

Urinary phthalate metabolites and semen quality: a review of a potential biomarker of susceptibility

Int J Andrology 2008;31:112–117; DOI:10.1111/j.1365-2605.2007.00844.x

RUSS HAUSER (1,2)

(1) Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, and (2) The Fertility Center, Vincent Memorial Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Correspondance to: Russ Hauser, Department of Environmental Health, Environmental and Occupational Medicine and Epidemiology, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Avenue, Building 1, room 1405, Boston, MA 02115, USA. E-mail: hauser@hohp.harvard.edu

Phthalates are a class of chemicals with widespread general population exposure. Some phthalates are reproductive and developmental toxicants in laboratory animals. Advances in the field of phthalate research in humans are dependent on the development and implementation of biomarkers to assess exposure and outcome, as well as potential markers that may be indicative of increased susceptibility. Recently, we incorporated a novel biomarker of potential 'susceptibility' into our study on the relationship of phthalates with semen quality and sperm DNA damage among men recruited from an infertility clinic. We measured urinary concentrations of three di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites, mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) and two oxidative metabolites, mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP). We calculated the percent of DEHP excreted as the hydrolytic monoester (i.e., MEHP). We referred to this as %MEHP and considered it a phenotypic marker of the proportion of DEHP excreted in the urine as MEHP. In our sperm DNA study, we found novel results for the DEHP metabolites. Although MEHP was positively correlated with the oxidative metabolites, the association of sperm DNA damage with MEHP, as compared to MEHHP and MEOHP, were in opposite directions. We hypothesized that MEHP is the bioactive toxicant and further metabolism to MEHHP/MEOHP may lower internal burden of MEHP and thus be protective from sperm DNA damage. An alternative explanation may include that the relative percentage of DEHP excreted as MEHP was a surrogate for the function of phase I enzymes. Men with high %MEHP may have higher levels of sperm DNA damage because of poor metabolism (detoxification) of other genotoxic chemicals. Our hypothesis that %MEHP may represent a phenotypic marker of metabolism is novel but requires further exploration to confirm.

I metaboliti urinari degli ftalati e la qualità dello sperma: revisione della sensibilità di un potenziale biomarcatore

Gli ftalati sono una classe di prodotti chimici a cui la popolazione generale è ampiamente e diffusamente esposta. Alcuni ftalati si sono dimostrati tossici per la riproduzione e lo sviluppo negli animali da laboratorio. I progressi nella ricerca nel campo degli ftalati per gli umani sono dipendenti dallo sviluppo e dalla implementazione dei biomarcatori per testare l'esposizione e l'esito, così come i potenziali marcatori che possano essere indicativi dell'incremento di sensibilità. Recentemente abbiamo incluso un nuovo biomarcatore per la potenziale "sensibilità" per il nostro studio sulla relazione tra gli ftalati, la qualità dello sperma e il danno del DNA spermatico negli uomini provenienti da una clinica per l'infertilità. Abbiamo misurato le concentrazioni urinarie di tre metaboliti del di(2-etil-esil)ftalato (DEHP), il mono(2-etil-esil)ftalato (MEHP) e i due metaboliti ossidati, il mono(2-etil-5-idrossiesil)ftalato (MEHHP) e il mono(2-etil-5-ossoesil)ftalato (MEOHP). Abbiamo calcolato la percentuale del DEHP escreto come monoestere idrolitico (MEHP). Ci siamo riferiti ad esso come %MEHP e lo abbiamo considerato come il marcatore fenotipico della proporzione del DEHP escreto nelle urine come MEHP. Nel nostro studio sul DNA spermatico, abbiamo trovato nuovi risultati per i metaboliti del DEHP. Sebbene il MEHP fosse correlato positivamente con i metaboliti ossidati, l'associazione tra il danno del DNA spermatico e il MEHP, comparato con il MEHHP e il MEOHP, si dimostrò andare in direzione opposta. Abbiamo ipotizzato che il MEHP sia un tossico bioattivo e che il successivo metabolismo a MEHHP/MEOHP possa ridurre il peso del MEHP e quindi renderlo protettivo per il danno del DNA. Una spiegazione alternativa può considerare che la percentuale relativa del DEHP escreto come MEHP rappresenti la funzione della I fase enzimatica. Gli uomini con alta %MEHP possono avere maggiori livelli di danno del DNA spermatico per lo scadente metabolismo (detossificazione) degli altri prodotti chimici genotossici. La nostra ipotesi che la %MEHP possa rappresentare il marcatore fenotipico del metabolismo è nuova, ma richiede ulteriori esplorazioni per la conferma.

Il commento – Abbiamo scelto questo studio come rappresentante dei 19 studi pubblicati sulla rivista del secondo bimestre, tutti trattanti la questione delle molecole di sintesi presenti in molti prodotti di largo consumo o che sono diffuse nell'ambiente e che si stanno dimostrando fortemente tossiche per l'equilibrio endocrino e per la funzione genitale, in particolare per la spermiogenesi e il metabolismo generale. La scelta su questo studio è stata determinata dal fatto che propone un marcatore di relativa semplice determinazione

nelle urine e che è ben correlato con l'assunzione di tali molecole di sintesi, anche se alcune hanno loro marcatori specifici. Le molecole tossiche in questione sono gli ftalati, sostanze impiegate in moltissimi e diffusi prodotti plastici per renderli flessibili (contenitori, giocattoli, ecc.) o nelle creme come veicolanti, i derivati della canfora impiegati nei prodotti filtranti gli UV (trattamento delle acque e degli alimenti, creme solari), i ritardanti brominati di fiamma per i materiali antincendio, i composti azolici dei farmaci fungicidi (gli antimicotici per le micosi della pelle), i composti policiclici aromatizzanti (presenti in molte essenze profumate), e diverse altre. Tutte si sono dimostrate avere azione tossica sul DNA spermatico, sull'equilibrio endocrino sia a livello di ipotalamo e ipofisi, sia a livello estro-androgenico, sia a livello tiroideo, sia a livello metabolico degli zuccheri e dei grassi. Si è dimostrato che poco importa che siano singolarmente in piccole quantità nei prodotti o che siano dispersi nell'ambiente in quanto hanno un elevato potere di accumulo e di sommazione degli effetti di ciascuno, nonché poco importa che siano applicati solo sulla pelle in quanto penetrano rapidamente e circolano a lungo nell'organismo dando luogo ai loro effetti negativi sia in quanto tali sia e soprattutto con i loro metaboliti che spesso sono fortemente ad azione ossidante distruttiva o interferiscono con un vero e proprio blocco con i vari recettori degli ormoni (spesso agiscono come antiandrogeni). Il tutto ovviamente non per creare un allarme, ma per invitare tutti alla maggiore attenzione ai prodotti utilizzati e a saperli individuare nelle azioni del proprio stile di vita quando si manifesti una patologia endocrina o genitale, in particolare relativa alla fertilità, che ad essi potrebbe essere riferita se non in tutto almeno in parte.