

# Esposizione agli ftalati durante la gravidanza e rischi fetali

Laura Brusadin<sup>1,3</sup>, Giacomo Toffol<sup>2,3</sup>

1. Pediatra di famiglia, Pordenone

2. Pediatra di famiglia, Cornuda (TV)

3. Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

## Abstract

### *Prenatal exposure to phthalates and fetal risks*

*Gli ftalati sono dei contaminanti ubiquitari a cui tutti siamo esposti, come è stato dimostrato da diversi studi di biomonitoraggio. L'esposizione del bambino agli ftalati inizia già durante la gravidanza rappresentando il primo trimestre una finestra di particolare vulnerabilità per il feto. La presenza di ftalati nel sangue materno durante la gravidanza sembra correlare con un aumento dell'abortività e di parti pretermine, verosimilmente per una loro azione sugli ormoni tiroidei e sul progesterone materno. E' importante segnalare a tutte le donne questi rischi e dare indicazioni sulle possibili strategie per ridurre l'esposizione.*

*Phthalates are ubiquitous contaminants to which we are all exposed, as it has been shown by several biomonitoring study. Childhood exposure to phthalates begins in the womb and fetal susceptibility increases during the first trimester. Raised phthalates levels during pregnancy has been related to abortion and preterm delivery, due to a possible interference on thyroid hormones and progesterone pathways. Pregnant women have to be properly informed about the risk of phthalates exposure during pregnancy and on possible prevention strategies.*

## Introduzione

Gli ftalati sono dei contaminanti ambientali ubiquitari a cui tutti siamo ampiamente esposti. Quotidianamente li ingeriamo, inaliamo o assorbiamo attraverso la cute. Essi sono soggetti a normativa secondo il regolamento REACH<sup>1</sup>. Nell'opuscolo diffuso dal Ministero della Salute nel luglio 2012 si legge: "gli ftalati sono prodotti chimici che vengono aggiunti alle materie plastiche per migliorarne la flessibilità e la modellabilità. Sono sostanze tossiche per la riproduzione, soggette a restrizione europea: il loro utilizzo non è consentito a concentrazioni superiori allo 0,1%, né nei giocattoli, né negli articoli destinati all'infanzia; il motivo della restrizione è dovuto al pericolo di esposizione che può derivare dal masticare o succhiare per lunghi periodi di tempo oggetti che contengono ftalati". Nonostante queste norme è ancora comune la presenza di queste sostanze in numerosi oggetti con cui i bambini possono venire a contatto. Tra questi, oltre ai giocattoli plastici, anche gli articoli di cartoleria per la scuola (matite, pennarelli, plastilina colorata, gomme per cancellare, zainetti, astucci etc.) e le attrezzature gonfiabili delle aree di gioco. Un'ulteriore fonte di diffusione di queste sostanze è rappresentata dagli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con gli alimenti. Sono presenti inoltre in moltissimi prodotti per la casa e per l'igiene personale e nei cosmetici.

Pur non essendo degli inquinanti persistenti l'estrema diffusione di queste sostanze ed il contatto pressoché quotidiano con i prodotti che li contengono fa sì che ad essi vada posta particolare attenzione. Gli studi di biomonitoraggio che sono stati effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato la loro presenza all'interno degli organismi umani. Il più importante di questi studi ha coinvolto tra il 2010 ed il 2012 bambini di età compresa tra 6 ed 11 anni e le loro madri in 17 nazioni europee<sup>2</sup>. Lo studio ha analizzato la concentrazione urinaria di 5 metaboliti degli ftalati in 1844 coppie madre-bambino, evidenziando delle concentrazioni medie significative pur se molto al di sotto di quelle considerate come valori di sicurezza dal JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), con una grande variabilità tra le nazioni europee (Tabella 1, Figura 1).

Da questo studio emerge come le concentrazioni di tutti i metaboliti analizzati (ad eccezione del MEP, utilizzato soprattutto nei cosmetici) sono maggiori nei bambini rispetto alle madri. Possibili spiegazioni di ciò sono il maggior contatto dei bambini con le polveri, il maggior contatto mano-bocca, il maggior cibo assunto in relazione al peso corporeo. Uno studio in parte sovrapponibile a questo, che si propone di valutare la concentrazione urinaria di metaboliti degli ftalati e del bisfenolo A in 2160 coppie madre-bambino, è attualmente in corso anche in Italia. (LIFE PERSUADED. Phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases)<sup>3</sup>.

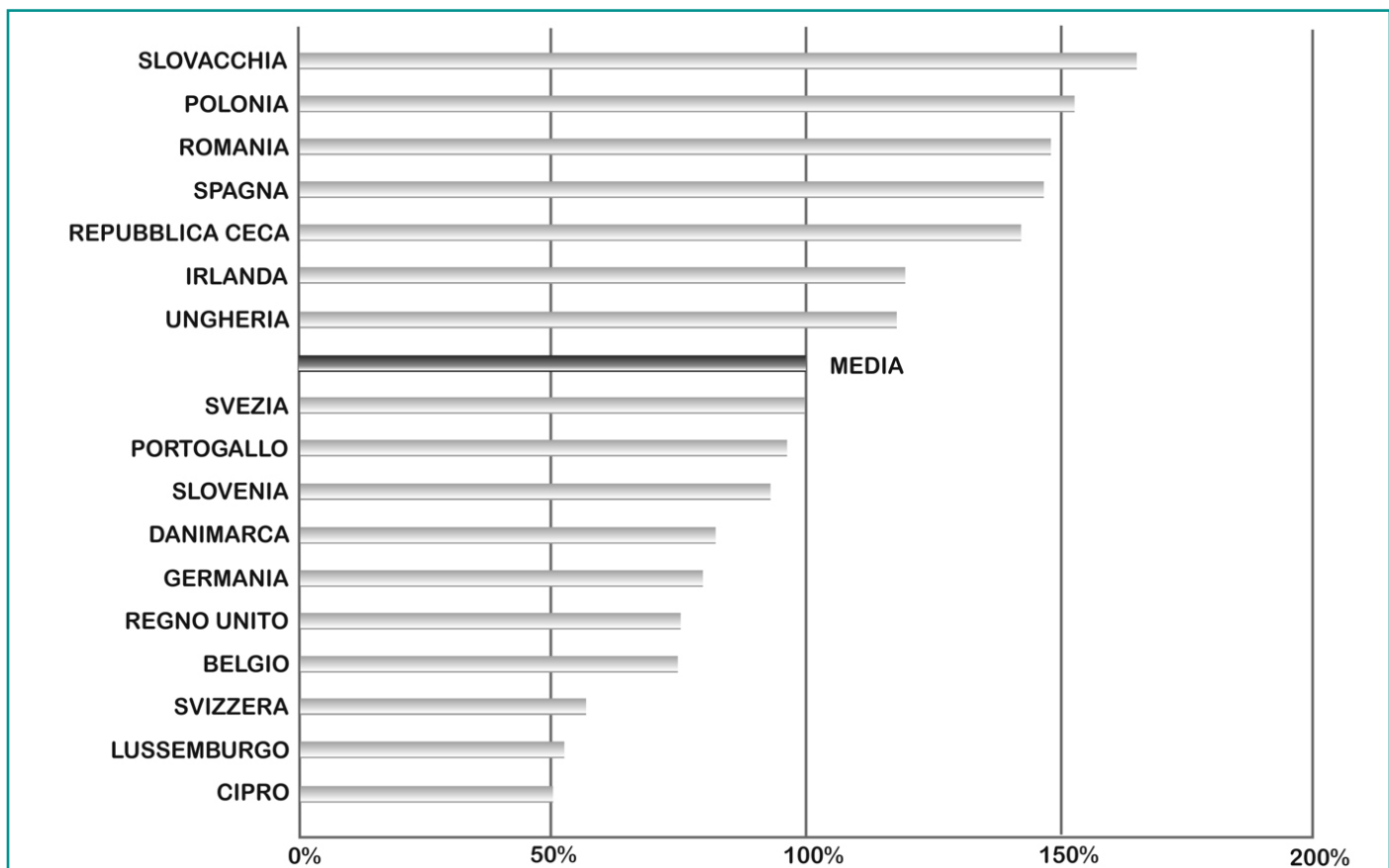
### *Esposizione agli ftalati durante la gravidanza*

Come ormai noto l'esposizione del bambino agli ftalati inizia già durante la gravidanza rappresentando il primo trimestre una finestra di particolare vulnerabilità per il feto. L'entità della esposizione delle donne in gravidanza, particolare sottogruppo sia per i cambiamenti fisiologici del corpo che per i cambiamenti nello stile di vita, sono state analizzate da diversi studi. Due studi, uno canadese ed uno francese, cercano di fare la fotografia della situazione di questo sottogruppo nei rispettivi paesi. In Canada si è voluto verificare con un biomonitoraggio nazionale la situazione delle donne in gravidanza concentrando l'attenzione sul primo trimestre<sup>4</sup>. In 2000 donne della coorte MIREC (The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals), campione rappresentativo della popolazione generale reclutato tra il 2008 e il 2011, è stata determinata la concentrazione di 11 metaboliti degli ftalati in un campione di urine raccolto tra la 6<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana di gravidanza. I metaboliti MEP e MnBP sono risultati quelli a più alta concentrazione. Nel 95% dei campioni è stata riscontrata la presenza di metaboliti del DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate) uno degli ftalati più noto e diffuso. L'età materna, la

**Tabella 1. Concentrazioni urinarie Europee dei metaboliti degli ftalati.**

Biomarcatore	unità	Bambini (6-11 anni)			Madri		
		media	P90	Valore di sicurezza	media	P90	Valore di sicurezza
Metaboliti DEHP	µg/l	47.6	141.0	500 (HBMI)	29.2	93.0	300 (HBMI)
MnBP	µg/l	34.8	98.0	Nd	23.9	68.0	Nd
MBzP	µg/l	7.1	27.8	Nd	4.5	18.0	Nd
MEP	µg/l	34.4	160.0	Nd	48.2	259.1	Nd
MiBP	µg/l	45.4	135.0	Nd	30.1	89.0	Nd

**Fonte:** Demochopes, Human biomonitoring on a European scale, Project realised with LIFE+ co-financing LIFE09 ENV/BE/000410  
 P90: valore superato solo dal 10 % della popolazione; HBMI: valore al di sotto del quale non sono attesi effetti avversi; DEHP (Di-2-Ethylhexyl Phthalate); MnBP (Mono-n-Butyl Phthalate); MBzP (Mono-Benzyl Phthalate); MEP (Mono-Ethyl Phthalate); MiBP (Mono-iso-Buty Phthalate)

**Figura 1. Somma dei metaboliti degli ftalati nelle urine dei bambini, percentuale rispetto alla media dei paesi europei, aggiustata per creatinina urinaria, età e sesso.**


**Fonte:** Demochopes, Human biomonitoring on a European scale, Project realised with LIFE+ co-financing LIFE09 ENV/BE/000410

parità, l'ora della giornata in cui è stato raccolto il campione sembrano influire sulla concentrazione urinaria degli ftalati. I risultati dello studio, confrontati con i dati del biomonitoraggio della popolazione generale, dimostrano che le donne gravide canadesi sono esposte agli ftalati al pari della popolazione generale. Un altro studio di biomonitoraggio si è svolto in Francia nel 2007. Si tratta dello studio pilota del progetto ELFE (*Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance*), basato sull'analisi di un campione di urine raccolto nell'imminenza del parto di 279 donne. Sono stati misurati i metaboliti di DEP, DEHP, DnBP, DiBP,

DiNP, BBzP, DnOP e DCHP, che presentavano concentrazioni sovrapponibili a quelle della popolazione femminile francese generale<sup>5</sup>. Uno studio americano multicentrico si è spinto oltre ed ha cercato di capire la fonte dell'esposizione indagando la correlazione tra i livelli urinari di metaboliti degli ftalati nel primo trimestre di gravidanza e il tipo di dieta, l'origine ed il confezionamento dei cibi, e alcuni aspetti dello stile di vita di 656 donne arruolate tra il 2010 e 2012<sup>6</sup>. Lo studio presenta alcuni limiti, ammessi dagli stessi autori. Si tratta infatti di un gruppo selezionato di donne, il 70% sono bianche e l'80% circa ha un

titolo di studio elevato e, altro aspetto importante, non vi è corrispondenza temporale tra momento della raccolta del campione di urine e la settimana a cui si riferiscono i dati raccolti mediante un questionario. Nonostante ciò è comunque interessante osservare che più che il tipo di dieta, più o meno ricca in cibi dove sappiamo accumularsi gli ftalati come ad esempio quelli ricchi di grassi, risultano significative alcune abitudini. L' utilizzo di prodotti ecologici per la cura personale e per la pulizia della casa è associato a livelli più bassi di MEP, il consumo di prodotti dell' orto di casa si associa a livelli più bassi di MEP e MiBP e così pure il limitare il consumo di frutta e verdura congelati riduce i livelli di MBzP. Gli autori concludono affermando che questi risultati supportano la necessità di conoscere ulteriormente il ruolo che alcune abitudini dei consumatori possono avere sulla esposizione agli ftalati durante la gravidanza. Anche uno studio spagnolo ha analizzato le possibili fonti di esposizione in 391 donne gravide<sup>7</sup>. In questo studio sono stati misurati 10 metaboliti (7-OHMMeOP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MCMHP, MBzP, MEP, MiBP, MnBP) in due campioni urinari raccolti nel primo e nel terzo trimestre di gravidanza, confrontati con informazioni sugli stili di vita e sulle abitudini alimentari raccolte mediante questionari compilati in contemporanea. Essere in sovrappeso, utilizzare almeno una volta a settimana durante la gravidanza prodotti di pulizia per la casa (candeggina, ammoniaca, detersivi per vetro, spray per la pulizia del forno e dei prodotti sgrassanti) consumare meno alimenti biologici sono risultati associati ad una concentrazione urinaria più elevata di metaboliti degli ftalati. Segnaliamo ancora un piccolo studio effettuato in Porto Rico su 139 donne gravide, le cui urine sono state analizzate a 18, 22 e 26 settimane di gravidanza<sup>8</sup>. Le donne facevano parte di una coorte seguita da uno studio costruito per analizzare le possibili correlazioni tra tossici ambientali e parto pretermine (The Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats - PROTECT). Questo studio è stato programmato dopo il riscontro che in questa piccola isola vi è il più alto tasso di nascite pretermine di tutti gli stati e territori degli USA<sup>9</sup>. Gli 11 metaboliti degli ftalati selezionati dai ricercatori erano presenti nelle urine di quasi tutte le partecipanti (>93%) in concentrazioni maggiori a quelle della popolazione femminile complessiva degli USA, verosimilmente per la presenza di fonti di contaminazione ambientale. Le abitudini che maggiormente correlavano con una concentrazione elevata di ftalati erano rappresentate dall' abitudine a cucinare con acqua conservata in bottiglie o recipienti di plastica, l' utilizzo di profumi o cosmetici colorati nelle 48 ore precedenti la raccolta, l' utilizzo di alimenti conservati.

### **Effetti nocivi**

Ma quali possono essere le conseguenze per i feti dell' esposizione materna agli ftalati? Cerchiamo di riassumerle sulla base dei dati disponibili in letteratura. Un interessante studio caso controllo nidificato americano ha ricercato una possibile correlazione tra nascita pretermine ed esposizione agli ftalati durante la gravidanza<sup>10</sup>. Lo studio è partito da una coorte di donne gravide nel periodo 2006-2008 associando in modo randomizzato 130 nati prima della 37<sup>a</sup> settimana di gravidanza con 352 controlli della stessa coorte. Per ogni donna sono stati raccolti 3 campioni di urine (9a, 18a e 26a SG) in cui sono stati dosati 9 tipi di metaboliti. Tutti i metaboliti degli ftalati sono stati ritrovati anche qui nel 95% dei campioni di urine. La media geometrica dei metabo-

liti del DEHP risulta significativamente più alta nei casi rispetto ai controlli. Nel modello aggiustato per le variabili confondenti considerate, i metaboliti MEHP, MECPP e la somma dei metaboliti del DEHP erano associati con una probabilità significativamente elevata al parto pretermine. Interessante notare come la concentrazione di tutti i metaboliti sia risultata significativamente più alta nei pretermine spontanei. A questi risultati possiamo aggiungere anche la segnalazione, derivante da uno studio di piccole dimensioni pubblicato nel 2012, di una correlazione tra concentrazione urinaria di ftalati (MEHP) ed interruzione spontanea della gravidanza. Gli autori di questo studio segnalano come le donne con una concentrazione urinaria di questo metabolita corrispondente al terzile superiore del campione presentavano un rischio di non portare a termine la gravidanza quasi triplo rispetto a quelle con minor concentrazione di tale sostanza. [odds ratio (OR) = 2,9; 95% intervallo di confidenza (IC): 1.1, 7.6]<sup>11</sup>. Infine, sempre dalla già citata coorte portoricana dello studio PROTECT segnaliamo i risultati di una analisi che ha investigato la relazione tra esposizione a ftalati e funzionalità tiroidea, livelli di estradiolo e progesterone della donna<sup>12</sup>. Ricordiamo che durante il primo trimestre di gravidanza gli ormoni tiroidei sono quelli materni, dato che la ghiandola fetale inizia a funzionare solo dopo la 10a SG. E' quindi importante una buona funzione della tiroide materna nel primo trimestre, ed eventuali alterazioni si possono ripercuotere negativamente sullo sviluppo neurologico del feto. Ricordiamo anche che gli estrogeni sono importanti per il buon andamento della gravidanza e che una loro alterazione può esitare in aborto o parto prematuro. In questo studio sono state reclutate tra il 2010 e il 2012 160 donne alla 14a SG. In esse è stata osservata una significativa associazione inversa tra MCPP ed FT3 e tra MEP e progesterone. L' associazione inversa tra MCPP ed FT3 è più significativa al secondo controllo (andamento temporale) quando si osserva anche una significativa associazione inversa tra FT4 e metaboliti degli ftalati. Si registra una associazione inversa tra MEP e progesterone a tutti i controlli. Appare quindi esistere una associazione tra ftalati e alterata funzionalità tiroidea e alterati livelli di ormoni sessuali nella madre e l' entità di tale effetto sembra dipendere dal momento di esposizione durante la gravidanza.

### **Conclusione**

I risultati presentati in questo articolo, pur in parte necessitanti di ulteriori conferme, indicano chiaramente il possibile ruolo nocivo degli ftalati nella vita fetale. Queste sostanze, grazie alla loro attività di perturbatori endocrini, possono infatti alterare l' equilibrio ormonale materno durante la gravidanza, causando delle modificazioni delle funzioni ormonali deputate al corretto sviluppo del feto con conseguenze che vanno dall' interruzione della gravidanza, al parto pretermine, alla nascita di bambini con possibili deficit di sviluppo. Le principali fonti evitabili di esposizione, come risulta dalle attuali conoscenze, sembrano essere rappresentate dai cibi, dalle bevande e dai cosmetici conservati in plastica, e dal contatto diretto con molti prodotti plastici. E' auspicabile fornire a tutti delle informazioni su questi rischi e dei suggerimenti sulle possibili alternative ed a tal fine suggeriamo di utilizzare l' apposito opuscolo sugli interferenti endocrini prodotto dall' Istituto Superiore di Sanità<sup>13</sup>.

**Tabella 2. Elenco dei principali ftalati**

Ftalato	Abbreviazione	Metabolita primario	Abbreviazione
Di-etil ftalato	DEP	Mono-etil ftalato	MEP
Di(2-etil-exil) ftalato	DEHP	Mono(2-etil-exil) ftalato	MEHP
Di-Iso-butil ftalato	DiBP	Mono-Iso-butil ftalato	MiBP
Di-n-butil ftalato	DnBP	Mono-n-butil ftalato	MnBP
Butil-benzil ftalato	BBzP	Mono-benzil ftalato	MBzP
di-isononilftalato	DINP	Mono-isononil ftalato	MiNP
di-n-octilftalato	DnOP	Mono-n-octilftalato	MnOP

**Box**

**Le sintesi commentate dei principali articoli utilizzati sono disponibili ai seguenti collegamenti:**

1. [http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA\\_PUMP\\_Esposizione-a-ftalati-e-bisfenoloA-delle-donne-canadesi-in-gravidanza.pdf](http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Esposizione-a-ftalati-e-bisfenoloA-delle-donne-canadesi-in-gravidanza.pdf)
2. [http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA\\_PUMP\\_Esposizione-a-ftalati-cibi-e-prodotti-cura-personale-donne-in-gravidanza.pdf](http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Esposizione-a-ftalati-cibi-e-prodotti-cura-personale-donne-in-gravidanza.pdf)
3. [http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA\\_PUMP\\_Ftalati-in-gravidanza-e-parto-pretermine.pdf](http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Ftalati-in-gravidanza-e-parto-pretermine.pdf)
4. [http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA\\_PUMP\\_Ftalati-in-gravidanza-ormoni-tiroidei-e-sessuali.pdf](http://www.acp.it/wp-content/uploads/SA_PUMP_Ftalati-in-gravidanza-ormoni-tiroidei-e-sessuali.pdf)

11. Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, et al. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect.* 2012 Mar;120(3):458-63.

12. Lauren E Johns et al. Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015, 13:4

13. Decalogo per i cittadini sugli interferenti endocrini, Istituto Superiore di Sanità

**Pediatri per Un Mondo Possibile**

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)

1. Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006

2. Schindler, Birgit Karin, et al. "The European COPHES/DEMO-COPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results." *International journal of hygiene and environmental health* 217.6 (2014): 653-661.

3. Mantovani, Alberto. "Contaminanti e salute riproduttiva: valutare e ridurre i rischi da interferenti endocrini". *L'uomo e il suo ambiente: un rapporto difficile*: 89.

4. Tye E. Arbuckle et al Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada — Results from the MIREC study T.E. *Environment International* 68 (2014) 55-65

5. Zeman, Florence Anna, et al. "Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: results of the ELFE pilot study." *International journal of hygiene and environmental health* 216.3 (2013): 271-279.

6. Samantha E. Serrano et al Dietary Phthalate Exposure in Pregnant Women and the Impact of Consumer Practices *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 6193-6215

7. Valvi D et al, Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. 1. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 Mar;218(2):220-31

8. Cantonwine, David E., et al. "Urinary phthalate metabolite concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico: distribution, temporal variability, and predictors." *Environment international* 62 (2014): 1-11.

9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera-Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379:2162-2172.

Lancet. 2012; 379:2162-2172.

10. Kelly K. et al Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth, *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):61-67.