

L'uso dei prodotti per la cura personale negli uomini , le loro concentrazioni urinarie di metaboliti parabeni e ftalati: i risultati dello studio sull'ambiente e sulla salute riproduttiva (EARTH).

Feiby L. Nassan, ¹ Brent A. Coull, ² Audrey J. Gaskins, ^{3,4} Michelle A. Williams, ⁵ Niels E. Skakkebaek, ⁶ Jennifer B. Ford, ¹ Xiaoyun Ye, ⁷ Antonia M. Calafat, ⁷ Joseph M Braun, ⁸ e Russ Hauser ^{1,5,9}

Traduzione a cura
di Carmela Gigantiello

Introduzione

In questa ricerca, quattrocento uomini hanno contribuito con 1.037 campioni di urina (media di 3 / uomo) a fornire un dato sull'aumento percentuale di monoetilftalato (MEP) , associato all'uso di acqua di colonia / profumo (83%, valore $p < 0,01$) e deodorante (74%, valore $p < 0,01$). Al contrario, l'aumento percentuale maggiore per i parabeni è stato associato all'uso della lozione solare / crema solare (66-156%) e della lozione per mani / corpo (79-147%). Gli aumenti di MEP e parabeni erano generalmente maggiori con l'uso di PCP entro 6 ore dalla raccolta delle urine. Un sottogruppo di 10 PCP che sono stati utilizzati entro 6 ore dalla raccolta delle urine ha contribuito ad almeno il 70% del punteggio ponderato e ha previsto un aumento del 254-1,333% nelle concentrazioni di MEP e parabeni.

Lo studio Ambiente e salute riproduttiva (EARTH) (2004-oggi), ha arruolato coppie in cerca di un trattamento per la fertilità presso il Massachusetts General Hospital (MGH) Fertility Center per identificare i determinanti della fertilità ([Braun et al 2014.](#) ; [Dodge et al. 2015](#)). Tra i partner maschi che avevano 18-55 anni, circa il 50% ha accettato di partecipare. I partecipanti di sesso maschile sono stati seguiti dall'iscrizione allo studio, fino a quando il loro partner ha avuto un parto vivo o la coppia ha interrotto il trattamento presso MGH. Circa il 30% degli uomini ,aveva una diagnosi primaria di infertilità da fattore maschile ([Dodge et al., 2015](#)). Nella presente analisi, gli uomini con tutti i requisiti, hanno fornito almeno un campione di urina e completato il questionario PCP , con consenso informato.

Lo studio EARTH è stato approvato dalle commissioni di revisione istituzionale di MGH, della Harvard TH Chan School of Public Health e dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Al momento dell'arruolamento, è stato utilizzato un questionario ,che ha raccolto informazioni su dati demografici, stile di vita e informazioni sulla salute, mentre un infermiere incaricato, ha misurato la loro altezza e il loro peso. Al momento del reclutamento e ad ogni visita successiva, gli uomini hanno compilato un questionario sull'uso dei PCP nelle ultime 24 ore. C'erano domande per l'uso di 16 PCP, ma nell'analisi abbiamo escluso il dentifricio (usato nel 98% degli uomini) e lo

smalto (uso <1%). Pertanto, abbiamo incluso deodoranti, shampoo, balsamo / risciacquo, lacca per capelli / gel per capelli, combinato con altri prodotti per la cura dei capelli (tra cui mousse,

decolorante, permanente), crema da barba, dopobarba, acqua di colonia / profumo, collutorio, bar sapone, sapone liquido / lavaggio del corpo, disinfettante per le mani, crema per mani / corpo e crema solare / crema solare.

Sulla base di alcune pubblicazioni, che mostrano concentrazioni urinarie più elevate di MEP dopo l'uso di PCP negli uomini della stesso gruppo di fertilità ([Duty et al., 2005](#)), e un altro studio che mostrava concentrazioni più elevate di urina dopo l'esposizione cutanea attraverso l'applicazione della lozione ([Janjua et al.](#)), si è deciso a *priori* di esplorare sia la finestra temporale di 6 ore sia quella di 24 ore per PCP prima della raccolta delle urine. Inoltre, nelle donne della stessa popolazione di fertilità, abbiamo riportato concentrazioni di biomarker urinari più elevate quando il prodotto è stato utilizzato entro 6 ore prima della raccolta del campione di urina ([Braun et al., 2014](#)).

Ad ogni visita, gli uomini raccoglievano l'urina in una tazza di polipropilene sterile usando procedure standard. Il personale dello studio ha registrato il tempo di raccolta e ha misurato la gravità specifica (SG) utilizzando un rifrattometro portatile (National Instrument Co. Inc.). I campioni di urina sono stati divisi in aliquote, congelati e conservati a -80 ° C prima della spedizione su ghiaccio secco al CDC. In breve, la tecnica analitica per la quantificazione dei biomarcatori urinari coinvolgeva la deconiugazione enzimatica dei metaboliti urinari, seguita dall'estrazione in fase solida, dalla separazione mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni e dal rilevamento mediante spettrometria di massa tandem di diluizione isotopica.

Le distribuzioni delle concentrazioni urinarie di metaboliti ftalati e parabeni non erano statisticamente differenti quando si confrontavano i dati completi e incompleti sull'uso della PCP, suggerendo che la mancanza non era correlata ai nostri esiti e non avrebbe probabilmente un impatto sui nostri risultati. Abbiamo studiato i pattern di mancanze per l'uso di PCP e la concordanza tra PCP all'interno dello stesso uomo per le visite ripetute. Abbiamo utilizzato più imputazioni per tenere conto dei dati mancanti, utilizzando l'imputazione multipla mediante equazioni concatenate (MICE) ([Sterne et al., 2009](#) e [White et al., 2011](#)) per l'imputazione dei dati e delle covariate mancanti per PCP (due uomini mancano il BMI). Per ogni PCP in qualsiasi momento, i predittori erano lo stesso PCP utilizzato in altri momenti, la gravità specifica dell'urina ([O'Brien et al., 2016](#)), la razza, l'età, l'IMC, l'anno solare, il tempo di raccolta del campione, l'attuale fumo e stagione.

I risultati dimostrano che, il 29% degli uomini forniva 1 campione di urina, il 31% ne forniva 2 e il 40% ne forniva almeno 3. Il tempo medio tra le due raccolte consecutive di urine per uomo era di 77 d (intervallo interquartile: 34-126 d).

Gli uomini erano per lo più Caucasici (86%), non fumatori (93%), e aveva un'età media di 36 anni, media BMI di 27 kg / m², e diplomato o laureato (84%) al momento dell'iscrizione. Il tempo di raccolta delle urine variava da 6 a 18 ore con il 42% raccolto tra le 9 e le 12 ore e il 46% dei campioni raccolti nella stagione calda ([Tabella 1](#)).

Tabella 1. Dati demografici relativi a 400 uomini che hanno fornito 1.037 campioni di urine nello studio sull'ambiente e la salute riproduttiva (EARTH).

Caratteristiche di base	N (%) o media ± SD [intervallo]
Età (anni)	36,5 ± 5,50 [23,9,6,6]
Gara	
caucasico	343 (86)
Nero / afroamericano	13 (3)
asiatico	29 (7)
Altro	15 (4)
BMI (kg / m ²) ^a	27,5 ± 4,45 [18,6, 50,0]
Categorie BMI	
Sottopeso: <18,5	2 (1)
Peso normale: 18,5≤BMI <25	114 (28)
Sovrappeso: 25≤BMI <30	192 (48)
Obesi: BMI≥30	92 (23)
Categorie di istruzione ^a	
Meno di un laureato	50 (16)
Laureato	109 (34)
Laurea	158 (50)
Stato attuale del fumo	
sì	26 (7)
No	374 (93)
Caratteristiche variabili nel tempo per la raccolta del campione di urina	n (%)
Stagione calda (aprile-settembre)	477 (46)

Tabella 1. Dati demografici relativi a 400 uomini che hanno fornito 1.037 campioni di urine nello studio sull'ambiente e la salute riproduttiva (EARTH).

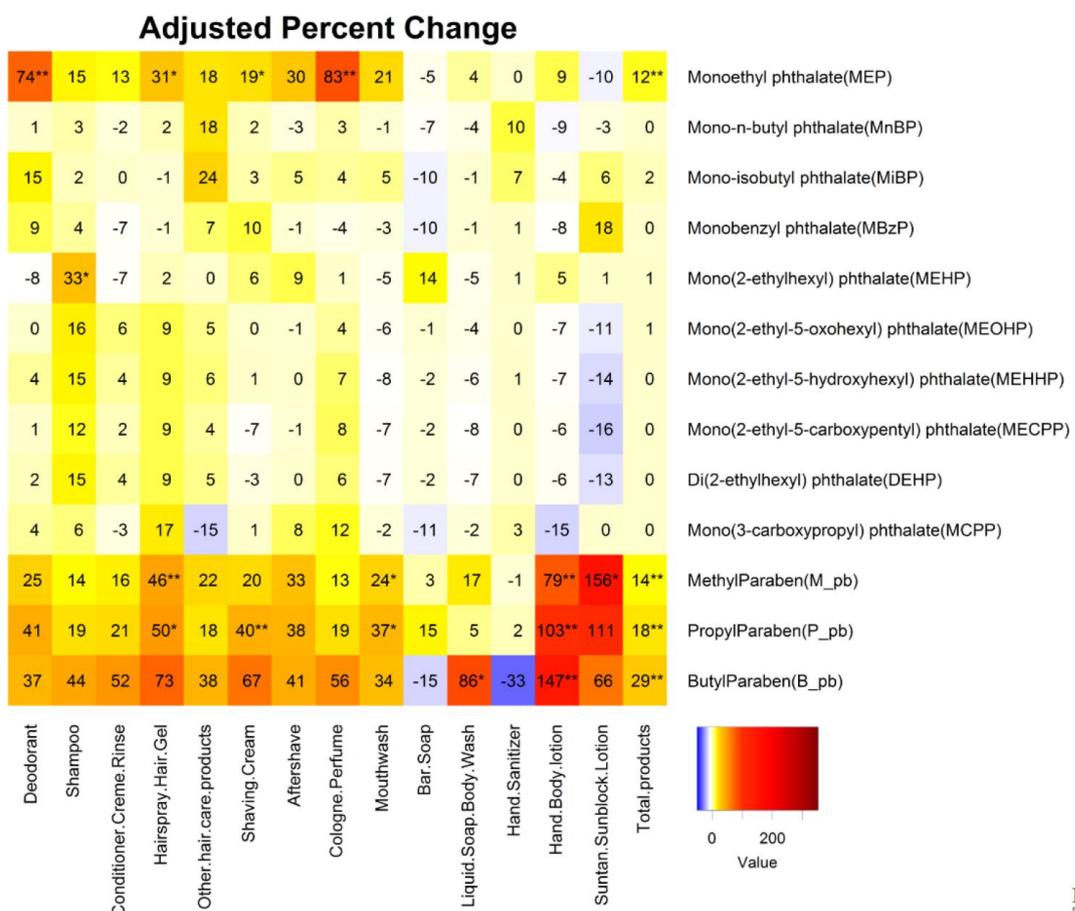
Caratteristiche di base	N (%) o media \pm SD [intervallo]
Anno civile	
2004-2009	522 (50)
2010-2015	515 (50)
Ora del giorno	
Prime ore del mattino: > 0500 e \leq 0900 ore	385 (37)
Tarda mattinata fino a mezzogiorno: > 0900 e \leq 1200 ore	432 (42)
Pomeriggio: > 12 ore	220 (21)

Tabella 2. Uso auto-segnalato di 14 prodotti per la cura della persona (PCP) entro 24 e 6 ore dalla raccolta del campione di urina tra 400 uomini nello studio sulla salute ambientale e riproduttiva (EARTH).

Prodotti per la cura personale (PCP)	n(risponde sì / no)	N (risposta sì / no e tempo segnalato dall'ultima utilizzata)	n (%) ha risposto sì entro 24 h	n (%) ha risposto sì entro 6 h	% Concorde ^{mc} corso del tempo
Deodorante	1.029	1.023	879 (85)	723 (71)	82
Shampoo	1.032	1.024	832 (81)	584 (57)	74
Condizionatore / crema per il risciacquo	946	941	220 (23)	149 (16)	76
Lacca per capelli / gel per capelli	952	948	291 (31)	222 (23)	83
Altri prodotti per la cura dei capelli ^b	914	910	66 (7)	46 (5)	90
Schiuma da barba	993	993	390 (39)	263 (26)	62
Dopobarba	800	799	79 (10)	53 (7)	87
Colonia / profumo	955	952	202 (21)	145 (15)	79
Collutorio	975	969	325 (33)	199 (21)	72
Saponetta	1.003	1.001	755 (75)	567 (57)	81
Sapone liquido / lavaggio del corpo	1.016	990	732 (72)	508 (51)	55
Disinfettante per le mani	726	714	219 (30)	128 (18)	47
Crema mani e corpo	698	695	162 (23)	102 (15)	81

Tabella 2. Uso auto-segnalato di 14 prodotti per la cura della persona (PCP) entro 24 e 6 ore dalla raccolta del campione di urina tra 400 uomini nello studio sulla salute ambientale e riproduttiva (EARTH).

Prodotti per la cura personale (PCP)	n(risponde sì / no)	N (risposta sì / no e tempo segnalato dall'ultima utilizzata)	n (%) ha risposto sì entro 24 h	n (%) ha risposto sì entro 6 h	% Concorde ^{ur} corso del tempo
Lozione abbronzatura / crema solare	863	862	25 (3)	12 (1)	93



Le variazioni percentuali corrette delle concentrazioni urinarie (secondo l'approccio PCP singolo) sono risultate più elevate per i MEP (ad esempio, aumento dell'83% con l'uso di acqua di colonia / profumo e aumento del 74% con l'uso di deodoranti) ([Figura 1](#)). Lacca per capelli / gel per capelli, dopobarba, collutorio, crema da barba e altri prodotti per la cura dei capelli prevedevano concentrazioni di MEP (aumento del 18-31%). Per i tre parabeni, i più forti predittori sono stati l'uso di crema solare / crema solare (aumento del 66-156%) e della lozione per mani / corpo (aumento del 79-147%). Lacca per capelli / gel per capelli, crema da barba, dopobarba, collutorio e deodorante erano predittori moderati per i parabeni. L'uso di sapone liquido / lavaggio del corpo era

un forte predittore solo per il butilparabene (86%). Oltre a disinfettante per le mani e saponetta, il resto dei PCP erano predittori da moderati a deboli dei tre parabeni. Ogni ulteriore tipo di PCP utilizzato, indipendentemente da quale PCP, è stato associato ad un aumento del 12% nel MEP e ad un aumento del 14-29% delle concentrazioni urinarie di parabeni. Sebbene l'uso di shampoo fosse significativamente associato ad un aumento del 33% delle concentrazioni urinarie di MEHP, non era significativamente associato con gli altri metaboliti del DEHP. Le associazioni tra l'uso di PCP e le concentrazioni urinarie di altri metaboliti dello ftalato erano da deboli a nulle e talvolta persino negative, ma nessuna era statisticamente significativa. L'aumento percentuale delle concentrazioni urinarie associate all'uso di PCP entro 6 ore dalla raccolta delle urine è stato generalmente maggiore e statisticamente più significativo rispetto all'uso entro 24 ore ([Figura 2](#)).

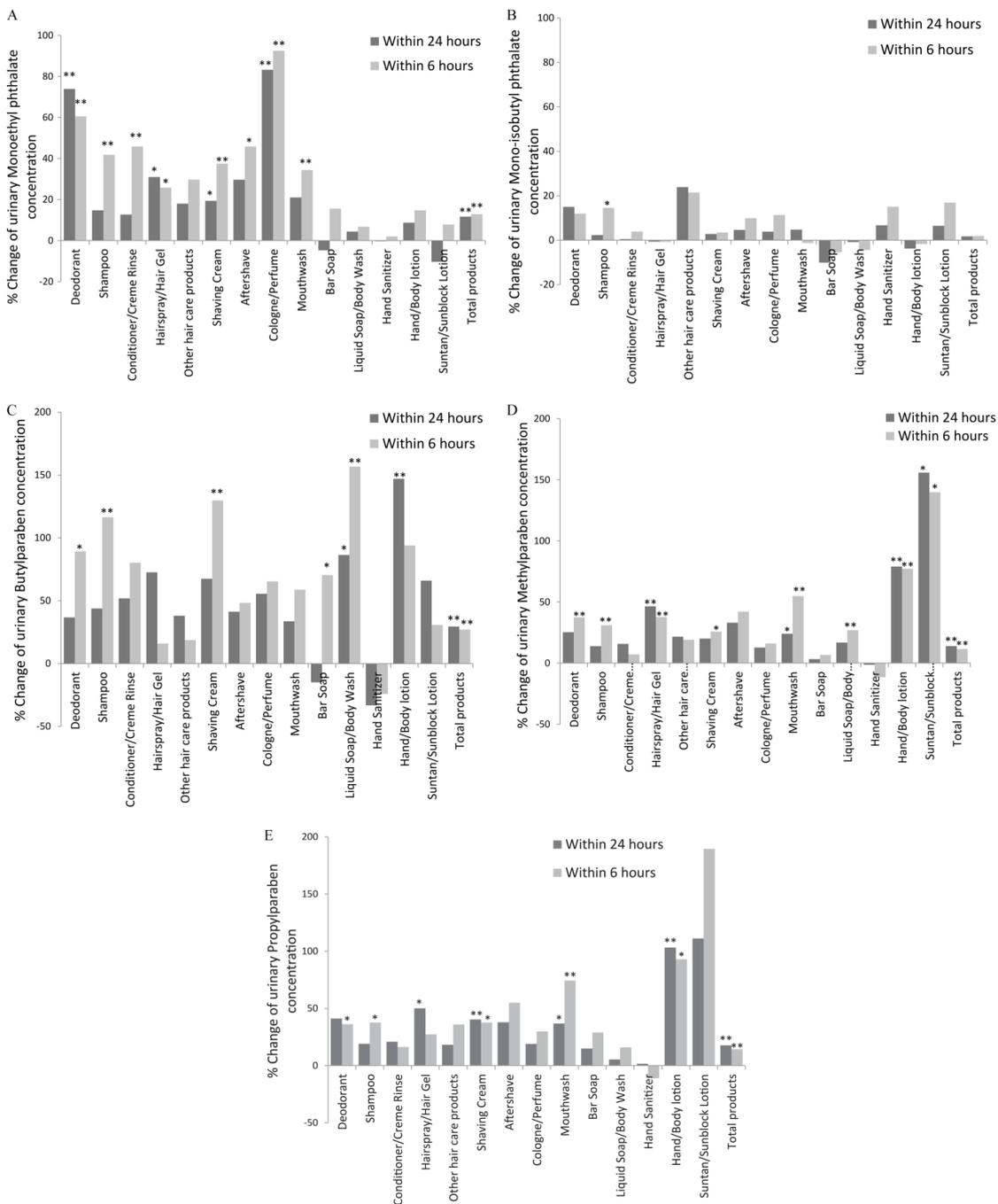


Figura 2. Variazione percentuale modificata delle concentrazioni urinarie di paraben e metaboliti ftalati associati a 14 prodotti per la cura personale utilizzati entro 24 e 6 ore dalla raccolta delle urine.

Nell'approccio multi-PCP, abbiamo presentato i diversi pesi per ciascun PCP in base all'associazione con ciascun biomarcatore in modo che i 14 PCP risultino al 100%. Durante la regressione di questi punteggi compositi, abbiamo riscontrato che un aumento di 1 unità nel punteggio ponderato dell'uso di tutti i 14 PCP, era associato ad un aumento della concentrazione di urine e paraben MEP ,per i campioni raccolti entro 24 ore, e dall'uso del PCP ([Figura 3A](#)).

- Quando abbiamo limitato l'uso di PCP alle ultime 6 ore, un aumento di 1 unità del punteggio ponderato è stato associato ad un aumento delle concentrazioni urinarie di MEP e dei paraben ([Figura 3B](#) , vedere anche Tabella S1).

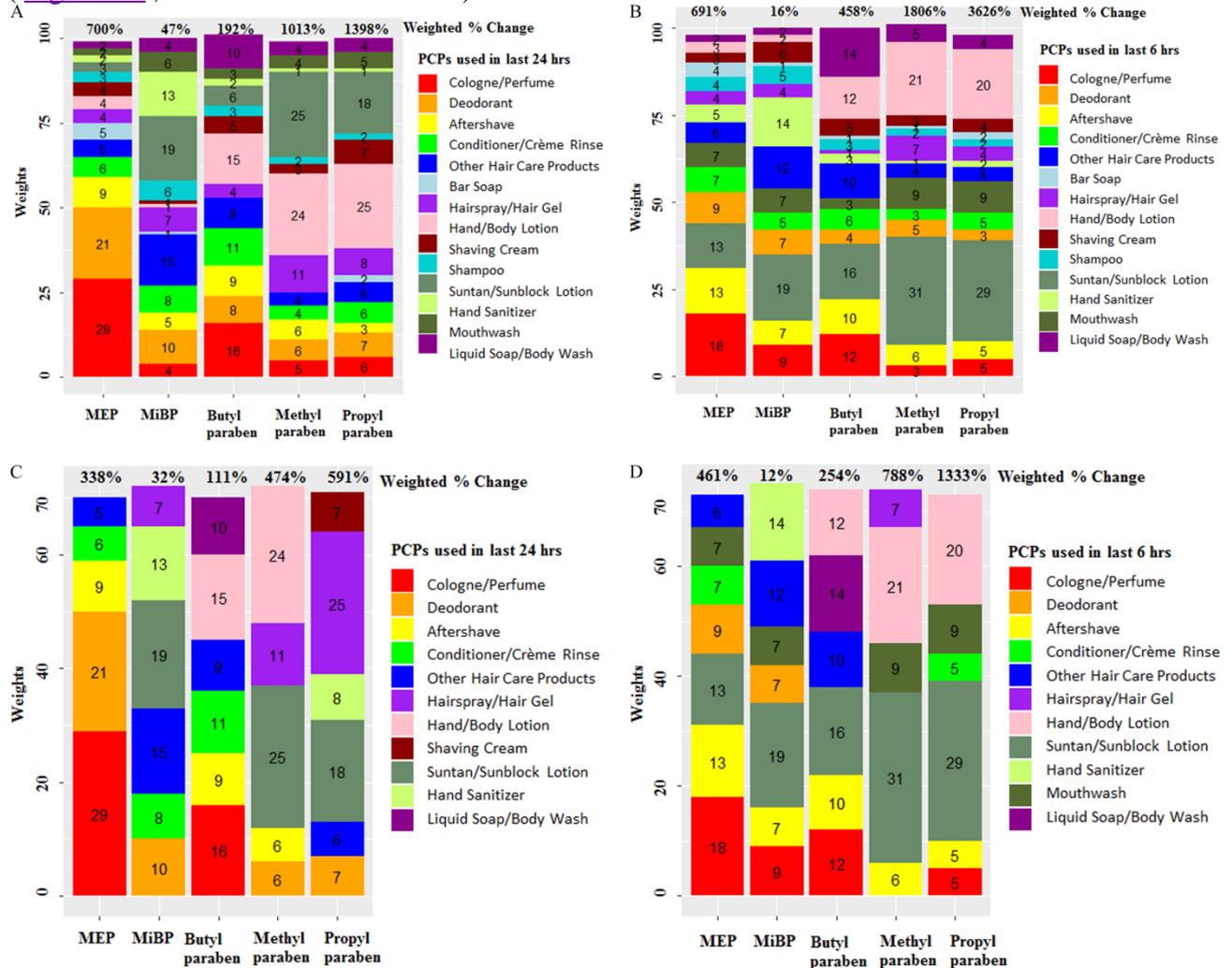


Figura 3. Pesì di prodotti per la cura personale (PCP) che contribuiscono al 100% e almeno al 70% delle concentrazioni urinarie complessive dei biomarcatori associati ai PCP utilizzano entro 24 ore e 6 ore dalla raccolta del campione. I pesì presentati NON sono sommati alla variazione percentuale, ma sommati al 100% per i 14 PCP e al 70% o più per i PCP presentati sopra. Le variazioni in percentuale sono calcolate mediante l' aumento del coefficiente beta ponderato in base ai PCP utilizzati in considerazione dei pesì. L'imputazione multipla dei dispersi, si basava sulla concordanza dell'uso costante e personale del prodotto, presente all'interno del corpo. La combinazione di altri prodotti per la cura dei capelli includeva mousse, permanente per capelli.

Al termine dello studio, abbiamo riscontrato che l'uso di PCP auto-segnalato tra gli uomini era associato a concentrazioni urinarie più elevate di MEP, e tre parabeni (metiparaben, propilparaben e butilparaben). Come previsto e coerente con uno studio precedente di donne nella stessa unità ([Braun et al., 2014](#)), a causa della breve emivita di ftalati e parabeni ([Janjua et al., 2008](#) ; [Koch et al., 2012](#) ; [Moos et al. 2016](#)) e l'uso episodico di PCP, le associazioni osservate erano più forti per l'uso di PCP entro 6 ore dalla raccolta delle urine rispetto all'uso 24 ore prima della raccolta.

A nostra conoscenza, solo due studi su larga scala hanno studiato l'associazione tra uso di PCP e metaboliti urinari degli ftalati e parabeni negli uomini. Duty et al. ([2005](#)), associando cinque PCP utilizzati entro 48 ore da una raccolta di campioni di urina in 406 uomini reclutati dal MGH Andrology Laboratory (2000-2003).

E' risultato che la colonia e dopobarba erano predittori di concentrazioni urinarie del MEP ([Duty et al., 2005](#)). Più recentemente, utilizzando i dati NHANES, Ferguson et al. ([2017](#)) ha riferito che il collutorio era una fonte più importante di esposizione a paraben negli uomini rispetto alle donne. I nostri risultati erano coerenti con i risultati di questi studi precedenti, anche se entrambi si basavano su un solo campione di urina per partecipante, e avevano informazioni limitate sul tempo di utilizzo della PCP rilevanti per la raccolta delle urine, entro 48 ore prima della raccolta delle urine. Il nostro studio, con campioni di urina ripetuti dello stesso uomo e informazioni più dettagliate sul tempo di utilizzo del PCP, estende la letteratura identificando predittori specifici di esposizione a ftalati e parabeni.

Nel nostro studio, le informazioni auto-riportate dagli uomini sull'uso di PCP erano predittive di ftalati selezionati (principalmente DEP) e esposizioni parabeniche. Sulla base dei nostri risultati, la valutazione dell'esposizione di ftalati e parabeni può essere migliorata chiedendo solo le PCP più "importanti" utilizzate entro 6 ore prima della raccolta delle urine. Abbiamo dimostrato che 10 PCP hanno contribuito ad almeno il 70% del punteggio ponderato e spiegato oltre un aumento del 250% delle concentrazioni urinarie di MEP e dei tre parabeni. La nostra raccomandazione per il perfezionamento del questionario include la messa a fuoco sui seguenti 10 PCP: acqua di colonia / profumo, deodorante, crema solare, lozione per mani / corpo, dopobarba, altri prodotti per la cura dei capelli, collutorio, balsamo / crema, lacca / gel per capelli, e sapone liquido / lavaggio del corpo. Accorciare il questionario probabilmente ridurrebbe la scomparsa e migliorerebbe il tasso di risposta dei partecipanti. Inoltre, limitare il periodo di indagine alle 6 ore prima della raccolta delle urine fornirebbe una stima più precisa dell'esposizione a ftalati e parabeni poiché le concentrazioni urinarie dei biomarcatori riflettono meglio l'esposizione nelle ultime 6 ore rispetto all'ultimo 24 ore. È anche probabile che i partecipanti ricordino meglio il loro uso del PCP in un lasso di tempo più breve.

Il nostro studio aveva diversi potenziali limiti. Non disponeva d' informazioni sulla frequenza di utilizzo del PCP, sulla quantità di prodotto utilizzato, sull'utilizzo con acqua calda o fredda, sul contenuto di prodotti ftalati e parabeni o sui marchi dei PCP. Tuttavia, la mancanza di queste informazioni avrebbero probabilmente introdotto un errore di misurazione non differenziale, e quindi attenuando i nostri risultati verso il nulla. Inoltre, conoscere il nome del marchio del prodotto, potrebbe non rimediare a questa limitazione dato che anche la stessa marca potrebbe cambiare le formulazioni dei prodotti nel tempo e le sostanze chimiche non sono sempre elencate sull'etichette dei prodotti. Ci siamo concentrati solo sulle esposizioni dall'uso del PCP, non tenendo conto di altre fonti di esposizione. Pertanto, i nostri risultati possono essere generalizzati solo agli uomini con caratteristiche simili.

Il nostro studio ha avuto diversi punti di forza, tra cui l'uso della raccolta ripetuta di uso PCP auto-segnalato e concentrazioni urinarie di metaboliti ftalati e parabeni, per un gran numero di uomini per un periodo di 10 anni; questi campioni ripetuti di urina probabilmente aumentavano la precisione delle misurazioni rispetto a un singolo campione. Abbiamo incluso nell'analisi 14 PCP, il maggior numero di PCP esaminati negli uomini fino ad oggi. Abbiamo anche incluso, un gran numero di metaboliti ftalati e 3 parabeni. Abbiamo valutato l'uso di PCP entro 24 e 6 ore prima della raccolta delle urine, finestre di esposizione più pertinenti rispetto all'uso di PCP nelle ultime 48 ore ([Duty et al., 2005](#) e [appena 2010](#)).

Conclusioni

La raccolta di informazioni concise sull'uso, può essere ottenuta solo ponendo domande specifiche sull'uso dei PCP più rilevanti all'interno di una finestra di esposizione stretta (6 ore), per ridurre potenzialmente la mancanza e migliorare il richiamo, diminuendo l'errata classificazione, ottimizzando al contempo i costi e il tempo di ricerca.

Mirella Valentini

Carmela Gigantiello

ReMedia malattie e disabilità ambientali

cell.: 3803860309

cell.:3288861653

<https://www.facebook.com/remedia.progetto/>

<https://www.facebook.com/groups/112384098810962/>