

**Tidstrender för halter av ftalater i urin hos unga svenska män –
Resultat från den första uppföljningsundersökningen år 2004.**

Rapport till Naturvårdsverket – 2006-03-21

(överenskommelsenummer 215 0407),

Lars Hagmar, Anna Axmon och Bo AG Jönsson

Sektionen för Yrkes- och miljömedicin och psykiatrisk epidemiologi, Lunds
Universitet, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund

Sammanfattning

Bakgrund:

Syfte: Syftet var att undersöka om ftalatexponeringen i befolkningen är stabil över tiden eller om det finns någon tidstrend för exponering, samt också ge möjlighet att utvärdera rökning och BMI som potentiella determinanter för exponering.

Material och metoder: År 2000 togs urinprov från 234 mänstrande män och år 2004 togs urinprov från 200 mänstrande män. Vid båda provtagningsåren var medianåldern 18 (variationsvidd 18–21). Urinproverna analyserades med LC-MS-MS teknik med avseende på ftalsyra, monoetylfталат (MEP), monobutyлталат (MBP), monobutyлbenzylталат (MBzP) och monoetylhexylталат (MEHP).

Resultat: Det noterades för kreatininjusterade urinhalter signifikanta minskningar mellan år 2000 och år 2004 för ftalsyra (medianminskning 35%), för MEP (72%) och för MBP (17%). Även MEHP halterna i urin var lägre år 2004 än 2000, medan däremot halterna var oförändrade för MBzP. Rökare hade signifikant högre värden av både ftalsyra (median 65%) och MEP (median 72%) än icke rökare.

Konklusion: De minskade koncentrationerna av ftalater i urin tolkas avspegla en lägre exponeringsnivå till följd av en minskad användning av ftalater i olika konsumtionsprodukter. Då ftalaterna är generellt spridda i miljön och kan tas upp i kroppen både per oralt, dermalt och via inhalation, är det dock inte enkelt att specificera vilka specifika exponeringskällor som förändrats över tiden. Orsaken till varför rökare har högre ftalatkoncentrationer i urin jämfört med icke-rökare är inte klarlagd.

Bakgrund

Det finns vissa hållpunkter för att spermiekoncentrationen har minskat under de senaste decennierna bland män från Västvärlden (1,2). En vanlig hypotes är att detta skulle bero på ökad exponering under fosterperioden av kroppsfrämmande ämnen med östrogena eller antiandrogena effekter, så kallade hormonstörande ämnen. Detta skulle i sin tur leda till en negativ påverkan på utvecklingen av den manliga gonaden, vilket föreslagits inte bara resultera i sämre spermiekvalitet men också ökad risk för testikelcancer och hormonkänsliga missbildningar manliga könsorgan som hypospadi och cryptorchidism. Detta spektrum av negativa biologiska effekter med en gemensam underliggande orsak har benämnts Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS)(3).

Ftalater används i stor omsättning som mjukgörare i olika plaster som används i hushålls- och konsumtionssammanhang, som i t ex olika parfymer och hudvårdsprodukter (14), och i vissa medicinska sammanhang (4). Som ett resultat av den breda och omfattande användningen av ftalater och dess måttliga motståndskraft mot nedbrytning, så förekommer ftalater allmänt i miljön och kan ofta återfinnas i låga halter i livsmedel.

Flera av ftalaterna har i djurförsök visat sig ha reproduktionstoxiska effekter. Ftalaterna tillhör de kemikalier som anses ha en potentiellt hormonstörande effekt. Ftalaterna är listade som misstänkt hormonstörande ämnen (5) baserat på djurstudier som visat att exponering för di-n-butylftalat (DBP), butylbenzylftalat (BBzP), och di(2-ethylhexyl)ftalat (DEHP) under fosterperioden, under amningsperioden och under pubertetsperioden gav negativa effekter på handjurens könsutveckling (hypospadi och nedsatt spermieantal), vilket var förenligt med en antiandrogen verkningsmekanism (6,7). Det finns också resultat som tyder på att exponering av vuxna hanrättor med BBzP och DBP skulle kunna åstadkomma såväl störningar av reproduktionshormonernas halter i perifert blod (8), atrofi av testiklarna och reducerad spermieproduktion (7).

Det krävdes höga ftalatoser för att åstadkomma hanliga reproduktionstoxiska effekter hos gnagare (12), varför relevansen av dessa djurstudier är oklar när det gäller människor som utsätts för betydligt lägre exponeringsnivåer. Det var därför av stort intresse att Duty et al. nyligen påvisade ett dos-responssamband mellan relativt låga ftalathalter i urin och negativa effekter på flera spermiekvalitetsvariabler hos människa (13). Detta resultat kunde dock inte bekräftas av en likartad studie nyligen genomförd av vår grupp (14). Kunskapsläget är alltså fortfarande oklart när det gäller om den aktuella ftalatexponeringen i befolkningen verkligen

utgör en reproduktionstoxisk risk. För närvarande kan vi alltså inte utesluta att människan som art är mer känslig för ftalater än t ex råtta.

Ftalater hydrolyseras snabbt i kroppen till respektive biologiskt aktiv monoester (9). Detta innebär att monoetylhexylftalat (MEHP) utgör en biomarkör för DEHP, monolbenzylftalat (MBzP) är en biomarkör för BBzP exponering, och monobutylftalat (MBP) är en markör huvudsakligen för DBP men också för BBzP (10). Monoetylftalat (MEP) är en markör för (DEP). Alla monoestrar kan metaboliseras till ftalsyra. Modern analysteknik (vätskekromatografi kopplat till tandem masspektrometri - LC-MS-MS) ger möjlighet till relativt snabba analyser av ftalatestrar i urin (11).

Inte mycket är känt av vad som bestämmer den inter-individuella variationen för människa när det gäller ftalathalter i urin. Nyligen har aktuell (inom 48 timmar) användning av eau de cologne eller after shave associerats med högre halter av MEP i urin (15). Däremot var användning av en rad andra hudvårdsprodukter snarare kopplat till lägre halter av olika ftalatmonoestrar i urin. Sambanden förefaller alltså vara komplexa. I samma amerikanska studie fann man att rökare hade högre halter av MEP, men inte av någon annan ftalat, i urin än icke-rökare (15). Likaså såg man ett svagt, men signifikant samband mellan Body Mass Index (BMI) och högre MEP-halter.

Då exponeringskällor och exponeringsvägar för ftalater är otillräckligt karakteriserade finns det anledning att studera om det finns någon tidstrend för exponering, vilket i så fall rimligen speglar en generellt förändrad användningsnivå av ftalater i samhället.

I urinprover från 304 månstrande unga män, tagna år 2000, har vi analyserat halterna av fyra olika ftalatmonoestrar (MEP, MBP, MBzP och MEHP) och ftalsyra, dvs metaboliter till ftalater (14). Denna undersökning finansierades inte av Naturvårdsverkets Miljörelaterade Hälsoövervakningsprojekt, men har kunnat användas som en baslinjeundersökning för en tidstrendsundersökning. Det finns nämligen ingen tidigare information om huruvida det finns några tidstrender för ftalatexponering.

Syftet med den aktuella undersökningen var att fyra år efter den ursprungliga tvärsnittsundersökningen på nytt undersöka exponeringen för ftalater i urin hos en likartad grupp unga män som månstrade för värnplikt, med samma åldersfördelning och boende i samma geografiska område. Detta skulle ge möjlighet för att undersöka om ftalatexponeringen i befolkningen är stabil över tiden eller om det finns någon tidstrend för exponering, samt också ge möjlighet att utvärdera rökning och BMI som potentiella determinanter för exponering.

Metoder och försökspersoner

Försökspersoner och provtagning år 2000

Totalt 2255 unga män födda 1979-1982 och boende inom en radie av 60 km från Malmö och som kallades till mönstringsundersökning, tillfrågades om de ville undersökas i en spermieundersökning. Trehundra fem (14%) accepterade inbjudan (14). Urinprovtagning för ftalatanalys ingick inte i det ursprungliga provtagningsprotokollet, och därför tillfrågades inte de först undersökta 71 männen om att lämna urinprov. Medelåldern för de 234 deltagande männen var 18 år (variationsvidd 18–21), deras BMI var 22,0 kg/m² (14,9–41,7) och andelen rökare var 28%.

Försökspersoner och provtagning år 2004

Syftet var att undersöka 200 mönstrande unga män. I samarbete med Pliktverket gick det ut ett skriftligt erbjudande till 684 unga män, som bodde inom en radie av 60 km från Malmö och som kallades till mönstringsundersökning, att donera ett venöst blodprov och att genomgå en strukturerad intervju om rök- och kostvanor. Tvåhundraåtta av de unga männen kom inte till mönstringsundersökningen. Bland de övriga 476, samt 13 som inte informerats i förväg på grund av ändrad mönstringsdag, rekryterades de 200 deltagarna till undersökningen, vilken genomfördes under juni och augusti år 2004.

Försökspersonernas medianålder var 18 år (variationsvidd 18–21). Tio procent av hela undersökningsgruppen var rökare och 9% hade tidigare rökt regelbundet. Information om aktuell längd och vikt inhämtades för beräkning av BMI.

Undersökningen är godkänd av Forskningsetiska kommittén vid Lunds Universitet.

Kemisk analys av ftalater i urin

Proverna från såväl år 2000 och år 2004 analyserades med LC-MS-MS teknik. Vid analyserna 2000 användes deuteriummärkt ftalsyra som intern standard (14) men vid analyserna 2004 användes även deuteriummärkt MEP, MBP och MEHP för att minska imprecisionen. Som massfragment för ftalsyra används m/z 165,1/77,1, för MEP m/z 193,1/77,2, för MBP m/z 221,1/71,1, för MBzP m/z 255,3/104,8, för MEHP m/z 277,3/134,3. För de interna standarderna, deuteriummärkt ftalsyra användes m/z 169,1/80,8, för deuteriummärkt MEP m/z 197,1/81,0, för deuteriummärkt MBP m/z 225,3/70,8 samt för deuteriummärkt MEHP m/z 281,3/137,1.

Detektionsgränserna (LOD) var 15, 30, 15, 7, och 15 ng/mL för ftalsyra, MEP, MBP, MBzP och MEHP för såväl prover tagna år 2000 som år 2004.

Den analytiska precisionen skattades för år 2000 genom jämförelse mellan dubbelanalyser genomförda på olika dagar. För dessa prover var variationskoefficienten (CV) för ftalsyra 10% (vid 50 ng/mL; n = 138), för MEP 47% (vid 300 ng/mL; n = 50), för MBP 12% (vid 50 ng/mL; n = 126), för MBzP 15% (vid 15 ng/mL; n = 156), och för MEHP 23% (vid 40 ng/mL; n = 66).

För prover tagna år 2004 bestämdes den analytiska precisionen från ett kontrollprov som bestämdes i alla analysserier. CV var, för ftalsyra 8% (vid 50 ng/mL; n = 36), för MEP 14% (vid 500 ng/mL; n = 36), för MBP 6% (vid 60 ng/mL; n = 36), för MBzP 7% (vid 60 ng/mL; n = 36), och för MEHP 9% (vid 50 ng/mL; n = 36). Kreatinin i urin analyserades med rutinmetodik för att möjliggöra beräkning av korrigerade värden.

Urinsamlingsproceduren vid provtagningen år 2000 har testats för att se om den lett till någon provkontaminering. Dessa försök gav inte belägg för att provtagningen eller provtagningsutrustning lett till någon påvisbar kontaminering med ftalater (14).

Statistiska analyser

Spearman's korrelationskoefficient (r_s) beräknades för bivariata korrelationer. Mann-Whitneys U-test användes för gruppvisa jämförelser mellan rökare och icke-rökare och jämförelse mellan värden för år 2000 och 2004. För att kunna inkludera individer med värden under detektionsgränsen gjordes följande: För ftalsyra, MBP, MEHP och MEP tilldelades individer med värden under detektionsgränsen värdet 10 ng/ml. För MBzP tilldelades individer med värden under detektionsgränsen värdet 3,0 ng/ml. De kreatininjusterade värdena för samtliga ftalater tilldelades värdet 0,01 nmol/mmol kreatinin om det ursprungliga värdet låg under detektionsgränsen.

Resultat

Kreatininjusterade och ojusterade halter i urin från år 2000 respektive år 2004 av ftalsyra och de fyra monoftalsyrestrarna sammanfattas i **Tabell 1**. De justerade och ojusterade koncentrationerna av ftalsyra och ftalater i urin var starkt inter-korrelerade (r_s varierade mellan 0,74 och 0,98 för de olika ämnena). Vi kommer fortsättningsvis att fokusera på sambandsanalyser som är baserade på de kreatininjusterade värdena.

Generellt har urinhalterna minskat mellan år 2000 och år 2004. Detta avspeglas bl a i att andelen prov under LOD ökat från år 2000 (mellan 8 och 63% för de olika variablerna) till år 2004 (mellan 13 och 77% för de olika variablerna). Det observerades signifikanta minskningar över tiden av medianvärdet för ftalsyra (35%), för MEP (72%) och för MBP (17%) (**Tabell 1**). Även MEHP halterna i urin var lägre år 2004 än 2000, medan däremot halterna var oförändrade för MBzP.

Kroppssammansättningen, mätt som BMI, var inte korrelerad med något av exponeringsmått (resultaten visas inte).

Rökare hade signifikant högre värden av både ftalsyra (median 65%) och MEP (72%) jämfört med icke-rökare (**Tabell 2**). Då andelen rökare i de undersökta grupperna minskat från 28% till 10% mellan de båda provtagningstillfällena gjordes en stratifierad analys av haltförändring över tid med hänsyn till den förändrade rökprevalensen. Det förelåg en tidsmässig trend med signifikant lägre ftalathalter i urin år 2004 än år 2000 för både rökare och icke-rökare för ftalsyra och MBP (**Tabell 2**). För MEP och MEHP var det endast bland icke rökarna som det fanns en signifikant skillnad mellan provtagningsår.

Ftalsyra i urin var positivt korrelerat till framförallt MEP i urin, men även till MBP och MBzP, men inte till MEHP (**Tabell 3**). I övrigt noterades måttligt starka korrelationer mellan MBP och MBzP, och mellan MBP och MEHP.

Diskussion

Det mest påtagliga resultatet av undersökningen var den lika glädjande som oväntade, konsistenta bilden av lägre halter av ftalater i urin år 2004 jämfört med år 2000. Vi tror inte att detta beror på variationer i kemiskt-analytiska prestanda mellan åren. Vi har i den här rapportens metoddel nogga beskrivit analysmetodens stabilitet med avseende på använda standards, LOD och analytiska precisionsmått. Urinsamlingsmetodiken har också varit identisk vid båda provtagningsåren och kan därför inte förklara systematiska förändringar av urinhalterna. Det finns därför anledning att utgå ifrån att de minskade koncentrationerna av ftalater i urin avspeglar en lägre exponeringsnivå till följd av en minskad användning av ftalater i olika produkter ute i samhället. Då ftalaterna är generellt spridda i miljön och kan tas upp i kroppen både per oralt, dermalt och via inhalation, är det dock inte enkelt att specificera vilka specifika exponeringskällor som förändrats över tiden. Från och med år 1999 infördes genom SFS 1999:620 förbud att saluhålla eller överlåta leksaker och barnartiklar om ftalater

tillsatts. Detta förbud har förhoppningsvis bidragit till en generellt minskad spridning av ftalater i miljön.

Vi har inte kunnat finna några tidigare studier i litteraturen som utvärderat tidstrender för ftalatexponering. Med tanke på de farhågor, grundade eller ogrundade, som framförts om att ftalatexponering skulle kunna utgöra ett hot mot den manliga fertiliteten (17), är det naturligtvis viktigt att veta om exponeringen förefaller öka, minska eller förbli stabil över tiden. Det kan därför finnas anledning att återupprepa tvärsnittundersökningen för att klargöra om den positiva utvecklingen med minskade ftalathalter i urin fortsätter.

Vår undersökning syftade också till att klarlägga vilken betydelse rökning och BMI hade som exponeringsdeterminanter. Endast i en tidigare studie från USA har man undersökt cigarettrökning som exponeringsdeterminant, och man fann att rökare jämfört med icke rökare hade högre halter av MEP i urin (15). Däremot såg man ingen ”rökeffekt” för någon annan ftalat. Likaså såg man ett svagt, men signifikant samband mellan BMI och högre MEP-halter. Det senare sambandet kunde vi inte styrka genom våra resultat.

Däremot har vi sett tydligare och mer konsistenta effekter av rökning för ftalathalterna än vad man gjorde i studien från USA. Orsaken till varför rökare har högre ftalathalter i urin är inte klarlagd. En förklaring som framkastas är att rökning skulle kunna påverka toxikokinetiken för ftalaldiestrarna, vilket skulle kunna leda till förhöjda halter av monoestrarna (15). Det har dock inte redovisats något empiriskt stöd för denna hypotes.

En annan möjlighet skulle vara att ftalater finns i tobak eller i cigarettfilter. Det uppges att åtminstone Phillip Morris har listat DBP, men inte DEP, som filteringrediens (15). Detta förklarade inte de förhöjda halterna av endast MEP (metabolit av DEP) och inte MBP i såväl USA studien (15) som i den aktuella undersökningen. Enligt en något äldre källa så uppges det kunna förekomma 20 µg/cigarett av DEHP i cigarettrök (16). DEHP metaboliseras till MEHP. För denna monoester såg vi ingen skillnad mellan rökare och icke-rökare när det gäller koncentrationen i urin. Det har inte gått att få fram några aktuella uppgifter från den öppna litteraturen om eventuella ftalattillsatser till tobaksprodukter.

En tredje möjlighet är att det inte föreligger något direkt orsakssamband mellan cigarettrökning och ftalatexponering. Rökning skulle hypotetiskt kunna fungera som en proxymarkör för andra socioekonomiska faktorer eller för livstilsfaktorer. I en amerikansk studie menar man att det finns samband mellan ftalatexponering och utbildningsnivå, inkomstnivå och boendeförhållanden (18).

Sammanfattningsvis visar studien av unga män att urinalterna av tre av fyra ftalatmonoestrar samt ftalsyra signifikant minskat med mellan 17 och 72% under en

fyraårsperiod, vilket sannolikt avspeglar en minskad användning av ftalater i olika konsumtionsprodukter. Dessutom har studien visat på ett positivt samband mellan rökning och ftalater i urin. Vilka orsakskedjor som ligger bakom detta samband är inte klarlagt.

Tack till:

Hélèn Thell, Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund, som genomfört rekrytering, provtagning och intervju av försökspersonerna.

Helene Ottosson och Christian Lindh, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, som har medverkat i analyserna av ftalatmetaboliterna.

Dr Göran Svensson, Pliktverket, Kristianstad, utan vars positiva medverkan projektet inte hade kunnat genomföras.

Naturvårdsverkets Miljöövervakningsprogram (överenskommelsennummer 215 047), som finansierat undersökningen.

Referenser

1. Giwercman A, Carlsen E, Keiding N, et al. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environ Health Perspect Suppl.* 1993;101:65–71.
2. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ Health Perspect.* 2000;108:961–966.
3. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16:972–978.
4. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, et al. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 2000;108:979–982.
5. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect Suppl.* 1996;104:741–803.

6. Gray LEJr, Ostby J, Furr J, et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci.* 2000;58:350–365.
7. Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, et al. Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Hum Reprod Update.* 2001;7:231–235.
8. Nagao T, Ohta R, Marumo H, et al. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol.* 2000;14:513–532.
9. Li LH, Jester WFJr, Orth JM. Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;153:258–265.
10. Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, et al. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam.* 2001;18:1068–1074.
11. Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, et al. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Anal Chem.* 2000;72:4127–4134.
12. Mylchreest E, Sar M, Wallace DG, et al. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod Toxicol.* 2002;16:19–28.
13. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003;14:269–277.
14. Jönsson BAG, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites in young Swedish males and biomarkers of reproductive function. *Epidemiology* 2005;16:487-93.

15. Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environmental Health Perspectives* 2005;113:1530-1535.
16. Hoffman D, Hoffman I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:307-364.
17. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinical Chimica Acta* 2005;361:20-29.
18. Koo J-W, Parham F, Kohn MC, Mastgen SA, Brock JW, Needham LL, Portier CJ. The association between biomarker-based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:405-410.

Tabell 1. Kreatininjusterade (nmol/mmol kreatinin) och ojusterade (ng/ml) halter av ftalsyra och ftalatestrar i urin bland de undersökta mönstrande unga männen år 2004 jämfört med år 2000 (p-värde beräknat med Mann-Whitneys U-test).

nmol/mmol kreatinin		n	< LOD (%)	Medelvärde	Min	10%	50%	90%	Max	p
Ftalsyra	2000	234	8	41	0.010	9.9	26	59	2100	<0.001
	2004	200	23	24	0.010	0.010	15	33	1600	
Monoetylfталат (MEP)	2000	230	24	740	0.010	0.010	85	950	99000	<0.001
	2004	200	35	170	0.010	0.010	24	220	17000	
Monobutyľталат (MBP)	2000	233	9	29	0.010	4.2	24	64	170	0.02
	2004	200	13	23	0.010	0.010	20	37	190	
Monobenzylftalat (MBzP)	2000	233	25	6.0	0.010	0.010	4.4	14	70	>0.5
	2004	200	28	4.9	0.010	0.010	4.4	9.9	23	
Monoetylhexylftalat (MEHP)	2000	232	63	2.7	0.010	0.010	0.010	8.4	24	0.001
	2004	200	77	1.4	0.010	0.010	0.010	5.6	23	

ng/ml		n	< LOD (%)	Medelvärde	Min	10%	50%	90%	Max	p
Ftalsyra	2000	234	8	120	10	20	71	210	4500	<0.001
	2004	200	23	44	10	10	27	69	1900	
Monoetylfталат (MEP)	2000	230	24	1900	10	10	250	2600	250000	<0.001
	2004	200	35	310	10	10	57	550	25000	
Monobutyľталат (MBP)	2000	233	9	110	10	17	78	240	830	<0.001
	2004	200	13	66	10	10	51	140	870	
Monolbenzylftalat (MBzP)	2000	233	25	26	3	3	16	58	280	0.008
	2004	200	28	17	3	3	12	37	76	
Monoetylhexylftalat (MEHP)	2000	232	63	20	10	10	10	41	150	<0.001
	2004	200	77	13	10	10	10	23	47	

Tabell 2. Jämförelse av de kreatininjusterade (nmol/mmol kreatinin) halterna av ftalsyra och ftalatestrar i urin bland de rökande och icke rökande mönstrande unga män.

			N	Medel- värde	Min	10%	50%	90%	Max	p ¹	p ²	
Ftalsyra	Icke- rökare	2000	164	29	0.01	0.01	24	52	220	<0.001		
		2004	173	15	0.01	0.01	13	31	100			
		Total	337	22	0.01	0.01	17	41	220		<0.001	
	Rökare	2000	69	70	0.01		17	35	79	2100	<0.001	
		2004	19	21	0.01	0.01	16	31	130			
		Total	88	60	0.01		13	28	77	2100		
Monoetyl- ftalat (MEP)	Icke- rökare	2000	163	281	0.01	0.01	84	680	4000	<0.001		
		2004	173	82	0.01	0.01	22	220	1600			
		Total	336	180	0.01	0.01	33	450	4000		0.03	
	Rökare	2000	66	1900	0.01	0.01	86	1400	99000	0.19		
		2004	19	86	0.01	0.01	27	190	750			
		Total	85	1500	0.01	0.01	57	1200	99000			
Monobutyl- ftalat (MBP)	Icke- rökare	2000	164	30	0.01	4.1	26	64	170	0.001		
		2004	173	21	0.01	0.01	19	35	190			
		Total	337	26	0.01	0.01	20	47	190		0.12	
	Rökare	2000	68	27	0.01	5.1	22	68	100	0.006		
		2004	19	36	12	19	31	90	92			
		Total	87	29	0.01	6.6	24	68	100			
Mono- benzylftalat (MBzP)	Icke- rökare	2000	163	5.9	0.01	0.01	4.2	13	70	0.707		
		2004	173	4.8	0.01	0.01	4.2	9.8	23			
		Total	336	5.4	0.01	0.01	4.2	11	70		0.25	
	Rökare	2000	69	5.9	0.01	0.01	4.4	17	27	0.422		
		2004	19	5.8	0.01	0.01	6.6	9.8	16			
		Total	88	5.9	0.01	0.01	4.6	16	27			
Monoetyl- hexylftalat (MEHP)	Icke- rökare	2000	162	3.0	0.01	0.01	0.01	9.1	22	<0.001		
		2004	173	1.3	0.01	0.01	0.01	5.3	23			
		Total	335	2.1	0.01	0.01	0.01	7.4	23		>0.5	
	Rökare	2000	69	2.1	0.01	0.01	0.01	7.5	24	0.485		
		2004	19	2.3	0.01	0.01	0.01	8.8	9.7			
		Total	88	2.2	0.01	0.01	0.01	7.5	24			

¹ Mann-Whitneys U-test för 2000 vs 2004 stratifierat på rökvanor (icke-rökare/rökare)

² Mann-Whitneys U-test för icke-rökare vs rökare för poolade data från 2000 och 2004

Tabell 3. Interkorrelationer (Spearman's r och p-värden) för de kreatininkorrigerade urinalterna av ftalsyra och fyra olika monoftalsyraestrar (nmol/mmol kreatinin) bland mönstrande unga män. Materialen från år 2000 och år 2004 har poolats.

	Ftalsyra		MEP		MBP		MBzP	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Ftalsyra	-	-	-	-	-	-	-	-
Monoetylfталат (MEP)	0.56	<0.001	-	-	-	-	-	-
Monobutyľfталат (MBP)	0.24	<0.001	0.12	0.02	-	-	-	-
Monobutyľbenzyľfталат (MBzP)	0.20	<0.001	0.10	0.04	0.38	<0.001	-	-
Monoetyľhexyľfталат (MEHP)	0.03	>0.5	0.03	>0.5	0.09	0.05	0.25	<0.001