

*Pregledni rad /
Review article*

FTALATI KAO ENDOKRINI DISRUPTORI U
POTROŠAČKIM PROIZVODIMA

PHTHALATES AS ENDOCRINE DISRUPT-
ING CHEMICALS IN CONSUMER
PRODUCTS

Kristina Stepanović^{1,2}, Jovana Prodanović^{1,2},
Mia Manojlović^{1,2}, Bojan Vuković^{1,2}, Maja Milanović^{1,3},
Nataša Milošević^{1,3}, Jan Suđi^{1,3}, Nataša Milić^{1,3},
Milica Medić Stojanoska^{1,2}

Correspondence to:

dr **Kristina Stepanović**,

Klinika za endokrinologiju, dijabetes,
bolesti metabolizma

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad,
Srbija

Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

e-mail: kristina.stepanovic@mf.uns.ac.rs

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Novi Sad,
Srbija

³ Zavod za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu,
Novi Sad Srbija

Ključne reči

Ftalati, Ftalatni metaboliti, Endokrini dis-
ruptori

Key words

Phthalate, Phthalate metabolites,
Endocrine disruptors

Sažetak

Ftalati predstavljaju grupu sveprisutnih hemikalija koje se nalaze u mnogim potrošačkim proizvodima koje čovek svakodnevno upotrebljava. Za ftalate je poznato da su endokrini disruptori, odnosno da remete funkciju endokrinog sistema putem kompeticije sa endogenim hormonima, tako što se vezuju za receptore ili menjaju sintezu i metabolizam hormona. Potencijalni vidovi ekspozicije ftalatima jesu ingestija, inhalacija i apsorpcija preko kože. Smatra se da deluju preko nuklearnih receptora i preko njih utiču na regulaciji velikog broja funkcija ćelije, sa sposobnošću da menjaju samu strukturu ćelije i dovedu do poremećaja zdravlja.

UVOD

Ftalati predstavljaju grupu sveprisutnih hemikalija (diestre 1,2- benzendikarboksilne kiseline, odnosno, estre ftalne kiseline) koje se nalaze u mnogim potrošačkim proizvodima koji se svakodnevno upotrebljavaju ⁽¹⁾. U organizam dospevaju putem inhalacije, ingestije ili apsorpcije preko kože, kada se metabolišu u dva koraka, hidrolizom i konjugacijom ⁽²⁾. Putem kompeticije sa endogenim hormonima, ftalati mogu štetno da utiču na zdravlje i da interferiraju sa normalnim rastom i razvojem ⁽³⁾.

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Ftalati predstavljaju hemijska jedinjenja za koje je poznato da su endokrini disruptori, odnosno da remete funkciju endokrinog sistema tako što se vezuju za receptore ili menjaju sintezu i metabolizam hormona ⁽³⁾. Nivo ftalatnih metabolita varira u populaciji, pri čemu je poznato da rasne/etničke manjine i osobe ženskog pola imaju veće koncentracije ovih hemikalija u odnosu na pripadnike bele rase i osobe muškog pola. Ove razlike u koncentraciji ftalatnih metabolita u populaciji mogu se pripisati razlikama u

obrascima ponašanja i načinu života koji mogu da izmene ekspoziciju ftalatima, kao što su upotreba preparata za ličnu negu i lekova, kao i pakovanje hrane u plastiku koja sadrži ftalate velike molekulske težine. Na primer, pretpostavlja se da žene imaju veću koncentraciju pojedinih ftalatnih metabolita u poređenju sa muškarcima usled upotrebe parfema, lakova za nokte, i drugih preparata za ličnu negu ^(4,5).

**POTENCIJALNI VIDOVI EKSPOZICIJE
FTALATIMA**

Ftalati se nalaze u mnogim proizvodima koje čovek svakodnevno upotrebljava, uključujući sredstva za pakovanje hrane, igračke, građevinski materijal, kućni nameštaj, odeću, boje, proizvode za ličnu negu i farmaceutske proizvode. Usled široke upotrebe ovih proizvoda, opšta populacija je kontinuirano izložena ftalatima ⁽⁶⁾. Potencijalni vidovi ekspozicije ftalatima jesu ingestija, inhalacija i apsorpcija preko kože. Ingestija putem hrane predstavlja dominantan vid ekspozicije ftalatima velike molekulske težine. Ingestija prašine, i donekle, proizvoda za ličnu negu, kao i stavljanje u usta igračaka i drugih predmeta kod odojčadi i dece, mogu

doprineti ekspoziciji ovim putem. Viša stopa ingestije ftalata prisutnih u majčinom mleku, mlečnim formulama, kravljem mleku ili pakovanjima za hranu mogu dalje da vode do veće ekspozicije ftalatima kod dece (7,8). Inhalacija vazduha, letećih partikula i aerosola poreklom od različitih sprejeva takođe mogu značajno da doprinesu apsorpciji ftalata. Ekspozicija preko kože posredstvom upotrebe proizvoda za ličnu negu i dermalni kontakt sa plastičnim proizvodima, tlom i prašinom može doprineti totalnom unosu pojedinih ftalata. Dodatno, nedavne studije raspravljaju mogućnost da transdermalni unos može biti značajan put unosa za ftalate male molekulske težine (9,10).

HEMIJSKE KARAKTERISTIKE FTALATA

Ftalati su estri ftalne kiseline koji se u industriji dele na supstance visoke i niske molekulske težine. Oni visoke molekulske težine (npr. dietilheksil ftalat-DEHP) dominantno se koriste kao plastifikatori, supstance koje se dodaju plastici da poboljšaju njenu fleksibilnost, transparentiju, izdržljivost i dugovečnost. Primarno omekšavaju polivinil hlorid. Kako sa plastikom koju omekšavaju formiraju nekovalentne veze, ftalati se sa lakoćom otpuštaju u okruženje. Ftalati male molekulske težine (npr. dietil-ftalat (DEP) i dibutil-ftalat (DBP)) se koriste kao rastvarači u proizvodnji sredstava za ličnu higijenu (11,12).

METABOLIZAM FTALATA

Ftalati imaju izuzetno brz metabolizam, što je ujedno i glavni razlog zbog kojeg se oni ne određuju kao takvi u serumu, već se vrši određivanje njihovih metabolita u urinu. Kada jednom dospeju u organizam, ftalati se brzo metabolišu putem hidrolize na njihove odgovarajuće monoestar metabolite, koji se potom dalje metabolišu ili eliminišu putem urina u vidu glukuronida (13). Stoga je važna stavka metabolizma ftalata i njihovo izlučivanje. Poznato je da se ftalati kratkog lanca metabolišu do monoestar metabolita koji se potom izlučuju putem urina, dok ftalati dugog lanca prolaze dalje kroz procese metabolizma da bi se izlučili putem urina i fecesa u obliku brojnih drugih metabolita. Oni takođe prolaze kroz placentarnu barijeru kao i u majčino mleko, a poznato je da se izlučuju i putem pljuvačke i semene tečnosti ali u malim koncentracijama gde su praktično nemerljivi. Danas se kao materijal za procenu ftalata u organizmu sa najvećim uspehom koristi urin zbog brzine metabolizma ftalata i visokih koncentracija ftalatnih metabolita u istom (14). Laka dostupnost, neinvazivno merenje i održavanje nivoa ftalatnih metabolita u urinu tokom vremena doprinose da ova metoda bude metoda izbora. Kako bi se prevenirala potencijalna kontaminacija uzorka ftalatima iz okruženja, procena izloženosti ftalatima kod ljudi se sprovodi prvenstveno putem biomonitoringa ftalatnih metabolita u urinu (15).

MEHANIZAM DEJSTVA FTALATA

Smatra se da ftalati deluju preko nuklearnih receptora i preko njih učestvuju u regulaciji velikog broja ćelijskih funkcija. Na ove receptore lipofilni hormoni i molekuli, poput steroidnih hormona, tireoidnih hormona, derivata vitamina D i A, masnih kiselina, žučnih kiselina, derivata holesterola, leukotrijena i prostaglandina, takođe deluju kako bi izazvali transkripciju određenog gena. Identifikovano je 48 nuklearnih receptora koji su zaduženi za mno-

gobrojne vitalne funkcije poput metabolizma, razvoja fetusa i reprodukcije, što govori u prilog tome da, kako hormoni i molekuli u ljudskom telu, tako i ftalati mogu uticati na prethodno nabrojane vitalne funkcije (16). Nuklearni receptori poput peroksizmalnog proliferativnog aktiviranog receptora (PPAR) alfa, beta i gama, imaju značajne uloge u transkripciji gena koji su odgovorni za metabolizam glukoze i insulina, zatim kontrolišu intracelularni lipidni fluks, proliferaciju i diferencijaciju adipocita (16,17). Ovi heterodimeri imaju istaknutu ulogu, služeći kao senzori metaboličkih liganda za različite lipofilne hormone, dijetne masne kiseline i njihove metabolite. Stoga se njihovi agonisti i antagonisti koriste u terapiji poremećaja metabolizma glukoze, kao i gojaznosti (18). Iz svega prethodno navedenog dolazi se do zaključka da ftalati mogu igrati značajnu ulogu u nastanku bolesti endokrinog sistema, prvenstveno poremećaja metabolizma glukoze i gojaznosti.

ŠTETNI UTICAJI FTALATA NA ZDRAVLJE

Poznato je da ftalati deluju toksično u pogledu razvoja i reproduktivnih funkcija. Postoje indikacije da mogu da štete genitalnom razvoju, da utiču na status polnih hormona kod novorođenčadi, na kvalitet semene tečnosti i nastupanje puberteta (19-21). Nedavne studije ukazuju da prenatalna ekspozicija ftalatima može da utiče na neurološki razvoj, mentalni, psihomotorni i bihevioralni razvoj dece (22,23). U Evropskoj Uniji upotreba pojedinih ftalata u igračkama, preparatima za negu dece i preparatima za ličnu upotrebu je ograničena zbog činjenice da su ftalati klasifikovani kao reproduktivni/razvojni toksikanti ili iz principa predostrožnosti (24). Ekspozicija ftalatima se takođe dovodi u vezu sa nastankom brojnih drugih endokrinih poremećaja, respiratornih i kardiovaskularnih bolesti (25,26).

Smatra se da ftalati doprinose razvoju gojaznosti i porastu insulinske rezistencije na brojne načine. Na primer, poznato je da se ftalati vezuju za PPAR receptor gama (PPAR- γ), što bi moglo da dovede do povećanja produkcije adipocita i da, u uslovima povećanog kalorijskog unosa, doprinese razvoju insulinske rezistencije. Adipogeni metabolički putevi su opisani u literaturi kao elementi uključeni u razvoj metaboličkog sindroma, a kao takvi direktno povećavaju mogućnost razvoja istog (27,28).

ZAKLJUČAK

Prilikom delovanja ftalata kao endokrinih disruptora na hormonske receptore, efekti štetnog delovanja zavise od visine doze, dužine delovanja i razvojnog stadijuma jedinke. Poseban akcenat se stavlja na ekspoziciju ftalatima u periodu razvoja fetusa i deteta kako je osoba u tom periodu najpodložnija razvijanju patoloških stanja.

Podaci iz literature, saznanja o načinu delovanja ftalata i njihovom uticaju na ljudsko zdravlje kao i prisustvo proizvoda koji sadrže ftalate u svakodnevnicima čoveka pobuđuje interesovanje javnosti. Povezanost sa ozbiljnim bolestima kao i mogućnost otkrivanja novih uzročno posledičnih veza doprinose sve većoj zabrinutosti stručne javnosti od mogućih dejstva ftalata.

Njihov mehanizam delovanja, osobina da menjaju samu strukturu ćelije predstavlja opasnost po čovekov organizam sa jedne strane, a sa druge strane stvara potrebu za daljim ispitivanjima i studijama.

Abstract

Phthalates represent a group of chemicals that are present in many consumer products being used on a day to day basis. They are known to act as endocrine disruptors which distort endocrine system function due to competition with endogenous hormones by adhering to the receptors or by changing the synthesis and metabolism of hormones. Potential ways of phthalate exposure are ingestion, inhalation and skin absorption. They are considered to interfere with nuclear receptors and in that way affect many parts of cell functioning by changing its structure and consecutively disrupting health.

LITERATURA

1. Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Callesen M, Toftum J, Clausen G. Children's Phthalate Intakes and Resultant Cumulative Exposures Estimated from Urine Compared with Estimates from Dust Ingestion, Inhalation and Dermal Absorption in Their Homes and Daycare Centers. *PLoS ONE* 2013;8(4).
2. Bajkin I, Bjelica A, Ičin T, Dobrić V, Kovačev Zavišić B, Medić Stojanoska M. Effects of phthalic acid esters on fetal health. *Med Pregl* 2014; LXVII (5-6):172-5.
3. Meeker DJ, Sathyanarayana S, Swan HS. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2009;364: 2097-113.
4. Rudel RA et al. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl)phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 2011;119:914-20
5. Lim M, Park JY, Lim JE, Moon HB, Lee K. Receptor-based aggregate exposure assessment of phthalates based on individual's simultaneous use of multiple cosmetic products. *Food Chem Toxicol.* 2019;127:163-172.
6. Darvishmotevalli M, Bina B, Feizi A, Ebrahimpour K, Pourzamani H, Kelishadi R. Monitoring of urinary phthalate metabolites among pregnant women in Isfahan, Iran: the PERSIAN birth cohort. *J Environ Health Sci Eng.* 2019;17(2):969-978.
7. Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, Bergman Å, Lindh CH, Kraus AM. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere.* 2018;208:40-49.
8. Wu W, Zhou F, Wang Y, Ning Y, Yang JY, Zhou YK. Phthalate levels and related factors in children aged 6-12 years. *Environ Pollut.* 2017;220(Pt B):990-996.
9. Gao CJ, Wang F, Shen HM, Kannan K, Guo Y. Feminine Hygiene Products-A Neglected Source of Phthalate Exposure in Women. *Environ Sci Technol.* 2020;54(2):930-937.
10. Food Chem Toxicol. 2019 May;127:163-172. Human exposure to phthalates from house dust in Bangkok, Thailand. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2019;54(13):1269-1276.
11. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater.* 2017 Oct 15;340:360-383.
12. Chen M, Tao L, Collins EM, Austin C, Lu C. Simultaneous determination of multiple phthalate metabolites and bisphenol-A in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2012;904:73-80.
13. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(7):899-911.
14. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics.* 2019;7(2):21.
15. Tsochatzis ED, Tzimou-Tsitouridou R, Gika HG. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ Int.* 2015;85:27-39.
16. Lind PM, Zethelius B, Lind L. Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1519-24.
17. Mráz M et al. Potential sources of phthalates and bisphenol A and their significance in the development of metabolic diseases. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(3):11-5.
18. Desvergne B¹, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):43-8.
19. Li X, Mo J, Zhu Q, Ni C, Wang Y, Li H, Lin ZK, Ge RS. The structure-activity relationship (SAR) for phthalate-mediated developmental and reproductive toxicity in males. *Chemosphere.* 2019;223:504-513.
20. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):764-793.
21. Araki A et al. Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: the Hokkaido study on environment and children's health. *PLoS One.* 2014;9(10):e109039.
22. Holahan MR, Smith CA. Phthalates and neurotoxic effects on hippocampal network plasticity. *Neurotoxicology.* 2015;48:21-34.
23. Zhang Q, Chen XZ, Huang X, Wang M, Wu J. The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts. *Neurotoxicology.* 2019;73:199-212.
24. Birnbaum SL, Schug TT. Phthalates in our food. *Endocrine disruptors.* 2013;1(1):1-5.
25. Katsikantami I et al. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int.* 2016 Dec;97:212-236.
26. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Dec;26(35):35670-35686.
27. Milošević N et al. Could phthalates exposure contribute to the development of metabolic syndrome and liver disease in humans? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(1):772-784.
28. Ko NY, Lo YC, Huang PC, Huang YC, Chang JL, Huang HB. Changes in insulin resistance mediate the associations between phthalate exposure and metabolic syndrome. *Environ Res.* 2019;175:434-441.

■ The paper was received / Rad primljen: 06.03.2020.
Accepted / Rad prihvaćen: 15.03.2019.