

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η δράση των φθαλικών εστέρων, ως ενδοκρινικών διαταρακτών, στην υγεία του ανθρώπου

Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται στη βιομηχανική παραγωγή ήδη από τη δεκαετία του 1930, ενώ μόλις πρόσφατα αποδείχθηκε η ισχυρή ενδοκρινική τους δράση. Αποτελούν χημικά παράγωγα ανθρωπογενούς προέλευσης που απαντώνται σε πλήθος προϊόντων καθημερινής χρήσης, όπως στα καλλυντικά, στα υλικά συσκευασίας τροφίμων, στα φάρμακα, στα παιχνίδια, στα χρώματα, στα υλικά δόμησης, στις κόλλες, καθώς και στα ιατρικά αναλώσιμα που εμπεριέχουν πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Οι συνηθέστεροι τύποι φθαλικών εστέρων είναι το φθαλικό διαιθυλεξύλιο (DEHP), ο φθαλικός διβουτυλεστέρας (DBP), ο φθαλικός βενζυλοβουτυλεστέρας (BBP ή BBzP), ο διαιθυλφθαλικός εστέρας (DEP), ο δι-η-βουτυλ-φθαλικός εστέρας (DnBP) και ο διισοβουτυλ-φθαλικός εστέρας (DIBP). Έχουν καταγραφεί συγκεντρώσεις φθαλικών εστέρων στο σίελο, στα σπερματικά υγρά, στο αίμα, στο αμνιακό υγρό, στα ούρα, καθώς και στο μητρικό γάλα. Η πρώιμη έκθεση μπορεί να αρχίσει ήδη κατά την ενδομήτρια ζωή, καθώς τέτοιες ουσίες, όπως έχει αποδειχθεί, διαπερνούν τον ομφαλοπλακουντιακό φραγμό με αποτέλεσμα την πρόκληση ποικίλων και σύνθετων προβλημάτων υγείας. Υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που δεικνύουν ότι η δράση τους διαταράσσει πρώτιστα την αναπτυξιακή διαδικασία των βρεφών και των μικρών παιδιών με παράλληλη πρόκληση πολλαπλών τοξικών διαταραχών. Παρά το γεγονός ότι έως σήμερα δεν έχουν ανακαλυφθεί όλες οι επιπτώσεις των φθαλικών εστέρων στην υγεία, φαίνεται ότι επιδρούν αρνητικά κυρίως στο ενδοκρινικό, στο αναπαραγωγικό και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στην ανασκοπική αυτή μελέτη καταβάλλεται προσπάθεια να παρουσιαστούν τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα αναφορικά με το πού απαντώνται οι φθαλικοί εστέρες, ποιοι κινδυνεύουν από τη δράση τους και πώς επιδρούν στην υγεία, στη λειτουργική ικανότητα και στην ποιότητα ζωής του σύγχρονου ανθρώπου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη δυτική Ευρώπη, η ετήσια παραγωγή προϊόντων που εμπεριέχουν φθαλικούς εστέρες ανέρχεται σε ένα εκατομμύριο τόνους.¹ Οι ουσίες αυτές απαντώνται στα παιδικά προϊόντα ατομικής φροντίδας (lotion, talc, shampoo),² στα ελαστικά βοηθήματα που δαγκώνουν τα βρέφη κατά την περίοδο της οδοντοφυΐας,³ στα προϊόντα καθημερινής ατομικής περιποίησης ενηλίκων (αρώματα, lotion, spray μαλλιών, βερνίκια νυχιών, καθώς και σε πολλά είδη καλλυντικών).⁴ Επίσης, στα περιβλήματα πολλών φαρμακευτικών προϊόντων έχουν μετρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις φθαλικών εστέρων,⁴ ενώ σημαντικές ποσότητες απελευθερώνονται ενδοοσσοκομειακά μέσω των συστημάτων διασωλήνωσης, της χρήσης ιατρικών αναλώσιμων από PVC (καθετήρες, οροί,

ασκοί συλλογής αίματος), της μεθόδου παρασκευής και αποθήκευσης των γευμάτων των ασθενών (χρήση γαντιών από PVC, πλαστικές συσκευασίες φαγητού).⁵

Επίσης, οι φθαλικοί εστέρες θεωρούνται σημαντικοί εσωτερικοί ρυπαντές,⁵⁻⁷ εξ αιτίας της ευρείας χρήσης τους στην παρασκευή δομικών υλικών (συνθετικά πατώματα, κεραμοσκεπές, μοκέτες, ηλεκτρολογικά καλώδια, μονωτικά και επικαλυπτικά υλικά, χρώματα, βερνίκια).^{8,9} Αυξημένες συγκεντρώσεις εμπεριέχονται στην οικιακή σκόνη με κύριο μολυντή το φθαλικό διαιθυλεξύλιο (DEHP).¹⁰

Πολλές μελέτες έχουν καταγράψει αυξημένες συγκεντρώσεις φθαλικών εστέρων (κυρίως DEHP) στις συσκευασίες τροφίμων, καθώς και στις μεμβράνες περιτυλίγματος τους.^{11,12} Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(5):539-549
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(5):539-549

Θ. Καστανιάς,
Σ. Τοκμακίδης

Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και
Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Κομοτηνή

The effect of phthalates as
endocrine disruptors in human
health

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναπαραγωγική ικανότητα
Δυσγενετικό σύνδρομο
Ενδοκρινικοί διαταρακτές
Φθαλικοί εστέρες

Υποβλήθηκε 28.12.2011
Εγκρίθηκε 13.2.2012

(FDA) υποστηρίζει ότι οι συγκεντρώσεις τέτοιων φθαλικών στοιχείων στη βιομηχανία τροφίμων είναι πιθανόν εξαιρετικά περιορισμένη, με αποτέλεσμα να μην προκαλούνται διαταραχές στην υγεία. Ωστόσο, τα δεδομένα των υπαρχουσών ερευνών είναι πολύ αντιφατικά, με αποτέλεσμα να καθίσταται επιτακτική η περαιτέρω διερεύνηση του θέματος πριν προβεί η επιστημονική κοινότητα σε οριστικά συμπεράσματα, ακολουθώντας πάντα το δόγμα της «ιατρικής βασισμένης στις επιστημονικές ενδείξεις».¹³

Αλλά και τα πλαστικά παιχνίδια φαίνεται ότι αποτελούν πηγή απελευθέρωσης φθαλικών ενώσεων,⁴ με αποτέλεσμα το 2005 η Ευρωπαϊκή Ένωση, ακολουθώντας την αρχή της προφύλαξης, να απαγορεύσει την παραγωγή παιδικών παιχνιδιών που εμπεριέχουν φθαλικούς εστέρες. Η απόφαση αυτή ελήφθη με στόχο την προστασία των παιδιών, κυρίως <3 ετών, λόγω της πιθανής τοξικής δράσης των συγκεκριμένων ουσιών.¹⁴

2. ΙΑΤΡΙΚΑ ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΦΘΑΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ

Υπάρχουν ιατρικές συσκευές και αναλώσιμα τα οποία εμπεριέχουν φθαλικούς εστέρες, όπως οι καθετήρες, οι αναπνευστήρες, τα συστήματα παροχής οξυγόνου, ρινογαστρικής διασωλήνωσης και παράπλευρης καρδιαγγειακής κυκλοφορίας, τα ιατρικά γάντια, οι ασκοί συλλογής αίματος, καθώς και άλλες πλαστικές συσκευές από PVC.^{5,15}

Σε άμεσο κίνδυνο από τη χρήση τέτοιων συσκευών βρίσκονται πρώτιστα τα νεογέννητα και κυρίως τα πρόωρα που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Εδώ και πολλά χρόνια υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι τα νεογέννητα που υποβάλλονται σε ποικίλες ιατρικές εξετάσεις και θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυρίως DEHP, το οποίο απελευθερώνεται άμεσα από τα συστήματα διασωλήνωσης καθώς τα διαπερνά ορός ή αίμα.^{16,17} Οι συγκεντρώσεις αυτές, ανάλογα με την εντατικοποίηση της θεραπευτικής παρέμβασης, μπορεί να υπερβούν κατά 100 φορές τα όρια αποδεκτού κινδύνου.^{18,19} Αναλυτικότερα, από δεδομένα μελέτης αναφορικά με το φθαλικό μονοαιθυλεξύλιο (MEHP), αποδείχθηκε ότι ενώ η μέση τιμή του στην ομάδα των βρεφών με μικρή έκθεση ανερχόταν στα 4 μg/L (κυρίως εξ αιτίας της χρήσης μπιμπερό), στα βρέφη που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ η αντίστοιχη τιμή έφθανε τα 86 μg/L.²⁰ Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση, στην ενδοφλέβια θρέψη, καθώς και στην ευρύτερη χρήση καθετήρων που παρατηρείται στις ΜΕΘ.

Αλλά και ο FDA, διαπιστώνοντας ότι τα βρέφη που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ εκτίθενται σε πενταπλάσιες ποσότητες DEHP σε σχέση με τα όρια ελάχιστου κινδύνου,

δήλωσε ότι «τα παιδιά κινδυνεύουν από συγκεκριμένες ιατρικές διαδικασίες και για το λόγο αυτόν ίσως να αποτελούν έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου εξ αιτίας των επιπτώσεων που μπορεί να έχουν οι υψηλές συγκεντρώσεις DEHP στην υγεία τους».⁵

Η πεποίθηση ότι τα βρέφη και τα παιδιά αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου ενισχύεται επίσης από τα τρία παρακάτω ευρήματα:⁵

- Τα παιδιά που υποβάλλονται σε συγκεκριμένες ιατρικές πρακτικές (καθετηριασμό, ενδοφλέβια θρέψη, χρήση αναπνευστικών συσκευών κ.ά.) προσλαμβάνουν υψηλότερες δόσεις DEHP απ' ό,τι οι ενήλικες (εξ αιτίας των μικρότερων σωματικών τους διαστάσεων).
- Η φαρμακοκινητική διαφέρει στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες, με άμεσο αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απορρόφηση DEHP, την ταχύτερη μετατροπή του σε MEHP (που αποτελεί τοξικό μεταβολίτη του DEHP) και τη μειωμένη απέκκρισή του, σε σύγκριση με τους ενήλικες.
- Τα παιδιά μπορούν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που επιφέρει το DEHP, σε σχέση με τον ενήλικα πληθυσμό, μιας και χαρακτηρίζονται από μειωμένη φυσική κατάσταση.

Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η περιεκτικότητα των ιατρικών προϊόντων σε DEHP εξαρτάται από τη χημική τους σύσταση, η οποία ποικίλλει ανά κατασκευαστική εταιρεία.

3. ΠΟΙΟΙ ΑΠΕΙΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΦΘΑΛΙΚΟΥΣ ΕΣΤΕΡΕΣ

Η ευρεία έκθεση του γενικού πληθυσμού στις εν λόγω ενώσεις (πίν. 1), μέσω της αναπνευστικής, της γαστρεντερικής^{3,21} και της διαδερμικής απορρόφησής τους,²² είναι πλέον επιστημονικά τεκμηριωμένη.^{23–26} Η πρόσληψη γίνεται κυρίως μέσω της κατανάλωσης τροφής, της εισπνοής ατμοσφαιρικού αέρα κλειστών χώρων, καθώς και της βιοαθροίσης φθαλικών εστέρων εξ αιτίας της ευρείας χρήσης τους σε πλείστα προϊόντα.²⁴ Υψηλές συγκεντρώσεις έχουν ανιχνευτεί τόσο σε εφήβους,^{2,27} όσο σε παιδιά^{28,29} και σε εγκύους,^{30–32} καθώς και στο νοσηλευτικό προσωπικό.^{33–35}

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για το φθαλικό εστέρα DEHP, γιατί έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλον λόγω της συστηματικής έκθεσης του γενικού πληθυσμού. Η ημερήσια πρόσληψη DEHP υπολογίζεται σε 3–30 μg/kg σωματικού βάρους, κυρίως λόγω των χημικών πρόσθετων στα τρόφιμα,^{36,37} ενώ τα αντίστοιχα ποσά λόγω επαγγελματικής έκθεσης ή εξ αιτίας ειδικών ιατρικών παρεμβάσεων είναι πολύ υψηλότερα. Πιο συγκεκριμένα, από δεδομένα μελετών διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του DEHP μπορεί να υπερβούν τα 700 μg/kg βάρους σώματος/ημέρα

Πίνακας 1. Οι συνηθέστεροι φθαλικοί εστέρες και οι μεταβολίτες τους.

| Φθαλικοί εστέρες | Αντίστοιχος μεταβολίτης |
|--|--|
| Φθαλικό δι-αιθυλεξύλιο (DEHP) | → Μονο-2-αιθυλεξυλικός φθαλικός εστέρας (MEHP) |
| Φθαλικός δι-βουτυλεστέρας (DBP) | → Φθαλικός μονο-βουτυλεστέρας (MBP) |
| Φθαλικός βενζυλοβουτυλεστέρας (BBP ή BBzP) | → Φθαλικός μονο-βενζυλοβουτυλεστέρας (MBzP) |
| Δι-αιθυλφθαλικός εστέρας (DEP) | → Μονο-αιθυλοφθαλικός εστέρας (MEP) |
| Δι-η-βουτυλ-φθαλικός εστέρας (DnBP) | → Μονο-η-βουτυλ-φθαλικός εστέρας (MnBP) |
| Δι-ισοβουτυλ-φθαλικός εστέρας (DIBP) | → Μονο-ισοβουτυλικός φθαλικός εστέρας (MIBP) |
| Δι-ισοεννυλεστέρας (DINP) | → Μονο-ισοεννυλεστέρας (MINP) |

λόγω επαγγελματικής έκθεσης, ενώ τα αντίστοιχα ποσά σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ενδέχεται να υπερβούν τα 457 µg/kg βάρους σώματος ημερησίως.³⁸

Επιπρόσθετα, η υπέρβαση των ορίων έκθεσης στο DEHP συνοδεύεται και από αυξημένη βιοσυσσώρευση δύο άλλων φθαλικών εστέρων, του δι-η-βουτυλ-φθαλικού εστέρα (DnBP) και του φθαλικού βενζυλοβουτυλεστέρα (BBzP), για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις ότι έχουν τοξική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό.^{37,38}

Συμπερασματικά, όπως γίνεται αντιληπτό, η ευρεία και ανεξέλεγκτη χρήση των φθαλικών εστέρων απειλεί το σύνολο του πληθυσμού από τη στιγμή που τέτοιες ουσίες εμπεριέχονται σε μια ευρεία ποικιλία προϊόντων (πίν. 2).

4. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΘΑΛΙΚΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ

4.1. Η πρώτη επίδραση κατά τα πρώτα έτη της ζωής

4.1.1. Η δράση των φθαλικών εστέρων κατά τη διάρκεια κύησης. Από τη στιγμή που οι φθαλικοί εστέρες εμπεριέχονται σε πλήθος προϊόντων με τα οποία ο ανθρώπινος οργανισμός έρχεται σε καθημερινή επαφή, καθίσταται εύλογη η άμεση επίδραση των ουσιών αυτών και κατά την περίοδο της κύησης.

Πιο συγκεκριμένα, σε πρόσφατη μελέτη³⁹ όπου εξετάστηκε η σχέση της διάρκειας της κύησης με τη συγκέντρωση των φθαλικών ενώσεων στο αίμα του ομφάλιου λώρου διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της διάρκειας της κυοφορίας. Η μειωμένη αυτή διάρκεια αποδόθηκε στις αυξημένες συγκεντρώσεις DEHP και MEHP που παρατηρήθηκαν στο 77,4% του δείγματος (στα 65 από τα 84 νεογνά) και τις συνεπακόλουθες επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο μητρικό οργανισμό. Τα αποτελέσματα όμως αυτά δεν επαληθεύτηκαν και από άλλες μελέτες.²⁶

Σε άλλη έρευνα,⁴⁰ όπου αξιολογήθηκε η διάρκεια της κύησης, το βάρος και το ύψος γέννησης του βρέφους,

καθώς και η απόσταση μεταξύ γεννητικού φύματος και πρωκτού ή αλλιώς πρωκτογεννητική απόσταση (anogenital distance, AGD), διαπιστώθηκε ότι τα νεογνήτα κορίτσια των οποίων οι μητέρες έφεραν υψηλές συγκεντρώσεις MBP και MEHP στο αμνιακό υγρό χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερο βάρος και ανάστημα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, η πρωκτογεννητική τους όμως απόσταση ήταν μικρότερη του φυσιολογικού, συνεπεία των αυξημένων συγκεντρώσεων MBP. Οι σχετικές διαφορές μάλιστα κρίθηκαν ως στατιστικά σημαντικές, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο ως προς τη διάρκεια της κύησης.

Οι φθαλικές ενώσεις όμως φαίνεται ότι επηρεάζουν καθοριστικά και την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) του εμβρύου, η οποία αρχίζει από πολύ νωρίς, ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα δεικνύουν ότι οι φθαλικοί εστέρες πιθανόν να διαταράσσουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών,³² καθώς και την ιστική δομή των ιδίων των αδένων, με επιπτώσεις στην οργανογένεση και στον προγραμματισμό της ανάπτυξης και του μεταβολισμού.^{41,42} Αρκετές μάλιστα μελέτες περιγράφουν πιθανή ανταγωνιστική δράση των συγκεκριμένων ουσιών με τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*.^{43,44} Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα της μητέρας κατά τα πρώτα στάδια της κυοφορίας, ακόμη και χωρίς εμφανή κλινική συμπτωματολογία, μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανάπτυξη του ΚΝΣ του εμβρύου με αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρών νευρολογικών παθήσεων όπως κώφωση, νοητική υστέρηση, εγκεφαλική δυσλειτουργία, με συνοδές διαταραχές της κινητικότητας.^{45,46}

Αντίστοιχη αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του MEHP, των επιπέδων της θυροξίνης (T₄) και της ελεύθερης θυροξίνης (FT₄) έχει παρατηρηθεί και στο ανδρικό φύλο,^{47,48} υποδεικνύοντας ότι οι φθαλικοί εστέρες μπορεί να διαταράξουν τη θυρεοειδική λειτουργία όχι μόνο των γυναικών αλλά και των ανδρών.

4.1.2. Φθαλικοί εστέρες και μητρικός θηλασμός. Τα βρέφη,

Πίνακας 2. Η επίδραση των φθαλικών εστέρων σε παραμέτρους της υγείας του ανθρώπου.

| Ερευνητής -χώρα- | Δείγμα | Φθαλικοί εστέρες και μεταβολίτες των φθαλικών εστέρων που αξιολογήθηκαν | Υλικό στο οποίο διεξήχθη η μέτρηση των φθαλικών εστέρων | Συμπεράσματα |
|---|--|---|--|---|
| Stahlhut et al, 2007 ⁷⁸ ΗΠΑ | 1.451 άνδρες | MBP, MEP, MEHP, MBzP, MEHHP, MEOHP | Ούρα | ↑ Αντίστασης στην ινσουλίνη ↑ Κοιλιακής περιμέτρου ↓ Συγκέντρωσης τεστοστερόνης ↓ Ποιότητας σπέρματος |
| Hatch et al, 2008 ⁷⁹ ΗΠΑ | 4.369 άτομα (6–80 ετών) | MEP, MEHP, MBP, MBzP, MEHHP, MEOHP | Ούρα | ↑ Αντίστασης στην ινσουλίνη ↑ Κοιλιακής περιμέτρου |
| Huang et al, 2009 ⁴⁰ Ταϊβάν | 65 μητέρες με τα 65 βρέφη τους (32 κορίτσια και 33 αγόρια) | MBP, MEHP MEP, MMP, MBzP | Αμνιακό υγρό | Αντι-ανδρογονικές επιδράσεις στα έμβρυα Τα θηλυκά βρέφη παρουσίασαν ↓ AGD |
| Latini et al, 2009 ³⁹ Ιταλία | 62 μητέρες | MiBP, MEHP, MnBP, MBzP, 5cx-MEPP, OH-MiNP | Μητρικό γάλα | Ποσοστιαία μόλυνση του μητρικού γάλακτος με: • MiBP, MEHP: 100% • MnBP: 65,4% • MBzP: 43,5% • 5cx-MEPP: 1,6% • OH-MiNP: 21% |
| Zhu et al, 2006 ³⁴ Καναδάς | 21 μητέρες | DEHP, DBP, DEP | Μητρικό γάλα | Μόλυνση μητρικού γάλακτος (κυρίως με DEHP και DBP) |
| Main et al, 2006 ³³ Δανία και Φινλανδία | 130 δείγματα μητρικού γάλακτος + 130 αγόρια: 62 με κρυφορχία και 68 υγιή | MMP, MEP, MBzP, MEHP, MiNP, MBP | Μητρικό γάλα + ορός αίματος | • MEP, MBP: ↑ στον ορό της SHBG, η οποία αποτελεί έμμεσο δείκτη μειωμένης αρρενωπότητας • MMP, MEP, MBP: ↑ του λόγου (LH/F-TESTO) • MiNP: ↑ LH • MBP: ↓ F-TESTO • Δυσλειτουργία των κυττάρων του Leydig |
| Huang et al, 2007 ³² Ταϊβάν | 76 έγκυες γυναίκες | MBP, MEP, MEHP | Αίμα + ούρα | MBP: ↓ Θυρεοειδικών ορμονών FT ₄ , T ₄ |
| Meeker et al, 2007 ⁴⁷ ΗΠΑ | 408 άνδρες | MEHP | Αίμα + ούρα | ↓ Θυρεοειδικών ορμονών FT ₄ και T ₄ |
| Hauser et al, 2006 ⁶⁵ ΗΠΑ | 379 άνδρες με αναπαραγωγικά προβλήματα | MEHP, MEP | Ούρα + σπερματικά υγρά | Αλλοίωση του DNA |
| Pant et al, 2008 ⁷⁴ Ινδία | 300 υγιείς άνδρες ηλικίας 21–40 ετών. Αγροτικές περιοχές (n=128) Αστικές (n=172) | DEP, DEHP, DBP, DMP, DOP | Σπερματικά υγρά | ↓ Γονιότητας (κυρίως εξ αιτίας των συγκεντρώσεων DEP, DBP, DEHP) ↓ Ποιότητας σπέρματος (κυρίως εξ αιτίας των συγκεντρώσεων DEHP) • Καταστροφή των μιτοχονδρίων • Κατακερματισμός του DNA |
| Swan et al, 2005 ³¹ ΗΠΑ | 134 αγόρια (2–36 μηνών) | MEP, MBP, MBzP, MiBP | Ούρα | Αλλοιώσεις στην ανάπτυξη και στη μορφολογία των γεννητικών οργάνων του ανδρικού φύλου |

↓: Μείωση, ↑: Αύξηση, F-TESTO: Ελεύθερη τεστοστερόνη, T₄: Θυροξίνη, LH: Ωχρινότροπος ορμόνη, SHBG: Φυλοδεσμευτική σφαιρίνη, FT₄: Ελεύθερη θυροξίνη, AGD: Πρωκτογεννητική απόσταση

όπως προαναφέρθηκε, αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου εξ αιτίας της πρώιμης έκθεσής τους σε πολλά είδη φθαλικών εστέρων και της πολυσυστηματικής δράσης

των ουσιών αυτών στον ευαίσθητο βρεφικό οργανισμό. Σημαντικό στοιχείο επίσης αποτελεί η διαπίστωση ότι όσο περισσότερα προϊόντα ατομικής φροντίδας χρησιμοποιούν

οι γονείς για την περιποίηση των βρεφών τους, τόσο υψηλότερες είναι και οι συγκεντρώσεις των φθαλικών εστέρων που ανιχνεύονται στα ούρα τους,² με άμεση αρνητική επίπτωση στην ικανότητα εστίασης της προσοχής και στη γενική λειτουργική ικανότητα των βρεφών.⁵¹

Η πρώιμη αυτή έκθεση των βρεφών στους φθαλικούς εστέρες οφείλεται σε σημαντικό βαθμό και στο μητρικό θηλασμό, για τον οποίο υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που δεικνύουν ότι μπορεί να αποτελέσει μια επιπρόσθετη πηγή βιοαθροίσης φθαλικών εστέρων.^{34,35,52,53} Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη³⁹ που είχε ως στόχο την ανίχνευση φθαλικών εστέρων στο μητρικό γάλα γυναικών που διέμεναν στη Ν. Ιταλία διαπιστώθηκε ότι ο μονο-ισοβουτυλικός (MiBP) και ο μονο-2-αιθυλεξυλικός (MEHP) φθαλικός εστέρας εμπεριείχονταν στο 100% του δείγματος, ο μονο-η-βουτυλικός φθαλικός εστέρας (MnBP) στο 64,5%, ο βουτυλβενζυλοφθαλικός εστέρας (MBzP) στο 43,5% και ο μονο-υδροξυσονονυλικός φθαλικός εστέρας (OH-MiNP) στο 21%.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες έρευνες,^{34,53} στις οποίες αφού αξιολογήθηκαν οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα διαφόρων φθαλικών εστέρων, ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες ποσότητες σε όλα τα δείγματα. Σημαντικότερο μάλιστα εύρημα αποτέλεσε ο προσδιορισμός αυξημένων συγκεντρώσεων MBP και MEHP και στα υποκατάστατα του μητρικού γάλακτος, καθώς επίσης και στο αγελαδινό γάλα.⁵³

Συνεπώς, παρά το γεγονός ότι ο μητρικός θηλασμός αποτελεί τη βέλτιστη διαιτητική πηγή για τα βρέφη, είναι επίσης αποδεδειγμένο ότι στο μητρικό γάλα βιοαθροίζονται πληθώρα φθαλικών εστέρων και άλλων μολυσματικών συστατικών, ως απόρροια της ευρύτερης μόλυνσης που παρατηρείται στο οικοσύστημα.^{54,55} Αυτή η μόλυνση του μητρικού γάλακτος καταδεικνύει ότι η έκθεση των μητέρων στις χημικές ουσίες μπορεί να επιμολύνει και το αναπτυσσόμενο βρέφος.^{34,39}

Όμως, η ανίχνευση φθαλικών εστέρων στο μητρικό γάλα δεν θα πρέπει να προκαλεί εντύπωση, γιατί «αποτελεί πλέον αξίωμα το γεγονός ότι η έκθεση της μητέρας σε μια χημική ουσία θα επιφέρει αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας αυτής και στο μητρικό γάλα».⁵⁶ Ωστόσο, οι επιστήμονες τονίζουν ότι τα ερευνητικά δεδομένα θα πρέπει να παρουσιάζονται με ιδιαίτερη προσοχή μιας και μπορεί να δημιουργηθούν λανθασμένες εντυπώσεις ότι το μητρικό γάλα είναι επιβλαβές για την υγεία των βρεφών.⁵⁶ Για το λόγο αυτόν, τόσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)⁵⁷ όσο και η Αμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής,⁵⁸ λαμβάνοντας υπ' όψη ένα μεγάλο αριθμό μελετών και αξιολογώντας το αναμενόμενο όφελος έναντι του πιθανού κινδύνου, συνιστούν αποκλειστικά μητρικό θηλασμό για 6 μήνες τουλάχιστον. Σύμφωνα με τους παραπάνω οργανισμούς, εκτός από κλινικές

περιπτώσεις λήψης συγκεκριμένων ιατρικώνσκευασμάτων ή περιβαλλοντικών μολύνσεων, η παρουσία χημικών ουσιών στο μητρικό γάλα δεν αποτελεί αντένδειξη για το μητρικό θηλασμό. Έτσι κι αλλιώς, φθαλικές ενώσεις στις ίδιες ή και σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις εμπεριέχονται και σε πολλά υποκατάστατα μητρικού γάλακτος.⁵⁹

Εδώ, αξίζει να σημειωθεί ότι στην αύξηση των συγκεντρώσεων των φθαλικών εστέρων στο βρεφικό οργανισμό συνεισφέρουν σημαντικά και οι αντλίες μητρικού γάλακτος (μηχανικά θήλαστρα),⁶⁰ τα ψευδοθήλαστρα (πιπίλες) και τα μπιμπερό, διαπίστωση η οποία οδήγησε τις ΗΠΑ και τον Καναδά στην απαγόρευση χρήσης φθαλικών εστέρων στην κατασκευή των ανωτέρω προϊόντων.³⁸

4.1.3. Η επίδραση των φθαλικών εστέρων στην υγεία των παιδιών. Εκτός όμως από τα βρέφη, και τα μεγαλύτερα παιδιά εκτίθενται σε πλήθος φθαλικών εστέρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργιών στο ενδοκρινικό και στο αναπαραγωγικό τους σύστημα.¹³ Πιο συγκεκριμένα, από τα δεδομένα μελέτης⁶¹ σε παιδικό πληθυσμό, ηλικίας 6–11 ετών, καταμετρήθηκαν στα ούρα αυξημένες συγκεντρώσεις αρκετών φθαλικών μονοεστέρων, περιλαμβανομένων και των MEP, MBP, MBzP και MEHP. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν την πεποίθηση ότι τα παιδιά παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις φθαλικών εστέρων σε σύγκριση με τους εφήβους και τους ενήλικες. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στις συμπεριφορές που σχετίζονται με την ηλικία, αφού τα παιδιά αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον τους σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό (παίζουν πολλές φορές στο έδαφος, βάζουν διάφορα αντικείμενα στο στόμα τους), με αποτέλεσμα να εκτίθενται σε υψηλότερες δόσεις φθαλικών ενώσεων.

Εξ αιτίας των σημαντικών επιπτώσεων που έχουν οι φθαλικοί εστέρες σε πλείστα λειτουργικά συστήματα και λόγω του κενού που υπάρχει στην επιστημονική γνώση αναφορικά με το εν λόγω ζήτημα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, το 2005, προέτρεψε την επιστημονική κοινότητα να διερευνήσει περαιτέρω τη δράση των φθαλικών εστέρων, ως ενδοκρινικών διαταρακτών, στην υγεία των παιδιών.⁵⁸

4.2. Η επίδραση των φθαλικών εστέρων κατά την ενήλικη ζωή

4.2.1. Οι επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας καταγράφηκαν σοβαρές επιστημονικές ενδείξεις που τεκμηριώνουν τη δράση των φθαλικών εστέρων, ως ενδοκρινικών διαταρακτών, στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών.^{62–66} Υπάρχουν μάλιστα επιδημιολογικά δεδομένα που δεικνύουν

ότι το πρόβλημα διαρκώς οξύνεται,⁶⁷ ενώ τα τελευταία 40–50 έτη παρατηρείται και μια συνεπακόλουθη σημαντική μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης που ανέρχεται στο 1% ετήσια.^{68,69} Τα ποσοστά αυτά συμφωνούν με την ποσοτική μείωση του σπέρματος που έχει περιγραφεί ήδη από το 1992.⁷⁰

Αλλά και το Εθνικό Κέντρο Ελέγχου Τοξικότητας των ΗΠΑ (The US National Toxicology Program Center), αναφορικά με την αξιολόγηση των κινδύνων της ανθρώπινης αναπαραγωγικής διαδικασίας, εξέφρασε ήδη από την πρώτη σύνοδο το 2003 σοβαρές ανησυχίες για την επίδραση του φθαλικού δισαιθυλεξυλίου (DEHP) στην αναπαραγωγική ικανότητα του άνδρα. Τόνισε μάλιστα ότι οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν είναι μεγάλοι, από τη στιγμή που οι αναπαραγωγικές διαταραχές μπορεί μεν να έχουν ως αφετηρία τη βρεφική ηλικία, ωστόσο οι όποιες αρνητικές εκφάνσεις μπορεί να υπολανθάνουν μέχρι την εφηβεία.⁷¹

Πιο συγκεκριμένα, η παρατηρηθείσα τοξική δράση των φθαλικών εστέρων κατά την προγεννητική και πρώτη βρεφική περίοδο μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό του υποσπαδία, της κρυφορχία και του καρκίνου των όρχεων σε νεογέννητα αγόρια,^{49,50} με διαχρονικές δυσμενείς επιπτώσεις σε όλες τις παραμέτρους της αναπαραγωγικής διαδικασίας κατά την ενήλικη ζωή, περιλαμβανομένης και της μείωσης του αριθμού των σπερματοζωαρίων.⁷² Ποσοτικές και ποιοτικές αλλοιώσεις του σπέρματος έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες συνεπεία των αυξημένων συγκεντρώσεων των φθαλικών εστέρων.^{64,65} Επί πλέον, έχει διαπιστωθεί μια δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των επιπέδων της MBP και της μειωμένης κινητικότητας του σπέρματος, καθώς και μεταξύ των επιπέδων MBzP και της μειωμένης συγκέντρωσης σπέρματος.⁶⁴ Οι αυξημένες συγκεντρώσεις DEHP φαίνεται ότι επιφέρουν μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των μιτοχονδρίων, αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών, κατακερματισμό του DNA, με περαιτέρω επίπτωση στην ποιότητα του σπέρματος.⁷⁴

Ακόμη, έχει διαπιστωθεί σημαντική μείωση της πρωκτογεννητικής απόστασης στους άνδρες συνεπεία της δράσης των φθαλικών εστέρων, η οποία μείωση υποδηλώνει τάσεις θηλυκοποίησης της ανδρικής φύσης (φαινόμενο γνωστό ως «το σύνδρομο των φθαλατών», “the phthalate syndrome”). Εδώ, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρωκτογεννητική απόσταση έχει συμπεριληφθεί στις οδηγίες της Αμερικανικής Υπηρεσίας Προστασίας του Περιβάλλοντος (US EPA) για την αξιολόγηση της τοξικής βλάβης του αναπαραγωγικού συστήματος.⁷³ Σημαντική είναι και η διαπίστωση ότι οι μορφολογικές αυτές αλλοιώσεις των γενετικών χαρακτηριστικών του άνδρα αρχίζουν ήδη κατά την ενδομήτρια ζωή.³¹

Λαμβάνοντας συνεπώς υπ’ όψη όλες τις παραπάνω δια-

πιστώσεις, μπορεί πλέον να αιτιολογηθεί, έστω και μερικά, η σημαντική μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας των ανδρών που παρατηρείται με την πάροδο των χρόνων.

4.2.2. Οι φθαλικοί εστέρες και το σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων. Το ενδιαφέρον για τις επιδράσεις των φθαλικών εστέρων στην αναπαραγωγική ικανότητα των ανδρών αυξήθηκε ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια εξ αιτίας των επιστημονικών δεδομένων αναφορικά με την τοξική επίδρασή τους στον ανθρώπινο οργανισμό και της πρόκλησης ενός σχετικά νέου συνδρόμου, του «συνδρόμου δυσγενεσίας των όρχεων» (testicular dysgenesis syndrome, TDS) ή αλλιώς «δυσγενετικού συνδρόμου». Το συγκεκριμένο σύνδρομο συγκαταλέγεται στις ανδρικές γενετικές ανωμαλίες και η κλινική του συμπτωματολογία περιλαμβάνει τον υποσπαδία, την κρυφορχία, τη μειωμένη γονιμότητα, καθώς και τον αυξημένο επιπολασμό του καρκίνου των όρχεων.⁷⁵ Η μειωμένη γονιμότητα αποτελεί την πλέον συνήθη κλινική έκφραση του συνδρόμου, ενώ ο καρκίνος των όρχεων την πιο σοβαρή του επίπτωση. Για τους λόγους αυτούς, οι επιστήμονες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί στην αξιολόγηση της συμπτωματολογίας του συνδρόμου,⁷⁶ γιατί μέσω της παρατηρούμενης μειωμένης γονιμότητας των ανδρών μπορεί να υπολανθάνει και ο καρκίνος των όρχεων, ο οποίος όμως κλινικά εκδηλώνεται μετά από αρκετά έτη.⁷⁶

Πειραματικά δεδομένα δεικνύουν ότι η έκθεση σε συγκεκριμένους τύπους φθαλικών εστέρων μπορεί να προκαλέσει δυσμορφία της επιδιδυμίδα, του σπερματικού πόρου και του προστάτη, υποσπαδία, κρυφορχία, διαταραχή της φυσιολογίας και της μορφολογίας των όρχεων, μείωση της πρωκτογεννητικής απόστασης με παράλληλη θηλυκοποίηση της φύσης των αρσενικών τρωκτικών.⁷⁷ Με βάση την αναφερόμενη αύξηση του επιπολασμού του υποσπαδία, της κρυφορχίας, του καρκίνου των όρχεων και της υποβάθμισης της ποιότητας του σπέρματος που έχει καταγραφεί στον ανδρικό πληθυσμό, η έκθεση στους φθαλικούς εστέρες πιθανότατα να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των παραπάνω νοσογόνων καταστάσεων.

Ανακεφαλαιώνοντας, το σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται πρωτίστως σε περιβαλλοντικούς παρά σε γενετικούς παράγοντες. Αν και μέχρι στιγμής είναι δύσκολο να απαντηθεί το ερώτημα πώς η έκθεση στους φθαλικούς εστέρες προκαλεί το δυσγενετικό σύνδρομο, υπάρχουν ωστόσο επιδημιολογικά δεδομένα που αποδεικνύουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της έκθεσης στις φθαλικές ενώσεις.

4.2.3. Η σχέση των φθαλικών εστέρων με το μεταβολικό

σύνδρομο. Είναι ευρέως γνωστό ότι τόσο η αυξημένη κοιλιακή περίμετρος όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν δύο από τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ), τα οποία, ως προδιαθεσικοί παράγοντες, συμβάλλουν δραστικά στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 και στην πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου. Το 2007, ερευνητές, αρχίζοντας από την υπόθεση ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις φθαλικών εστέρων έχουν άμεση σχέση με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία (ανδροειδής παχυσαρκία), καθώς και με την εμφάνιση γεροντικού διαβήτη, κατόρθωσαν να αναδείξουν τη μεταξύ τους θετική συσχέτιση,⁷⁸ τα συμπεράσματα των οποίων επιβεβαιώθηκαν και από άλλη μελέτη ένα χρόνο αργότερα.⁷⁹ Ταυτόχρονα, κατέστη αντιληπτό ότι η αυξημένη κοιλιακή περίμετρος και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύονται και από χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και από κακή ποιότητα σπέρματος, διευρύνοντας έτσι το φαύλο κύκλο της μειωμένης γονιμότητας στους άνδρες.⁷⁸ Προχωρώντας ένα βήμα πιο πέρα, οι παραπάνω ερευνητές υποστήριξαν ότι η απαρχή του κακού λαμβάνει χώρα ήδη από την πρώιμη παιδική ηλικία, κατά την οποία η δράση των φθαλικών εστέρων φαίνεται ότι επηρεάζει δυσμενώς το ενδοκρινικό σύστημα, διαταράσσοντας τον προγραμματισμό των κρίσιμων περιόδων στις οποίες οι ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό και στην ανάπτυξη. Ωστόσο, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων ερευνών προκειμένου να προσδιοριστεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης των φθαλικών εστέρων στο μεταβολικό και στο ορμονικό προφίλ του σύγχρονου ανθρώπου.

4.2.4. Λοιπές επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου. Μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία, καθίσταται έκδηλη η ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με την τοξική δράση των φθαλικών εστέρων και τις πιθανές επιπτώσεις τους στην υγεία. Υπάρχουν ισχυρές επιστημονικές ενδείξεις ότι οι προαναφερθείσες ενώσεις επιφέρουν διαταραχή στην ισορροπία της κυτταρικής απόπτωσης και του πολλαπλασιασμού, διεγείροντας την έκφραση αρκετών ογκογόνων γονιδίων,^{80,81} ενώ σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες η προκληθείσα οξεία τοξικότητα, λόγω της δράσης τους, φαίνεται ότι επιφέρει αλλοίωση του DNA.⁸² Ερευνητικά δεδομένα σε γυναικείο πληθυσμό έδειξαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις DBP επιφέρουν αλλοίωση του ηπατικού και του νεφρικού ιστού, ενώ τα υψηλά επίπεδα DEHP μπορεί να προκαλέσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και ανωορρηξία (απουσία ωορρηξίας).⁸³ Η παρατηρηθείσα ανωορρηξία αποδίδεται στη μειωμένη παραγωγή οιστραδιόλης, συνεπεία των αυξημένων επιπέδων DEHP, τα οποία αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται και με την πρόκληση ενδομητρίωσης.⁸⁴

Παρά την άποψη αρκετών ερευνητών^{85,86} ότι απαιτείται

περαιτέρω επιστημονική τεκμηρίωση προκειμένου να στοιχειοθετηθεί επαρκώς η καρκινική δράση των φθαλικών εστέρων στον ανθρώπινο οργανισμό, τα έως τώρα πειραματικά δεδομένα κατόρθωσαν να συσχετίσουν την τοξική δράση των φθαλικών εστέρων με την πρόκληση ηπατοκυτταρικού καρκίνου.^{87,88}

Επί πλέον, οι φθαλικοί εστέρες φαίνεται ότι επηρεάζουν και το αναπνευστικό σύστημα. Η αυξημένη περιεκτικότητα των ούρων σε συγκεκριμένους τύπους φθαλικών εστέρων (MEP και MBP) επηρεάζει αρνητικά την πνευμονική λειτουργία,⁸⁹ ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις DEHP επιφέρουν στους πνεύμονες ιστολογικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στη βρογχοπνευμονική δυσπλασία.⁹⁰

Τα ανωτέρω πορίσματα επιβεβαιώθηκαν και από τα αποτελέσματα παλαιότερης έρευνας,⁹¹ στην οποία η έκθεση εργατών σε αναθυμιάσεις φθαλικών εστέρων είχε συσχετιστεί με την πρόκληση άσθματος και άλλων διαταραχών του αναπνευστικού συστήματος, όπως βήχα, δύσπνοια, ρινίτιδα, καθώς και μείωση του βίαιου εκπνευστικού όγκου/sec (FEV₁). Ομοίως, και σε άλλη νεότερη έρευνα που διεξήχθη στη Σουηδία διαπιστώθηκε ότι εργαζόμενοι στα νοσοκομεία αντιμετώπιζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος εξ αιτίας της απελευθέρωσης φθαλικού διαιθυλεξυλίου (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που εμπεριεχόταν στην επένδυση του πατώματος.⁹²

Αναφορικά με το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται ότι οι φθαλικοί εστέρες το επηρεάζουν ποικιλοτρόπως, προκαλώντας ομόχρονη αλλεργική αντίδραση σε πολλαπλά λειτουργικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.⁹³ Αυτή η αλλεργική συμπτωματολογία μπορεί να εκδηλωθεί υπό μορφή ατοπικού εκζέματος, ρινίτιδας, άσθματος, επιπεφυκίτιδας, καθώς και με πολλαπλές συνοδές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ και η ένταση της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας μπορεί να ποικίλλει από ένα ελαφρύ ερύθημα με συνοδεία οιδήματος μέχρι την εμφάνιση σοβαρότατης μορφής συστηματικής αναφυλαξίας.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την ευρεία ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, καθίσταται έκδηλη η ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με τη δράση των φθαλικών εστέρων, ως ενδοκρινικών διαταρακτών, στην ανθρώπινη υγεία. Ερευνητικές και επιδημιολογικές μελέτες συνηγορούν ότι η αποδιοργάνωση των εμβρυϊκών προγραμμάτων και η διατάραξη της ανάπτυξης των γονάδων που επιτελείται κατά την εμβρυϊκή ηλικία, συνεπεία της τοξικής δράσης των φθαλικών εστέρων, επιφέρουν πολλαπλές λειτουργικές διαταραχές, οι οποίες εκδηλώνονται κυρίως κατά

την ενήλικη ζωή. Από τη στιγμή που, αφ' ενός οι φθαλικοί εστέρες εμπεριέχονται σε πληθώρα προϊόντων και αφ' ετέρου δεν είναι υποχρεωτική η αναγραφή τους στις ετικέτες των προϊόντων αυτών, ο προσδιορισμός της έκθεσης του γενικού πληθυσμού στις σχετικές χημικές ουσίες κρίνεται ιδιαίτερα δυσχερής.

Απαιτείται διεξοδικότερη έρευνα, με στόχο την πληρέστερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης του εκάστοτε φθαλικού εστέρα, μιας και από τα συμπεράσματα της πα-

ρούσας μελέτης διαπιστώνεται ότι η κεκτημένη γνώση είναι περιορισμένη σε συγκεκριμένα είδη φθαλικών ενώσεων, ενώ για άλλα κρίνεται παντελώς ανύπαρκτη. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη συνεργική δράση των εν λόγω εστέρων. Συμπερασματικά, και μέχρι να υπάρξει πληρέστερη επιστημονική τεκμηρίωση, ακολουθώντας τις ευρωπαϊκές θεσμοθετημένες αρχές της *προφύλαξης* και της *πρόληψης*, κρίνεται ως επιτακτική ανάγκη ο κατά το δυνατόν περιορισμός της έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στις χημικές αυτές ουσίες.

ABSTRACT

The effect of phthalates as endocrine disruptors in human health

T.V. KASTANIAS, S.P. TOKMAKIDIS

Department of Physical Education and Sports Science, University of Thrace, Komotini, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(5):539–549

Phthalates are a class of man-made synthetic chemicals with ubiquitous human exposures because of their extensive use since the 1930s. Environmental phthalates act as endocrine disruptors, with potential detrimental health effects. High concentrations have been reported in household dust and indoor air, and phthalates are found in a wide variety of common consumer products, such as cosmetics (baby care products, soap, shampoo, conditioners, perfumes), building materials, food packaging, paints, adhesives, lubricants, clothing, children's toys, medications, and medical equipment made with polyvinyl chloride (PVC) plastics. Humans are exposed to these compounds through ingestion, inhalation, and skin contact. The most common types of phthalate esters are: di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutylphthalate (BBP or BBzP), also called *n*-butyl benzyl phthalate, diethyl phthalate DEP, diisobutyl phthalate (DIBP), di-n-butyl phthalate (DnBP). High concentrations of phthalate have been reported in many body fluids, including urine, sperm, amniotic fluid, breast milk, saliva and blood. Public concern over phthalates has emerged in recent years due to their potential human toxicity. Phthalates can disrupt endocrine function and induce reproductive and developmental toxicity. They can cross the placental barrier and may pollute human milk. Because of prenatal phthalate exposure, infants and children are considered to be a population at increased risk, as they are exposed early in life to different sources of phthalates. Although the effects of phthalates on human health are still not fully understood, current research evidence suggests that phthalates may affect primarily the reproductive, endocrine and immune systems. This review synthesizes the current available literature related to phthalates and human health, in an attempt to evaluate the relationship between phthalate exposure, health status and quality of life.

Key words: Endocrine disruptors, Phthalates, Reproductive health, Testicular dysgenesis syndrome

Βιβλιογραφία

1. CADOGAN D. *European Council for plasticisers and intermediates. Overview of the Current Plasticisers Market*. Plasticisers, Brussels, 2006
2. SATHYANARAYANA S, KARR CJ, LOZANO P, BROWN E, CALAFAT AM, LIU F ET AL. Baby care products: Possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics* 2008, 121:e260–e268
3. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Total diet study; summary of residues found ordered by pesticide market baskets 91–3–99-1. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Plant and Dairy Foods
4. HAUSER R, DUTY S, GODFREY-BAILEY L, CALAFAT AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environ Health Perspect* 2004, 112:751–753
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. US Food and Drug Administration WD. Safety assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Washington, DC, 2001
6. BORNEHAG CG, LUNDGREN B, WESCHLER CJ, SIGSGAARD T, HAGERHED-ENGMAN L, SUNDELL J. Phthalates in indoor dust and their

- association with building characteristics. *Environ Health Perspect* 2005, 113:1399–1404
7. ADIBI JJ, PERERA FP, JEDRYCHOWSKI W, CAMANN DE, BARR D, JACEK R ET AL. Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ Health Perspect* 2003, 111:1719–1722
 8. WAMSTJ. Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant – a review. *Sci Total Environ* 1987, 66:1–16
 9. EUROPEAN CHEMICALS BUREAU. European Union risk assessment report for benzyl butyl phthalate (final draft). Doc no R318_0601_env_hh. ECB, Ispra, Italy, 2006
 10. HUTTER HP, MOSHAMMER H, WALLNER P, DAMBERGER B, TAPPLER P, KUNDI M. Health complaints and annoyances after moving into a new office building: A multidisciplinary approach including analysis of questionnaires, air and house dust samples. *Int J Hyg Environ Health* 2006, 209:65–68
 11. KUESENG P, THAVARUNGKUL P, KANATHARANA P. Trace phthalate and adipate esters contaminated in packaged food. *J Environ Sci Health B* 2007, 42:569–576
 12. GOULAS AE, ZYGOURA P, KARATAPANIS A, GEORGANTELIS D, KONTOMINAS MG. Migration of di(2-ethylhexyl) adipate and acetyltributyl citrate plasticizers from food-grade PVC film into sweetened sesame paste (halawa tehineh): Kinetic and penetration study. *Food Chem Toxicol* 2007, 45:585–591
 13. SATHYANARAYANA S. Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008, 38:34–49
 14. COMMITTEE ON THE ENVIRONMENT PUBLIC HEALTH AND FOOD SAFETY. In: Parliament E (ed) Recommendation for second reading for adopting a directive relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). 5467/1/2005-C6-0092/2005-1999/0238(COD). 20 June 2005
 15. SUBOTIC U, HANNMANN T, KISS M, BRADE J, BREITKOPF K, LOFF S. Extraction of the plasticizers diethylhexylphthalate and polyadipate from polyvinylchloride nasogastric tubes through gastric juice and feeding solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44:71–76
 16. DIGANJI J. *Phthalates in vinyl medical products*. Greenpeace USA, Washington, DC, 1999
 17. CHRISTENSSON A, LJUNGGREN L, NILSSON-THORELL C, ARGE B, DIEHL U, HAGSTAM KE ET AL. *In vivo* comparative evaluation of hemodialysis tubing plasticized with DEHP and TEHTM. *Int J Artif Organs* 1991, 14:407–410
 18. CALAFAT AM, NEEDHAM LL, SILVA MJ, LAMBERT G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004, 113:e429–e434
 19. WEUVE J, SÁNCHEZ BN, CALAFATA M, SCHETTLER T, GREEN RA, HU H ET AL. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: Urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ Health Perspect* 2006, 114:1424–1431
 20. GREEN R, HAUSER R, CALAFATA M, WEURE J, SCHETTLER T, RINGER S ET AL. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect* 2005, 113:1222–1225
 21. SCHETTLER T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl* 2006, 29:134–139
 22. WORMUTH M, SCHERINGER M, VOLLENWEIDER M, HUNGERBÜHLER K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 2006, 26:803–824
 23. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Third national report on human exposure to environmental chemicals. CDC, Atlanta, GA, 2005. Available at: <http://www.cdc.gov/exposurereport/report.htm> (accessed 20.1.2008)
 24. KOCH HM, ROSSBACH B, DREXLER H, ANGERER J. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res* 2003, 93:177–185
 25. KOCH HM, DREXLER H, ANGERER J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int J Hyg Environ Health* 2004, 207:15–22
 26. WITTASSEK M, WIESMÜLLER GA, KOCH HM, ECKARD R, DOBLER L, MÜLLER J ET AL. Internal phthalate exposure over the last two decades – a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 2007, 210:319–333
 27. LATINI G, DE FELICE C, PRESTA G, DEL VECCHIO A, PARIS I, RUGGIERI F ET AL. *In utero* exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 2003, 111:1783–1785
 28. KOCH HM, PREUSS R, DREXLER H, ANGERER J. Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, 78:223–229
 29. BECKER K, SEIWERT M, ANGERER J, HEGER W, KOCH HM, NAGORKA R ET AL. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int J Hyg Environ Health* 2004, 207:409–417
 30. ADIBI JJ, WHYATT RM, WILLIAMS PL, CALAFAT AM, CAMANN D, HERICK R ET AL. Characterization of phthalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples. *Environ Health Perspect* 2008, 116:467–473
 31. SWAN SH, MAIN KM, LIU F, STEWART SL, KRUSE RL, CALAFAT AM ET AL. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005, 113:1056–1061
 32. HUANG PC, KUO PL, GUO YL, LIAO PC, LEE CC. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum Reprod* 2007, 22:2715–2722
 33. MAIN KM, MORTENSEN GK, KALEVA MM, BOISEN KA, DAMGAARD IN, CHELLAKOOTY M ET AL. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006, 114:270–276
 34. ZHU J, PHILLIPS SP, FENG YL, YANG X. Phthalate esters in human milk: Concentration variations over a 6-month postpartum time. *Environ Sci Technol* 2006, 40:5276–5281
 35. HÖGBERG J, HANBERG J, BERGLUND M, SKERFVING S, REMBERGER M, CALAFAT AM ET AL. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect* 2008, 116:334–339
 36. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM CENTER FOR THE EVALUATION OF RISKS TO HUMAN REPRODUCTION. NTP-CERHR expert panel report on di(2-ethylhexyl) phthalate. CERHR, US Department

- of Health and Human Services, Alexandria, VA, 2000. Available at: <http://cerhr.niehs.nih.gov/news/index.html> (accessed 27.3.2003)
37. SHEA KM, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 2003, 111:1467–1474
 38. KAVLOCK R, BOECKELHEIDE K, CHAPIN R, CUNNINGHAM M, FAUSTMAN E, FOSTER P ET AL. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: Phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di-n-butyl phthalate. *Reprod Toxicol* 2002, 16:489–527
 39. LATINI G, WITTASSEK M, DEL VECCHIO A, PRESTA G, DE FELICE C, ANGERER J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int* 2009, 35:236–239
 40. HUANG PC, KUO PL, CHOU YY, LIN SJ, LEE CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009, 35:14–20
 41. HINTON RH, MITCHELL FE, MANN A, CHESCOE D, PRICE SC, NUNN A ET AL. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 1986, 70:195–210
 42. PRICE SC, CHESCOE D, GRASSO P, WRIGHT M, HINTON RH. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol Lett* 1988, 40:37–46
 43. SUGIYAMA S, SHIMADA N, MIYOSHI H, YAMAUCHI K. Detection of thyroid system-disrupting chemicals using *in vitro* and *in vivo* screening assays in *Xenopus laevis*. *Toxicol Sci* 2005, 88:367–374
 44. PEREIRA C, MAPUSKAR K, VAMAN RAO C. A two-generation chronic mixture toxicity study of Clophen A60 and diethyl phthalate on histology of adrenal cortex and thyroid of rats. *Acta Histochem* 2007, 109:29–36
 45. MORREALE DE ESCOBAR G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001, 14(Suppl 6):1453–1462
 46. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, GAGNON J ET AL. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999, 341:549–555
 47. MEEKER JD, CALAFAT AM, HAUSER R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect* 2007, 115:1029–1034
 48. BREOUS E, WENZEL A, LOOS U. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticizers. *Mol Cell Endocrinol* 2005, 244:75–78
 49. VIRTANEN HE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM, SKAKKEBAEK NE, TOPPARI J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, 207(Suppl 2):501–505
 50. PAULOZZI LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999, 107:297–302
 51. ENGEL SM, ZHU C, BERKOWITZ GS, CALAFAT AM, SILVA MJ, MIODOVNIK A ET AL. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009, 30:522–528
 52. CALAFAT AM, SLAKMAN AR, SILVA MJ, HERBERT AR, NEEDHAM LL. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004, 805:49–56
 53. MORTENSEN GK, MAIN KM, ANDERSSON AM, LEFFERS H, SKAKKEBAEK NE. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *Anal Bioanal Chem* 2005, 382:1084–1092
 54. JOHNSON-RESTREPO B, ADDINK R, WONG C, ARCARO K, KANNAN K. Polybrominated diphenyl ethers and organochlorine pesticides in human breast milk from Massachusetts, USA. *J Environ Monit* 2007, 9:1205–1212
 55. JORISSEN J. Literature review. Outcomes associated with postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) via breast milk. *Adv Neonatal Care* 2007, 7:230–237
 56. LAKIND JS, BERLIN CM, MATTISON DR. The heart of the matter on breastmilk and environmental chemicals: Essential points for healthcare providers and new parents. *Breastfeed Med* 2008, 3:251–259
 57. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fourth WHO-coordinated survey of human milk for persistent organic pollutants in cooperation with UNEP: Guidelines for developing a national protocol (revised 1 October 2007). Available at: http://www.who.int/foodsafety/chem/POP_protocol.pdf (accessed 6.5.2008)
 58. GARTNER LM, MORTON J, LAWRENCE RA, NAYLOR AJ, O'HARE D, SCHANLER RJ ET AL. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005, 115:496–506
 59. SØRENSEN LK. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006, 20:1135–1143
 60. LATINI G, DE FELICE C, VERROTTI A. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod Toxicol* 2004, 19:27–33
 61. SILVA MJ, BARR DB, REIDY JA, MALEK NA, HODGE CC, CAUDILL SP ET AL. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the US population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ Health Perspect* 2004, 112:331–338
 62. HAUSER R, MEEKER JD, SINGH NP, SILVA MJ, RYAN L, DUTY S ET AL. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007, 22:688–695
 63. DUTY SM, SILVA MJ, BARR DB, BROCK JW, RYAN L, CHEN Z ET AL. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003, 14:269–277
 64. DUTY SM, SINGH NP, SILVA MJ, BARR DB, BROCK JW, RYAN L ET AL. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 2003, 111:1164–1169
 65. HAUSER R, MEEKER JD, DUTY S, SILVA MJ, CALAFAT AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006, 17:682–691
 66. ZHANG YH, ZHENG LX, CHEN BH. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: A cross-sectional study. *Biomed Environ Sci* 2006, 19:205–209
 67. SWAN SH. Fetal and postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the male: Recent findings. *Fertil Steril* 2008, 89(Suppl 2):e45
 68. TRAVISON TG, ARAUJO AB, O'DONNELL AB, KUPELIAN V, MCKINLAY

- JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:196–202
69. PERHEENTUPA A, LAATIKAINEN T, VIERULA M, SKAKKEBAEK NE, ANDERSSON AM, TOPPARI T. Clear birth cohort effect in serum testosterone and SHBG levels in Finnish men. Endocrine Society Meeting, Boston, 2006, abstract OR22–23
70. CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, SKAKKEBAEK NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992, 305:609–613
71. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM CENTER FOR THE EVALUATION OF RISKS TO HUMAN REPRODUCTION. *Final CERHR expert panel reports on 7 phthalate esters*. Sciences International Inc, Alexandria, VA, 2003
72. SHARPE RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett* 2001, 120:221–232
73. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Reproductive toxicity risk assessment guidelines. *Federal Register* 1996, 61:56274–56332
74. PANT N, SHUKLA M, KUMAR PATEL D, SHUKLA Y, MATHUR N, KUMAR GUPTA Y ET AL. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, 231:112–116
75. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod* 2001, 16:972–978
76. BAY K, ASKLUND C, SKAKKEBAEK N, ANDERSSON AM. Testicular dysgenesis syndrome: Possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20:77–90
77. FOSTER PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following *in utero* exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006, 29:140–147
78. STAHLHUT RW, VAN WIJNGAARDEN E, DYETD, COOKS, SWAN SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult US males. *Environ Health Perspect* 2007, 115:876–882
79. HATCH EE, NELSON JW, QURESHI MM, WEINBERG J, MOORE LL, SINGER M ET AL. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: A cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environ Health* 2008, 7:27
80. RUSYN I, PETERS JM, CUNNINGHAM ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in the liver. *Crit Rev Toxicol* 2006, 36:459–479
81. LAPINSKAS PJ, BROWN S, LEESNITZER LM, BLANCHARD S, SWANSON C, CATTLEY RC ET AL. Role of PPARalpha in mediating the effects of phthalates and metabolites in the liver. *Toxicology* 2005, 207:149–163
82. HOFFMAN RJ, NELSON LS, HOFFMAN RS. Pediatric and young adult exposure to chemiluminescent glow sticks. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002, 156:901–904
83. HAUSER R, CALAFAT AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 2005, 62:806–818
84. COBELLIS L, LATINI G, DE FELICE C, RAZZI S, PARIS I, RUGGIERI F ET AL. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003, 18:1512–1515
85. KLAUNIG JE, BABICH MA, BAETCKE KP, COOK JC, CORTON JC, DAVID RM ET AL. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol* 2003, 33:655–780
86. LATINI G, GALLO F, DE FELICE C. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer* 2004, 101:210
87. VALLES EG, LAUGHTER AR, DUNN CS, CANNELLE S, SWANSON CL, CATTLEY RC ET AL. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in responses to diisononyl phthalate. *Toxicology* 2003, 191:211–225
88. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. *Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, Atlanta, GA, 2002
89. HOPPIN JA, ULMER R, LONDON SJ. Phthalate exposure and pulmonary function. *Environ Health Perspect* 2004, 112:571–574
90. MAGLIOZZI R, NARDACCI R, SCARSELLA G, DI CARLO V, STEFANINI S. Effects of the plasticiser DEHP on lung of newborn rats: Catalase immunocytochemistry and morphometric analysis. *Histochem Cell Biol* 2003, 120:41–49
91. POLAKOFF PL, LAPP NL, REGER R. Polyvinyl chloride pyrolysis products. A potential cause for respiratory impairment. *Arch Environ Health* 1975, 30:269–271
92. NORBÄCK D, WIESLANDER G, NORDSTRÖM K, WÄLLINDER R. Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4:1016–1025
93. KIMBER I, DEARMAN RJ. An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses. *Toxicology* 2010, 271:73–82

Corresponding author:

S.P. Tokmakidis, Department of Physical Education and Sports Science, Democritus University of Thrace, University Campus, GR-691 00 Komotini, Greece
e-mail: stokmaki@phyed.duth.gr