

Efectos de los ftalatos y pesticidas en la salud materno-infantil: una revisión bibliográfica

Ftalates and pesticides effects in maternal-infant health: a bibliographic review

Andrea Balbuena Vazquez^a, Maria G Zavala-Cerna^{a*}

^a Unidad Académica Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara; abalbuena@edu.uag.mx, maria.cerna@edu.uag.mx

* autor por correspondencia: maria.cerna@edu.uag.mx. Av. Patria 1201, Jardines Universidad Zapopan, Jal. México.

RESUMEN

Debido a su aporte nutricional y composición, la leche materna es el alimento idóneo en el recién nacido y hasta los 6 meses. Sin embargo, la exposición de las madres a pesticidas o ftalatos podría poner en riesgo los beneficios proporcionados por la leche materna. El propósito de esta revisión bibliográfica fue analizar la seguridad de la leche materna en presencia de ftalatos o pesticidas.

Para esta revisión bibliográfica se consultaron las bases de datos Clinical Key, PubMed, y Google Escolar, se incluyeron artículos en español e inglés de 2011 a 2021 en humanos; se excluyeron artículos duplicados, estudios realizados en animales, tesis, comentarios, libros, guías, cartas al editor y artículos no relevantes; De 9657, se eliminaron 9593 y se incluyeron 64 artículos.

Existe evidencia de la transmisión de ftalatos junto con la leche materna; debido a su capacidad lipofílica son almacenados en las glándulas mamarias y se excretan durante la lactancia, su habilidad para interferir en procesos hormonales normales y por consecuencia producir efectos adversos en la salud les confiere el término de disruptores endocrinos.

Tanto la Organización Mundial de Salud (OMS) como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y agricultura (FAO) han establecido niveles de seguridad para un consumo seguro, a partir de su prohibición y la concientización sobre los efectos en la salud, el uso de estos ha disminuido o se ha ido sustituyendo por otros compuestos.

Los artículos consultados señalan que a pesar de la identificación de pesticidas y/o ftalatos en la leche materna, los beneficios de esta son superiores, por lo que recomiendan su continuación no obstante mencionan que se debe continuar monitoreando para garantizar que siga siendo segura.

Palabras clave: ftalatos; pesticidas; leche materna; lactancia; disruptores endocrinos.

ABSTRACT

Due to its nutritional contribution and composition, breast milk is the ideal food for the newborn and up to 6 months of age, however mothers' exposure to phthalates and pesticides could threaten its benefits; the purpose of this literature review will be to analyze the safety of breast milk after mother exposure to phthalates or pesticides.

For this literature review, Clinical Key, PubMed, and Google Scholar databases were consulted, articles in

Spanish and English from 2011 to 2021 in humans were included, duplicate studies, studies conducted in animals, theses, case studies, books, guides, letters to the editor and non-relevant articles were excluded; 9657 articles were found, 9593 were eliminated and 64 were included.

There is evidence of the transmission of phthalates and pesticides to breast milk; due to their lipophilic capacity they are stored in the mammary glands and are excreted during lactation, their ability to interfere with normal hormonal processes and consequently produce adverse health effects confers them the term endocrine disruptors.

Both the World Health Organization (WHO) and the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) have established safety levels for consumption; since their prohibition and awareness of health effects, their use has decreased or has been replaced by other compounds.

The articles consulted indicate that despite the identification of pesticides and/or phthalates in breast milk, benefits outweigh health effects. Although more studies are needed to ensure that it remains safe.

Keywords: phthalates, pesticides, breast milk, breastfeeding, endocrine disruptors

■ ■

1. Introducción

La lactancia materna exclusiva, es aquella en la que se alimenta únicamente con leche materna al bebé durante los primeros 6 meses de vida, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el Fondo de las Naciones Unidas para la infancia (UNICEF) recomiendan que debe iniciarse dentro de la primera hora después del parto y mantenerse hasta la edad de 2 años o posterior, pero con la introducción de alimentos sólidos adecuados después de los 6 meses de edad.

Junto con la leche materna existe la posibilidad de que se transmitan disruptores endocrinos; es decir una sustancia o mezcla que altera las funciones del sistema endocrino y que por consecuencia ocasiona daños a la salud en un organismo intacto, su progenie o subpoblaciones (Organización Mundial de la Salud & Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas, 2020); debido a la similitud con algunas hormonas son capaces de actuar como agonistas, antagonistas o agonistas parciales, aquellos con capacidad lipofílica, pueden acumularse en las glándulas mamarias y ser secretados junto con la leche materna; entre estos se encuentran los ftalatos, pesticidas, parabenos y fenoles (Ortega-García et al., 2016).

Los ftalatos son químicos sintéticos, ésteres dialquil o alquil aril derivados del ácido benceno-1,2-dicarboxílico, que se utilizan como plastificantes, al combinarse con polímeros son liberados en el ambiente (Pérez-Andres et al., 2017); los alimentos y empaques de comida son la principal fuente de exposición (Beltifa et al., 2017), otras vías son, la inhalación, absorción cutánea, intervenciones médicas y recubrimiento en medicamentos (Sears et al., 2020); en el ser humano se han detectado en fluidos como sangre, orina, saliva, líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y leche materna (Ahmad et al., 2021).

Los pesticidas definidos por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y agricultura (FAO) como “cualquier sustancia o mezcla de sustancias de cualquier químico o biológico ingrediente con la intención de repeler, destruir o controlar cualquier peste o controlar el crecimiento de plantas”; se introducen al organismo a través de la ingesta, contacto dérmico e inhalación; cuando entran al cuerpo se unen a proteínas de transporte, aquellos con capacidad lipofílica se acumulan en el tejido adiposo, y se eliminan principalmente a través de la leche materna, se pueden detectar en sangre, músculo, cabello, cordón umbilical, tienen también la capacidad de atravesar la placenta (Mrema et al., 2013); los pesticidas organoclorados son incluidos además en la categoría de compuestos orgánicos persistentes de acuerdo con el Convenio de Estocolmo, por ser resistentes a la biodegradación, su utilización está prohibida, pero en algunos países su empleo continua para el control de enfermedades por vectores (Witezak et al., 2021).

El objetivo de esta revisión será analizar información disponible en la literatura sobre la seguridad y beneficios de la leche materna, así como el riesgo de exposición a ftalatos y pesticidas a través de esta.

2. Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Clinical key, PubMed y Google Escolar, con los términos en inglés “phthalates AND breast milk”, “phthalates AND breastfeeding” “pesticides and breastfeeding”, “pesticides and breast milk”; se utilizaron filtros de idioma año y de especie (humanos), se incluyeron los artículos publicados entre 2011 a 2021 en los idiomas español e inglés, se excluyeron los estudios duplicados, tesis, carteles, reportes de caso, libros, guías, cartas al editor, comentarios y artículos no relevantes.

Para la selección de artículos, los resultados se dividieron por base de datos, y por los términos de búsqueda, previamente mencionados; se compararon los resultados y los artículos duplicados fueron eliminados, posteriormente un autor examinó por título y resumen y se evaluaron una vez más por medio del artículo completo.

Se incluyeron únicamente a los estudios que contaban con cuantificación de ftalatos y/o pesticidas y/o que mencionaban la ingesta límite tolerable diaria de ftalatos y/o pesticidas; los artículos sin estos criterios fueron excluidos.

3. Resultados y discusión

Se obtuvieron 9657 artículos, de los cuales se eliminaron 2070 duplicados, los 7587 artículos restantes fueron cribados por título y resumen, tras esta eliminación se contó con 108 artículos, estos fueron evaluados una vez más mediante la lectura del texto completo con la cual se excluyeron 44, dejando un total de 64 artículos que se incluyeron en la revisión (Figura 1).

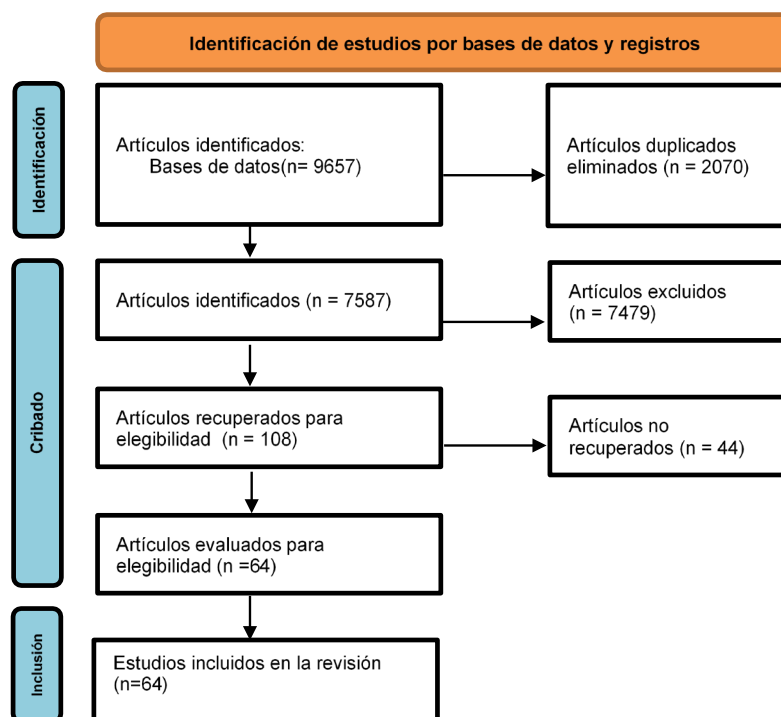


Figura 1. Flujograma con el proceso de selección de artículos para ser incluidos en la revisión.

3.1. Beneficios de la lactancia materna

La leche materna, está constituida por agua, macronutrientes, micronutrientes, componente celular factores bioactivos y la microbiota; la composición varía de acuerdo al tiempo de gestación, hora del día, inicio de la toma, final de la toma, dieta y la etapa en la que se encuentra (Ballard & Morrow, 2013; Perrella et al., 2021).

Entre los beneficios de la lactancia materna en el lactante, se encuentra la disminución en riesgo de

padecer cualquiera de las siguientes: mortalidad (Biks et al., 2015), síndrome de muerte súbita infantil, enterocolitis necrosante, asma, maloclusión (Victora et al., 2016), infecciones respiratorias, infecciones urinarias, otitis media, infecciones gastrointestinales, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes mellitus tipo 1, leucemia linfocítica aguda (Eidelman et al., 2012); además contribuye a la maduración del sistema inmune mediante el desarrollo de barreas mucosas, la colonización de la microbiota intestinal con *Bifidobacteria* y *Lactobacilli*, crecimiento de la flora no patógena, y disminución de la colonización con enteropatógenos además posee actividad antiinflamatoria, antimicrobiana y probiótica (Madore, n.d.).

En relación con los beneficios que se han observado en las madres que lactan se encuentra el favorecimiento del vínculo madre e hijo; supresión de la ovulación por lo menos durante 6 meses, o por el tiempo que continúe la lactancia de forma exclusiva; reducción del peso sobre todo a los 6 y 18 meses posparto; (Jäger et al., 2014, p. 2) disminución del riesgo de cáncer epitelial de ovario; (Modugno et al., 2019) menor riesgo de Diabetes Mellitus 2; (Jäger et al., 2014, p. 2) menor riesgo de cáncer de (Dieterich et al., 2013).

3.2. Ftalatos

Los ftalatos, mejoran la flexibilidad, transparencia, durabilidad y longevidad de los plásticos a los que son agregados (Beltifa et al., 2017); su peso molecular y el número de átomos de carbono, definen en donde serán empleados, de acuerdo a esto son divididos en bajo y alto peso molecular, los primeros poseen cadenas cortas que son fácilmente biodegradados o mineralizados, mientras que los segundos cuentan con cadenas largas y son menos sensibles (K. Berger et al., 2021).

Algunos de los ftalatos dentro del grupo de bajo peso molecular son el dimetil ftalato (DMP), dietil ftalato (DEP), dibutil ftalato (DBP), bencil butil ftalato (BBP) y di-isobutil ftalato (DiBP); debido a sus uniones no covalentes son altamente volátiles y agregados a solventes para su uso en productos de cuidado personal como perfumes, desodorantes, jabón, shampoo, esmaltes para uñas, aplicaciones farmacéuticas e insecticidas (Andjelković et al., 2021).

Los ftalatos de alto peso molecular más comunes son di-2-etilhexil ftalato (DEHP) y di-n-octil ftalato (DnOP), y se usan principalmente en policloruro de vinilo (PVC) (Andjelković et al., 2021; Nidens, Vogel, et al., 2021; Serrano et al., 2014).

La dieta es la principal vía de exposición, los alimentos con mayor presencia de ftalatos, son los productos de origen animal, en donde se detectan principalmente los de alto peso molecular, en especial el DEHP (Serrano et al., 2014); otros alimentos como pan, bebidas, galletas, congelados, comida rápida, carne reconstituida, lácteos, dulces, comida frita, sustitutos vegetarianos de carne, salsas y aderezos, también presentan altas, concentraciones de monoetil ftalato (MEP), ftalato de monobutilo (MBP) (Huang et al., 2021), y de éster diisonónico del ácido 1,2-ciclohexano dicarboxílico (DINCH), dioctil tereftalato (DEHT) al igual que en la comida rápida y en los guantes con los que se manipula la comida. En contenedores de plástico donde se almacenan alimentos se han observado concentraciones urinarias de MEP (Di Napoli et al., 2021), mono-2-etilhexil ftalato (MEHP) (Katsikantami et al., 2020). En frutas, verduras se han encontrado también ftalatos, pertenecientes a ambos grupo pero en menor cantidad (Wallner et al., 2016).

La absorción cutánea de ftalatos se da primordialmente por el uso de productos de cuidado personal; en el maquillaje y productos para el cabello (Rodríguez-Carmona et al., 2020; Wallner et al., 2016) en donde se han encontrado altas concentraciones de MEP y MBP (K. P. Berger et al., 2019); Katsikantami et al., 2020 también observaron un aumento en el MiBP con el uso de desodorante; y otros autoes han encontrado valores altos de MEP posterior al uso de enjuague bucal y protector solar (Ferguson et al., 2017).

3.3. Efectos de los ftalatos en la salud materno-infantil

Los efectos de los ftalatos en el ser humano son diversos y es posible que aún no esten descritos en su totalidad, entre estos esta la disminución de las hormonas tiroideas, actividad antiandrogenica, interacción con el receptor de estrógeno, desregulación de receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa (PPARα) y el receptor de peroxisoma proliferado activado gamma (PPARγ),

efectos agonistas y antagonistas en receptores de hormonas que interfieren en el eje hipotalámico hipofisario y alteran el desarrollo sexual normal (Nidens, Vogel, et al., 2021; Park et al., 2021); debido a esta interferencia en los procesos hormonales normales, la exposición crónica se ha ligado a efectos desfavorables a la salud, como daños en el desarrollo neurológico y reproductivo, en el crecimiento y en el sistema endocrino entre otros; además, la exposición a ftalatos durante la etapa prenatal se asoció con concentraciones urinarias maternas de los metabolitos de DBP, DiBP (Ferguson, Rosen, Rosario, et al., 2019), y metabolitos de DEHP (Boss et al., 2018; Ferguson, Rosen, Barrett, et al., 2019). La presencia de estos se asoció con aumento en el riesgo de parto pretérmino; mientras que las concentraciones de éster monohidroxiisononílico del ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico (MHINCH), un metabolito de DINCH y MCPP se relaciono con una disminución de la edad gestacional (Boss et al., 2018); el consumo de medicamentos en el tercer trimestre que contienen ftalatos principalmente dietil ftalato (DEP) y polímeros de ftalatos (ftalato de hipromelosa, acetoftalato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo) se asociaron con riesgo de parto pretérmino (Broe et al., 2019).

Otro de los efectos que ha sido analizado es la alteración en la distancia anogenital, esta se utiliza como un marcador de exposición a andrógenos durante la etapa prenatal y la etapa postnatal temprana; en hombres una distancia corta se asocia a una calidad baja de esperma mientras que en mujeres la distancia anogenital corta se relaciona con endometriosis (Di Napoli et al., 2021).

El peso y la talla al nacimiento también se han visto afectados por la exposición prenatal a ftalatos aunque los resultados aún no son concluyentes; un meta análisis realizado en el 2019 encontró una correlación positiva entre las concentraciones prenatales urinarias maternas de ftalatos de bajo peso molecular (Monobencil ftalato, MnBP; MMP, MEP, MiBP y MBP) y el IMC (Índice de Masa Corporal); lo que sugiere que las alteraciones en las vías reguladoras como la actividad antitiroidea y de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs) pueden promover la obesidad en el grupo de edad pediátrica (Golestanzadeh et al., 2019). En un estudio de cohorte longitudinal también se observó una asociación entre MEP, MCNP y propilparabeno y un aumento del puntaje Z del IMC así como de sobrepeso y obesidad a la edad de cinco años (K. Berger et al., 2021). El estudio de cohorte LIFE Child demostró una relación entre la concentración prenatal urinaria materna de metabolitos de ftalatos de alto peso molecular (ftalato de 6-hidroxi-monopropilheptilo, MPHHP; ftalato de monocarboxiisonilo, MCINP; ftalato de mono(4-metil-7-hidroxioceto), MHINP; ftalato de mono-(4-metil-7-oxo-octilo), MOINP; MEHP, MEOHP, MECPP; mono-[2-(carboximetil)hexil] ftalato, MCMHP) con un bajo peso al nacer en niñas (Nidens, Krönke, et al., 2021).

La exposición a ftalatos se ha propuesto como una de las causas del inicio temprano de la pubertad, los resultados han sido variados entre los estudios que se han realizado; en niñas con telarquia prematura, se presume que el metabolismo de DEHP se encuentra alterado, promoviendo mayores concentraciones (Durmaz et al., 2018); una disminución de la edad de pubarquia en niñas se ha asociado con MEP en etapa prenatal (Harley et al., 2019), metabolitos de DEHP se han relacionado con pubertad tardía, mientras que MBzP con pubertad tardía únicamente en niñas con sobrepeso u obesidad (K. Berger et al., 2018); las concentraciones altas de MEHHP, MEOHP, MECPP, MBP, MBzP, MCOP, MCNP, MCPP, se han observado en con una menarquía más temprana (Park et al., 2021).

Puesto a que son inocuos en el ambiente y existe la probabilidad de entrar en contacto con ellos, diversos organismos se han establecido límites de seguridad para garantizar la salud de la población (Rodríguez-Carmona et al., 2020). (Hung et al., 2021).

3.4. Pesticidas

Sus principales usos son la protección de plantíos y control de enfermedades por vectores (Akashe et al., 2018); se pueden clasificar de acuerdo a su toxicidad, composición, organismo objetivo, método de acción, modo de entrada, vida media; la OMS recomienda que esta sea según su peligrosidad.

Para propósitos de esta revisión se hablará de los pesticidas en base a su clasificación química (Akashe et al., 2018; Díaz & Betancourt Aguilar, 2018): a) Insecticidas: carbamatos, organoclorados,

organofosforados, piretroides, neonicotinoides, misceláneos, benzoilureas, antibióticos; b) Fungicidas: nitrogenados alifáticos, amidas, fungicidas aromáticos, dicarboximidas, dinitrofenol; c) Herbicidas: anilina, ácido fenoxiacético, amonio cuaternario, clorotriazina herbicidas sulfunilureas y d) Rodenticidas: inorgánicos, orgánicos

3.5. Efectos de los pesticidas en la salud materno-infantil.

La exposición a los pesticidas inicia desde la etapa prenatal y continua durante la lactancia, es en el primer mes donde se presentan las concentraciones más altas, conforme continúa, su concentración en la leche disminuye (Chávez-Almazán et al., 2016; Du et al., 2016; Song et al., 2018; Witczak et al., 2021); se ha observado que la concentración de pesticidas en la leche materna es menor en mujeres multíparas en comparación con mujeres primigestas (Aerts et al., 2019; Klinčić et al., 2016). Se ha propuesto que poseen actividad como obesogenos, aumentan el estrés oxidativo, aumentan las especies reactivas de oxígeno (Mrema et al., 2013), antagonistas de receptores de andrógenos, activadores de la proliferación de células sensibles a andrógenos, estimuladores de expresión de receptores de estrógeno, agonistas de receptores de estrógenos y antagonistas de receptores de, además de ser factores de riesgo en el desarrollo, disfunción mitocondrial, y activación de vías de apoptosis (Burgos-Aceves et al., 2021).

La presencia de pesticidas se ha identificado principalmente en alimentos como pescado, mariscos, aves, carne y leche de vaca (Aerts et al., 2019; Agus et al., 2021; Chen et al., 2018; Witczak et al., 2021). La OMS en el año 2017; estableció como valor de seguridad una ingesta diaria tolerable provisional (IDTP) de 10 µg/kg.

La exposición crónica a pesticidas organoclorados como DDT y sus metabolitos (diclorodifenildicloroetileno (DDE) y diclorodifenilcloroetano (DDD)) pueden dar lugar a efectos adversos como, aumento del riesgo de aborto o parto pretérmino, talla baja para la edad gestacional (Chen et al., 2018; Witczak et al., 2021), aumento de la prevalencia de sibilancias en infantes, incremento de prevalencia de Diabetes Mellitus 2, aumento del riesgo de cáncer hepático (Mrema et al., 2013), reducción en la calidad de esperma, hipospadias, criptorquidia (Desalegn et al., 2021), aumento de T4 y T3, retraso en el desarrollo neurológico (Kao et al., 2019), riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Lenters et al., 2019), aumento del riesgo de leucemia en niños (Ferreira et al., 2013).

Los pesticidas organofosforados son inhibidores irreversibles del metabolismo de la testosterona y estradiol, y agonistas de receptores de estrógenos al igual que los pesticidas organoclorados, inhiben de forme irreversible la actividad de la acetilcolinesterasa (Suarez-Lopez et al., 2018); y además, disminuyen la síntesis de insulina (Díaz & Betancourt Aguilar, 2018). La exposición ocupacional, a largo plazo está asociada a efectos adversos como, desordenes del sistema nervioso central, deterioro cognitivo, cambios en las hormonas tiroideas y sexuales, distensión pulmonar, cáncer de mama y leucemia (Brahmand et al., 2019).

Estudios realizados en Croacia (Klinčić et al., 2016); Costa de Marfil (Manda et al., 2018); Rusia (Tsygankov et al., 2020); Jordania (Tawfiq et al., 2017); Taiwán (Kao et al., 2019); regiones de la India como Himachal Pradesh (Sharma et al., 2016), Himalaya (Sharma et al., 2020), Haryana (Mehta et al., 2020) presentaron una disminución en las concentraciones de pesticidas organoclorados y la ingesta estimada diaria se encontró dentro de los límites establecidos por la OMS y la FAO; mientras que en Punjab India, estos valores aun después de la disminución con respecto a años previos, continuaron superando el IDTP (Bawa et al., 2018); en China los pesticidas organoclorados no superaron el IDPT de la FAO, no obstante algunas de las muestras con presencia HCH y HCB sobrepasaron los valores propuestos por la Guía de salud de Canadá (Kuang et al., 2020) en Etiopía, el primer mes de lactancia la ingesta estimada diaria fue superior al límite de IDTP, durante el sexto mes y el doceavo se presentó una reducción, recomiendan el monitoreo continuo de los pesticidas en la leche materna (Biks et al., 2015; Mekonen et al., 2021); en Yucatán México, los niveles de pesticidas organoclorados también fueron superiores al límite máximo de residuos establecido en el Código Alimenticio de la FAO/OMS, 2013; (Polanco Rodríguez et al., 2017), en Arabia Saudita, en la leche materna evaluada, algunos de los pesticidas analizados sobrepasaron la IDPT como es el caso del DDT sus metabolitos e isómeros, clordano, dieldrin y aldrin (EL-Saeid et

al., 2021).

4. Conclusiones

A partir de la prohibición y concientización sobre los efectos en la salud el uso de ftalatos y pesticidas ha disminuido con el transcurso de los años, sin embargo es importante concientizar sobre la posibilidad de transferencia de estos productos al recién nacido, através de la leche materna y sus efectos en la salud. Aquí se describen alteraciones relacionadas con el sistema endocrino de los niños que se exponen a ftalatos y pesticidas a través de la leche materna, sin embargo, existen otros beneficios atribuibles a la lactancia materna que superan estos riesgos y por lo tanto se recomienda continuar con la lactancia aún cuando está contaminada con ftalatos o pesticidas. A pesar de esto, es necesario continuar con el monitoreo y realizar estudios en cohortes prospectivas para valorar los efectos en la salud, sobre todo cuando se tienen niveles altos de estos compuestos en la leche materna y la exposición se ha dado de manera prolongada, ya que puede haber cambios en los riesgos relacionados al tiempo de exposición.

Financiamiento y/o Agradecimientos

Este trabajo no recibió financiamiento para su elaboración.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés con la elaboración del presente trabajo.

Consideraciones éticas

El trabajo no requiere autorización del comité de ética institucional para su elaboración.

Contribución de autores

AVB concepción del trabajo, búsqueda y análisis de referencias, escritura del artículo. MGZC definición del objetivo, metodología para la búsqueda de referencias, análisis de pertinencia de los artículos y escritura del artículo.

9

Referencias

- Aerts, R., Van Overmeire, I., Colles, A., Andjelković, M., Malarvannan, G., Poma, G., Den Hond, E., Van de Mieroop, E., Dewolf, M.-C., Charlet, F., Van Nieuwenhuyse, A., Van Loco, J., & Covaci, A. (2019). Determinants of persistent organic pollutant (POP) concentrations in human breast milk of a cross-sectional sample of primiparous mothers in Belgium. *Environment International*, 131, 104979. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104979>
- Agus, S., Akkaya, H., Daglioglu, N., Eyuboglu, S., Atasayan, O., Mete, F., Colak, C., Sandal, S., & Yilmaz, B. (2021). Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in breast milk samples and their correlation with dietary and reproductive factors in lactating mothers in Istanbul. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(3), 3463–3473. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15863-6>
- Ahmad, S., Arsalan, A., Hashmi, A., Khan, M. A., Siddiqui, W. A., & Younus, H. (2021). A comparative study based on activity, conformation and computational analysis on the inhibition of human salivary aldehyde dehydrogenase by phthalate plasticizers: Implications in assessing the safety of packaged food items. *Toxicology*, 462, 152947. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152947>
- Akash, M. M., Pawade, U. V., & Nikam, A. V. (2018). CLASSIFICATION OF PESTICIDES: A REVIEW. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9(4), 144–150. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.094131>
- Andjelković, T., Bogdanović, D., Kostić, I., Kocić, G., Nikolić, G., & Pavlović, R. (2021). Phthalates leaching from plastic food and pharmaceutical contact materials by FTIR and GC-MS. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(24), 31380–31390.

- <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12724-0>
- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49–74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
- Bawa, P., Bedi, J. S., Gill, J. P. S., Aulakh, R. S., Kumar, A., & Arora, K. (2018). Persistent Organic Pollutants Residues in Human Breast Milk from Bathinda and Ludhiana Districts of Punjab, India. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 75(4), 512–520. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0512-3>
- Beltifa, A., Feriani, A., Machreki, M., Ghorbel, A., Ghazouani, L., Di Bella, G., Van Loco, J., Reyns, T., & Mansour, H. B. (2017). Plasticizers and bisphenol A, in packaged foods sold in the Tunisian markets: Study of their acute in vivo toxicity and their environmental fate. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(28), 22382–22392. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9861-0>
- Berger, K., Eskenazi, B., Kogut, K., Parra, K., Lustig, R. H., Greenspan, L. C., Holland, N., Calafat, A. M., Ye, X., & Harley, K. G. (2018). Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. *Environmental Health Perspectives*, 126(9), 097004. <https://doi.org/10.1289/EHP3424>
- Berger, K., Hyland, C., Ames, J. L., Mora, A. M., Huen, K., Eskenazi, B., Holland, N., & Harley, K. G. (2021). Prenatal Exposure to Mixtures of Phthalates, Parabens, and Other Phenols and Obesity in Five-Year-Olds in the CHAMACOS Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1796. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041796>
- Berger, K. P., Kogut, K. R., Bradman, A., She, J., Gavin, Q., Zahedi, R., Parra, K. L., & Harley, K. G. (2019). Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29(1), 21–32. <https://doi.org/10.1038/s41370-017-0003-z>
- Biks, G. A., Berhane, Y., Worku, A., & Gete, Y. K. (2015). Exclusive breast feeding is the strongest predictor of infant survival in Northwest Ethiopia: A longitudinal study. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 34(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s41043-015-0007-z>
- Boss, J., Zhai, J., Aung, M. T., Ferguson, K. K., Johns, L. E., McElrath, T. F., Meeker, J. D., & Mukherjee, B. (2018). Associations between mixtures of urinary phthalate metabolites with gestational age at delivery: A time to event analysis using summative phthalate risk scores. *Environmental Health*, 17(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0400-3>
- Brahmand, M. B., Yunesian, M., Nabizadeh, R., Nasseri, S., Alimohammadi, M., & Rastkari, N. (2019). Evaluation of chlorpyrifos residue in breast milk and its metabolite in urine of mothers and their infants feeding exclusively by breast milk in north of Iran. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 17(2), 817–825. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00398-3>
- Broe, A., Pottegård, A., Hallas, J., Ahern, T. P., Lamont, R. F., & Damkier, P. (2019). Phthalate exposure from drugs during pregnancy and possible risk of preterm birth and small for gestational age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 240, 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.023>
- Burgos-Aceves, M. A., Migliaccio, V., Di Gregorio, I., Paoletta, G., Lepretti, M., Faggio, C., & Lionetti, L. (2021). 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethane (DDT) and 1,1-Dichloro-2,2-bis (p, p'-chlorophenyl) ethylene (DDE) as endocrine disruptors in human and wildlife: A possible implication of mitochondria. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 87, 103684. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103684>
- Chávez-Almazán, L. A., Díaz-Ortiz, J., Alarcón-Romero, M., Davila-Vazquez, G., Saldarriaga-Noreña, H., Sampedro-Rosas, L., López-Silva, S., Santiago-Moreno, A., Rosas-Acevedo, J. L., & Waliszewski, S. M. (2016). Influence of Breastfeeding Time on Levels of Organochlorine Pesticides in Human Milk of a Mexican Population. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 96(2), 168–172. <https://doi.org/10.1007/s00128-015-1702-6>
- Chen, M.-W., Santos, H., Que, D., Gou, Y.-Y., Tayo, L., Hsu, Y.-C., Chen, Y.-B., Chen, F.-A., Chao, H.-R., & Huang, K.-L. (2018). Association between Organochlorine Pesticide Levels in Breast Milk and Their Effects on Female Reproduction in a Taiwanese Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 931.

- <https://doi.org/10.3390/ijerph15050931>
- Colacino, J. A., Soliman, A. S., Calafat, A. M., Nahar, M. S., Van Zomeren-Dohm, A., Hablas, A., Seifeldin, I. A., Rozek, L. S., & Dolinoy, D. C. (2011). Exposure to phthalates among premenstrual girls from rural and urban Gharbiah, Egypt: A pilot exposure assessment study. *Environmental Health*, 10(1), 40. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-40>
- Di Napoli, I., Tagliaferri, S., Sommella, E., Salviati, E., Porri, D., Raspini, B., Cena, H., Campiglia, P., La Rocca, C., Cerbo, R. M., & De Giuseppe, R. (2021). Lifestyle Habits and Exposure to BPA and Phthalates in Women of Childbearing Age from Northern Italy: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), 9710. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189710>
- Díaz, O., & Betancourt Aguilar, C. R. (2018). Los pesticidas; clasificación, necesidad de un manejo integrado y alternativas para reducir su consumo indebido: Una revisión. 6(2), 14–30.
- Dieterich, C. M., Felice, J. P., O’Sullivan, E., & Rasmussen, K. M. (2013). Breastfeeding and Health Outcomes for the Mother-Infant Dyad. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.09.010>
- Du, J., Gridneva, Z., Gay, M. C. L., Lai, C. T., Trengove, R. D., Hartmann, P. E., & Geddes, D. T. (2016). Longitudinal study of pesticide residue levels in human milk from Western Australia during 12 months of lactation: Exposure assessment for infants. *Scientific Reports*, 6(1), 38355. <https://doi.org/10.1038/srep38355>
- Durmaz, E., Erkekoglu, P., Asci, A., Akçurin, S., Bircan, İ., & Kocer-Gumusel, B. (2018). Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 59, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.03.010>
- Eidelman, A. I., Schanler, R. J., Johnston, M., Landers, S., Noble, L., Szucs, K., & Viehmann, L. (2012). Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 129(3), e827–e841. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>
- EL-Saeid, M. H., Hassanin, A. S., & Bazeyad, A. Y. (2021). Levels of pesticide residues in breast milk and the associated risk assessment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(7), 3741–3744. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.062>
- Ferguson, K. K., Colacino, J. A., Lewis, R. C., & Meeker, J. D. (2017). Personal care product use among adults in NHANES: Associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(3), 326–332. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.27>
- Ferguson, K. K., Rosen, E. M., Barrett, E. S., Nguyen, R. H. N., Bush, N., McElrath, T. F., Swan, S. H., & Sathyanarayana, S. (2019). Joint impact of phthalate exposure and stressful life events in pregnancy on preterm birth. *Environment International*, 133, 105254. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105254>
- Ferguson, K. K., Rosen, E. M., Rosario, Z., Feric, Z., Calafat, A. M., McElrath, T. F., Vélez Vega, C., Cordero, J. F., Alshawabkeh, A., & Meeker, J. D. (2019). Environmental phthalate exposure and preterm birth in the PROTECT birth cohort. *Environment International*, 132, 105099. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105099>
- Ferreira, J. D., Couto, A. C., Pombo-de-Oliveira, M. S., Koifman, S., & the Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. (2013). In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*, 121(2), 269–275. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103942>
- Golestanzadeh, M., Riahi, R., & Kelishadi, R. (2019). Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(35), 35670–35686. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06589-7>
- Huang, Y.-C., Huang, P.-R., Lo, Y.-T. C., Sun, C.-W., Pan, W.-H., Wang, S.-L., & Huang, H.-B. (2021). Food Processing and Phthalate Exposure: The Nutrition and Health Survey in Taiwan (1993–1996 and 2005–2008). *Frontiers in Nutrition*, 8, 766992. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.766992>
- Hung, S.-C., Lin, T.-I., Suen, J.-L., Liu, H.-K., Wu, P.-L., Wu, C.-Y., Yang, Y.-C. S. H., Yang, S.-

- N., & Yang, Y.-N. (2021). Phthalate Exposure Pattern in Breast Milk within a Six-Month Postpartum Time in Southern Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5726. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115726>
- Jäger, S., Jacobs, S., Kröger, J., Fritsche, A., Schienkiewitz, A., Rubin, D., Boeing, H., & Schulze, M. B. (2014). Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: A prospective study and meta-analysis. *Diabetologia*, 57(7), 1355–1365. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3247-3>
- Kao, C.-C., Que, D. E., Bongo, S. J., Tayo, L. L., Lin, Y.-H., Lin, C.-W., Lin, S.-L., Gou, Y.-Y., Hsu, W.-L., Shy, C.-G., Huang, K.-L., Tsai, M.-H., & Chao, H.-R. (2019). Residue Levels of Organochlorine Pesticides in Breast Milk and Its Associations with Cord Blood Thyroid Hormones and the Offspring's Neurodevelopment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8), 1438. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081438>
- Katsikantami, I., Tzatzarakis, M. N., Alegakis, A. K., Karzi, V., Hatzidaki, E., Stavroulaki, A., Vakonaki, E., Xezonaki, P., Sifakis, S., Rizos, A. K., & Tsatsakis, A. M. (2020). Phthalate metabolites concentrations in amniotic fluid and maternal urine: Cumulative exposure and risk assessment. *Toxicology Reports*, 7, 529–538. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.008>
- Klinčić, D., Herceg Romanić, S., Brčić Karačonji, I., Matek Sarić, M., Grzunov Letinić, J., & Brajenović, N. (2016). Organochlorine pesticides and PCBs (including dl-PCBs) in human milk samples collected from multiparae from Croatia and comparison with primiparae. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 45, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.05.002>
- Kuang, L., Hou, Y., Huang, F., Guo, A., Deng, W., Sun, H., Shen, L., Lin, H., & Hong, H. (2020). Pesticides in human milk collected from Jinhua, China: Levels, influencing factors and health risk assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 205, 111331. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111331>
- Lenters, V., Iszatt, N., Forns, J., Čechová, E., Kočan, A., Legler, J., Leonards, P., Stigum, H., & Eggesbø, M. (2019). Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort. *Environment International*, 125, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.020>
- Madore, L. S. (n.d.). The Role of Breast Milk in Infectious Disease. 2021, 48(2), 359–378. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.008>
- Manda, P., Adepo, A. J.-B., & Dano, D. S. (2018). Organochlorine pesticides contamination in human milk in Abidan (Cte d'Ivoire). *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, 10(2), 10–14. <https://doi.org/10.5897/JTEHS2018.0409>
- Mehta, R. V., Sreenivasa, M. A., Mathew, M., Girard, A. W., Taneja, S., Ranjan, S., Ramakrishnan, U., Martorell, R., Ryan, P. B., & Young, M. F. (2020). A mixed-methods study of pesticide exposures in Breastmilk and Community & Lactating Women's perspectives from Haryana, India. *BMC Public Health*, 20(1), 1877. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09966-x>
- Mekonen, S., Ambelu, A., Wondafrash, M., Kolsteren, P., & Spanoghe, P. (2021). Exposure of infants to organochlorine pesticides from breast milk consumption in southwestern Ethiopia. *Scientific Reports*, 11(1), 22053. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01656-x>
- Modugno, F., Goughnour, S. L., Wallack, D., Edwards, R. P., Odunsi, K., Kelley, J. L., Moysich, K., Ness, R. B., & Brooks, M. M. (2019). Breastfeeding factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 7.
- Mrema, E. J., Rubino, F. M., Brambilla, G., Moretto, A., Tsatsakis, A. M., & Colosio, C. (2013). Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*, 307, 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.015>
- Nidens, N., Krönke, A., Jurkutat, A., Schlingmann, M., Poulain, T., Nüchter, M., Kiviranta, H., Körner, A., Vogel, M., Lindh, C., Bornehag, C.-G., & Kiess, W. (2021). Associations of prenatal exposure to phthalates and one phthalate substitute with anthropometric measures in early life: Results from the German LIFE Child cohort study. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(5), 101532. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101532>
- Nidens, N., Vogel, M., Körner, A., & Kiess, W. (2021). Prenatal exposure to phthalate esters and its impact on child development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(5), 101478. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101478>

- Organización Mundial de la Salud & Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. (2020). Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337246>
- Ortega-García, J. A., Olano-Soler, H. A., Martínez-Álvarez, A., Campillo-López, F., Gomariz-Peñalver, V., Mendiola-Olivares, J., Iglesias-Gómez, C., & Escribano-Muñoz, A. (2016). Breastfeeding Duration and Anogenital Distance in 2-Year-Old Infants. *Breastfeeding Medicine*, 11(7), 350–355. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0034>
- Park, O., Park, J.-T., Chi, Y., & Kwak, K. (2021). Association of phthalates and early menarche in Korean adolescent girls from Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 33(1), e4. <https://doi.org/10.35371/aoem.2021.33.e4>
- Pérez-Andres, L., Díaz-Godínez, R., Luna-Suárez, S., & Sánchez, C. (2017). Características y usos de los ftalatos. *Mexican journal of biotechnology*, 2(1), 145–154. <https://doi.org/10.29267/mxjb.2017.2.1.145>
- Perrella, S., Gridneva, Z., Lai, C. T., Stinson, L., George, A., Bilston-John, S., & Geddes, D. (2021). Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. *Seminars in Perinatology*, 45(2), 151380. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151380>
- Polanco Rodríguez, A. G., Inmaculada Riba López, M., Angel DelValls Casillas, T., León, J. A. A., Anjan
- Kumar Prusty, B., & Álvarez Cervera, F. J. (2017). Levels of persistent organic pollutants in breast milk of Maya women in Yucatan, Mexico. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(2), 59. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-5768-y>
- Rodríguez-Carmona, Y., Ashrap, P., Calafat, A. M., Ye, X., Rosario, Z., Bedrosian, L. D., Huerta-Montanez, G., Vélez-Vega, C. M., Alshawabkeh, A., Cordero, J. F., Meeker, J. D., & Watkins, D. (2020). Determinants and characterization of exposure to phthalates, DEHTP and DINCH among pregnant women in the PROTECT birth cohort in Puerto Rico. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 30(1), 56–69. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0168-8>
- Sears, C. G., Lanphear, B. P., Calafat, A. M., Chen, A., Skarha, J., Xu, Y., Yoltan, K., & Braun, J. M. (2020). Lowering Urinary Phthalate Metabolite Concentrations among Children by Reducing Contaminated Dust in Housing Units: A Randomized Controlled Trial and Observational Study. *Environmental Science & Technology*, 54(7), 4327–4335. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04898>
- Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R., & Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: A review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 13(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-43>
- Sharma, N. D., Chandel, R. S., & Sharma, P. L. (2020). Pesticides contamination of lactating mothers' milk in the north-western Himalayan region of India. 4(1), 23–28. <https://doi.org/http://doi.org/10.22438/jeb/41/1MRN-1094>
- Sharma, N. D., Sharma, I. D., Chandel, R. S., & Wise, J. C. (2016). Presence of pesticides in breast milk and infants' formulae in Himachal Pradesh, India. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 96(3), 225–236. <https://doi.org/10.1080/03067319.2015.1137907>
- Song, S., Ma, X., Pan, M., Tong, L., & Tian, Q. (2018). Excretion kinetics of three dominant organochlorine compounds in human milk within the first 6 months postpartum. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(8), 457. <https://doi.org/10.1007/s10661-018-6850-9>
- Suarez-Lopez, J. R., Butcher, C. R., Gahagan, S., Checkoway, H., Alexander, B. H., & Al-Delaimy, W. K. (2018). Acetylcholinesterase activity and time after a peak pesticide-use period among Ecuadorian children. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91(2), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1265-4>
- Tawfiq, A., Mahmoud, A., & Mohammad, A. (2017). Levels of organochlorine pesticides residues in human breast milk from the northern districts in Jordan in 2014/2015. 26(7), 4711–4715.

- Tsyngankov, V.Yu., Gumovskaya, Y. P., Gumovskiy, A. N., Donets, M. M., Koval, I.P., & Boyarova, M. D. (2020). Bioaccumulation of POPs in human breast milk from south of the Russian Far East and exposure risk to breastfed infants. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(6), 5951-5957. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07394-y>
- Wallner, P., Kundi, M., Hohenblum, P., Scharf, S., & Hutter, H.-P. (2016). Phthalate Metabolites, Consumer Habits and Health Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(7), 717. <https://doi.org/10.3390/ijerph13070717>
- Witczak, A., Pohoryło, A., & Abdel-Gawad, H. (2021). Endocrine-Disrupting Organochlorine Pesticides in Human Breast Milk: Changes during Lactation. *Nutrients*, 13(1), 229. <https://doi.org/10.3390/nu13010229>