

# Hvor meget udsættes danskerne for hormonforstyrrende stoffer i forhold til andre europæiske borgere?

Data fra DEMOCOPHES projektet

**Hanne Frederiksen**

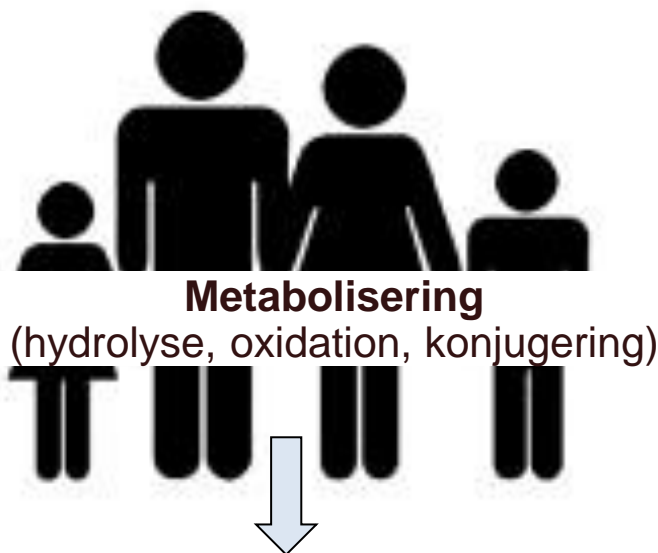
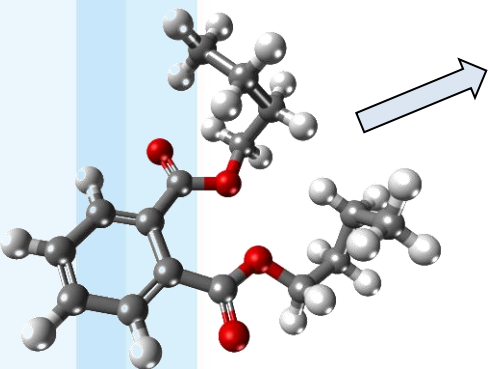
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

✉ [hanne.frederiksen@regionh.dk](mailto:hanne.frederiksen@regionh.dk)

Center for Hormonforstyrrende Stoffer, Informationsdag 7. Oktober 2015

# Human Biomonitoring

Eksposering



- Serum
- Spermaplasma
- Brystmælk
- Fedtvæv

Metabolitter udskilles i urin (4-24 timer)



Spoturin (ng/mL)  
Første morgenurin (ng/mL)  
24 timers urin ( $\mu\text{g}/24\text{t}$ )



# Human Biomonitoring i Europa

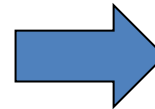
Formål: Sammenlignelige HBM-resultater i EU



## Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale

Design af et harmoniseret europæisk biomonitoringsprogram indeholdende fælles procedure for:

- Information
- Rekruttering
- Dataindsamling
- Prøveindsamling
- Prøvebehandling
- Etablering af analysemetoder i akrediterede laboratorier
- Statistisk analyse
- Strategi for tilbagemelding og offentliggørelse



Et pilotstudie til testning af COPHES protokol for harmoniseret HBM:

- Inkludering af 120 børn (6-11 år) og deres mødre, fordelt i by og landområder i div. EU-lande
- Indsamling af urin og hårprøver
- Spørgeskemaundersøgelse
- Analyse af udvalgte kemikalier
- Statistisk analyse på nationalt og internationalt plan
- Information til deltagere, offentlighed og publicering

## Valg af biomarkører til DEMOCOPHES projektet

Cadmium

Kviksølv

Kotinin

Bisphenol A



Polykarbonat og epoxy-resin

### 7 phthalatmetabolitter fra 5 almindelige phthalater



#### Phthalat diester

Di-ethyl phthalate

Di-n-butyl phthalate

Di-iso-butyl phthalate

Butylbenzyl phthalate

Di-(2-ethyl-hexyl) phthalate

DEP

DnBP

DiBP

BBzP

DEHP

#### Urin metabolit

Mono-ethyl phthalate

Mono-n-butyl phthalate

Mono-iso-butyl phthalate

Mono-benzyl phthalate

Mono-(2-ethyl-hexyl) phthalate

Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate

MEP

MnBP

MiBP

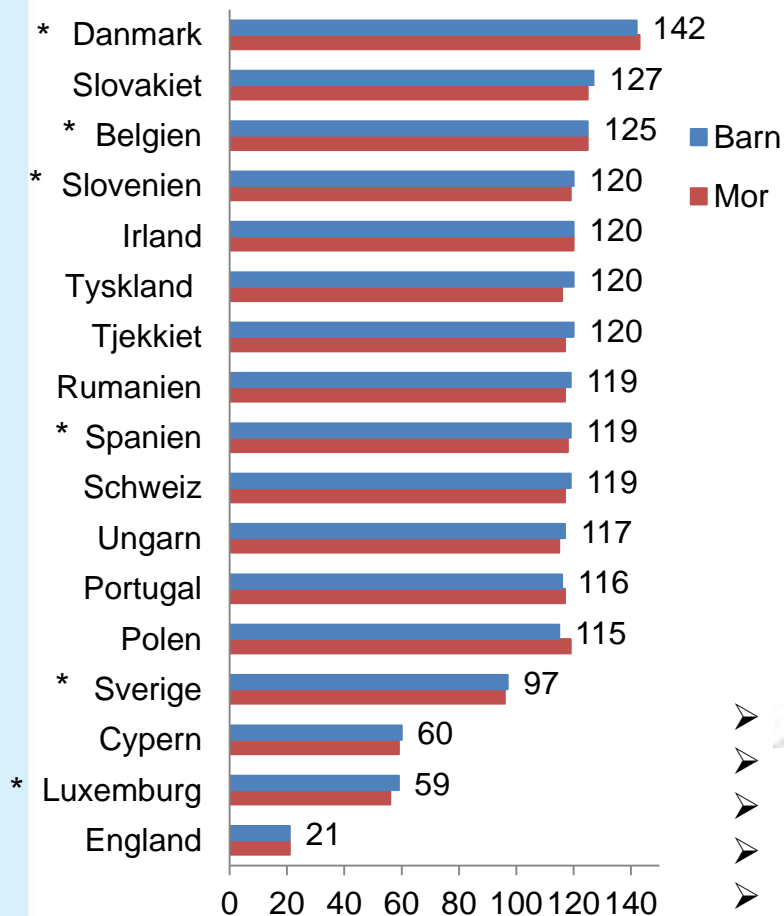
MBzP

MEHP

MEHHP

Plastblødgørende stoffer i industrielle produkter

## Deltagere



- 17 EU-lande deltog i DEMOCOPHES
- I alt 1800 mødre og 1816 børn
- Alle prøver blev indsamlet efteråret 2011
- 17 EU-lande målte 7 phthalatmetabolitter
- 6 EU-lande\* målte også bisphenol A



## I Danmark målte vi phthalat- metabolitter, phenoler og parabener i danske mor-barn par

### Studie gruppe

By (Gentofte)

- 75 børn , 8.5 år (6 – 11), 35 drenge og 40 piger
- 73 mødre, 41.9 år (31 – 52)

Land (Viby Sj.)

- 70 børn , 8.5 år (6 – 11), 35 drenge og 35 piger
- 70 mødre, 39.9 år (31 – 50)

### Prøver

Første morgen-urinprøver indsamlet i september-december 2011



# Ikke-persisterende Hormonforstyrrende stoffer målt i danske DEMOCOPHES prøver

## 7 Parabener

Methyl paraben	MeP
Ethyl paraben	EtP
iso-Propyl paraben	i-PrP
n-propyl paraben	n-PrP
iso-Butyl paraben	i-BuP
n-Butyl paraben	n-BuP
Benzyl paraben	BzP



Anti-mikrobielle konserveringsmidler

Anti-mikrobielle konserveringsmidler



UV-filtre



## 9 Phenoler

Bisphenol A	BPA
Triclosan	TCS
Triclocarban	TCCB
Benzophenone-3	BP-3
2,4-Dichlorophenol	2,4-DCP
2,5-Dichlorophenol	2,5-DCP
2,4,5-Trichlorophenol	2,4,5-TCP
2-Propylphenol	2-PP
4-Propylphenol	4-PP

## 12 phthalat metabolitter fra 6 phthalat diestre

### Phthalat diester Urinmetabolit

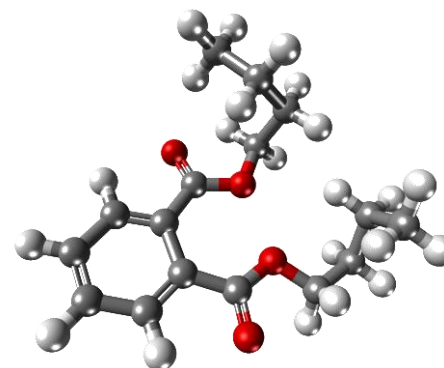
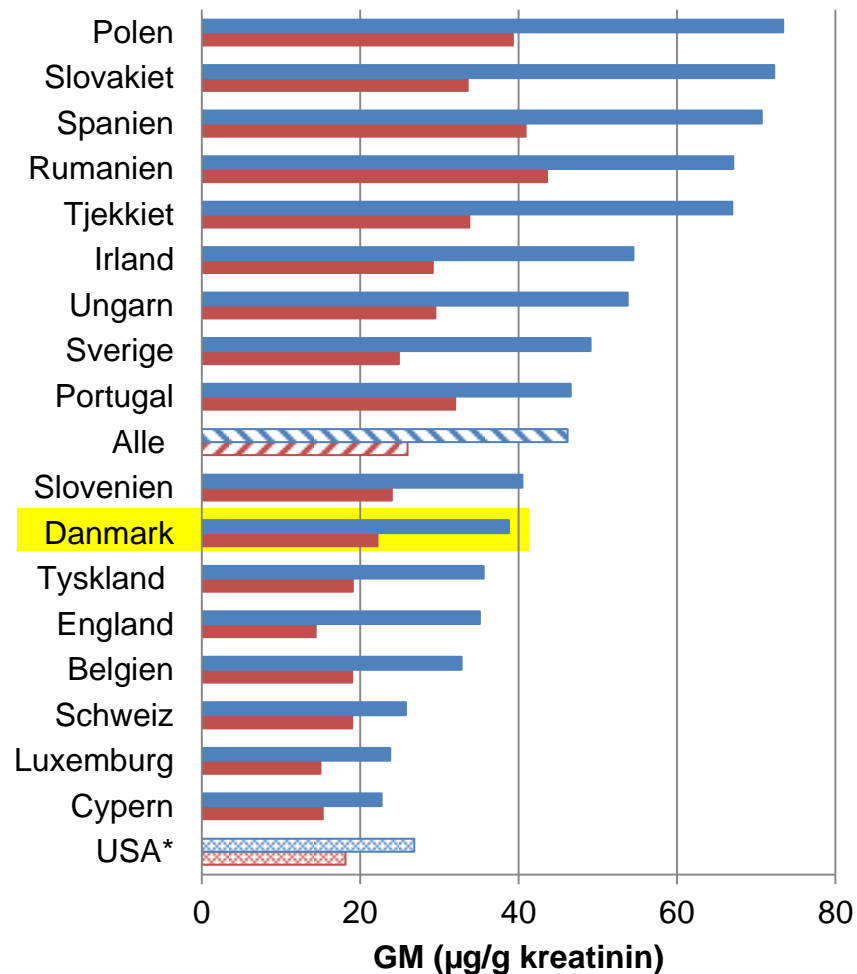
DEP	MEP
DnBP	MnBP
DiBP	MiBP
BBzP	MBzP
DEHP	MEHP
	MEHHP
	MEOHP
	MCCPP
	MiNP
	MHiNP
	MOiNP
	MCiOP

### DiNP



➤ **Har eller mistænkes for at have anti-androgene og østrogene effekter**

## sum DEHP metabolitter

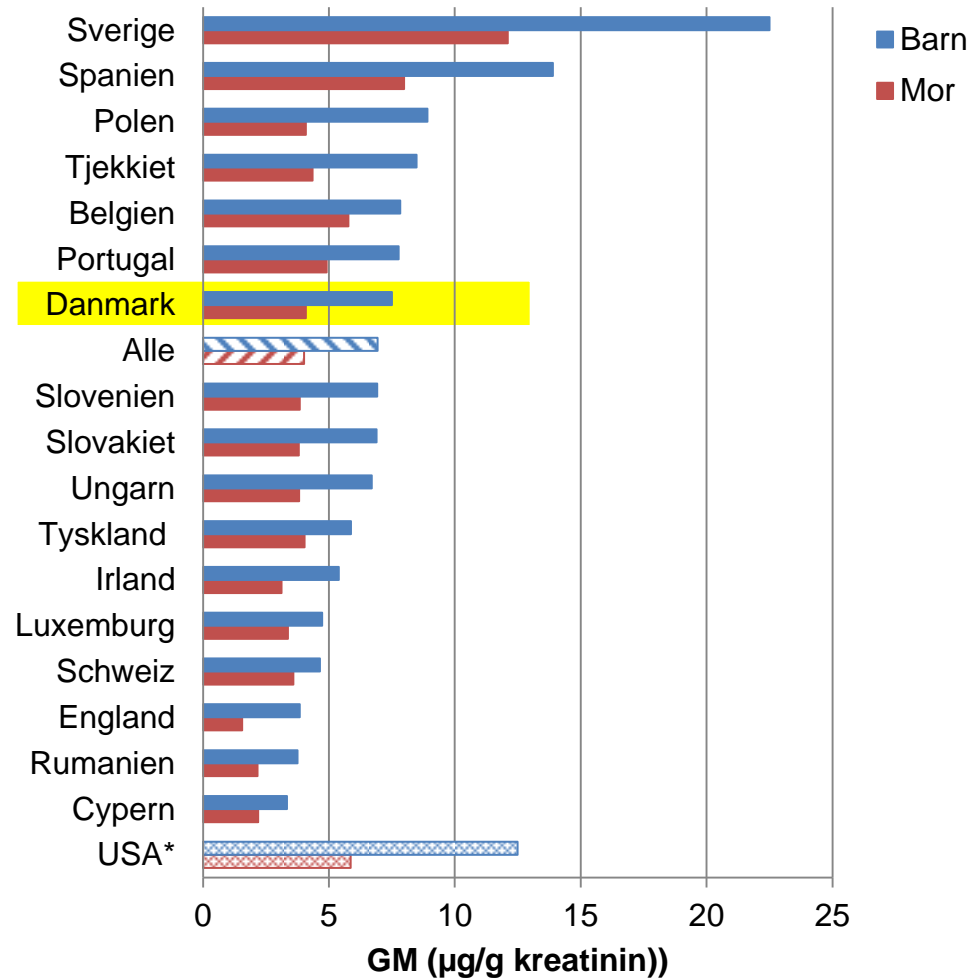


■ Barn  
 ■ Mor

\* Amerikanske NHANES studier : 1229 kvinder og 395 børn, indsamlet i 2011-12. The fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables 2015, Centres for Disease Control and Prevention (NHANES, CDC 2015).

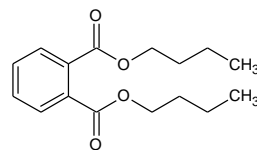


## MBzP



Den Hond et al. 2015, Environ. Health Perspect. 123, 255-263

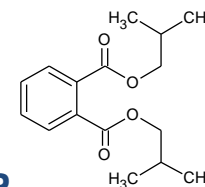
NHANES, CDC 2015



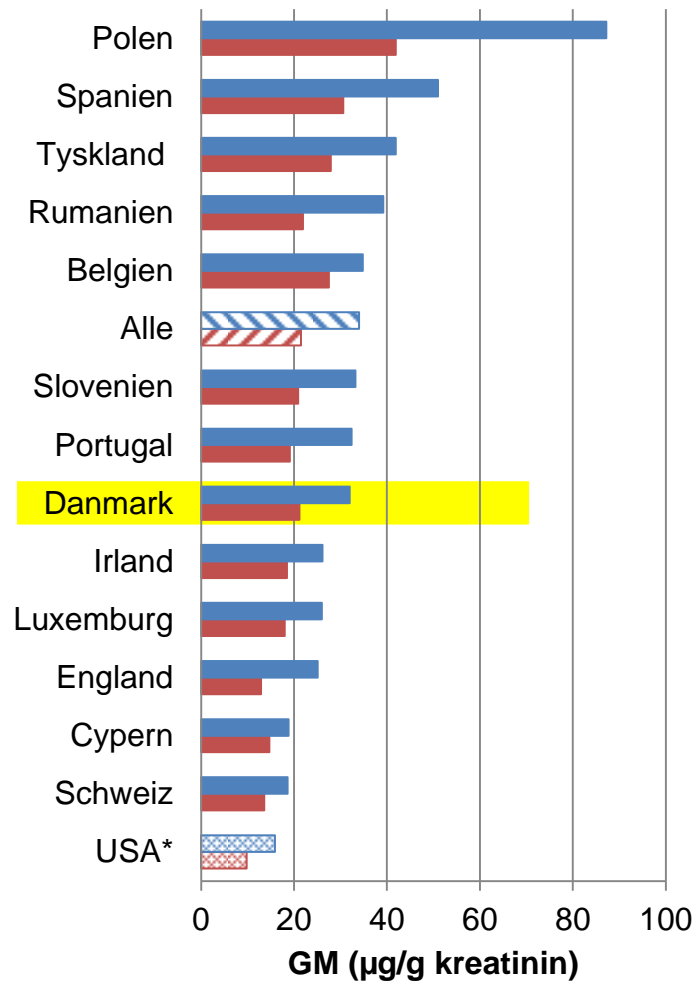
DnBP



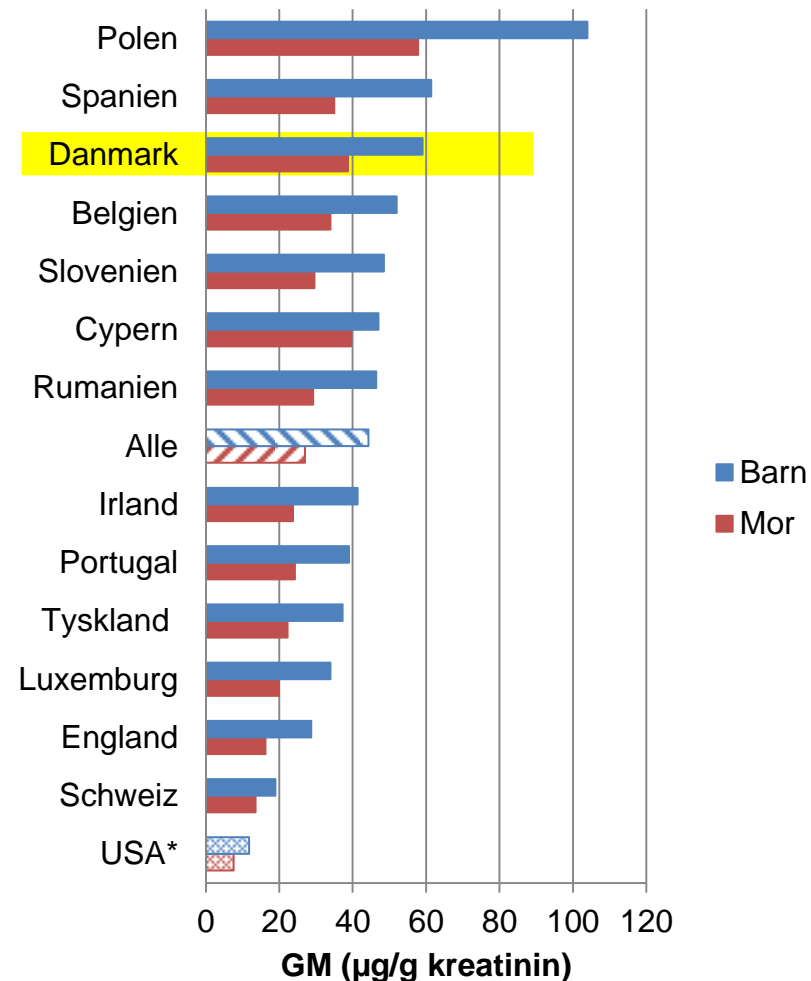
DiBP



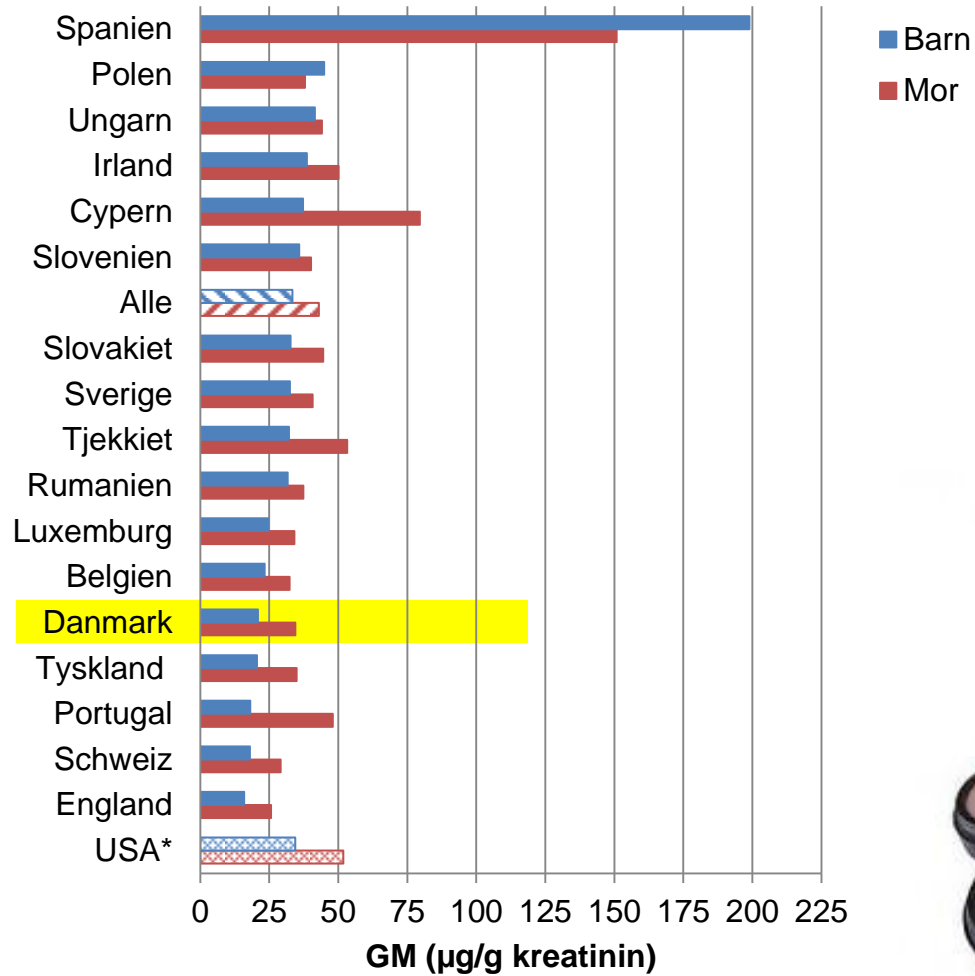
## MnBP



## MiBP



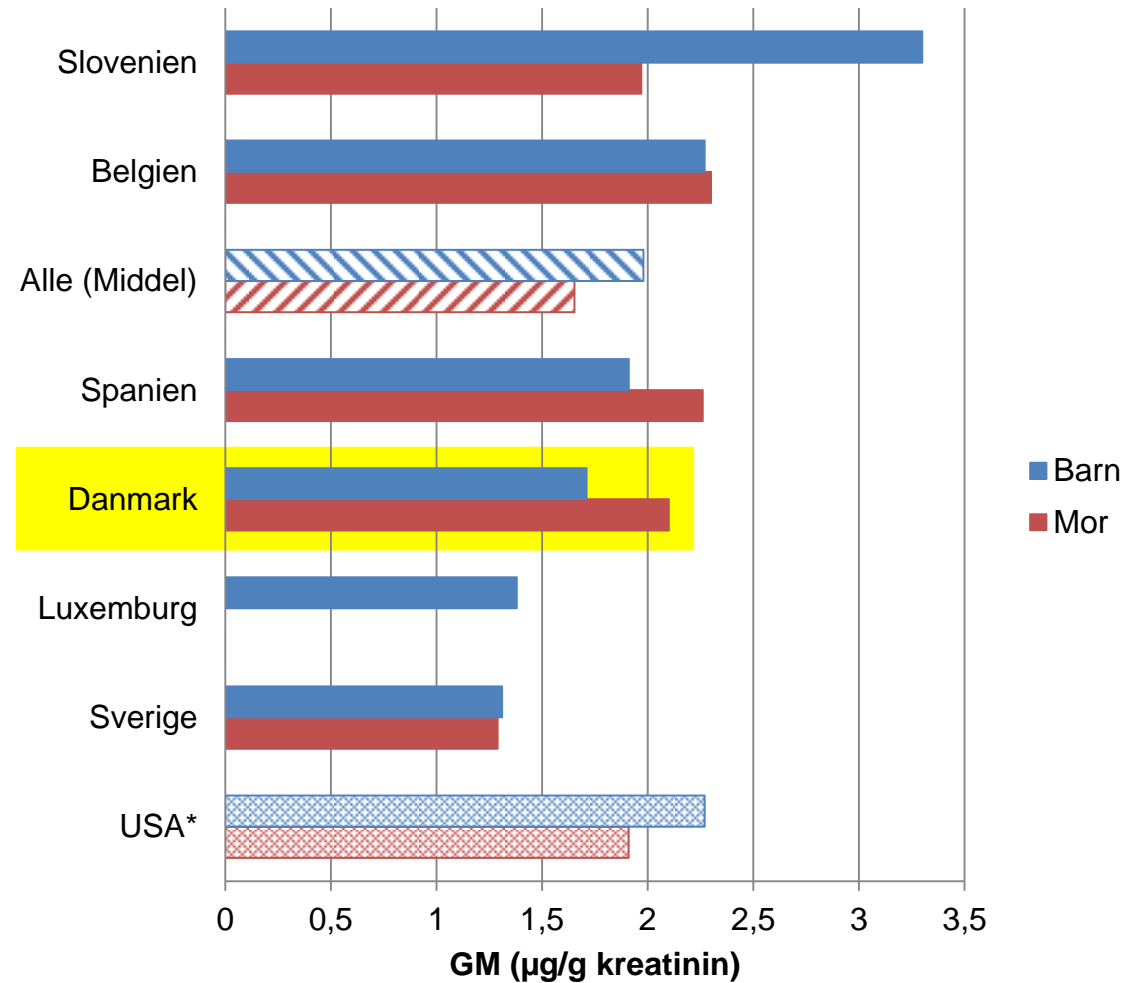
# MEP



Den Hond et al. 2015, Environ. Health Perspect. 123, 255-263

NHANES, CDC 2015

## Bisphenol A (BPA)



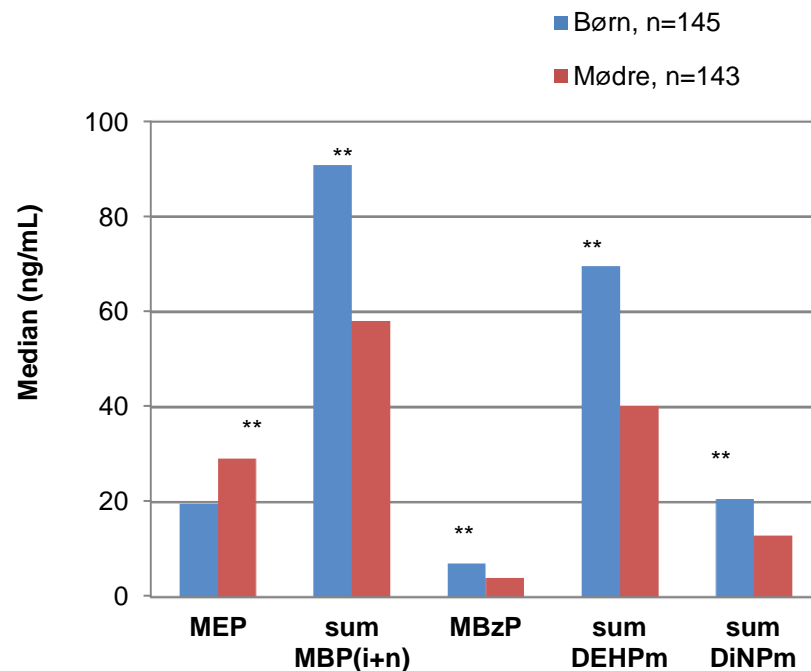
Covaci et al. 2015, Environ.Res. 141, 77-85

NHANES, CDC 2015

## Phthalat-metabolitter i morgenurin fra danske mor-barn par

Urin phthalatkoncentration (ng/mL)

Diester phthalat	Phthalat metabolit	LOD	Mødre (n = 145)			Børn (n = 143)		
			%>LOD	Median	Maks.	%>LOD	Median	Maks.
DEP	MEP	0.53	100	29	582	100	20	211
DiBP	MiBP	1.10	100	36	321	100	54	598
DnBP	MnBP	1.43	100	20	180	100	32	144
	ΣMBP(i+n)			59	501		90	742
BBzP	MBzP	1.14	92	4	38	97	7.0	104
DEHP	MEHP	0.14	91	1.7	308	92	2.0	222
	MEHHP	0.91	100	12	350	100	23	347
	MEOHP	0.67	99	6.1	237	100	12	258
	MECPP	0.55	100	8.2	356	100	15	550
	ΣDEHPm			100	40	1458	100	69
DOP	MOP	0.15	5	<LOD	0.3	14	<LOD	2.1
	MCPP	0.36	99	4.1	71	100	7.4	343
DiNP	MiNP	0.61	15	<LOD	5.8	17	<LOD	55
	MHiNP	0.26	97	2.7	42	100	5.0	567
	MOiNP	0.25	90	1.4	23	99	2.6	345
	MCiOP	0.11	100	6.2	85	100	7.8	1282
	ΣDiNPm			100	13	91	100	20
DiDP	MiDP	0.69	0.0	<LOD	<LOD	0.0	<LOD	<LOD

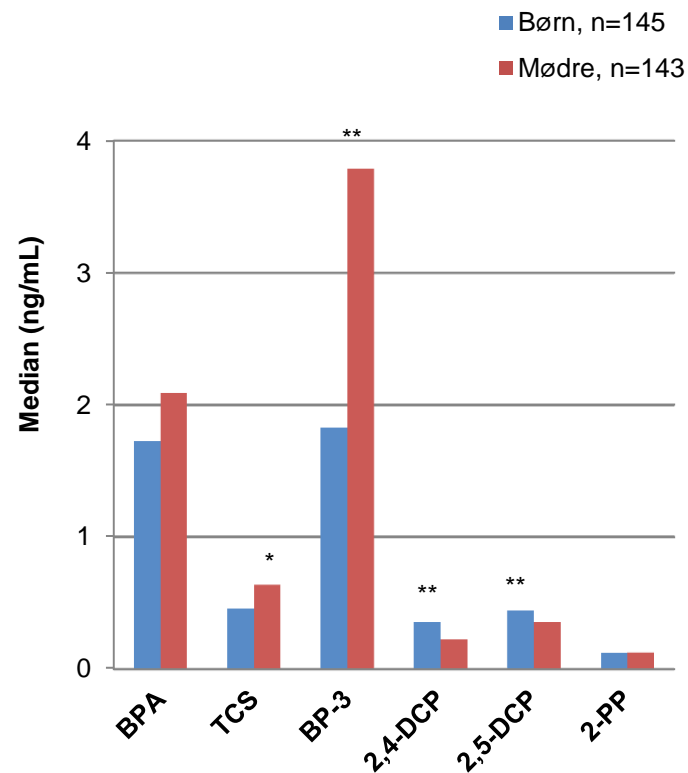


➤ På trods af udfasning eksponeres børn og deres mødre stadig for DBP og DEHP

## Phenoler i morgenurin fra danske mor-barn par

Urin phenolkoncentration (ng/mL)

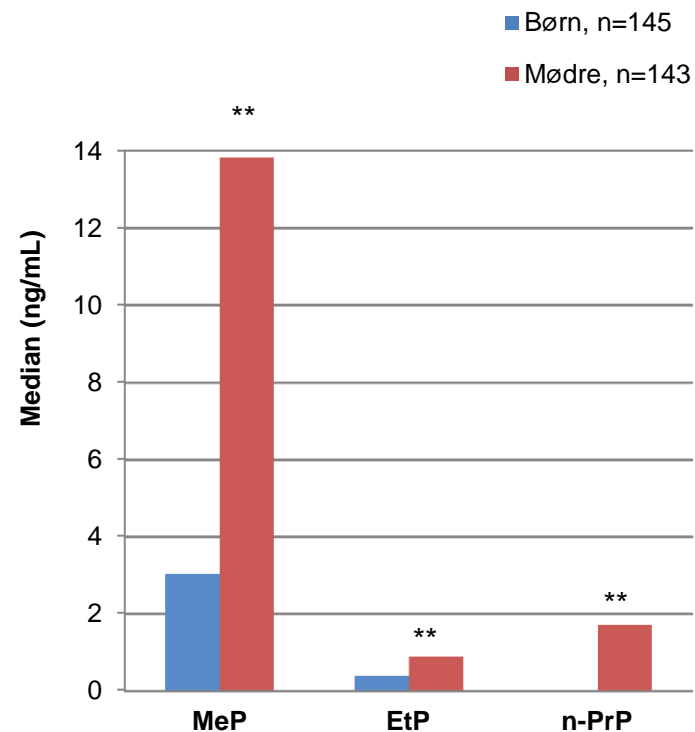
Phenol	LOD	Mødre (n = 145)			Børn (n = 143)		
		%>LOD	Median	Maks.	%>LOD	Median	Maks.
BPA	0.12	97	2.1	106	93	1.7	822
TCS	0.06	80	0.64	1586	79	0.46	1065
TCCB	0.01	25	<LOD	1.3	28	<LOD	1.0
BP-3	0.07	98	3.7	2442	97	1.8	885
2,4-DCP	0.07	86	0.23	75	93	0.35	5.5
2,5-DCP	0.07	81	0.36	15	85	0.44	19
2,4,5-TCP	0.06	14	<LOD	0.88	11	<LOD	0.8
2-PP	0.12	52	0.12	0.88	56	0.13	0.88
4-PP	0.13	48	<LOD	17	38	<LOD	4.1



## Parabener i morgenurin fra danske mor-barn par\*

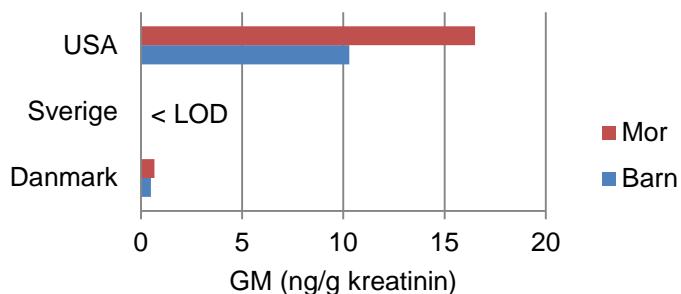
Urin parabenkoncentration (ng/mL)

Paraben	LOD	Mødre (n = 145)			Børn (n = 143)		
		%>LOD	Median	Maks.	%>LOD	Median	Maks.
MeP	0.26	90	14	955	63	3.0	365
EtP	0.40	66	0.89	195	50	0.40	25
i-PrP	0.18	15	<LOD	29	3	<LOD	9.3
n-PrP	0.18	83	1.7	243	46	<LOD	46
i-BuP	0.07	0.0	<LOD	<LOD	0.0	<LOD	<LOD
n-BuP	0.07	39	<LOD	55	17	<LOD	4.1
BzP	0.18	2.1	<LOD	1.1	4.2	<LOD	0.65

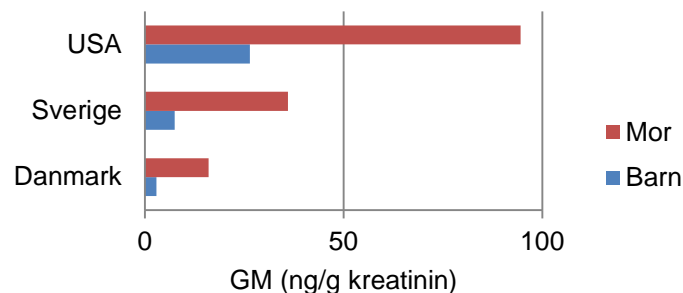


# Parabener og phenoler i Danmark, Sverige og USA

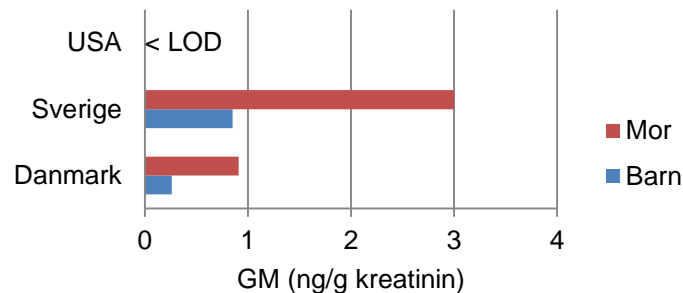
## Triclosan (TCS)



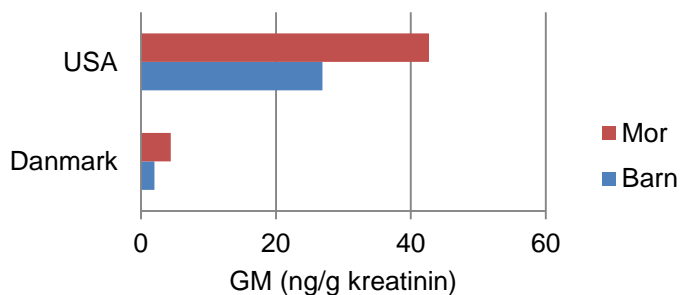
## Methylparaben (MeP)



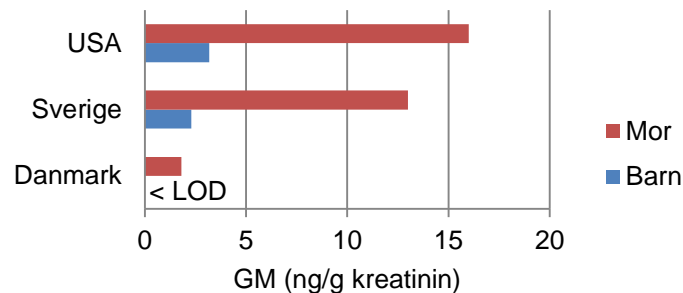
## Ethylparaben (EtP)



## Benzophenon-3 (BP-3)



## Propylparaben (PrP)



NHANES, CDC 2015

Larsson et al. 2014, Invironment International 73, 323-33

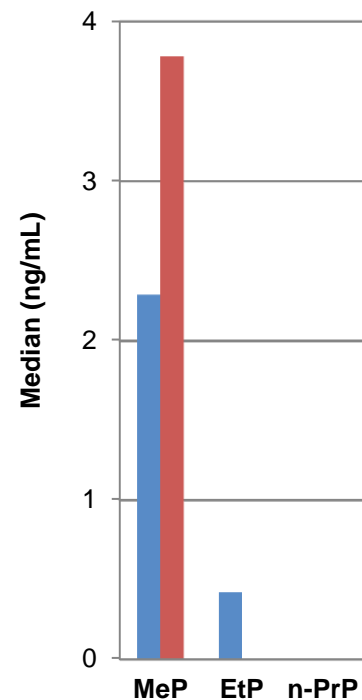
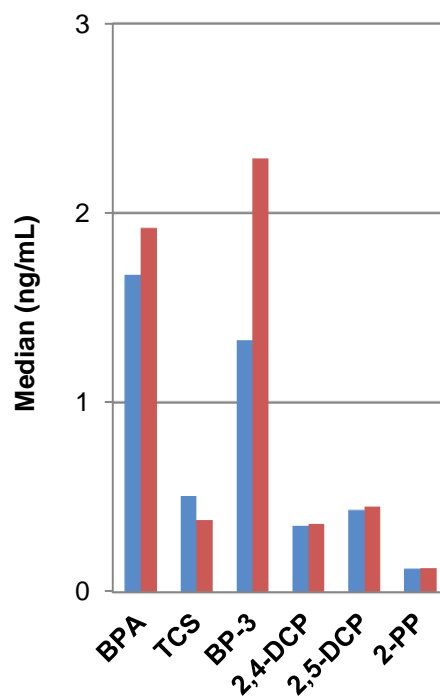
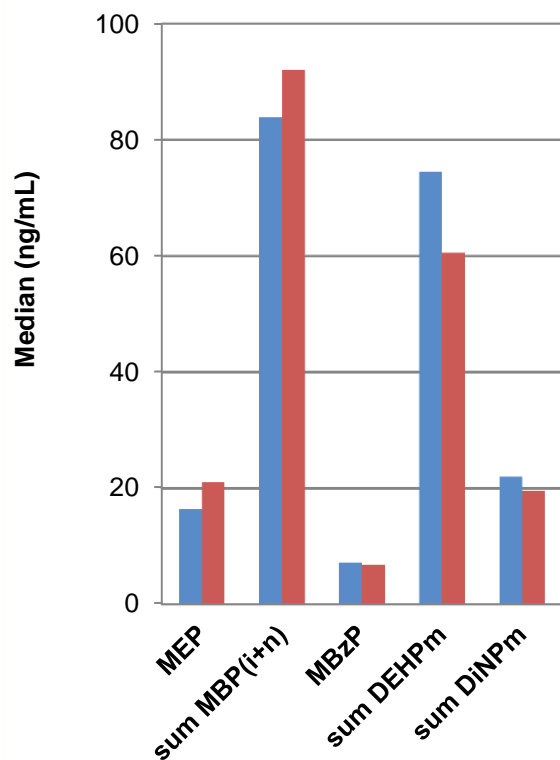
Frederiksen et al. 2013, Int.J.Hyg.Envirn.Health 216, 772-783



## Drenge og piger i Danmark

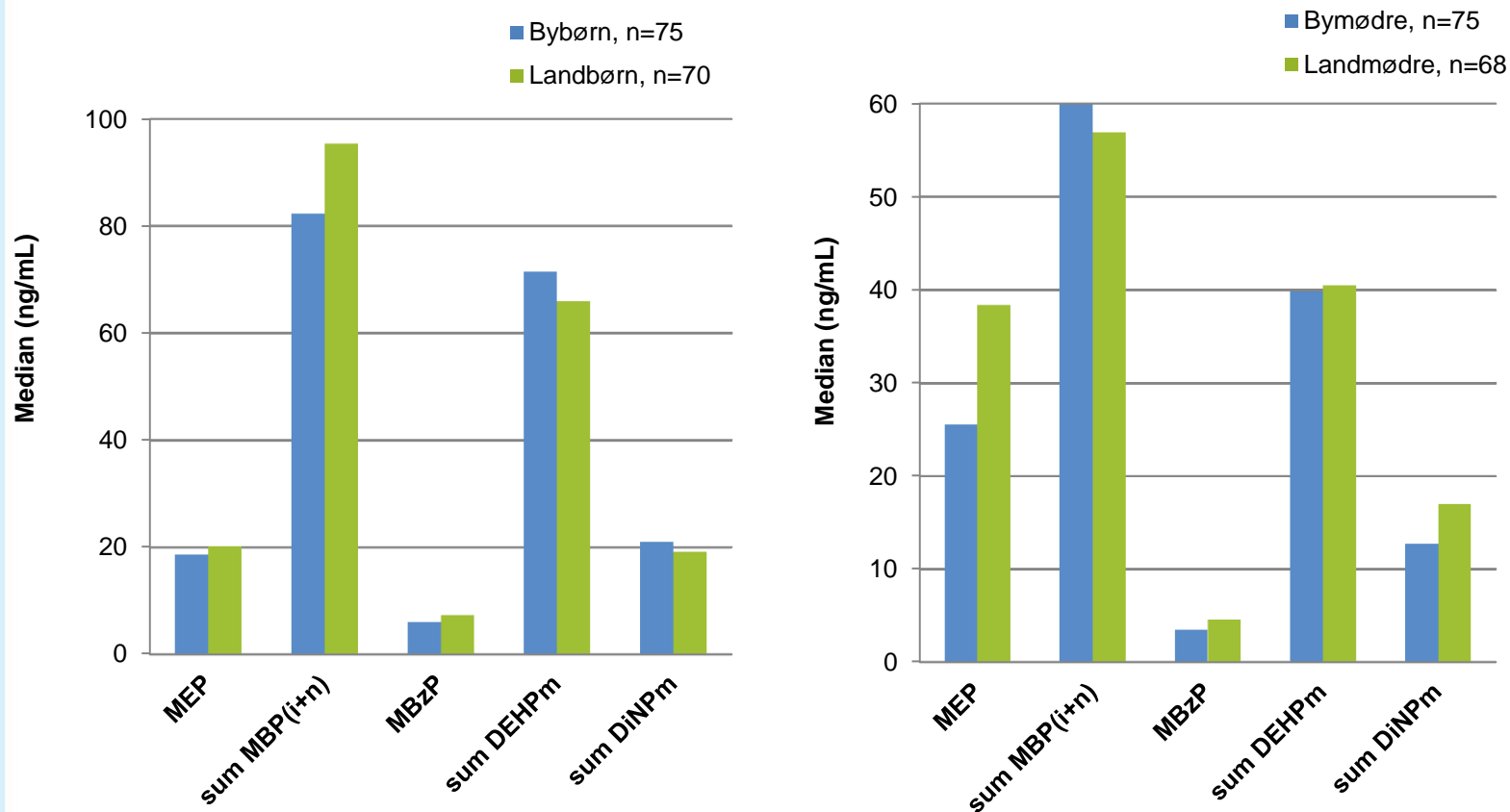
■ Drenge, n=70

■ Piger, n=75



➤ Ingen signifikant forskel mellem piger og drenge

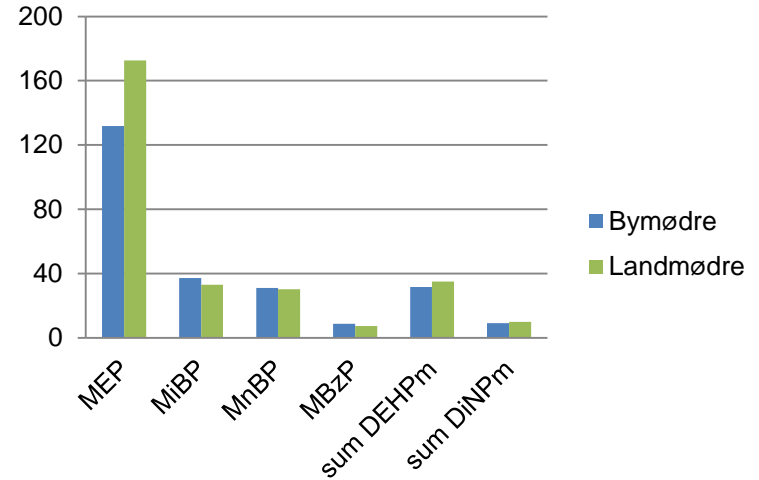
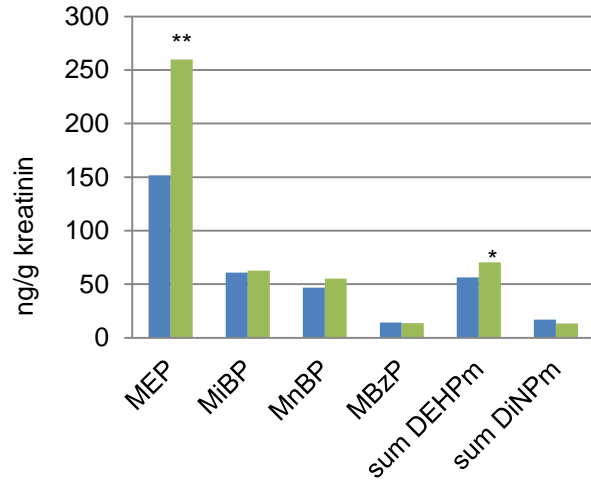
## Danmark – Phthalater i byen og på landet



➤ Ingen signifikant forskel på phthalater mellem byen og landet

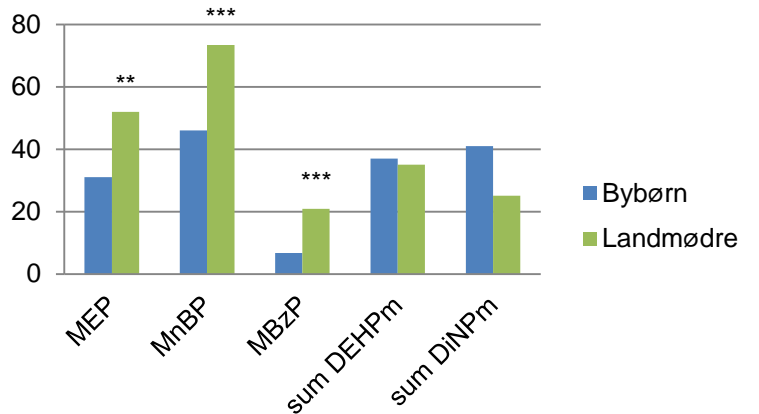
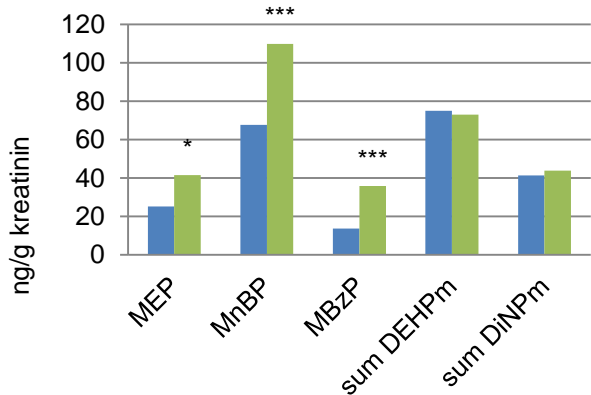
## Phthalater i byen og på landet

### Spanien



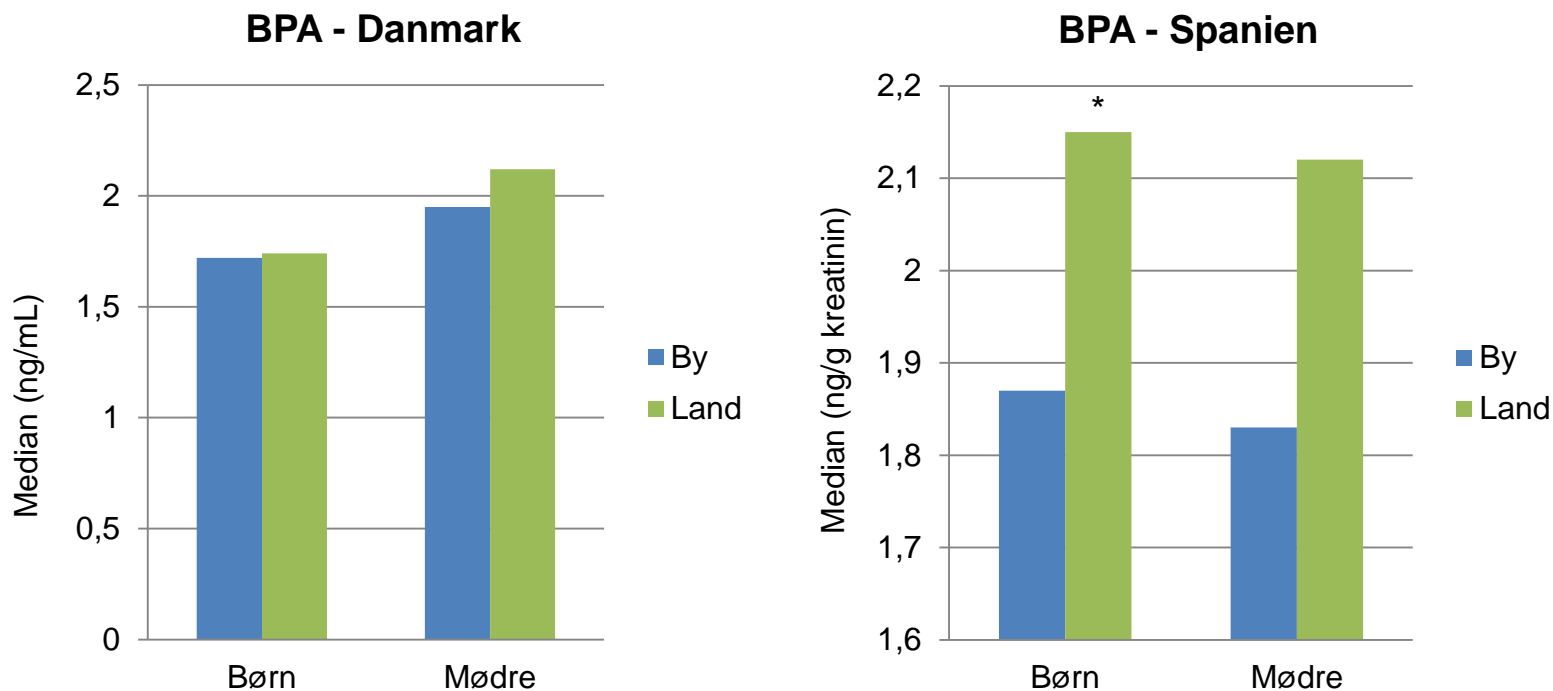
➤ Spanske landbørn signifikant mere eksponeret for DEP og DEHP

### Sverige



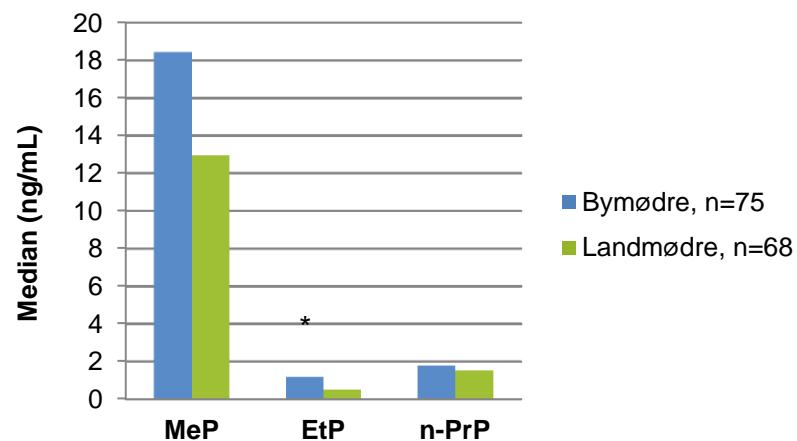
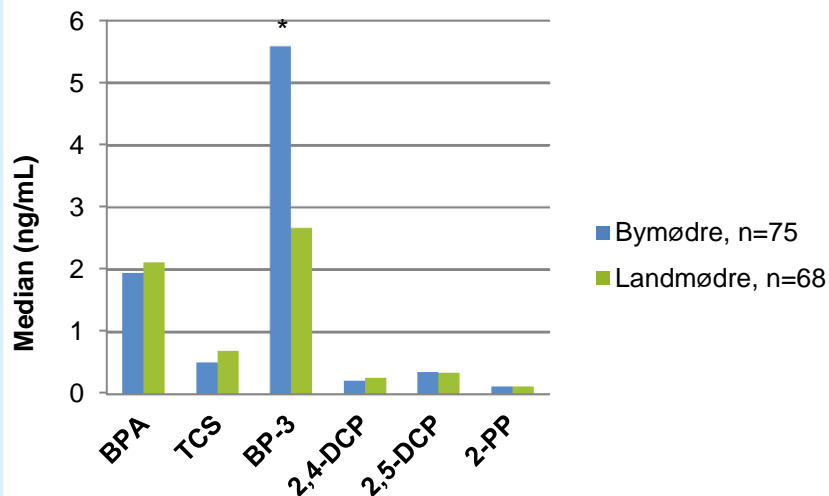
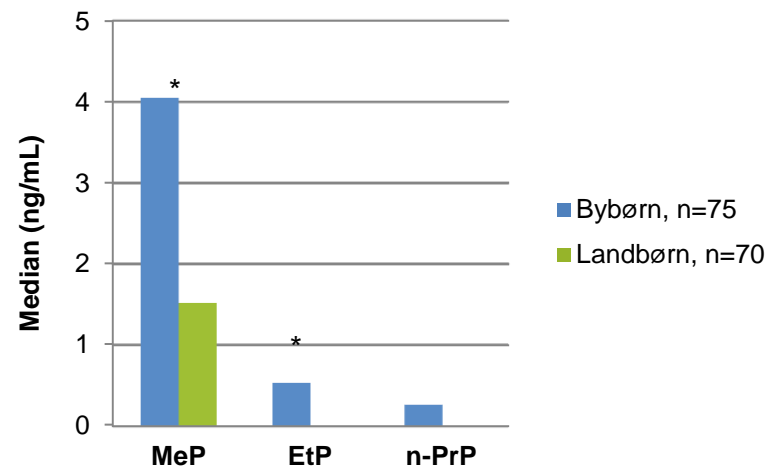
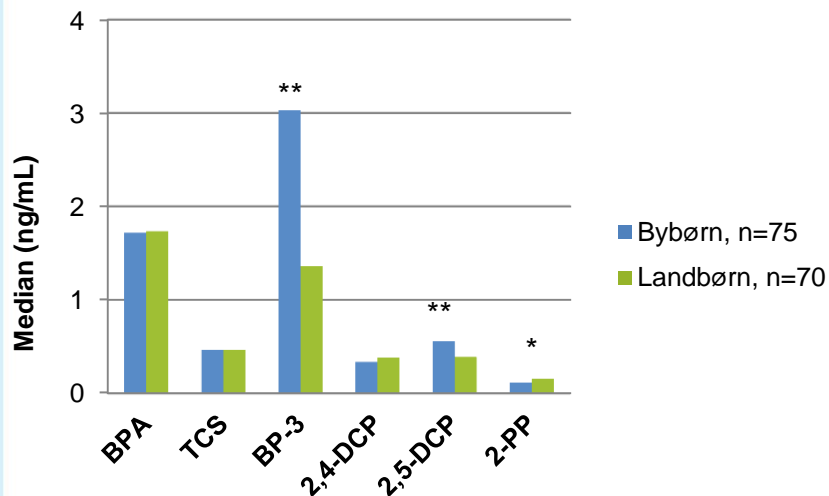
➤ Svenske landbørn og deres mødre var signifikant højere eksponeret for DEP, DnBP og BBzP

## Bisphenol A i byen og på landet



➤ Spanske landbørn signifikant mere eksponeret for BPA

## By og Land



➤ Bybørn og deres mødre er højere eksponeret for BP-3 og parabener

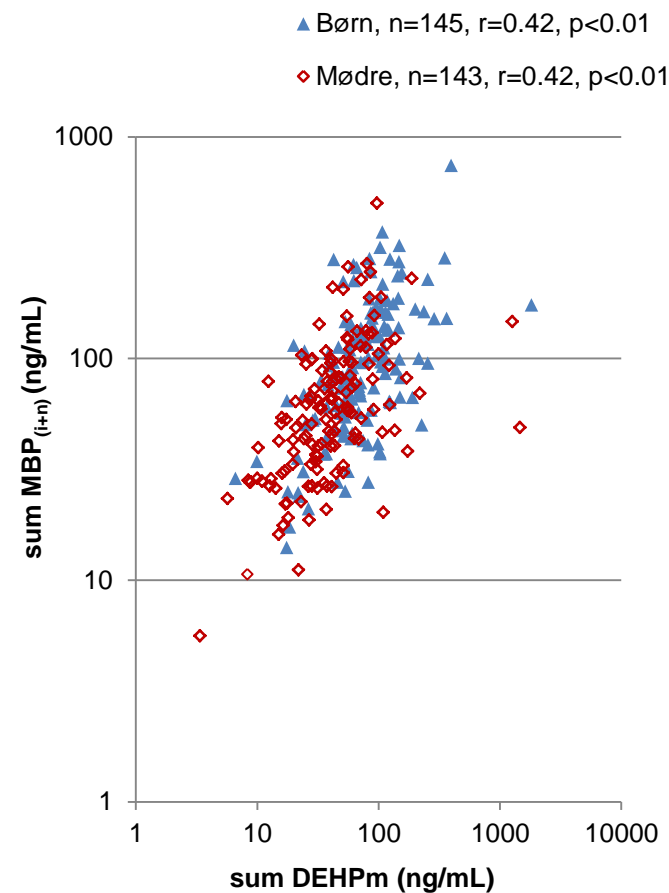
## Phthalat-metabolitter

Korrelation (Spearman rho) mellem phthalat metabolitter

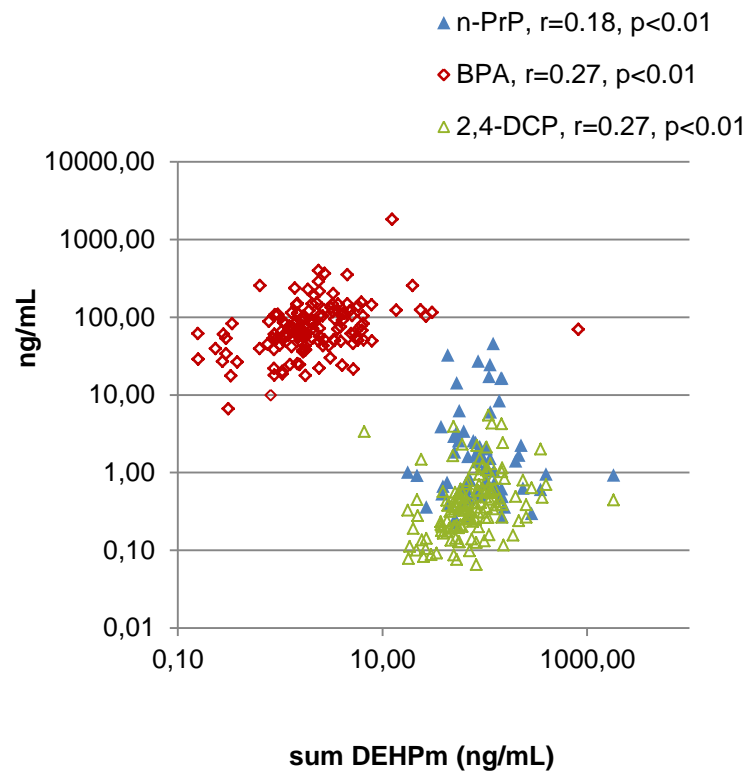
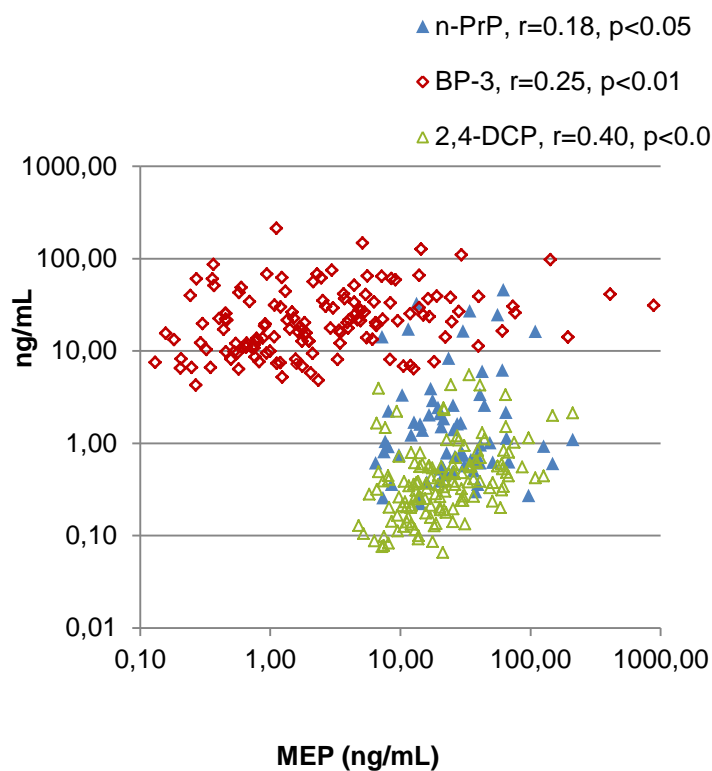
Metabolit	MEP	$\Sigma$ MBP(i+n)	MBzP	$\Sigma$ DEHPm
MBP(i+n)	0.51**			
MBzP	0.29**	0,43**		
$\Sigma$ DEHPm	0.30**	0.42**	0.30**	
$\Sigma$ DiNPm	0.19*	0.24**	0.36**	0.51**

\*\* P-values  $\leq$  0.005

- Børn og deres mødre eksponeres for en blanding af flere phthalater samtidig



## Korrelation mellem phthalater, parabener og phenoler



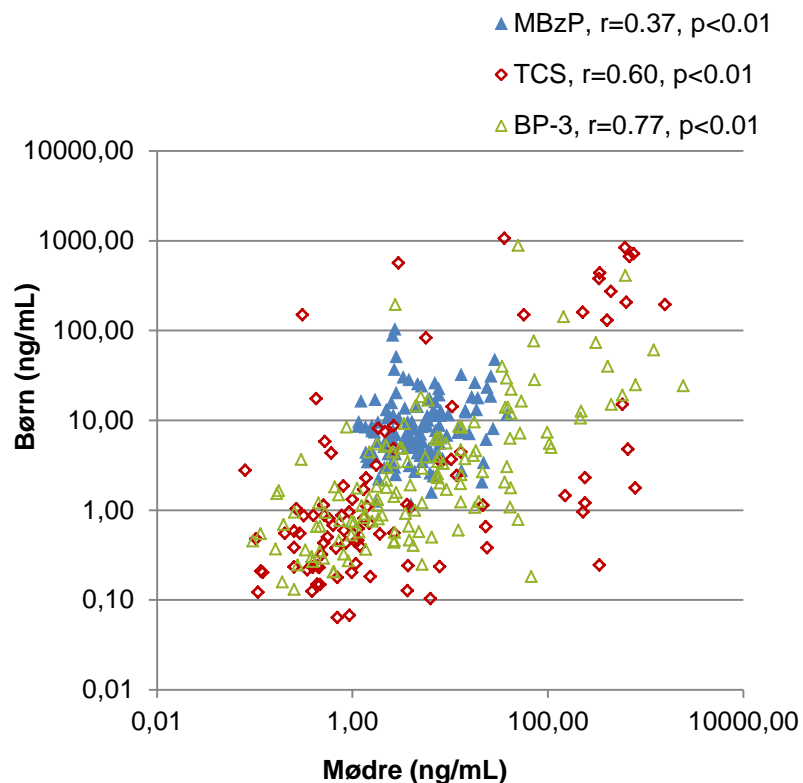
- Børn og deres mødre eksponeres for en blanding af forskellige hormonforstyrrende stoffer samtidig

## Korrelation mellem børn og deres mødre

Korrelation mellem mødre og deres børn (n = 143)

	Analyt	Spearman's rho (95% konfidence interval) <sup>a</sup>
<i>Phthalat</i>	MEP	0.23** (0.07, 0.38)
	∑MBP(i+n)	0.40** (0.25, 0.53)
	MBzP	0.37** (0.21, 0.50)
	∑DEHPm	0.22** (0.06, 0.37)
	∑DiNPm	0.30** (0.14, 0.44)
<i>Phenol</i>	BPA	0.34** (0.19, 0.48)
	TCS	0.60** (0.48, 0.70)
	BP-3	0.77** (0.69, 0.83)
	2,4-DCP	0.48** (0.35, 0.60)
	2,5-DCP	0.34** (0.19, 0.48)
	2-PP	0.16 (-0.00, 0.32)
<i>Paraben</i>	MeP	0.32** (0.17, 0.46)
	EtP	0.36** (0.21, 0.49)
	n-PrP	0.28** (0.12, 0.42)

<sup>a</sup>Kreatinin justerede værdier



- Børn og deres mødre eksponeres for hormonforstyrrende stoffer fra de samme kilder



## Kilder til Eksponering baseret på DEMOCOPHES spørgeskemaundersøgelse

- Livsstil
- Kost, slik og drikkevare
- Rygning, aktiv - passiv
- Mødres uddannelse
- Børns legetøj og legevaner
- Hjemmets indretning og evt. ny renovering
- Kosmetik og plejeprodukter
- ...og meget mere

## Kilder til BPA eksponering

Spanske børn var signifikant højere eksponeret for BPA

- Ved dagligt indtag af dåsemad

Spanske mødre var signifikant højere eksponeret for BPA

- Ved hyppigt brug af plastikhandsker
- Ved hyppige måltider i kantine, cafeterier osv.

Svenske mødre var signifikant højere eksponeret for BPA

- Ved hyppigt indtag af kød og fisk
- Ved hyppigt indtag af fastfood

## Kilder til phthalat eksponering i Spanien

Spanske børn var signifikant højere eksponeret for phthalater ved hyppig brug eller kontakt med:

- PVC gulve og/eller vægge i hjemmet
- Friskluft/duftmidler
- Mere end 30 min i bil pr dag
- Nutella
- Ost
- Måltider i kantine, cafeterier osv.

Spanske mødre var signifikant højere eksponeret for phthalater ved hyppig brug eller kontakt med:

- Make-up og bodylotion
- Friskluft/duftmidler
- Mere end 30 min i bil pr dag
- Ost, mælk, fisk
- Måltider i kantine, cafeterier osv.
- Tyggegummi

## Kilder til phthalat eksponering i Sverige

Svenske børn var signifikant højere eksponeret for phthalater ved hyppig brug eller kontakt med:

- PVC gulve og/eller vægge i hjemmet
- Drikkevand fra egen boring
- Fastfood
- Ost
- Is
- Plastic lejetøj
- Øjenmakeup, hårlak, neglelak og/eller deodorant

Svenske mødre var signifikant højere eksponeret for phthalater ved hyppig brug eller kontakt med:

- Make-up og bodylotion
- Plastikhandsker
- PVC gulve og/eller vægge i hjemmet
- Nylig renovering af hjemmet
- Kød
- Måltider i kantine, cafeterier osv.
- Drikkevand fra egen boring
- Tyggegummi
- Chokolade
- Lavere uddannelsesniveau

## Kilder til phthalat eksponering i EU

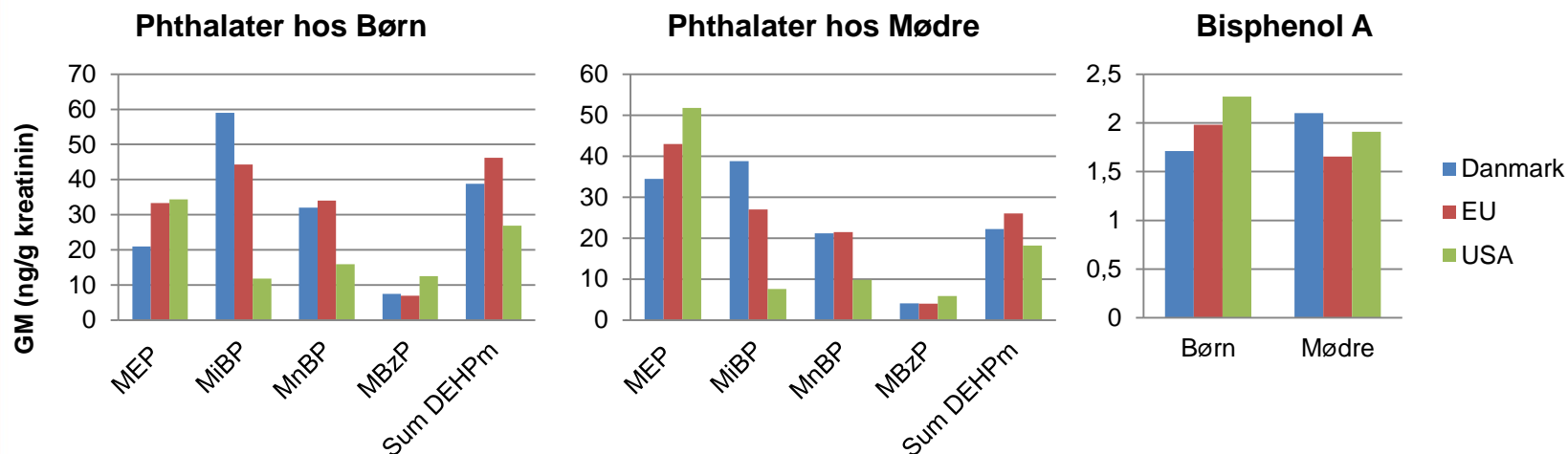
Europæiske børn og eller deres mødre var signifikant højere eksponeret for phthalater ved hyppig brug eller kontakt med:

- Kosmetik og plejemidler
- PVC gulve og/eller vægge i hjemmet
- Nylig reovering af hjemmet
- Tyggegummi
- Is
- Lavere uddannelsesniveaue



## Eksponering i Danmark sammenlignet med EU og USA

- Danske børn og deres mødre eksponeres mere for DiBP og mindre for DEP end de fleste i EU og USA



Frederiksen et al. 2013, Int.J.Hyg.Enviro.n.Health 216, 772-783

Den Hond et al. 2015, Inviron. Health Perspect. 123, 255-263

NHANES, CDC 2015

## Eksponering for ikke-persisterende hormonforstyrrende stoffer blandt børn og deres mødre i Danmark

- To parabener, seks phenoler og metabolitter fra seks af phthalaterne blev målt i mere end hhv. 50%, 75% og 90% af urinprøverne.
- Danske børn og deres mødre er udsat for mange phthalater, phenoler og parabener samtidig
- Danske børn eksponeres for de samme kemiske stoffer som deres mødre



## DEMOCOPHES

Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale



### Projektleder og medarbejdere i DK

- Lisbeth E. Knudsen
- Thit Aarøe Mørck
- Jeanette Kolstrup Søgaard Nielsen
- Pernille Winton Hansen
- Janne Fangel Jensen

*Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet*

- Ole Nielsen
  - Anna-Maria Andersson
- Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet*

### Tak for økonomisk støtte til:

- Indsamling af urinprøver og kemisk analyse af phthalater og BPA fra COPHES/DEMOCOPHES, Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen
- Supplerende analyser af andre phenoler og parabener fra Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen



### Tak for anden økonomisk støtte til:

- Velux Fondene
- Lundbeck Fonden
- Augustinus Fonden
- Svend Andersens Fond