

# Ftalaters helsefare

Av Christine Bjørge

Christine Bjørge er forsker ved Folkehelsa, avdeling for miljømedisin

Innlegg på seminar 2. desember 1999.

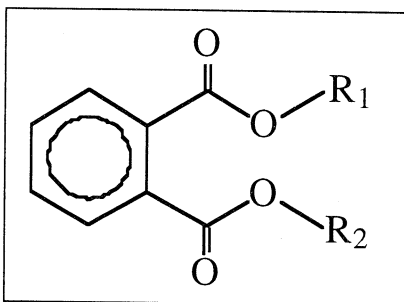
Ftalater er høyvolum kjemikalier som er tilstede i mange polymerprodukter. Forbruket av de mest brukte ftalater i EU er vist i tabell 1. Ftalater blir mest benyttet som plastmykgjørere i fleksibel PVC-plast, men benyttes også i maling, lakk, beis, lim, tetningsmiddel og trykkfarger.

Generell strukturformel for ftalater er vist i figur 1 og i tabell 2 er R-kjedene til de viktigste ftalatenes beskrevet. Ftalater er ikke kjemisk bundet til plastpolymeren. De kan derfor lekke ut av produktet og bli tilgjengelig for opptak i ulike organismer inklusive mennesket (2).

Mennesker kan eksponeres for ftalater på arbeidsplassen, som forbruker og indirekte via miljøet gjennom mat, luft og vann. For arbeidere er hudkontakt den viktigste eksponeringsveien og for forbrukere er inhalasjon og/eller oral eksponering den viktigste. Forbrukere

deles ofte opp i flere grupper; nyfødte, barn og voksne. For ftalater er denne inndelingen nødvendig fordi myke plastleker kan inneholde opptil 25-40 vektprosent ftalater og morsmelkerstatning er også vist å inneholde ftalater (3). Dette bidrar til at barn og nyfødte kan eksponeres for høyere nivåer av ftalater enn voksne.

De viktigste mistenkte helsefarene knyttet til eksponering for ftalater er



Figur 1.  
Generell strukturformel for ftalater

Tabell 1. Oversikt over forbruket av de mest brukte ftalater i EU

Navn	Fork.	Forbruk i EU (tonn/år)
Di(etylhexyl)ftalat	DEHP	400 000 - 500 000
Di-iso-desyl ftalat	DIDP	100 000 - 200 000
Di-iso-nonyl ftalat	DINP	100 000 - 200 000
Butylbensyl ftalat	BBP	20 000 - 50 000
Dibutyl ftalat	DBP	20 000 - 40 000

(Ref. nr 1) Fra Harris et al., 1997. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro, Environ. Health Perspect., 108; 802-811.

Navn	Fork.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Di(etylhexyl)ftalat	DEHP	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Di-iso-desyl ftalat	DIDP	-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>
Di-sio-nonyl ftalat	DINP	-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>
Butylbensyl ftalat	BBP	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Dibutyl ftalat	DBP	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

Tabell 2. De ulike ftalatenes R-kjeder

kreft og skader på reproduksjonssystemet som inkluderer både fertilitet og utvikling i fosterlivet (*in utero*) og frem til avvenning. Det diskuteres også mye om ftalatene kan forstyrre hormonbalansen. Disse mulige helsefarene knyttet til eksponering for ftalater er bare rapportert i forsøksdyr.

## Reproduksjon

### Fertilitet:

Ingen forandring i fertilitet er rapportert hos mennesker eksponert for ftalater i arbeidslivet eller som forbruker. I forsøksdyr gir noen ftalater (DEHP > DBP = BBP) forandringer i testikkelvevet, redusert testikkelvekt, og redusert antall kjønnsceller etter eksponering for relativt høye konsentrasjoner av ftalater (4-9) sammenlignet med hva mennesker eksponeres for. Unge dyr er vist å være mer følsomme for DEHP enn eldre dyr (10-12). Nulleffektsnivået for DEHP i rotter er 3.7 mg/kg/dag (12). Dette er basert på forandringer i Sertoli cellene. Sertoli cellene er støtte- og næringsceller for kjønnscellene i sædkanalene. For DBP er laveste effekt nivå i rotter 52 mg/kg/dag (13). Dette er basert på redusert vekt hos avkommet i annen generasjon i et to-generasjons reproduksjonsstudie. For BBP

er nulleffektsnivået 20 mg/kg/dag i rotter (7). Dette er basert på redusert antall kjønnsceller i bitestikkelen.

### Utvikling:

De samme ftalatene som viste forandringer i fertilitet hos forsøksdyr, er også mistenkt for å forstyrre utviklingen i forsøksdyr ved eksponering *in utero*. Spesielt er utviklingen av kjønnsorganer hos handyr forstyrret etter eksponering *in utero* (8, 14-17, Piersma., in prep.). Ftalater er vist å kunne passere placentabarrieren (18) og er også målt i morsmelk (19). For at et stoff skal klassifiseres som skadelig for utviklingen etter eksponering *in utero* bør skader på avkommet induseres ved doser som er lavere enn doser som er skadelige for moren. Når det gjelder ftalaten er skader på avkommet i forsøksdyr stort sett rapportert ved doser som er noe lavere enn de som gir skader på moren.

### Hormonhermer:

Om ftalatene er hormonhermere er mye diskutert. Dette er studert i cellekulturer (*in vitro*) og i hele dyr (*in vivo*). Det er undersøkt både for en mulig estrogen/antiestrogen aktivitet og en mulig androgen/antiandrogen aktivitet. For

ftalatene (DEHP, DBP, BBP, DINP og DIDP) er en svak eller negativ estrogen aktivitet funnet i *in vitro* (1, 13, 20) og likeledes i *in vivo* forsøk (20, 21). En mulig androgen effekt av ftalater er mindre studert enn en estrogen aktivitet. Antiandrogen aktivitet er rapportert for BBP *in vitro* (22), men ikke for DBP (23). En mulig antiandrogen aktivitet er rapportert for DBP, BBP og DEHP *in vivo* ved relativt høye konsentrasjoner (250-500 mg/kg/dag *in utero*) (14, 16, 17, 23-25, Piersma et al., in prep.) I disse studiene er det spesielt i utviklingen av kjønnsorganene hos hanrotter forstyrrelser er påvist. Siden en mulig antiandrogen aktivitet er rapportert for DBP, BBP og DEHP i forsøksdyr er det interesse for at det undersøkes om DIDP og DINP også har slik aktivitet. Hvilken konsekvenser en mulig antiandrogen aktivitet målt i dyreforsøk *in vivo* har for mennesker er ikke klarlagt

## Kreft

DEHP > DINP induserer leverkreft i forsøksdyr (26-28). Mekanismen for induksjon av leverkreft er peroxisom proliferasjon. Dette er en mekanisme som antagelig ikke er relevant for mennesker (29, 30), men noen grupper mennesker kan kanskje være mer følsomme enn andre (30). Det er ikke utført noen karsinogenitetsstudier med DIDP, men peroxisom proliferasjon er rapportert. Når det gjelder induksjon av peroxisom proliferering er ftalater med lengre/og eller grenete R-kjeder mer potente enn de med korte/og eller rette R-kjeder.

## Oppsummering

De viktigste mistenkte helsefarene knyttet til eksponering for ftalater er kreft, eller skader på reproduksjonssystemet. Reproduksjonssystemet inkludere fertilitet og utvikling *in utero* frem til avvenning. Disse effektene er bare påvist i forsøksdyr. Leverkreft som er rapportert etter eksponering for DEHP og DINP i forsøksdyr er vist å induseres ved mekanismer som er lite relevant for mennesker. Skader på reproduksjonen er rapportert etter eksponering for ftalater (DEHP, DBP og BBP) i forsøksdyr ved relativt høye konsentrasjoner sammenlignet med hva mennesker blir eksponert for. Hvilke mekanismer som er involvert er foreløpig ikke klarlagt, men en mulig effekt på Sertoli cellene og/eller en antiandrogen aktivitet er rapportert for noen av ftalatene. Mer kunnskap om dette er nødvendig. Hvilke konsekvenser en mulig antiandrogen aktivitet av ftalater har for mennesker som blir eksponert for lave doser er det begrenset kunnskap om.

## Referanser

1. Harris CA, Henttu P, Parker MG and Sumpter JP. (1997). The oestrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.*, 105 (8); 802-811.
2. Marx JL. (1972). Phthalic acid esters: biological impact uncertain. *Science*, 178; 46-47.
3. MAFF (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food). (1996). Food surveillance information sheet number 83. Phthalates in infant formula.
4. Gray TJB and Beaman JA. (1984).

- Effects of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem. Toxicol.*, 22; 123-131.
5. Boekelheide K. (1993). Sertoli cell toxicants. In *The Sertoli cell* (LD Russell and MD Griswold, Eds.) pp 551-575. Cache River Press, Clearwater FL.
  6. Richburg JH and Boekelheide K. (1996). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate rapidly alters both Sertoli cell vimentin filaments and germ cell apoptosis in young rat testes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 137; 42-50.
  7. National Toxicology Program. (1997). Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies). TR No. 458, NIH publication No. 97-3374.
  8. Wine RN, Li L-H, Barnes LH, Gulati DK and Chapin RE. (1997). Reproductive toxicity of Di-*n*-butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.*, 105; 102-107.
  9. Mylchreest E and Foster PMD. (1998). Antiandrogenic effects of Di(*n*-butyl) Phthalate on male reproductive development: A non receptor mechanism. *CIIT activities*, 18 (9); 1-7.
  10. Gray TJB and Butterworth KR. (1980). Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. (Suppl.)*, 4; 452-455.
  11. Sjøberg P, Lindqvist NG and Ploen L. (1986). Age dependent response of the rat testis to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ. Health Perspect.*, 65; 237-242.
  12. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG and Chu I. (1997). Subchronic oral toxicity of di-*n*-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, 35 (2); 225-239.
  13. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG and Sumpter JP. (1995). A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, 103; 582-587.
  14. Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M, Trimarchi GR and Costa G. (1998). Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem. Toxicol.*, 36 (11); 963-970.
  15. Tyl RW et al. (1988). Developmental toxicity evaluation of dietary DEHP in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 10; 395-412.
  16. Mylchreest E, Cattley RC and Foster PMD. (1998). Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(*n*-butyl) Phthalate: An antiandrogenic mechanism? *Toxicol Science*, 43; 47-60.
  17. Mylchreest E, Sar M, Cattley RC and Foster PMD. (1999). Disruption of androgen-regulated male reproductive development by Di(*n*-Butyl) Phthalate during late gestation in rats is different from flutam-

- ide. Toxicol. Appl. Pharma-col., 156; 81-95.
18. Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne F, Gallissot F and Sabate JP. (1998). Assessment of the developmental toxicity, metabolism and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol. Science, 45; 212-224.
  19. Parmar D, Strivastava SP and Singh GB. (1995). Testicular toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in developing rats. Vet. Hum. Toxicol., 34 (4); 310-313.
  20. Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR and Matthews JB. (1998). Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol. Science, 46; 282-293.
  21. Mulligan SR, Balasubramanian AV and Kalita JC. (1998). Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute *in vivo* mammalian assay. Environ. Health Perspect., 106; 23-26.
  22. Sohoni P and Sumpter JP. (1998). Several environmental oestrogens are also anti-androgens. J. Endocrinology, 158; 327-339.
  23. Gray Jr. LE, Ostby JS, Mylchreest E, Foster PMD and Kelce WR. (1998). Dibutyl phthalate (DBP) induces antiandrogenic but not estrogenic *in vivo* effects in LE hooded rats. Toxicol. Science, 42 (1-S), 176.
  24. Foster PMD, Mylchreest E, Cattley RC, Gaido KW and Wallace DG. (1998). The antiandrogen effects of Di-n-Butyl Phthalate in the rat. CI-IT Activities, 18 (10); 8-9.
  25. Schilling et al., 1999. Only abstract was available.
  26. National Toxicology Program. (1982). Technical report on the carcinogenicity bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate, Research Triangle Park, NC, National Toxicology Programme (DHHS Publ. No. (NIH) 82-1773).
  27. Rao MS, Yeldandi AVP and Subbarao V. (1990). Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)- phthalate in F344 rats. J. Toxicol. Environ. Health, 30; 85-89.
  28. Covance study No. 2598-104, final report (May 1998). Oncogenicity study in rats with DINP including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analysis. 1-82.
  29. Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliot BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S andPurchase IF. (1994). Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. Hum. Exp. Toxicol., 13 (suppl. 2); 1-117.
  30. Vanden Heuvel JP. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARS) and carcinogenesis. (1999). Toxicol. Science, 47; 1-8.