scientific reports

Visualizza tutte le riviste Nature Research Ricerca Accesso

Esplora il Informazioni Journal

Iscriviti per gli avvisi RSS Feed

natura > rapporti scientifici > articoli > articolo

Articolo | Accesso libero | Pubblicato: 22 luglio 2020

Differenze razziali / etniche e geografiche nei livelli di etere difenilico polibromurato (PBDE) nei tessuti materno, placentare e fetale durante la metà della gestazione

Julia R. Varshavsky ,Saunak Sen ,Joshua F. Robinson ,Sabrina Crispo Smith ,Julie Frankenfield ,Yunzhu Wang ,Greg Yeh ,June-Soo Park ,Susan J. Fisher eTracey J. Woodruff

Rapporti scientifici **10** , Numero articolo: 12247 (2020)

640 accessi | **1** Citazioni | **10** Altmetric | Metrica

Astratto

Le esposizioni prenatali all'etere di difenile polibromurato (PBDE) rappresentano un problema per la salute pubblica a causa della loro persistenza e del potenziale di danno riproduttivo e dello sviluppo. Tuttavia, abbiamo poche informazioni sull'entità delle esposizioni fetali durante i periodi critici di sviluppo e sulla variazione delle esposizioni per i gruppi che possono essere più esposti, come le comunità di colore e lo stato socioeconomico inferiore (SES). Per caratterizzare l'esposizione a PBDE materno-fetale tra i gruppi potenzialmente vulnerabili, i livelli di PBDE sono stati esaminati nel più ampio campione di siero materno, placenta e tessuti epatici fetali corrispondenti durante la metà della gestazione tra una popolazione di donne in gravidanza geograficamente, razzialmente / etnicamente e socialmente diversificata dalla California del Nord e dalla Central Valley (n = 180; 2014-16). I livelli di PBDE materno-fetale sono stati confrontati

con le caratteristiche della popolazione utilizzando la correlazione tau di Kendall censurata e la regressione lineare. I PBDE sono stati comunemente rilevati in tutti i biomatrici. Prima dell'aggiustamento lipidico, i livelli di peso umido di tutti e quattro i congeneri PBDE erano più alti nel fegato fetale (p <0,001), mentre i livelli mediani di PBDE erano significativamente più alti nel siero materno rispetto al fegato fetale o placenta dopo l'aggiustamento lipidico (p <0,001). Abbiamo anche trovato prove di disparità razziali / etniche nelle esposizioni al PBDE (nero non ispanico> Latina / ispanico> bianco non ispanico> asiatico / isolano del Pacifico / altro; p <0,01), con livelli più elevati di BDE-100 e BDE-153 tra le donne nere non ispaniche rispetto al gruppo di riferimento (donne latine / ispaniche). Inoltre, i partecipanti che vivevano a Fresno / South Central Valley avevano il 34% (95% CI: da - 2,4 a 84%, p = 0,07) livelli di peso umido più elevati di BDE-47 rispetto ai residenti che vivevano nella San Francisco Bay Area. I PBDE sono ampiamente rilevati e distribuiti in modo differenziato nei compartimenti materno-fetali. Le donne incinte nere non ispaniche e le donne delle popolazioni geografiche della Southern Central Valley possono essere maggiormente esposte ai PBDE. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare le fonti che possono contribuire a esposizioni differenziali e rischi per la salute associati tra queste popolazioni vulnerabili.

Scarica il pdf

introduzione

Gli eteri di difenile polibromurato (PBDE) rappresentano un problema di salute pubblica per le donne incinte in tutto il mondo a causa del loro impatto sullo sviluppo sulla salute e dell'uso diffuso come sostanze chimiche ritardanti di fiamma nei prodotti di consumo e industriali, inclusi mobili, elettronica, materiali da costruzione e articoli per la cura dei bambini [1] . I PBDE sono composti che alterano il sistema endocrino biologicamente attivi che possono interferire con l'attività dell'ormone endogeno, la funzione del sistema immunitario e lo sviluppo del cervello fetale durante la gravidanza [2] , [3] , [4] . Per 30 anni, la California ha avuto lo standard di infiammabilità più severo al mondo, con il Bollettino tecnico 117 (TB117) di CA che richiedeva l'uso di schiuma di poliuretano in mobili imbottiti e prodotti per bambini in grado di resistere a

fiamme libere fino a 12 secondi [5] . Per conformarsi a TB117, una miscela di pentaBDE (BDE-47, -99, -100, -153 e -154) è stata commercializzata specificamente per l'uso in California, che ha portato a un uso intenso della miscela commerciale negli Stati Uniti e in Canada tra Anni '70 e metà anni 2000 [1 , 5 , 6] .

Di conseguenza, i nordamericani hanno in genere i più alti livelli di carico corporeo di pentaBDE in tutto il mondo, con alcuni dei livelli più alti mai riportati tra le donne incinte e le neo mamme in California [7 , 8] . I PBDE sono vagamente legati alla schiuma e ad altri prodotti trattati e possono quindi migrare facilmente nell'aria interna e nella polvere, che è la principale fonte di esposizione per la maggior parte dei pentaBDE (ovvero, attraverso l'ingestione di polvere) [9 , 10 , 11 , 12 , 13] . Inoltre si bioaccumulano lungo la catena alimentare e possono essere ingeriti attraverso il percorso di esposizione alimentare [1]. Mentre i livelli di PBDE sono diminuiti nella popolazione degli Stati Uniti, poiché i mobili e i prodotti di consumo più recenti hanno sostituito i prodotti più vecchi nell'ultimo decennio, le esposizioni precedenti rimangono a causa della loro maggiore persistenza ambientale e biologica [14 , 15] . Inoltre, l'eliminazione graduale da parte degli Stati Uniti di pentaBDE a metà degli anni 2000 potrebbe contribuire alle disparità di esposizione tra le popolazioni socioeconomiche più basse (SES) negli Stati Uniti (p. Es., Da continue esposizioni a pentaBDE in famiglie a basso reddito con più acquisti di seconda mano e / o deterioramento dei mobili) [10 , 14 , 15 , 16 , 17 , 18 , 19 , 20] .

I PBDE sono presenti nei tessuti placentari o fetali umani e potrebbero non essere rapidamente metabolizzati durante la gravidanza [21 , 22 , 23] , il che può potenzialmente aumentare la suscettibilità alle perturbazioni dello sviluppo e agli esiti avversi per la salute. Questi ritardanti di fiamma bromurati sono pensati per influenza gravidanza e la salute dei bambini risultati negativamente interrompendo ormone tiroideo (TH) omeostasi e processi di sviluppo che dipendono TH [24] . I PBDE possono anche indurre direttamente tossicità nelle cellule provocando stress ossidativo, danni al DNA, disfunzione mitocondriale, apoptosi e alterando le vie di segnalazione dei neurotrasmettitori [3] . Le esposizioni perinatali e in utero sono state associate a esiti avversi alla nascita [25], complicazioni di salute materna (p. es., preeclampsia [2]) e impatti sullo sviluppo neurologico nei bambini (p. es., capacità cognitive ridotte e funzionamento esecutivo) [3 , 26 , 27] . Una rigorosa revisione sistematica e una meta-analisi hanno trovato prove sufficienti per

un'associazione positiva tra esposizioni PBDE in utero e ridotto quoziente di intelligenza (ma non disturbi legati all'attenzione) tra i bambini statunitensi [27] .

Inoltre, studi di biomonitoraggio hanno dimostrato che il feto può essere maggiormente esposto ai PBDE [21] , [28] , [29] , [30] , probabilmente a causa delle loro proprietà lipofile (che li rendono più propensi a trasferirsi nel tessuto adiposo) o delle loro somiglianze strutturali con i TH, che sono prontamente trasferiti dalla madre al feto durante la gravidanza per facilitare lo sviluppo del cervello fetale [24] , [28] . Inoltre, la capacità di metabolizzare i PBDE attraverso la via del citocromo P450 è meno matura nel fegato fetale, il che può contribuire all'accumulo di PBDE nei tessuti fetali durante la gravidanza [21]. Un ulteriore fattore critico nello sviluppo materno-fetale e nel trasferimento dei PBDE durante la gravidanza è la placenta, che può essere essa stessa un bersaglio diretto per la tossicità dei PBDE [22] e può anche influenzare il trasporto e l'esposizione dei PBDE al feto [28]. Di conseguenza, a causa delle esposizioni differenziali di PBDE materno-fetale e dei loro effetti sulla salute sullo sviluppo, è importante comprendere la relazione tra l'esposizione materna, placentare e fetale durante il periodo critico di placentazione e lo sviluppo fetale che si verifica nel secondo trimestre di gravidanza. Inoltre, i livelli di queste sostanze chimiche persistenti continuano ad accumularsi nei neonati e nei bambini (p. Es., Durante le prime esposizioni della vita al latte materno e alla polvere), aumentando le preoccupazioni sui potenziali impatti cumulativi sulla salute man mano che i bambini maturano [8] , [31] , [32] , [33] .

Mentre la ricerca precedente ha caratterizzato i PBDE nei tessuti materni e fetali durante la gravidanza [14] , [21] , [28] , [29] , [30] , [34] , diverse carenze hanno un'interpretazione limitata per quanto riguarda l'esposizione fetale durante periodi sensibili di sviluppo. In primo luogo, molti studi hanno limitato campione (cioè, l'accesso ai campioni materno fetali associati), che vanno da n = 72 [30] per n = 80 appaiati campioni materno fetali (n = 50 abbinati materni campioni di siero, placentari e fetali di fegato) [21]e generalizzabilità (ovvero studi condotti su popolazioni esposte in modo univoco al di fuori degli Stati Uniti, come le lavoratrici elettroniche in gravidanza in Cina) [30] , [34] . In secondo luogo, la maggior parte degli studi si è concentrata sul siero materno e del cordone ombelicale piuttosto che su altri tessuti fetali o placentari [14] , [29] . Inoltre, la tempistica della raccolta del campione è stata ampiamente limitata al travaglio e al parto [14] , [28] , [29] piuttosto che prima durante la gestazione (quando il trasferimento transplacentare dell'ormone tiroideo

materno è maggiore [35]), il che sarebbe più rilevante per valutare l'esposizione fetale al PBDE finestre prenatali critiche di vulnerabilità.

Pertanto, abbiamo misurato le concentrazioni di PBDE in un campione più ampio di tessuti materno-fetali abbinati (siero materno, placenta e fegato fetale; $n = 180$) durante la metà della gestazione al fine di esaminare la correlazione dei congeneri PBDE attraverso l'interfaccia materno-fetale tra una popolazione di gravidanza diversificata in California. Abbiamo cercato di indagare se i livelli materni possono predire i livelli fetali, valutando così l'utilità del siero materno come surrogato per la valutazione dell'esposizione fetale e per determinare la relazione di esposizione tra i compartimenti materno e fetale al fine di ottenere una migliore comprensione della misura in cui il feto può essere a rischio più elevato (o inferiore) a causa di esposizioni più elevate (o inferiori) basate sui livelli materni. Sono stati inoltre esaminati ulteriori fattori socio-demografici che possono influenzare l'esposizione a PBDE materno-fetale (*cioè* razza / etnia e geografia).

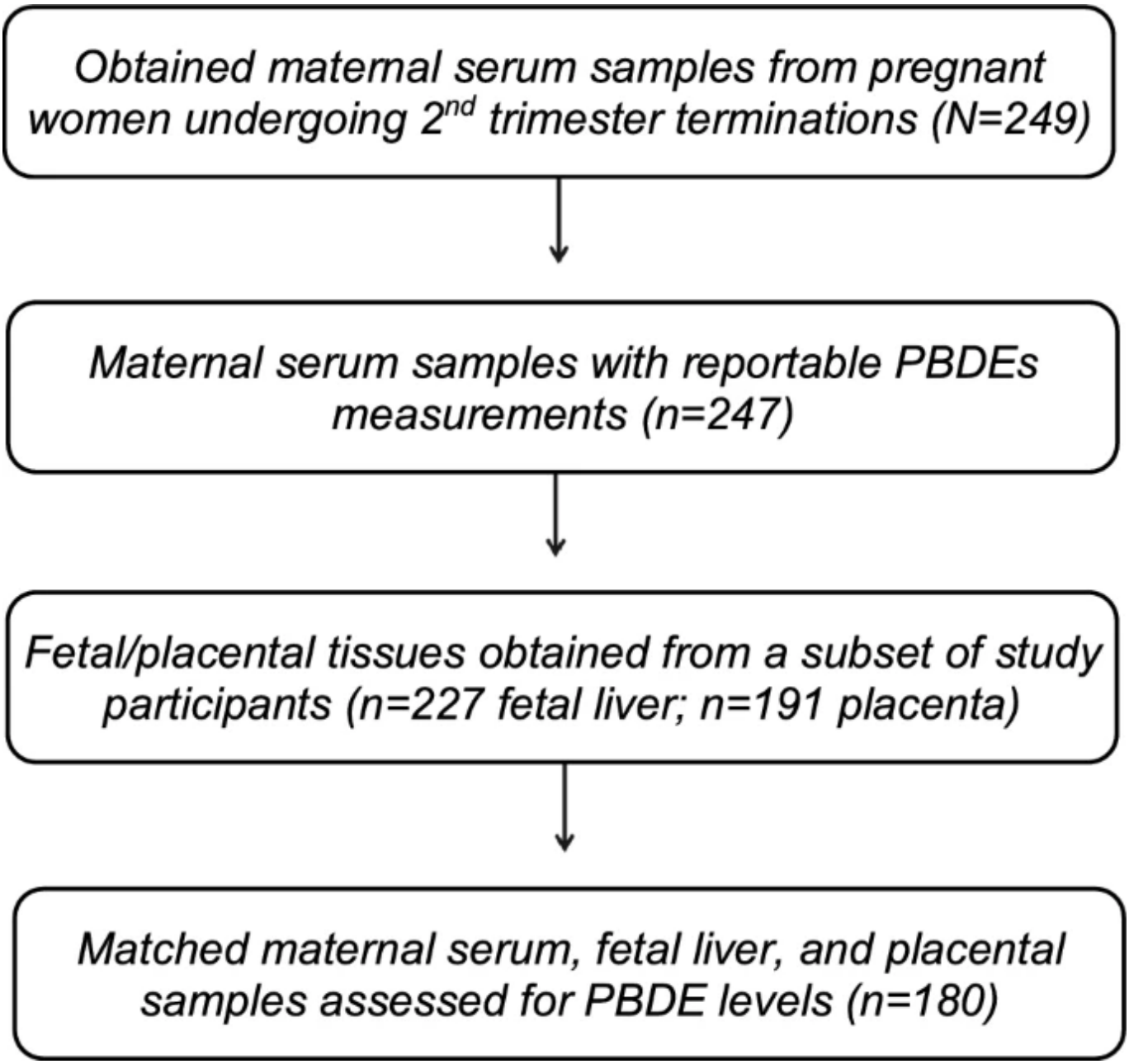
Metodi

Reclutamento dello studio e raccolta del campione

Abbiamo reclutato 249 donne incinte che hanno ricevuto una interruzione elettiva durante la metà della gestazione presso il Women's Options Center (WOC) nella California settentrionale in quattro ondate di studio dal 2008-2016: ondata 1 ($n = 25$; 2008-2009), ondata 2 ($n = 36$; 2011–12), onda 3 ($n = 50$; 2014) e onda 4 ($n = 138$; 2014–16) (Fig. 1). Abbiamo già pubblicato dati basati sulle ondate di studio 2 e 3 che coprono gli anni 2011-14 [21], e qui aggiungiamo ulteriori dati degli anni 2014-2016 (ondata di studio 4) per fornire un quadro più esauriente dei livelli di PBDE nei tessuti materno-fetali con un campione di dimensioni maggiori. Campioni di siero materno sono stati ottenuti da ciascun partecipante durante la visita della procedura e sono stati somministrati questionari per accertare le caratteristiche della popolazione tra cui livello di istruzione, stato lavorativo, tipo di assicurazione, stato civile, razza / etnia, codice postale e stato di fumo (con partecipazione allo studio limitato ai non fumatori nella prima e nella quarta ondata di studio, sebbene i fumatori attuali ed ex fumatori fossero autorizzati a partecipare alla seconda e

alla terza ondata di studio, rispettivamente [15]). Le caratteristiche biologiche, come il peso e l'età gestazionale, sono state misurate durante la visita clinica e successivamente estratte dalla cartella clinica di ogni partecipante. Quando possibile, il sesso fetale è stato determinato attraverso l'esame delle gonadi seguendo la procedura medica. I livelli di PBDE sono stati successivamente misurati in 247 campioni di siero materno. Fegato fetale e tessuti placentari sono stati raccolti da un sottogruppo di partecipanti rispettivamente alle onde 2–4 dello studio WOC ($n = 227$; 2011–16) e alle onde 3–4 ($n = 191$; 2014–2016). Campioni non-accoppiati e gemelli sono stati rimossi, lasciando un totale di $n = 180$ abbinato siero materno, placenta, e misurazioni PBDE fegato fetale disponibili per l'analisi statistica (Fig. 1). Tutti i protocolli di studio sono stati approvati dal comitato di revisione istituzionale dell'Università della California, San Francisco (UCSF) prima del reclutamento; il consenso scritto e verbale è stato ottenuto da ogni partecipante allo studio al momento dell'arruolamento.

Figura 1



Reclutamento dei partecipanti e campioni biologici raccolti da donne in gravidanza durante la metà della gestazione presso il Women's Options Center (WOC) nella California settentrionale dal 2008 al 2016. Abbiamo ottenuto campioni di siero materno e dati del questionario da 249 donne incinte sottoposte a interruzione elettiva durante la metà della gestazione in quattro ondate di studio dal 2008 al 2016: ondata 1 (2008-2009; n = 25), ondata 2 (2011-12; n = 36), ondata 3 (2014; n = 50) e ondata 4 (2014-16; n = 138). I livelli di difenil etere polibromurato (PBDE) sono stati misurati in 247 campioni di siero materno. Fegato fetale (onde di studio 2-4; 2014-16; n = 227) e tessuti placentari (ondate di studio 3-4; 2014-16; n = 191) sono stati raccolti anche in un sottogruppo di donne. Dopo aver escluso i gemelli, le

misurazioni PBDE sono state ottenute per 180 campioni abbinati di siero materno, fegato fetale e placenta in due ondate di studio dal 2014 al 2016.

Analisi chimica

I campioni biologici sono stati raccolti presso l'UCSF, con campioni di sangue intero raccolti in provette Vacutainer con tappo rosso e centrifugati per separare il siero a 3.000 RPM per 10 min a 4 gradi Celsius e il siero ulteriormente aliquotato in fiale ambra sterilizzate pre-schermate utilizzando pipette di vetro e conservato a - 80 ∘ C fino ad ulteriore analisi. Campioni di siero e tessuto sono stati quindi trasferiti al Laboratorio di chimica ambientale presso il Dipartimento di sostanze tossiche e controllo (DTSC) di Berkeley, in California, per l'analisi chimica. Diciannove congeneri PBDE totali (BDE-17, -28, -47, -66, -85, -99, -100, -153, -154, -183, -196, -197, -201, -202, -203 , -206, -207, -208 e -209) sono stati analizzati in ciascun tessuto biologico secondo protocolli tessuto-specifici (Tabella S1) .I dettagli del metodo di estrazione del siero sono stati pubblicati altrove [9 , 29] . In breve, i campioni di siero scongelati sono stati addizionati con standard interni marcati con carbonio e denaturati con acido formico. I congeneri PBDE sono stati estratti dal siero utilizzando cartucce Oasis HLB (3 cc, 500 mg, Waters Corp .; Milford, MA) e un sistema automatizzato di estrazione del campione (RapidTrace, Biotage; Uppsala Sweden). Gli estratti del campione sono stati quindi sottoposti a pulizia utilizzando silice acidificata (500 ° C precotto, confezionato manualmente, 3 cc). Come descritto in dettaglio altrove [15 , 21], i valori misurati dai campioni del National Institute of Standards and Technology Standard Reference Material No.1958 (NIST SRM) erano simili ai valori PBDE certificati, compresi tra 102 ± 4% (BDE-99) e 119 ± 7% (BDE-100). Le concentrazioni di PBDE all'interno dei campioni sono state corrette utilizzando surrogati etichettati (diluizione isotopica), con recuperi medi compresi tra 93 ± 14% (per BDE-28L) e 111 ± 20% (BDE-99L). Il colesterolo totale e i trigliceridi sono stati misurati enzimaticamente dal Boston Children's Hospital (Boston, MA) e successivamente utilizzati per calcolare i livelli di lipidi sierici totali per ciascun partecipante allo studio utilizzando la formula di Phillips [36] .

I campioni di fegato fetale e placentare sono stati analizzati utilizzando il nostro metodo analitico del fegato con leggere modifiche [21] . Prima dell'estrazione del campione, solo i campioni di placenta sono stati liofilizzati. In breve, i campioni sono stati omogeneizzati e addizionati con standard interni marcati con carbonio. I campioni sono stati quindi denaturati con acido cloridrico ed estratti con esano: metil *terz* 1: 1-butil etere (MTBE). È stata aggiunta una soluzione acquosa di cloruro di potassio per rimuovere i composti acquosi potenzialmente coestratti e lo strato organico è stato riestratto. L'estratto è stato essiccato in un piatto di pesata in alluminio pre-pesato e precotto per determinare il contenuto di lipidi tramite analisi gravimetrica. Dopo la determinazione dei lipidi, i campioni sono stati ricostituiti in esano e i lipidi sono stati rimossi dal campione utilizzando acido solforico concentrato, seguito da una purificazione con silice acidificata (500 ° C precotto, confezionato manualmente, 3 cc) utilizzando il sistema SPE automatizzato (RapidTrace, Biotage ; Uppsala Svezia). Tutti i campioni sono stati analizzati su un sistema GC-HRMS a settore magnetico DFS (Thermo Scientific, Brema, Germania). Per la quantificazione sono stati utilizzati standard di miscela surrogata interna etichettati isotopicamente (IS) (Wellington Laboratories, Inc., Guelph, Ontario, Canada). Come descritto in precedenza[21] , i materiali di riferimento certificati non erano prontamente disponibili per i PBDE nelle matrici epatiche o placentari al momento dell'elaborazione del campione, quindi NIST SRM 1958 (siero umano) è stato elaborato con campioni di fegato e placenta per determinare i recuperi medi del processo di estrazione [21] . In breve, i valori misurati dai campioni SRM erano entro intervalli di errore ragionevoli dei PBDE certificati (BDE-28: 105 ± 11% (fegato) 99 ± 11% (placenta), BDE-47: 110 ± 7% (fegato) 103 ± 14% (placenta), BDE-99: 94 ± 5% (fegato) 93 ± 7% (placenta), BDE-100: 94 ± 6% (fegato) 96 ± 5% (placenta) e BDE-153: 105 ± 8 % (fegato) 101 ± 9% (placenta)). Anche le concentrazioni di PBDE nei campioni di fegato e placenta sono state corrette utilizzando surrogati etichettati, con recuperi medi compresi tra 44 ± 13% (BDE-28L) e 58 ± 21% (BDE-99L).

analisi statistica

Inizialmente, abbiamo calcolato le frequenze di rilevamento ed esaminato le statistiche univariate per tutti i 19 congeneri PBDE in ciascuna matrice biologica (con unità di peso umido espresse come ng / ml nel siero materno e ng / g nella placenta e nel fegato fetale) (Tabella S1). I livelli di

PBDE aggiustati per i lipidi (espressi come ng / g di lipidi in tutti i tessuti) sono stati calcolati anche dividendo i valori di PBDE a peso umido per i livelli di lipidi totali tessuto-specifici (espressi come mg / ml nel siero materno e mg / g nella placenta e fegato fetale). Cinque congeneri PBDE sono stati selezionati per ulteriori analisi statistiche basate su una frequenza di rilevamento> 50% (BDE-47, -99, -100 e -153 in tutti i tessuti biologici; BDE-28 solo nella placenta e nel fegato fetale) [37] .

Tutte le analisi di correlazione e regressione che coinvolgono le concentrazioni di PBDE sono state eseguite utilizzando approcci censurati per analizzare i dati chimici censurati a sinistra (cioè, valori PBDE diversi da zero al di sotto del limite di rilevamento del metodo di laboratorio o MDL). La correlazione tau di Kendall censurata è stata utilizzata come approccio non parametrico per stimare la correlazione dell'ordine dei ranghi (monotona) tra due variabili censurate a sinistra (congeneri PBDE all'interno e tra i tessuti materno-fetali) [38] . Le statistiche riassuntive e le associazioni di regressione lineare per i congeneri PBDE sono state calcolate utilizzando la stima di massima verosimiglianza (MLE) censurata, un approccio parametrico che tiene conto di più MDL e frequenze di rilevamento [37]. Abbiamo ipotizzato una distribuzione log-normale e modellato i livelli di PBDE come variabili di outcome (dipendenti) di interesse nella regressione bivariata (ANOVA) e nei modelli di regressione MLE multivariata. Se una delle variabili predittive è stata anche censurata, è stata invece utilizzata la regressione lineare regolare perché i metodi multivariabili censurati in genere non tengono conto dei dati censurati a sinistra sia nell'esposizione che nella distribuzione dei risultati. In quel caso, i livelli di PBDE sono stati trasformati in log prima dell'analisi (per approssimare una distribuzione normale) e i valori <MDL sono stati sostituiti con MDL / sqrt2. Le covariate sono state prese in considerazione per l'inclusione in modelli multivariabili in base alla letteratura a priori e se erano associate all'esposizione e al risultato e / o se hanno modificato le stime degli effetti sulle associazioni di esposizione-risultato di oltre il 10%. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite in R (Versione 3.5.1). Abbiamo riportato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per i risultati di regressione eValori di *p* per i test ANOVA, definendo la significatività come p <0,05 e la significatività marginale come p <0,10.

Abbiamo calcolato le stime MLE della mediana, dell'intervallo interquartile (IQR: 25 ° -75 ° percentile), dei valori minimo e massimo in base a una distribuzione log-normale per tutti e cinque i congeneri PBDE (Tabella S1). Le statistiche riassuntive sono state calcolate anche per la somma di quattro congeneri (ΣPBDE4 = BDE-47, -99, -100 e -153) e la somma di cinque congeneri (ΣPBDE5 = BDE-28, -47, -99, -100, e -153). I livelli di PBDE sono stati confrontati tra i tessuti materni e fetali / placentari utilizzando modelli di regressione come descritto e calcolando direttamente il rapporto di ciascun congenere in campioni corrispondenti di fegato fetale: siero materno, fegato fetale: placenta e placenta: siero materno. Inizialmente, le differenze di esposizione al PBDE tra i tessuti materno, placentare e fetale sono state testate senza tenere conto dei campioni biologici corrispondenti (ad esempio, confrontando le esposizioni PBDE materno-fetali mediane e assumendo l'indipendenza tra i gruppi). Abbiamo quindi tenuto conto dei campioni all'interno della persona abbinati di siero materno, tessuti epatici placentari e fetali (cioè, confrontando l'esposizione a PBDE materno-fetale a livello individuale assumendo dipendenza e utilizzando la persona come fattore di accoppiamento). Questo approccio richiedeva l'uso di intervalli censurati piuttosto che di MDL[37] . Il rapporto dei livelli di PBDE tra tessuti accoppiati materno-fetali è stato calcolato calcolando le differenze tra i livelli di PBDE tra i tessuti sulla scala logaritmica naturale. Per indagare ulteriormente la relazione tra l'esposizione a PBDE materna e fetale durante la metà della gestazione, i livelli di PBDE nel siero materno (esposizione) e nel fegato fetale (risultato) sono stati modellati come le principali variabili di interesse di esposizione e di risultato (entrambe trasformate in logaritmo naturale). Ulteriori covariate esplicative includevano età gestazionale, sesso fetale, onda di studio e livelli di lipidi sierici totali [21 , 23 , 39] . Questa analisi è stata limitata alle misurazioni PBDE accoppiate nel fegato fetale e nel siero materno raccolti durante le ondate di studio 2-4 (2011-16; n = 224).

I livelli mediani di PBDE sono stati quindi confrontati tra i sottogruppi categoriali per ciascuna delle seguenti caratteristiche della popolazione (in modelli MLE bivariati): età materna, indice di massa corporea (BMI), paese di nascita, livello di istruzione, condizione occupazionale, età gestazionale, tipo razza / etnia, regione geografica di residenza, sesso fetale e anno di raccolta del campione (Tabella 1). Abbiamo esaminato ulteriormente le differenze razziali / etniche e geografiche nei livelli di PBDE materno-fetale utilizzando la regressione MLE multivariabile, dove razza / etnia e regione di residenza sono state modellate separatamente come principali

variabili indipendenti (esposizioni) di interesse. Abbiamo classificato razza / etnia, che si riferisce sia al costrutto sociale (piuttosto che biologico) della razza e ai gruppi culturali con cui qualcuno si identifica (ad esempio, Latina)[40 , 41 , 42 , 43 , 44], in tre sottogruppi che si escludono a vicenda come segue: Latina / ispanica, nera non ispanica, bianca non ispanica e altro (compresi gli isolani asiatici / del Pacifico e, in misura minore, i nativi americani). Le regioni geografiche di residenza sono state suddivise in tre sottogruppi basati sul codice postale della contea residenziale come segue: (1) SF Bay Area, comprese le contee di Alameda, Contra Costa, Marin, Napa, San Francisco, San Mateo, Santa Clara, Solano e Sonoma; (2) Fresno / South Central Valley, comprese le contee di Fresno, Kings, Kern, South San Joaquin, Madera e Tulare; e (3) North Central Valley, comprese le contee di San Joaquin, Stanislaus, Merced e Monterey oltre alle contee di Coast, Sierras, Nevada e Sacramento (comprese Shasta, Tehama, Glenn, Butte e Colusa, nonché El Dorado Contee di Solano, Sutter, Yuba, Yolo e Placer). La differenza percentuale (%) (IC 95%) nei livelli di PBDE a peso umido tra sottogruppi razziali / etnici (o geografici) è stata calcolata da modelli di regressione MLE multivariabile specifici per congeneri e biomatrix, assumendo una distribuzione e aggiustamento del PBDE log-normale per razza / etnia (modello geografico), regione di residenza (modello razza / etnia), livello di istruzione, anno di raccolta del campione, settimane di gestazione e livelli di lipidi totali tessuto-specifici come covariate indipendenti (esplicative). Sebbene le donne nate al di fuori degli Stati Uniti abbiano dimostrato in studi precedenti (e nei nostri dati) di avere esposizioni al PBDE inferiori rispetto alle donne nate negli Stati Uniti ipotizzando una distribuzione PBDE log-normale e aggiustamento per razza / etnia (modello geografico), regione di residenza (modello razza / etnia), livello di istruzione, anno di raccolta del campione, settimane gestazionali e livelli di lipidi totali tessuto-specifici come indipendenti (esplicativo) covariate. Sebbene le donne nate al di fuori degli Stati Uniti abbiano dimostrato in studi precedenti (e nei nostri dati) di avere esposizioni al PBDE inferiori rispetto alle donne nate negli Stati Uniti ipotizzando una distribuzione PBDE log-normale e aggiustamento per razza / etnia (modello geografico), regione di residenza (modello razza / etnia), livello di istruzione, anno di raccolta del campione, settimane gestazionali e livelli di lipidi totali tessuto-specifici come indipendenti (esplicativo) covariate. Sebbene le donne nate al di fuori degli Stati Uniti abbiano dimostrato in studi precedenti (e nei nostri dati) di avere esposizioni al PBDE inferiori rispetto alle donne nate negli Stati Uniti[14 , 45] , non abbiamo incluso lo stato del paese di nascita nei modelli multivariabili perché le dimensioni del campione stratificato erano piccole

(cioè, non c'erano donne bianche o nere nate all'estero nella nostra popolazione di studio). Invece, abbiamo valutato l'influenza del paese di nascita sui livelli di PBDE limitando l'analisi multivariabile ai soli partecipanti nati negli Stati Uniti ($n = 105$). I partecipanti latini / ispanici e i residenti nell'area della baia di SF sono stati utilizzati come gruppi di riferimento nei modelli di regressione MLE perché comprendevano i più grandi sottogruppi razziali / etnici e geografici nella popolazione dello studio.

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione con media geometrica non aggiustata (GM) e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) dei livelli di BDE-47 a peso umido nei tessuti epatici materni, placentari e fetali tra le donne in gravidanza durante la metà della gestazione presso il Women's Options Center (WOC) nella California settentrionale (ondate di studio 3-4; 2014-16; n = 180)

Approvazione etica e consenso alla partecipazione

Questo studio è stato approvato dall'Università della California, San Francisco Institutional Review Board (UCSF IRB). Il consenso scritto e verbale è stato ottenuto dai partecipanti allo studio prima della raccolta del campione in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

Consenso alla pubblicazione

Non applicabile.

Risultati

La maggior parte delle donne in questa popolazione in studio aveva meno di 30 anni (75%) e si trovava nel secondo trimestre di gravidanza (Tabella 1). Circa il 60% delle donne ha avuto almeno un parto vivo precedente. Il livello di istruzione è stato equamente diviso tra ≤ High School e almeno qualche college, mentre la maggior parte delle donne ha utilizzato un'assicurazione sanitaria pubblica anziché privata (76 rispetto al 22%, rispettivamente). La

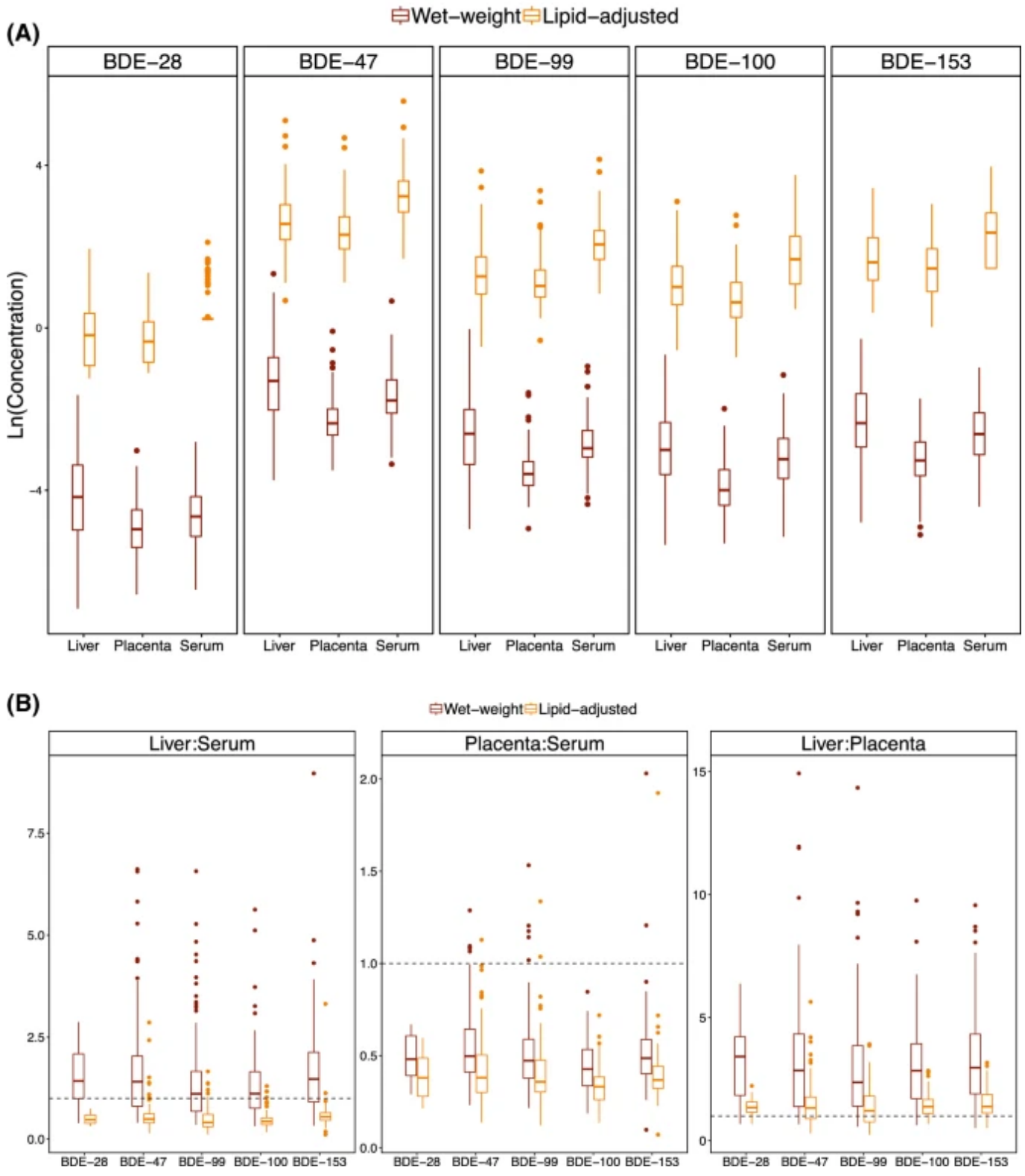
popolazione dello studio era razzialmente / etnicamente diversificata, con il 37% delle donne che si identificavano come latine / ispaniche, il 26% come nere non ispaniche, il 22% come bianche non ispaniche e il 14% come asiatiche / isolane del Pacifico / altro, mentre l'etnia è rimasta sconosciuta / mancante per il 17,8% dei partecipanti allo studio. La maggior parte delle donne è nata negli Stati Uniti; mancava invece il paese di nascita per $n = 56$ (31%) partecipanti allo studio. Da notare, un numero limitato di campioni ($n = 10$; 7% del set di campioni) è stato raccolto nel 2016. Le donne nate al di fuori degli Stati Uniti avevano livelli di PBDE inferiori rispetto alle donne nate negli Stati Uniti, il che è coerente con la letteratura precedente [14,45]. Un livello di istruzione superiore (istruzione post-scuola superiore rispetto all'equivalenza del diploma di scuola superiore o inferiore) era anche associato a livelli sierici ridotti di PBDE. Inoltre, l'età gestazionale più breve era modestamente associata a livelli più elevati di BDE-47 nel fegato fetale, mentre gli anni di raccolta precedenti erano associati a livelli di PBDE più elevati (Tabella 1).

Abbiamo scoperto che quattro congeneri PBDE (BDE-47, -99, -100 e -153) sono stati comunemente rilevati in tutti e tre i tessuti biomatrici (tessuti materni, placentari e fetali), mentre BDE-28 è stato ampiamente rilevato nei tessuti placentari e fetali solo (con rilevamento <20% nel siero materno) (Tabella 2). BDE-47 era il congenere più diffuso (frequenza di rilevamento ≥ 99% in tutti i tessuti biologici), mentre BDE-99, -100 e -153 sono stati rilevati in ≥ 72% di tutti i campioni. I limiti di rilevamento del metodo per tutti i 19 congeneri erano di un ordine di grandezza più alti nel siero materno rispetto ai tessuti fetali / placentari, con BDE-209 con gli MDL più alti (da ~ 1 a 2 ordini di grandezza), frequenze di rilevamento relativamente basse (≤ 11%) e il numero più alto di mancate segnalazioni (dovute a perdita di campione o fallimento del surrogato) rispetto ad altri congeneri PBDE in tutti e tre i tessuti (Tabella S1).

Tabella 2 Statistiche descrittive [a] dei livelli di PBDE in campioni corrispondenti di siero materno, placenta e tessuti epatici fetali durante la metà della gestazione (ondate di studio 3-4; 2014-16; n = 180)

La relazione tra i livelli di PBDE nei tessuti materno-fetali variava in base all'analisi o meno dei livelli di peso umido o di lipidi normalizzati. PBDE livelli wet-peso erano più alte nel fegato fetale (~ 12 al 46% superiore; p <0,001), mentre le concentrazioni di lipidi aggiustati erano più alto nel siero materno (~ 48 al 59% superiore; p <0,001) (Fig. 2 A e tabella 2). Per tutti congeneri, il rapporto di PBDE livelli tra fegato fetale e siero materno varia anche da lipidi regolazione (> 1.0 prima lipidi regolazione e <1,0 dopo lipidi regolazione) (Fig. 2 B e Tabella 3). Al contrario, i livelli di PBDE erano costantemente più bassi nella placenta, indipendentemente dall'aggiustamento dei lipidi, con valori sierici materni per BDE-47 che erano più del doppio dei valori placentari (rapporto minimo di 0,14 e fino a 4,1 volte più alto). Modelli di regressione aggiustati dell'associazione tra esposizioni PBDE materne e fetali hanno indicato che i livelli sierici di PBDE materni spiegavano ~ 50% della variabilità nei livelli di PBDE epatici fetali per tutti i congeneri eccetto BDE-99, per i quali il valore R^2 aggiustato era ~ 0,20 (Tabella S2. Inoltre, i livelli di PBDE a peso umido erano più altamente correlati alle concentrazioni di lipidi nel fegato fetale che nella placenta o nel siero materno, mentre i livelli di lipidi totali tessuto-specifici erano più alti e più variabili nel fegato fetale rispetto alla placenta (Tabella S3) .

figura 2



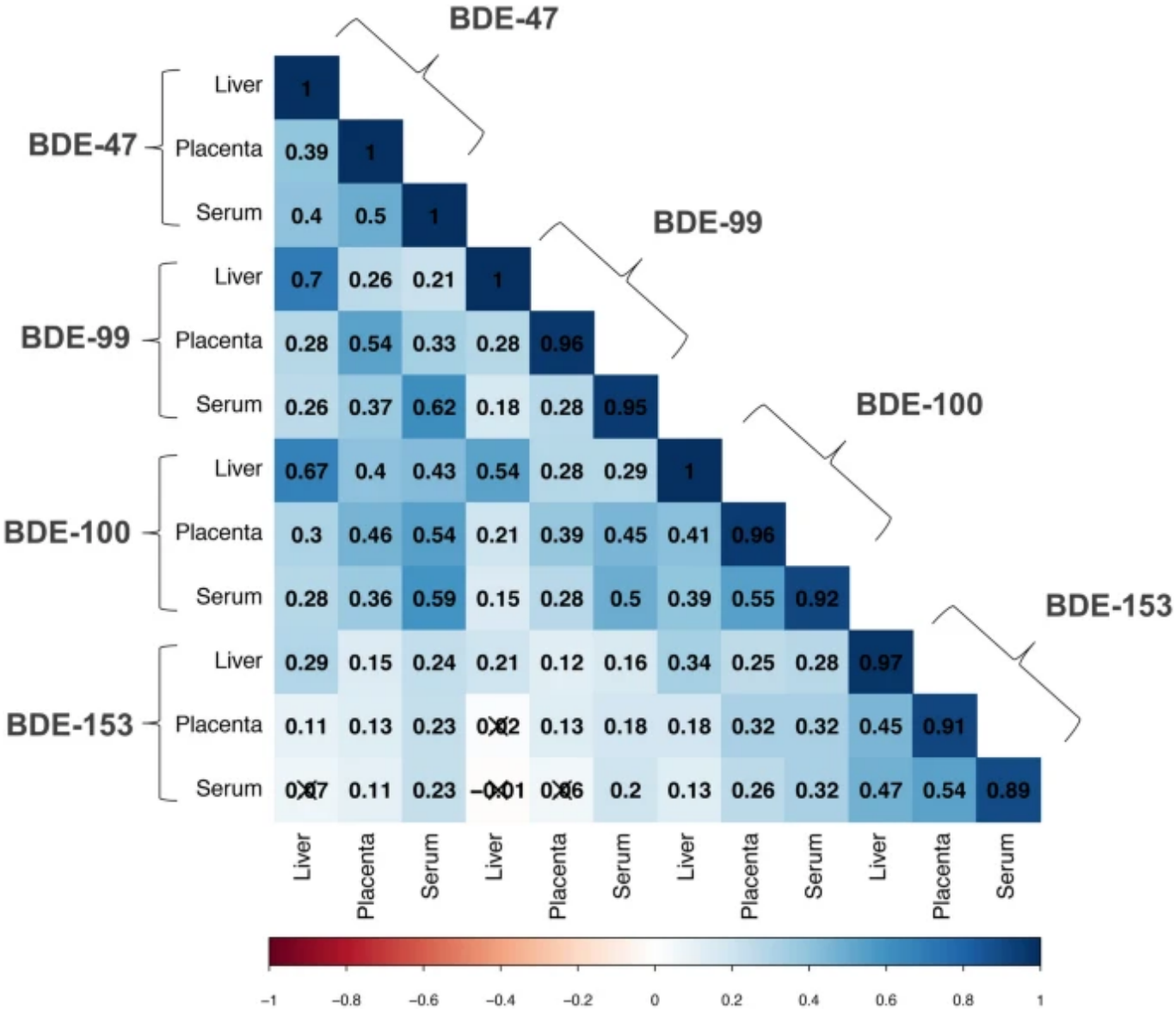
Livelli di PBDE **(A)** e rapporti **(B)** nelle matrici biologiche materno-placentare-fetali durante la metà della gestazione (ondate di studio 3 e 4; 2014-16; n = 180). Unità di peso umido espresse come ng / g nel fegato fetale e nella placenta e ng / ml nel siero materno. Unità aggiustate per i lipidi espresse come ng / g di lipidi in tutti i tessuti biologici. BDE-28 rilevato solo nel 16% dei campioni di siero materno. Valori di *P*

<0,05 in **(A)** dal test ANOVA delle differenze medie di gruppo su scala logaritmica utilizzando modelli di regressione di massima verosimiglianza censurati. La linea tratteggiata rappresenta il rapporto dei livelli di PBDE uguale a uno tra i tessuti biologici.

Tabella 3 Differenza percentuale (%) non aggiustata (IC 95%) [a] nei livelli di PBDE tra tessuti materni e fetali / placentari durante la metà della gestazione (ondate di studio 3-4; 2014-16; n = 180)

In generale, i congeneri PBDE erano moderatamente correlati tra matrici biologiche, con correlazioni più elevate osservate tra siero materno e tessuti placentari rispetto tra fegato fetale e siero materno o tra fegato fetale e placenta (Fig. 3). Il congenere meno correlato tra le matrici biologiche era BDE-99, seguito da BDE-47, BDE-153 e BDE-100. Le correlazioni del peso umido variavano da 0,18 tra i livelli sierici di BDE-99 del fegato fetale e materno a 0,55 tra la placenta e i livelli sierici di BDE-100 di peso umido (p <0,0001). Un modello di correlazione simile è stato osservato per i valori normalizzati dai lipidi. Mentre BDE-47, -99 e -100 erano relativamente correlati tra loro, sia all'interno che tra i tessuti ($\tau \geq 0{,}39$; p <0,05), BDE-153 era il meno correlato con altri congeneri, all'interno o tra i tessuti ($T si \leq 0{,}39$; p <0,10) (Fig. 3).

Figura 3

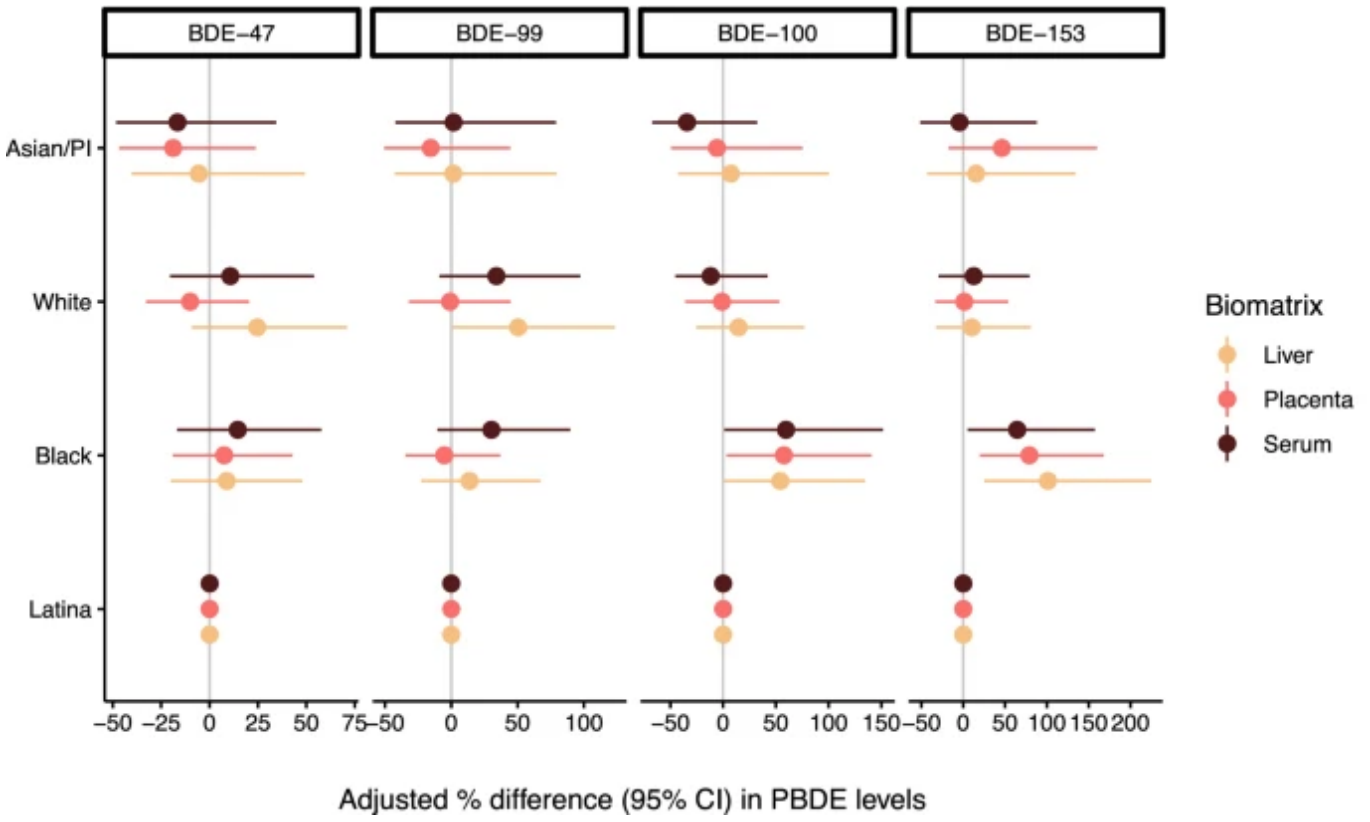


Correlazione dei livelli di PBDE a peso umido tra le matrici biologiche durante la gestazione intermedia (ondate di studio 3 e 4; 2014-16; n = 180). I valori e l'ombreggiatura indicano l'ampiezza e la direzione dei coefficienti di correlazione Tau di Kendall censurati, con i valori di correlazione nulli barrati (p > 0,05). I congeneri PBDE con frequenze di rilevamento> 50% in tutte le matrici biologiche sono stati inclusi nell'analisi di correlazione (BDE-47, -99, -100 e -153).

Abbiamo trovato prove di disparità di esposizione a PBDE razziali / etniche nei tessuti materni e fetali (nero non ispanico> Latina / ispanico> bianco non ispanico> asiatico / isolano del Pacifico / altro; p <0,001) da modelli di regressione lineare censurata multivariabile che valutano i livelli di PBDE in ciascun tessuto biologico nei sottogruppi razziali / etnici (limitato ai soli partecipanti nati

negli Stati Uniti e aggiustato per il livello di istruzione, le settimane di gestazione, l'anno di raccolta del campione e i livelli di lipidi totali) (Fig. 4 e Tabella S4). Più specificamente, le donne nere non ispaniche avevano livelli di PBDE sproporzionatamente più alti rispetto ad altri sottogruppi razziali / etnici (per i congeneri BDE-100 e -153). Abbiamo trovato il 54% (IC 95%: 1,3-135%, $p = 0,043$), 58% (IC 95%: 3,2-141%, $p = 0,035$) e il 60% (IC 95%: 1,4-151%, $p = 0,043$) ha aumentato i livelli sierici di BDE-100 del fegato fetale, placentare e materno, rispettivamente, nonché il 101% (IC 95%: 25-225 %, $p = 0,004$), 79% (95% CI: 20-168, $p = 0,005$) e 65% (95% CI: 5,3-157, $p = 0,029$) hanno aumentato la BDE-153 sierica fetale, placentare e materna livelli, rispettivamente, tra le donne nere non ispaniche rispetto al gruppo di riferimento (donne latine / ispaniche). Mentre altre differenze razziali / etnici sono stati osservati anche in questa analisi, le differenze tra i non-ispanici nero e le donne Latina / ispaniche sono stati i più coerenti e pronunciata attraverso modelli grezzi e aggiustati (Fig. 4 e la Tabella S4).

Figura 4

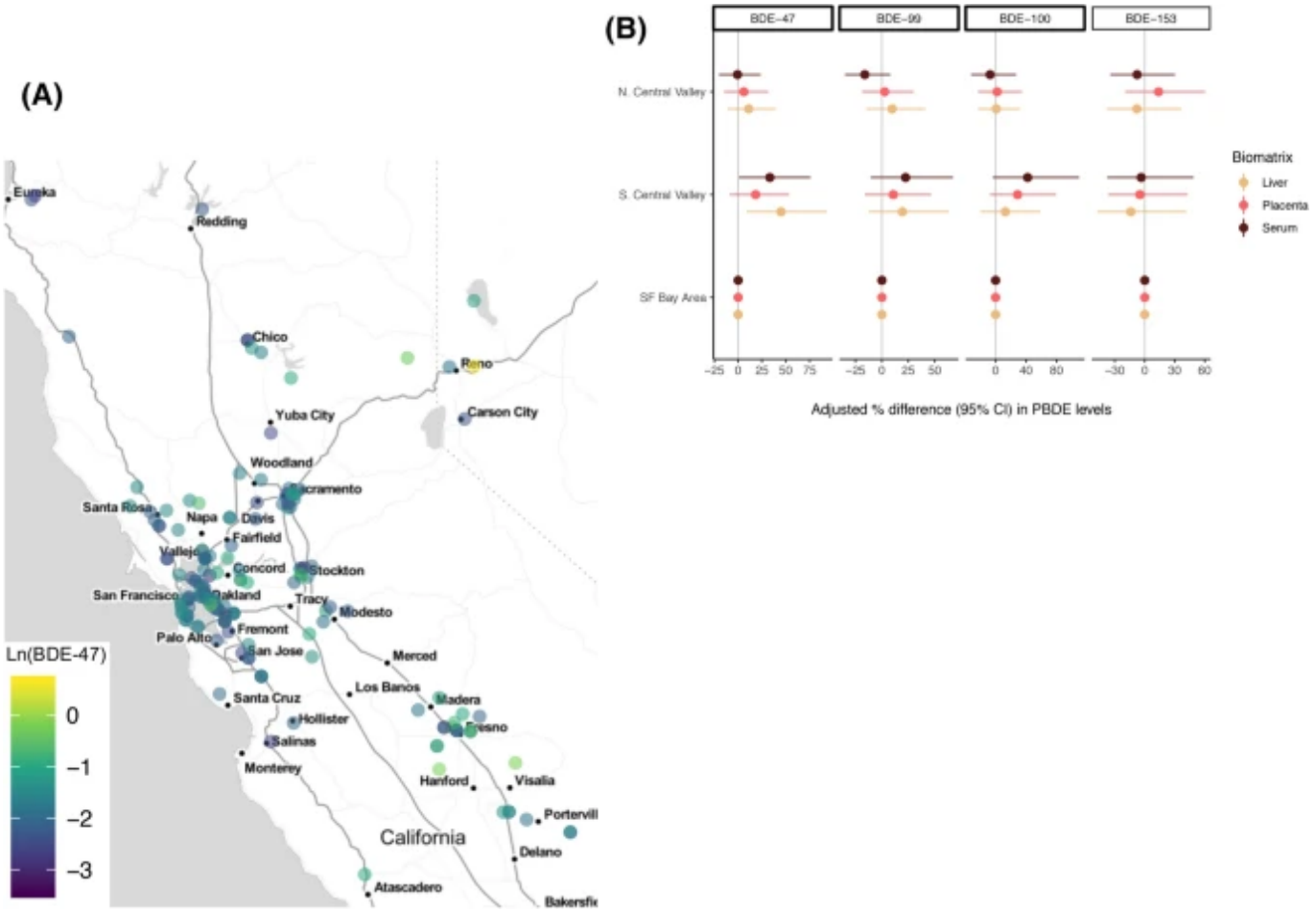


Differenza percentuale (%) aggiustata nei livelli di PBDE tra sottogruppi razziali / etnici per congenere e biomatrix tra i partecipanti nati negli Stati Uniti durante la gestazione intermedia (ondate di studio 3-4; 2014-16; n = 105). Le differenze

modellate sono state aggiustate per il livello di istruzione, l'età gestazionale (continua), l'anno di raccolta del campione e i livelli di lipidi totali specifici per il tessuto. Numero (%) valutato in ciascun sottogruppo razziale / etnico = 37 (35%), 32 (30%), 27 (26%) e 9 (8,6%) per Latina / ispanica, nera non ispanica, bianca non ispanica e Asian / Pacific Islander (inclusi Altro / Native American), rispettivamente.

I livelli di PBDE variavano in qualche modo nelle regioni geografiche di residenza, con i partecipanti allo studio che vivevano a Fresno / South Central Valley con i più alti livelli sierici di BDE-47, seguiti dai residenti della San Francisco Bay Area e della North Central Valley (comprese la costa nord e la Sierras) (p <0,10) (Fig. 5 e Tabella S5). Tuttavia, le differenze geografiche / regionali sono state attenuate con l'aggiustamento dei lipidi e l'inclusione di covariate aggiuntive in modelli multivariabili. Ad esempio, in modelli non aggiustati, i partecipanti che vivevano a Fresno / South Central Valley avevano livelli sierici di BDE-100 più elevati di peso umido del 53% (95% CI: 14-105%, p = 0,01) rispetto ai residenti della SF Bay Area, che sono diminuiti a 41% (95% CI: 4,6–91%, p <0,001) nel modello corretto. Tuttavia, l'associazione non è stata osservata limitando la popolazione in studio ai soli partecipanti nati negli Stati Uniti (Fig. 5 e Tabella S5).

Figura 5



Livelli di BDE-47 peso umido non aggiustati nel siero materno (ng / ml) per codice postale **(A)** e differenza percentuale (%) aggiustata nei livelli sierici di PBDE tra le regioni geografiche di residenza per congenere e biomatrix **(B)** durante la metà della gestazione (onde 3–4 di studio; 2014–16; n = 180). Le differenze modellate sono state aggiustate per livello di istruzione, età gestazionale (continua), anno di raccolta del campione e livelli di lipidi totali tessuto-specifici come covariate indipendenti. Numero (%) valutato in ciascuna regione di residenza = 99 (61%), 24 (15%), 39 (24%), per SF Bay Area, South Central Valley / Fresno e North Central Valley (compresa la costa nord e Sierras), rispettivamente. Mappa generata in R (Versione 3.5.1) utilizzando la funzione qmplot (https://journal.r-project.org/archive/2013-1/kahle-wickham.pdf).

Discussione

Questo è il più grande studio trasversale a nostra conoscenza per esaminare i livelli di PBDE in campioni corrispondenti di siero materno, placenta e fegato fetale in una popolazione diversificata di donne in gravidanza durante la metà della gestazione ($n = 180$). Abbiamo scoperto che i livelli di PBDE erano ragionevolmente correlati tra i compartimenti biologici. Quattro congeneri PBDE (BDE-47, 99, 100 e 153) sono stati rilevati in> 50% di tutti i tessuti biologici. I livelli fetali erano simili o superiori al siero materno, mentre i livelli placentari erano in media inferiori. Inoltre, sono state osservate prove suggestive di differenze razziali / etniche e geografiche, che indicano che le donne nere e le donne che vivono a Fresno / South Central Valley possono essere esposte in modo sproporzionato a livelli di PBDE più elevati nei tessuti materni e fetali rispetto ad altri gruppi sociodemografici, sebbene ulteriori ricerche siano giustificate. .

I livelli sierici di PBDE tra le donne in gravidanza nella nostra popolazione di studio (campionati nel 2014-2016) erano simili o leggermente inferiori a quelli riportati in precedenza tra una popolazione più anziana di insegnanti donne in California (campionati nel 2011-2015) [46] . Al contrario, i livelli di PBDE placentare in questo studio (campionati nel 2014-16) erano più di due volte più alti rispetto ai livelli riportati in un'altra popolazione statunitense (cioè, ~ 11 ng / g di lipidi rispetto a ~ 5 ng / g di lipidi [23]); tuttavia, lo studio precedente ha raccolto campioni al momento del parto tra le donne nella Carolina del Nord e quindi potrebbe non essere direttamente confrontabile. Questi risultati sono coerenti con altre ricerche che dimostrano un carico di esposizione al PBDE sproporzionato tra i californiani (rispetto ad altri nordamericani e al resto del mondo), che può essere attribuibile alle differenze di origine del PBDE relative alle leggi sull'infiammabilità storicamente rigorose uniche della California (ad esempio, TB117) [7] . Inoltre, abbiamo osservato frequenze di rilevamento più elevate per tutti i congeneri pentaBDE eccetto BDE-153 (99-100% rispetto al 69-91%) e una frequenza di rilevamento inferiore per BDE-209 placentare (11% nel nostro studio rispetto a> 50% segnalato in precedenza [23]), a ulteriore sostegno dell'idea che le fonti di esposizione al PBDE differiscono tra la California e altri stati. Il rilevamento inferiore di BDE-209 è anche coerente con la letteratura scientifica che dimostra una diminuzione dei livelli di BDE-209 e il rilevamento dopo l'eliminazione graduale del decaBDE [8] , [10] , [33] , [47] negli Stati Uniti del 2013 , una miscela commerciale ampiamente utilizzata nell'elettronica e negli involucri di plastica dura [6] . Tuttavia, vale la pena notare che il BDE-209 completamente bromurato può degradarsi in congeneri bromurati inferiori [48] , [49] , [50]ed è più

difficile da misurare analiticamente, il che può in parte spiegare il suo rilevamento relativamente inferiore. Il lavoro futuro per risolvere queste sfide analitiche potrebbe aiutare ad accertare se l'uso storico diffuso di BDE-209 nei prodotti trattati con decaBDE abbia portato a esposizioni più elevate nonostante la diminuzione delle tendenze temporali.

Al contrario, i livelli di PBDE materno-fetale in questo studio erano paragonabili (sebbene leggermente inferiori) alla nostra precedente indagine in cui i livelli di PBDE placentare sono stati misurati tra un campione pilota della nostra popolazione di studio nel 2014 ($n = 50$ abbinati materno, placentare e fetale campioni) [21] . È interessante notare che, mentre la ricerca precedente ha dimostrato un trasferimento transplacentare efficiente per congeneri di PBDE a basso bromurato, i rapporti dei livelli di PBDE a peso umido tra i tessuti epatici materni e fetali osservati in questo studio (> 1,0) indicano la possibilità di un trasferimento efficiente (che porta a un parente superiore esposizioni PBDE fetali) per tutti i congeneri PBDE [28 , 51 , 52]. Tuttavia, ulteriori ricerche che esaminano l'influenza dell'aggiustamento lipidico sulle relazioni tra i tessuti sono giustificate, poiché i rapporti dei livelli di PBDE materno: fetale sono stati alterati con valori lipidici normalizzati.

Sebbene i congeneri PBDE in questo studio fossero meno correlati tra i tessuti materno-fetali rispetto a quelli riportati in una precedente ondata di studio [21] (p. Es., 0,44-0,50 in questo studio rispetto a 0,61-0,78 riportati in precedenza per BDE-47), i risultati differenziali potrebbero essere dovuti alla diminuzione (e al cambiamento) delle tendenze temporali dei livelli di esposizione al PBDE negli Stati Uniti dopo l'eliminazione graduale del pentaBDE della metà del 2000, che ha aumentato l'uso di ritardanti di fiamma alternativi (ad es. ritardanti di fiamma organofosfati) nelle riformulazioni del trattamento dei prodotti [5] . Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che le tendenze di esposizione al PBDE seguiranno lo stesso modello precedentemente osservato per i policlorobifenili (PCB) [46 , 53 , 54]. Le esposizioni a PCB inizialmente sono diminuite dopo la loro eliminazione negli anni '70, ma alla fine si sono stabilizzate poiché si pensava che la via dominante dell'esposizione a PCB passasse dall'aria / polvere interna alla dieta (in gran parte a causa di un maggiore smaltimento in discarica di prodotti contaminati da PCB e successiva acqua sotterranea contaminazione) [53 , 54 , 55] . Forse una spiegazione più probabile per le differenze di correlazione tra i tessuti tra le onde dello studio è che abbiamo una dimensione del campione più

robusta (n = 180) di quella valutata in precedenza (n = 50); tuttavia, gli intervalli di confidenza del coefficiente di correlazione non erano stati precedentemente riportati, precludendo la nostra capacità di determinare se le stime attuali fossero all'interno degli intervalli osservati in precedenza. Le discrepanze di correlazione possono anche essere dovute a differenze nella metodologia analitica tra le ondate di studio. Ad esempio, l'ondata di studio precedente includeva solo partecipanti con livelli di PBDE rilevabili in ciascuna matrice biologica per calcolare il coefficiente di correlazione di Spearman, mentre il metodo tau di Kendall censurato era in grado di tenere conto di valori al di sotto del limite di rilevamento [21] .

I nostri risultati indicano che specifici sottogruppi etnici / razziali possono essere esposti in modo sproporzionato ai PBDE. Abbiamo scoperto che le donne nere non ispaniche in gravidanza avevano livelli di PBDE sproporzionatamente più alti (in particolare congeneri BDE-100 e -153) durante la metà della gestazione rispetto ad altri gruppi razziali / etnici. I risultati dell'analisi multivariabile dei livelli di PBDE con razza / etnia, paese di origine e altre variabili SES (ad esempio, livello di istruzione) erano coerenti con i dati precedenti che riportavano livelli di PBDE più elevati tra i partecipanti allo studio che non sono bianchi, nati negli Stati Uniti e / o hanno un SES inferiore [7] , [14] , [16] , [18] , [19] , [20] , [29] , [45] , [56]. Inoltre, i nostri risultati sono coerenti con uno studio precedente che riportava livelli sierici di PBDE più elevati del cordone ombelicale tra i bambini afroamericani nati a New York City tra il 1998 e il 2006 [14] . Il fatto che le differenze dei livelli di PBDE razziali / etnici fossero basate sul tipo di congeneri in questo studio può indicare fonti o percorsi di esposizione differenziali tra sottogruppi razziali / etnici. Ad esempio, mentre la dieta è considerata una fonte di esposizione dominante di BDE-153 (cioè l'assunzione di pesce), la polvere è più altamente correlata con l'esposizione a BDE-47, -99 e -100 [9] , [13] , [20] , [53], che insieme costituivano i componenti principali della miscela ignifuga pentaBDE utilizzata per quasi tre decenni nei mobili e nei prodotti per bambini venduti negli Stati Uniti [5] . Le indagini future sull'esposizione al PBDE tra le donne di colore dovrebbero considerare potenziali fonti di esposizione alimentare uniche in questa sottopopolazione.

Sebbene ricerche precedenti abbiano dimostrato un'associazione tra livelli di PBDE nel siero e in polvere più elevati con un SES inferiore (p. Es., Famiglie a basso reddito) [7] , [16] , [17] , [18] , [19] , [20] , [57] , [58], non abbiamo raccolto informazioni sullo stato di reddito in questo studio e quindi non

possiamo determinare se le differenze razziali / etniche nella popolazione dello studio possano essere spiegate da disparità di reddito. Tuttavia, disponiamo di informazioni sullo stato assicurativo e la maggior parte di questa popolazione di studio etnica / razziale faceva affidamento su un'assicurazione sanitaria pubblica piuttosto che privata, indicando uno stato di reddito / SES inferiore per la popolazione di studio nel suo complesso. Tuttavia, le differenze razziali / etniche persistevano dopo l'aggiustamento per altre variabili SES (ad esempio, il livello di istruzione), indicando che le disparità di esposizione al PBDE riportate potrebbero in effetti essere dovute a differenze nella fonte di esposizione tra i sottogruppi razziale / etnico piuttosto che SES.

Questo studio ha anche rivelato potenziali differenze geografiche nell'esposizione al PBDE. Sebbene la variazione geografica dei livelli di PBDE in questo studio fosse solo marginalmente significativa, le donne che vivevano a Fresno / South Central Valley avevano livelli sostanzialmente più alti di alcuni PBDE rispetto alle donne residenti nella San Francisco Bay Area (p. Es., BDE a peso umido superiore del 30% circa -47 livelli; $p = 0,07$). Questo risultato è coerente con almeno uno studio precedente che ha rilevato livelli di PBDE più elevati associati alla regione di Fresno / South Central Valley [46], segnalando potenziali differenze regionali nelle fonti di esposizione al PBDE e / o nelle vie di esposizione che potrebbero richiedere ulteriori studi (ad esempio, diminuzione dei fattori SES di quartiere o di comunità, maggiore esposizione all'inquinamento atmosferico e / o altri fattori di stress e / o attributi unici dell'uso del suolo agricolo nella Southern Central Valley). Tuttavia, la mancanza di associazione osservata quando l'analisi era limitata ai soli partecipanti nati negli Stati Uniti indica che il paese di nascita può spiegare l'associazione geografica osservata tra la popolazione di studio aggregata. Tuttavia, le potenziali disparità regionali di esposizione al PBDE dovrebbero essere esplorate in modo più completo nella ricerca futura sulle esposizioni al PBDE tra le popolazioni incinte in California, con particolare attenzione a Fresno e nella Central Valley.

Conclusioni

La nostra analisi rappresenta il più grande studio al momento per esaminare misurazioni PBDE abbinate nei tessuti materno, placentare e fetale durante la metà della gestazione della gravidanza

tra una popolazione di donne diversificata e vulnerabile nella California settentrionale e nella valle centrale. Concludiamo che i PBDE sono ampiamente rilevati e distribuiti in modo differenziato nell'unità materno-placentare-fetale. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare potenziali fonti modificabili che possono contribuire a carichi di esposizione al PBDE sproporzionati e ai rischi per la salute associati tra particolari sottopopolazioni di donne incinte in California.

Disponibilità dei dati

I set di dati utilizzati e / o analizzati durante lo studio in corso sono disponibili presso l'autore corrispondente su ragionevole richiesta.

Abbreviazioni

BMI:
Indice di massa corporea

MDL:
Limite di rilevamento del metodo

MLE:
Stima di massima verosimiglianza

MTBE:
Metil *terz*- butil etere

PBDE:
Eteri di difenile polibromurato

SES:
Stato socioeconomico

UCSF:

Università della California, San Francisco

NOI:

stati Uniti

WOC:

Centro opzioni per le donne

Riferimenti

1. ATSDR. *Dichiarazione di salute pubblica: eteri difenilici polibromurati (PBDE)* . https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=1449&tid=183 (2017).

2. Varshavsky, J. *et al*. Sensibilità aumentata: una revisione di come la gravidanza e l'esposizione a sostanze chimiche influenzano la salute materna. *Reprod*. *Toxicol*. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.04.004 (2019).

3. Costa, LG & Giordano, G. Neurotossicità dello sviluppo dei ritardanti di fiamma di etere difenilico polibromurato (PBDE). *Neurotoxicology* **28** , 1047-1067 (2007).

4. Arita, Y. *et al*. Effetto di congeneri di etere difenilico polibromurato sulla produzione di citochine placentari. *J*. *Reprod*. *Immunol*. **125** , 72–79 (2018).

5. Fuoco, R. & Blum, A. Comprensione del ruolo dello standard di infiammabilità TB117 della California nella storia del biomonitoraggio ritardante di fiamma e dei risultati sulla salute. In *Proceedings of the 12th International Conference on Environmental Science and Technology* (2011).

6. Hale, RC, La Guardia, MJ, Harvey, E. & Mainor, TM Potenziale ruolo della schiuma di poliuretano trattata con ritardante di fiamma come fonte di eteri di difenile bromurati per

l'ambiente statunitense. *Chemosphere* **46** , 729–735 (2002).

7. Zota, AR, Rudel, RA, Morello-Frosch, RA & Brody, JG Elevate concentrazioni di polvere domestica e siero di PBDE in California: conseguenze indesiderate degli standard di infiammabilità dei mobili ?. *Environ. Sci. Technol.* **42** , 8158–8164 (2008).

8. Park, J. *et al*. Elevate esposizioni postnatali a eteri di difenile polibromurato (PBDE) e bifenili policlorurati (PCB) attraverso il latte materno in California: il BDE-209 si trasferisce nel latte materno ?. *Environ. Sci. Technol.* **45** , 4579–4585 (2011).

9. Whitehead, TP *et al*. Concentrazioni di inquinanti organici persistenti nel siero delle donne della California e nella polvere residenziale. *Environ. Ris.* **136** , 57-66 (2015).

10. Whitehead, TP *et al*. Eteri di difenile polibromurato nelle polveri residenziali: Fonti di variabilità. *Environ. Int.* **57–58** , 11–24 (2013).

11. Shen, B. *et al*. Alti livelli di eteri di difenile polibromurati nella polvere di aspirapolvere delle stazioni dei vigili del fuoco della California. *Environ. Sci. Technol.* **49** , 4988–4994 (2015).

12. Brown, FR, Whitehead, TP, Park, J.-S., Metayer, C. & Petreas, MX Livelli di ritardanti di fiamma bromurati di etere difenilico non polibromurato in campioni di polvere domestica residenziale e campioni di polvere di caserma dei pompieri in California. *Environ. Ris.* **135** , 9-14 (2014).

13. Johnson, PI, Stapleton, HM, Sjodin, A. & Meeker, JD Relazioni tra concentrazioni di etere difenilico polibromurato nella polvere domestica e nel siero. *Environ. Sci. Technol.* **44** , 5627–5632 (2010).

14. Cowell, WJ *et al*. Determinanti dell'esposizione prenatale agli eteri di difenile polibromurato (PBDE) tra i bambini urbani di minoranza nati tra il 1998 e il 2006. *Environ. Inquinamento.* **233** , 774–781 (2018).

15. Parry, E., Zota, AR, Park, J.-S. & Woodruff, TJ Eteri di difenile polibromurato (PBDE) e metaboliti PBDE idrossilati (OH-PBDE): una tendenza temporale di sei anni nelle donne incinte della California settentrionale. *Chemosphere* **195** , 777–783 (2018).

16. Zota, AR, Adamkiewicz, G. & Morello-Frosch, RA I PBDE rappresentano un problema di equità ambientale? Disparità di esposizione per status socioeconomico. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **44** , 5691–5692 (2010).

17. Quirós-Alcalá, L. *et al*. Concentrazioni e carichi di eteri difenilici polibromurati nella polvere proveniente da famiglie a basso reddito in California. *Environ*. *Int*. **37** , 592–596 (2011).

18. Rose, M. *et al*. PBDE in bambini di 2-5 anni dalla California e associazioni con dieta e ambiente interno. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **44** , 2648–2653 (2010).

19. Windham, GC *et al*. Carichi corporei di ritardanti di fiamma bromurati e altri composti organoalogenati persistenti e loro descrittori nelle ragazze statunitensi. *Environ*. *Ris*. **110** , 251–257 (2010).

20. Stapleton, HM, Eagle, S., Sjödin, A. & Webster, TF Serum PBDE in una coorte di bambini della Carolina del Nord: associazioni con salviette, polvere domestica e variabili socioeconomiche. *Environ*. *Prospettiva sanitaria*. **120** , 1049-1054 (2012).

21. Zota, AR *et al*. Eteri di difenile polibromurato (PBDE) e metaboliti PBDE idrossilati (OH-PBDE) nei tessuti materni e fetali e associazioni con l'espressione genica del citocromo P450 fetale. *Environ*. *Int*. **112** , 269–278 (2018).

22. Robinson, JF *et al*. Profilo genomico degli effetti del BDE-47 sui citotrofoblasti placentari umani. *Toxicol*. *Sci*. **167** , 211–226 (2019).

23. Leonetti, C., Butt, CM, Hoffman, K., Miranda, ML & Stapleton, HM Concentrazioni di eteri di difenile polibromurato (PBDE) e 2,4,6-tribromofenolo nei tessuti placentari umani.

Environ. Int. **88** , 23-29 (2016).

24. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U. & Main, KM Effetti sulla tiroide di sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino. *Mol. Cellula. Endocrinol.* **355** , 240–248 (2012).

25. Zhao, X. *et al*. Correlazione tra l'esposizione prenatale agli eteri di difenile polibromurato (PBDE) e gli esiti del parto infantile: una meta-analisi e uno studio sperimentale. *Int. J. Environ. Ris. Salute pubblica* **14** (2017).

26. Kodavanti, PRS *et al*. Esposizione durante lo sviluppo a una miscela PBDE commerciale, DE-71: effetti neurocomportamentali, ormonali e riproduttivi. *Toxicol. Sci.* **116** , 297–312 (2010).

27. Lam, J. *et al*. Esposizione a PBDE durante lo sviluppo e IQ / ADHD nell'infanzia: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Environ Health Perspect* **125** (2017).

28. Kim, J.-T. *et al*. Comportamento di partizionamento di metalli pesanti e inquinanti organici persistenti tra sangue e tessuti feto-materni. *Environ. Sci. Technol.* **49** , 7411–7422 (2015).

29. Morello-Frosch, R. *et al*. Prodotti chimici ambientali in una popolazione urbana di donne incinte e dei loro neonati da San Francisco. *Environ. Sci. Technol.* **50** , 12464–12472 (2016).

30. Zheng, M.-Y. *et al*. Partizionamento di eteri bifenilici polibromurati dalla madre al feto e potenziali implicazioni sulla salute. *Chemosphere* **170** , 207–215 (2017).

31. Gascon, M. *et al*. Eteri di difenile polibromurato (PBDE) nel latte materno e sviluppo neuropsicologico nei neonati. *Environ. Prospettiva sanitaria*. **120** , 1760-1765 (2012).

32. Fischer, D., Hooper, K., Athanasiadou, M., Athanassiadis, I. & Bergman, A. I bambini mostrano livelli più alti di eteri di difenile polibromurato in una famiglia di quattro persone

in California: un caso di studio. *Environ. Prospettiva sanitaria*. **114** , 1581–1584 (2006).

33. Guo, W. *et al*. I livelli di PBDE nel latte materno stanno diminuendo in California. *Chemosphere* **150** , 505-513 (2016).

34. Chen, Z.-J. *et al*. Eteri di difenile polibromurato (PBDE) in campioni umani di coppie madre-neonato nella Cina meridionale e le loro caratteristiche di trasferimento placentare. *Environ. Int*. **73** , 77-84 (2014).

35. Moog, NK *et al*. Influenza degli ormoni tiroidei materni durante la gestazione sullo sviluppo del cervello fetale. *Neuroscience* **342** , 68-100 (2017).

36. Phillips, DL *et al*. Emivita dei policlorodifenili nei lavoratori esposti professionalmente. *Arco. Environ. Health Int. J*. **44** , 351–354 (1989).

37. Helsel, DR *Nondetects and Data Analysis: Statistics for Environmental Data* . (Wiley, New York, 2005).

38. Akritas, MG, Murphy, SA e LaValley, MP L'estimatore Theil-Sen con dati doppiamente censurati e applicazioni all'astronomia. *Marmellata. Statistica. Assoc*. **90** (1995).

39. Leonetti, C. *et al*. Ritardanti di fiamma bromurati nei tessuti placentari: associazioni con il sesso infantile e gli endpoint degli ormoni tiroidei. *Environ. Salute* **15** , 113 (2016).

40. US Census Bureau. *Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, Office of Minority Health. Profilo ispanico / latino* . https://minorityhealth.hhs.gov/templates/browse.aspx?lvl=2&lvlID=54 (2009).

41. Krieger, N. Un glossario per l'epidemiologia sociale. *J. Epidemiol. Commun. Salute* **55** , 693–700 (2001).

42.

42. VanderWeele, TJ & Robinson, WR Sull'interpretazione causale della razza nelle regressioni che si adattano alle variabili confondenti e medianti. *Epidemiology* **25** , 473–484 (2014).

43. Serre, D. & Pääbo, S. Evidenza per gradienti di diversità genetica umana all'interno e tra i continenti. *Genome Res*. **14** , 1679–1685 (2004).

44. Ng, PC, Zhao, Q., Levy, S., Strausberg, RL & Venter, JC Genomi individuali invece di correre per la medicina personalizzata. *Clin*. *Pharmacol*. *Ther.* **84** , 306-309 (2008).

45. Castorina, R. *et al*. Determinanti dei livelli sierici di etere difenilico polibromurato (PBDE) tra le donne in gravidanza nella coorte CHAMACOS. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **45** , 6553–6560 (2011).

46. Hurley, S. *et al*. Valutazione temporale dei livelli sierici di etere difenilico polibromurato (PBDE) nelle donne di mezza età e anziane della California, 2011-2015. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **51** , 4697–4704 (2017).

47. Dodson, RE *et al*. Dopo l'eliminazione graduale del PBDE: un'ampia gamma di ritardanti di fiamma in campioni ripetuti di polvere domestica dalla California. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **46** , 13056–13066 (2012).

48. Liu, Y., Gong, A.-J., Qiu, L.-N., Li, J.-R. & Li, F.-K. Biodegradazione del decabromodifenil etere (BDE-209) mediante estratto enzimatico grezzo da *Pseudomonas aeruginosa* . *Int*. *J*. *Environ*. *Ris*. *Public Health* **12** , 11829–11847 (2015).

49. Holden, A. *et al*. Insoliti eteri di difenile epta- e ottabrominati e profilo di etere difenilico non abrominato in California, USA, falchi pellegrini (*Falco peregrinus*): Ulteriori prove per la debrominazione dell'etere di difenile bromurato-209. *Environ*. *Toxicol*. *Chem*. **28** , 1906-1911 (2009).

50. La Guardia, MJ, Hale, RC & Harvey, E. Prove di debromination di decabromodiphenyl ether (BDE-209) nel biota da un flusso di ricezione di acque reflue. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **41**

, 6663–6670 (2007).

51. Gómara, B. *et al*. Distribuzione di eteri difenilici polibromurati nel siero del cordone ombelicale umano, nel siero paterno, nel siero materno, nella placenta e nel latte materno dalla popolazione di Madrid, Spagna. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **41** , 6961–6968 (2007).

52. Vizcaino, E., Grimalt, JO, Fernández-Somoano, A. & Tardon, A. Trasporto di inquinanti organici persistenti attraverso la placenta umana. *Environ*. *Int*. **65** , 107–115 (2014).

53. Zota, AR *et al*. Confronto temporale di PBDE, OH-PBDE, PCB e OH-PCB nel siero delle donne in gravidanza del secondo trimestre reclutate dal San Francisco General Hospital, California. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **47** , 11776–11784 (2013).

54. Harrad, S. & Diamond, M. Nuove direzioni: esposizione a eteri di difenile polibromurato (PBDE) e bifenili policlorurati (PCB): scenari attuali e futuri. *Atmos*. *Environ*. **40** , 1187–1188 (2006).

55. Breivik, K., Sweetman, A., Pacyna, JM & Jones, KC Verso un inventario delle emissioni storiche globali per congeneri di PCB selezionati - Un approccio di bilancio di massa: 1. Produzione e consumo globali. *Sci*. *Total Environ*. **290** , 181–198 (2002).

56. Bradman, A. *et al*. Fattori associati ai livelli sierici di etere difenilico polibromurato (PBDE) tra i bambini in età scolare nella coorte CHAMACOS. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **46** , 7373–7381 (2012).

57. Sjödin, A. *et al*. Concentrazioni sieriche di eteri di difenile polibromurato (PBDE) e bifenile polibromurato (PBB) nella popolazione degli Stati Uniti: 2003-2004. *Environ*. *Sci*. *Technol*. **42** , 1377–1384 (2008).

58. Imm, P., Knobeloch, L., Buelow, C. & Anderson, HA Esposizioni domestiche a eteri di difenile polibromurato (PBDE) in una coorte del Wisconsin. *Environ*. *Prospettiva sanitaria*. **117** , 1890–1895 (2009).

Ringraziamenti

Ringraziamo tutti i partecipanti alla ricerca e il personale clinico del San Francisco General Hospital Women's Options Center (WOC) per l'assistenza e il supporto in questo studio. Ringraziamo in particolare Erin DeMicco per il coordinamento dello studio e Cheryl Godwin de Medina per il reclutamento dello studio e la raccolta dei campioni nel WOC. Questo lavoro è stato supportato dalla US Environmental Protection Agency (n. RD-83543301) e dal National Institute of Environmental Health Sciences (P01ES022841, R00ES023846). Queste fonti di finanziamento non hanno avuto alcun coinvolgimento nella conduzione della ricerca o nella preparazione di questo articolo.

Informazioni sull'autore

Affiliazioni

1. Program on Reproductive Health and the Environment, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, Mailstop 0132, 550 16th Street, 7th Floor, San Francisco, CA, 94143, USA

   Julia R. Varshavsky, Joshua F. Robinson e Tracey J. Woodruff

2. Dipartimento di medicina preventiva, University of Tennessee Health Science Center, 66 North Pauline St, Memphis, TN, 38163, USA

   Saunak Sen

3. Center for Reproductive Sciences and Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Avenue, San Francisco, CA, 94143, USA

   Joshua F. Robinson e Susan J. Fisher

4. Laboratorio di chimica ambientale, Dipartimento per il controllo delle sostanze tossiche, California Environmental Protection Agency, 700 Heinz Ave # 200, Berkeley, CA, 94710, USA

Sabrina Crispo Smith, Julie Frankenfield, Yunzhu Wang, Greg Yeh e June-Soo Park

Contributi

JRV ha pianificato lo studio, eseguito l'analisi statistica, interpretato i risultati e redatto il manoscritto. SS ha supervisionato l'analisi statistica, interpretato i risultati e fornito feedback critici e revisioni al manoscritto. TJW ha pianificato lo studio, ha interpretato i risultati e fornito feedback critici e revisioni al manoscritto. SJF e JFR hanno fornito feedback critici e revisioni al manoscritto. SCS e JSP hanno supervisionato l'analisi chimica dei campioni biologici e fornito feedback critico e revisioni al manoscritto. JF, YW e GY hanno eseguito l'analisi chimica dei campioni biologici. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

autore corrispondente

Corrispondenza a Tracey J. Woodruff .

Dichiarazioni etiche

Interessi conflittuali

Gli autori non dichiarano interessi in competizione.

Informazioni aggiuntive

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Informazione supplementare

Informazione supplementare.

Diritti e autorizzazioni

Accesso aperto Questo articolo è concesso in licenza con una licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi mezzo o formato, a condizione che si attribuisca il credito appropriato all'autore / agli autori originali e alla fonte, fornire un collegamento alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche. Le immagini o altro materiale di terze parti in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, se non diversamente indicato in una linea di credito al materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalle normative legali o eccede l'uso consentito, sarà necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitarehttp://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ .

Ristampe e autorizzazioni

A proposito di questo articolo

Cita questo articolo

Varshavsky, JR, Sen, S., Robinson, JF *et al*. Differenze razziali / etniche e geografiche nei livelli di etere difenilico polibromurato (PBDE) tra i tessuti materno, placentare e fetale durante la metà

della gestazione. *Sci Rep* **10,** 12247 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-69067-y

Ricevuto 21 gennaio 2020 **Accettato** 05 maggio 2020 **Pubblicato** 22 luglio 2020

DOI https://doi.org/10.1038/s41598-020-69067-y

Condividi questo articolo

Chiunque condividi il seguente link sarà in grado di leggere questo contenuto:

Ottieni link condivisibile

Fornito dall'iniziativa di condivisione dei contenuti Springer Nature SharedIt

Soggetti

Biologia cellulare • Biologia computazionale e bioinformatica • Biologia dello sviluppo • Immunologia • Microbiologia • Biologia molecolare • Fisiologia • Cellule staminali • Biologia dei sistemi

Rapporti scientifici ISSN 2045-2322 (in linea)

© 2020 Springer Nature Limited