

Phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases



PERSUADED



Volume 1 Numero 3

Aprile 2015

PERSUADED Newsletter

Editoriale ftalati: aggiornamenti ed iniziative

Overview sui Plastificanti

I plastificanti sono quelle sostanze che vengono aggiunte alla plastica per renderla flessibile. Numerosi articoli presenti sul mercato - presidi medico-chirurgici salvavita, cavi elettrici, film, tessuti sintetici per abbigliamento e calzature, ecc. - devono ai plastificanti le loro caratteristiche di flessibilità e morbidezza.

I plastificanti più usati sono gli ftalati e, secondo ECPI (l'associazione europea dei produttori di plastificanti), rappresentavano nel 2011 circa l'80% del consumo totale di plastificanti in Europa occidentale, di cui il 93% utilizzato nella trasformazione del PVC.

Gli ftalati si dividono in due famiglie:

- ftalati a basso peso molecolare (< C8) definiti anche come LMW (Low Molecular Weight): DEHP, BBP, DBP, DIBP.
- ftalati a alto peso molecolare (> C8) definiti anche HMW (High Molecular Weight): DINP, DIDP, DUP, DIUP, DTDP, FTALATI LINEARI (C7-C9, C7-C11, C9-C11).

Valutazioni del rischio condotte dall'UE e studi indipendenti hanno dimostrato che esiste una netta distinzione tra i due gruppi, **LMW e HMW**.

Gli ftalati HMW sono liquidi viscosi che si legano saldamente all'interno degli articoli in PVC e quindi mostrano un livello minimo di migrazione. Il loro utilizzo non presenta alcun rischio nelle applicazioni attuali e non sono inclusi nell'elenco delle sostanze candidate o soggette ad autorizzazione del Regolamento REACH. Per loro è prevista la sola restrizione d'uso nei prodotti per l'infanzia che possono essere messi in bocca.

Al contrario, gli ftalati LMW (conosciuti come DEHP, DBP, DIBP e BBP), classificati come agenti tossici per la riproduzione, sono regolati nel loro utilizzo, identificati nell'annesso XIV del Regolamento REACH come "**Substances of Very High Concern**" (Sostanze estremamente preoccupanti per l'ambiente e la salute umana) e inseriti nella **Candidate List** per la procedura di autorizzazione.

Ftalati: aspetti regolatori

- Direttiva 2005/84/CE ftalati nei giocattoli e articoli di puericultura
- Regolamento (CE) 552/2009 - "non può essere utilizzato come sostanza o in miscele in concentrazioni superiori a 0.1% in peso del materiale plastificato nei giocattoli ed articoli per puericultura"
- Regolamento (UE) 143/2011 sostanze con obbligo di autorizzazione

- Regolamento (CE) 1935/2004 materiali a contatto con alimenti

- Regolamento (UE) 10/2011 DEHP da utilizzarsi unicamente come plastificante nei materiali e oggetti a uso ripetuto a contatto con alimenti non grassi.

Nel 2011 la Danimarca presentò all'Agencia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA) una proposta per limitare, a livello dell'UE, l'immissione sul mercato degli articoli destinati ad essere utilizzati all'interno degli edifici e degli articoli che possono entrare in contatto diretto con la pelle o con le mucose, in cui uno o più ftalati (nello specifico Diisobutyl phthalate (DIBP), Dibutyl phthalate (DBP), Benzyl butyl phthalate (BBP), Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) sono presenti in una concentrazione superiore a 0,1 % in peso di materia plastificata. La motivazione della richiesta si basava sulla considerazione che l'esposizione combinata a queste sostanze poteva rappresentare un rischio per la salute umana non adeguatamente controllato e tale da richiedere un'azione a livello dell'UE.

Ma il comitato per la valutazione dei rischi (RAC) dell'ECHA ritenne che la proposta di restrizione non fosse giustificata dal momento che i dati disponibili al 2012 non indicavano l'esistenza - di un rischio di

esposizione combinata ai quattro ftalati. Secondo il RAC, i requisiti normativi vigenti e il ridotto utilizzo che ne deriva continuavano a diminuire l'esposizione. Anche il Comitato per l'analisi socioeconomica (SEAC) dell'ECHA adottò il suo parere e concluse che non vi fossero basi per sostenere la restrizione proposta.

Tuttavia è recente la notizia che l'ECHA e l'Autorità Competente danese intendono presentare, entro l'8 gennaio 2016, una **nuova proposta di restrizione** per i quattro ftalati (DEHP, DBP, DIBP e BBP) classificati, contenuti in articoli, e presenti nell'elenco delle sostanze soggette ad autorizzazione. A seconda del risultato della valutazione, la portata della restrizione potrebbe essere ampia oppure mirata agli articoli o ai gruppi di articoli che maggiormente contribuiscono all'esposizione della popolazione.

Ftalati: biomonitoraggio in Europa

Uno **studio recente** (Černá *et al.*, 2014) effettuato nell'ambito del progetto europeo Democophes ha monitorato – fra il 2009 ed il 2012 - la presenza di ftalati e loro metaboliti in campioni di urina provenienti dalla Repubblica Ceca (CZ), Ungheria (HU) e Slovacchia (SK). I dati di biomonitoraggio sono accompagnati da questionari strutturati per valutare la potenziale associazione con l'utilizzo di prodotti per l'igiene personale, prodotti in plastica per l'ambiente (coperture murali e tessuti), giocattoli ad alcuni tipi di alimenti. La popolazione monitorata è rappresentata da bambini fra i 6-11 anni e le loro madri fino a 45 anni di età. I composti monitorati nelle urine sono:

monomethyl phthalate (MMP), monoethyl phthalate (MEP), monobenzyl phthalate (MBzP), mono-cyclohexyl phthalate (MCHP), mono-(2-ethylhexyl) phthalate

(MEHP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5OH-MEHP), and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (5OXO-MEHP).

Differenze significative fra i tre paesi sono state riscontrate solo nella popolazione infantile dove la concentrazione di 5-OH-MEHP ($P < 0.001$), 5OXO-MEHP ($P < 0.001$), e la loro somma ($P < 0.001$) è maggiore in SK rispetto a CZ and HU. Un'altra differenza significativa viene riscontrata per il MEP ($P = 0.0149$), con la maggiore concentrazione rilevata in HU. In tutti i paesi monitorati l'utilizzo frequente di prodotti per l'igiene personale è legato ad elevate concentrazioni di MEP nelle urine.

Si sviluppa nell'ambito dello stesso Democophes **lo studio di biomonitoraggio della popolazione spagnola** (Cutanda *et al.*, 2015) volto a misurare i livelli urinari di ftalati e BPA in 120 coppie madre-bambino reclutate in località rurali ed urbane. Lo studio mostra che più del 96% della popolazione monitorata è stata esposta ai contaminanti selezionati, in misura maggiore i bambini. Il MEP risulta essere il metabolita maggiormente presente nelle urine con una media geometrica di 150.8 µg/g creatinine (95% CI 124.0-183.5) per le madri e 198.9 µg/g creatinine (95% CI 165.2-239.6) per i bambini. I prodotti per l'igiene personali come le creme corpo ed i profumi mostrano un'associazione con l'esposizione agli ftalati (MEHP, MEP, MnBP e cx-MiNP) mentre l'esposizione a BPA è associata al consumo di cibo in scatola. Esiste anche correlazione fra esposizione della madre e del figlio.

Ftalati: novità dalla ricerca

Gli ftalati mostrano effetti antiandrogenici in studi condotti su animali da laboratorio. Uno **studio condotto in Cina** (Xie *et al.*,

2015) ha indagato la potenziale associazione fra esposizione a ftalati e ritardo della crescita e della pubertà costituzionali (Constitutional Delay of Growth and Puberty) in 167 ragazzi di cui 57 casi e 110 controlli, analizzando anche il ruolo del testosterone. I risultati mostrano come i casi abbiano livelli di ftalati maggiori dei controlli (mediana totale ftalati: casi 107.00 ng/ml; controlli, 62.22 ng/ml, $p = 0.001$). Inoltre, i livelli di testosterone sono associati in maniera negativa con: mono-n-butyl phthalate, monoethyl phthalate e la concentrazione totale ftalati. I livelli di MBP, MEP, MEHP e la concentrazione totale ftalati sono associati in maniera significativa con la patologia. I livelli sierici di testosterone sono risultati essere i mediatori della potenziale azione degli ftalati sul ritardo della crescita e pubertà.

L'argomento ftalati e salute umana è stato anche oggetto di approfondimento nella **Newsletter dell'Associazione Culturale Pediatri** alla sezione PuMP.

Di interesse il **documento** stilato dal Ministero della Salute in merito agli ftalati presenti in oggetti destinati ai bambini.

I plasticizzanti sono fra i composti chimici maggiormente presenti sul mercato ed ai quali la popolazione generale viene ampiamente esposta da più sorgenti. Diverse iniziative a livello internazionale sono in atto per sostituire i plasticizzanti più tossici con analoghi che destino minore preoccupazione per la salute umana.

La ricerca - in questo senso - fornisce un contributo fondamentale per garantire dati ed assicurare un processo di valutazione del rischio sempre aggiornato.

Con il termine **PVC** normalmente si intende una miscela formata dal polimero PoliVinilCloruro e da altre sostanze, quali stabilizzanti, plastificanti per conferire al prodotto flessibilità ed elasticità, lubrificanti e pigmenti, che conferiscono le caratteristiche idonee alle applicazioni desiderate.

Il PVC è una delle materie plastiche più diffuse e utilizzate al mondo in migliaia di applicazioni, dall'edilizia all'imballaggio alimentare e farmaceutico, dai presidi medico-chirurgici ai materiali per la protezione civile, dalla cartotecnica alla moda e al design.

Alcuni esempi di utilizzo di **PVC flessibile**: guaine per cavi elettrici, bagagli, attrezzature sportive, calzature, tovaglie, articoli di cancelleria, membrane per tetti, pavimenti, rivestimenti murali, applicazioni nel settore automobilistico.



Codice per il riciclo del PVC

Notizie dal consorzio PERSUADED

E' iniziato il reclutamento dei soggetti per lo studio di biomonitoraggio da parte dei pediatri di Marche, Lombardia e Veneto

A fine marzo è iniziato ufficialmente il reclutamento nell'ambito dello studio di biomonitoraggio da parte dei pediatri di Marche, Lombardia e Veneto preceduto dall'invio del materiale necessario all'arruolamento (kit composti da: questionario madre, questionario figlio, istruzioni per il partecipante, due contenitori per raccolta urine, etichette con codice anonimo).



La preparazione dei pacchi presso l'OPBG

Training dei pediatri coinvolti nello studio di biomonitoraggio delle Regioni Puglia e Basilicata

Durante il convegno "Gli Argonauti: Non è un paese (solo) per vecchi", tenutosi a Bari, 27-28 marzo 2015, si è svolto il training dei pediatri delle regioni Puglia e Basilicata, coordinato dal pediatra referente regionale, coinvolti nello studio di biomonitoraggio di PERSUADED.



Training dei pediatri delle regioni Puglia e Basilicata

Eventi

- **The Role of Science in Environmental Decision-Making**
7-10 Settembre 2015
Buenos Aires, Argentina
- **Environmental Protection in a Multi-Stressed World: Challenges for Science, Industry and Regulators**
3-7 Maggio 2015
Barcelona, Spagna
- **Advanced Seminars in Developmental Endocrinology**
29-30 Maggio 2015
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma
- **31st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology**
14-17 Giugno 2015
Lisbona, Portogallo

Progress Update

A1. Approvazione del Comitato Etico presso OPBG	B1. Inizio reclutamento dei soggetti dello studio di biomonitoraggio in Lombardia, Veneto e Marche	D2. Stampa di 10 notice board versione scientifica e general public in lingua italiana e in lingua inglese e 200 locandine per studi pediatrici (notice board-like)
A2. Creazione dei codici alfanumerici per identificazione e accesso ai questionari per le coppie madre-bambino	B2-B3. Inizio reclutamento dei bambini negli studi caso-controllo	D5. Stampa di circa 3350 leaflet biomonitoraggio e leaflet caso controllo
A3. Training dei pediatri referenti regionali di Puglia e Basilicata coordinato dal pediatra referente regionale	B4. Procedure Operative Standard per estrazione e quantificazione di BPA e DEHP e suoi metaboliti, MEHP, MEHHP and MEOHP in campioni di urine	E1. Visita di monitoraggio del progetto da parte di un esperto nominato dalla Commissione Europea

PERSUADED è finanziato dal [Programma europeo Life+](#), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, con la partecipazione dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e con la collaborazione della Associazione Culturale Pediatri e della Federazione Italiana Medici Pediatri Marche



Contattaci



e-mail: info.persuaded@iss.it



facebook: Life-Persuaded



website: www.iss.it/lifp



La newsletter è scaricabile dal [sito del progetto](#); per iscriverti alla mailing-list e ricevere la newsletter PERSUADED scrivi a info.persuaded@iss.it.

Comitato di redazione: Cinzia La Rocca, Francesca Maranghi, Francesca Baldi (ISS).



ENVIRONMENT

European
Commission

LIFE Programme