

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***Gli ftalati e loro effetti sul sistema endocrino e riproduttivo:
una revisione della letteratura***

Relatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Candidato

Virginia Viecca

Anno Accademico 2023-24

Sessione Autunnale

A mamma Antonella.

La mia forza.

La mia luce.

Il mio faro.

Sommario

Lista delle abbreviazioni.....	1
INTRODUZIONE	4
PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE E APPLICAZIONI	6
Caratteristiche e classificazione.....	6
VIE DI ESPOSIZIONE E BIOACCUMULO	8
EFFETTI E STUDI CONDOTTI SU ANIMALI.....	16
TOSSICOLOGIA ED EFFETTI SULLA SALUTE UMANA	19
Il metabolismo nell'uomo.....	20
Tossicità a livello endocrino e riproduttivo	23
Impatto degli ftalati sulla salute del bambino.....	31
LIMITI E STRATEGIE	33
CONCLUSIONI.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	43
SITOGRAFIA	57

Lista delle abbreviazioni

25(OH)D: 25-idrossivitamina D

ADHD: disturbo da deficit di attenzione/iperattività

AhR: recettore per gli idrocarburi arilici

AR: recettori androgenici

BAF: fattori di bioaccumulo

BMI: Indice di Massa Corporea

BW: Body Weight o peso corporeo

CRH: ormone di rilascio della corticotropina

d(H): fattore di Hildebrand

DHEA-S: deidroepiandrosterone solfato

DL50: Dose Letale che in seguito a somministrazione provoca la morte del 50% degli animali trattati

E1: Estrone

E2: Estradiolo

ECHA: European Chemicals Agency

EDC: Endocrine Disrupting Chemicals o distruttori endocrini

EFSA: European Food Safety Authority

EPA: Environmental Protection Agency

ER: recettori estrogenici

FSH: ormone follicolo stimolante

FT: testosterone libero

FT4: tiroxina libera

H: la costante di Henry

HC5: Hazardous Concentration 5

HMW PAE: ftalati ad alto peso molecolare

IE: interferenti endocrini

Kaw: ripartizione aria-acqua

Koa:ripartizione ottanolo-aria

Koc: ripartizione carbonio organico

Kow: grado di lipofilia

LH: ormone luteinizzante

LMW PAE: ftalati a basso peso molecolare

MOCA: Materiali e Oggetti a Contatto con Alimenti

MP: Microplastiche

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NR: recettori nucleari

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

P4: progesterone

PAE: ftalati

PCOS: sindrome dell'ovaio policistico

PPAR: recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi

PR: recettori progestinici

PTH: ormone paratiroideo

RAC: Comitato per la valutazione dei rischi

REACH : Registrazione , Valutazione, Autorizzazione e Restrizione delle Sostanze Chimiche

SHBG: globulina legante gli ormoni sessuali

SML: Lmiti Specifici di Migrazione

SSD: Species Sensitivity Distribution

Sw: solubilità in acqua

T3: triiodotironina

TDI: Tolerable Daily Intake

TDS: Sindrome da Disgenesia Testicolare

Thrsp: gene responsivo all'ormone tiroideo

TRH: ormone di rilascio della tireotropina

TSH: ormone tireostimolante

TT: testosterone totale

Vp: la pressione di vapore

WQC: Water Quality Criteria

INTRODUZIONE

Le plastiche fin dalla loro creazione, intorno al 1907, hanno senza dubbio agevolato l'essere umano nella vita di tutti i giorni, sfortunatamente però al contempo ha provocato grandi problemi sia alla salute umana che all'ambiente. L'uomo nel quotidiano è costantemente esposto alle plastiche per via di contaminazioni alimentari, materiale per imballaggi, ricadute atmosferiche, polveri urbane contenenti microplastiche, prodotti rilasciati da contenitori di cosmetici e di altri prodotti per la cura personale, indumenti di origine sintetica, ma anche impiegati come eccipienti per la realizzazione del rivestimento di farmaci e integratori alimentari destinati alla somministrazione per via orale e per finire dispositivi medici, tra cui sondini naso-gastrici, sacche per la conservazione del sangue, sacche per la conservazione della nutrizione parenterale e cateteri. Tra le sostanze che destano maggiore preoccupazione per la salute dell'uomo vi sono gli ftalati, il bisfenolo A (BPA) e i policlorobifenili (PCB). In questa tesi saranno trattati unicamente gli ftalati (PAE), ossia gli esteri dell'acido ftalico (**Figura 1**), che a partire dal 1930 vengono largamente impiegati in ambito industriale come plastificanti addizionati a materiali plastici come polietilene (PE), polietilene tereftalato (PET) e soprattutto al polivinilcloruro (PVC) per conferire maggiore flessibilità e deformabilità ai prodotti finali, ma anche come solventi nei profumi e nei pesticidi (**Tabella 1**). Sono composti organici semi volatili facilmente accumulabili a livello sia ambientale che alimentare e per questo vengono considerati veri e propri inquinanti. Gli ftalati sono attualmente oggetto di accesi dibattiti per via della loro pericolosità sulla salute umana e animale.

In questa tesi verranno illustrate le proprietà chimico-fisiche degli ftalati, la loro capacità di accumularsi lungo la catena alimentare e lo spettro tossicologico degli ftalati nell'uomo, con particolare attenzione ai loro effetti sul sistema endocrino e sull'apparato riproduttivo. Infine, verranno illustrate le principali strategie che possono essere adottate al fine di proteggere la salute umana, soprattutto quella dei neonati e donne in gravidanza, che rappresentano le categorie più a rischio.

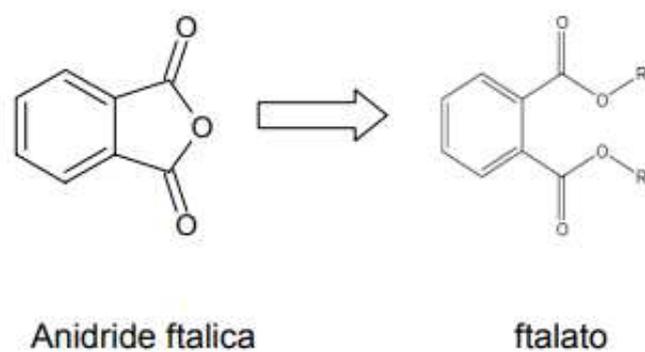


Figura 1: Origine chimica degli ftalati.

Materiali di costruzione	Pavimentazione, rivestimenti murali, rivestimenti in gomma per cavi elettrici, sigillanti
Prodotti per bambini	Ciucci, tettarelle per biberon e giocattoli
Indumenti	Vestiti ed equipaggiamento sportivo
Inchiostri	Per tatuaggi, i quali si depositano in aree precise dell'organismo come linfonodi e vi restano per lungo tempo
Materiali per imballaggio	A contatto diretto col cibo, adesivi
Prodotti per la cura personale	Cosmetici, profumi per farli durare più a lungo, smalti per unghie
Dispositivi medici	Cateteri, sondini naso gastrici e ago cannule

Tabella 1: Principali impieghi degli ftalati.

In **Figura 2** vengono illustrati invece i principali ftalati, la loro struttura chimica e relativi impieghi.

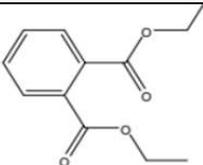
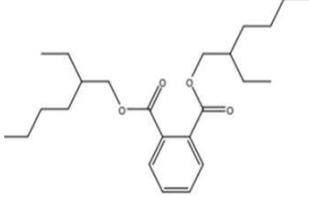
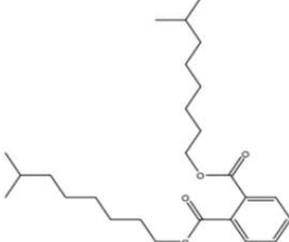
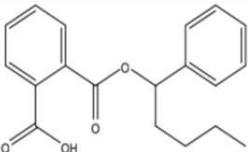
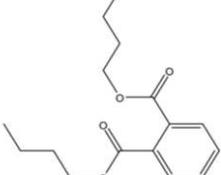
	<p>Dietilftalato (DEP): presente in prodotti per la cura della persona, rivestimento di prodotti farmaceutici, coloranti e pesticidi.</p>
	<p>Di-2-etilesilftalato (DEHP): presente in profumi, imballaggi per alimenti, sacche per la conservazione del sangue, piastrelle, rivestimenti per cavi, rivestimenti murali e infine giocattoli.</p>
	<p>Di- isononil ftalato (DINP): presente in gomme, vernici, adesivi, sigillanti e lacche.</p>
	<p>Benzil Butilftalato (BBP): presente in pavimenti in vinile, prodotti per la cura dell'automobile, giocattoli, imballaggi per alimenti, pelle sintetica, solventi industriali, colle e infine prodotti per la cura personale.</p>
	<p>Di-n-butilftalato (DBP): presente in pesticidi, smalti per unghie e cosmetici, lacche, vernici e rivestimenti di prodotti farmaceutici.</p>

Figura 2: Nomenclatura e abbreviazione, struttura e impiego degli ftalati più utilizzati.

PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE E APPLICAZIONI

Caratteristiche e classificazione

Gli ftalati sono esteri dell'acido ftalico che si ottengono in seguito all'esterificazione tra l'anidride ftalica e un alcol. Come illustrato in **Tabella 2** possono avere caratteristiche differenti. A seconda della lunghezza della catena, queste sostanze sono molto solubili in grassi e solventi organici polari. Grazie a questa proprietà, possono essere estratti dal PVC. Tuttavia queste sostanze sono poco solubili in acqua e la loro solubilità in acqua diminuisce all'aumentare della massa molecolare.

A temperatura ambiente risultano essere liquidi oleosi, incolori e inodori. Il loro coefficiente di ripartizione olio/acqua infatti è nella stragrande maggioranza delle volte superiore a 4, tale valore quindi conferma che hanno alta lipofilia e questa rappresenta una caratteristica determinante nell'accumulo e nel rilascio a livello ambientale. Per quanto riguarda invece la viscosità essa aumenta all'aumentare del peso molecolare. Il parametro di solubilità di Hildebrand ($d(H)$) è un indice del grado di affinità dello ftalato per il PVC⁶.

Ftalato	Massa molecolare	p.eb (°C)	Densità (g/cm ³) a 20°C	Solubilità in acqua (mg L ⁻¹) a 20°C	Log P _{ow} ^a	Tensione di vapore (mmHg) ^b	Viscosità cPa (20°C)	d _H ^c (MPa) ^{1/2}
DBP	278.34	340	1.05	11.2	4.72	1.1 (147°C)	11	19.8
BBP	312.36	370	1.119	0.71	4.77	8.6 x 10 ⁻⁶	42	22
DEHP	390.56	385	0.98	0.0006 – 1.3	7.5	3.4 x 10 ⁻⁵ (20°C)	56	18.5
DnOP	390.56	380	0.978	0.0005	8.18	5.4 x 10 ⁻⁸ a 82°C	108	18.7
DINP	418.61	252 ^d	0.972	0.2	9.6-10.71	5.4 x 10 ⁻⁷	52-100	
DIDP	446.67	253 ^e	0.97	0.28 ^c	10.6	5.3 x 10 ⁻⁷	>105	17.51

Tabella2: Proprietà chimico-fisiche degli ftalati più utilizzati.

Il loro alto punto di ebollizione, che aumenta all'aumentare della massa molecolare, e il loro basso punto di fusione sono le caratteristiche che vengono sfruttate per la realizzazione di materiale plastico flessibile. Al fine di ottenere questo tipo di materiale ci si può servire dei loro esteri ramificati, i quali sono particolarmente flessibili.

Gli ftalati possono essere classificati in base alla lunghezza delle catene laterali:

- *PAE ad alto peso molecolare (HMW PAE)*: con R ed R' che può andare da 7 a 13 atomi di carbonio. In Europa rappresentano circa l'80% degli ftalati più utilizzati per via della loro capacità di rendere flessibili materiali che normalmente sono più rigidi, come il PVC. Sono più liposolubili e vengono impiegati ad esempio nella realizzazione di pelli sintetiche,

pellicole, etichette autoadesive ed infine applicazioni automobilistiche. A questo gruppo di ftalati appartengono il di-isodecil ftalato (DIDP) e il di-isononil ftalato (DINP).

- *PAE a basso peso molecolare (LMW PAE)*: sono quelli con catena laterale composta da 3-6 atomi di carbonio. Impiegati nella realizzazione di prodotti in PVC, dispositivi medici e inchiostri per la stampa. Tra questi citiamo ad esempio il dietil ftalato (DEP) e dimetil ftalato (DMP), che vengono impiegati nei prodotti per la cura della casa e della persona, più nello specifico come fissativi di fragranze e additivi nei cosmetici. A questo gruppo di ftalati appartengono anche il di-n-butil ftalato (DBP), il benzil -butilftalato (BBP) e il di-(2-etilesil) ftalato (DEHP), che vengono impiegati come plastificanti nel PVC (Casas-Hernández et al. 2003; Huang et al. 2008).

VIE DI ESPOSIZIONE E BIOACCUMULO

Il PVC è un polimero robusto e molto resistente e, per passare dallo stato rigido a quello flessibile, deve essere riscaldato a circa 100°C. Questa temperatura è conosciuta come "temperatura di transizione vetrosa". Come illustrato nella **Figura 3**, la sua rigidità è fortemente determinata da forze intermolecolari caratterizzate da momenti dipolo, a loro volta presenti per via della differenza di elettronegatività tra l'atomo di cloro e quello di carbonio al quale è legato.

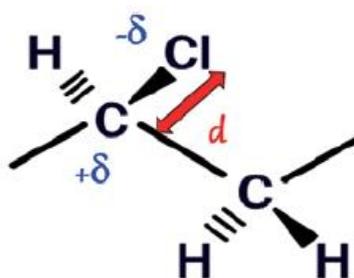


Figura 3: Polarità dell'unità ripetente del PVC; d: momento dipolo

Gli ftalati hanno una forte affinità per il PVC, infatti interrompono le interazioni tra le catene polimeriche, solvatando le unità ripetitive del polimero, poi il tutto viene formulato a caldo, mescolando il PVC col PAE, fino a completa dissoluzione. Creando un legame debole non

covalente col PVC, gli ftalati riducono le forze intermolecolari consentendo ai diversi strati di PVC di scorrere l'uno sull'altro, facilitandone il rilascio nell'ambiente.

Gli ftalati, di conseguenza, possiamo ritrovarli in frazioni specifiche come aria, acqua, suolo e biota (Net et al. 2015). Questo è possibile fondamentalmente per alcune loro caratteristiche chimico-fisiche, come: solubilità in acqua (S_w), la ripartizione ottanolo-aria (K_{oa}), la pressione di vapore (V_p), la costante di Henry (H), ripartizione aria-acqua (K_{aw}), la ripartizione carbonio organico (K_{oc}) e infine grado di lipofilia (K_{ow}) (Staples et al. 1997). Per controllare lo stato dell'ecosistema marino è necessario fare biomonitoraggio servendosi di bioindicatori; quest'ultimi possono essere degli organismi bioaccumulatori di inquinanti, ovvero degli organismi che accumulano nei loro tessuti delle sostanze e ciò consente un'attenta e precisa valutazione del livello di contaminazione dell'ambiente acquatico (Yarsan E. et al. 2013). Le cozze del Mediterraneo sono state usate come sentinelle per studiare l'inquinamento da plastificanti, tra cui gli ftalati (Rios-Fuster B. et al. 2022). Molti animali, come ad esempio alcuni mammiferi acquatici, possono scambiare sacchetti di plastica per meduse o altre prede e da qui si potrebbe comprendere l'origine dell'ingestione massiccia di ftalati da parte degli animali (Shumaila Naz S.N. et al. 2022; Caracappa et al. 2017). Anche i mammiferi acquatici quindi possono essere considerati per effettuare un'attenta analisi sull'inquinamento marino, perché all'interno dei loro tessuti e nelle uova sono stati trovati residui di ftalati (Savoca D. et al. 2021), e da questi rilevamenti si è arrivati alla conclusione che nelle acque sono maggiormente presenti DBP e DEHP. Nelle acque interessante è il valore di K_{ow} , ossia il grado della lipofilia, che aumenta all'aumentare del numero di atomi di carbonio sulla catena laterale. Più la catena è lunga più i PAE sono accumulati e quindi bisogna prestare molta attenzione ai PAE che hanno dai 3 agli 8 carboni, ai quali sono associati rischi e problemi per la salute umana. Al fine di eliminarli dalle acque è necessario fare biodegradazione ad opera di microrganismi, che non operano solo a livello acquatico ma anche a livello del suolo. In sostanza: ad opera di batteri e funghi, sia in condizioni di aerobiosi che anaerobiosi (Liang, D.W. et al. 2008), vengono accorciate catene lunghe di PAE e questo processo varia in base al tipo di PAE rilevati, ma anche in base alle condizioni ambientali in cui avviene il processo di biodegradazione. È stato rilevato un altro metodo valido per effettuare la bonifica degli esteri ftalati, ma questa volta viene effettuato a livello delle acque reflue: consiste nella combinazione di utilizzo del bioreattore a membrana insieme alla bonifica anaerobica, arrivando in questo modo ad avere una bonifica con innalzamento della degradazione dei PAE dal 65-71% al 95-97% (Gao, D. W. et al. 2016). Secondo alcuni studi condotti da Vikelsøe et al, 2002, prelevando campioni di terreni in Danimarca è stata dimostrata la presenza di ingenti quantità di ftalati nei fanghi di depurazione e nelle acque reflue provenienti dalle

industrie. Il loro impiego in agricoltura, quindi, contamina i prodotti che poi arriveranno direttamente sulle tavole del consumatore. Si può affermare che terreni non coltivati contengono meno ftalati, in quanto sembra proprio essere l'attività agricola umana la principale causa di contaminazione dei terreni; basti pensare alle plastiche di rivestimento delle serre.

Nell'aria invece, soprattutto nei centri abitati, possono essere presenti sia nella fase polverosa, come ad esempio il DEHP, che gassosa, come DIBP e il DBP (Zheng et al. 2014).

Una volta rilasciati nell'ambiente subiscono vere e proprie modifiche chimiche (**Figura 4**), influenzate da fattori chimico-fisici ambientali, come ad esempio:

- *Idrolisi*: avviene negli strati inferiori del terreno, dove sono presenti temperature e pressione più elevate e ampie variazioni di pH dovute alla presenza di catalizzatori. Questo tipo di reazione aumenta all'aumentare della profondità.
- *Biodegradazione*: avviene negli strati superiori del terreno e consiste nella degradazione da diesteri a monoesteri ftalati, rigorosamente ad opera di microrganismi (Huang J et al. 2013).

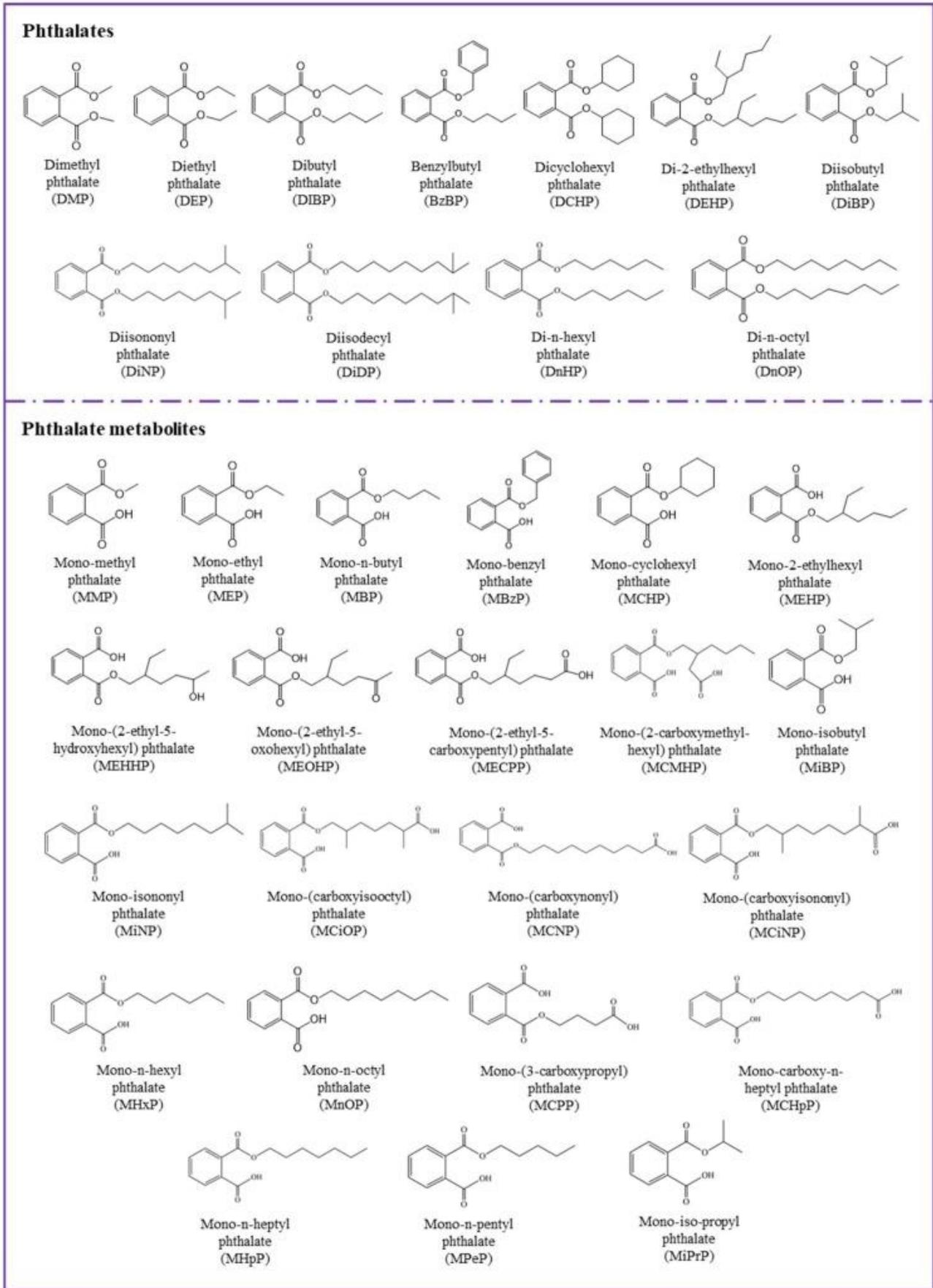


Figura 4: Principali strutture chimiche di alcuni ftalati e dei loro metaboliti.

Nell'uomo le principali vie di esposizione a queste sostanze sono:

1. Ingestione: rappresenta la principale via di esposizione conseguente al contatto dell'alimento con la confezione realizzata in materiale plastico. Avviene soprattutto in seguito all'assunzione di cibi grassi come prodotti lattiero-caseari, pesce, oli¹, ed altri alimenti quali carne e bevande (Gkrillas A. et al. 2021). I neonati, ad esempio, sono esposti agli ftalati in seguito al passaggio di tali sostanze nel latte materno, oppure mediante il contatto diretto dei giocattoli con la bocca e assimilati in seguito a loro suzione. I giocattoli contengono soprattutto DEHP, DBP e BBP¹. Il feto invece vi entra in contatto tramite la placenta (Dutta et al. 2020).
2. Contatto cutaneo: seconda via di esposizione che avviene tramite l'utilizzo cosmetici e smalti. Questa via gioca un ruolo nettamente minore, per via dell'assorbimento molto lento che avviene attraverso l'epidermide.
3. Inalazione: ad esempio di emissioni industriali e polveri in seguito all'abrasione di vernici. È la via di esposizione minore, ma non per questo da sottovalutare.

Negli USA, per via della larga esposizione a queste sostanze disperse nell'ambiente, è presente un'attenta campagna di biomonitoraggio sull'uomo condotta dalla National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), con un programma volto a raccogliere dati tenuti sotto controllo per lungo periodo e poi studiati con l'obiettivo di salvaguardare e controllare la salute di bambini e adulti negli Stati Uniti, promuovere la ricerca scientifica, informare le politiche sanitarie e per finire stilare programmi di intervento mirati ed efficaci. Essendo la via urinaria la principale via di escrezione sottoforma di monoesteri coniugati, gli indicatori usati per il loro monitoraggio sono le concentrazioni di metaboliti nelle urine di donne tra i 16 e i 49 anni di età e di bambini tra i 6 e i 17 anni. L'emivita dei PAE nel plasma o urine di esseri umani e roditori è inferiore alle 24h. I risultati dello studio della NHANES, condotto tra il 1999 e il 2014, mostrano che la concentrazione dei metaboliti dei PAE è diminuita nel corso degli anni grazie ai limiti e restrizioni imposte dalla legge⁶. Si è visto più nello specifico che gli LMW mostrano fattori di bioaccumulo (BAF) superiori a quelli previsti da un modello di ripartizione lipidi-acqua; invece gli ftalati HMW, come il DEHP, tendono ad avere BAF bassi. L'aumento dell'uso della plastica ha portato di riflesso ad un crescente uso di ftalati i quali, inevitabilmente, si accumulano nell'ambiente fino ad arrivare all'organismo umano. Ad esempio, negli Stati Uniti, vengono consumati più di 340 milioni di chili di ftalati

all'anno¹; in Cina l'uso di plastica è triplicato dal 2003 al 2011, arrivando a produrre circa 50 milioni di tonnellate, dato destinato ad aumentare negli anni a venire (Wang et al. 2018). Proprio in quest'ultimo Paese sono stati rilevati criteri di qualità dell'acqua riguardanti la presenza di DEHP e DBP riportati come Hazardous Concentration 5 (HC5), ossia la concentrazione alla quale il 5% delle specie nell'SSD (Species Sensitivity Distribution) mostrano un effetto collaterale se a contatto con l'inquinante. I valori acuti e cronici per DEHP (rispettivamente 71.8 mg mL⁻¹ e 1.0 mg mL⁻¹) risultano inferiori rispetto a quelli di DBP (rispettivamente 162.9 mg mL⁻¹ e 12.9 mg mL⁻¹) (**Tabella 3**), dimostrando come il DEHP sia più tossico e nocivo del DBP.

	Acuto/ Cronico	Pesci	Inver- tebrati	Anfibi	Alghe	Piante acqua- tiche	Phylum	Fami- glie	Specie	R ²	HC ₅ ^a (mg/mL)	WQC ^b (mg/mL)
DBP	A	12	5	1	1	0	4	14	19	0.97	325.8	162.9
	C	5	1	2	0	5	3	11	13	0.96	23.8	12.9
DEHP	A	9	4	2	2	1	5	15	18	0.96	143.5	71.8
	C	6	4	0	1	0	4	8	11	0.94	2.0	1.0

Tabella 3: Valori acuti e cronici di DBP e DEHP nei viventi⁶. HC₅: Hazardous concentration-5. È la concentrazione alla quale il 5% delle specie nell'SSD mostra un effetto collaterale se in contatto con l'inquinante. WQC: Water quality criteria= HC5/2.

La maggior parte dei rifiuti marini è composta da materiali plastici, che sono difficili da smaltire nel corso del tempo e che rappresentano un problema sempre più serio che sta minando l'equilibrio dell'ecosistema marino e la sopravvivenza della flora e della fauna che la popola (Barnes, DKA et al. 2009). La plastica, se ingerita, può portare a perforazione del tratto gastrointestinale, oppure può impigliarsi causando deformità fisiche nell'animale e problemi a mangiare e a respirare, portando infine a morte (Duncan E. et al. 2017; Parton K. et al 2019). In **Figura 5** sono mostrate le principali fonti di inquinamento da ftalati e le vie di esposizione nell'uomo.

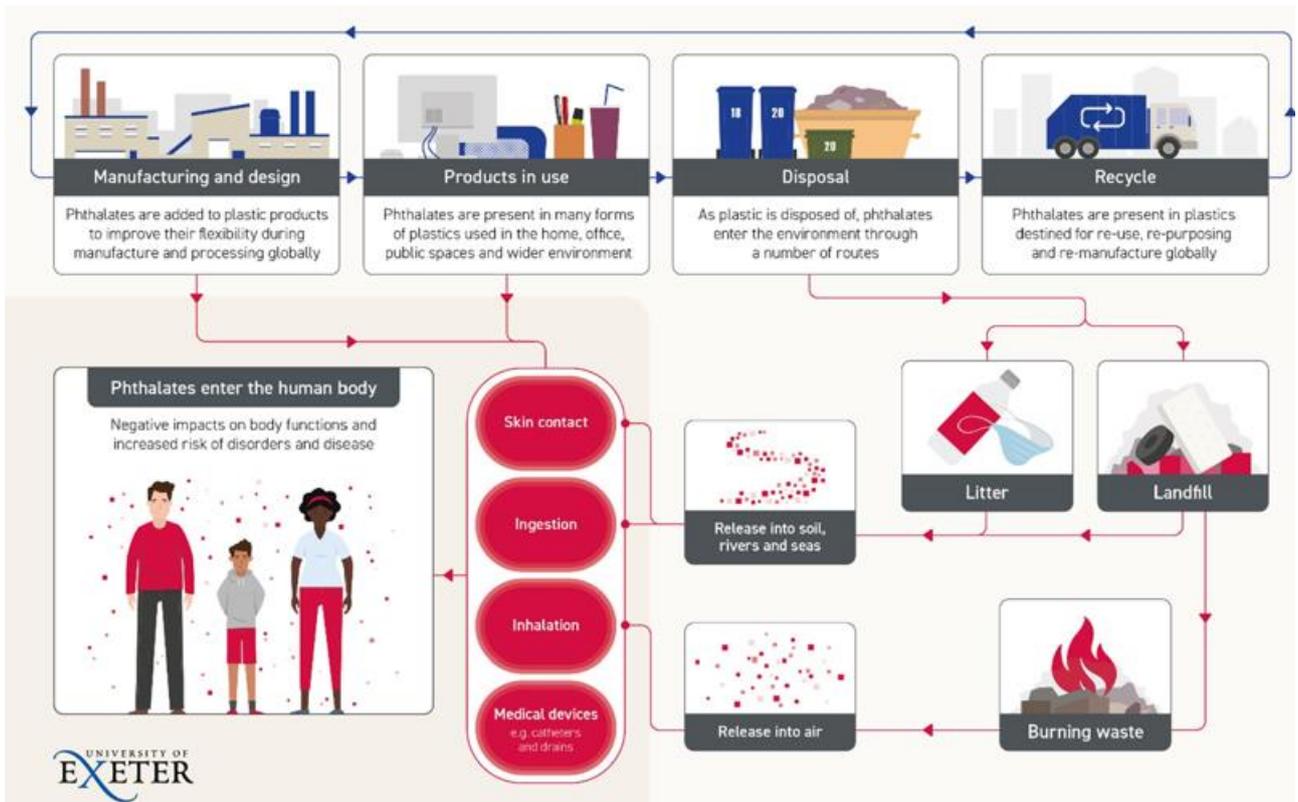


Figura 5: Inquinamento da ftalati e vie di esposizione umana (Eales J. et al. 2022).

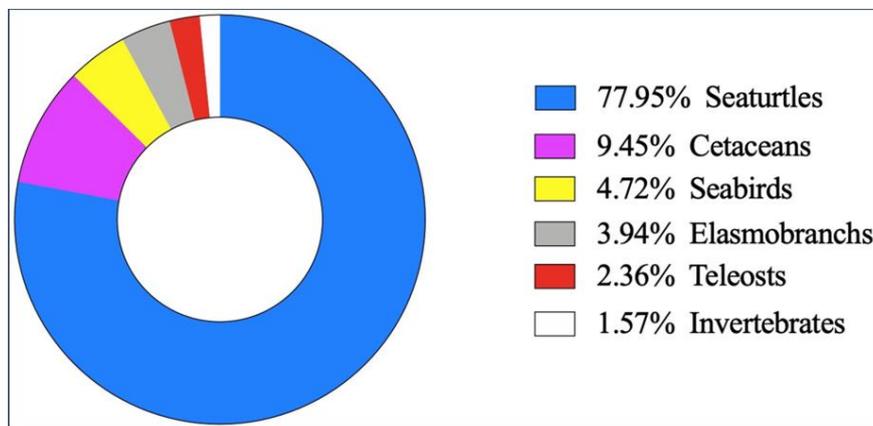


Figura 6: Percentuali di impigliamento ed ingestione di materiale plastico registrate tra le varie specie marine (Teresa B. et al. 2024).

Nel nostro Paese il mare più inquinato dalla plastica è il Mediterraneo e a tale inquinamento vi contribuiscono anche 57 fiumi. Il Mar Mediterraneo ospita più di 14.000 specie marine, sempre più a rischio. Sono stati condotti su 12 fiumi italiani degli studi e quello che è emerso con stupore è che il 38% di inquinamento è dato da plastica monouso, mentre l'87% da microplastica⁷. L'Italia nel 2021 è stato uno dei Paesi che ha avuto più produzione ittica⁸ e ciò ha portato con sé una serie di cattivi comportamenti che i pescatori hanno avuto nella gestione dei rifiuti e attrezzature da pesca. Uno studio ha evidenziato che la presenza di DEHP e DBP in diversi fiumi della Cina è legata a rischi ecologici cronici, i quali sono decisamente più alti rispetto a quelli acuti (Figura 7).

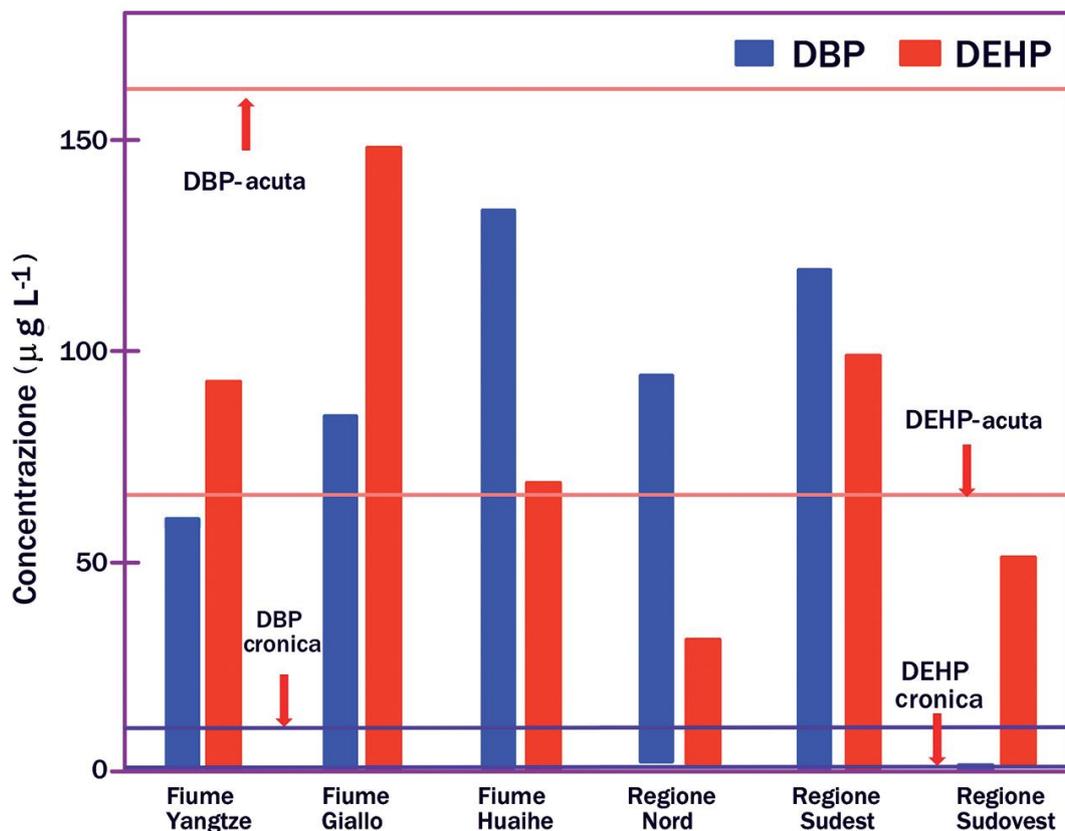


Figura 7: Distribuzione ambientale di DBP e DEHP in Cina e rischi per la salute⁶.

EFFETTI E STUDI CONDOTTI SU ANIMALI

Per poter comprendere al meglio quello che avviene sulla salute umana sono stati effettuati numerosi studi su animali e da questi sono emersi risultati interessanti in base al sesso e all'età dell'animale. In seguito a degli studi condotti su roditori è emerso che gli ftalati determinano effetti tossici che si concentrano nei tessuti come fegato, testicoli, tiroide e infine reni e che possiedono una DL50 di 1-30 g/kg di peso corporeo (Heudorf, U. et al. 2007). Studi condotti in laboratorio su animali hanno mostrato che l'esposizione agli ftalati può interferire con i geni responsabili della produzione di enzimi e ormoni importanti per la salute riproduttiva maschile (Jiang, J. et al. 2007; Ríos, O. et al. 2015), in particolare tra i ratti maschi è stata verificata una tossicità a livello delle cellule del Sertoli e di Leydig e, proprio a livello di queste, si è visto come l'esposizione al DBP a 10 e 100 mg/L e DEHP a dosi crescenti (prima 40, poi 80 e infine 160 µM) abbia portato alla loro apoptosi (Wang, H. et al. 2017; Sun, Y. et al. 2018). Sono stati fatti numerosi studi a riguardo e uno di questi è stato condotto sempre su maschi di ratto trattati con dosi crescenti di DBP per via orale, ovvero 0, 200, 400, e 600 mg/kg/dì per 15 giorni di fila e tutto questo ha portato al calo del numero di spermatozoi: probabilmente dovuto ad una diminuzione dei livelli di testosterone e di enzima lattato deidrogenasi. Questo enzima infatti gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico cellulare, inclusi gli spermatozoi, andando a controllare in questo modo la loro motilità. Uno studio più recente, inoltre, ha dimostrato che gli ftalati si comportano da modificatori epigenetici dello sperma: in particolare, sono state analizzate basse dosi di vari PAE come il MMP, il MEP, il MBP, il MBzP, il MEHP e il MEOHP con valori compresi tra 0,85 e 20,53 µg/g prelevate da campioni urinari. Utilizzando modelli di regressione lineare multipla, i ricercatori hanno valutato l'impatto di questi composti sulla qualità dello sperma ed è emerso che alcuni PAE erano correlati alla motilità degli spermatozoi, negativamente influenzata dall'ipermetilazione del DNA. È noto che l'ipometilazione del DNA è essenziale per la spermatogenesi, in quanto regola l'espressione dei geni dello sviluppo ed è associata positivamente a una migliore qualità dello sperma (Houshdaran, S. et al. 2007), al contrario invece, l'ipermetilazione del DNA può provocare oligoastenoteratozoospermia a causa di problemi nell'integrità della cromatina e del DNA. Un altro meccanismo attraverso il quale i PAE potrebbero disturbare il sistema endocrino include l'ipometilazione anomala del gene H19 di origine paterna e l'ipermetilazione del gene LIT1 di origine materna (Santi, D. et al. 2017); tale fenomeno potrebbe essere correlato allo stress ossidativo indotto dai PAE, impedendo così alle proteine leganti il metile CpG di interagire con lo stesso, portando alla demetilazione del DNA (Valinluck, V. et al. 2004).

Relativamente all'impatto degli ftalati sugli ormoni sessuali maschili, nello studio di Ha et al. 2016 è stato osservato che, con l'aumento della somministrazione di DEHP in ratti maschi, si abbassavano i livelli di FSH, LH e testosterone endogeni. Per questi motivi gli ftalati sono considerati veri e propri "xenobiotici antiandrogeni" (Sharpe, R.M. et al. 2008). Infatti, come mostrato da uno studio condotto sempre su ratti maschi, l'esposizione a 10 mg/kg di DEHP causerebbe pubertà precoce, mentre l'esposizione a 750 mg/kg determinerebbe un ritardo della pubertà (Ge, R.-S. et al. 2007).

Studi invece condotti su animali di sesso femminile hanno constatato che l'esposizione di cellule della granulosa ovarica di ratto a 50-200 μ M di MEHP per 48 ore causa l'interruzione della steroidogenesi e in particolare di estradiolo, anche quando viene fatta un'integrazione di testosterone ed FSH in un secondo momento. Ricordiamo a tal proposito che il testosterone è un precursore dell'estradiolo e che l'FSH è un importante ormone che attiva l'aromatasi, enzima che a sua volta favorisce la trasformazione di testosterone in estradiolo (Davis B.J. et al. 1994; Lovekamp-Swan T. et al. 2003). Tutto questo sembra verificarsi per via del fatto che MEHP agisce sui recettori attivati dal proliferatore del perossisoma PPAR, riducendo la produzione di aromatasi (Lovekamp-Swan T. et al. 2003). Risultati contrastanti sono stati riportati in altri studi, che mostrano al contrario un incremento della steroidogenesi post-esposizione per 48 ore a 100-250 μ M di MEHP (Svechnikova K. et al. 2011). Questa discrepanza sembrerebbe essere attribuita ai diversi dosaggi somministrati e alle diverse specie di ratto impiegato negli studi perché in base a queste variazioni può dipendere la sensibilità e suscettibilità agli ftalati. Tale ipotesi è supportata dal fatto che l'esposizione al MEHP inibisce la steroidogenesi nel ratto Fisher 344 (Davis B.J. et al. 1994; Lovekamp-Swan T. et al. 2003) mentre nel ratto Sprague-Dawley la induce (Svechnikova K. et al. 2011). Nelle cellule della granulosa di bovino si è osservato, in seguito all'esposizione per 72 ore a 0,1-10 ng/mL di DEHP e MEHP, un aumento di ossitocina, ormone ipotalamico che interviene stimolando la contrazione della muscolatura liscia uterina e quindi partecipa durante il parto, oltre che nella stimolazione della secrezione di latte indotta in seguito a suzione del capezzolo della madre da parte del neonato (Wang X. et al. 2010). In seguito all'esposizione al DEHP a 10 mg/L, è stata osservata una riduzione del numero degli ovociti e la comparsa di danno al DNA degli stessi (Yin, J. Et al. 2018). Studi in vitro hanno infatti mostrato come ovociti esposti a 20 e 40 μ g/kg/die con DEHP mostrino un danno a livello della meiosi (Zhang, X.F. et al. 2013). L'esposizione mediante inalazione a 25 mg/m³ di DEHP e ad una miscela di DEHP, DEP, DiBP, DiNP a dosi crescenti 20, 200 e 500 mg/kg sono in grado di alterare l'ovulazione e la sintesi di estradiolo. Questi effetti, verificati specialmente in seguito alla somministrazione della miscela, si sono osservati solo

nella seconda e terza generazione di progenie di ratti e topi. Da questi risultati si può evincere quanto l'esposizione a queste sostanze abbia un effetto transgenerazionale nelle femmine (Zhou, C. et al. 2017). Esperimenti condotti in vivo su ratte femmine hanno evidenziato come la somministrazione in fase prenatale di 300 mg/kg/die di DEHP possa causare una diminuzione dei livelli di estradiolo (Martinez-Arguelles et al.2009). Risultati contrastanti si sono osservati nello studio pubblicato da Brehm E. et al. 2018, che ha invece riportato un aumento dei livelli di estradiolo in femmine di murini e sempre in seguito ad esposizione prenatale di DEHP ma questa volta a dosaggi crescenti (20,500,750 mg/kg/die).

Gli ftalati possono alterare la pubertà femminile, tuttavia i risultati a riguardo sono contrastanti. Infatti, se secondo alcuni studi l'esposizione per via orale al DEHP a concentrazione di 1000 mg/kg, e per via inalatoria a concentrazioni comprese tra 5-25 mg/m³ accelerano l'inizio della pubertà femminile (Ma, M. et al. 2006; Liu, T. et al. 2018), secondo altri invece l'esposizione ad una miscela di ftalati tra 1 e 10 mg/kg e l'esposizione al MEHP tra 500 e 1000 mg/kg ne ritarda l'inizio (Moyer, B. et al.2012; Patiño-García, D. 2018). Studi condotti su animali gravidi hanno provato la tossicità fetale, dopo esposizione a DBP alla concentrazione di 100 mg/kg/die (Heudorf, U. et al. 2007). Come mostra la **Figura 7**, in base al periodo di esposizione e al tipo di composto, singolo ftalato oppure miscela di ftalati, si possono avere diversi effetti sull'ovaio e quindi sulla salute riproduttiva.

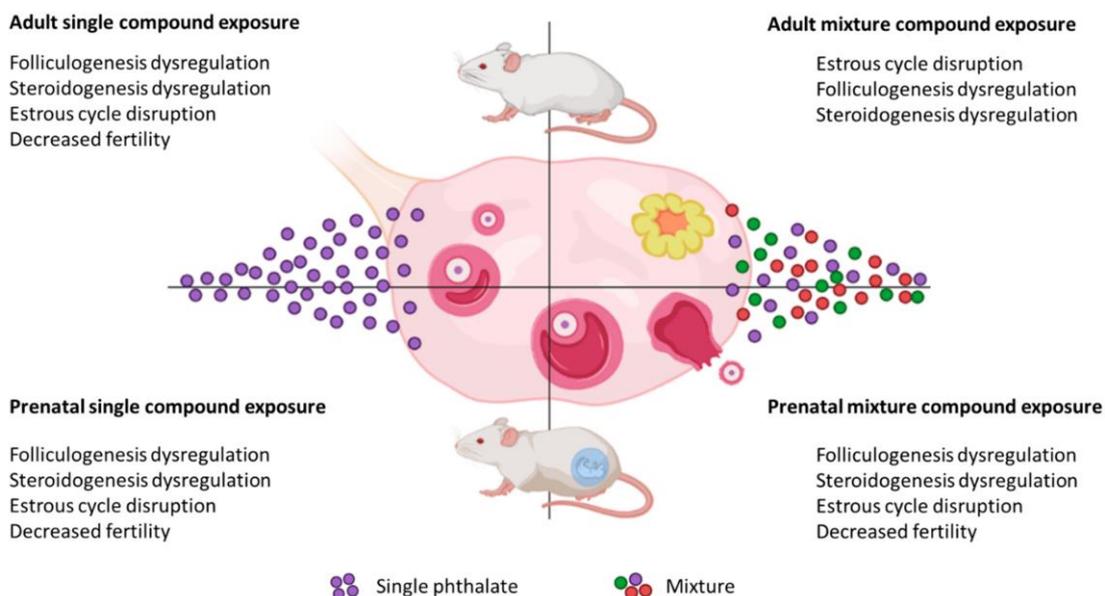


Figura 8: Questa Figura illustra ciò che si verifica a livello ovarico sia nel periodo prenatale che postnatale in seguito all'esposizione a singoli ftalati o miscele di ftalati in ratte femmine (Endia J.F. et al.2022).

Un aspetto interessante da sottolineare è che negli animali è stata osservata anche un'alterazione della corretta funzionalità tiroidea. In particolare, l'esposizione ad uno ftalato particolare, ovvero il DEHP, provoca ipotiroidismo, portando di conseguenza ad aumento di peso (Sears CG. et al. 2020). Si è osservato che in ratti di giovane età ovvero tra il periodo di svezzamento e maturità, in seguito ad esposizione a dosi di 0,3-3 mg/kg di DEHP, vi è un aumento dell'espressione di geni legati alla regolazione della tiroide:

1. nelle femmine geni per l'ormone TRH (ormone di rilascio della tireotropina) e PTH (paratiroideo);
2. nei maschi il gene responsivo all'ormone tiroideo (Thrsp).

Tuttavia dosi più elevate, ovvero tra i 30 e i 150 mg/kg, hanno portato ad iperplasia e ipertrofia delle ghiandole tiroidee (Kim, M. et al. 2018).

TOSSICOLOGIA ED EFFETTI SULLA SALUTE UMANA

Non essendo legati in modo covalente alla plastica, gli ftalati vengono rilasciati facilmente nell'ambiente (acqua, aria) soprattutto quando il prodotto è esposto ad alte temperature.

Come dimostrato da numerose evidenze scientifiche, gli ftalati rappresentano una vera e propria emergenza per la salute. Sono infatti considerati importanti interferenti endocrini e molecole neurotossiche potenzialmente cancerogene. Ad esempio nell'uomo possiamo osservare ginecomastia e tumore alla prostata e ai testicoli, nella donna invece ovaio policistico, insorgenza di menopausa precoce, alterazione del normale ciclo mestruale, cancro all'ovaio e alla cervice uterina e infine sempre nella donna però in periodo gestazionale si possono verificare seri problemi al feto. Inoltre, si possono verificare infiammazione, alterazione nella secrezione di ormoni sessuali e tiroidei, obesità, diabete di tipo II, sindrome metabolica, patologie autoimmunitarie, allergie, irritazione di congiuntiva e mucosa nasale/buccale (Mikula, P. et al. 2005) e per finire asma. Invece più specificatamente nel bambino possiamo osservare pubertà precoce, problemi nel neurosviluppo⁶ e non solo, perché sempre dopo studi condotti su roditori si sono verificati anche sull'essere umano un aumento di probabilità di morte del feto, malformazioni scheletriche e riduzione del peso corporeo alla nascita (Heudorf, U. et al. 2007). L'EPA statunitense (agenzia per la protezione ambientale, la quale si occupa della salute umana) insieme ad altri enti, ha stabilito la TDI (Tolerable Daily Intake) ovvero la dose minima giornaliera espressa come

microgrammi/chilogrammo di peso corporeo/giorno, che può essere tollerata:3500 per il monometil ftalato (MMP), 800 per il DEP, 100 per il DBP, 200 per il BBP, 80 per i metaboliti ΣDEHP,120 per il DINP.

Il DEHP è quello più presente nella maggior parte degli alimenti tranne nella carne bovina, nella quale invece è più presente DnOP (Schechter, A et al. 2013) diretto responsabile della resistenza all'insulina e come mostrato in, **Figura 9**, insieme ad altri PAE è coinvolto anche nell' aumento della pressione arteriosa, nell' alterazione del corretto apparato riproduttivo, ovvero ingresso precoce in menopausa, e durante la gestazione, ovvero parto pre-termine (Grindler, N.M. et al. 2018). Dal NHANES (National Health Nutrition Examination Survey) nel 2004 è emerso che la popolazione è stata esposta ampiamente agli ftalati, le donne in misura maggiore rispetto agli uomini, per via di un maggior utilizzo di detersivi e cosmetici (Liu, G. et al. 2021).

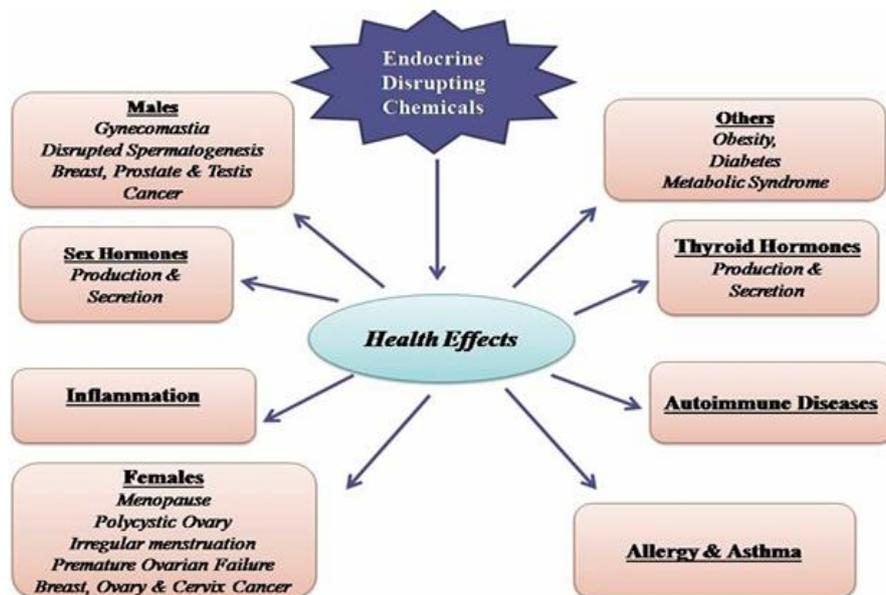


Figura 9: Principali conseguenze sulla salute dell'uomo causate dagli ftalati (Angela G. et al. 2020).

Il metabolismo nell'uomo

Per queste sostanze la biotrasformazione a livello dell'organismo umano è particolarmente breve, in quanto l'emivita è di 12h (Hoppin, J.A. et al.2002) e una volta assunti gli ftalati subiscono rapido metabolismo epatico, intestinale ed ematico ad opera di enzimi specifici, come esterasi e lipasi.

Come illustrato in **Figura 10**, subito dopo l'ingresso nella cellula, il diestere ftalato va incontro ad

una reazione di idrolizzazione ottenendo il monoestere ftalato, il quale successivamente diventa substrato che va incontro a coniugazione, idrossilazione e infine ossidazione, ottenendo il glucuronide coniugato. Quest'ultima reazione è catalizzata dall'enzima 5'-difosfoglucoronil transferasi (Frederiksen, H. et al.2007).



Figura 10: La biotrasformazione degli ftalati nell'organismo (Wang Y. et al.2021).

Sono proprio questi metaboliti monoesteri a causare la tossicità e ad essere inoltre utilizzati come biomarcatori per tenere sotto controllo i livelli di esposizione giornaliera. Un aspetto interessante è la correlazione tra lunghezza della catena dello ftalato e l'escrezione: gli HMW PAE vengono escreti per via renale, fecale, oppure tramite sudore (Genuis, S.J. et al. 2012), mentre gli LMW PAE unicamente per via renale (Koch, H.M et al.2005). Anche l'età può essere un fattore decisivo per l'eliminazione di queste molecole: bambini di circa 7 anni eliminano più facilmente metaboliti ossidativi del DEHP rispetto al MEHP (Wittassek, M. et al. 2008). Il NHANES ha fornito dati relativi tra gli anni 1999-2014 riguardo la concentrazione di ftalati nelle urine di donne in età compresa tra i 16 e i 49 anni e bambini tra i 6 e i 17 anni (**Figure 11 e 12**).

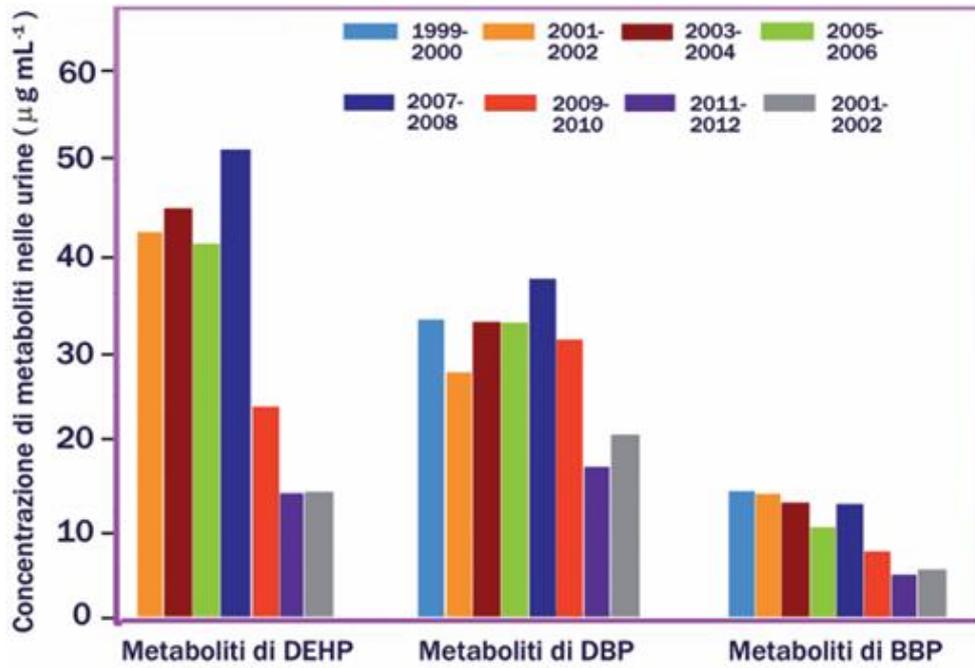


Figura 11: Concentrazione nelle urine di donne tra i 16 e 46 anni⁶.

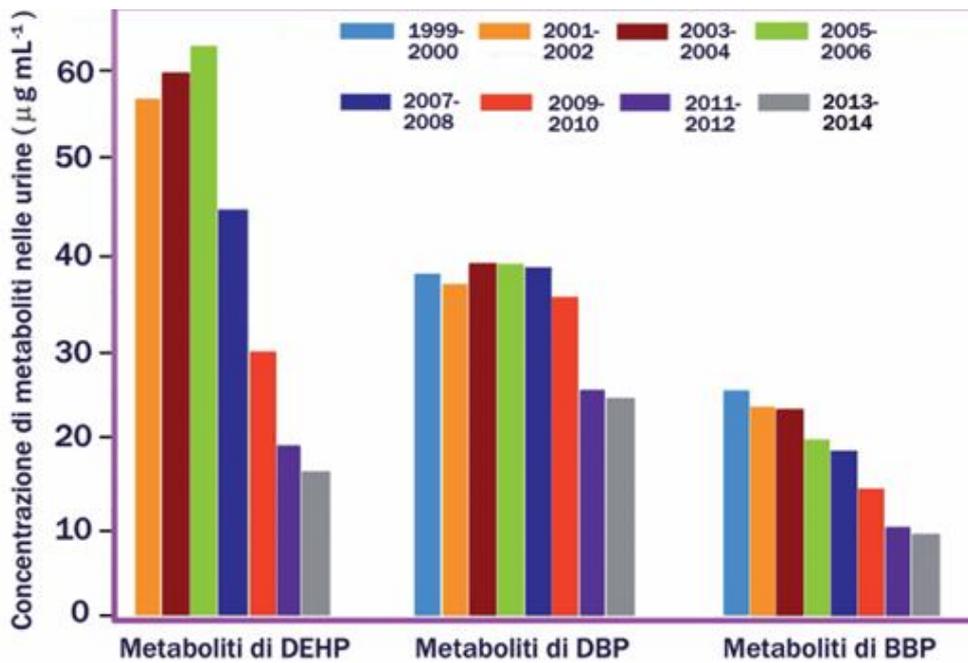


Figura 12: Concentrazione nelle urine di bambini tra i 14 e 17 anni⁶.

Quello che si può osservare è che, grazie all'applicazione di limiti imposti dalla legge, la concentrazione degli ftalati considerati è progressivamente diminuita nel tempo.

Tossicità a livello endocrino e riproduttivo

La diminuzione della fertilità nell'uomo sembrerebbe essere associata a cause di natura ambientale e per questo sta diventando un tema particolarmente sentito e discusso in tutto il Mondo. Gli interferenti endocrini (IE) o distruttori endocrini (EDC) rappresentano un gruppo molto ampio di sostanze in grado di inficiare e alterare il normale funzionamento del sistema endocrino, in particolare sull'omeostasi degli ormoni sessuali, ripercuotendosi sulla salute del singolo e di riflesso sulla salute della progenie (Gore AC, et al. 2015). Gli effetti dell'esposizione agli interferenti endocrini sono numerosi e dipendono dalla loro concentrazione, dall'età, dal sesso e dal periodo in cui si è stati esposti all'agente, s'intende quindi periodo pre o post-natale. Gli ftalati possono impattare in diversi modi sull'asse Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi e sulla steroidogenesi e, a tal proposito, si è osservato quanto la lunghezza della catena laterale di queste sostanze possa andare ad influenzare la tossicità riproduttiva, come ad esempio i diesteri di ftalato con lunghezza della catena laterale che va da 4 a 6 atomi di carbonio DBP e DEHP (Ambe, K. Et al. 2019). Gli ftalati interferiscono con gli ormoni steroidei in quanto, dal punto di vista strutturale, l'anello steroideo A è mimato dall'anello del benzene ftalico e quindi gli ftalati possono legarsi agli stessi recettori degli ormoni steroidei, fungendo da agonisti o antagonisti e ciò dipende dalla lunghezza della catena laterale che li caratterizza (Okamoto, Y. et al. 2011).

Gli ftalati, per via della loro lipofilia, sono in grado di diffondere attraverso la membrana cellulare, legare alcuni recettori e alterarne l'attività. Tra i recettori in questione ci riferiamo a quelli androgenici (AR), estrogenici (ER) e quelli attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPAR) e infine possono fungere da agonisti o antagonisti per i recettori nucleari (NR). Quando interagiscono con i recettori AR e ER, possono compromettere l'azione delle molecole di segnalazione endogene nei tessuti sensibili e dipendenti dagli ormoni, come l'endometrio, le gonadi, il seno, il fegato, la prostata, le ghiandole surrenali, il tessuto adiposo e la pelle. L'interazione con i recettori PPAR può danneggiare la funzione della placenta, con conseguente modifica nei tempi del travaglio e aumento del rischio di aborti spontanei (Gao, F. et al.2017; Shoaito, H. et al. 2019). I recettori PPAR sembrerebbero anche coinvolti nel metabolismo di glucosio e lipidi, con conseguente aumento del rischio di obesità (Giuliani A. et al. 2020; Dubey P. et al. 2022) e per via della loro lipofilia si accumulano facilmente nel tessuto adiposo. È interessante notare come gli studi in vitro mostrino che DEP, DEHP, DnBP e DiBP si comportino da anti-androgeni in seguito a legame con il recettore AR (Engel, A. et al.2017; Dvořáková, M. et al.2018), mentre DEHP e DnBP da anti-estrogeni in seguito ad interazione con il recettore ER (Simone, C. et al.2016). In **Tabella 4**, sono mostrati i geni implicati nella secrezione ormonale e nella riproduzione, la cui espressione risulta modificata

nell'uomo e nella donna a seguito dell'esposizione agli ftalati. Sono proprio gli NR a regolare l'espressione di questi geni⁶.

Gene	Function in Male Reproductive Development
FGF9	proliferation and differentiation of Sertoli cells, formation of testicle tubules and Leydig cells
GATA4	triggers anti-Müllerian hormone secretion in Sertoli cells and regulates secretion of testosterone by Leydig cells
PTCH	expression is activated by Hh signaling pathway, which regulates the process of genital tubercle growth and differentiation in a masculine way [243]
SF1	anti-Müllerian hormone secretion in Sertoli cells and regulation of the secretion of testosterone by Leydig cells; secretion of insulin-like peptide 3
SOX9	differentiation of indifferent gonads to the testes; stimulation of anti-Müllerian hormone secretion in Sertoli cells
SRY	necessary gene for male sexual development
WT1	anti-Müllerian hormone secretion in Sertoli cells
Gene	Function in Female Reproductive Development
DAX1	testis development inhibition by acting antagonistically to SRY
FOXL2	ovarian development and function
RSPO1	positive regulation of WNT signaling pathway [244]
WNT4	ovary development; cell proliferation, apoptosis and differentiation within the female reproductive system

Tabella 4: Geni che regolano lo sviluppo dell'apparato riproduttivo nell'uomo e nella donna, la cui espressione può essere modificata da ftalati.

Nel genere maschile è stato rilevato come i PAE interferiscano, fin dal periodo pre-natale per poi continuare nel post-natale fino ad arrivare alla pubertà, con la corretta riproduzione in seguito alla modulazione delle funzioni delle seguenti cellule:

- 1) cellule del **Sertoli**: situate nel connettivo che circonda i tubuli seminiferi dei testicoli. Tra le varie funzioni ricordiamo ad esempio quella di condurre le cellule germinali verso la spermatogenesi garantendo loro il nutrimento necessario, selezionare quelle che sono le cellule

germinali non degenerare e infine stimolare l'ipofisi alla produzione dell'ormone FSH (ormone follicolo stimolante) importante per la maturazione spermatica

- 2) cellule di **Leydig**: sono localizzate nello stroma tra i tubuli seminiferi. Producono testosterone quando vengono stimulate dall'ormone LH, l'ormone luteinizzante. Se queste cellule vengono compromesse, si possono avere come conseguenze l'interruzione della steroidogenesi e infertilità (Barakat R. et al. 2019).

DEHP/MEHP e DBP/BBP/MBP, nello specifico, possono interagire con il recettore per gli estrogeni (ESR1) e del progesterone (PR) nell'uomo (Sheikh, I.A. et al. 2016). Al-Saleh et al. 2019 in Arabia Saudita, hanno raccolto dati relativi a 599 uomini con età media di 36 anni all'interno di una clinica di fecondazione in vitro e il 47,7% di questi erano sterili; questa percentuale sembrava essere correlata positivamente alla presenza nelle urine di MEHP e a livello ematico di LH e FSH. Una relazione negativa invece si è osservata in studi condotti in Cina di livelli urinari di MiBP e MBP e livelli ematici di LH e FSH, su uomini di 29 anni potenzialmente sterili (Pan, Y. Et al. 2015). Ancora, i PAE possono essere responsabili della "Sindrome da ftalati" o "sindrome da disgenesia testicolare" indicata con l'acronimo TDS, che si manifesta in periodo post-natale con i seguenti segni clinici e sintomi: alterazione della spermatogenesi, tumore al testicolo, criptorchidismo e infine infertilità (Caporossi, L. et al. 2020). La TDS sembrerebbe essere dovuta all'interazione degli ftalati con l'Asse Ipotalamo-Ipofisi- Gonadi, oltre che nella partecipazione della biosintesi steroidea (Pocar P. et al. 2011). Inoltre, questa sindrome può essere collegata direttamente alle cellule del Sertoli. Come dimostrato da uno studio condotto su cellule di Sertoli puberali di ratto, l'esposizione a 200 μ M di MEHP per 24 h ha scatenato la produzione di specie ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno), principali responsabili della:

1. disfunzione degli spermatozoi, andando ad alterare la loro membrana mitocondriale e compromettendo la loro qualità,
2. morte diretta per apoptosi delle cellule spermatiche. Come afferma Rasoulpour R.J. et al. 2005, la maturazione ideale degli spermatozoi si ottiene solo se si raggiunge un equilibrio tra eventi anti-apoptotici e pro-apoptotici,
3. diminuzione dei livelli dell'ormone testosterone, andando ad ostacolare l'attività delle cellule di Leydig (Amaral, A. et al. 2013).

La donna, invece, è più esposta agli ftalati per via dell'ampio utilizzo che fa di prodotti per la cura della persona, quindi gli ftalati per lei rappresentano un'importante causa di riduzione della resa e crescita ovocitaria (Hauser, R. et al. 2016), di endometriosi (Upson, K. Et al. 2013), oltre che di

infertilità (Absalan, F. et al. 2016) e atresia dei follicoli (Agarwal A. et al. 2005). È necessario sottolineare l'importanza della funzionalità ovarica perchè è grazie ad essa che si può verificare un corretto mantenimento della salute cardiaca, riproduttiva, del cervello e insieme ad esso dell'umore e infine dello scheletro (Bagur AC. et al. 1992; Davis VL. et al. 1994); tutto questo però può essere alterato in presenza dei PAE, i quali alterano le prime fasi dello sviluppo ovarico in seguito a specifici meccanismi, quali l'aumento di stress ossidativo, la risposta antiestrogenica e cambiamenti epigenetici ereditari nell'ovocita (Li L. et al. 2014). Gli effetti che gli ftalati hanno sulle ovaie comprendono anovulazione, ovvero cicli mestruali senza ovulazione e formazione di corpo luteo, diminuzione della steroidogenesi e infertilità.

Analogamente agli studi condotti su animali spiegati in precedenza, anche sulla donna sono stati effettuati degli studi che hanno riscontrato la correlazione tra ftalati e l'inibizione della steroidogenesi, come illustra la **Figura 13**. Infatti l'esposizione a 0-500 µM di MEHP ha registrato una conseguente riduzione della sintesi di estradiolo nelle cellule di granulosa umana e ad una diminuzione dei livelli di aromatasi (Reinsberg J. et al. 2009).

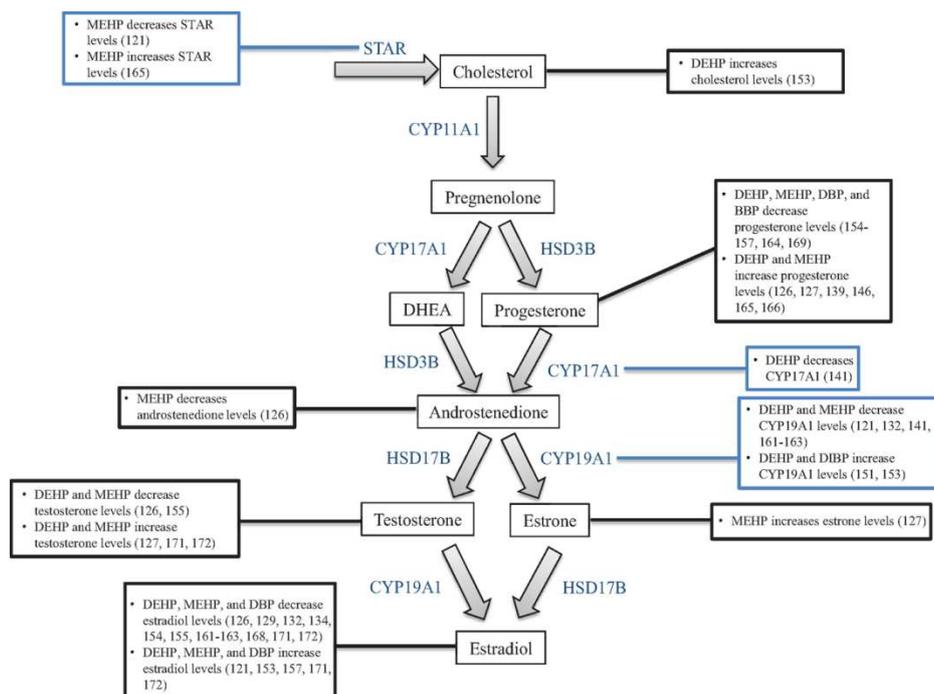


Figura 13: Principali effetti che gli ftalati inducono a livello di ormoni (rettangoli neri) ed enzimi (rettangoli blu) (Patrick R.H. et al.2015).

I PAE possono interessare diverse fasi della follicologenesi, causando persino l'arresto della produzione follicolare e quindi impoverimento della riserva ovarica. Nello specifico gli interferenti endocrini, tra cui gli ftalati, sono noti per la loro azione a livello dei follicoli primordiali, ovvero i follicoli di partenza che fisiologicamente vanno incontro a maturazione, causando infertilità permanente provocata da insufficienza ovarica prematura o da menopausa precoce (Bhattacharya P. et al. 2012), questo perchè il pool follicolare primordiale non è rinnovabile, in quanto è stabilito alla nascita. Non solo, i PAE possono influenzare la luteinizzazione, processo che consiste nella trasformazione del follicolo in corpo luteo; quest'ultimo è essenziale per la sintesi di progesterone, un ormone chiave per l'impianto embrionale (Craig ZR. et al. 2011). Questa interruzione ormonale a livello ovarico determina l'inibizione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Ovaio, con conseguenti cicli oligoovulatori ed anovulatori. Quando vengono danneggiati i follicoli antrali, ovvero quelle strutture che contengono le ovaie, gli effetti diventano irreversibili e permanenti. Sempre a livello follicolare studi condotti da Vagi S.J. et al. 2014 hanno evidenziato una correlazione tra l'esposizione agli ftalati e la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una condizione ereditaria caratterizzata dalla formazione di cisti ovariche che non riescono ad ovulare, che si verifica durante l'età riproduttiva ed è caratterizzata da una serie di sintomatologie come ad esempio alterazione del ciclo mestruale, assenza di ovulazione, irsutismo e infine infertilità. Quello che è emerso da questi studi è che pazienti con bassi livelli di MEP, di MEHP, di MBP e di MBzP presentavano con maggior probabilità la PCOS rispetto ai gruppi di controllo o pazienti con livelli più alti degli stessi. Infine, analogamente a quanto verificato negli studi su animali citati nel capitolo precedente, sembrerebbe che l'esposizione a miscela di PAE induca insufficienza ovarica prematura (POF), condizione in cui la funzionalità ovarica si conclude prima del quarantesimo anno di età, con i seguenti sintomi: amenorrea, diminuzione di estradiolo (azione antiestrogenica degli ftalati) e infine aumento di gonadotropine (Ayesha, J.V. et al. 2016).

In gravidanza i PAE influenzano non solo la durata ma anche l'intero processo gestazionale e quindi lo sviluppo del feto, in quanto sono in grado di attraversare la placenta e il cordone ombelicale (Giuliani A. et al. 2020). Più nello specifico Sathyanarayana S. et al. 2017 hanno osservato:

- MiBP, MBzP e MEOHP: le concentrazioni di questi metaboliti degli ftalati nelle urine erano associate a livelli più alti degli ormoni estrone (E1) ed estradiolo (E2). In altre parole, più alte erano le concentrazioni urinarie di MiBP, MBzP e MEOHP, più alti erano i livelli di questi due ormoni sessuali nelle donne.

- MEHP e MCiNP: questi metaboliti erano associati a livelli più bassi di testosterone libero (FT). Ciò significa che più alte erano le concentrazioni urinarie di MEHP e MCiNP, più bassi erano i livelli di testosterone libero nelle donne.

Quindi, l'esposizione a certi ftalati sembra aumentare i livelli di alcuni ormoni sessuali come l'estrone e l'estradiolo, mentre l'esposizione ad altri ftalati sembra ridurre i livelli di testosterone libero nelle donne in gravidanza.

Zong et al. 2015 ha condotto uno studio in vivo osservando che in seguito ad esposizione al DEHP (250-500 mg/kg) vi è un'inibizione dell'angiogenesi placentare, portando a travaglio ostruito e ad aborto spontaneo nelle generazioni successive. Riguardo all'aborto spontaneo indotto dal DEHP sono state raccolte alcune evidenze scientifiche, ad esempio in un centro di fertilità degli Stati Uniti non sono andate a buon fine 303 gravidanze (Messerlian C. et al. 2016) e in Danimarca invece 403 (Toft G. et al. 2012). Studi analoghi sono stati condotti a Shanghai su donne tra i 22 e i 35 anni e si sono visti come alti livelli di MEHP e di MMP conducano ad aborto (Yi, H. et al 2016). Ancora, studi invece condotti negli Stati Uniti hanno mostrato come alti livelli di Σ DEHP possano prolungare i tempi di gestazione di una settimana, quindi in totale una durata di 41 settimane al posto delle usuali 40 (Adibi J.J. et al. 2009), ciò è risultato essere in contrasto con quello osservato nello studio condotto da Ferguson, K.K. et al. 2014 che ha riportato come l'esposizione al DEHP possa causare parto pretermine. Il motivo alla base di questi risultati contrastanti è dato dal fatto che i PAE e i loro metaboliti sono in grado di interrompere la comunicazione tra feto e madre e quindi portare ai due diversi scenari, in quanto possono legare sia recettori PPAR (Gao, F. et al. 2017) che prostaglandine (Shoaito, H. et al. 2019). Durante il periodo prenatale gli ftalati inducono effetti più gravi, in quanto la gravidanza in sé è un periodo sensibile per il feto riguardo l'esposizione a sostanze tossiche (Kelley, A.S. et al. 2019). Non solo, gli ftalati DEHP, DEP, DBP, BBP, MEHP, MEHHP, MEP, MBP e MBzP possono attraversare la barriera placentare, influenzando lo sviluppo del feto sia prima che dopo la nascita (Long, M.G.M. et al. 2019) e raggiungere il cordone ombelicale (Mose, T. et al. 2007; Silva, M.J. et al. 2004). L'esposizione della donna in gravidanza a concentrazioni maggiori di PAE (0, 50, 200 mg/kg) causa una progressiva riduzione della crescita fetale e riduzione della placenta (Shen, R. et al. 2017), oltre che un aumento delle perdite alla nascita. Inoltre sembrerebbe anche possibile che i neonati siano particolarmente esposti anche tramite latte materno (Main, K.M. et al. 2006).

A livello ormonale i PAE sono in grado di "mimare" l'attività degli ormoni endogeni, andando a legare i recettori per gli estrogeni di tipo alfa e beta, provocando in questo modo sia effetti anti

estrogenici che effetti estrogenici. Non solo, ma sembrerebbero in grado anche di legare il recettore AhR (per gli idrocarburi arilici), importante fattore di trascrizione, oltre che regolatore della trascrizione genica e infine ha un ruolo importante nella regolazione del sistema immunitario e differenziazione cellulare.

Considerato che il sistema riproduttivo è strettamente collegato a quello tiroideo, si è cercato di capire se potesse esserci qualche correlazione tra l'esposizione ai PAE con possibili alterazioni degli ormoni tiroidei. In effetti, concentrazioni elevate di MEP o MEHP sono state correlate a livelli più bassi di tiroxina (T4), tiroxina libera (FT4), triiodotironina (T3) e dell'ormone tireostimolante (TSH) (Wang Y.X. et al. 2018). Questi studi hanno quindi posto importanza sul fatto che, bassi livelli di ormoni tiroidei, potrebbero rappresentare un serio rischio per la gravidanza. Gli ftalati inoltre hanno effetto anche sulla SHBG (globulina legante gli ormoni sessuali). A tal proposito si è visto come gli HMWP abbiano maggiore affinità rispetto ai LMWP per questa globulina e quindi avere maggior impatto sull'inibizione del trasporto ormonale, competendo a questo livello con gli ormoni endogeni (Sceicco, I.A. et al. 2016), con conseguente alterazione del serbatoio ormonale e della biodisponibilità ormonale e quindi possibili effetti dannosi sulla riproduzione.

Si è osservato come l'esposizione agli ftalati induca livelli di SHBG più bassi, come ad esempio nelle donne in gravidanza che usano prodotti per la cura della persona, rispetto a quelle che non ne usano. Il meccanismo sembra essere correlato al fatto che i PAE riescano a legarsi in modo diretto a SHBG e ad interferire con l'Asse Ipotalamo-Ipofisi- Gonadi e quindi con il controllo dei livelli di ormoni sessuali (Dubey P. et al. 2022).

Nello studio prospettico di Johns L.E. et al. 2015 sono state riscontrate varie associazioni tra i livelli di ftalati nelle urine delle donne incinte e i loro ormoni durante la gravidanza:

1. **MEP (monoetilftalato)**: le donne con alti livelli urinari di MEP, che sarebbe un metabolita del DEP, tendono ad avere bassi livelli ematici di progesterone (P4) durante la gravidanza. Lo stesso studio ha inoltre riscontrato una debole associazione tra alti livelli di MEP e bassi livelli di SHBG intorno alla 18^a settimana di gravidanza.
2. **MEHP (monoetilesilftalato)**: livelli alti di MEHP nelle urine erano associati a bassi livelli di SHBG in uno studio di coorte di donne australiane (Hart R. et al. 2014).
3. **Metaboliti del DiNP (diisononilftalato)**: la somma dei livelli ematici dei metaboliti del DiNP è risultata essere associata a bassi livelli di DHEA-S (deidroepiandrosterone solfato) e androstenedione alla 18^a settimana di gravidanza.

4. **MECPP e MCiOP:** alla 36^a settimana di gravidanza, alti livelli di SHBG ematici erano associati ad alti livelli urinari di MECPP e di MCiOP. Tra la 18^a e la 26^a settimana di gravidanza, i livelli di SHBG erano anche collegati positivamente con i livelli di MCiOP (Hart R. Doherty DA et al. 2014).
5. **CRH (ormone di rilascio della corticotropina):** livelli elevati di metaboliti degli ftalati (MCiNP, MCPP, MECPP, MEHHP e MEOHP) erano associati a bassi livelli di CRH, un ormone che ha un ruolo importante nel determinare il tempo del parto e il rischio di parto pretermine (Cathey AL et al. 2019).

In sintesi: l'esposizione a diversi ftalati durante la gravidanza può influenzare i livelli di ormoni e proteine importanti per la salute della madre e del feto, nonché per il timing del parto; non solo, ma può anche influenzare i livelli di ormoni sessuali del feto e questo potrebbe essere attribuito ad esempio all'interruzione della funzionalità delle cellule del Sertoli e di Leydig nel testicolo (Erkekoglu P. et al. 2016).

Gli ftalati sembrano essere particolarmente coinvolti anche nell'alterazione dell'omeostasi della vitamina D, in particolare della 25(OH)D, molecola che svolge un ruolo fondamentale durante la gravidanza e che favorisce la crescita del feto. In particolare, i metaboliti del DEHP sono correlati al calo dei livelli di 25(OH)D sierici e questo si è verificato maggiormente nelle donne gravide bianche rispetto a quelle appartenenti ad etnia differente (Johns LE et al. 2017). Questa condizione potrebbe comportare problematiche non solo alla madre, determinando parto pretermine ed ipertensione, ma anche al feto impedendone la corretta crescita (Bodnar LM. et al. 2015; Murthi P. et al. 2016). L'esposizione agli ftalati infine può causare aborto, ossia la morte embrionale o fetale, per via di alterazioni a livello endocrino, infatti un ampio studio condotto su 3220 donne in gravidanza ha rilevato la presenza di elevate concentrazioni di metaboliti come MEP e MEOHPe che questo era collegato strettamente ad un maggior rischio di aborto, soprattutto tra la sesta e la decima settimana di gestazione (Gao H. et al. 2017).

Impatto degli ftalati sulla salute del bambino

Gli effetti che i PAE possono indurre in seguito ad esposizione fin dall'epoca prenatale possono essere soprattutto a livello endocrino, in quanto stiamo parlando di un periodo particolarmente sensibile per il feto e che si possono manifestare negli anni successivi, come ad esempio un ritardo della pubertà. Gli effetti dipendono dal tempo di esposizione, dalla concentrazione (Wolff, M.S. et al. 2014) e dal sesso del bambino. Studi condotti da Zang Y. et al. 2009 hanno dimostrato che l'esposizione ad alcuni metaboliti, come il MEHP, l'MBP, il MiBP e il MEOHP possono provocare nel feto riduzione di circonferenza cranica, addominale e toracica e infine una riduzione del peso oltre che della lunghezza alla nascita e più nello specifico:

- la presenza di MEHP nel meconio, di DBP nel cordone ombelicale e di MBP, MEHP e MEOHP nelle urine della madre, erano strettamente correlati ad una diminuzione del peso del feto alla nascita;
- la presenza di DEHP e MEHP nel cordone ombelicale era strettamente correlata ad una riduzione dei tempi della gravidanza.

È interessante evidenziare come sia stata provata e verificata la correlazione tra alcuni effetti e il sesso del feto. Ad esempio a livello fisico si è notato che i neonati maschi erano maggiormente predisposti ad avere una riduzione del peso alla nascita, a differenza delle femmine (Zhang YW et al. 2018).

Lo studio di Sathyanarayana et al. 2017 ha mostrato che l'effetto degli ftalati sugli ormoni sessuali nelle donne incinte dipende dal sesso del feto:

- feto femminili: alle donne che aspettavano una bambina e che presentavano alti livelli di MBP, di MBzP e di metaboliti del DEHP erano associati livelli più bassi di testosterone libero (FT) e totale (TT).
- feto maschili: alle donne che aspettavano un maschietto e che presentavano livelli più alti di MEP, di MBP e di MBzP nelle urine erano associati livelli più alti di testosterone libero (FT) e totale (TT).

Quindi, l'esposizione agli ftalati sembra abbassare il testosterone nelle donne con feto femminili e aumentarlo nelle donne con feto maschili. Inoltre, il DEHP abbassa i livelli di mRNA della

17 α -idrossilasi e del citocromo P450 17A1, due enzimi cruciali per la produzione di steroidi durante lo sviluppo fetale (Kariyazono, Y. et al. 2015). Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione prenatale ai PAE influenza negativamente gli ormoni riproduttivi, può alterare la funzione tiroidea e può provocare distanza anogenitale (Jurewicz, J. 2011), inoltre a livello endocrino si possono verificare:

- I. obesità,
- II. eccessiva crescita in altezza,
- III. diabete di tipo II e resistenza all'insulina,
- IV. pressione sanguigna sistolica alta,
- V. pubertà precoce nei maschi: problematiche sullo sviluppo genitale e alterazione della qualità spermatica,
- VI. nelle femmine: aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita e infine menopausa anticipata.

Altre possibili conseguenze:

- I. a livello respiratorio: allergie ed asma
- II. a livello del sistema nervoso centrale: problemi nella socialità, nella psicomotricità in seguito ad esposizione prenatale (Polanska, K. Et al. 2014) e nel neurosviluppo. In particolare, quest'ultima conseguenza si è verificata in bambini esposti nei primi anni di vita quindi intorno ai 3 anni, invece non è stato comprovato questo effetto in seguito ad esposizione in età superiore ai 3 anni o in periodo prenatale (Li, N. et al. 2019). A tal proposito, ad esempio il DEHP, sarebbe particolarmente coinvolto per via della sua capacità di superare la barriera placentare (Lin, H. et al. 2015; Xu, Y. et al. 2007) e ciò è stato provato in seguito a studi condotti su murini esposti a basse dosi, ovvero 50 e 200 mg/kg/dì, in cui si sono osservate riduzioni dei livelli di due subunità del recettore NMDA, ovvero la NR1 e la NR2B, determinando problemi nella memoria e nell'apprendimento (Dai, Y. et al. 2015). Invece livelli di 46,7 g/L di MnBP nelle urine hanno trovato correlazione positiva con il disturbo dell'attenzione e iperattività, ovvero l'ADHD (Kim M. et al. 2009). Infine la neurotossicità può essere dovuta ad una massiva produzione di specie ROS indotte dai PAE, andando ad inficiare e ridurre i livelli del fattore BDNF, un elemento chiave per determinare

plasticità e crescita dendritica e ciò è stato provato in seguito alla somministrazione di 10 mg/kg di DEHP (Smith, C.A. et al. 2014).

Uno studio caso-controllo condotto su bambini cinesi aventi tra gli 8 e i 15 anni ha rilevato livelli più elevati di MBP e di MEP nelle urine nei ragazzi con ritardo nella pubertà (n=60) rispetto al gruppo controllo (n=120) e infine la loro presenza era associata anche ad una diminuzione dei livelli di testosterone (Xie, C. et al. 2015). Al contrario uno studio danese ha rilevato in bambini tra i 6 e i 13 anni una pubertà precoce a seguito del riscontro di MBP nelle urine (Mouritsen, A. et al. 2013). Questi dati contrastanti potrebbero essere spiegati dalla differente etnia, infatti in base all'origine etnica ci sono tempi di pubertà e caratteristiche ormonali differenti: ad esempio nei ragazzi afroamericani ci sono più alti livelli di androgeni e la pubertà inizia prima (Herman-Giddens, M.E. et al. 2001), rispetto ai ragazzi asiatici (Ma, H.M. et al. 2011). Sempre legata all'etnia sono la produzione e l'accumulo di metaboliti di ftalati, maggiormente presenti negli ispanici e nei neri (James-Todd et al. 2017).

Gli ftalati possono alterare anche la pubertà femminile, infatti in questa fase tra le ragazze esaminate è stata provata la correlazione tra accumulo di PAE e BMI: più è elevato il BMI, maggiore sarà il loro accumulo (Binder, A.M. et al. 2018). Questo potrebbe essere legato all'effetto obesogenico dei PAE e al fatto che la presenza di grasso stimoli la produzione di leptina, ormone che a sua volta stimolando l'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi conduce alla pubertà (Jones, R.E. et al. 2006).

Lo studio caso-controllo di Chen C. et al. 2013 ha mostrato la presenza di alti livelli di kisspeptina-54 e metaboliti di ftalati nel gruppo caso, composto da 71 ragazze affette da pubertà precoce centrale, rispetto al un gruppo controllo composto da 29 ragazze. La kisspeptina-54 è una proteina di fondamentale importanza nell'innescare la sintesi dell'ormone GnRH, ormone rilasciante le gonadotropine, durante la fase di pubertà.

LIMITI E STRATEGIE

Oggi esistono delle restrizioni volte a contenere il più possibile gli effetti dannosi che gli ftalati sono in grado di causare. A tal proposito si sono mossi molti Paesi, non solo l'Europa.

Paese	Limitazioni
Giappone (Mutsuga, M. et al.2002)	DEHP e DiNP sono vietati nei giocattoli; DEHP è vietato nei guanti per la manipolazione degli alimenti; BBP,DBP,DEHP e DiBP sono vietati nel PVC, nei prodotti per la cura del bambino e infine nei giocattoli.
Europa ^{9;10}	DEHP,DBP e BBP sono vietati in PVC, giocattoli e articoli per l'infanzia. Il DiNP e il DnDP e il DnOP in tutti quei prodotti che possono essere portati alla bocca.
Stati Uniti ¹¹	Sono vietati DBP, BBP e DEHP a livelli >0,1% in peso.
Australia ¹²	Sono vietati tutti quei prodotti che possono essere masticati dai bambini che si trovano a livelli >1% di peso.
Cina (National Standard of the People's Republic of China)	Sono soggetti a restrizioni 16 ftalati presenti in contenitori per alimenti, tra questi DEHP,DNP,BBP e DiNP. Il DEHP nei materiali per la trasfusione non devono superare i 10 mg/mL. Questi ftalati non possono superare lo 0,1% nei prodotti per la cura del bambino.

Tabella 5: Limiti imposti da alcuni Paesi, volti a tutelare la salute pubblica.

Dal punto di vista legislativo possiamo ricordare che già a partire dal 1999 si è cercato di prestare particolare attenzione agli ftalati e alla loro pericolosità, ad esempio con la Decisione del Parlamento europeo e successivamente con l'aggiornamento della Restrizione n. 51 dell'allegato XVII del regolamento REACH, ovvero il Regolamento 2018/2005/UE entrato in vigore il 7 Gennaio del 2019. Col fine di tutelare la salute umana si è arrivati ad indicare le concentrazioni massime in particolare di cinque ftalati nei prodotti destinati ai bambini, considerati potenzialmente pericolosi a livello dell'apparato genitale, del fegato e dei reni:

- BPP, DBP e DEHP: devono essere presenti in concentrazioni < 0.1% in peso se impiegati per la realizzazione di prodotti per bambini, senza limiti di età. I prodotti che vanno oltre questo limite non possono essere commercializzati. Inoltre il DEHP presente nei materiali destinati all'infusione non deve superare i 10 mg/mL. Queste restrizioni sono state

particolarmente efficaci perchè si è registrato, a livello mondiale, una significativa riduzione dell'uso di PVC e ftalati complessivo².

- DIDP e DINP: devono essere presenti in concentrazioni < 0,1% in peso per la realizzazione di prodotti per bambini (non solo giocattoli ma anche oggetti che possono essere portati alla bocca). I prodotti che vanno oltre questo limite non possono essere commercializzati⁴.

Il nuovo Regolamento aggiunge altri ftalati alla restrizione in seguito ad una proposta presentata dall'ECHA nel 2016 in seguito ad un'attenta campagna di biomonitoraggio con raccolta di nuove evidenze tramite campioni di urine. I Comitati per la valutazione dei rischi (RAC)¹⁶ ha classificato il DEHP, il BBP, il DiBP e il DBP pericolosi per la salute umana.

La direttiva 89/109/EEC (CEC 1989) ha indicato due principi che caratterizzano i MOCA:

- Principio di inerzia: qualsiasi materiale e sostanza che lo caratterizza deve essere inerte e quindi non deve comportare modifiche o alterazioni all'alimento
- Principio di sicurezza: tali sostanze non devono superare i limiti stabiliti, in modo tale da non inficiare la salute umana.

Questa direttiva è stata abrogata dal Regolamento CE 1935/2004, che definisce i requisiti che i MOCA devono avere per poter essere introdotti in commercio senza recare danno alla salute umana. Innanzitutto devono superare dei test, possedere una dichiarazione di conformità, etichettatura con informazioni chiare e non fuorvianti e infine garantire la rintracciabilità dei materiali per poter facilitare il ritiro dei prodotti difettosi¹⁴.

La direttiva 2002/72/CE relativa ai materiali plastici impiegati per guarnizioni e coperchi è stata ben presto sostituita dal Regolamento 10/11/UE nell'allegato IV del Regolamento UE n.143/2011 (CE) (CMR categoria 1B). Tale regolamento elenca gli ftalati che devono essere completamente evitati a partire dalla data 01/01/2015 e che comprendono BBP, DEHP, DBP, DiNP e DiDP. Per "categoria 1B" s'intendono gli ftalati considerati tossici per l'uomo e quindi vietati in articoli per bambini, cosmetici e dispositivi medici (Ventrice, P. et al. 2013); se superano in termini di contenuto in peso lo 0,1% deve essere opportunamente segnalato e indicato. Più recentemente, nel novembre del 2020 l'Unione Europea ha emanato un Regolamento, concernente la Registrazione, Valutazione, Autorizzazione e Restrizione delle Sostanze Chimiche (REACH), che impone il divieto di utilizzo di DEHP, DBP, DiDP e BzBP in prodotti specifici, soprattutto tessuti ed accessori che sono a stretto contatto con la pelle¹³. Per proteggere ulteriormente la salute umana dal punto di vista alimentare

sono stati fissati dei limiti massimi di assunzione giornaliera definiti come TDI, ovvero Tolerable Daily Intake (EFSA 2005 a–e):

1. Per il DEHP: 50 µg kg⁻¹ di peso corporeo (bw)
2. Per il DBP: 10 µg kg⁻¹ bw
3. Per il DiNP e il DiDP: 150 µg kg⁻¹ bw
4. Per il BBP: 500 µg kg⁻¹ bw

Il contatto alimentare e la migrazione dal punto di vista chimico delle sostanze viene definita dal Regolamento CE 1935/04 ed è un tema a cui si dà particolare importanza perchè questo processo può modificare le proprietà organolettiche dell'alimento e danneggiare la salute umana, proprio per questo vengono costantemente fatti nuovi studi su alimenti, mimando quello che avverrebbe normalmente tra un materiale e un alimento.

A tal proposito il Regolamento (UE) n.10/2011 descrive l'importanza dei simulatori alimentari, ovvero delle sostanze che vengono impiegate per testare la validità e la sicurezza di un materiale in seguito a contatto con l'alimento, mimando esattamente alcune caratteristiche di quei determinati alimenti, come il pH. L'obiettivo finale del loro impiego è quello di verificare se sostanze considerate pericolose sono in grado o meno di migrare dal materiale all'alimento e minacciare la salute del soggetto esposto, fino ad arrivare all'avvelentamento. I simulatori alimentari vengono classificati dal Regolamento CE 1416/16 dalla lettera A alla lettera E (Bhunja K. et al 2013; Galart-Alaya H. et al. 2013) e tale classificazione è articolata in base alle caratteristiche chimiche degli alimenti che si vogliono riprodurre fedelmente:

Simulante	Alimento simulato
A: Etanolo 10% (v/v)	Alimenti idrofili
B: Acido acetico 3% (p/v)	Alimenti idrofili con pH<4,5
C: Etanolo 20% (v/v)	Alimenti idrofili con alcol 20%
D1: Etanolo 50% (v/v)	Alimenti lipofili, con contenuto alcolico>20% e per emulsioni olio in acqua
D2: Olio vegetale	Alimenti che contengono grassi liberi sulla superficie
E: poli (2, 6-difenil-p-fenilene ossido), dimensione delle particelle 60-80 maglie, dimensione dei pori 200 nm.	Alimenti secchi

Tabella 6: Elenco dei simulanti alimentari impiegati nei test di migrazione materiale-alimento e degli alimenti che vanno a simulare.

Il Regolamento inoltre definisce le condizioni in cui devono essere effettuati gli studi di migrazione, come ad esempio la temperatura e il tempo¹⁵. La migrazione è un fenomeno che avviene dal punto di vista temporale in modo graduale e può dipendere da alcuni fattori nello specifico, come quantità di contenuto in termini di acqua, grassi e infine pH¹⁷. Tra i prodotti più consumati e analizzati è l'acqua minerale imbottigliata. La sua contaminazione può essere attribuita alla scarsa qualità della materia prima impiegata e alle resine dei tappi (Amiridou, D. et al. 2011; Sugita, T. et al. 2001) o l'utilizzo di PET riciclato (Bach, C. et al. 2012) e infine contaminazione della fonte d'acqua. Secondo uno studio condotto da Jeddi, M.Z. et al. 2015 su acque imbottigliate, è stato provato che a determinare la migrazione degli ftalati sono il tempo di esposizione e la temperatura, infatti si è visto che le concentrazioni di BBP, di DBP e di DEHP aumentano in seguito ad esposizione a temperature superiori di 40°C dalle 24 h ai 48 giorni.

Considerando la crescita repentina del consumo di acqua in bottiglia e gli effetti che queste sostanze hanno sull'organismo umano, le due istituzioni EPA ed OMS hanno fissato 6-8 µg/L come limite del DEHP che può essere presente in termini di concentrazione in acqua minerale (Al-Saleh, I. et al. 2011). Infine sono state messe a confronto in uno studio bottiglie realizzate con PET riciclato e bottiglie realizzate con PET vergine e quello che è emerso è che le bottiglie in PET riciclato contenevano concentrazioni di ftalati maggiori per il 20-30% [p/p] (Fankhauser-Noti & Grob, 2007).

La produzione mondiale di ftalati all'anno ha raggiunto nel 2015 8 milioni di tonnellate e di questo il 50% era costituito da DEHP, seguito da DINP e da DDP, rappresentando gli ftalati di maggiore rilevanza a livello commerciale (Angnunavuri et al. 2022 ; Domínguez-Romero et al. 2022).

Nonostante le normative in corso, gli ftalati per oltre il 65% nel 2019 hanno fatto parte del mercato dei plastificanti (Nagorka et al. 2022). Tenendo conto dei dati attuali, si stima un raddoppio dell'inquinamento da plastica nel 2030 (Rajavanshi J. et al. 2023). Per arginare il problema degli ftalati potrebbe risultare essere particolarmente utile applicare restrizioni simili anche in quei Paesi dove ancora oggi non esistono, soprattutto per quei materiali ad alto rischio di esposizione, come quelli impiegati per contenere alimenti, realizzare materiali destinati alla produzione di dispositivi medici o giocattoli. Sicuramente ancora più utile sarebbe applicare restrizioni più severe su materiali destinati all'utilizzo da parte della donna in gravidanza, tutelando così la sua salute e quella del bambino. Inoltre, soprattutto per le categorie più sensibili, dovrebbero essere

tassativamente evitati luoghi limitrofi a siti di scarico di fabbriche. Inoltre è possibile adottare piccoli accorgimenti e cambiamenti nella vita quotidiana, come ad esempio utilizzare contenitori di vetro per riscaldare alimenti invece di utilizzare quelli di plastica. Altro approccio valido potrebbe essere quello di ricercare in modo attento valide e sicure alternative ai PAE, anche se difficilmente si potrà fare a meno per alcuni di essi per via delle loro caratteristiche performanti; tra le alternative ricordiamo il TOTM (triottile trimellitato) e il DINCH (disononilestere) che, in industria medica, sono risultati essere buoni sostituti del DEHP; ma possiamo ricordare anche l'etilene vinilacetato, il polietilene, il poliuretano, il silicone (Hartmann, C. et al. 2015), i tereftalati, gli adipati e infine i sebacati, ossia esteri e sali dell'acido sebacico. Tutti questi vengono definiti NPP, ovvero plastificanti non ftalati (Jebara et al. 2021). Per tutelare al meglio la salute dell'essere umano bisognerebbe promuovere l'educazione della popolazione al corretto comportamento che si dovrebbe avere nella gestione dei rifiuti plastici, in modo da non incappare nella dispersione nell'ambiente e quindi nel ritrovamento dei materiali tossici nella catena alimentare.

Basterebbero piccoli accorgimenti nella vita quotidiana per ottenere grandi risultati e vedere l'essere umano e l'ambiente più sani.

CONCLUSIONI

I materiali plastici hanno agevolato la nostra vita quotidiana attraverso la produzione di oggetti e materiali utili per l'uomo, tuttavia una loro eccessiva produzione e uno smaltimento incontrollato hanno determinato nel corso degli ultimi anni non solo un'emergenza di tipo ambientale, ma anche un'emergenza sanitaria dovuta ai loro effetti tossici sulla salute dell'uomo, sia per l'adulto che per il bambino, come illustrato nella **Figura 14**.

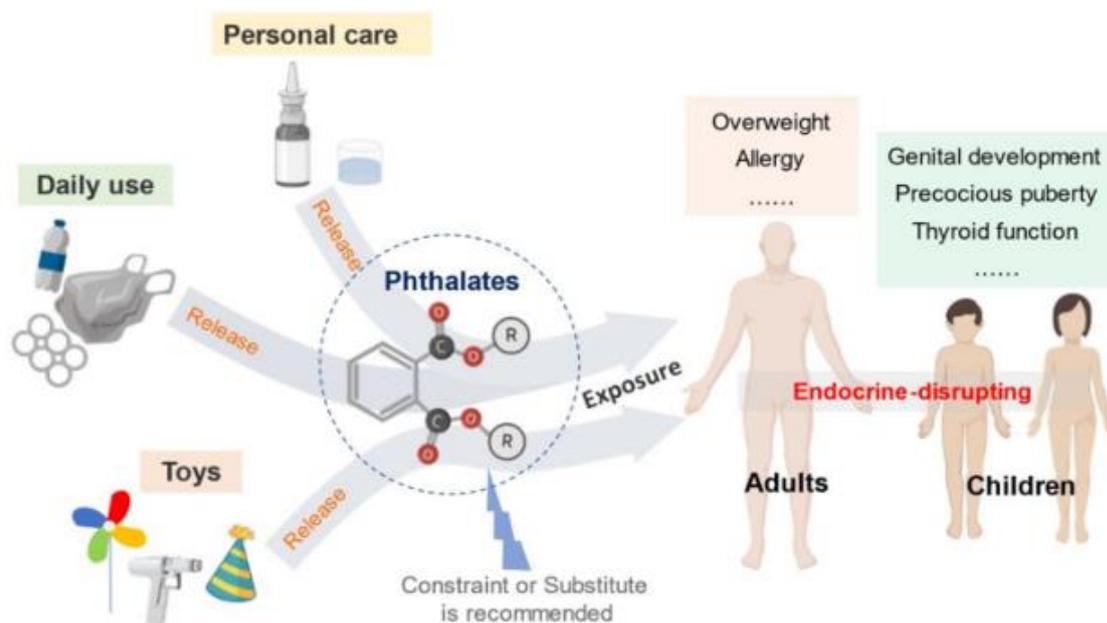


Figura 14: Illustra schematicamente l’impiego degli ftalati ed effetti su adulti e bambini (Yufei Wang e Haifeng Qian. 2021).

Le microplastiche (MP), chiamate così perché hanno dimensioni che possono variare da 1 a 5 μm , sono i prodotti ottenuti in seguito a degradazione di materiali plastici dopo anni (Zhang et al. 2021) e costituiscono un’importante minaccia per l’ambiente. L’essere umano può essere esposto alle microplastiche per via orale mediante ingestione di cibo e acqua (EFSA Authority, 2016), per via inalatoria e infine per via topica (Prata J.C. et al. 2020; Revel et al. 2018) e di conseguenza comportare un loro accumulo nei vari tessuti. Indipendentemente dal tipo di esposizione si possono verificare effetti negativi sulla salute, scatenati da fenomeni specifici come ad esempio stress ossidativo e infiammazione; tutti eventi che se protratti per lungo tempo possono determinare effetti irreparabili sull’uomo (Prokić et al. 2021, Philips et al. 2020, Jiang et al. 2020). Negli ultimi 20 anni i materiali plastici sono stati quantificati e monitorati all’interno dell’organismo umano a livello di matrici biologiche quali sangue, urine e latte materno (Sunman et al. 2019; Jala et al. 2022; Iribarne-Duràn et al. 2022).

La contaminazione da ftalati in animali e prodotti agricoli destinati ad arrivare sulle nostre tavole, comporta una costante esposizione dell’uomo difficile da evitare. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni sono state studiate le loro principali proprietà (tra cui temperatura e pH) e i meccanismi alla base della loro capacità di contaminare gli alimenti (Keresztes, S. et al. 2013; Jarošová, A. et al.

2016). Inoltre sono stati compiuti numerosi sforzi da parte della Commissione Europea (UE) e dell'Agencia per la Protezione Ambientale degli Stati Uniti (US EPA), aventi come obiettivo quello di limitarne l'esposizione e l'utilizzo in ambito industriale. Sebbene per ogni singolo ftalato siano state stabilite la TDI e la SML, non è semplice escluderli da altri inquinanti, insieme ai quali possono indurre effetti sinergici dannosi per l'organismo (Margina, D. et al. 2019). Alla luce di quanto emerso si è arrivati a concludere che gli ftalati sono coinvolti in numerose patologie umane, come dimostrato da studi condotti in tutte le fasce d'età e in entrambi i sessi. Analogamente a quanto emerso negli studi sugli animali, gli ftalati sembrano avere una particolare influenza sulla funzione endocrina ed essere responsabili dell'interruzione o stimolazione della steroidogenesi nell'uomo e nella donna, tramite mRNA alterati e malfunzionamento di enzimi steroidogenici in particolare nella donna a livello delle cellule ovariche. Altro aspetto osservato a livello riproduttivo è che causano effetti dannosi a livello di particolari tipi di follicoli alterandone lo sviluppo, più nello specifico inibiscono la crescita del follicolo antrale (Craig ZR et al.2013; Gupta RK et al.2010), accelerano il reclutamento del follicolo primordiale (Hannor PR. et al.2014; Moyer B. 2012) e infine intervengono anche sulla maturazione degli ovociti, inibendo l'ovulazione (Zhang XF. et al. 2013). Inoltre l'esposizione di ftalati con proprietà antiestrogeniche o estrogeniche comporta sia nelle gestanti che nel nascituro l'alterazione della secrezione di ormoni sessuali e tiroidei. Nelle gestanti è stata inoltre osservata un'alterazione dei livelli di 25(OH)D, con conseguente riduzione della fertilità, rischio di preeclampsia, parto pretermine e infine disturbi della glicemia, mentre nel bambino esposto agli ftalati è stato osservato un maggior rischio di ipospadia, criptorchidismo, riduzione della distanza anogenitale e infine ritardo nella crescita. Gli ftalati sembrano anche ritardare o anticipare il periodo puberale e causare effetti tossici a livello dell'apparato respiratorio e del sistema nervoso centrale. Occorre quindi prestare particolare attenzione agli ftalati, perché tali sostanze possono minare seriamente la salute endocrina e riproduttiva, ma anche quella cardiovascolare, scheletrica e cerebrale. Sebbene gli studi condotti sugli ftalati abbiano spesso portato a risultati contrastanti, ciò sembra essere dovuto a una serie di fattori, tra cui la differente specie animale utilizzata, e a differenze nella via di somministrazione, nel dosaggio e nel tempo di esposizione, e a differenze nell'età e nel genere degli animali o dei soggetti considerati. Un progetto atto a sensibilizzare e a porre i riflettori sulla pericolosità di queste sostanze, più nello specifico il DEHP e i suoi metaboliti, è stato il "Life Persuaded" che in 4 anni ha raccolto in diverse aree del nord, centro e sud Italia dati relativi all'esposizione e all'utilizzo delle plastiche in bambini, adolescenti e loro madri. Il progetto ha anche tenuto conto di due aspetti rilevanti che riguardano le ricadute dell'esposizione sulla salute, quali la presenza di patologie infantili endocrine come

pubertà precoce e obesità infantile e infine la valutazione degli effetti in seguito a singola esposizione o miscela di DEHP. Quest'ultimo aspetto è stato valutato tramite sperimentazione in vivo su animali in fase giovanile trattati con dosaggi uguali a quelli rilevati nei bambini, rendendo in questo modo i risultati più veritieri e applicabili alla popolazione infantile. Grazie alla compilazione di questionari specifici e alla misurazione dei livelli di ftalati nelle urine di 2036 coppie composte da bambini in età compresa tra i 4 e i 14 anni e dalle loro madri, è stato possibile inquadrare lo stile di vita e quindi il grado di esposizione dei soggetti arruolati. Quello che i risultati dimostrano è che, sebbene siano composti non persistenti all'interno dell'organismo, la loro esposizione continua e precoce può portare a serie conseguenze sulla salute, soprattutto nei bambini più piccoli.

Alla luce di quanto è emerso, quindi, si è potuto stilare un elenco di accorgimenti da adottare nella vita quotidiana per ridurre l'esposizione:

1. Ridurre al minimo l'utilizzo di stoviglie in plastica monouso
2. Ridurre l'utilizzo di oggetti realizzati in PVC e ricorrere a materiali alternativi
3. Ridurre il consumo di cibi pronti distribuiti in contenitori di plastica
4. Evitare l'utilizzo di microonde per alimenti conservati in contenitori di plastica o non appropriati
5. Una volta scaldati gli alimenti consumarli in contenitori realizzati con materiali diversi dalla plastica, come ceramica e vetro
6. Limitare il consumo di acqua in bottiglie di plastica
7. Utilizzare pellicola per alimenti adatta al contatto con l'alimento
8. Sia adulti che bambini dovrebbero fare attività fisica, possibilmente in aree verdi
9. Ridurre l'utilizzo di giocattoli in plastica ed elettronici¹⁸.

Tutto questo ha avuto come fine ultimo la prevenzione dell'insorgenza di patologie e quindi garantire la salute pubblica, servendosi di alcuni mezzi per garantire la divulgazione e l'informazione della popolazione come pubblicazioni scientifiche, conferenze e interviste, web e social media¹⁹.

Infine entrando più nel merito dell'ambito lavorativo, siccome gli ftalati rientrano nella definizione di "agenti chimici", diventa di primaria importanza la tutela dei lavoratori da queste sostanze e per questo è stato scritto il Decreto Legislativo n. 81/2008. In questo decreto tra i vari punti descritti vi sono quelli relativi alle misure di protezione da adottare per prevenire i rischi, come:

- Utilizzo di dispositivi di protezione individuali
- Sorveglianza sanitaria dei lavoratori
- Opportune misure di protezione collettive per arginare il rischio
- Utilizzo di materiali adeguati²⁰.

Sicuramente una diffusa campagna informativa sugli ftalati negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento agli effetti sulla salute endocrina e riproduttiva, così come il miglioramento della normativa di tutela e delle misure di prevenzione, rimangono le strategie utili a ridurre nell'uomo l'esposizione agli ftalati. Solo in questo modo si può diventare più consapevoli per la propria salute e più responsabili per il benessere dell'ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- Absalan, F.; Saremy, S.; Mansouri, E.; Moghadam, M.T.; Moghadam, A.R.E.; Ghanavati, R. Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate and Di-(2-ethylhexyl) phthalate administrations on oocyte meiotic maturation, apoptosis and gene quantification in mouse model. *Cell* 2016, 18, 503–513.
- Adibi, J.J.; Hauser, R.; Williams, P.L.; Whyatt, R.M.; Calafat, A.M.; Nelson, H. Original Contribution Maternal Urinary Metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate in Relation to the Timing of Labor in a US Multicenter Pregnancy Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2009, 169(8): 1015–1024. doi: [10.1093/aje/kwp001](https://doi.org/10.1093/aje/kwp001)
- Al-Saleh, I.; Coskun, S.; Al-Doush, I.; Al-Rajudi, T.; Abduljabbar, M.; Al-Rouqi, R. The relationships between urinary phthalate metabolites, reproductive hormones and semen parameters in men attending in vitro fertilization clinic 2019, 658, 982–995. doi: [10.1016/j.scitotenv.2018.12.261](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.261).
- Al-Saleh, I.; Shinwari, N.; Alsabbaheen, A. Phthalates residues in plastic bottled waters. *J. Toxicol. Sci.* 2011, 36, 469–478. doi: [10.2131/jts.36.469](https://doi.org/10.2131/jts.36.469).
- Amiridou, D.; Voutsas, D. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *J. Hazard. Mater.* 2011, 185, 281–286. doi: [10.1016/j.jhazmat.2010.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.09.031).
- Angela G.; Mariachiara Z.; Angelo C.; Haroon K.; Marcella R. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. Received: 26 June 2020; Accepted: 3 August 2020; Published: 5 August 2020. doi: [10.3390/ijerph17165655](https://doi.org/10.3390/ijerph17165655).
- Agarwal, A.; Gupta, S.; Sharma, R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrin.* 2005, 3, 28. doi: [10.1186/1477-7827-3-28](https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28).
- Angnunavuri, P. N., Attiogbe, F., & Mensah, B. (2022). Effect of storage on the levels of phthalates in high-density polyethylene (HDPE) film-packaged drinking water. *Science of The Total Environment*, 845, 157347. doi: [10.1016/j.scitotenv.2022.157347](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157347).
- Amaral, A.; Lourenço, B.; Marques, M.; Ramalho-Santos, J. Mitochondria functionality and sperm quality. *Reproduction* 2013, 146, 163–174. DOI: [10.1530/REP-13-0178](https://doi.org/10.1530/REP-13-0178).
- Ambe, K.; Sakakibara, Y.; Sakabe, A.; Makino, H.; Ochibe, T.; Tohkin, M. Comparison of the developmental/reproductive toxicity and hepatotoxicity of phthalate esters in rats using an open toxicity data source. *J. Toxicol. Sci.* 2019, 44, 245–255. doi: [10.2131/jts.44.245](https://doi.org/10.2131/jts.44.245).
- Ayesha; Vandana J.; Goswami, D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016, 10(10):QC10-QC12. doi: [10.7860/JCDR/2016/22027.8671](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22027.8671).
- Bach, C.; Dauchy, X.; Chagnon, M.C.; Etienne, S. Chemical compounds and toxicological assessments of drinking water stored in polyethylene terephthalate (PET) bottles: A source of controversy reviewed. *Water Res.* 2012, 46(3):571-83. doi: [10.1016/j.watres.2011.11.062](https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.062).

- Bagur A.C.; Mautalen C.A. Risk for developing osteoporosis in untreated premature menopause. *Calcif. Tissue Int* (1992) 51 (1): 4-7. doi: [10.1007/BF00296207](https://doi.org/10.1007/BF00296207).
- Barakat R.; Seymore T.; Lin P.P.; Park C.J.; Ko C.J. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. (2019) 172: 194-201. doi:[10.1016/j.envres.2019.02.017](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.017).
- Barnes DKA, Galgani F, Thompson R.C, Barlaz M. Accumulation and Fragmaentation of Plastic Debris in Global Environments. *Philos Trans. R. Soc.B Biol. Sci.* 2009, 364,1985-1998. doi: [10.1098/rstb.2008.0205](https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0205).
- Bhattacharya P.; Keating A.F. Impact of environmental exposures on ovarian function and role of xenobiotic metabolism during ovotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* (2012) 261 (3): 277-35. doi: [10.1016/j.taap.2012.04.009](https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.04.009).
- Bhunja, K.; Sablani, S.S.; Tang, J.; Rasco, B. Migration of chemical compounds from packaging polymers during microwave, conventional heat treatment, and storage. *Compr. Rev. Food Sci. Food Safety* 2013, 12, 523–545. doi: [10.1111/1541-4337.12028](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12028).
- Binder, A.M.; Corvalan, C.; Calafat, A.M.; Si, X.; Mericq, V.; Pereira, A. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls 2018, 17, 32. doi: [10.1186/s12940-018-0376-z](https://doi.org/10.1186/s12940-018-0376-z).
- Bodnar LM,Platt RW, Simhan HN. Early- pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* (2015) 125:439-447. doi: [10.1097/AOG.0000000000000621](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000621).
- Brehm, E., Rattan, S., Gao, L., Flaws, J. A. Prenatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Causes Long-Term Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. *Endocrinology*, Volume 159, Issue 2, February 2018, Pages 795–809. doi: [10.1210/en.2017-03004](https://doi.org/10.1210/en.2017-03004)
- Caporossi, L.; Alteri, A.; Campo, G.; Paci, E.; Tranfo, G.; Capanna, S.; Papaleo, E.; Pignini, D.; Viganò, P.; Papaleo, B. Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center. *Int. J. Environ. Res. Pub. Health* 2020, 17, 489. doi: [10.3390/ijerph17020489](https://doi.org/10.3390/ijerph17020489).
- Caracappa S, Persichetti M.F, Gentile A, Caracappa G, Currò V, Freggi D, Arculeo M. New Records of Leatherback Sea Turtle, *Dermochelys coriacea* (Vandelli,1971) (Testudines: Dermochelyidae) in the Strait of Sicily. *Cah. Biol. Mar.* 2017, 58, 353-357. doi: [10.21411/CBM.A.CFDE6C66](https://doi.org/10.21411/CBM.A.CFDE6C66).
- Casas-Hernández, A.M.; Paz, A.C.M.; Gómez, H.A. Application of time-resolved luminescence methodology to the determination of phthalate esters. *Anal. Lett.* 2003, 36, 1017–1027. doi: [10.1081/AL-120019259](https://doi.org/10.1081/AL-120019259).
- Cathey A.L.; Watkins D.; Rosario Z.Y.; Velez C.; Alshawabkeh A.N.; Cordero J.F. et al. Associations of phtalates and phtalate replacements with CRH and other hormones among pregnant women in Puerto Rico. *J Endorcr Soc.* (2019) 3: 1127-49. doi: [10.1210/js.2019-00010](https://doi.org/10.1210/js.2019-00010).
- Chen C.; Chou Y.; Wu Y.; Lin S.; Lee C. Phtalates may promote female puberty by increasing kisspeptin activity. *Hum. Reprod.* 2013, 28(10):2765-73. doi: [10.1093/humrep/det325](https://doi.org/10.1093/humrep/det325).

- Craig Z.R.; Wang W.; Flaws J.A. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* (2011) 142 (5): 633-46. doi: [10.1530/REP-11-0136](https://doi.org/10.1530/REP-11-0136).
- Craig ZR, Hannon PR, Wang W, Ziv-Gal A, Flaws JA. Di-n-butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles. *Biol Reprod* (2013) 88(1):23. doi: [10.1095/biolreprod.112.105122](https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105122).
- Dai, Y.; Yang, Y.; Xu, X.; Hu, Y. Effects of uterine and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on spatial memory and NMDA receptor of hippocampus in mice. *Horm. Behav.* 2015, 71, 41–48. doi: [10.1016/j.yhbeh.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.03.008)
- Davis B.J.; Weaver R.; Gaines L.J.; Heindel J.J. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-Camp stimulation in rat granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol* (1994) 128(2):224-8. doi: [10.1006/taap.1994.1201](https://doi.org/10.1006/taap.1994.1201).
- Davis V.L.; Couse J.F.; Goulding E.H.; Power S.G.; Eddy E.M.; Korach K.S. Aberrant reproductive phenotypes evident in transgenic mice expressing the wild-type mouse estrogen receptor. *Endocrinology* (1994) 135 (1): 379-86. doi: [10.1210/endo.135.1.8013372](https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013372).
- Domínguez-Romero, E., Komprdová, K., Kalina, J., Bessems, J., Karakitsios, S., Sarigiannis, D. A., & Scheringer, M. (2022). Time-trends in human urinary concentrations of phthalates and substitutes DEHT and DINCH in Asian and North American countries (2009–2019). *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. doi: [10.1038/s41370-022-00441-w](https://doi.org/10.1038/s41370-022-00441-w)
- Dutta, S.; Haggerty, D.K.; Rappolee, D.A.; Ruden, D.M. Phthalate exposure and long-term epigenomic consequences: A review. *Front. Genet.* 2020, 11, 405. doi: [10.3389/fgene.2020.00405](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00405)
- Dubey P, Reddy SY, Singh V, Shi T, Coltharp M, Clegg D, Dwivedi AK. Association of Exposure to Phthalate Metabolites With Sex Hormones, Obesity, and Metabolic Syndrome in US Women. *JAMA. Netw Open* 01 september 2022; 5 (9):e2233088. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.33088](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33088)
- Duncan E, Botterell Z, Broderick A, Galloway T, Lindeque P, Nuno A, Godley B. A Global Review of Marine Turtle Entanglement in Anthropogenic Debris. A Baseline for Further Action. *Endanger. Species Res.* 2017, 34, 431-448. doi: [10.3354/ESR00865](https://doi.org/10.3354/ESR00865)
- Dvořáková M., Kejlová K., Rucki M., Jírová D. (2018). Selected bisphenols and phthalates screened for estrogen and androgen disruption by in silico and in vitro methods. *Neuroendocrinol. Lett.* 2018, 39, 409–416. PMID: 30664347
- Eales J.; Betel U.; Galloway T.; Hopkinson P.; Morrissey K.; Short R.E.; Garside R. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int* 2022 Jan; 158:106903. doi: [10.1016/j.envint.2021.106903](https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903).
- EFSA Authority, 2016. Presence of Microplastics and Nanoplastics in Food, with Particular Focus on Seafood. 14, e04501. doi: [10.2903/j.efsa.2016.4501](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4501)
- EFSA 2005 a–e

- Endia J.F.; Ramsès S.M.; Vasiliki E.M.; Alison M.N.; Mary J.L.; Jodi A.F. Effects of Phthalate Mixtures on Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis. Department of Comparative Biosciences, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61802, USA *Toxics* 2022, 10(5), 251. doi: [10.3390/toxics10050251](https://doi.org/10.3390/toxics10050251)
- Engel, A.; Buhrke, T.; Imber, F.; Jessel, S.; Seidel, A.; Völkel, W.; Lampen A.. Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ER α , ER β , and AR. 2017, 277, 54–63. doi: [10.1016/j.toxlet.2017.05.028](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.028)
- Erkekoglu P, Gumusel B. Environmental effects of endocrine-disrupting chemicals: a special focus on phthalates and bisphenol A. In: Larramendy ML, Soloneski S, editors. *Environmental Health Risk– Hazardous Factors to Living Species*. London: IntechOpen (2016). P. 155-90. doi: [10.5772/62455](https://doi.org/10.5772/62455).
- Fankhauser-Noti, A., & Grob, K. (2007). Blank problems in trace analysis of diethylhexyl and dibutyl phthalate: Investigation of the sources, tips and tricks. *Analytica Chimica Acta*, 582(2), 353–360. doi: [10.1016/j.aca.2006.09.012](https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.09.012)
- Ferguson, K.K.; McElrath, T.F.; Meeker, J.D. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr.* 2014, 168, 61–67. doi: [10.1001/jamapediatrics.2013.3699](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3699)
- Frederiksen, H.; Skakkebaek, N.E.; Andersson, A.M. Metabolism of phthalates in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51(7), 899–911. doi: [10.1002/mnfr.200600243](https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243)
- Gallart-Ayala, H.; Núñez, O.; Lucci, P. Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2013, 42, 99–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.017>
- Gao, D. W., & Wen, Z. D. (2016). Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes. *Science of the Total Environment*, 541, 986-1001. doi: [10.1016/j.scitotenv.2015.09.148](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148)
- Gao, F.; Hu, W.; Li, Y.; Shen, H.; Hu, J. Mono-2-ethylhexyl phthalate inhibits human extravillous trophoblast invasion via the PPAR γ pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 327, 23–29. doi: [10.1016/j.taap.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.04.014)
- Gao H, Zhang YW, Huang K, Yan SQ, Mao LJ, Ge X et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites in early pregnancy associated with clinical pregnancy loss in Chinese women. *Sci Rep.* (2017) 7:6800. doi: [10.1038/s41598-017-06450-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06450-2)
- Ge, R.-S.; Chen, G.-R.; Dong, Q.; Akingbemi, B.; Sottas, C.M.; Santos, M. et al. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *J. Androl.* 2007, 28, 513–520. doi: [10.2164/jandrol.106.001909](https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001909)
- Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A, Khan H, Reale M. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. 2020 August 05; 17 (16): 5655. doi: [10.3390/ijerph17165655](https://doi.org/10.3390/ijerph17165655)

- Gkrillas A, Dirven H, Papadopoulou E, Andreassen M, Hjertholm H, Husøy T. Exposure estimates of phthalates and DINCH from foods and personal care products in comparison with biomonitoring data in 24-hour urine from the Norwegian EuroMix biomonitoring study. *Environ Int.* 2021 october; 155 :106598. doi: [10.1016/j.envint.2021.106598](https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106598)
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al (2015) EDC 2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 36:E1–E150. doi: [10.1210/er.2015-1010](https://doi.org/10.1210/er.2015-1010)
- Grindler, N.M.; Vanderlinden, L.; Karthikraj, R.; Kannan, K.; Teal, S.; Polotsky, A.J.; Powell, T.L.; Yang, I.V.; Jansson, T. Exposure to phthalate, an endocrine disrupting chemical, alters the first trimester placental methylome and transcriptome in women. *Sci. Rep.* 2018, 8(1):6086. doi: [10.1038/s41598-018-24505-w](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24505-w).
- Gupta RK, Singh JM, Leslie TC, Meachum S, Flaws JA, Yao HH. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* (2010) 242(2):224–30. doi:[10.1016/j.taap.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.011).
- Ha, M.; Guan, X.; Wei, L.; Li, P.; Yang, M.; Liu, C. Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits testosterone level through disturbed hypothalamic-pituitary-testicular axis and ERK-mediated 5 α -reductase 2. 2016, 563–564, 566–575. doi:[10.1016/j.scitotenv.2016.04.145](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.145)
- Hannon PR, Peretz J, Flaws JA. Daily exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. *Biol Reprod* (2014) 90(6): 136. doi: [10.1095/biolreprod.114.119032](https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119032).
- Hart R.; Doherty D.A.; Frederiksen H.; Keelan J.A.; Hickey M.; Sloboda D. et al. The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. (2014) 147: 379-90. doi: [10.1530/REP-13-0331](https://doi.org/10.1530/REP-13-0331).
- Hartmann, C.; Uhl, M.; Weiss, S.; Koch, H.M.; Scharf, S.; König, J. Human biomonitoring of phthalate exposure in Austrian children and adults and cumulative risk assessment. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2015, 218, 489–499. doi: [10.1016/j.ijheh.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.04.002)
- Hauser, R.; Gaskins, A.J.; Souter, I.; Smith, K.W.; Dodge, L.E.; Ehrlich, S.; Meeker, J.D.; Calafat, A.M.; Williams, P.L. Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: Results from the EARTH study. *Environ. Health Perspect* 2016, 124, 831–839. doi: [10.1289/ehp.1509760](https://doi.org/10.1289/ehp.1509760).
- Herman-Giddens, M.E.; Wang, L.; Koch, G Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Sep;155(9):1022-8. doi: [10.1001/archpedi.155.9.1022](https://doi.org/10.1001/archpedi.155.9.1022).
- Heudorf, U.; Mersch-Sundermann, V.; Angerer, J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2007, 210, 623–634. doi: [10.1016/j.ijheh.2007.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.011)
- Huang, P.C.; Tien, C.J.; Sun, Y.M.; Hsieh, C.Y.; Lee, C.C. Occurrence of phthalates in sediment and biota: Relationship to aquatic factors and the biota-sediment accumulation factor. *Chemosphere* 2008, 73, 539–544. doi: [10.1016/j.chemosphere.2008.06.019](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.019).

- Hoppin, J.A.; Brock, J.W.; Davis, B.J.; Baird, D.D. Reproducibility of urinary phthalate metabolites in first morning urine samples. *Environ. Health Perspect.* 2002, 110, 515–518. doi: [10.1289/ehp.02110515](https://doi.org/10.1289/ehp.02110515)
- Houshdaran, S.; Cortessis, V.; Siegmund, K.; Yang, A.; Laird, P.W.; Sokol, R.Z. Widespread epigenetic abnormalities suggest a broad DNA methylation erasure defect in abnormal human sperm. *PLoS ONE* 2007, 2, e1289. doi: [10.1371/journal.pone.0001289](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001289).
- Huang J, Nkrumah PN, Li Y, Appiah-Sefah G. Chemical behavior of phthalates under abiotic conditions in landfills. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2013;224:39-52. doi: [10.1007/978-1-4614-5882-1_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5882-1_2). PMID: 23232918.
- Iribarne- Duràn L.M.;Serrano L.; Peinado F.M.; Peña-Caballero M.; Hurtado J.A.; Vela-Soria F.;Fernández M.F.; Freire C.; Artacho-Cordón F.; Olea N. Biomonitoring bisphenols, parabens, and benzophenones in breast milk from a human milk bank in Southern Spain. *Sci. Total Environ.*, 830 (2022), Article 154737. doi: [10.1016/j.scitotenv.2022.154737](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154737).
- Jala A.; Varghese B.; Dutta R.; Adela R.; Borkar R.M. Levels of parabens and bisphenols in personal care products and urinary concentrations in Indian young adult women: implications for human exposure and health risk assessment. *Chemosphere*, 297 (2022), Article 134028. doi: [10.1016/j.chemosphere.2022.134028](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134028).
- James-Todd, T.M.; Meeker, J.D.; Huang, T.; Hauser, R.; Seely, E.W.; Ferguson, K.K. et al. Racial and ethnic variations in phthalate metabolite concentration changes across full-term pregnancies. *J. Expo Sci Environ. Epidemiolo.* 2017, 27, 160–166. doi: [10.1038/jes.2016.2](https://doi.org/10.1038/jes.2016.2).
- Jebara U.;Albergamo A.; Rando R.; Potortì A.G.; Lo Turco V.; Mansour H.B.; Di Bella G. Phthalates and non-phthalate plasticizers in Tunisian marine samples: occurrence, spatial distribution and seasonal variation. *Mar. Pollut. Bull.*, 163 (2021), Article 111967. doi: [10.1016/j.marpolbul.2021.111967](https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.111967).
- Jeddi, M.Z.; Rastkari, N.; Ahmadkhaniha, R.; Yunesian, M. Concentrations of phthalates in bottled water under common storage conditions: Do they pose a health risk to children? *Food Res. Int.* 2015, 69, 256–265. doi:[10.1016/j.foodres.2014.11.057](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.11.057)
- Jiang Y.; Li J.; Xu S.; Zhou Y.; Zhao H.; Li Y.; Xiong C.; Sun X.; Liu H.; Liu W. et al. Prenatal Exposure to Bisphenol A and Its Alternatives and Child Neurodevelopment at 2 Years. *J. Hazard. Mater.*, 388 (2020), Article 121774. doi: [10.1016/j.jhazmat.2019.121774](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121774)
- Jiang, J.T.; Ma, L.; Yuan, L.; Wang, X.; Zhang, W. Study on developmental abnormalities in hypospadiac male rats induced by maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Toxicology.* 2007, 232, 286–293. doi: [10.1016/j.tox.2007.01.018](https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.018)
- Jones, R.E.; Lopez, K.H. Chapter 1 - Endocrinology, Brain, and Pituitary Gland Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2006; pp. 3–29. doi: [10.1016/B978-0-12-382184-3.00001-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382184-3.00001-5)
- Jhons LE, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Mukherjee B, Meeker JD. Urinary BPA and phthalate metabolite concentrations and plasma vitamin D levels in pregnant women: a repetitive measures analysis. *Environ Health Perspect* (2017)125:087026. doi: [10.1289/EHP1178](https://doi.org/10.1289/EHP1178).

- Johns LE, Ferguson KK, Soldin OP, Cantonwine DE, Rivera-Gonzalez LO, Del Toro LV, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone level during pregnancy: a longitudinal analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* (2015) 13:4. doi: [10.1186/1477-7827-13-4](https://doi.org/10.1186/1477-7827-13-4).
- Jurewicz, J.; Hanke, W. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2011, 24, 115–141. doi: [10.2478/s13382-011-0022-2](https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2)
- Kariyazono, Y.; Taura, J.; Hattori, Y.; Ishii, Y.; Narimatsu, S.; Fujimura, M.; Takeda, T.; Yamada, H. Effect of in utero exposure to endocrine disruptors on fetal steroidogenesis governed by the pituitary-gonad axis: A study in rats using different ways of administration. *J. Toxic. Sci.* 2015, 40, 909–916. doi: [10.2131/jts.40.909](https://doi.org/10.2131/jts.40.909)
- Kelley. A.S; Bnker M.; Goodrich, J.M.; Dolinoy D.C.; Burant C.; Domino S.E. Early pregnancy exposure to endocrine disrupting chimica misture are associated with inflammatory changes in maternal and neonatal circulation. *Sci. Rep.* 2019, 9, 1-4. doi: [10.1038/s41598-019-41134-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41134-z)
- Kim, B.N.; Cho, S.C.; Kim, Y.; Shin, M.S.; Yoo, H.J.; Kim, J.W.; Yang, Y.H.; Kim, H.-W.; Bhang, S.Y.; Hong, Y.-C. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol. Psychiatry* 2009, 66, 958–963. doi: [10.1016/j.biopsych.2009.07.034](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.034)
- Kim, M.; Jeong, J.S.; Kim, H.; Hwang, S.; Park, I.H.; Lee, B.C.; Yoon, S.I.; Jee, S.H.; Nam, K.T.; Lim, K.M. Low Dose Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate in Juvenile Rats Alters the Expression of Genes Related with Thyroid Hormone Regulation. *Biomol. Ther.* 2018, 26, 512–519. doi: [10.4062/biomolther.2018.076](https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.076)
- Koch, H.M.; Bolt, H.M.; Preuss, R.; Angerer, J. New metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch. Toxicol.* 2005, 79, 367–376. doi: [10.1007/s00204-004-0642-4](https://doi.org/10.1007/s00204-004-0642-4)
- Li L.; Zhang T.; Qin X.S.; Ge W.; Ma H.G; Sun L.L. et al. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Mol Biol Rep* (2014) 41 (3): 1227-35, doi: [10.1007/s11033-013-2967-7](https://doi.org/10.1007/s11033-013-2967-7).
- Liang, D. W. – Tong, Z. – Fang, H. H. P. – He, J. 2008 Phthalates biodegradation in the environment, *Appl Microbiol Biotechnol*; 80: 183-198. Krauskopf, L. G. 1988 in *Encyclopedia of PVC* (2nd ed.), edited by N. L. Nass and C. A. Heiberger, 149. doi: [10.1007/s00253-008-1548-5](https://doi.org/10.1007/s00253-008-1548-5)
- Ligoeki et al. Trace organic compounds in rain—III. Particle scavenging of neutral organic compounds: *Atmos Environ* (1985). doi: [10.1016/0004-6981\(85\)90214-8](https://doi.org/10.1016/0004-6981(85)90214-8)
- Li, N.; Papandonatos, G.D.; Calafat, A.M.; Yolton, K.; Lanphear, B.P.; Chen, A.; Braun, J.M. Identifying periods of susceptibility to the impact of phthalates on children’s cognitive abilities. *Environ. Res.* 2019, 172, 604–614. doi: [10.1016/j.envres.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009)
- Lin, H.; Yuan, K.; Li, L.; Liu, S.; Li, S.; Hu, G.; Lian, Q.Q.; Ge, R.S. In utero exposure to diethylhexyl phthalate affects rat brain development: A behavioral and genomic approach. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12, 13696–13710. doi: [10.3390/ijerph121113696](https://doi.org/10.3390/ijerph121113696)

- Liu, G.; Cai, W.; Liu, H.; Jiang, H.; Bi, Y.; Wang, H. The Association of Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 2375. doi: [10.3390/ijerph18052375](https://doi.org/10.3390/ijerph18052375)
- Liu, T.; Wang, Y.; Yang, M.; Shao, P.; Duan, L.; Li, M. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces precocious puberty in adolescent female rats. *Iran. J. Base Med. Sci.* 2018, 21, 848. doi: [10.22038/IJBMS.2018.28489.6905](https://doi.org/10.22038/IJBMS.2018.28489.6905)
- Long, M.G.M.; Kjeldsen, L.; Wielsøe, M.; Nørgaard, P.B.; Mortensen, E.L.; Abdallah, M.W.; Bonefeld, J.E.C. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: A case-control study. *Mol Autism*. 2019 Jan 9:10:1. doi: [10.1186/s13229-018-0253-1](https://doi.org/10.1186/s13229-018-0253-1). eCollection 2019.
- Lovekamp-Swan T.; Jetten A.M.; Davis B.J. Dual activation of PPARalpha and PPARgamma by mono-(2-ethylhexyl) phtalate in rat ovarian granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* (2003) 201(1-2):133-41. doi:[10.1016/S0303-7207\(02\)00423-9](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00423-9).
- Ma, M.; Kondo, T.; Ban, S.; Umemura, T.; Kurahashi, N.; Takeda, M. Exposure of puberal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl) phtalate affects the onset of puberty an postpubertal reproductive functions. *Toxicol. Sci.* 2006, 93, 164-171. doi: [10.1093/toxsci/kfl036](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl036)
- Ma, H.M.; Chen, S.K.; Chen, R.M.; Zhu, C.; Xiong, F.; Li, T. Pubertal development timing in urban chinese boys. *Int. J. Androl.* 2011, 34, E435–E445. doi: [10.1111/j.1365-2605.2011.01173.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01173.x).
- Main, K.M.; Mortensen, G.K.; Kaleva, M.; A Boisen, K.; Damgaard, I.N.; Chellakooty, M.; Schmidt, I.M.; Suomi, A.-M.; Virtanen, H.E.; Petersen, D.V.H.; et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ. Health Perspect.* 2006, B114, 270–276. doi: [10.1289/ehp.8075](https://doi.org/10.1289/ehp.8075)
- Margina, D.; Nitulescu, G.M.; Ungurianu, A.; Mesnage, R.; Goumenou, M.; Sarigiannis, D.A.; Tsatsakis, A. Overview of the effects of chemical mixtures with endocrine disrupting activity in the context of real-life risk simulation (RLRS): An integrative approach. *World Acad. Sci. J.* 2019, 1, 157–164. doi: [10.3892/wasj.2019.17](https://doi.org/10.3892/wasj.2019.17)
- Martinez-Arguelles, D., Culty, M., Zirkin, B.R., & Papadopoulos, V. (2009). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases mineralocorticoid receptor expression in the adult testis. *Endocrinology*, 150(12), 5575-5585. doi: [10.1210/en.2009-0847](https://doi.org/10.1210/en.2009-0847).
- Martinez-Arguelles, D.B.; Campioli, E.; Papadopoulos, V. et al. In utero exposure to the endocrine disruptor di (2-ethylhexyl) phtalate targets ovarian theca cells and steroidogenesis in the adult female rat. *Reprod. Toxicol.* 2015, 51, 47–56. doi: [10.1016/j.reprotox.2014.12.005](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.005)
- Messerlian, C.; Wylie, B.J.; Mínguez-Alarcón, L.; Williams, P.L.; Guado, J.B.; Souter, I.C. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Pregnancy Loss Among Women Conceiving with Medically Assisted Reproduction. *Epidemiology* 2016, 27, 879–888. doi: [10.1097/EDE.0000000000000525](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000525)
- Mikula, P.; Svobodova, Z.; Smutna, M. Phthalates: Toxicology and food safety-a review. *Czech J. Food Sci.* 2005, 23(6), 217-233. doi:[10.17221/3394-CJFS](https://doi.org/10.17221/3394-CJFS)

- Mouritsen, A.; Frederiksen, H.; Sørensen, K.; Aksglæde, L.; Hagen, C.; Skakkebaek, N.E. Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5- year period: associations with adrenal androgen levels and puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 3755–3764. doi:[10.1210/jc.2013-1284](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1284).
- Mose, T.; Mortensen, G.K.; Hedegaard, M.; Knudsen, L.E. Phthalate monoesters in perfusate from a dual placenta perfusion system, the placenta tissue and umbilical cord blood. *Reprod. Toxicol.* 2007, 23, 83–91. doi: [10.1016/j.reprotox.2006.08.006](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.08.006)
- Moyer, B.; Hixon, M.L. Reproductive effects in F1 adult females exposed in utero to moderate to high doses of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP). *Reprod. Toxicol.* (2012), 34(1): 43–50. doi: [10.1016/j.reprotox.2012.02.006](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.02.006).
- Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the placental vitamin D receptor in modulating fetoplacental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies. *Front Physiol.* (2016) 7:43. doi: [10.3389/fphys.2016.00043](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00043).
- Nagorka, R., Birmili, W., Schulze, J., & Koschorreck, J. (2022). Diverging trends of plasticizers (phthalates and non-phthalates) in indoor and freshwater environments—Why? *Environmental Sciences Europe*, 34(1), 1–15. doi: [10.1186/s12302-022-00620-4](https://doi.org/10.1186/s12302-022-00620-4)
- Net, S.; Sempéré, R.; Delmont, A.; Paluselli, A.; Ouddane, B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ. Sci. Tech.* 2015, 49, 4019–4035. doi: [10.1021/es505233b](https://doi.org/10.1021/es505233b)
- Okamoto, Y.; Ueda, K.; Kojima, N. Potential risks of phthalate esters: acquisition of endocrine-disrupting activity during environmental and metabolic processing. *J. Salute Sci.* 2011, 57, 497–503. doi: [10.1248/jhs.57.497](https://doi.org/10.1248/jhs.57.497)
- Owczarek, K., P. Kubica, B. Kudłak, A. Rutkowska, A. Konieczna, D. Rachoń, J. Namieśnik, A. Wasik. Determination of trace levels of eleven bisphenol A analogues in human blood serum by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Sci. Total Environ.*, 628 (2018), pp. 1362-1368, doi: [10.1016/j.scitotenv.2018.02.148](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.148)
- Pan, Y.; Jing, J.; Dong, F.; Yao, Q.; Zhang, W.; Zhang, H. Association between phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age. *Environ. Health Perspect.* 2015, 123, 729–736. doi: [10.1016/j.jhazmat.2015.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.08.011)
- Parton K, Galloway T, Godley B. Global Review of Shark and Ray Entanglement in Anthropogenic Marine Debris. *Endanger. Species Res.* 2019, 39, 173-190. doi:[10.3354/esr00964](https://doi.org/10.3354/esr00964)
- Patiño-García, D.; Cruz-Fernandes, L.; Buñay, J.; Palomino, J.; Moreno, R.D. Reproductive Alterations in Chronically Exposed Female Mice to Environmentally Relevant Doses of a Mixture of Phthalates and Alkylphenols. *Endocrinologia* 2018, 159, 1050–1061. doi: [10.1210/en.2017-00614](https://doi.org/10.1210/en.2017-00614).
- Patrick R.H. and Jodi A. Flaws. The effects of phthalates on the ovary. Published 02/02/2015. doi: [10.3389/fendo.2015.00008](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00008).

- Philips E.M.; Santos S.; Steegers E.A.; Asimakopoulos A.G.; Kannan K.; Trasande L.; Jaddoe V.W. Maternal bisphenol and phthalate urine concentrations and weight gain during pregnancy. *Environ. Int.*, 135 (2020), Article 105342, doi: [10.1016/j.envint.2019.105342](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105342)
- Pocar,P.;Fiandanese,N.;Secchi,C.; Berrini,A.; Fischer,B.; Schmidt,J.S.; Schaedlich,K.; Borromeo,V.Exposure to di (2-ethyl-hexyl) phthalate (DEHP) in utero and during lactation causes long-term pituitary-gonadal axis disruption in male and female mouse o spring. *Endocrinology* 2011, 153, 937–948. doi: [10.1210/en.2011-1450](https://doi.org/10.1210/en.2011-1450)
- Polanska, K.; Ligocka, D.; Sobala, W.; Hanke, W. Phthalate exposure and child development: The Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Hum. Dev.* 2014, 90, 477–485. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006)
- Prata J.C.; da Costa J.P.; Lopes I.; Duarte A.C.; Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: an overview on possible human health effects. *Sci. Total Environ.*, 702 (2020), Article 134455. doi: [10.1016/j.scitotenv.2019.134455](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455)
- Prokić M.D.; Gavrilović B.R.; Radovanović T.B.; Gavrić J.P.; Petrović T.G.; Despotović S.G.; Faggio C. Studying microplastics: lessons from evaluated literature on animal model organisms and experimental approaches. *J. Hazard. Mater.*, 414 (2021), Article 125476. doi: [10.1016/j.jhazmat.2021.125476](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125476)
- Rajavanshi J.; Sogani M.; Kumar A.; Arora S.; Syed Z.; Sonu K.; Gupta N.S.; Kalra A. Perceiving Biobased Plastics as an Alternative and Innovative Solution to Combat Plastic Pollution for a circular Economy, *Sci. Total Environ.* 2023, 874, 162441. doi: [10.1016/j.scitotenv.2023.162441](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162441)
- Rasoulpour, R.J.; Boekelheide, K. NF-Kb is activated in the rat testis following exposure to mono-(2-ethylhexyl) phtalate. *Biol. Reprod.* 2005, 72, 479-486. doi:[10.1095/biolreprod.104.034363](https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.034363)
- Reinsberg J.; Wegener-Topper P.; van der Ven K.; van der Ven H.; Klingmuller D. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phtalate on steroid production of human granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol* (2009) 239 (1):116-23. doi: [10.1016/j.taap.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.05.022).
- Revel M.; Châtel A.; Mouneyrac C. Micro (nano) plastics: a threat to human health? *Curr. Opin. Environ. Sci. Health*, 1 (2018), pp. 17-23, doi: [10.1016/j.coesh.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.coesh.2017.10.003)
- Rios-Fuster B, Alomar C, Paniagua Gonzalez G, Garcinuno Martinez R.M, Soliz Rojas D., Fernandez Hernando P, Deudero S. Assessing Microplastic Ingestion and Occurrence of Bisphenols and Phtalates in Bivalves, Fish and Holothurians from Mediterranean Marine Protected Area. *Environ Res.* 2022, 214, 114034. doi: [10.1016/j.envres.2022.114034](https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114034).
- Ríos, O.; Frias, S.; Rodríguez, A.; Kofman, S.; Mercante, H.; Torres, L. A boolean network model of human gonadal sex determination. *Theor Biol Med Model.* 2015 Nov 16:12:26. doi: [10.1186/s12976-015-0023-0](https://doi.org/10.1186/s12976-015-0023-0).
- Santi, D.; De Vincentis, S.; Magnani, E.; Spaggiari, G. Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: A meta-analytic study. *Andrology* 2017, 5, 695–703. doi: [10.1111/andr.12379](https://doi.org/10.1111/andr.12379).
- Sathyanarayana S.; Butts S.; Wang C.; Barret E.; Nguyen R.; Schwartz S.M. et al. Early prenatal phtalate exposure, sex steroid hormones and birth outcomes. *J. Clin Endocrinol Metab.* (2017) 102: 1870-8. doi: [10.12100/jc.2016-3837](https://doi.org/10.12100/jc.2016-3837).

- Sceicco, I.A.; Turki, R.F.; Abuzenadah, A.M.; Damanhour, G.A.; Beg, M.A. Endocrine Disruption: Computational Perspectives on Human Sex Hormone-Binding Globulin and Phthalate Plasticizers. 2016, 11, e0151444. doi: [10.1371/journal.pone.0151444](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151444).
- Sears CG, Braun JM. Phthalate Exposure, Adolescent Health, and the Need for Primary Prevention. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):759-770. doi: [10.1016/j.ecl.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.08.004)
- Sharpe, R.M.; Skakkebaek, N.E. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. 2008, 89, E33–E38. doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.12.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.026)
- Shoaito, H.; Petit, J.; Chissey, A.; Auzeil, N.; Guibourdenche, J.; Gil, S. The Role of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor Gamma (PPAR γ) in Mono(2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)-Mediated Cytotrophoblast Differentiation. *Environ Health Perspect*. 2019, 127, 027003. doi: [10.1289/EHP3730](https://doi.org/10.1289/EHP3730)
- Sheikh, I.A. Stereoselectivity and the potential endocrine disrupting activity of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) against human progesterone receptor: A computational perspective. *J. Appl. Toxicol*. 2016, 36, 741–747. doi: [10.1002/jat.3302](https://doi.org/10.1002/jat.3302)
- Shen, R.; Zhao, L.L.; Yu, Z.; Zhang, C.; Chen, Y.H.; Wang, H.; Zhang, Z.H.; Xu, D.X. Maternal di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure during pregnancy causes fetal growth restriction in a stage-specific but gender-independent manner. *Reprod. Toxicol*. 2017, 67, 117–124. doi: [10.1016/j.reprotox.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.12.003)
- Shoaito, H.; Petit, J.; Chissey, A.; Auzeil, N.; Guibourdenche, J.; Gil, S. The Role of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor Gamma (PPAR γ) in Mono(2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)-Mediated Cytotrophoblast Differentiation. *Environ Health Perspect*. 2019, 127(2):27003. doi: [10.1289/EHP3730](https://doi.org/10.1289/EHP3730).
- Shumaila Naz S.N, Muhammad Nadir M.N, Pirzada Jamai Ahmed Siddiqui P.J.A.S, Amir Ahmed A.A, Muhammad Noman Syed, Munawwer Rasheed. Lipophilic Constituents of the Blubber from Blue Whale, *Balaenoptera musculus*, Wahed Ashore al Pakistan coast. *JCS Pak*. 2022, 44,393.
- Silva, M.J.; Reidy, J.A.; Herbert, A.R.; Preau, J.L.; Needham, L.L.; Calafat, A.M. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 2004, 72, 1226–1231. doi: [10.1007/s00128-004-0374-4](https://doi.org/10.1007/s00128-004-0374-4)
- Simone, C.; Onghena, M.; Covaci, A.; Van Hoeck, E.; Van Loco, J.; Vandermarken, T. et al. Screening of endocrine activity of compounds migrating from plastic baby bottles using a multi-receptor panel of in vitro bioassays. *Toxicol. In vitro* 2016, 37, 121–133. doi: [10.1016/j.tiv.2016.09.008](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.09.008)
- Smith, C.A.; Holahan, M.R. Reduced hippocampal dendritic spine density and BDNF expression following acute postnatal exposure to Di(2-Ethylhexyl) phthalate in male long evans rat. *PLoS ONE* 2014, 9, e109522. doi: [10.1371/journal.pone.0109522](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109522)
- Sun, Y.; Shen, J.; Zeng, L.; Yang, D.; Shao, S.; Wang, J. et al. Role of autophagy in di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)-induced apoptosis in mouse Leydig cells. *Environ. Pollut*. 2018, 243, 563–572. doi: [10.1016/j.envpol.2018.08.089](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.089)

- Sunman B.; Yurdakök K.; Kocer-Gumusel B.; Özyüncü Ö.; Akbıyık F.; BalcıA.; Özkemahlı G.; Erkekoğlu P.; Yurdakök M. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod. Toxicol.*, 87 (2019), pp. 146-155. doi: [10.1016/j.reprotox.2019.05.065](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.065)
- Staples, C.A.; Peterson, D.R.; Parkerton, T.F.; Adams, W.J. The environmental fate of phthalate esters: A literature review. *Chemosphere* 1997, 35, 667–749. doi:[10.1016/S0045-6535\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00195-1)
- Svechnikova K.; Svechnikova I.; Soder O. Gender-specific adverse effects of mono-ethylhexyl phtalate on steroidogenesis in immature granulosa cells and rat leydig cell progenitors in vitro. *Front Endocrinol* (2011) 2:9. doi: [10.3389/fendo.2011.00009](https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00009).
- Teresa B.; Bilal M.; Kannan G.; Monique M. Impact of Plastic Pollution on Marine Biodiversity in Italy. Submission received: 15 January 2024 / Revised: 31 January 2024 / Accepted: 1 February 2024 / Published: 6 February 2024. doi: [10.3390/w16040519](https://doi.org/10.3390/w16040519)
- Toft, G.; Jönsson, B.A.G.; Lindh, C.H.; Jensen, T.K.; Hjollund, N.H.; Vested, A. Associatio between pregnancy loss and urinary phtalate levels around the time of conception.2012, 120, 458–463. doi: [10.1289/ehp.1103552](https://doi.org/10.1289/ehp.1103552)
- Upson, K.; Sathyanarayana, S.; De Roos, A.J.; Thompson, M.L.; Scholes, D.; Dills, R.; Holt, V.L. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ. Res.* 2013, 126, 91–97. doi: [10.1016/j.envres.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.07.003)
- Vagi S.J.; Azziz-Baumgartner E.; Sjodin A.; Calafat A.M.; Dumesic D.; Gonzalez L. et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phtalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord* (2014) 14(1):86. doi: [10.1186/1472-6823-14-86](https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-86).
- Valinluck, V.; Tsai, H.H.; Rogstad, D.K.; Burdzy, A.; Bird, A.; Sowers, L.C. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). *Nucleic Acids Res.* 2004, 32, 4100–4108. doi: [10.1093/nar/gkh739](https://doi.org/10.1093/nar/gkh739)
- Ventrice, P.; Ventrice, D.; Russo, E.; De Sarro.G. Phthalates: European regulation, chemistry, pharmacokinetic and related toxicity. *Envt. Toxic. Pharmc.* 2013, 36, 88–96. doi: [10.1016/j.etap.2013.03.014](https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.03.014)
- Vikelsøe, J.; Thomsen, M.; Carlsen, L. Phthalates and nonylphenols in profiles of differently dressed soils. *Sci.Total Environ.* 2002, 296, 105–116. doi: [10.1016/s0048-9697\(02\)00063-3](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00063-3)
- Wang, H.; Wang, J.; Zhang, J.; Jin, S.; Li, H. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in DBP-induced apoptosis of testicular sertoli cells in vitro. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2017, 53, 145–150. doi: [10.1016/j.etap.2017.05.013](https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.05.013)
- Wang, W.; Leung, A.O.W.; Chu, L.H.; Wong, M.H. Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure-with an emphasis on oral intake. *Environ. Pollut.* 2018, 238, 771–782. doi: [10.1016/j.envpol.2018.02.088](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088)

- Wang X.; Shang L.; Wang J.; Wu N.; Wang S. Effect of phthalate esters on the secretion of prostaglandins (F2alpha and E2) and oxytocin in cultured bovine ovarian and endometrial cells. *Domest Anim Endocrinol* (2010) 39(2):131-6. doi: [10.1016/j.domaniend.2010.03.002](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.03.002).
- Wang, Y.; Qian, H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare* 2021, 9, 603. *Healthcare* (Basel). 2021 May 18;9(5):603. doi: [10.3390/healthcare9050603](https://doi.org/10.3390/healthcare9050603)
- Wang, Y.X.; Zhou, B.; Chen, Y.-J.; Liu, C.; Huang, L.-L.; Liao, J.-Q.; Hu, X.-J.; Lu, W.-Q.; Zeng, Q.; Pan, A. Thyroid function, phthalate exposure and semen quality: Exploring associations and mediation effects in reproductive-aged men. *Environ. Int.* 2018, 116, 278–285. doi: [10.1016/j.envint.2018.04.031](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.031)
- Wilson, C.A.; Davies, D.C. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. *Reproduction* 2007, 133, 331-359. doi: [10.1530/REP-06-0078](https://doi.org/10.1530/REP-06-0078)
- Wittassek, M.; Angerer, J. Phthalates: Metabolism and exposure. *Int. J. Androl.* 2008, 31, 131–138. doi: [10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x)
- Wolff, M.S.; Teitelbaum, S.L.; MCGovern, K.; Windham, G.C.; Pinney, S.M.; Galvez, M. et al. Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. *Hum. Reprod.* 2014, 29, 1558–1566. doi: [10.1093/humrep/deu081](https://doi.org/10.1093/humrep/deu081)
- Xie, C.; Zhao, Y.; Gao, L.; Chen, J.; Cai, D.; Zhang, Y. Elevated phthalates' exposure in children with constitutional delay of growth and puberty. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015, 407, 67–73. doi: [10.1016/j.mce.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.03.006)
- Xu, Y.; Agrawal, S.; Cook, T.J.; Knipp, G.T. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Arch. Toxicol.* 2007, 81, 57–62. doi: [10.1007/s00204-006-0143-8](https://doi.org/10.1007/s00204-006-0143-8)
- Yarsan E, Yipel M. The Important Terms of Marine Pollution “Biomarkers and Biomonitoring, Bioaccumulation, Bioconcentration, Biomagnification”. *J. Mol. Biomark Diagn.* 2013, s1, 003. doi: [10.4172/2155-9929.S1-003](https://doi.org/10.4172/2155-9929.S1-003)
- Yi, H.; Gu, H.; Zhou, T.; Chen, Y.A. et al. pilot study on association between phthalate exposure and missed miscarriage. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016, 20, 1894–1902. PMID: 27212185
- Yin, J.; Liu, R.; Jian, Z.; Yang, D.; Pu, Y.; Yin, L.; Wang, D. Di (2-ethylhexyl) phthalate-induced reproductive toxicity involved in dna damage-dependent oocyte apoptosis and oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018, 15, 298–306. doi: [10.1016/j.ecoenv.2018.07.066](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.066)
- Zang K.; Hamidian A.H.; Tubić A.; Zhang Y.; Fang J.K.; Lam P.K. Understanding plastic degradation and microplastic formation in the environment: a review. *Environ. Pollut.*, 274 (2021), Article 116554. doi: [10.1016/j.envpol.2021.116554](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116554)
- Zhang, X.F.; Zhang, L.J.; Li, L.; Feng, Y.N.; Chen, B.; Ma, J.M.; Shen, W. Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ. Mol. Mutagen* (2013) 54(5):354-61. doi: [10.1002/em.21776](https://doi.org/10.1002/em.21776).

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr.* (2009) 155:500-4. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.007).

Zhang YW, Gao H, Mao LJ, Tao XY, Ge X, Huang K, et al. Effects of the phthalate exposure during three gestation periods on birth weight and their gender differences: a birth cohort study in China. *Sci Total Environ.* (2018) 613-614:1573-8. doi: [10.1016/j.scitotenv.2017.08.319](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.319).

Zheng, X.; Zhang, B.T.; Teng, Y. Distribution of phthalate acid esters in lakes of Beijing and its relationship with anthropogenic activities. *Sci. Total Environ.* 2014, 476, 107–113. doi: [10.1016/j.scitotenv.2013.12.111](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.111)

Zhou, C.; Gao, L.; Flaws, J.A. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts reproduction in F1 female mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 318, 49–57. doi: [10.1016/j.taap.2017.01.010](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.010)

Zong, T.; Lai, L.; Hu, J.; Guo, M.; Li, M.; Zhang, L. et al. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice. *J. Hazard. Mater.* 2015, 297, 25–33. doi: [10.1016/j.jhazmat.2015.04.065](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.04.065)

SITOGRAFIA

1. America's Children and the Environment, 3rd ed.; Phthalates; 2017. Available online: https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-08/documents/phthalates_updates_live_file_508_0.pdf (accessed on 3 June 2020).
2. Center of Health, Environment & Justice. PVC Policies across the World. n.d. Available online: [PVC-Policies-Across-the-World-REP-027.pdf](https://www.chej.org/files/PVC-Policies-Across-the-World-REP-027.pdf) (chej.org)(accessed on 4 June 2020).
3. https://irinsubria.uninsubria.it/retrieve/e2188be7-588a-4564-e053-6605fe0a49d6/Phd_thesis_sforza_completa.pdf
4. Dottorato università degli studi dell'Insubria [Dottorato ricerca scienze ambientali da google scholar.pdf](https://scholar.google.com/citations?user=113832090493&hl=it)(<https://irinsubria.uninsubria.it/handle/11383/2090493?mode=full>)
5. NURSA. NURSA—Transcriptomine|Discovering Relationships between Nuclear Receptor Signaling Pathways, Genes and Tissues. Available online: <https://www.nursa.org/nursa/transcriptomine/index.jsf> (accessed on 19 March 2020).
6. Ranucci E. (2022). Ftalati: proprietà chimico fisiche e tossicità. Istituto Lombardo- Accademia di Scienze e Lettere- Incontri di studio. Fonte: Google scholar 11/03/2024.<https://doi.org/10.4081/incontri.2022.800>
7. www.fondazionevilupposostenibile.org (accessed on 30/10/2023)
8. <https://www.eumofa.eu> (accessed on 21/10/2023)
9. EUR-Lex. EUPhthalates Directive 2005/84/EC. 14 December 2005. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0084> (accessed on 4 June 2020).
10. Commission Regulation (EU) 2018/2005. Official Journal of the European Union. 17 December 2018. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R2005&from=EN> (accessed on 4 June 2020).
11. Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (CPSIA). Public Law 110–314. 14 August 2008. Available online: <https://www.congress.gov/110/plaws/publ314/PLAW-110publ314.pdf> (accessed on 4 June 2020).

12. Product Safety Australia. DEHP in Children's Plastic Items. Australian Competition & Consumer Commission. n.d. Available on line: <https://www.productsafety.gov.au/bans/dehp-in-childrens-plastic-items> (accessed on 4 June 2020).
13. Phthalates ECHA n.d <https://echa.europa.eu/hot-topics/phthalates>, Accessed 22nd Nov 2022
14. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32004R1935>
15. Simulanti Alimentari: Test Di Migrazione Chimica (sistemieconsulenze.it):
<https://www.sistemieconsulenze.it/test-di-migrazione-simulanti-alimentari/>
16. <https://www.normachem.it/ita/area-intervento/sicurezza-del-prodotto/reach/revisione-della-restrizione-n.-51-del-regolamento-reach-sugli-ftalati>
17. Zoani C.; Pucci E.; Zappa G. METODOLOGIE ANALITICHE PER LA DETERMINAZIONE DI CONTAMINANTI DA MATERIALI A CONTATTO CON GLI ALIMENTI. Dipartimento Sostenibilità dei Sistemi Produttivi e Territoriali Divisione Biotecnologie e Agroindustria Centro Ricerche Casaccia (Roma, 2018). <https://iris.enea.it/retrieve/handle/20.500.12079/6825/574/RT-2018-11-ENEA.pdf>
18. <https://www.iss.it/-/dieci-pratici-consigli-per-ridurre-l-esposizione-a-plastificanti-per-bambini-e-adulti>
19. https://www.iss.it/documents/20126/45616/18_C3_per_online.pdf/35fb6e56-fb8f-6767-2bcc-456cf108d228?t=1581099424013
20. <https://www.altalex.com/documents/news/2011/02/17/testo-unico-in-materia-di-sicurezza-sul-lavoro-titolo-ix>

RINGRAZIAMENTI

A mamma Antonella che da sempre mi ha sostenuta e incoraggiata ad andare avanti e superare ogni ostacolo, insegnandomi che non si ottengono risultati senza sacrificio e fatica.

A Ennio che insieme a mamma mi ha cresciuto trasmettendomi valori e insegnandomi come comportarsi davanti alle situazioni belle, ma anche meno belle. È grazie a loro se sono la donna di oggi.

A papà Gianfranco che mi ha insegnato che con la calma e la pazienza si va molto lontano.

A nonna Rosa, mia complice e seconda mamma.

Ai miei colleghi e compagni di corso Alessia, Paola, Martina, Carlo, Maria Laura e Giada che mi hanno sostenuta e aiutata nei momenti più difficili del percorso universitario e reso le giornate di studio più piacevoli.

Alle mie migliori amiche Claudia e Sabrina, con loro ho scoperto il vero significato della parola amicizia.

Alle mie amiche Valeria, Sara ed Erika che mi hanno sempre supportata e strappato sorrisi.

A tutti coloro che, seppur siano stati solo di passaggio nella mia vita, mi hanno comunque insegnato qualcosa nel bene e nel male.

A quelli che sono rimasti al mio fianco, perchè mi arricchiscono la vita ogni giorno rendendola stupenda.

A quelli che sono andati, così non mi rallentano e non mi intralciano la vita.