

FREQUENZA AL NIDO E RISCHIO DI MALATTIA CRONICA E DI PROBLEMI COMPORTAMENTALI

Dalla relazione presentata al Congresso delle Società Europee di Pediatria (Europediatrics), Glasgow, 6-8 giugno 2013

TUMORI PEDIATRICI E IN PARTICOLARE LEUCEMIE

Tre sono i lavori che meritano di essere brevemente citati. Il primo riporta i risultati dell'*UK Child Cancer Study*¹. Si è trattato di uno studio caso-controllo dove 6305 bambini di età tra 2 e 14 anni sani sono stati comparati a 3140 bambini con tumore diagnosticato nel periodo 1991-'96. Tra questi, 1286 avevano sofferto di leucemia linfoblastica acuta (LLA). L'aver frequentato il nido o comunque altri bambini nel primo anno venivano usati come variabili "proxy" dell'esposizione alle infezioni. Entrambe le eventualità sono risultate associate con una importante riduzione del rischio di LLA: odds ratio (OR) 0,73 (IC 95%: 0,62-0,87) per attività con contatto con altri bambini, e ben 48 (IC 95%: 0,37-0,62) per frequenza formale di nido, con un trend dose-risposta significativo (p for trend <0,001). I risultati per tumori non LLA mostrano un pattern simile, anche se meno significativo (OR = 0,69; IC 95%: 0,51-0,93; p = 0,02). Il secondo è uno studio simile effettuato questa volta in California²: il *Northern California Childhood Cancer Study*. Lo studio ha dimostrato che un bambino che ha frequentato una struttura di day care con 15 altri bambini, 25 ore alla settimana, per una durata di 30 mesi, ha una OR di 0,64 (IC 95%: 0,45-0,95) di sviluppare una LLA rispetto a un bambino che non ha frequentato il nido. Infine, ecco che arriva anche una metanalisi³, che ci conferma che la frequenza al nido è associata con un rischio ridotto di LLA (OR di tutti gli studi combinati: 0,76; IC 95%: 0,67-0,87). L'analisi per sottogruppi che ha valutato il peso del timing dell'esposizione indica un effetto meno evidente ma ancora ben significativo per qualsiasi periodo di frequenza al nido (OR 0,81; IC 95%: 0,70-0,94).

ASMA

Niente meno che il *New England Journal of Medicine* pubblica nel 2000 uno studio⁴ che, seguendo longitudinalmente 1035 bambini dalla nascita, dimostra che l'incidenza di asma (almeno un episodio tra 6 e 13 anni) e la prevalenza di "frequent wheezing" (>3 episodi nell'anno precedente) sono associate sia al numero di fratelli e sorelle che alla frequenza al nido. In particolare, l'aver almeno un fratello o sorella di età maggiore protegge dallo sviluppare asma (rischio relativo "aggiustato", aRR, per ogni fratello in più 0,8; IC 95%: 0,7-1,0; p =0,04). La frequenza al nido a partire dai primi sei mesi ha un effetto ancora maggiore (RR 0,4; IC 95%: 0,2-1,0; p =0,04). L'effetto cambia nel tempo: mentre nei primi 2-3 anni il rischio di wheezing aumenta, inizia poi a diminuire fino a ridursi in maniera molto significativa (Figura 1).

Con lo stesso argomento si era cimentato poco tempo prima anche il *Lancet* pubblicando uno studio effettuato in Germania⁵. Lo studio, trasversale, su 2471 bambini di tre gruppi etari (5-7, 8-10, 11-14 anni) residenti nella parte

orientale della Germania, valutava invece la sensibilizzazione tramite prick test e IgE specifiche, oltre che attraverso i sintomi. In 669 bambini di famiglie piccole (tre persone) la prevalenza di atopia era maggiore tra quelli che avevano iniziato dopo l'anno di età a frequentare servizi di day care rispetto ai bambini che avevano iniziato tra i 6 e gli 11 mesi, la OR adjusted (aOR) per un prick positivo era il doppio (aOR 1,99; IC 95%: 1,08-3,66) tra i bambini che avevano iniziato nel secondo anno e quasi il triplo (2,72; IC 95%: 1,37-5,40) per quelli che avevano iniziato dopo i due anni. Non sorprenderà che nei bambini con fratelli o sorelle (1761 bambini) l'età di ingresso al nido non faceva differenza.

DIABETE

Uno studio effettuato nello Yorkshire tramite interviste con le madri di 220 bambini con diabete di tipo 1 comparati con 433 bambini sani⁶ evidenzia che la frequenza di day care durante il primo anno di vita è inversamente correlata con l'insorgenza di diabete (OR 0,71; IC 95%: 0,51-1,00, p = 0,05). L'effetto maggiore si è verificato in bambini per i quali il diabete era stato diagnosticato nei primi 4 anni di vita. Vi era una chiara relazione (inversa) dose-risposta tra numero di contatti con altri.

Sul tema esiste anche una metanalisi⁷ che indica che diversi studi caso-controllo, di buon rigore metodologico, dimostrano un effetto protettivo significativo della frequenza al nido rispetto all'insorgenza di diabete di tipo 1. In particolare, si conferma che l'effetto è evidente nel sottogruppo di bambini ai quali è stato diagnosticato il diabete prima dei 5 anni (OR 0,6; IC 95%: 0,5-0,8). Questo risultato è basato sui dati di due studi.

OBESITÀ

I lavori pubblicati al riguardo sono numerosi ma estremamente eterogenei sia nel disegno di studio che nelle popolazioni considerate e di conseguenza nei risultati, per cui è impossibile trarre conclusioni. Citiamo qui un solo studio⁸ che analizza una popolazione di 1244 bambini americani inclusi nel *Panel Study of Income Dynamics on Child Development*, 1997. L'associazione tra frequenza al nido e obesità appare in questo studio influenzata da diversi fattori

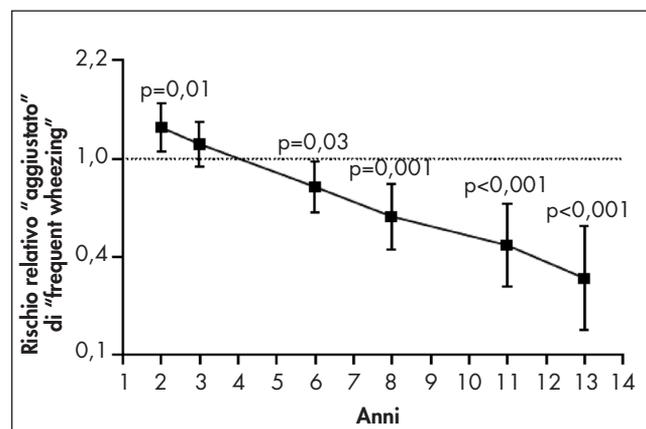


Figura 1

quali la etnia, l'età e lo score di stimolazione cognitiva familiare HOME-SF. Tenendo quindi conto di questi fattori nel modello, la frequenza di day care dai 3 ai 5 anni appare associata a una riduzione del rischio di sovrappeso negli anni 6-12 (aOR 0,56; IC 95%: 0,34-0,93) rispetto alla non frequenza.

PROBLEMI COMPORTAMENTALI

Vi è una grande messe di studi in proposito, che è stata efficacemente riassunta in una review ad opera di una ricercatrice americana, Jenet Jacob Erickson, per conto della Heritage Foundation, nel 2011. Gran parte dei dati in realtà provengono dallo studio *National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care* (NICHD-SECC-ECCRN), iniziato nei primi anni '90. I risultati di questi studi sono che: la "maternal sensitivity" è tanto più bassa quanto più ore i bambini passano al nido ("child care"), apparentemente senza che vi sia una influenza della qualità della *child care*. Questo effetto è evidente alle età di 6, 15, 24, 36 mesi e si mantiene a 54 mesi e poi fino alla prima classe elementare, ma solo per le diadi madre-bambino di razza bianca. La frequenza di servizi di *child care* risulta associata a minore competenza sociale e a maggiori problemi di comportamento, così come riportato dalle madri. Minori livelli di attenzione e comportamenti più "negativi" sono associati a una minore frequenza di *child care* nel secondo anno di vita. Effetti negativi sul carattere e il comportamento restano evidenti al follow-up fino ai 15 anni, riflettendosi nelle performance scolastiche e in un più elevato rischio di uso di alcol, tabacco e altre dro-

ghe, oltre che in una minore abilità di controllare gli impulsi. Il tempo trascorso in servizi di più alta qualità non sembra modificare l'effetto a breve termine, anche se poi al follow-up dei 15 anni sembra fare una qualche differenza sulla frequenza (minore, in questo caso, rispetto a servizi di peggiore qualità) di problemi comportamentali.

Questi risultati sono contraddetti da un recente studio norvegese⁹ che, sulla base di un campione molto numeroso di bambini (75.000) e un approccio molto accurato all'analisi statistica dei diversi fattori in gioco, è stato in grado di mettere a confronto bambini che provenivano da famiglie con le stesse caratteristiche psicosociali ma che differivano per tempo di frequenza di servizi di *day care*, senza riscontrare alcuna differenza tra i due gruppi: "In Norway, we do not find that children who spend a significant amount of time in child care have more behavior problems than other children" - concludono gli Autori. E aggiungono che sarebbero giunti a conclusioni diverse se avessero usato gli stessi metodi usati dai ricercatori USA, che a loro parere non mettono al riparo dal rischio di attribuire alla frequenza al nido quello che in realtà è il risultato di diversi atteggiamenti e competenze genitoriali. Quindi ipotizzano che siano i metodi a fare la differenza, ancor più che la ovvia diversità tra famiglie norvegesi e americane, e ancor più tra servizi di *day care* norvegesi e americani. Gli Autori si propongono anche un follow-up pari a quello garantito negli studi made in USA per verificare l'eventuale esistenza di effetti tardivi, e invitano altri Paesi a effettuare studi simili per evidenziare le eventuali implicazioni su salute e sviluppo dei bambini di diverse politiche sui servizi per l'infanzia.

Commento

Appare evidente come i risultati nel loro complesso supportino l'ipotesi che una diminuita o ritardata (rispetto a quanto il cucciolo d'uomo è stato abituato per duecentomila anni...) esposizione alle infezioni nei primi periodi della vita giochi un ruolo favorente nei confronti dei tumori del bambino, soprattutto della forma più frequente, la LLA. In proposito, è opportuno citare che il trend di aumento dei tumori dell'infanzia registratosi in Europa nelle ultime decadi (Figura 2)¹⁰ è associato "ecologicamente" alla diminuzione della numerosità delle famiglie e che il maggiore aumento registratosi nei Paesi dell'Est è in concomitanza proprio con il calo, qui più drastico che altrove, della natalità. Ora il trend di aumento dei tumori infantili si è arrestato... come pure, peraltro, il calo della natalità.

Sul come la ridotta esposizione alle infezioni possa giocare questo ruolo il dibattito è ancora aperto, a partire dall'ipotesi formulata vent'anni fa da Greaves¹¹ che ha avuto il merito di mettere assieme genetica (presenza di cloni preleucemici su base genetica) ed esposizioni precoci che, venendo a mancare, impedirebbero un'adeguata "priming" e quindi una regolazione del sistema immunitario, che si trova poi in qualche modo impreparato di fronte a una delle tante infezioni comuni dell'infanzia che quindi aprono la strada alla proliferazione dei cloni ma-

lati. Ora sappiamo che in questo complesso meccanismo può giocare un ruolo anche l'epigenetica, con esposizioni di altro tipo (ad es. a composti chimici dispersi) che possono, tramite minime modificazioni della struttura del DNA, modificarne le funzioni.

Per spiegare i meccanismi alla base dell'effetto protettivo indotto dalle infezioni precoci rispetto al diabete e all'asma, occorre richiamare la "ipotesi igienica" sviluppata inizialmente da Strachan¹² per l'allergia e poi allargata alle malattie autoimmuni da Bach¹³.

C'è da rimarcare, rispetto alla forza di queste evidenze, che queste si avvalgono di diversi studi di grandi dimensioni o di metanalisi, molte delle quali mettono in evidenza un effetto dose-risposta che, come si sa, è uno dei requisiti fondamentali del rapporto di causalità.

Per quanto riguarda sovrappeso e obesità, come abbiamo visto, vi è molto maggiore incertezza rispetto alla possibile relazione con la frequenza al nido. Se confermata, è chiaro che i meccanismi in gioco sarebbero di tutt'altra natura, in parte psicosociali e in parte relativi a fattori riguardanti alimentazione e attività fisica. Non vi sono presupposti per trarre alcuna indicazione sulla base di questi dati.

Infine, la questione riguardante gli effetti comportamentali è assolutamente aperta. Le variabili in gioco sono talmente complesse (modalità e tipologie dei servizi prestati, tipologia delle famiglie ecc.) che è impossibile trarne indicazioni sensate. Resta il fatto che è stato smontato un cre-

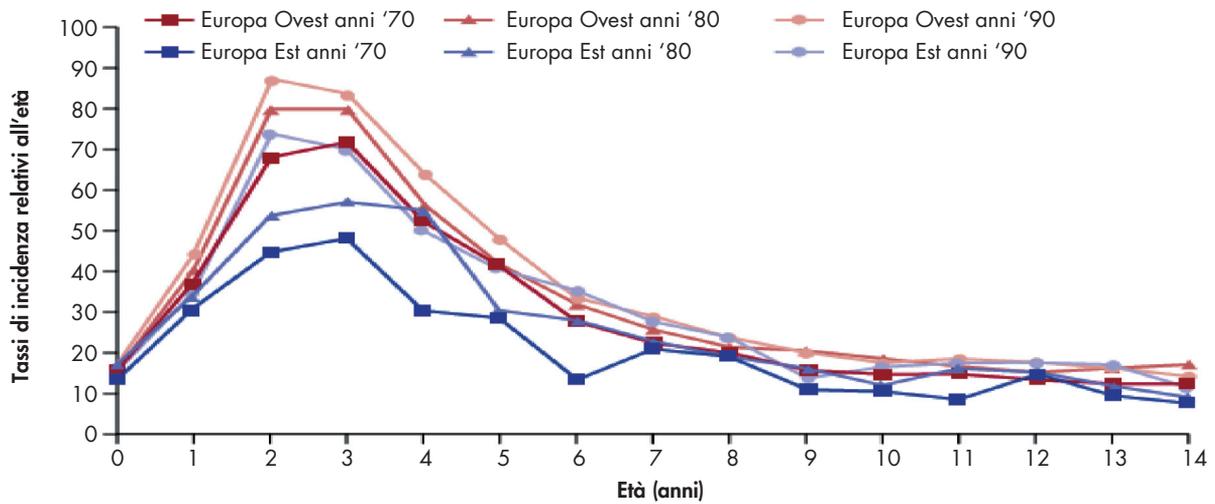


Figura 2. Tassi d'incidenza di leucemia linfoide nel bambino e nell'adolescente relativi all'età.

do consolidato come quello nordamericano sulla patogenicità comportamentale della day care, e animato di nuovo il dibattito, molto caricato negli USA di aspetti ideologici, tra coloro (per lo più conservatori, ma non solo) che sostengono lo home schooling nelle sue varie forme e quanti invece sostengono la day care come mezzo per sostenere lo sviluppo cognitivo soprattutto nelle classi più povere (e questo è invece un credo progressista).

Non ci risultano studi italiani su questi temi, e più in generale sul tema degli effetti sulla salute dei bambini della frequenza al nido. Per considerazioni più generali sul valore dell'esperienza dei nidi per l'infanzia vedi anche l'editoriale (pag. 415) di questo stesso numero.

Giorgio Tamburlini

Bibliografia

1. Gilham C, Peto J, Simpson J, et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005;330:1294.
2. Ma X, Buffler PA, Selvin S, et al. Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002;86:1419-24.
3. Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER, Ayoob JM, Ma X. A me-

4. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
5. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-4.
6. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med* 2000;17:236-42.
7. Kaila B, Taback SP. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care* 2001;24:1353-8.
8. Lumeng JC, Gannon K, Appugliese D, Cabral HJ, Zuckerman B. Preschool child care and risk of overweight in 6- to 12-year-old children. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:60-6.
9. Zachrisson HD, Dearing E, Lekhal R, Toppelberg CO. Little evidence that time in child care causes externalizing problems during early childhood in norway. *Child Dev* 2013;84:1152-70.
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW; ACCIS Scientific Committee. Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970-99. *Lancet* 2005;365:2088.
11. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993;7:349-60.
12. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.