

## Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak, osasun-sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa. INMA (Haurtzarora eta Ingurumena-Infancia y Medio Ambiente) proiektuan argitaratutako lanen errebisioa

(Mothers' lifestyle, environmental exposure and health system guidelines during pregnancy and children's neurodevelopment. A review of works published in the INMA (Environment and Childhood-Infancia y Medio Ambiente) project)

Izaro Babarro<sup>1,2\*</sup>, Ainara Andiarena<sup>1,2</sup>, Jesús Ibarluzea<sup>1,2,3,4</sup>, Eduardo Fano<sup>1,2</sup>, Juan Jose Aurrekoetxea<sup>1,2,3,4</sup>, Nerea Lertxundi<sup>1,2</sup>, Aitana Lertxundi<sup>1,2,4</sup>, Mara Gallastegi<sup>1</sup>, Amaia Irizar<sup>1</sup>, Eva Pereda-Pereda<sup>1,2</sup>, Nerea Urbietta<sup>1</sup>, Loreto Santa Marina<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Biodonostia Osasun Ikerketa Institutua. Donostia

<sup>2</sup> Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU

<sup>3</sup> Osasun Saila. Eusko Jaurlaritza. Donostia

<sup>4</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madril, Espainia.

**LABURPENA:** Osasunaren esparruan oro har, eta zehazki Osasun Publikoarean, azken bi mendeetan ingurumenak osasunaren duen eragina aztertzeak interesa piztu du. Marc Lalondek, 1974. urtean osasun-eredua garatu zuen, eta azpimarratu zuen bizi-ohiturek eta inguruko faktoreek osasunaren zuten eragina. Artikulu honen helburu orokorra da faktore hauek haurraren garapen neuropsikologikoa nola eragiten duten aztertzea helburutzat duten INMA proiektuko hainbat lanen emaitza esanguratsuenak azpimarratzea. Hala nola, emakumeen bizi-estiloekin erlazioan-tutako gainpisu/obesitateak eta erretze-ohiturak asoziazio negatiboa erakutsi zuten haurraren garapen neuropsikologikoarekin. Elikadura-ohiturei dagokienez, ikusi zen arraina osasunerako onuragarriak zein kaltegarriak diren substantzien garraio dela. Emakume haurdunek jarraitzen zituzten ekimenei dagokienez, gure proiektuko emaitzek erakutsi zuten azido folikoaren dosi altuegi zein baxuegiek haurren garapen neuropsikologikoa eragin positiboak zituztela. Edoskitze naturalak autismoa bezalako jokabide-arazoentzat eragin babesgarria zuela erakutsi zuten gure ikerketek. Ingurumen faktoreek haurraren garapenean eta osasunaren kalteak dakartzatela ikusi da. Berdegunek duten eragina, ordea, onuragarria dela ikusi da. Lan honek haurdunaldian emakumeak jarraitzen dituen bizi-ohiturak eta osasun-sistemaren aholkuak zein emakumeak dituen ingurumen-esposizioak haurraren garapen neuropsikologikoa duen eragina erakutsi du.

**HITZ GAKOAK:** Haurdunaldia, haurra, bizi-ohiturak, ingurumena, osasun sistema, garapen neuropsikologikoa, INMA proiektua.

**ABSTRACT:** In the health field in general and in public health in particular, the environment has become important over the last two centuries. In 1974 Marc Lalonde developed a health model, remarking the role that lifestyles and the environment play on health. The main objective of this work is to highlight the most relevant results of the INMA project in relation to how these factors impact the neuropsychological development of children. Among others, maternal lifestyles, overweight and obesity and tobacco habits showed a negative association with child neurodevelopment. Considering maternal diet during pregnancy we observed that fish consumption could be both beneficial and harmful for children neurodevelopment. Regarding the health guidelines, our results showed that folic acid had beneficial effects in children's neuropsychological development. Although extremely high doses of folic acid have been related to cognitive and psychomotor problems during childhood. Our study showed that breastfeeding is a protective factor against behavioral problems such as autism. Exposure to different particles that are in the environment had showed to have a negative effect in children neurodevelopment. The closeness to green spaces was related to an improvement of attention in children. This work concludes that mothers' lifestyles and sanitary patterns women follow during pregnancy, as well as their environmental exposure could be related to the future neuropsychological development of their children.

**KEYWORDS:** Pregnancy, child, lifestyles, environment, health system, neuropsychological development, INMA project.

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Izaro Babarro, Ingurumen epidemiologia eta haurren garapena. BIODONOSTIA, Paseo Doctor Begiristain, zg (20014 Donostia-Gipuzkoa), Euskal Herria. – i-babarro@euskadi.eus – https://orcid.org/0000-0002-3626-7036.

**Nola aipatu / How to cite:** Babarro, Izaro; Andiarena, Ainara; Ibarluzea, Jesús; Fano, Eduardo; Aurrekoetxea, Juan Jose; Lertxundi, Nerea; Lertxundi, Aitana; Gallastegi, Mara; Irizar, Amaia; Pereda-Pereda, Eva; Urbietta, Nerea; Santa Marina, Loreto (2019). «Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen esposizioak, osasun sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa. INMA (Haurtzarora eta Ingurumena - Infancia y Medio Ambiente) proiektuan argitaratutako lanen errebisioa»; *Ekaia*, 36, 2019, 85-108. (https://doi.org/10.1387/ekaia.20417).

Jasoa: 26 azaroa, 2018; Onartua: 29 martxo, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2019 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

1946. urtean Munduko Osasun Erakundeak (MOE) osasuna erabateko ongizate fisikotzat definitu zuen. Gaur egun, definizio honek onartua izaten jarraitzen du, nahiz eta ez dituen barnean beste faktore batzuk aintzat hartzen, hala nola, faktore endogenoak (gizabanakoaren biologiaren menpe daudenak) edota faktore exogenoak (ingurumena, inguru fisikoa).

Osasunaren esparruan eta, zehazki, Osasun Publikoaren, ingurumenak indarra hartu zuen XX. mendean. 1974. urtean Marc Lalondek osasun-eredua garatu zuenean, bizi-ohiturek eta inguruko faktoreek osasunean zuten eragina finkatu zen. Lalondek, gizabanakoarengan edo gizartean eragina duten inguruko faktore multzotzat definitu zituen osasun-determinatzaileak, eta, haien artean, bi talde nagusi desberdin zituen. Alde batetik, Estatuaren erantzukizun direnak eta bestetik, osasun-arloaren menpe daudenak. Osasun-determinatzaileen artean, giza biologia, bizi-ohiturak, ingurumena eta osasun-sistemaren menpeko eragileak desberdin zituen [1].

Ildo honetan, INMA (Infancia y Medio Ambiente-Haurtzarora eta Ingurumena) proiektuak ([www.proyectoinma.org](http://www.proyectoinma.org)) ingurumen kutsatzaileekiko esposizio goiztiarra eta honek haurraren osasunean duen eragina aztertzea du helburu nagusitzat Estatuan zehar dauden 7 azpi-kohortetan. Zehazki, INMA sarearen hasieran sortu ziren hiru kohorte (Menorca, Flix-Tarragona eta Granada) eta lau *ex novo* sortuak izan ziren (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia) [2].

INMA proiektuak ikerketa ugari egin du, hurrek jaio aurretik zein haurtzarora zehar dituzten bizi-ohitura eta esposizioek beren garapenean eta osasunean duten eragina aztertzeko.

Lan honen helburua da emakumeek haurdunaldian izandako bizi-ohiturek, osasun-sistemaren ekimenek eta ingurumen-esposizioek haurraren garapen neuropsikologikoan duten eragina aztertzea, INMA proiektuan garatu diren lanen berrikuspen bat eginaz.

## 2. MATERIALA ETA METODOAK

Bilaketa bibliografikoa Biblioteca Virtual de la Salud, Dialent, Pubmed eta Web of Science datu-baseetan egin zen, eta erabili ziren hitz gakoak «pregnancy», «child», «neuropsychological development» eta «INMA project» izan ziren. Bilaketa bibliografikoan 192 artikulua agertu ziren, eta horietatik 23 artikulua inklusio- eta baztertze-irizpideak betetzen zituzten. Beste bi artikulua, datu-base horietan egon ez arren, gaiarekin lotura zuzena izateagatik erabaki zen berrikusketa honetan sartzea. Bat *Osagai*z aldizkari ez-indexatuan argitaratua izan zen [13] eta bestea, argitaratzeko dago [14].

**1. taula.** Inklusio- eta baztertze-irizpideak.

Inklusio-irizpideak	Baztertze-irizpideak
<ul style="list-style-type: none"><li>— Haurraren garapen neuropsikologikoa 14 hilabete eta - 8 urte bitartean ebaluatzen duten lanak.</li><li>— Aldagai asketzat haurren amek haurdunaldian zehar dituzten eragileak.</li><li>— Lalonderen determinatzaileen artean, bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak edo osasun-sistemarekin erlazionaturiko eragileak ikertzen dituzten lanak.</li><li>— INMA proiektuko lanak izatea.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>— Aldagai asketzat haurtzaroko lehen urteetan haurrek izandako eragileak aztertzen dituzten artikulak.</li><li>— Lalonderen determinatzaileen artean gizabanakoaren biologiarekin lotura duten eragileak aztertzen dituzten lanak.</li><li>— INMA proiektuko lanak ez izatea.</li></ul>

**2.1. Menpeko aldagaia: garapen neuropsikologikoa**

INMA proiektuko familiei haurdunalditik fase desberdinetan egin zaie jarraipena, eta haurren garapen neuropsikologikoa, fase bakoitzean, jarraian zehazten diren instrumentuak erabiliz ebaluatu da:

- **14 hilabete:** Haurtzaroko garapena ebaluatzeko Bayley eskala (BSID: Bayley Scale Infant Development) [3].
- **4 urte:**
  - Haurraren gaitasunak eta psikomotrizitatea ebaluatzeko McCarthy eskala (MSCA: McCarthy Scales of Childrens Ability) [4].
  - Asperger sindromea eta autismoaren sindromea ebaluatzen duen CAST (Childhood Autism Spectrum Test) eskala [5].
- **8 urte:**
  - Arreta-arazoak ebaluatzeko ANT testa (Attention Network Task) [6].
  - Lan-oroimena ebaluatzen duen, N-Back Testa [7].
  - Arreta Defizita eta Hiperaktibitatearen Nahasmena (ADHN) ebaluatzeko Conners eskala [8].

**2.2. Aldagai askea: bizi-ohiturekin, ingurumenarekin eta osasun-ekimenekin erlazionatutako eragileak**

Aztertutako eragileen artean, amaren ezaugarri soziodemografikoak, dieta, bizimoduak, osasun-egoera aurkitzen dira, besteak beste. Datu hauek guztiak galdetegiak erabiliz eta aurretik prestakuntza jasotako profesionalen bideratutako elkarrizketen bitartez jaso ziren, fase desberdinetan. Horrez gain, emakume eta haurren lagin biologikoak jaso eta froga desberdi-

nak egin ziren. Gainera, airearen kalitatea eta kontsumoko uraren kalitatea ere neurtu ziren.

### 3. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Aztertu diren 25 artikuluetako sei bizi-ohiturekin [9-14], hamaika ingurumenarekin [15-25] eta zortzi osasun-sistemak emandako jarraibideekin [26-33] daude erlazionatuta.

Bizi-ohiturak	Ingurumena	Osasun Sistema	Giza Biologia
<ul style="list-style-type: none"><li>•Elikadura-ohiturak</li><li>•Obesitatea eta gainpisua</li><li>•Erretze-ohiturak</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Aireko partikulak</li><li>•Uretan aurkitzen diren partikulak</li><li>•Berdeguneak</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Iodo kontsumoa</li><li>•Azido foliko kontsumoa</li><li>•Edoskitze naturala</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•<b>Ez da aztertu lan honetan.</b></li></ul>

**1. irudia.** Lalonde txostenean proposatutako osasun-determinatzaileekin lotura duten eta INMA proiektuan aztertu diren eragileak.

2. taula. Aztertutako artikuluen ezaugarri esanguratsuenak.

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
<b>Amaren bizi-ohiturak</b>					
Julvez <i>et al.</i> [9]	2016	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1589)	Haurdunaldian amak duen arrain kontsumoa.	14 hilabete eta 4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asoziazio positiboa aurkitu zen arrain urdin txikiaren (<math>p = 0,03</math>), arrain txuriaren (<math>p = 0,10</math>) eta Bayley eskala mentalaren artean. Eskala psikomotorarekin aurkitu zen asoziazioa, positiboa eta ahula izan zen.</li> <li>– Asoziazio positiboa ikusi zen haurdunaldiko arrain koipe-tsuaren kontsumoaren (<math>p = 0,020</math>), arrain gihartsuaren kontsumoaren (<math>p = 0,11</math>) eta 4 urterekin haurrek zuten garapen neuropsikologikoaren artean (MSCA).</li> <li>– Asoziazio negatiboa aurkitu zen haurdunaldiko arrain koi-petsu handien kontsumoaren eta 4 urterekin haurren Asperger sintomatologiaren (CAST) artean (<math>p = 0,013</math>).</li> </ul>
Llop <i>et al.</i> [10]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1362)	Haurdunaldian amak odolean dituen merkurio (CB-Hg) mailak.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Elkarreagin esanguratsua ikusi zen merkurio (CB-Hg) mailen eta arrainaren kontsumoaren artean, 4 urtetan eba-luatutako MSCA eskalako pertzepzio-manipulazio eta oroi-men kognitibo orokorreko azpieskalatan.</li> <li>– Asoziazio negatiboa aurkitu zen CB-Hg mailen eta haur-rrak 4 urtetan zuten garapen neuropsikologikoaren artean, haurdunaldian zehar 3 arrain errazio/asteko baino gutxiago izan zituzten amen haurretan pertzepzio-manipulazio eska-lan (<math>\beta</math>: 1.20, % 95 KT: 2.62; 0.22) eta kognitibo orokorrean (<math>\beta</math>: 3.06; % 95 KT: 6.37; 0.24).</li> </ul>

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Casas <i>et al.</i> [11]	2013	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1967)	Haurdunaldian zehar gainpisua edo obesitatea.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Haurdunaldian obesitatea zuten emakumeen haurrek puntuazio baxuagoak zituzten 14 hilabetetan garapen neuropsikologikoa ebaluatzen zuten eskalako (BSID), azpieskala mentalean (<math>\beta</math>: -2,69, KT % 95 KT: -5,27; -0,11).</li> <li>— Haurdunaldian gainpisua zuten emakumeen haurrek puntuazio baxuagoak zituzten 14 hilabetetan garapen neuropsikologikoa ebaluatzen zuten eskalan (BSID): azpieskala mentalean (<math>\beta</math>: -0,17, % 95 KT: -0,34; -0,01) eta azpieskala psikomotorean (<math>\beta</math>: -0,18, % 95 KT: -0,34; -0,01).</li> </ul>
Casas <i>et al.</i> [12]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1827)	Haurdunaldian gainpisua edo obesitatea.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Haurdunaldian obesitatea zuten emakumeen haurrek, normopisua zuten amen haurren aldean, puntuazio baxuagoak izan zituzten 4 urterekin ahozko azpieskalan (MSCA) (<math>\beta</math>: -2,76, % 95 KT: -5,33; -0,19), estatistikoki esanguratsuak zirenak.</li> <li>— Haurdunaldiko amaren gainpisuak eta MSCA azpieskalek ez zuten asoziazio esanguratsurik erakutsi.</li> <li>— Haurdunaldian gainpisua edo obesitatea zuten amen haurrek, normopisua zuten amen haurrekin alderatuz, estatistikoki esanguratsuak ziren puntuazio altuagoak zituzten ADHD sinptomatologia ebaluatzen zuten eskalan.</li> </ul>
Ezquiaga <i>et al.</i> [13]	2017	Gipuzkoa. (N = 323)	Haurdunaldian tabako kontsumoa.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Gipuzkoako azpi-kohortean ez zen aurkitu emaitza esanguratsurik haurdunaldian erretako tabakoaren (galdetegi zein germuko kotinina mailen) eta 4 urterekin haurrek ADHDn ebaluatzeko eskalan aurkeztutako puntuazioen artean.</li> </ul>

*Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak, osasun-sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Aurrekoetxea <i>et al.</i> [14]	Argi- tara- tzeke	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia (N = 2014)	Haurdunaldian tabako kontsumoa.	4 eta 8 urte.	— Haurdunaldian erretzaileak ziren emakumeen haurrek 4 urterekin ADHN garatzeko arrisku handiagoa adierazi zuten (ADHN-DSM-IV) (azken hiruhilekoan 6 zigarro edo gehiago erretzea: RR = 1,46 (1,05-2,02), germuko kotinina RR = 1,03 (1,01-1,04)) eta baita 8 urterekin ere (Conner's) (erretako zigarro kopurua RR = 1,37 (1,10-1,70) eta germuko kotinina maila RR = 1,02 (1,00-1,04)).
<b>Ingurumenari esposizioa</b>					
Aranbarri <i>et al.</i> [15]	2012	Errebisio bibliografikoa	Haurdunaldian zehar kutsatzaile desberdinekiko esposizioa.	14 hilabete.	— Zilbor-hesteko odoletan p,p'DDE 0,85 ng/ml gorako kontzentrazioen eta haurrek 14 hilabeterekin (BSID) zuten garapen neuropsikologikoaren artean asoziazio negatiboa ikusi zen ( $p < 0,001$ ). — Hexaklorobentzeno (HCB) mailen eta 14 hilabeterako (BSID) garapen psikomotorren artean asoziazio negatibo esanguratsua aurkitu zen ( $p < 0,01$ ).
Forns <i>et al.</i> [16]	2012	Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1391)	Haurdunaldian amaren odolean kutsatzaileak.	14 hilabete.	— Amaren odoletan neurtutako poliklorobifeniloek harreman negatibo ez-esanguratsua erakutsi zuten haurrek 14 hilabeterekin eskala psikomotorrean lortutako puntuazioekin (BSID).

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Espozizioa	Hauraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Freire <i>et al.</i> [17]	2018	Asturias, Gipuzkoa, Granada, Sabadell eta Valentzia. (N = 302)	Metalak plazentan.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Estatistikoki esanguratsua zen asoziazio negatiboa aurkitu zen plazentako artseniko (As) mailen eta hurrek 4 urterekin MSCA eskalako azpieskala desberdinen artean: kognitiboa (<math>\beta</math>: -5,52, % 95 KT -9,73; -1,32) eta ahozkoa (<math>\beta</math>: -6,54 % 95 KT: -10,83; -2,25).</li> <li>— Plazentan manganesoa (Mn) % 10 igotzeak hurrek 4 urterekin (MSCA) oroimen azpieskalan zituzten puntuazioekin estatistikoki esanguratsua zen asoziazio positiboa erakutsi zuten (<math>\beta</math>: 0,44 % 95 KT: 0,06; 0,82).</li> <li>— Ez zen asoziazio esanguratsurik aurkitu plazentako Pb eta Hg mailen eta 4 urterekin hurrek zuten garapen neuropsikologikoren artean (MSCA).</li> </ul>
Guxens <i>et al.</i> [18]	2012	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1889)	Haurdunaldian nitrogeno eta benzenoarekiko espozizioa.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Antioxidatzaile faktoreengatik kontrolatzean, haurdunaldiko lehen hiruhilekoan neutriko nitrogeno dioxido (NO<sub>2</sub>) (<math>\beta</math>: -4,13 % 95 KT: -7,06; -1,21) eta bentzeno (<math>\beta</math>: -4,37 % 95 KT: -6,89; -1,86) mailek haurrak 14 hilabeterekin (BSID) zuten garapen neuropsikologikorekin asoziazio negatiboa aurkeztu zuten. Asoziazio hau estatistikoki esanguratsua izan zen haurdunaldian zehar fruta eta barazki kontsumo baxua izan zuten emakumeen haurretan.</li> </ul>
Lertxundi <i>et al.</i> [19]	2015	Gipuzkoa. (N = 438)	Haurdunaldian PM <sub>2,5</sub> eta NO <sub>2</sub> mailekiko amaren espozizioa.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Gipuzkoako azpi-kohortean haurdunaldian zehar PM<sub>2,5</sub> 1 ug/m<sup>3</sup> igotzea, 14 hilabetetan (BSID) puntuazio baxuagoekin asoziatu zen eskala psikomotorearekin modu esanguratsuan (<math>\beta</math>: -1,14 % 90 KT: -1,76; -0,13, <math>p = 0,002</math>) eta modu ez-esanguratsuan eskala mentalarekin.</li> <li>— Haurdunaldian zeharreko NO<sub>2</sub> mailek, hurrek 14 hilabetetan zituuzten eskala mentalarekin modu esanguratsuan (<math>\beta</math>: -0,29 % 90 KT: -0,47; -0,11, <math>p = 0,008</math>) eta psikomotorearekin asoziazio negatibo ez-esanguratsua erakutsi zuten.</li> </ul>



*Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak, osasun-sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Llop <i>et al.</i> [20]	2012	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.683)	Mercurioarekiko esposizioa (zilbor-hesteako mailak).	14 hilabete.	— Zilbor-hesteako merkurio mailak neskek 14 hilabeterekin (BSID) zituazten eskala psikomotoreko puntuazioekin negatiboki asoziatu zen ( $\beta$ : $-1,09$ ; % 95 KT: $-2,21$ ; $0,03$ ).
Dadvand <i>et al.</i> [21]	2014	Sabadell eta Valentzia. (N = 888 4-5 urte N = 978 8 urte)	Berdegunetara gertutasuna.	4 eta 8 urte.	— Bizilekutik esparru berde bat <500 metrora egotea arretako akats gutxiagorekin asoziatu zen, bai 4 urterekin (Conners) eta baita zortzi urterekin (ANT) ere, modu estatistikoki esanguratsuan ( $p < 0,01$ ).
Sentis <i>et al.</i> [22]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1298)	Haurdunaldian amaren NO <sub>2</sub> -arekiko esposizioa.	4 urte.	— Haurdunaldian emakumeek zuten NO <sub>2</sub> -rekiko esposizioa, haurrek 4 urterekin burutu zuten K-CPT testean puntuazio baxuagoekin asoziatu zen ( $\beta$ : $-1,12$ % 95 KT: $0,22$ ; $2,02$ ).
Vilahur <i>et al.</i> [23]	2014	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 489)	Haurdunaldian zehar amaren TEXB-alpha maillekiko esposizioak	14 hilabete.	— Ez zen estatistikoki esanguratsua zen erlaziorik aurkitu plazentako TEXB-alpha maila eta haurrek 14 hilabeterekin zituazten eskala mentaleko zein psikomotoreko puntuazioekin (BSID), ez eta 4 urterekin zuten garapen kognitiboarekin (MSCA) ere. — Estatistikoki esanguratsua zen elkarrengina ikusi zen sexuaren eta TEXB-alpha mailen artean eskala psikomotorearekin ( $p = 0,029$ ), amaren zenbait kobariablegatik doitu osotean. Mutiletan harreman negatibo eta mugan esanguratsua ikusi zen TEXB alpha mailen eta 14 hilabeterekin zuten garapen psikomotorearen artean ( $p = 0,052$ ).

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Villanueva et al. [24]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.855)	Uraren desinfekzioarako erabilitako produktuekiko esposizioa	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trihalometano (THM) (<math>\beta</math>: -0,64 % 95 KT: -1,16; -0,12) eta THM bromato (<math>\beta</math>: -0,54 % 95 KT: -1,03; -0,05) mailen eta 4 urterekin (MSCA) haurrek zuten garapen neuropsikologikoaren artean erlazio negatiboa ikusi zen.</li> </ul>
Casas et al. [25]	2015	Sabadell (N = 438)	Bisphenol A (BPA)-rekiko esposizioa haurdunaldian zehar.	14 hilabete eta 4 urte eta 8 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aurkako asoziazioa aurkitu zen BPA gemu kontzentrazioen eta 14 hilabeterekin haurrek zuten garapen neuropsikologikoaren artean (<math>\beta</math>: -4,28 % 95 KT: -8,15; -0,41).</li> <li>Ez zen asoziazio esanguratsurik aurkitu BPA kontzentrazioen eta 4 urtetan haurrek zuten garapen neuropsikologikoaren artean.</li> <li>BPA kontzentrazioen eta ADHN sintomatologiaren artean erlazio esanguratsua ikusi zen, soilik mutiletan. BPA maila altuak zituzten mutilak ADHN sintomatologia pairatzeko arrisku handiagoa zutela ikusi zen (<math>\beta</math>: 1,72 % 95 KT: 1,08; 2,73).</li> <li>Ez zen asoziazio esanguratsurik aurkitu BPA kontzentrazioen eta 8 urterekin haurrek zituzten jokabide-arazoaren sintomatologiaren artean.</li> </ul>
<b>Haurdunaldian zeharreko osasun sistemaren gidalerroak</b>					
Murcia et al. [26]	2011	Valentzia. (N = 691)	Emakume haurdunen iodo-mailak.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ez zen asoziaziorik aurkitu haurdunaldian zehar Valentziako emakume haurdunen iodo eta tiroide mailen eta 14 hilabeterekin (BSID) haurrek zuten garapen kognitiboaren artean.</li> </ul>

*Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak, osasun-sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Rebagliato <i>et al.</i> [27]	2013	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.519)	Emakume haurdunen iodo-mailak.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Haurdunaldian zehar gemuan 150-249 µg/l bitarteko iodo mailak zituzten emakumeen haurrek, &lt;100 µg/l zituzten emakumeen haurrekin alderatuz, 14 hilabeterekin (BSID) puntuazio altuagoak zituzten eskala mentalean, nahiz eta harreman hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan.</li> <li>— Haurdunaldian zehar emakumeek eguneko 150 µg baino iodo osagarri gehiago hartzea, 14 hilabeterekin haurrek zituzten azpieskala mentaleko (BSID) puntuazioekin negatiboki erlazionatu zen (<math>\beta</math>: -1.8 % 95 KT: -6,0; 5,0). Harreman hau Asturiaseko azpi-kohortean soilik izan zen estatistikoki esanguratsua.</li> </ul>
Murcia <i>et al.</i> [28]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.803)	Emakume haurdunen azido folikoaren mailak.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Haurdunaldian emakumeak iodoa kontsumitzea ez zen asoziatu haurrek 4 urtetan zituzten eskala kognitiboko eta mentaleko puntuazioekin.</li> <li>— Haurdunaldian emakumeak gemuan &lt;100 µg/litro iodo maila izatea, haurrek 4 urterekin zituzten eskala kognitiboaren puntuazioekin (<math>\beta</math>: -3,93 % 95 KT: -6,18; 1,69) asoziatu zen.</li> </ul>
Valera-Gran <i>et al.</i> [29]	2014	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 2.213)	Emakume haurdunen azido folikoaren mailak.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Haurdunaldian eguneko 400 µg azido foliko hartzen zuten emakumeen haurrek, 400-1.000 µg eguneko hartzen zutenen haurren aldean puntuazio altuagoak erakutsi zituzten 14 hilabeterekin (BSID) azpieskala mentalean (<math>\beta</math>: 2,30 % 95 KT: 0,38; 4,22).</li> <li>— Haurdunaldian zehar azido foliko gehiegi (&gt; 5.000 µg/eguneko) hartzen zuten emakumeen haurrek, 400-1.000 µg/eguneko hartzen zuten emakumeen haurraren alboan, puntuazio baxuagoak erakutsi zituzten 14 hilabeterekin eskala psikomotorean (BSID) (<math>\beta</math>: -4,35, % 95 KT: -8,34; -0,36).</li> </ul>

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Espozizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Valera-Gran <i>et al.</i> [30]	2017	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.682)	Emakume haurdunek hartzen dituzten azido foliko osagarriak.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Haurdunaldian eguneko 100µg azido foliko hartzeak 1,27 eta 1,25 igotzen zituen haurrak 4 urterekin (MSCA) zituen oroiaren orokorrean eta oroiaren berbal zein bisualeko puntuazioak.</li> <li>– Haurdunaldian zehar azido foliko gehiegi (&gt; 1.000 µg/eguneko) hartzeak harreman negatiboa erakutsi zuen ondorengo azpieskalatan: ahozko eskala orokorra (β: -2,49, % 95 KT -4,71; -0,27), oroiaren berbala (β: -3,59; % 95 KT -6,95; -0,23), atzeko kortexaren funtzio kognitiboa (β: -2,31; % 95 KT: -4,45; -0,18), kortex ezkerreko funtzio kognitiboa (β: -3,26; % 95 KT: -5,51; -1,01).</li> </ul>
Boucher <i>et al.</i> [31]	2016	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell eta Valentzia. (N = 1.346)	Edoskitze naturalaren bidez elikatzea.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Edoskitze naturala luzaroan izatea haurrek 4 urterekin ziztuzten MSCA puntuazio altuagoekin asoziatu zen (β: 0,48 % 95 KT: 0,04; 0,92) eta, halaber, autismo (CAST) puntuazio baxuagoekin erlazionatu zen (β: -0,04 % 95 KT: -0,15; 0,07). Edoskitzearen iraupenaren eta ADHDn sintomatologiaren artean ez zen harreman esanguratsurik aurkitu.</li> </ul>
Julvez <i>et al.</i> [32]	2014	Sabadell (N = 434)	Edoskitze naturalaren bidez elikatzea.	4 urte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Edoskitze naturalaren bidez 6 hilabetez edo gehiagoz elikatutako haurrek, 4 urterekin MSCA eskala orokorrean puntuazio altuagoak ziztuztela ikusi zen (β: 7.4 % 95 KT: 2.8;12.0, <i>p</i> = 0.011).</li> <li>– Omega-3 gantz azido mailek ez zuten asoziazio esanguratsurik erakutsi haurrek 4 urterekin ebaluatutako garapen neuropsikologikoko eskalan.</li> </ul>

*Haurdunaldian amak izandako bizi-ohiturak, ingurumen-esposizioak, osasun-sistemaren ekimenak eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Autoreak [aipamena]	Urtea	Kohorte parte-hartzaileak (N)	Esposizioa	Haurraren garapen neuropsikologikoa	Emaitza esanguratsuak
Guxens <i>et al.</i> [33]	2011	Sabadell (N = 504)	Edoskitze naturalaren bidez elikatzea.	14 hilabete.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Edoskitzea modu positiboan asoziatu zen haurrek 14 hilabetez zituazten eskala mentaleko puntuazioekin (<math>\beta</math>: 0.37 % 95 KT: 0.06;0.67).</li> <li>— Kalostroan n-3 total eta n-3/n-6 ratio maila altuak zituazten partaideak, edoskitze naturalaren iraupen luze batekin batera, estatistikoki esanguratsuak ziren puntuazio altuagoak zituazten eskala mentalean.</li> </ul>

KT: konfiantza tartea.

### 3.1. Amaren bizi-ohiturekin lotura duten eragileak

Bizimodua pertsonak dituen ohitura multzoek osatzen dute, eta haien artean elikadura, alkohola eta tabako-kontsumoa edota ariketa fisikoa aurkitzen dira, besteak beste.

#### 3.1.1. Haurdunaldiko elikadura-ohiturak eta haurraren garapen neuropsikologikoa

Emakumeak haurdunaldian jarraitutako dietak eragin handia du umekiaren garapenean eta hazkuntzan.

INMA proiektuan, emakumeak haurdunaldian izandako arrain-kontsumoak asoziazio positiboa erakutsi zuen haurrak 14 hilabetetan (BSID) eta 4 urtetan (MSCA) zuen garapen neuropsikologikoarekin; eta negatiboa, Asperger sintomatologiarekin (CAST) [9]. Horrez gain, zilbor-hesteko odoleko merkurio (CB-Hg) mailek harremana erakutsi zuten haurdunaldian zehar hiru arrain errazio baino gutxiago hartzen zituzten emakumeen haurretan, zeinak 4 urterekin garapen neuropsikologiko baxuagoa zuten (MSCA) [10]. Emakume haurdunen elikadurak haurraren garapenean duen eragina erakutsi duten lanak aurkitu dira [34-36].

#### 3.1.2. Haurdunaldian emakumeak gainpisua edo obesitatea izatea eta haurraren garapen neuropsikologikoa

Obesitatea, kaloria gehiegi hartzeagatik eta ariketa fisiko gutxi egiteagatik gertatzen den, eta mundu-mailan % 30eko prebalentzia duen osasun-arazoa da [37]. Gaur egun, onartzen da obesitatearen ondorioz gorputzean hantura-prozesu bat gertatzen dela eta horrek haurraren garapen kognitiboan eta portaeran eragina duela [38-39].

INMA proiektuan, gainpisua eta obesitatea zuten emakumeen hurrek garapen neuropsikologiko okerragoa zuten 14 hilabeterekin (BSID) eta 4 urterekin (MSCA) [11], eta, arrisku handiagoa erakutsi zuten ADHN sintomatologia adierazteko [12]. Asoziazio hauek aztertu dituzten ikerketen artean, ildo beretik doazen emaitzak [38], eta aldagai hauen artean asoziaziorik ikusi ez dutenak daude [40]. Emaitza desberdinak aurkitzearen arrazoietako bat, azken ikerketa honetan, besteetan ez bezala, haurraren garapen neuropsikologikoa testen bitartez ebaluatu ez izana izan daiteke.

#### 3.1.3. Tabako-kontsumoa eta haurraren jokabidearen arteko harremana

Emakume batek haurdunaldian erretzen duenean, tabakoaren kutsaizale asko plazenta zeharkatu eta fetura iristen dira. Horregatik, erretzen duten emakumeen hurrek arazo gehiago izan ditzakete garapen neuropsikologikoan [41].

INMA-Gipuzkoako azpi-kohortean ez zen asoziaziorik aurkitu haurdunaldian erretze-ohituraren eta hurrek lau urterekin zuten ADHN sintomatologiaren artean [13]. Kohorte guztietan asoziazio hau aztertzean, emakume erretzaileen hurrek lau eta zortzi urterekin ADHN izateko arrisku handiagoa adierazi zutela ikusi zen [14]. Emaitza desberdin hauek laginarenean ezaugarriekin erlazionatuta egon daitezke, Gipuzkoako emakumeek klase sozial altuagoa eta tabako-kontsumo baxuagoa baitzuten. Gai honi buruzko ikerketa gehienek asoziazio positiboa erakutsi dute emakumeen erretze-ohituraren eta haurraren jokabide-arazoen artean [42-43].

### 3.2. Ingurumenarekin erlazionaturiko faktoreak

#### 3.2.1. Ingurumeneko kutsatzaileekiko esposizioa

Ingurumen-kutsatzaileak giza aktibitatearen ondorioz sortzen diren sustantzia kimiko, fisiko zein biologikoak dira. Uretan, airean, lurrian eta elikagaietan aurkitzen dira, gizarteari gehienetan esposizio baxu baina orokortua ekarritz.

##### 3.2.1.1. Konposatu organiko iraunkorrekiko (KOI) eta substantzia inorganikoekiko esposizioek haurraren garapen neuropsikologikoan duten eragina

Nerbio sistema zentrala (NSZ) garapenean dago fase enbrionariotik bitartzako lehen urteak arte, eta agente kimiko iraunkorren erasoan aurrean bereziki kaltebera da [15]. Umekia eta jaioberria substantzia hauen eraginpean daude plazentaren eta edoskitzearen bitartez, eta kalte neuronala sor diezaiekete [44].

INMA proiektuko ikerketek jaio aurreko PCB (bifenilo polikloratuak) eta merkurio mailen eta 14 hilabeteko haurraren garapen psikomotorearen (BSID) artean harreman negatiboa erakutsi zuten [45]. Sustantzia hauen eta garapen neuropsikologikoaren arteko asoziazioa aurkitu duten ikerketak daude [46-47]. INMA proiektuan plazentan neurtutako metalen mailak 4 urterekin haurrak zuten garapenarekin erlazionatzean, artsenikoaren (As) eta MSCA azpieskalen artean asoziazio negatiboa ikusi zen; Manganeso (Mn) mailek, aldiz, erlazio positiboa erakutsi zuten eskala bereko puntuazioekin [17].

##### 3.2.1.2. NO<sub>2</sub> eta PM<sub>2,5</sub> haurdunaldian zeharreko esposizioa eta haurraren garapen neuropsikologikoa.

Haurraren garapen neuropsikologikoarekin asoziazioa erakutsi duten kutsatzaile atmosferikoak honako hauek dira: hidrokarburo aromatiko poliziklikoak (PAHk) [48], nitrogeno dioxidoa (NO<sub>2</sub>), bentzenoa, karbono beltza eta 10 µm baino diametro txikiagoko partikulak (PM<sub>10</sub>) [49].

Gipuzkoako azpi-kohortean emakume haurdunek zenbait partikula-ren aurrean esposizioa izateak ( $PM_{2.5}$  eta  $NO_2$ ) asoziazio negatiboa erakutsi zuen haurrak 14 hilabetetan zuen garapen kognitibo eta motorearekin (BSID) [19]. Kutsatzaile hauekiko esposizioa 4 azpi-kohortetan aztertzean, bentzenoak eta  $NO_2$ -ak haurraren garapenean eragin negatiboa zuela sumatu zen [18]. Proiektuan jasotako emaitzak bat datoz ingurumen-kutsatzaile atmosferikoen eta garapen neuropsikologikoaren arteko asoziazioa erakusten duen ikerketarekin [49].

### 3.2.2. *Haurdunaldian berdeguneetatik gertu egoteak haurraren garapen neuropsikologikoan duen eragina*

Berdegune terminoak landarediaren presentziari egiten dio erreferentzia. Berdeguneetatik gertu egotea zaratarekiko eta aire kutsadurarekiko esposizio baxuago batekin eta ariketa fisikoa sustatzearekin erlazionatu da [50-52]. Herbehereetan [53] eta Estatu Batuetan [54] egindako ikerketek erakutsi dute berdeguneek asoziazio positiboa duela haurrak 12 urterekin duen arrakasta akademikoarekin. INMA proiektuak, bestalde, adierazi du beren bizilekutik 500m baino gertuagora gune berde bat duten haurrek arreta mantentzeko arazo gutxiago dituztela bai 4 urterekin (K-CPT) bai eta 8 urterekin (ANT) ere [21].

### 3.2.3. *Desinfektaturiko uraren kontsumoa eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Uraren desinfekzioa ezinbestekoa da patogenoekin amaitu eta uraren bitartez transmititzen diren infekzioak prebenitzeko. Uraren desinfekzioan kloroa erabiltzen da batik bat, eta hura uretan dagoen materia organikoarekin erreakzionatzean bi produktu sortzen dira: Trihalometanoa (THM) eta azido haloazetikoa (HAA). Gizakiok substantzia hauekin kontaktua bide desberdinen bitartez izaten dugu (edaterakoan, arnasterakoan edo azalaren kontaktuaren bitartez) [55].

INMA proiektuan, haurdunaldian amak THM eta THM bromatuetara esposizio altua izatea erlazionatu zen 4 urtetan haurrek eskala kognitiboan puntuazio baxuagoak izatearekin (MSCA) [24].

## 3.3. Osasun-sistemarekin erlazionatutako eragileak

Osasun-sistemaren ekimenarekin lotura duten bi faktore aztertu dira lan honetan. Alde batetik, osagarri farmakologikoak (iodoa eta azido folikoa), eta bestetik, edoskitze naturala.



### 3.3.1. *Haurdunaldian amak duen iodo-kontsumoaren eta haurraren garapen neuropsikologikoaren arteko asoziazioa.*

Iodoa oinarrizko elikagaia da, eta ezinbestekoa da hormona tiroideen sintesirako, zelulen metabolismorako eta organo guztien garapen eta funtzionamendurako, bereziki, garunarentzat. Haurdunaldian emakumeak iodo eskasia izateak edo iodo gehiegi hartzeak eragina du emakumearentzat eta umekiarentzat [56].

INMA proiektuko ikerketek erakutsi zuten haurdunaldian zehar gertu 150-249  $\mu\text{g/l}$  zituzten emakumeen haurrek, <100  $\mu\text{g/l}$  zituzten emakumeen haurrekin alderatuz, garapen neurologiko baxuagoa zutela 14 hilabeterekin (BSID). Bestalde, emakumeek iodoa osagarri bitartez >150  $\mu\text{g/l}$  eguneko dosian hartzea haurrek 14 hilabeterekin azpieskala mentalean puntuazio altuagoak izatearekin lotu zen (BSID) [27]. Gernuko iodo kontzentrazioei dagokienez, haurdunaldian zehar amak <100  $\mu\text{g/l}$  izatea 4 urtetan haurren garapen baxuago batekin asoziatu zen (MSCA) [28]. Emaitza hauek bat datoz egun dagoen ebidentziarekin [57].

### 3.3.2. *Jaio aurretik azido folikoaren aurrean izandako esposizioa eta garapen neuropsikologikoa haurtzaroan*

Azido folikoa oinarrizko beste elikagai bat da. 90eko hamarkadan azido folikoak garrantzia hartu zuen eta haurdunaldian zehar sustantzia hau hartzearen garrantzia azpimarratu zen hodi neuraleko arazoak saihesteko batik bat [58].

INMA proiektuan, ikusi zen haurdunaldian eguneko azido folikoa 400-1.000  $\mu\text{g}$  dositan hartzen zuten emakumeen haurrek hobekuntzak zituztela 14 hilabeterekin (BSID) eta 4 urterekin (MSCA) haien garapen neuropsikologikoa ebaluatzean. Hala ere, gehiegizko dosia hartzea, azido foliko gutxiegi hartzea bezala, kaltegarria zela ikusi zen [29-30]. Gure proiektuko ikerketen emaitzen ildo beretik doazen beste batzuk ere badaude [59].

### 3.3.3. *Edoskitze naturala eta haurraren garapen neuropsikologikoa*

Edoskitze naturala onuragarria da amaren osasunerako eta haurraren osasun eta garapenerako [60].

Edoskitze naturala eta haurtzaroan haurrak garatutako ADHD sintomatologiaren arteko asoziazioa aztertzen duten ikerketa gutxi dago, baina bada edoskitzearen iraupena autismoaren sintomatologiarekin lotura negatiboa duela dion ikerketa bat [61]. INMA proiektuan garatutako lan batean ikusi zen edoskitze naturalaren eta haurrek 4 urterekin zuten garapen kognitiboaren (MCSA) artean asoziazio positiboa zegoela; eta negatiboa, ordea, haurren ADHD eta autismoaren (CAST) sintomatologiarekin [31]. Emaitza

hauek bat datoz beste ikerketa batzuetan aurkitutakoekin [62]; hala ere, Estatu Batuetan burututako ikerketa batek ez zuen asoziaziorik aurkitu [63].

#### 4. ONDORIOAK

Emakumeen bizi-ohiturei lotutako bi eragilek (gainpisu/obesitateak eta erretze-ohiturak) asoziazio negatiboa erakutsi zuten haurraren garapen neuropsikologikoarekin. Elikadura-ohiturei dagokienez, ikusi da arraina osasunerako onuragarriak zein kaltegarriak diren substantzien garraio dela. Horregatik, komenigarria da haurdunek arrainen kontsumo egokia (astean 3 erraziotik gorakoa) izatea eta gantz-azido maila altuak/merkurio maila baxuak dituzten arrainak hautatzea, hala nola, izokina, amurrua edo sardina.

Bestetik, osasun-sistemaren jarraibideei dagokienez, gure proiektuko emaitzek azido folikoak zein iodoak haurren garapenean eragina dutela ikusi zen. Edoskitze naturalak autismoa bezalako jokabide-arazoentzat paper babesgarria zuela erakutsi zuten gure ikerketek.

Ingurumeneko faktoreei dagokienez, haurraren garapenean eta osasunean eraginak dituztela ikusi da. Proiektua aitzindari izan da honako bi asoziazio hauek ezartzen: alde batetik, ura desinfektatzeko erabiltzen diren produktuen eta haurraren garapen neuropsikologikoaren arteko asoziazioa; eta bestetik, gune berdeen gertutasuna eta haurraren garapen neuropsikologikoaren arteko asoziazioa.

Honelako lan prospektiboei eragile desberdinek pertsonen garapenean duten garrantzia ikusarazten du eta, bide batez, pertsonen beren bizi-ohiturekiko eta ingurumenarekiko jarrera osasuntsu eta egokia izan dezaten sustatzea bilatzen du.

#### 5. ESKER ONAK

INMA proiektua posible egin duten familia eta hurrei eta, azpikohorte desberdinetan, ospitale eta osasun-zentroetan lan asistentziala aurrera eramaten duten langileei gure esker onak adierazi nahi genizkieke.

Baita proiektu hau aurrera eramateko beren oniritzia eta finantziazioa eman duten erakundeei ere: Carlos III Osasun Institutua (Red INMA G03/176, FIS-PI041436, PI06/0867, PI081151, PI09/00090, PI09/02311, PI11/0610, PI13/02187, PI13/02406, PI13/02429, PI13/1944, PI13/2032, PI14/0891, PI14/1687, PI16/1288, CB06/02/0041), Miguel Servet Fundazioa-FEDER MS15/0025, MS16/00085, MS13/00054), Valentziako Generalitatea (FISABIO UGP 15-230), Kataluniako Generalitatea

CIRT 1999SGR 00241, Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila (2005111093, 2009111069, 2013111089 eta 2015111065) eta Gipuzkoako Aldundia (DFG06/002, DFG08/001 eta DFG15/221).

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] VILLAR M. 2011. «Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención». *Med. Per.*, **28**, 237-41.
- [2] GUXENS M., MENDEZ M.A., MOLTÓ-PUIGMARTÍ C., JULVEZ J., GARCÍA-ESTEBAN R., FORNS J. *et al.* 2011. «Breastfeeding, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Colostrum, and Infant Mental Development». *Pediatrics*, **128**, e880-9. doi:10.1542/peds.2010-1633.
- [3] BAYLEY N. 1977. Escalas Bayley de Desarrollo Infantil. BSID. Madril: TEA.
- [4] MCCARTHY D. 2009. Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños : manual MSCA. Madril: TEA.
- [5] SCOTT FJ, BARON-COHEN S, BOLTON P, BRAYNE C. 2002. «CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Preliminary Development of a UK Screen for Mainstream PrimarySchool-Age Children». *Autism*, **6**, 9.
- [6] RUEDA MR, FAN J, MCCANDLISS BD, HALPARIN JD, GRUBER DB, LERCARI LP, POSNER MI. 2004. «Development of attentional networks in childhood». *Neuropsychologia*, **42**, 1029-40.
- [7] KIRCHNER W. 1958. «Age differences in short-term retention of rapidly changing information». *Journal of Experimental Psychology*, **55**, 352.
- [8] CONNERS CK. 1989. «Conners' Rating Scales». Ontario: MultiHealth Systems.
- [9] JULVEZ J, MÉNDEZ M, FERNANDEZ-BARRES S, ROMAGUERA D, VIOQUE J, LLOP S. *et al.* 2016. «Maternal Consumption of Seafood in Pregnancy and Child Neuropsychological Development : A Longitudinal Study Based on a Population With High Consumption Levels». *Am J Epidemiol*, **183**, 169-182. doi:10.1093/aje/kwv195
- [10] LLOP S, BALLESTER F, MURCIA M, FORNS J, TARDON A, ANDIARENA A. *et al.* 2017. «Prenatal exposure to mercury and neuropsychological development in young children : the role of fish consumption». *Int J Epidemiol*, **46**, 827-838. doi:10.1093/ije/dyw259
- [11] CASAS, M., CHATZI, L., CAR SIN, AE., AMIANO, P., GUXENS, M., KOGEVINAS, M. *et al.* 2013. «Maternal pre-pregnancy overweight and obesity , and child neuropsychological development : two Southern European birth cohort studies». *Int J Epidemiol*, **42**, 506-17. doi:10.1093/ije/dyt002
- [12] CASAS M, FORNS J, MARTÍNEZ D, GUXENS M, FERNANDEZ-SOMOANO A, IBARLUZEA J, LERTXUNDI N. *et al.* 2017. «Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school chil-

- dren: A prospective cohort study». *Pediatr Res*, **82**, 596-606. doi:10.1038/pr.2017.118
- [13] EZQUIAGA, H. AURREKOETXEA, JJ. ESPADA M., IBARLUZEA J. 2017. «Arreta-defizitaren eta hiperaktibitatearen nahasmendua lau urteko umeengan eta haurdunaldiko tabako-kontsumoa». *Osagai*, **2**, 33-42.
- [14] AURREKOETXEA J, MURCIA M, LERTXUNDI N, GUXENS M, ESTARLICH M, JULVEZ J, FERNÁNDEZ-SOMOANO A, SANTA-MARINA L, DELCOS GL, TARDÓN A, ESPADA M, SUNYER J, IBARLUZEA J. Argitaratzeke. «Smoking during pregnancy and behavioural disorder symptoms including attention deficit hyperactivity disorder in preschool and school age children»
- [15] ARANBARRI, A, FANO, E, LLOP, S, RAMÓN, R, MURCIA, M, GUXENS, M. *et al.* 2012. «Compuestos orgánicos persistentes y metales pesados en sangre y efectos en el desarrollo neuropsicológico de la primera infancia en las cohortes de madres-niños INMA (Infancia y Medio Ambiente)». *Rev. salud ambient*, **12**, 3-13.
- [16] FORNS J, LERTXUNDI N, ARANBARRI A, MURCIA M, GASCON M, MARTINEZ D. *et al.* 2012. «Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life». *Environ Int.*, **45**, 72-7. doi:10.1016/j.envint.2012.04.009
- [17] FREIRE C, AMAYA E, GIL F, FERNÁNDEZ MF, MURCIA M, LLOP S. *et al.* 2018. «Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children : The Environment and Childhood (INMA) Project». *Sci Total Environ*, **621**, 340-51. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.273
- [18] GUXENS M, AGUILERA I, BALLESTER F, ESTARLICH M, FERNÁNDEZ-SOMOANO A, LERTXUNDI A. *et al.* 2012. «Prenatal Exposure to Residential Air Pollution and Infant Mental Development : Modulation by Antioxidants and Detoxification Factors». *Environ Health Perspect*, **120**, 144-9. doi: 10.1289/ehp.1103469
- [19] LERTXUNDI A, BACCINI M, LERTXUNDI N, FANO E, ARANBARRI A, MARTÍNEZ MD. *et al.* 2015. «Exposure to fine particle matter, nitrogen dioxide and benzene during pregnancy and cognitive and psychomotor developments in children at 15 months of age». *Environ Int*, **80**, 33-40. doi:10.1016/j.envint.2015.03.007
- [20] LLOP S, GUXENS M, MURCIA M, LERTXUNDI A, RAMON R, RIAÑO I. *et al.* 2012. «Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain : Study of Potential Modifiers». *Am J Epidemiol*, **175**,:451-65. doi:10.1093/aje/kwr328
- [21] DADVAND P, TISCHER C, ESTARLICH M, LLOP S, DALMAU-BUENO A, LÓPEZ-VICENTE M. *et al.* 2017. «Lifelong Residential Exposure to Green Space and Attention : A Population-based Prospective Study». *Environ Health Perspect*, **125**, e097016.

- [22] SENTÍS A, SUNYER J, DALMAU-BUENO A, ANDIARENA A. 2017. «Prenatal and postnatal exposure to NO 2 and child attentional function at 4-5 years of age». *Environ Int*, **106**, 170-7. doi:10.1016/j.envint.2017.05.021
- [23] VILAHUR N, FERNÁNDEZ MF, BUSTAMANTE M, RAMOS R, FORNS J, BALLESTER F. *et al.* 2014. «In utero exposure to mixtures of xenoestrogens and child neuropsychological development». *Environ Res*, **134**, 98-104. doi:10.1016/j.envres.2014.07.002
- [24] VILLANUEVA CM, GRACIA-LAVEDAN E, JULVEZ J, SANTA-MARINA L, LERTXUNDI N, IBARLUZEA J. *et al.* 2017. «Drinking water disinfection by-products during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA Spanish cohort study». *Environ Int*, **110**, 113-22. doi:10.1016/j.envint.2017.10.017
- [25] CASAS M, FORNS J, MARTÍNEZ D, AVELLÁ-GARCIA C, VALVI D, BALLESTEROS-GOMEZ A, LUQUE N, RUBIO S, JULVEZ J, SUNYER J, VRIJHEID M. 2015. «Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA-Sabadell cohort». *Environmental Research*. **142**, 671-679.
- [26] MURCIA M, REBAGLIATO N, IÑIGUEZ C, LOPEZ-ESPINOSA M, ESTARLICH M, PLAZA B. *et al.* 2011. «Effect of Iodine Supplementation During Pregnancy on Infant Neurodevelopment at 1 Year of Age». *Am J Epidemiol*, **173**, 804-12 doi:10.1093/aje/kwq424
- [27] REBAGLIATO M, MURCIA M, ALVAREZ-PEDREROL M, ESPADA M, FERNÁNDEZ-SOMOANO A, LERTXUNDI N. *et al.* 2013. «Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development. INMA Mother and Child Cohort Study». *Am J Epidemiol*, **177**, 944-53. doi:10.1093/aje/kws333
- [28] MURCIA M, ESPADA M, JULVEZ J, LLOP S, LOPEZ-ESPINOSA MJ, VIOQUE J. *et al.* 2018. «Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development : the INMA Mother and Child Cohort Study». *J Epidemiol Community Health*, **72**, 216-222. doi:10.1136/jech-2017-209830
- [29] VALERA-GRAN D, GARCÍA DE LA HERA M, NAVARRETE-MUÑOZ EM, FERNANDEZ-SOMOANO A, TARDÓN A, JULVEZ J. *et al.* 2014. «Folic Acid Supplements During Pregnancy and Child Psychomotor Development After the First Year of Life». *JAMA Pediatr*, **168**, e142611. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.2611
- [30] VALERA-GRAN D, NAVARRETE-MUÑOZ E, GARCIA DE LA HERA M, FERNANDEZ-SOMOANO A, TARDÓN A, IBARLUZEA J. *et al.* 2017. «Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 years of age : the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study». *Am J Nutr*, **106**, 878-887. doi:10.3945/ajcn.117.152769
- [31] BOUCHER O, JULVEZ J, GUXENS M, ARRANZ E, IBARLUZEA J, SÁNCHEZ DE MIGUEL M. *et al.* 2017. «Association between breastfeed-

- ing duration and cognitive development, autistic traits and ADHD symptoms: a multicenter study in Spain». *Pediatr Res*, **81**, 434-442. doi:10.1038/pr.2016.238
- [32] JULVEZ J, GUXENS M, CARSIN AE, FORNS J, MENDEZ M, TURNER MC, SUNYER J. 2014. «A cohort study on full breastfeeding and child neuropsychological development: the role of maternal social, psychological and nutritional factors». *Developmental Medicine & Child Neurology*. **56**, 148-156.
- [33] GUXENS M, MENDEZ MA, MOLTÓ-PUIGMARTÍ C, JULVEZ J, GARCÍA-ESTEBAN J, FORNS J, FERRER M, VRIJHEID M, LOPEZ-SABATER MC, SUNYER J. 2011. «Breastfeeding, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Colostrum, and Infant Mental Development». *Pediatrics*. **128**, e880.
- [34] AVELLA-GARCIA CB, JULVEZ J. 2014. «Seafood Intake and Neurodevelopment: A Systematic Review». *Current Environmental Health Reports*, **1**, 46-77. doi:10.1007/s40572-013-0006-4
- [35] LEDERMAN SA, JONES RL, CALDWELL KL, RAUH V, SHEETS SE, TANG D. *et al.* 2008. «Relation between Cord Blood Mercury Levels and Early Child Development in a World Trade Center Cohort». *Environ Health Perspect*, **116**, 1085-91. doi:10.1289/ehp.10831
- [36] OKEN E, RADESKY JS, WRIGHT RO, BELLINGER DC, AMARASIRIWARDENA CJ, KLEINMAN KP. *et al.* 2009. «Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in US cohort». *Am J Epidemiol*, **167**, 1171-81. doi:10.1093/aje/kwn034
- [37] BERGHÖFER A, PISCHON T, REINHOLD T, APOVIAN CM, SHARMA AM, WILLICH SN. 2008. «Obesity prevalence from a European perspective: asystematic review». *BMC Public Health*, **8**:200. doi:10.1186/1471-2458-8-200.
- [38] HINKLE SN, SHARMA AJ, SWAN DW, SCHIEVE LA, RAMAKRISHNAN U, STEIN AD. 2012. «Excess Gestational Weight Gain Is Associated with Child Adiposity among Mothers with Normal and Overweight Prepregnancy Weight Status». *J Nutr*, **142**,:1851-8. doi:10.3945/jn.112.161158
- [39] KAAR JL, CRUME T, BRINTON JT, BISCHOFF KJ, MCDUFFIE R, DABELEA D. 2014. «Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: The exploring perinatal outcomes among children study». *J Pediatr*, **165**, 509-15. doi:10.1016/j.jpeds.2014.05.050
- [40] BRION M, ZEEGERS M, JADDOE V, VERHULST F, LAWLOR DA, SMITH GD. 2011. «Maternal Pre-pregnancy Overweight and Child Cognition and Behavior : Exploring Intrauterine Effects in Two Pregnancy Cohorts». *Pediatrics*, **127**, e202-e211. doi:10.1542/peds.2010-0651
- [41] ORTEGA J., FERRIS J, BERBEL O, ROMERO KJ, RUBALCAVA L, MARTÍNEZ E. *et al.* 2006. «Neurotóxicos medioambientales (IV)\*. Tabaco, alcohol , solventes , flúor y aditivos alimentarios: efectos adversos en el sis-

- tema nervioso fetal y posnatal y medidas preventivas». *Acta Pediatr Esp*, **64**, 493-502.
- [42] KEYES K., DAVEY SMITH G, SUSSER E. 2014. «Associations of prenatal maternal smoking with offspring hyperactivity: causal or confounded?». *Psychol Med*, **44**, 857-67. doi: 10.1017/S0033291713000986
- [43] TIESLER CM, HEINRICH J. 2014. «Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems». *Eur Child Adolesc Psychiatry*, **23**, 913-29. doi:10.1007/s00787-014-0615-y
- [44] BERGONZI R, DE PALMA G, SPECCHIA C, DINOLFO M, TOMASI C, FRUSCA T. *et al.* 2011. «Persistent organochlorine compounds in fetal and maternal tissues: Evaluation of their potential influence on several indicators of fetal growth and health». *Sci Total Environ*, , **409**, 2888-93. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.04.031
- [45] GASCON M, VERNER MA, GUXENS M, GRIMALT JO, FORNS J, IBARLUZEA J. *et al.* 2013. «Evaluating the neurotoxic effects of lactational exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Spanish children». *Neurotoxicology*, **34**, 9-15. doi:10.1016/j.neuro.2012.10.006
- [46] PARK HY, HERTZ-PICCIOTTO I, SOVCIKOVA E, KOCAN A, DROBNA B, TRNOVEC T. 2010. «Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study». *Environ Health*, **23**, 51. doi:10.1186/1476-069X-9-51.
- [47] ZHANG H, YOLTON K, WEBSTER GM, SJÖDIN A, CALAFAT AM, DIETRICH KN. 2017. «Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading, Cognition, and Externalizing Behavior in Children» *Environ Health Perspect*, **125**, 746-52.
- [48] EDWARDS SC, JEDRYCHOWSKI W, BUTSCHER M, CAMANN D, KIELTYKA A, MROZ E. *et al.* 2010. «Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland». *Environ Health Perspect*, **118**, 1326-31. doi:10.1289/ehp.0901070
- [40] KIM E, PARK H, HONG YC, HA M, KIM Y, KIM BN. *et al.* 2014. «Prenatal exposure to PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> and children's neurodevelopment from birth to 24 months of age: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study». *Sci Total Environ*, **481**, 439-45. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.01.107
- [50] DADVAND P, RIVAS I, BASAGAÑA X, ALVAREZ-PEDREROL M, SU J, DE CASTRO PASCUAL M. *et al.* 2015. «The association between greenness and traffic-related air pollution at schools». *Sci Total Environ*, **523**, 59-63. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.03.103
- [51] DADVAND P, SUNYER J, BASAGAÑA X, BALLESTER F, LERTXUNDI A, FERNÁNDEZ-SOMOANO A. *et al.* 2012. «Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts». *Environ Health Perspect*, **120**, 1481-7. doi:10.1289/ehp.1205244
- [52] JAMES AC, JAMES G, COWDREY FA, SOLER A, CHOKE A. 2015. «Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in chil-

- dren and adolescents (eview)». *Cochrane Database Syst Rev*, **2**, 1-108. doi:10.1002/14651858.CD004690.pub4
- [53] MAAS J, VERHEIJ RA, DE VRIES S, SPREEUWENBERG P, SCHELLEVIS FG, GROENEWEGEN PP. 2009. «Morbidity is related to a green living environment». *J Epidemiology Community Heal*. **63**, 967-73. doi:10.1136/jech.2008.079038
- [54] WU CD, MCNEELY E, CEDEÑO-LAURENT JG, PAN WC, ADAMKIEWICZ G, DOMINICI F. *et al.* 2014. «Linking student performance in Massachusetts elementary schools with the «greenness» of school surroundings using remote sensing». *PLoS One*, **9**, e108548. doi:10.1371/journal.pone.0108548
- [55] VILLANUEVA CM, CORDIER S, FONT-RIBERA L, SALAS LA, LEVALLOIS P. 2015 «Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects». *Curr Environ Heal Rep*, **2**, 107-15. doi:10.1007/s40572-014-0032-x
- [56] LEVIE D, KOREVAAR TIM, BATH SC, DALMAU-BUENO A, MURCIA M, ESPADA M. *et al.* 2018. «Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: a Meta-analysis of Individual-participant Data». *J Clin Endocrinol Metab*, **103**, 2967-79. doi:10.1210/jc.2018-00224
- [57] ZHANG L, TENG W, LIU Y, LI J, MAO J, FAN C. *et al.* 2012. «Effect of maternal excessive iodine intake on neurodevelopment and cognitive function in rat offspring». *BMC Neurosci*, **13**, 121. doi:10.1186/1471-2202-13-121
- [58] REYNOLDS E. 2006. «Vitamin B12, folic acid, and the nervous system». *Lancet Neurol*, **5**, 949-60. doi:10.1016/S1474-4422(06)70598-1
- [59] VILLAMOR E, RIFAS-SHIMAN SL, GILLMAN MW, OKEN E. 2012 «Maternal intake of methyl-donor nutrients and child cognition at 3 years of age». *Paediatr Perinat Epidemiol*, **26**, 32835. doi:10.1111/j.1743-6109-2008.01122.x
- [60] STUEBE AM, SCHWARZ EB. 2010. «The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children». *J Perinatol*, **30**, 155-62. doi:10.1038/jp.2009.107
- [61] STEINMAN G, MANKUTA D. 2013. «Breastfeeding as a possible deterrent to autism - A clinical perspective». *Med Hypotheses*, **81**, 999-1001. doi:10.1016/j.mehy.2013.09.013
- [62] KADZIELA-OLECH H, PIOTROWSKA-JASTRZEBSKA J. 2005 «The duration of breastfeeding and attention deficit hyperactivity disorder». *Rocz Akad Med Białymst*, **50**, 302-6.
- [63] HUSK JS, KEIM SA. 2015. «Breastfeeding and Autism Spectrum Disorder in the National Survey of Children's Health». *Epidemiology*, **26**, 451-7. doi:10.1097/EDE.0000000000000290