza toracica
Bisfenolo A (BPA)	Ridotti livelli di leptina e adiponectina neonatali	Basso peso neonatale nei maschi Riduzione della crescita intrauterina
Inquinanti organici persistenti - POP	Meccanismo d'azione non perfettamente chiaro	Ridotta crescita intrauterina su modelli animali; risultati controversi negli studi su esseri umani

Poiché gli IE sono ampiamente distribuiti nell'ambiente, recenti dati sulla popolazione statunitense hanno rivelato come la maggior parte delle donne in gravidanza presenti livelli di IE rilevabili nel sangue e/o nelle urine (Arbuckle et al., 2014; Woodruff et al., 2011). Alcuni studi epidemiologici hanno riportato correlazioni significative tra l'esposizione prenatale a IE e gli *outcome* della nascita, seppur i risultati di questi studi epidemiologici siano talvolta contraddittori.

Molti ricercatori, ad esempio, si sono focalizzati sulla possibile relazione tra l'esposizione agli IE durante la gravidanza e il peso del neonato alla nascita (Lenters et al., 2016).

Lenters e collaboratori hanno esaminato 17 sostanze chimiche (6 ftalati, 8 sostanze perfluoroalchiliche [PFAS], 1 bifenili policlorurati [PCBs] e una pillola contraccettiva orale [OCP]) usando l'analisi *Elastic Net Regression*. Lo studio ha evidenziato correlazioni precedentemente non note tra 4 di questi IE e il peso alla nascita. Due prodotti del metabolismo degli ftalati, il mono(2-etil-5-idrossiesil) ftalato (MEHHP) e il mono(2etil-5-ossiesil) ftalato (MEOHP), l'acido perfluorooctanoico (PFOA), e p,p'-diclorodifenil dicloroetilene (p,p'-DDE) sono risultati essere più frequentemente predittivi di peso alla nascita inferiore nel bambino sano nato a termine: rispettivamente -87 g (95% IC: -137, -340 per 1,70 ng/mL), -43 g (95% IC: -108, 23 per 1,18 ng/mL), e -135 g (95% IC: -192, -78 per 1,82 ng/g lipidi). L'esposizione a MoINP (mono(oxisononyl) phthalate) è stata associata invece a un peso più elevato alla nascita (46 g; 95% IC: -5, 97 per 2,22 ng/mL) (Lenters et al., 2016).

Inoltre, in una metanalisi condotta su alcune coorti di neonati europei, esaminando le esposizioni professionali agli IE mediante l'uso di una matrice di esposizione lavorativa, è stato dimostrato come le donne in gravidanza esposte a più di una classe di IE avevano maggiori probabilità di avere un figlio con basso peso neonatale (Birks et al., 2016).

Sussistono inoltre sufficienti evidenze di come un'elevata esposizione a PFAS, specialmente a PFOA, sia associata a basso peso neonatale, mentre vengono riportati risultati contrastanti sull'associazione tra gli altri IE e il peso neonatale. Ad esempio, una recente metanalisi ha evidenziato una associazione tra PCB-153 e basso peso alla nascita (Govarts et al., 2012), mentre Lenters e collaboratori, nel loro studio, non hanno rilevato alcuna associazione (Lenters et al., 2016).

Allo stesso modo vi sono risultati discordanti fra per ftalati e BPA, OCPs e difenil eteri polibromurati (PBDE) (Phillipat et al., 2012; Serme-Gbedo et al., 2016).

Di seguito forniamo una panoramica sugli effetti dell'esposizione ai principali IE come BPA, inquinanti organici persistenti (POPs) e PBDE durante la crescita intrauterina. La letteratura in merito all'accrescimento staturale postnatale risulta ancora piuttosto carente, in quanto i dati sono principalmente relativi alla crescita in peso (rischio di sovrappeso e obesità infantile).

Difenil eteri polibromurati (PBDE)

Prodotti ignifughi come i PBDE sono utilizzati in molti prodotti di consumo quali schiume poliuretatiche usate in mobili, materassi, imbottiture per tappeti, sedili di automobili, plastiche stireniche usate per elettrodomestici elettrici e tessuti ignifughi. Il sistema che porta alla formazione di *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) è essenziale per la crescita fetale e alcuni studi hanno suggerito che i PBDE abbiano la capacità di interferire con questo sistema (Sferruzzi-Perri et al., 2013). In modelli murini, è stato descritto come l'esposizione prenatale a 1 mg/kg al giorno di PBDE-99 induca un aumento dell'espressione genica di IGF-1 in utero (Ceccatelli et al., 2006). Negli esseri umani, solo due studi hanno esaminato queste correlazioni. Il primo, condotto su 149 donne provenienti da Taiwan, ha riscontrato un'associazione positiva tra la presenza di PBDE-196 nel latte materno e i livelli di IGF-1 nel siero cordonale, e correlazioni negative tra IGF-1 e PBDE-99 e altri 86 composti (Shy et al., 2012). Il secondo studio ha riportato una correlazione positiva tra i livelli di PBDE nel siero del cordone ombelicale e l'espressione genica della proteina di legame 3 di IGF-1 placentare (IGFBP3) tra bambini cinesi che vivono nelle aree con il maggior numero di rifiuti elettronici del mondo (Xu et al., 2013).

Inoltre, nove studi epidemiologici hanno valutato la correlazione tra PBDE e il peso alla nascita. Sei di questi hanno riportato una correlazione negativa (in quattro studi la correlazione era risultata significativa e in due non significativa), altri due non hanno riscontrato alcuna correlazione e l'ultimo studio ha ipotizzato una correlazione negativa tra PBDE e il peso alla nascita in neonati di sesso maschile e una correlazione positiva nei neonati di sesso femminile (Serme-Gbedo et al., 2016; Lopez-Espinosa et al., 2015; Foster et al., 2011; Harley et al., 2015).

Un ulteriore lavoro ha riportato un'associazione tra aumentati livelli di PBDE nel latte materno e le misurazioni auxologiche alla nascita, quali il basso peso neonatale, la riduzione della lunghezza e della circonferenza toracica (Chao et al., 2007).

Uno studio di coorte prospettico cinese ha dimostrato una correlazione negativa tra livelli di PBDE-28 e PBDE-100 materni e lunghezza e peso alla nascita, ma solo nei maschi. Al contrario, lo studio di coorte canadese GESTE (*GEStation Thyroid and Environment*) non ha riscontrato alcuna associazione tra esposizione a PBDE ed esiti neonatali (Chen et al., 2015).

Bisfenolo A (BPA)

Molti studi hanno analizzato gli effetti dell'esposizione al BPA sul feto durante la gravidanza. La correlazione tra BPA e indici di crescita fetali o neonatali è risultata controversa e non vi sono sufficienti evidenze per chiarire se l'esposizione al BPA durante la gravidanza influisca solo sulla crescita fetale al momento dell'esposizione o se influisca anche sulla crescita postna-

tale. Il BPA può facilmente attraversare la placenta e alcuni esperimenti *in vivo* hanno dimostrato che può causare esiti neonatali sfavorevoli nella prole. Per esempio, la somministrazione orale di 10 mg/kg al giorno di BPA in ratti in gravidanza, può causare una diminuzione nel numero di nati e nel tasso di sopravvivenza neonatale. L'esposizione in utero o neonatale a BPA può dunque modificare il fenotipo della prole alterando stabilmente l'epigenoma, un effetto che può essere compensato da una dieta materna adeguatamente integrata (Xu et al., 2010).

La misurazione dei livelli di BPA nel sangue materno e nel sangue cordonale ha inoltre permesso di identificare un aumentato rischio di basso peso neonatale e di ridotti livelli di leptina e di adiponectina, in neonati maschi che si trovavano nel quartile superiore di esposizione materna a BPA (Chou et al., 2011). Inoltre, in 80 campioni appaiati di donne in gravidanza, livelli più elevati di esposizione a BPA non coniugato durante il primo trimestre e al termine di gestazione sono risultati essere associati a una riduzione sesso-specifica del peso neonatale e a un aumento in lunghezza nel corso della gestazione (Veiga-Lopez et al., 2015).

Nello studio *Mothers and Children's Environmental Health* (MOCEH) sono state incluse un totale di 788 coppie madre-figlio nel terzo trimestre e 366 coppie nel periodo neonatale che hanno completato la valutazione di BPA ed esiti di crescita fetale/neonatale. Le misurazioni di BPA sono state effettuate due volte nel terzo trimestre su urine materne e una volta su urine neonatali. Lo studio ha ipotizzato che l'esposizione a BPA fosse negativamente correlata con la crescita lineare intrauterina. In particolare, l'aumento di un'unità logaritmica di BPA/creatinina della concentrazione materna urinaria di BPA nel terzo trimestre era associata con una ridotta lunghezza del femore. Inoltre, l'aumento di 1 unità logaritmica di BPA/creatinina della concentrazione prenatale di BPA è stato correlato a un aumentato peso alla nascita (Lee et al., 2018).

Inquinanti organici persistenti - POP

Le PFASs e gli organoclorurati (OCs) sono prodotti chimici persistenti, biocumulativi che è stato possibile rilevare nel sangue materno durante la gravidanza e nel sangue cordonale alla nascita. PFASs e OCs possono agire come IE e l'esposizione in utero a questi xenobiotici può avere successivi effetti sullo sviluppo del feto. Studi animali indicano infatti che l'esposizione materna a PFASs è associata a ridotta crescita fetale. I risultati degli studi su esseri umani sono ancora controversi. Una recente revisione sistematica ha valutato i dati di 14 studi, 8 dei quali hanno riportato una esposizione in utero a tali sostanze. Le misurazioni del peso neonatale hanno mostrato una progressiva riduzione di tale parametro dopo l'esposizione a PFOA nonostante la rilevanza di tale correlazione fosse controversa e molti risultati non fossero statisticamente significativi (Bach et al., 2015).

Anche i risultati relativi alle associazioni tra esposizione a sulfonato di perfluorooctano (PFOS) e peso neonatale sono controversi. Nella maggior parte degli studi le concentrazioni più elevate di PFOS e PFOA sono state associate a un peso medio alla nascita ridotto. Inoltre, un ulteriore studio ha misurato livelli di perfluoroesano sulfonato (PFHxS), PFOS, PFOA, e perfluorononanoato (PFNA) in 1202 coppie madre-figlio. Complessivamente le concentrazioni di PFAS non sono state associate a esiti alla nascita. Solo PFOA, PFHxS, e PFNA hanno mostrato correlazioni deboli, non significative, con pesi neonatali ridotti da 8,6 g a 10,3 g per dosaggi raddoppiati di esposizione. In questo contesto, considerando le discrepanze tra gli studi, l'impatto dei PFAS sulla salute pubblica non risulta ancora chiaro, ma meritevole di ulteriori accertamenti (Lauritzen et al., 2017).

Sviluppo puberale ed effetti degli IE

I fattori ambientali sembrano avere avuto e avere tuttora un ruolo importante nel determinismo del secolare *trend* di anticipo dello sviluppo puberale riscontrato in molti paesi. L'età del menarca per decenni è corrisposta ai 13 anni circa, mentre 200 anni fa risultava pari ai 17 anni (Parent et al., 2015). Il *timing* puberale sembra essere influenzato anche dall'esposizione a sostanze chimiche dannose per il sistema endocrino quali gli IE ed è stato dimostrato come l'aumentata esposizione a questi composti possa essere responsabile dell'anticipo puberale evidenziato nella specie umana (Herman-Giddens et al., 1997; Aksglaede et al., 2009).

Lo sviluppo puberale è un processo regolato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, attraverso la modulazione della produzione dei rispettivi ormoni, in particolare di quelli sessuali (Liwnicz e Liwnicz, 1989). Questi assi sono regolati da fattori sia inibitori che stimolatori (Buck Louis et al., 2008) e un'alterazione di tali sistemi, secondaria all'esposizione a sostanze ambientali con effetto simil-ormonale, può influenzare in modo rilevante lo sviluppo puberale.

L'effetto principale che viene attribuito agli IE sullo sviluppo puberale è quello di determinare un anticipo del *timing* soprattutto nei soggetti di sesso femminile. Questa visione è probabilmente determinata dalle preoccupazioni che derivano dal riscontro di una progressiva precocità puberale nelle bambine (Herman-Giddens et al., 1997; Aksglaede et al., 2009). Tuttavia, è stato dimostrato che l'anticipo puberale si verifica sia nelle femmine che nei maschi, determinando in entrambi i sessi un progressivo *trend* verso un'età più precoce per quel che riguarda la comparsa dei primi segni di pubertà e verso un'età più avanzata nel completamento vero e proprio dello sviluppo puberale (Parent et al., 2015; Bourguignon et al., 2016).

Gli IE hanno molteplici meccanismi d'azione. Numerosi IE agiscono come agonisti sui recettori per gli estrogeni

Tabella II. Presunti meccanismi d'azione degli IE ed effetti sullo sviluppo puberale.

IE	Meccanismo d'azione	Effetti sullo sviluppo puberale
Pesticidi clorurati (DDT e DDE)	1) Azione anti-androgenica 2) Azione simil-estrogenica 3) Induzione dell'enzima aromatasi	Pubertà precoce o anticipo puberale Menarca anticipato
Ritardanti di fiamma polibromurati (PBDE)	1) Azione simil-estrogenica (se esposizione prenatale) 2) Azione simil-androgenica (se esposizione postnatale)	Menarca anticipato (se esposizione prenatale) Pubarca anticipato (se esposizione perinatale)
Diossine	Meccanismo d'azione non perfettamente chiarito	Ritardo dello sviluppo mammario
Ftalati	1) Azione anti-androgenica 2) Azione agonista e antagonista sui recettori degli estrogeni	Pubarca ritardato nei maschi Telarca prematuro Pubertà precoce centrale nelle femmine Esposizione intrauterina a ftalati e BPA: ritardo dello sviluppo puberale nelle femmine normopeso; sviluppo puberale precoce nei maschi sovrappeso/obesi
Bisfenolo A (BPA)	1) Azione simil-estrogenica	Pubertà precoce centrale nelle femmine Menarca ritardato

oppure come antagonisti dei recettori per gli androgeni; anche i recettori progestinici rappresentano potenziali bersagli di molti IE clorinati (Scippo et al., 2004). Gli IE possono, quindi, agire mimando l'effetto fisiologico degli estrogeni e degli androgeni a livello corporeo oppure possono causare un'iperstimolazione delle vie ormonali. Infine, essi possono legarsi a recettori intracellulari e bloccare la funzione degli ormoni endogeni, agendo con effetto anti-estrogenico o anti-androgenico (Rasier et al., 2006; Caserta et al., 2008).

Nella specie umana risulta difficile fornire evidenze relative alla relazione causale tra esposizione agli IE e cambiamenti del *timing* puberale (Parent et al., 2015). In particolare, il loro ruolo causale risulta difficile da dimostrare per la spesso concomitante esposizione a basse dosi di decine o centinaia di sostanze chimiche che si verifica già dall'età prenatale. Un altro problema rilevante è il potenziale ritardo tra l'esposizione agli IE durante la prima infanzia, periodo nel quale vi è una particolare sensibilità a tali sostanze, e l'osservazione di potenziali conseguenze sul *timing* puberale.

L'*Expert Panel* (Buck Louis et al., 2008) e l'*Endocrine Society Scientific Statement* (Diamanti-Kandarakis et al., 2009) hanno fatto una revisione degli studi condotti sull'uomo che hanno analizzato l'associazione tra IE e *timing* dello sviluppo puberale. Una parte delle ricerche epidemiologiche è stata condotta in aree geografiche in cui si era verificata un'esposizione accidentale a una determinata sostanza chimica e gli studi disponibili indicano che gli IE agiscono determinando non solo un anticipo bensì anche un ritardo della pubertà. I principali IE studiati, perché correlati allo sviluppo puberale,

sono i pesticidi [Diclorodifeniltricloroetano (DDT) e il suo principale metabolita DDE], i ritardanti di fiamma polibromurati [bifenili (PBB) e PBDE], la diossina, gli ftalati, e il BPA (Tab. II).

Pesticidi clorurati (DDT e DDE)

La maggior parte dei dati che riguarda i pesticidi deriva dal riscontro di pubertà precoce o anticipata nei bambini migrati in Belgio per adozioni internazionali e precedentemente esposti all'insetticida DDT nei paesi di origine (Asia, Africa e Sud America), sia per via trans-placentale durante la gravidanza che in epoca postnatale. Le concentrazioni medie del metabolita DDE sono risultate significativamente più alte nelle bambine straniere con pubertà precoce, sia adottate ($n = 15/40$) che non adottate ($n = 11/40$), rispetto alle bambine nate in Belgio con diagnosi di pubertà precoce idiopatica o organica; in queste ultime, solo 2 delle 15 pazienti presentavano concentrazioni rilevabili di tale sostanza. Inoltre, i livelli ematici di DDE sono risultati correlati positivamente con l'età di immigrazione e negativamente con il tempo trascorso dall'immigrazione stessa (Krstevska-Konstantinova et al., 2001; Parent et al., 2001). Gli Autori hanno ipotizzato che la migrazione possa agire interrompendo l'esposizione alla sostanza DDT e che la pubertà precoce possa svilupparsi sia indirettamente, a seguito della sospensione dell'effetto di *feedback* negativo degli steroidi sessuali e dei loro analoghi ambientali, che direttamente, come conseguenza di un'accelerata maturazione ipotalamica secondaria agli steroidi sessuali. Sebbene le asso-

ciazioni evidenziate in questi studi rimangono astratte, i dati relativi ai bambini migrati che hanno sviluppato una pubertà precoce o anticipata forniscono una dimostrazione del concetto secondo il quale le sostanze ambientali possano influenzare il *timing* della pubertà in maniera differente a seconda della fase della vita in cui agiscono (Parent et al., 2015).

L'esposizione intra-uterina al DDE è stata valutata in un altro studio attraverso le concentrazioni materne di una coorte di figlie di pescatori del Michigan che includeva 213 femmine di età 20 ± 50 anni. La comparsa di un menarca significativamente più precoce è stato dimostrato nelle ragazze con un'aumentata esposizione in utero a tale sostanza. In particolare, il menarca risultava avanzato di circa un anno per ogni aumento dell'esposizione uterina di 15 g/L (Vasiliu et al., 2004). Una significativa associazione dose-risposta tra le concentrazioni sieriche di DDT e il menarca più precoce è stata inoltre dimostrata in 466 lavoratrici tessili cinesi nullipare, appena sposate, di età compresa tra 20 e 34 anni (Ouyang et al., 2005).

I possibili meccanismi d'azione di DDE includono l'effetto anti-androgenico, l'effetto simil estrogenico e l'induzione dell'enzima aromatasi.

In letteratura, tuttavia, esistono risultati discordanti; infatti, in un ulteriore studio non è stata dimostrata alcuna associazione tra *timing* dello sviluppo puberale, stadiazione dello sviluppo puberale secondo Tanner ed età del menarca con l'esposizione al DDE né intrauterina, né postnatale attraverso il latte materno (Gladen et al., 2000).

Ritardanti di fiamma polibromurati

L'esposizione ai PBDE nel periodo peri-puberale sembra interferire con lo sviluppo dell'apparato riproduttivo. Il legame tra PBDE e menarca è stato valutato nello studio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2004 dove, in una coorte di 271 adolescenti, è stata dimostrata un'associazione tra elevate concentrazioni sieriche di PBDE ed età del menarca più anticipata. Dal primo al quarto quartile della concentrazione totale di PBDE, la percentuale di comparsa del menarca prima dei 12 anni è risultata più alta nelle ragazze con una maggiore esposizione a PBDE (Chen et al., 2011).

In Italia, le concentrazioni sieriche di PBDE sono state misurate in una coorte di 31 bambine con pubertà precoce centrale (Tassinari et al., 2015) e in uno studio caso-controllo che ha incluso 37 adolescenti con pubertà precoce centrale e 56 con telarca prematuro (Deodati et al., 2016). Il valore medio di PBDE, pari a 59 ng/g-lipidi (Tassinari et al., 2015), è risultato più elevato di quello riportato in uno studio tedesco (Link et al., 2012), mentre la differenza con le coorti di adolescenti statunitensi era meno pronunciata e i valori del quartile superiore erano comparabili alle concentrazioni sieriche significativamente associate a un aumentato

rischio di menarca precoce (Chen et al., 2011). D'altra parte, i livelli sierici di PBDE corretti per i lipidi totali risultavano significativamente più alti nelle bambine con telarca prematuro rispetto ai controlli e alle bambine con pubertà precoce idiopatica (Deodati et al., 2016). Gli effetti dell'esposizione *in utero* ai ritardanti di fiamma polibromurati sullo sviluppo sessuale sono stati valutati in bambine del Michigan le cui madri erano state accidentalmente esposte a tali sostanze con la dieta. Lo sviluppo puberale è stato valutato in 327 soggetti di sesso femminile di età compresa tra i 5 e i 24 anni che erano state esposte ai PBBs *in utero* e, in molti casi, attraverso l'allattamento al seno. Nelle bambine esposte *in utero* ad alte concentrazioni e che avevano assunto latte materno, il menarca è risultato essere anticipato di un anno rispetto alle bambine non esposte o esposte unicamente in utero, ma non attraverso il latte materno (11,6 anni vs 12,2-12,7 anni, rispettivamente). L'esposizione perinatale è stata associata a un pubarca anticipato nelle bambine allattate al seno, mentre nessuna associazione è stata evidenziata con lo sviluppo della ghiandola mammaria (Blanck et al., 2000). Questi risultati supportano l'ipotesi che le fasi dello sviluppo puberale possano essere influenzate dall'esposizione pre- e postnatale ai composti organo-alogenati. Inoltre, poiché il menarca e lo sviluppo della ghiandola mammaria rappresentano eventi dipendenti dagli estrogeni, mentre la comparsa di peluria risulta indipendente dai livelli estrogenici, tali dati suggeriscono che i PBBs possano agire attraverso vie differenti.

Recentemente, l'associazione tra l'esposizione in epoca prenatale e durante l'infanzia a PBDE e le alterazioni del *timing* di sviluppo puberale sono state studiate in uno studio di coorte che ha incluso soprattutto famiglie di origine messicana residenti in California del Nord. Le concentrazioni prenatali di PBDE sono risultate associate a menarca ritardato nelle femmine (RR menarca anticipato = 0.5) e a pubarca anticipato nei maschi (RR pubarca anticipato = 2.0). Nessuna associazione è stata dimostrata tra esposizione prenatale a tali sostanze e sviluppo di ghiandola mammaria e peluria pubica nelle femmine e sviluppo dei genitali nei maschi; inoltre, le concentrazioni misurate durante l'esposizione a PBDE nell'infanzia non sono risultate essere associate ad alcuna alterazione del *timing* puberale (Harley et al., 2017).

Nonostante i dati pubblicati in letteratura siano contraddittori, i dati ottenuti suggeriscono che i ritardanti di fiamma polibromurati abbiano proprietà estrogeniche e androgeniche e che l'esposizione a tali sostanze possa in ogni caso avere un impatto sullo sviluppo puberale.

Diossine

Le diossine rappresentano un gruppo di IE ampiamente studiato (Wormke et al., 2003) e l'esposizione a tali sostanze è stata l'unica a essere associata a un ritardo dello sviluppo mammario, come dimostrato in

un piccolo studio di coorte olandese che includeva 18 bambine con alta esposizione prenatale e attraverso il latte materno (Leijds et al., 2008). La lenta progressione nello sviluppo della ghiandola mammaria verso lo stadio adulto è stato, inoltre, evidenziato in bambine belghe ed è stato associato a un'alta attività della diossina, mentre non sono state dimostrate associazioni tra l'esposizione a tale sostanza e l'età del menarca e lo sviluppo del pubarca (Den Hond et al., 2002).

Nel 1976 i residenti di Seveso (Italia), a seguito di un'esplosione chimica, sono stati esposti a elevati livelli di 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-diossina (TCDD). Lo sviluppo puberale è stato valutato in una coorte di 282 donne esposte in epoca postnatale o durante l'infanzia e non è stata dimostrata alcuna alterazione dell'età del menarca a dispetto di un aumento di 10 volte dei livelli sierici di TCDD (Warner et al., 2004).

Ftalati

Gli ftalati sono contaminanti ambientali ubiquitari. Sebbene non sia stato ancora ben definito il meccanismo attraverso il quale gli ftalati agiscano come IE, studi clinici indicano sia un loro possibile effetto antiandrogenico che un'azione agonista e antagonista sui recettori degli estrogeni. Gli ftalati sono stati comunemente associati a una pubertà anticipata, ma i risultati degli studi sono discordanti.

All'inizio degli anni '80 a Porto Rico è stata evidenziata una progressiva tendenza verso un telarca prematuro (Bongiovanni, 1983) e, in base ai dati raccolti da un registro, il tasso d'incidenza medio annuo stimato di telarca prematuro nelle bambine portoricane di età compresa tra i 6 e i 24 mesi risultava essere di 8 casi su 1,000 nate vive nel periodo compreso tra il 1984 e il 1993 (Bourdon, 1998). Campioni ematici di 41 bambine portoricane con telarca prematuro e di 35 controlli sani sono stati analizzati con l'obiettivo di valutare la possibile presenza di pesticidi e ftalati. Livelli più elevati di ftalati sono stati dimostrati nelle bambine con telarca prematuro; nello specifico, valori misurabili di ftalati sono stati trovati nel 68% delle bambine con telarca prematuro rispetto al 14% dei controlli sani. Tali risultati hanno suggerito una possibile correlazione tra l'esposizione agli ftalati e lo sviluppo mammario anticipato nelle bambine (Colon et al., 2000).

Un possibile effetto anti-androgenico degli ftalati è stato suggerito da uno studio trasversale condotto su 725 bambine e adolescenti sane danesi (età 5,6-19,1 anni), dove il quartile più elevato di escrezione urinaria degli ftalati è stato associato a pubarca ritardato (Frederiksen et al., 2012). Tuttavia, in uno studio longitudinale successivo, che ha incluso sia soggetti di sesso maschile che femminile, la comparsa di peluria pubica non è risultata essere alterata nella maggior parte delle bambine esposte, mentre un pubarca anticipato è stato dimostrato nella maggior parte dei bambini esposti, che presentavano anche livelli più

alti di testosterone e più bassi di ormoni surrenalici (Mouritsen et al., 2013).

Sebbene Frederiksen et al. (Frederiksen et al., 2012) non abbiano riscontrato alcuna differenza nei livelli urinari dei metaboliti degli ftalati tra bambine con pubertà precoce e controlli, più recentemente livelli sia plasmatici che urinari di ftalati sono stati dimostrati essere significativamente più alti nelle bambine con pubertà precoce centrale rispetto a quelle con pseudo pubertà precoce e quelle sane (Buluş et al., 2016; Srilanchakon et al., 2017).

Nel BCERP *Puberty Study* è stato dimostrato che l'età del menarca era tanto più precoce quanto più elevati erano i livelli di ftalati ad alto peso molecolare misurati diversi anni prima (Wolff et al., 2017).

Infine, nello studio longitudinale CHAMACOS (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*) sono state analizzate le concentrazioni urinarie di alcuni metaboliti degli ftalati e BPA su 338 donne durante la gravidanza ed è stato successivamente valutato lo sviluppo puberale della prole secondo gli stadi di Tanner (ogni 9 mesi a partire dai 9 anni fino ai 13 anni). I risultati hanno dimostrato che l'esposizione *in utero* a ftalati e a BPA si associava a un ritardato sviluppo puberale nelle femmine, soprattutto se normopeso, e a uno sviluppo puberale più precoce nei maschi, specialmente se sovrappeso/obesi, sottolineando come anche il peso corporeo possa interferire in tali associazioni (Bergher et al., 2018).

Da questi risultati si evince la presenza di discrepanze tra i differenti ftalati e l'interessamento di ormoni e recettori diversi dagli androgeni. In generale, emerge la difficoltà di effettuare studi sull'uomo e di interpretare i risultati ottenuti.

Bisfenolo A

L'utilizzo ubiquitario di BPA determina una grande esposizione alla sua nota azione simil-estrogenica. Una *review* del 2017 ha evidenziato che, dei 19 studi presi in considerazione, solo 7 hanno dimostrato una correlazione tra esposizione a BPA e sviluppo puberale (Leonardi et al., 2017).

La maggior parte degli studi trasversali dimostrano che i livelli sierici e urinari di BPA sono più elevati nelle bambine con pubertà precoce centrale rispetto ai controlli (Durmaz et al., 2014; Supornsilchai et al., 2016) e questi dati hanno suggerito un possibile ruolo di BPA nell'insorgenza della pubertà precoce centrale.

Per quanto concerne l'età di comparsa del menarca, l'associazione con i livelli urinari di BPA è stata analizzata in 987 adolescenti di sesso femminile, di età compresa tra i 12 e i 19 anni, e arruolate nello studio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2010. Le ragazze in cui erano stati riscontrati livelli intermedi di BPA avevano minore probabilità di sviluppare menarca anticipato rispetto a quelle con livelli inferiori (OR = 0,57; 95% IC = 0,30, 1,08) (McGuinn et al., 2015).

L'associazione tra esposizione a BPA e menarca ritardato è stata suggerita anche in uno studio più recente effettuato a Shanghai su 655 adolescenti di sesso femminile e di età compresa tra i 9 e i 18 anni. Le ragazze con livelli intermedi ed elevati di BPA, rispetto a quelle con livelli non dosabili, avevano una probabilità più alta di presentare menarca ritardato. Inoltre, le bambine di età compresa tra i 9 e 12 anni e con livelli misurabili di BPA avevano una maggior probabilità di aver raggiunto lo stadio II del pubarca, mentre le ragazze di età superiore ai 15 anni, sempre con livelli misurabili di BPA, avevano minore probabilità di aver raggiunto lo stadio V del pubarca (Miao et al., 2017). A differenza degli studi precedentemente descritti, Wolff et al. (2010) hanno analizzato lo sviluppo mammario e la peluria pubica in relazione all'esposizione a BPA in un gruppo multi-etnico composto da 192 bambine sane di 9 anni. Questo studio trasversale ha dimostrato che livelli urinari di BPA nel gruppo di soggetti con stadio mammario I e nel gruppo con stadio II non erano statisticamente differenti, così come nessuna differenza è stata riscontrata confrontando i gruppi con stadio I e stadio II della peluria pubica.

Come per gli altri IE, anche per il BPA i risultati contrastanti ottenuti negli studi pubblicati non permettono di definire in modo chiaro il ruolo di tale sostanza nelle alterazioni del *timing* dello sviluppo puberale.

Conclusioni

In conclusione, in letteratura vi sono evidenze che suggeriscono un ruolo centrale dell'esposizione agli IE nella modulazione dell'accrescimento pre- perinatale e del *timing* puberale nell'essere umano. Tuttavia, nell'uomo i dati relativi all'esposizione pre- o perinatale e postnatale sono scarsi, pertanto risulta difficile trarre conclusioni definitive. Ulteriori studi sono necessari per chiarire quali IE possano principalmente agire sui processi epigenetici e quale sia il nostro ruolo di clinici nel poter limitare l'esposizione a queste sostanze, con l'obiettivo di migliorare la salute nei bambini di oggi e nelle generazioni future.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Box di orientamento

- Gli interferenti endocrini sono sostanze ubiquitarie che, mediante meccanismi di metilazione del DNA, partecipano alla modulazione e modificazione del patrimonio genetico del singolo individuo e delle generazioni successive.
- L'azione principale di tali sostanze si esplica durante i cosiddetti "periodi finestra": fasi della vita a rapida proliferazione cellulare, in cui è più probabile che avvengano i cambiamenti epigenetici. Tali periodi sono principalmente quelli che caratterizzano la vita pre- e postnatale e la pubertà.
- Gli effetti degli interferenti endocrini sull'accrescimento pre- e postnatale si traducono prevalentemente in una riduzione del peso corporeo alla nascita, ma anche di lunghezza e circonferenza cranica.
- I principali effetti dal punto di vista dello sviluppo puberale si esplicano in un verosimile anticipo del telarca e del menarca.

Bibliografia

Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, et al. *Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study*. *Pediatrics* 2009;123:E932-9.

Arbuckle TE, Davis K, Marro L, et al. *Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada – Results from the MIREC study*. *Environ Int* 2014;68:55-65.

Bach CC, Bech BH, Brix N, et al. *Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review*. *Crit Rev Toxicol* 2015;45:53-67.

Berger K, Eskenazi B, Kogut K, et al. *Association of prenatal urinary concentrations of phthalates and bisphenol A and*

pubertal timing in boys and girls. *Environ Health Perspect* 2018;126:97004.

**Interessante articolo che pone in evidenza ciò che accade durante la vita prenatale e il *timing* dello sviluppo puberale. Un'associazione alla quale non si pensa, ma molto importante per comprendere i meccanismi di azione degli IE.

Bergman A, Heindel JJ, Jobling S. *State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012*. WHO/UNEP, 2013.

Birks L, Casas M, Garcia AM, et al. *Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a European meta-analysis*. *Environ Health Perspect* 2016;124:1785-93.

Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et

al. *Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl*. *Epidemiology* 2000;11:641-7.

Bongiovanni AM. *An epidemic of premature thelarche in Puerto Rico*. *J Pediatr* 1983;103:245-6.

Bourdony CJ. *Premature thelarche and early sexual development registry. Annual report*. San Juan, Puerto Rico: Department of Health 1998

Bourguignon JP, Juul A, Franssen D, et al. *Contribution of the endocrine perspective in the evaluation of endocrine disrupting chemical effects: the case study of pubertal timing*. *Horm Res Paediatr* 2016;86:221-32.

Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, et al. *Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs*. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S192-207.

**Interessante lavoro che pone in evidenza, in modo critico, la necessità di convogliare le forze scientifiche verso un obiettivo comune.

Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, et al. *The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty*. *Toxicol Mech Methods* 2016;26:493-500.

Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, et al. *Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology*. *Hum Reprod Update* 2008;14:59-72.

Ceccatelli R, Faass O, Schlumpf M, et al. *Gene expression and estrogen sensitivity in rat uterus after developmental exposure to the polybrominated diphenylether PBDE 99 and PCB*. *Toxicology* 2006;220:104-16.

Chao HR, Wang SL, Lee WJ, et al. *Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects*. *Environ Int* 2007;33:239-45.

Chen A, Chung E, DeFranco EA, et al. *Serum PBDEs and age at menarche in adolescent girls: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004*. *Environ Res* 2011;111:831-7.

Chen L, Wang C, Cui C, et al. *Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and birth outcomes*. *Environ Pollut* 2015;206:32-7.

Chou WC, Chen JL, Lin CF, et al. *Bio-monitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan*. *Environ Health* 2011;10:94.

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. *Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans*. *Environ Health Perspect* 1993;101:378-84.

Colon I, Caro D, Bourdony CJ, et al. *Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development*. *Environ Health Perspect* 2000;108:895-900.

Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, et al. *Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited*. *Environ Health Perspect* 2002;110:771-6.

Deodati A, Sallemi A, Maranghi F, et al. *Serum levels of polybrominated diphenyl ethers in girls with premature thelarche*. *Horm Res Paediatr* 2016;86:233-9.

**Interessante e recente lavoro italiano che ci illustra l'impatto nelle nostre regioni degli IE sullo sviluppo puberale.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. *Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement*. *Endocr Rev* 2009;30:293-342.

Durmaz E, Aşçı A, Erkekoglu P, et al. *Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:16-21.

European Commission (2008) *European Union Risk Assessment. Report bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)*. EUR – Scientific and Technical Research series.

Frederiksen H, Sorensen K, Mouritsen A, et al. *High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls*. *Int J Androl* 2012;35:216-26.

Foster WG, Gregorovich S, Morrison KM, et al. *Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers*. *Chemosphere* 2011;84:1301-9.

Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. *Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene*. *J Pediatr* 2000;136:490-6.

Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et al. *Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European birth cohorts*. *Environ Health Perspect* 2012;120:162-70.

Harley KG, Chevrier J, Aguilar Schall R, et al. *Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight*. *Am J Epidemiol* 2011;174:885-92.

Harley KG, Rauch SA, Chevrier J, et al. *Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls*. *Environ Int* 2017;100:132-8.

Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network*. *Pediatrics* 1997;99:505-12.

Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al. *Sexual precocity after migration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides*. *Hum Reprod* 2001;16:1020-6.

Lauritzen HB, Larose TL, Øien T, et al. *Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances and organochlorines and indices of fetal growth: a Scandinavian case-cohort study*. *Pediatr Res* 2017;81:33-42.

**Come l'esposizione a IE possa impattare l'accrescimento fetale e di conseguenza i parametri auxologici alla nascita.

Lee YM, Hong YC, Ha M, et al. *Prena-*

tal Bisphenol-A exposure affects fetal length growth by maternal glutathione transferase polymorphisms, and neonatal exposure affects child volume growth by sex: from multiregional prospective birth cohort MOCEH study. *Sci Total Environ* 2018;612:1433-41.

Leijds MM, Koppe JG, Olie K, et al. *Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; a longitudinal cohort study*. *Chemosphere* 2008;73:999-1004.

Lenters V, Portengen L, Rignell-Hydbom A, et al. *Prenatal phthalate, perfluoroalkyl acid, and organochlorine exposures and term birth weight in three birth cohorts: multi-pollutant models based on elastic net regression*. *Environ Health Perspect* 2016;124:365-72.

Leonardi A, Cofini M, Rigante D, et al. *The effect of bisphenol A on puberty: a critical review of the medical literature*. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:pii: E1044.

Link B, Gabrio T, Mann V, et al. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDE) in blood of children in Baden-Württemberg between 2002/03 and 2008/09*. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:224-8.

Liwnicz BH, Liwnicz RG. *On endocrine function*. In: *Clinical chemistry: theory, analysis and correlation*, 2nd ed. (Kaplan LA, ed.). St. Lewis, MO: CV Mosby Company 1989, pp. 607-19.

Lopez-Espinosa MJ, Costa O, Vizcaino E, et al. *Prenatal exposure to polybrominated flame retardants and fetal growth in the INMA cohort (Spain)*. *Environ Sci Technol* 2015;49:10108-16.

Lorber M, Schechter A, Paepke O, et al. *Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures*. *Environ Int* 2015;77:55-62.

McGuinn LA, Ghazarian AA, Joseph Su L, et al. *Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: evidence from NHANES 2003-2010*. *Environ Res* 2015;136:381-6.

Miao M, Wang Z, Liu X, et al. *Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study*. *Environ Health* 2017;16:80.

Mouritsen A, Frederiksen H, Sorensen K, et al. *Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3755-64.

Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, et al. *Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length*. *Occup Environ Med* 2005;62:878-84.

Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, et al. *Developmental variations in environmental*

influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol* 2015;38:12-36.

Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. *The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration.* *Endocrine Rev* 2001;24:668-93.

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, et al. *Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth.* *Environ Health Perspect* 2012;120:464-70.

Rasier G, Toppari J, Parent AS, et al. *Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: a review of rodent and human data.* *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:187-201.

Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, et al. *Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors.* *Anal Bioanal Chem* 2004;378:664-9.

Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, et al. *Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:298-309.

Shy CG, Huang HL, Chao HR, et al. *Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan.* *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:345-51.

Srilanchakon K, Thadsri T, Jantarat C, et al. *Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls.* *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:1293-8.

Supornsilchai V, Jantarat C, Nosoognoen W, et al. *Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty.* *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1233-9.

Tassinari R, Mancini FR, Mantovani A, et al. *Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers.* *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1369-72.

US Environmental Protection Agency. *Bisphenol A action plan.* Washington, D.C., USA, 2010.

Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. *In utero exposure to organochlorines and age at menarche.* *Hum Reprod* 2004;19:1506-12.

Veiga-Lopez A, Kannan K, Liao C, et al. *Gender-specific effects on gestational length and birth weight by early pregnancy BPA exposure.* *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1394-403.

Warner M, Samuels S, Mocarelli P, et al. *Serum dioxin concentrations and age at menarche.* *Environ Health Perspect* 2004;112:1289-92.

Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, et al.;

Breast Cancer and Environment Research Program. *Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls.* *Reprod Toxicol* 2017;67:56-64.

Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, et al.; Breast Cancer and Environment Research Centers. *Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates and phenols and pubertal stages in girls.* *Environ Health Perspect* 2010;118:1039-46.

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. *Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004.* *Environ Health Perspect* 2011;119:878-85.

Wormke M, Stoner M, Saville B et al. *The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes.* *Mol Cell Biol* 2003;23:1843-55.

Xu XH, Zhang J, Wang YM, et al. *Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice.* *Horm Behav* 2010;58:326-33.

Xu X, Yekeen TA, Xiao Q, et al. *Placental IGF-1 and IGFBP-3 expression correlate with umbilical cord blood PAH and PBDE levels from prenatal exposure to electronic waste.* *Environ Pollut* 2013;182:63-9.

Corrispondenza

Lorenzo Iughetti

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, via del Pozzo 71, 41124 Modena. E-mail: iughetti.lorenzo@unimore.it