



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione -
DPSS**

**Corso di Laurea Magistrale in Psicologia di comunità, della promozione del
benessere e del cambiamento sociale**

Tesi di Laurea Magistrale

**Sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) e salute: il caso del
Veneto**

Per- and Polyfluoroalkyl substances (PFAS) and health: the case of Veneto

Relatore

Prof. Roberto De Vogli

Laureanda: Lorena Renata Tamas

Matricola: 1202911

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO I - Effetti dei PFAS sulla salute delle persone.....	3
1.1 Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS): cosa sono	3
1.2 Esposizione a PFAS ed esiti di salute.....	5
1.2.1 Trasferimento madre-bambino.....	5
1.2.2 Crescita fetale e postnatale.....	6
1.2.3 Sistema immunitario	8
1.2.4 Allergie.....	8
1.2.5 Malattie dermatologiche.....	9
1.2.6 Apparato respiratorio.....	10
1.2.7 Apparato digerente	11
1.2.8 Malattie cardiovascolari	13
1.2.9 Sistema scheletrico.....	14
1.2.10 Infertilità femminile	16
1.2.11 Infertilità maschile.....	18
1.2.12 Tiroide e ormoni tiroidei	20
1.2.13 Funzione renale	22
1.2.14 Tumore e cancro al seno.....	23
1.2.15 Salute mentale (neuropsichiatria).....	24
1.2.16 Conclusioni e limiti	26
CAPITOLO II - Il caso del veneto	29
2.1 Casi oltreoceano	29
2.2 Contaminazione da PFAS in Veneto	30
2.3 Esposizione a PFAS e conseguenze sulla salute della popolazione	33
CAPITOLO III - Azioni di promozione della salute	39
3.1 Reazione delle autorità competenti alla contaminazione da PFAS in Veneto	39
3.2 Possibili azioni di promozione della salute	41
3.3 Il contributo dei movimenti sociali.....	42
CONCLUSIONE	47
BIBLIOGRAFIA	53
SITOGRAFIA.....	81
APPENDICE.....	A-1

INTRODUZIONE

La contaminazione da PFAS (sostanze perfluoroalchiliche) rappresenta uno dei disastri ambientali più gravi tra quelli avvenuti in Italia. Una fetta importante della popolazione del Veneto per anni ha consumato acqua potabile inquinata da queste sostanze. Il tutto è avvenuto all'insaputa delle persone in quanto questi composti chimici prodotti dall'uomo sono invisibili, incolori e insapori. Si ritiene che un'azienda di Trissino, in provincia di Vicenza ne sia la responsabile principale. Tutt'ora tale impresa è sotto processo anche se è dal 2013 che la notizia è di dominio pubblico. L'inquinamento da PFAS accadeva più o meno negli stessi anni anche negli Stati Uniti. Oltreoceano le autorità hanno tentato di tenere sotto controllo la contaminazione e risolvere quanto più possibile le conseguenze sulla salute della popolazione coinvolta attraverso, ad esempio, il finanziamento di uno studio epidemiologico da parte dell'azienda ritenuta responsabile.

Dalla scoperta della contaminazione da PFAS in diversi stati del mondo gli studiosi hanno cominciato a produrre ricerche che coinvolgessero persone esposte a diversi livelli di PFAS per osservarne l'effetto sulla salute degli individui. Nel primo capitolo verrà affrontata l'analisi della letteratura per quanto riguarda gli effetti che le sostanze perfluoroalchiliche hanno sulla salute delle persone. In particolare, verranno prese in considerazione le caratteristiche e i risvolti sulla salute degli individui nei seguenti campi: trasferimento madre-bambino, crescita fetale e postnatale, sistema immunitario, allergie, malattie dermatologiche, apparato respiratorio, apparato digerente, malattie cardiovascolari, sistema scheletrico, infertilità femminile, infertilità maschile, tiroide e ormoni tiroidei, funzione renale, tumore e cancro al seno e salute mentale.

Nel secondo capitolo verrà presentato il caso della contaminazione da queste sostanze in Veneto. Inoltre, saranno descritti studi che hanno coinvolto la popolazione locale e che evidenziano il ruolo delle sostanze perfluoroalchiliche sull'esito di alcune malattie e disturbi.

Nell'ultimo capitolo verranno indicate alcune azioni che, se messe in pratica, potrebbero facilitare la risoluzione della contaminazione da PFAS, dopo aver precedentemente

esposto le azioni delle autorità competenti a seguito della scoperta dell'inquinamento per proteggere la salute della popolazione coinvolta. Infine, verranno descritte alcune azioni da parte dei movimenti sociali che si sono creati per far fronte alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche e come hanno rappresentato le richieste della popolazione esposta per ottenere risposte da parte delle autorità.

CAPITOLO I - Effetti dei PFAS sulla salute delle persone

Le sostanze perfluoroalchiliche non sono presenti naturalmente nell'ambiente ma sono prodotte dall'essere umano. Dopo aver descritto più in particolare cosa siano i PFAS sarà analizzata l'associazione tra questi composti e loro effetti sulla salute delle persone.

1.1 Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS): cosa sono

I PFAS sono composti organici costituiti da una catena di atomi di carbonio, lunga da 4 a 14 atomi, totalmente fluorurata e da un gruppo funzionale idrofilico. Il gruppo funzionale idrofilico permette al composto di sciogliersi in acqua ma non nei solventi oleosi (CNR-IRSA, 2013). Dal 1950 le sostanze perfluoroalchiliche vengono ampiamente utilizzate nell'industria essendo composti chimicamente e termicamente stabili, grazie anche alla stabilità e forza del legame carbonio-fluoro. I PFAS hanno contemporaneamente una natura idrofobica e lipofobica, ovvero sono repellenti al grasso. Queste caratteristiche permettono loro di essere impiegati come emulsionanti e polimeri. Nella forma di polimeri sono utilizzati come repellenti per macchie su tessuti e sul suolo, carta oleata e incarti di cibo. Sottoforma di tensioattivi sono in grado di abbassare la tensione superficiale dell'acqua e possono essere usati come coadiuvanti per la realizzazione di fluoropolimeri, produzione di vernici e schiume a base acquosa per estinguere gli incendi che implicano liquidi altamente infiammabili (Buck et al., 2011). Sono presenti anche in pentole e utensili da cucina, tessuti, pelli, tappeti e materassi (Cui, Gao & Deng, 2020).

I composti perfluoroalchilici possono essere prodotti principalmente mediante due processi: la fluorurazione elettrochimica (ECF) e la telomerizzazione. L'ECF prevede che una materia prima organica subisca elettrolisi reagendo con il fluoruro di idrogeno (HF) per far sostituire tutti gli atomi di idrogeno con quelli di fluoro. Da questo tipo di processo risultano isomeri sia a catena lineare che ramificata (Buck et al., 2011).

Da una parte, quindi, i PFAS sono utili nelle industrie in cui vengono impiegati, ma

dall'altra, invece, quello che preoccupa è la loro prevalenza, mobilità, persistenza e bioaccumulo nell'ambiente e negli organismi che li ingeriscono (Cui et al., 2020). Molte di queste sostanze vengono decomposte e trasformate in altri PFAS evidenziandone il carattere dinamico nell'ambiente (Johnson et al, 2020).

Le sostanze di questa categoria più conosciute sono l'acido perfluorooctanoico (PFOA) (**Figura 1.1**) e l'acido perfluorooctansolfonico (PFOS) (**Figura 1.2**) (CNR-IRSA). Entrambi sono a catena lunga, ovvero con un numero di atomi di carbonio superiore a sei. Nell'Unione Europea è stato ristretto l'utilizzo del PFOA, mentre il PFOS è incluso nella Convenzione di Stoccolma tra gli inquinanti organici persistenti, nell'allegato B, cioè restrizioni del suo uso (Buck et al., 2011).

L'emivita del PFOS è minore nelle donne rispetto agli uomini; questo può essere spiegato in parte dalla perdita del fluido mestruale. La differenza nell'eliminazione dell'emivita è superiore al 30% (EPA (PFOS), 2016). L'emivita indica il tempo necessario affinché la concentrazione di PFOS si dimezzi rispetto a quella iniziale. Studi sulla popolazione di lavoratori a contatto con questa sostanza riportano come tempo necessario per l'eliminazione dell'emivita di 5.4 anni, media aritmetica, e 4.8 anni, media geometrica. Nei bambini di età inferiore all'anno l'emivita del PFOS sembra essere di 4.1 anni (*ibid.*). Per quanto riguarda l'emivita del PFOA, come per il PFOS, questo è minore nelle donne che eliminano questo composto tramite il sangue mestruale rispetto alle donne più anziane e agli uomini. L'emivita del PFOA varia da circa 2.3 anni a 3.26 anni (media geometrica) nella popolazione normale. Come per il PFOS, il tasso di eliminazione del PFOA nei bambini può essere minore rispetto a quello degli adulti. In uno studio su una popolazione occupazionale a contatto con la sostanza la media dell'emivita era di 3.8 anni e la mediana 3.5 anni (EPA (PFOA), 2016).

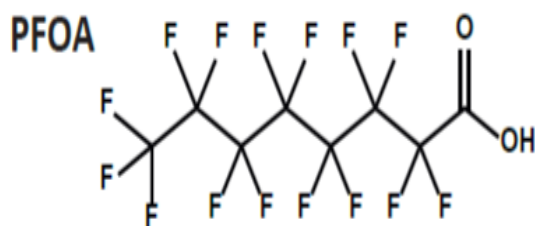


Figura 1.1 Struttura chimica del PFOA (CNR-IRSA, 2013)

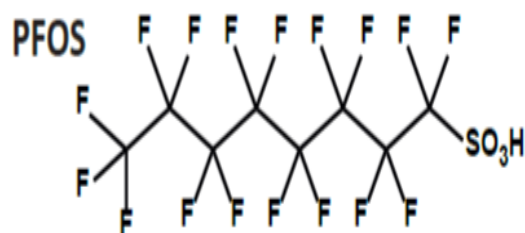


Figura 1.1 Struttura chimica del PFOS (CNR-IRSA, 2013)

1.2 Esposizione a PFAS ed esiti di salute

Dopo la scoperta di acque potabili inquinate da sostanze perfluoroalchiliche sia negli Stati Uniti che in Europa e Asia, gli studiosi hanno cominciato ad occuparsi di ricerche sugli effetti che queste sostanze hanno sulla salute delle persone. Le analisi che seguono comprendono sia articoli con popolazioni esposte ad alte concentrazioni di PFAS che, per la maggior parte, popolazioni con livelli relativamente bassi di questi composti nel sangue, data l'esposizione ubiquitaria di queste sostanze nell'ambiente. Sono analizzati gli effetti della presenza delle sostanze perfluoroalchiliche su una moltitudine di esiti di salute, iniziando dall'evidenza circa il trasferimento di queste sostanze da madre a bambino. In seguito, verrà affrontato lo studio dell'associazione tra esposizione a PFAS con crescita fetale e postnatale, problematiche relative al sistema immunitario, quindi le allergie e le malattie dermatologiche. Dopo aver puntualizzato l'associazione tra esposizione a PFAS e malattie dell'apparato respiratorio, si passerà all'apparato digerente, alle malattie cardiovascolari e al sistema scheletrico. Saranno proposte evidenze circa l'associazione tra sostanze perfluoroalchiliche e infertilità sia femminile che maschile, e una possibile associazione anche con tiroide e ormoni tiroidei e funzione renale. L'insufficiente numerosità degli articoli e la complessità dell'argomento non permetteranno di sbilanciarsi verso la presenza di un'associazione tra PFAS e tumori e cancro al seno nel primo caso, e con effetti sulla salute mentale e disturbi neuropsichiatrici nel secondo.

1.2.1 Trasferimento madre-bambino

Nel 2015 Manzano-Salgado e colleghi riportano buone correlazioni tra matrici (plasma e siero) materne e del cordone ombelicale che indicano il trasferimento dei PFAS attraverso la placenta. I PFAS sono trasferiti in quantità significative da madre a feto, con preferenza per il siero per quasi tutte le sostanze studiate da Eryasa et al. (2019). Le correlazioni tra queste sostanze presenti nel siero materno e in quello del cordone ombelicale indicano che il trasferimento è significativo. Mamsen e colleghi (2017) hanno riscontrato una correlazione positiva tra età del feto e proporzione feto-madre per PFOS, PFOA, PFNA (acido perfluorononanoico), PFUnDA (acido perfluoroundecanoico) e PFDA (acido perfluorodecanoico). Uno studio del 2019 riporta che le concentrazioni di PFAS nel tessuto embrionale/fetale erano inferiori rispetto a quelle trovate nel siero materno ma al

contempo simili a quelle ritrovate nella placenta. Inoltre, come riportato sopra, l'esposizione ai PFAS aumenta al progredire della gestazione. Sono state trovate concentrazioni di PFAS più elevate nel polmone e fegato di feti di donne che hanno subito un'interruzione legale di gravidanza o morte fetale intrauterina (Mamsen et al., 2019). Workman et al. (2019) hanno riportato, invece, una forte correlazione tra concentrazioni di PFOS, PFOA, PFDA e PFHxS (perfluoroesansulfonato) nel plasma materno e quelle del sangue del cordone ombelicale del neonato. L'efficienza di trasferimento placentare (PTE) per i PFAS a catena corta, come PFBA (acido perfluorobutanoico), PFPeA (acido perfluoropentanoico) e PFHxA (acido perfluoroesanoico) è di molto superiore rispetto a quello per PFOA e PFOS (Gao et al. 2019). Lo riporta anche uno studio precedente in cui i composti perfluorurati a catena corta (rispetto a quelli a catena lunga) erano trasferiti più efficientemente dal siero materno a quello del cordone ombelicale (Kim et al., 2011). Secondo uno studio di Cai e collaboratori (2020) i PFAS alternativi, come Cl-PFESAs (etere solfonato polifluorurato clorurato) e PFBA, possono attraversare la placenta più semplicemente rispetto a quelli più convenzionali (PFOS, PFOA). L'allattamento è una fonte importante di esposizione ai PFAS per bambini. In più, secondo Barbarossa et al. (2013) comporta un rischio maggiore per i primogeniti, in quanto le concentrazioni di PFOA e PFOS sono risultate più elevate nei campioni di latte di donne primipare. Uno studio precedente, del 2011, aveva riportato, invece, che il siero materno non potesse essere ritenuto un possibile predittore dell'esposizione a PFC (perfluorocarburanti) nel latte materno (Kim et al., 2011). Secondo Papadopoulou e colleghi (2016) il trasferimento placentare (prenatale) e quello attraverso l'allattamento era il principale determinante delle concentrazioni di PFOA, PFOS, PFHxS e PFHpS (acido perfluoroeptansolfonico) nei bambini.

Nel complesso gli studi evidenziano che il trasferimento di PFAS da madre a bambino avvenga principalmente durante la gravidanza attraverso la placenta e in seguito durante l'allattamento (la **tabella A1** in appendice comprende gli articoli analizzati e loro risultati principali).

1.2.2 Crescita fetale e postnatale

Secondo Cao e collaboratori (2018) le concentrazioni di PFOA sono associate negativamente con indicatori di crescita gestazionale e postnatale (peso fetale, lunghezza e circonferenza della testa). Gli autori hanno osservato anche un'associazione positiva tra

PFDODA e PFHxS con indicatori di crescita postnatale; i risultati della loro ricerca non indicano con certezza l'esistenza o meno di un legame tra PFAS e crescita fetale e postnatale. Allo stesso modo risultati contrastanti sono stati registrati nello studio di Souza et al. (2020) in cui PFOS e PFOA erano associati positivamente con IUGR (crescita intrauterina ristretta). Non è stata trovata alcuna associazione tra PFOA e PFOS con basso peso alla nascita. Manzano-Salgado e colleghi (2017) non hanno riportato nessuna associazione tra PFAS ed esiti alla nascita (peso standardizzato, lunghezza, circonferenza della testa ed età gestazionale). Per quanto riguarda la distanza ano-genitale (AGD) non c'è alcuna evidenza chiara di un'associazione negativa di quest'ultima con i PFAS nel plasma materno nei maschi o con qualunque cambiamento nelle femmine (Arbuckle et al., 2020). Lee et al. (2016) nel loro studio non hanno riportato nessuna associazione tra PFAS e peso alla nascita. Uno studio del 2017 conferma l'assenza di associazione tra PFAS e peso alla nascita, e anche con lunghezza alla nascita e indice ponderale (calcolato come il rapporto tra peso alla nascita in grammi e lunghezza in centimetri cubi) (Shi et al., 2017). La maggior parte degli articoli analizzati relativi alla relazione tra esposizione a PFAS e crescita fetale e postnatale indicano una associazione tra questi in termini negativi. Secondo Manea e colleghi (2020) vivere in aree contaminate da PFAS aumenta significativamente la probabilità di SGA (bambino piccolo per età gestazionale) severa. A sostegno di questo la ricerca di Wikström e colleghi (2019) riporta che i livelli di PFOS, PFOA, PFNA, PFDA e PFUnDA materni sono associati negativamente con SGA e con il peso alla nascita, solo nelle femmine. Il peso alla nascita è associato negativamente con PFOS (Lien et al., 2013), PFOA materno e PFHxS (Lee et al., 2013), PFHxS e PFUnDA materni (Callan et al., 2016), PFOA e PFNA materni (Starling et al., 2017) e PFOA, PFHpA (acido perfluoroeptanoico), PFDODA (acido perfluorododecanoico), isomeri ramificati PFOS (Li et al., 2017) e con PFNA, PFDA e PFTrDA materni (acido perfluorotridecanoico) nelle femmine (Kashino et al., 2020). Infine, la lunghezza alla nascita è associata negativamente con PFOA materno (Lee et al., 2013), PFBA materno (Gao et al., 2019) e con PFNA materno (Kashino et al., 2020). Le matrici utilizzate negli studi analizzati riguardo la crescita fetale e postnatale sono relative sia alla madre (siero materno) che al feto/bambino (siero del cordone ombelicale). Dagli studi esaminati risulta che i PFAS siano in generale associati a basso peso alla nascita e associati negativamente

con indicatori di crescita durante la gravidanza e postnatali (si veda la **tabella A2** in appendice per una sintesi delle ricerche).

1.2.3 Sistema immunitario

I PFAS hanno effetti sul sistema immunitario, ad esempio, facendo diminuire gli anticorpi anti-rosolia nel siero di bambini fino a 3 anni (Granum et al., 2013). Anche Pilkerton e colleghi (2018) hanno riportato un'associazione negativa tra PFAS, nello specifico PFOA, e concentrazioni di IgG di rosolia. I livelli di PFOA sono associati negativamente con anticorpi al vaccino contro Hib (*Haemophilus Influenzae b*), tetano e difterite in bambini di 1 anno (Abraham et al., 2020). Nello stesso studio è risultato che PFOA e PFOS non hanno nessuna influenza sulle infezioni. Secondo Stein, McGovern e colleghi (2016) il PFOS è associato negativamente con anticorpi di rosolia e parotite in adolescenti (12-19 anni). Nella ricerca di Stein, Ge et al. (2016) non è stata osservata nessuna riduzione dell'immunità in risposta al vaccino in adulti sani in relazione alle concentrazioni di PFAS nel siero. Il PFOA e il PFOS sono associati positivamente con febbre e tosse, sintomi di infezioni (Dalsager et al., 2016). Nello studio di Fei e colleghi (2010) non è stata rilevata alcuna associazione tra esposizione prenatale a PFOA e PFOS con ospedalizzazioni per malattie infettive durante la prima infanzia.

L'esposizione a certi PFAS influenza la risposta anticorpale negativamente; per quanto riguarda i sintomi di infezioni e le malattie infettive non è chiara la relazione di queste con le sostanze perfluoroalchiliche (si consulti la **tabella A3** in appendice per i risultati principali degli articoli analizzati).

1.2.4 Allergie

Le allergie possono essere considerate esiti di salute legati all'immunità e al sistema immunitario. Granum e colleghi (2013) nella loro ricerca non hanno rilevato nessuna associazione tra PFAS ed esiti di salute legati ad allergie. Tale assenza di associazione è stata osservata anche in uno studio del 2018 di Impinen e colleghi nel caso della rinite allergica e sensibilizzazione allergica. In un lavoro recente di Kvaalem et al. (2020) è stata rilevata, invece, un'associazione positiva tra PFNA e PFHpS con rinite in ragazze di 10-16 anni. L'esposizione prenatale ai PFAS non risulta associata a malattie allergiche senza considerare lo stato del vaccino (presente o meno) (Timmermann et al., 2017). PFDODA

e PFTrDA sono associati negativamente con malattie totali allergiche in bambini (Goudarzi, Miyashita et al., 2016). Il livello di IgE nel sangue del cordone ombelicale di bambini era correlato positivamente con PFOA e PFOS in uno studio del 2011 di Wang e collaboratori. Un anno dopo, Okada et al. (2012) hanno trovato un'associazione negativa tra PFOA nel siero materno e livello di IgE nel cordone ombelicale di bambine. Nello stesso studio viene riportata un'assenza di associazione tra PFOA e PFOS materne con l'allergia al cibo. La stessa assenza di associazione con i PFAS era riportata anche nella ricerca di Averina e colleghi (2019), assieme a quella per rinite allergica e allergia al polline. Il PFOS era risultato associato positivamente al nichel. Nel 2016 Buser e Scinicariello avevano osservato un'associazione negativa tra PFNA e sensibilizzazione al cibo (livelli di IgE) e un'associazione positiva tra PFOA, PFOS e PFHxS con probabilità di allergie al cibo. Risultati contraddittori sono stati rilevati anche nella ricerca di Stein, McGovern et al. (2016), in cui non è risultata nessuna associazione negativa tra PFAS e condizioni allergiche e bambini con livelli più elevati di PFOS avevano meno probabilità di essere sensibilizzati ad allergeni. Il PFOA era risultato associato positivamente con rinite e i bambini esposti a PFOS erano più disposti a sensibilizzarsi alla muffa.

Tenendo in considerazione gli studi analizzati (riassunti nella **tabella A4** in appendice) non è possibile stabilire l'esistenza di un'associazione positiva tra esposizione a PFAS e allergie.

1.2.5 Malattie dermatologiche

La dermatite atopica (AD) è la malattia della pelle più diffusa durante l'infanzia e costituisce il primo passo verso la marcia atopica, ovvero il naturale decorso delle malattie atopiche. È inoltre, un fattore di rischio per le malattie allergiche respiratorie, come asma e rinite allergica. L'esposizione al PFOA è associata positivamente all'inizio precoce di AD (Wen, Wang, Chuang et al., 2019; Wen, Wang, Chen et al., 2019). Chen e colleghi (2018) avevano riportato un'associazione positiva anche tra esposizione prenatale a PFDA, PFDoDA e PFHxS con rischio di AD in bambine fino a 2 anni. In un'altra ricerca, pubblicata nello stesso anno, non era stata rilevata alcuna associazione tra PFAS e AD in bambini/e a 2 e 10 anni (Impinen et al., 2018). Anche Wang e collaboratori (2011) avevano riportato un'assenza di associazione tra esposizione a PFOA e PFNA durante la gravidanza e AD in bambini/e di 2 anni. Uno studio più recente riporta un'associazione

negativa tra esposizione a PFNA e PFUnDA durante l'infanzia e AD all'età di 10 e 16 anni in ragazze (Kvalem et al., 2020). L'eczema è un sintomo di disturbo allergico chiamato anche dermatite. Goudarzi, Miyashita et al. (2016) affermano che l'esposizione prenatale a PFDoDA e PFTrDA sia associata negativamente con eczema in bambini/e di 4 anni. L'esposizione ai PFAS durante l'adolescenza non è associata ad eczema atopico (Averina et al., 2019).

I risultati degli articoli considerati per l'analisi degli effetti sulle malattie dermatologiche da esposizione a PFAS (si veda la **tabella A5** in appendice) rilevano una possibile associazione tra queste sostanze e dermatite atopica durante l'infanzia.

1.2.6 Apparato respiratorio

I PFAS possono aumentare il rischio di problemi respiratori, come l'asma, il raffreddore comune, LRTI (infezione del tratto respiratorio inferiore) e alterare parametri della funzione polmonare. L'asma risulta essere associato positivamente all'esposizione a PFAS (Qin et al., 2017; Zhou et al., 2017), in particolare con PFOS in bambini di 3-5 anni (Jackson-Browne et al., 2020), PFNA in bambini di 5 anni (Beck et al., 2019), PFHxS lineare in adolescenti (Averina et al., 2019), PFHpA in ragazze di 10 anni (Kvalem et al., 2020), e PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA e PFDA in bambini non vaccinati per MMR (morbillo, parotite, rosolia) a 5 e 13 anni (Timmermann et al., 2017). In quest'ultima ricerca, però, l'esposizione prenatale a PFAS non è risultata associata con asma senza considerare anche lo stato della vaccinazione (presente o no). I lavori di Workman et al. (2019) e Gaylord e colleghi (2019) riportano assenza di associazione tra PFAS e respiro asmatico in neonati nel primo e diagnosi di asma nel secondo. Anche Impinen e colleghi (2018) hanno riportato un'assenza di associazione tra PFAS e asma. La funzione polmonare viene misurata mediante indicatori come capacità vitale forzata, volume espiratorio forzato e flusso espiratorio forzato. Nella ricerca di Qin e colleghi del 2017 la funzione polmonare è stata associata negativamente ad esposizione a PFOS, PFOA, PFNA e PFHxS in bambini asmatici. In studi successivi non è stata trovata alcuna associazione tra esposizione a PFAS e funzione polmonare (Kvalem et al., 2020; Gaylord et al., 2019; Impinen et al., 2018). L'infezione alle vie respiratorie è stata associata positivamente ai PFAS presenti nel codone ombelicale. In particolare, le infezioni del tratto respiratorio inferiore risultano associate con livelli di PFOS, PFOA, PFOSA, PFNA

e PFUnDA in bambini/e fino a 10 anni (Impinen et al., 2018) e con PFHpA e PFHpS in ragazzi/e dai 10 ai 16 anni (Kvalem et al., 2020).

Le sostanze perfluoroalchiliche potrebbero essere associate ad asma e a infezioni del tratto respiratorio inferiore. Tali risultati dovrebbero essere considerati con cautela in quanto i risultati degli studi considerati sono misti e non permettono di stabilire con certezza tale associazione (le caratteristiche delle ricerche sono sintetizzate nella **tabella A6** in appendice).

1.2.7 Apparato digerente

I disturbi legati all'apparato digerente analizzati in seguito circa la loro relazione con l'esposizione a PFAS riguardano la funzionalità epatica, il diabete e il glucosio nel sangue, la colite ulcerosa e la malattia infiammatoria intestinale.

L'esposizione a basse dosi di PFAS nell'ambiente è legata ad una funzione epatica alterata: enzimi epatici come ALT (alanina aminotransferasi), ALP (fosfatasi alcalina) e GGT (gamma glutamil transpeptidasi) tendono ad incrementare la loro attività all'aumentare della concentrazione di PFAS nel plasma. Ad un aumento dei livelli di PFAS corrisponde una diminuzione della bilirubina nel siero, indicando l'assenza di un problema per la salute delle persone (Salihovic et al., 2018) Uno studio riguardante un'area altamente esposta a PFAA (acidi perfluoroalchilici) in Cina ha evidenziato un'associazione positiva tra esposizione a PFOA e isomero 1m-PFOS con livelli di ALT nel siero di 1605 adulti. Nella stessa ricerca Nian e collaboratori (2019) hanno inoltre osservato che i livelli di ALT e AST (aspartato aminotransferasi) aumentavano all'aumentare della concentrazione di PFNA nel siero. Infine, gli autori hanno osservato un'associazione tra PFAS e livelli anormali di prealbumina (proteina prodotta principalmente a livello del fegato). L'esposizione a isomeri ramificati di PFAA è associata al rischio di disfunzione epatocellulare clinicamente rilevante. I PFAA sono anche associati ad aumento di CK18 M30, ovvero biomarcatori sierologici di morte degli epatociti (Bassler et al., 2019). Le globuline sono proteine sintetizzate per la maggior parte nel fegato e in uno studio di Liu et al. (2018) sono risultate associate negativamente con PFOA lineari e PFOS ramificati. Gli autori, inoltre, hanno osservato un aumento nel siero di albumina e proteine totali all'aumentare della concentrazione di PFAS, relazione che non indica problematicità a livello del fegato. La severità della steatosi epatica non

alcolica (NAFLD), malattia del fegato, può peggiorare con l'incremento dei livelli di PFAS nel siero. La steatoepatite non alcolica (NASH), in particolare, è associata positivamente con PFOS e PFHxS. L'aumento della concentrazione di quest'ultima sostanza può incrementare il rischio di fibrosi epatica lieve o moderata (Jin et al., 2020). Sun e collaboratori (2018) riportano un aumento nel rischio di diabete di tipo 2 con l'incremento della concentrazione di PFOS e PFOA nel sangue (livelli misurati 6-7 anni prima). Per Mancini e colleghi (2018) l'associazione tra PFOA e diabete di tipo 2 è negativa e a forma di U, mentre per il PFOS non risulta nessuna associazione. Nel 2016 Su et al. riportavano, invece, per il PFOS un'associazione positiva con un'alterata tolleranza al glucosio e rischio di diabete. Altri PFAS, come PFOA, PFNA e PFUA avevano un effetto protettivo contro l'intolleranza al glucosio e il rischio di diabete. Valori elevati di glucosio nel sangue possono portare allo sviluppo di diabete. Nella ricerca di Wang e collaboratori (2018) i livelli di glucosio sono risultati associati positivamente con PFOS ramificati; nessuna associazione è stata trovata tra PFAS e GDM (diabete mellito gestazionale). In donne ad alto rischio di diabete mellito gestazionale è stata osservata un'associazione positiva tra PFHxS con glucosio e insulina a digiuno, e resistenza all'insulina. Il PFNA era associato anch'esso positivamente con insulina a digiuno e funzione delle cellule beta (cellule pancreatiche che liberano insulina in situazioni di iperglicemia) (Jensen et al., 2018). Nello studio di Liu e colleghi (2018) la funzione delle cellule beta era associata positivamente con i PFAS, nello specifico con PFOA lineari e PFOS ramificati, non indicando problematiche legate al diabete. Gli autori della ricerca hanno evidenziato un'associazione positiva tra PFOA ramificati e glucosio a digiuno. Gli isomeri del PFOA erano associati negativamente con la gliccoemoglobina, proteina che si lega al glucosio nel sangue e permette il tracciamento dello stato del diabete.

La colite ulcerosa (UC) è una malattia infiammatoria intestinale (IBD) cronica. Nello studio di Steenland et al. (2018) è stato riscontrato il PFOA in concentrazioni maggiori nel siero di pazienti con UC rispetto a persone con il morbo di Crohn e ai controlli. Nel 2020 Xu e colleghi hanno affermato che i PFAS non sono un fattore di rischio per IBD. La ricerca è stata condotta coinvolgendo 63 263 persone esposte ad alti livelli di PFAS residenti in due Comuni svedesi.

L'esposizione ai PFAS può risultare in problematiche a livello epatico, con alterazioni degli enzimi epatici e proteine prodotte da questo organo, oltre a rischi aumentati di malattie epatiche. Gli studi analizzati per quanto riguarda il diabete e il glucosio nel sangue non portano a risultati chiari e univoci, e per questo è necessario tenere in considerazione ulteriori ricerche per poter trarre delle conclusioni. Infine, il basso numero di studi rilevati per lo studio della relazione tra esposizione a PFAS e malattia infiammatoria intestinale non permette in alcun modo di avere un'idea su tale relazione (la **tabella A7** in appendice riassume gli studi considerati).

1.2.8 Malattie cardiovascolari

L'analisi dell'associazione tra esposizione a PFAS e malattie cardiovascolari risulta nel complesso positiva, ovvero evidenzia che l'esposizione a questi composti chimici aumenta la probabilità di disturbi cardiovascolari (i risultati principali degli articoli considerati sono presenti nella **tabella A8** in appendice).

Due studi riguardo l'ipertensione la associano positivamente con i PFAS, nello specifico con MeFOSAA (acido 2-(N-metil-perfluorottano sulfonamide) acetico) (Lin et al., 2020) e PFOA e PFNA (Liao et al., 2020). In gravidanza l'esposizione a PFHxS potrebbe incrementare la probabilità di sviluppare preeclampsia (PE: pressione sanguigna elevata e complicazioni relative, come proteinuria), ma non ipertensione gestazionale (GH), ovvero pressione sanguigna sistolica e/o diastolica elevata. Il PFOS e il PFOA non sono associati a preeclampsia o ipertensione gestazionale (Borghese et al., 2020). Uno studio recente del 2020 non ha riportato nessuna associazione tra PFAS con GH, PE o HDP (disturbi ipertensivi durante la gravidanza) (Huo et al., 2020).

Skuladottir e colleghi (2015) hanno osservato che l'esposizione a PFOA e PFOS aumentava il colesterolo nel siero di donne con gravidanza. Il PFOS risultava associato positivamente anche con il colesterolo totale (TC) e, assieme a PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS con l'HDL (lipoproteina ad alta densità) durante la gravidanza (Starling et al., 2014). I livelli di PFAS nel sangue delle persone tendono ad essere associati positivamente con i lipidi nel sangue. Nel 2013 Fisher e colleghi hanno rilevato che all'aumentare delle concentrazioni di PFHxS si poteva osservare un incremento nei livelli di TC, LDL (lipoproteina a bassa densità), TC/HDL (rapporto TC HDL) e colesterolo non-HDL. Il colesterolo totale è associato positivamente anche a PFOA lineare (Liu et

al., 2018), isomeri lineari del PFOS (Jain & Ducatman, 2018), PFOA e PFOS (Dong et al., 2019), PFNA (Lin et al. 2019) e PFHxS (Li et al., 2020). Una ricerca che ha coinvolto adulti prediabetici riporta l'esistenza di un'associazione positiva tra PFOS con trigliceridi e VLDL e tra PFNA con LDL (Lin et al., 2019). Anche Li e collaboratori (2020) hanno osservato che l'esposizione a PFAS, in particolare PFHxS era associata a valori più alti di LDL. Isomeri di PFOA nel sangue sono associati positivamente ad HDL (Liu et al., 2018). Due studi hanno evidenziato associazioni negative tra esposizione a PFAS e lipidi nel sangue: isomeri ramificati del PFOS sono associati negativamente con colesterolo non-HDL (Jain & Ducatman, 2018) e i PFAS in generale sono associati negativamente con trigliceridi. Nessuna associazione era stata trovata tra PFAS e lipidi nel sangue in un altro studio (Donat-Vargas et al., 2019).

Mattsson e colleghi (2015) hanno condotto uno studio in cui è stata indagata la relazione tra concentrazioni di PFAS nel siero di una popolazione rurale residente in Svezia e diagnosi di coronaropatia circa 12 anni dopo la misurazione dei livelli delle sostanze nel sangue. I risultati non avevano indicato nessuna associazione significativa tra PFAS e rischio di coronaropatia nel tempo. De Toni et al. (2020) hanno studiato la distribuzione del PFOA tra le cellule del sangue di 48 uomini residenti in un'area ad alto inquinamento di PFAS e di 30 uomini provenienti da aree esposte a bassi livelli di questi composti. È risultato che il PFOA preferisca la membrana plasmatica delle piastrine, così facendo queste potrebbero aumentare la fluidità della membrana e portare a modificazioni della proprietà della membrana.

Nel complesso i PFAS hanno effetti particolarmente evidenti sulle malattie cardiovascolari: sebbene gli articoli considerati per analizzare l'ipertensione in relazione all'esposizione ai PFAS siano pochi risulta che l'associazione ci sia, ad esclusione del caso in gravidanza. Per poter stabilire con più certezza la presenza o meno di una relazione forte è però necessario ampliare la numerosità degli studi da considerare. È decisamente più certa la relazione tra PFAS e lipidi nel sangue, nel senso che si osserva un aumento dei livelli di lipidi a concentrazioni sempre più elevate di PFAS.

1.2.9 Sistema scheletrico

L'esposizione ad alte concentrazioni di PFAS aumenta il rischio di osteoporosi in giovani uomini di 18-21 anni (Di Nisio, De Rocco Ponce et al., 2020). Nello studio è risultato che

nell'area esposta a maggiori livelli di PFAS c'era una più alta prevalenza di ragazzi a rischio medio-alto di frattura rispetto all'area di controllo (23.6% vs 9.7% rispettivamente). Khalil e collaboratori (2016) hanno riportato un'associazione positiva tra PFAS e osteoporosi nelle donne partecipanti alla loro ricerca. In un campione di partecipanti ad uno studio in Arabia Saudita Banjabi et al. (2020) è risultata un'associazione tra esposizione a PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS e PFUnDA con osteoporosi.

Un indicatore della densità ossea è il SOS (velocità del suono); non è stata evidenziata alcuna associazione tra questo indicatore e livelli di PFAS nel sangue di bambini obesi (Khalil et al., 2018). La densità mineraria può essere misurata mediante assorbimetria a raggi x a doppia energia (DXA). Questa tecnica è stata utilizzata nella ricerca di Collicino e collaboratori (2020) che non ha rivelato nessuna associazione tra miscuglio di PFAS e densità mineraria ossea (BMD). L'esposizione prenatale ai PFAS è associata negativamente a grandezza e massa ossea in ragazze di 17 anni, mentre l'esposizione a livelli crescenti di PFNA sembra aumentare il contenuto minerario osseo (Jeddy et al., 2018). Nello specifico la densità mineraria ossea del collo del femore è associata negativamente all'esposizione a PFOS. In questa ricerca di Khalil (2016) erano risultate anche altre associazioni per le donne che vi avevano partecipato. Il PFOS era associato negativamente con la BMD del femore totale e del collo del femore, il PFOA con BMD del femore totale. In bambini di 6-10 anni la densità mineraria ossea dell'area totale del corpo esclusa la testa era risultata associata negativamente con l'esposizione a PFAS, in particolare per PFOS, PFOA e PFDA (Cluett et al., 2019). Anche in un altro studio del 2019 la BMD era associata negativamente con l'esposizione ai PFAS: all'inizio della ricerca PFOS e PFOA erano associati a livelli più bassi di densità mineraria ossea nelle regioni della spina dorsale, collo del femore, area intertrocanterica del bacino e bacino totale solo con PFOA. Due anni dopo le concentrazioni iniziali di PFOS, PFNA e PFDA erano ancora associate negativamente con il BMD del bacino totale e di PFOS, PFOA, PFNA e PFDA con l'area intertrocanterica del bacino (Hu et al., 2019).

Nel complesso l'esposizione ai PFAS sembra essere legata ad un rischio aumentato di osteoporosi. Tuttavia, il numero limitato di studi analizzati a riguardo non permette di stabilire con certezza l'esistenza della relazione e per questo sono necessarie ulteriori evidenze che la confermino. I risultati degli articoli analizzati riguardo gli indicatori di

salute ossea (si consulti la **tabella A9** in appendice) permettono di considerare l'esposizione ai PFAS crescente come fattore associato alla diminuzione della densità mineraria ossea nella popolazione.

1.2.10 Infertilità femminile

L'infertilità femminile può avere molteplici cause ed esplicarsi in modi differenti, tra cui aborto e perdita della gravidanza, ritardo del tempo del concepimento, alterazione del ciclo mestruale, endometriosi, alterazione ormonale, sindrome da ovaio policistico, inizio della pubertà ed età al menarca. I risultati principali dell'analisi della relazione tra esposizione ai PFAS e infertilità femminile sono esposti nella **tabella A10** in appendice. In una ricerca di Jensen e collaboratori (2015) in cui hanno partecipato 392 donne con gravidanze, di cui 56 sono finite in aborti, le concentrazioni di PFDA e PFNA erano associate positivamente con aborti. Gli autori non hanno riscontrato nessuna associazione tra esposizione a PFOS e PFOA con aborti. In un altro studio il rischio di perdere una gravidanza non era associato ai PFAS (Buck Louis et al., 2016). Recentemente Liew e colleghi (2020) hanno evidenziato un'associazione positiva tra esposizione a PFOA e PFHxS con la probabilità di subire un aborto tra la dodicesima e la ventiduesima settimana di gravidanza, in particolare per le donne con una gravidanza instaurata in precedenza. Una ricerca che ha coinvolto partecipanti provenienti dalla Groenlandia, Polonia e Ucraina non ha trovato evidenza a sufficienza per poter affermare che l'esposizione ai PFAS riduca la fecondità, ovvero nel di ritardare il tempo per l'avvenuto concepimento (Jørgensen et al., 2014).

La mestruazione può essere considerata come un indicatore della fecondità della donna, nel senso che tale evento riveste un ruolo importante nel mutamento dell'endometrio in assenza di gravidanza e nel prepararlo per l'eventuale impianto dell'embrione. Nella loro ricerca, Zhou et al. (2017), hanno analizzato la concentrazione di PFAS nel sangue di 950 donne che stavano tentando di instaurare una gravidanza. Era emerso che i livelli di PFOA, PFOS, PFNA e PFHxS erano associati positivamente con la probabilità di riportare da parte delle donne una storia di cicli mestruali irregolari e lunghi, indicando un certo effetto da parte di queste sostanze sulla fecondità delle donne stesse. Nel 2020 Di Nisio, Rocca e colleghi hanno pubblicato una ricerca in cui è risultata un'associazione positiva tra esposizione a elevate concentrazioni di PFAS e irregolarità dei cicli mestruali

di ragazze provenienti da zone esposte ad alte concentrazioni di PFAS e da zone non esposte. In una coorte di ragazze nate da madri che hanno partecipato ad uno studio longitudinale è stata rilevata un'assenza di associazione tra esposizione prenatale ai PFAS e età al menarca (Christensen et al., 2011). L'esposizione prenatale a PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA e PFDA non è associata ad un inizio in ritardo della pubertà, quindi non si evidenzia un effetto negativo dell'esposizione a PFAS sulla pubertà in ragazze (Ernst et al., 2019).

L'endometriosi è una condizione che porta a maggiori tassi di infertilità nelle donne che ne soffrono rispetto alla popolazione generale. I due articoli analizzati per questa condizione riportano un'associazione positiva tra PFOA, PFOS e PFNA con diagnosi rilasciata dal medico di endometriosi (Campbell et al., 2016) e tra PFBS (perfluorobutansulfonato) con endometriosi confermata chirurgicamente (Wang et al., 2017).

La mini pubertà può avere un ruolo nello sviluppo neurocomportamentale e nella funzione riproduttiva successiva della persona. Si tratta di un aumento transitorio della concentrazione di androgeni (come T (testosterone)), loro precursori e gonadotropine (LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolostimolante)) durante i primi mesi di vita di neonate e neonati. Jensen e collaboratori (2020) hanno riscontrato una diminuzione nella concentrazione di DHEA (deidroepiandrosterone), precursore di androgeni ed estrogeni in neonate di 4 mesi esposte prima della nascita a livelli crescenti di PFDA. L'ormone antimulleriano (AMH) è un biomarcatore della riserva ovarica, e bassi livelli di questo ormone sono associati a ridotta fertilità. Nel 2019 Donley e colleghi non hanno osservato nessuna associazione tra esposizione prenatale a PFAS e livelli di AMH in ragazze adolescenti. La sintesi e la secrezione degli ormoni riproduttivi durante la crescita intrauterina possono essere affette dai livelli di PFOS presenti nel sangue materno: è stata rilevata un'associazione negativa tra questo composto e P4 (progesterone) e PRL (prolattina) in neonate. Si pensa che durante il periodo prenatale gli ormoni riproduttivi possano avere importanti effetti sulle differenze nella struttura riproduttiva, ma anche comportamento e cognizione tra maschi e femmine (Itoh et al., 2016). I geni bersaglio del progesterone sono coinvolti nel processo di impianto e proliferazione dell'endometrio. Il PFOA può avere un effetto antagonista su questi geni, deregolando la cascata genetica che porta all'impianto dell'embrione e recettività da parte dell'endometrio (Di Nisio,

Rocca et al., 2020). In un campione di 99 donne tra i 30 e 44 anni senza storia di infertilità non sono state trovate associazioni tra esposizione a PFAS e fecondabilità o riserva ovarica (livelli di AMH come proxy per riserva ovarica) (Crawford et al., 2017). L'insufficienza ovarica primaria (POI) è la causa maggiore di infertilità tra donne ed è caratterizzata dalla perdita della funzione ovarica prima dei 40 anni. Nella ricerca di Zhang e collaboratori (2018) è risultato che livelli di PFOA, PFOS e PFHxS erano associati al rischio di POI in un campione di 240 donne con e senza infertilità ovarica primaria.

Entrambi gli articoli analizzati per la relazione tra esposizione a PFAS e PCOS (sindrome da ovaio policistico) riportano associazioni negative tra questi. La PCOS è una delle principali ragioni di infertilità femminile e un disturbo comune in donne di età riproduttiva. I risultati dello studio di Wang e colleghi (2019) non riportano alcuna associazione tra PFAS e infertilità legata a PCOS. Heffernan e collaboratori (2018) riportano che i dati da loro raccolti non supportano un aumento degli effetti endocrini potenziali dei PFAS in donne con PCOS.

Nel complesso dall'analisi risulta che l'esposizione a PFAS non sia associata ad un aumento di aborti, è necessario considerare un numero maggiore di articoli riguardo questa tematica anche perché le evidenze sono miste e non chiare. L'irregolarità del ciclo mestruale sembra essere associata a livelli di PFAS nel sangue. Entrambi gli articoli riguardo l'endometriosi riportano un'associazione tra questo disturbo e l'esposizione a PFAS. I PFAS potrebbero avere qualche ruolo nell'alterazione degli ormoni riproduttivi e nessuno per quanto riguarda la PCOS.

1.2.11 Infertilità maschile

L'infertilità maschile può essere causata da diverse problematiche, tra cui alterazione dei livelli degli ormoni riproduttivi nel sangue, frammentazione del DNA degli spermatozoi e bassa qualità del liquido seminale.

L'esposizione prenatale a PFOS è associata ad aumento di livelli di estradiolo (ormone steroide estrogeno) e alla diminuzione di T/E2, progesterone e inibina B (agisce attraverso l'inibizione del FSH) (Itoh et al., 2016). L'esposizione a PFOS è associata positivamente con LH (anche con PFOA, Raymer et al., 2012), indicando un potenziale effetto negativo diretto sulle cellule Leydig che producono testosterone (Petersen et al., 2018). Zhou e

colleghi (2016) avevano osservato nella loro ricerca che le concentrazioni di PFOS, PFDA, PFHxA e PFNA erano associate a livelli decrescenti di testosterone, mentre il PFOA e il PFHxS era associato positivamente con l'estradiolo. Raymer e collaboratori (2012) non avevano individuato nessuna associazione tra PFOS e PFOA con FSH. Alla stessa conclusione erano arrivati anche Specht e colleghi nel 2012, riportando l'assenza di associazione tra PFAS e ormoni riproduttivi. I risultati dello studio di Ernst e collaboratori (2019) riguardo l'età di inizio della pubertà in ragazzi sono misti: PFHxS e PFHpS sono associati all'inizio della pubertà a minor età media, mentre PFDA e PFNA erano associati ad una età media di inizio della pubertà più elevata.

La frammentazione del DNA degli spermatozoi fa riferimento alla lesione o rottura del materiale genetico compreso nello spermatozoo. Pan e colleghi, nel 2019, hanno trovato associazioni positive tra esposizione a PFOA, PFNA, PFDA e PFOS con la percentuale di frammentazione del DNA e tra PFAS nel siero e liquido seminale con la percentuale di colorazione del DNA, indicatore di immaturità della cromatina degli spermatozoi. Precedentemente, nel 2012, Specht e collaboratori non avevano osservato alcuna associazione tra esposizione a PFAS e frammentazione del DNA degli spermatozoi. Nemmeno Emerce e Çetin (2018) non avevano riportato associazioni tra PFAS e danni al DNA.

Nella ricerca di Raymer et al. (2012) la qualità dello sperma (stabilita da esami di routine e test della motilità funzionale degli spermatozoi) non era associata all'esposizione ai PFAS. Più recentemente, Pan e collaboratori (2019) hanno riportato un'associazione tra PFAS nel liquido seminale e parametri di qualità dello sperma. Nello specifico PFOA e PFOS erano associati negativamente con la percentuale di motilità progressiva (veloce e lenta assieme) degli spermatozoi. Šabovic e colleghi (2020) hanno osservato che l'esposizione a PFOA a concentrazioni simili a quelle rilevate nel liquido seminale di uomini residenti in aree esposte alle sostanze perfluoroalchiliche faceva aumentare di tre volte la percentuale di spermatozoi non mobili, indipendentemente dalla concentrazione della sostanza. Il processo che rendeva gli spermatozoi non mobili avveniva mediante troncamento della membrana plasmatica degli spermatozoi. Infine, Di Nisio e colleghi (2018) avevano osservato una correlazione positiva tra livelli di PFAS elevati e testosterone in circolazione a concentrazioni più alte. L'esposizione ad alte concentrazioni di PFAS era correlata anche ad una riduzione della qualità del liquido

seminale, del volume testicolare, della lunghezza del pene e della distanza anogenitale. Complessivamente i risultati degli articoli analizzati (si veda la **tabella A11** in appendice) suggeriscono che l'esposizione a sostanze perfluoroalchiliche potenzialmente ha effetti sugli ormoni riproduttivi, e in alcuni casi anche conseguenze dirette sulle cellule che producono testosterone. In certe situazioni potrebbe essere che l'esposizione a PFAS sia legata a danni a livello del DNA degli spermatozoi. Queste sostanze presenti nell'ambiente possono modificare la qualità del liquido seminale nell'uomo, abbassando ad esempio la percentuale di motilità degli spermatozoi.

1.2.12 Tiroide e ormoni tiroidei

La maggior parte degli articoli considerati per lo studio della relazione tra esposizione a sostanze perfluoroalchiliche ed effetti sulla ghiandola tiroidea e ormoni legati ad essa riguarda alterazioni dei livelli di ormoni tiroidei nel sangue (si veda la **tabella A12** in appendice per una sintesi delle caratteristiche degli studi considerati).

Due studi riportano assenza di associazione tra esposizione a PFAS e disturbi tiroidei. Nel 2011 Chan e colleghi dichiararono l'assenza di associazione tra esposizione a sostanze perfluoroalchiliche e ipotiroxinemia in donne con gravidanze. L'altra ricerca, più recente, ha coinvolto residenti in un Comune svedese in cui era stata trovata una concentrazione elevata di PFOS e PFHxS in uno dei due impianti idrici. Andersson e collaboratori (2019) non avevano trovato alcuna associazione tra PFOS e PFHxS con ipotiroidismo o ipertiroidismo.

Gli ormoni tiroidei svolgono una funzione importante durante i periodi critici del neurosviluppo, come neurogenesi, migrazione neurale, proliferazione e mielinizzazione. Per questo una concentrazione adeguata costante è essenziale per uno sviluppo neurale sano del feto e durante il periodo postnatale. Ad alte concentrazioni di PFHxS e isomeri del PFOS sono associati livelli di TSH (ormone tireostimolante) maggiori e di FT4 (tiroxina libera) minori in donne durante la gravidanza e nel post-parto, suggerendo che questi composti possano essere fattori di rischio per ipotiroidismo (TSH alto e FT3 (triiodotironina libera) e FT4 basso) subclinico materno (Reardon et al., 2019). I PFAS in generale sono associati positivamente a TSH (Xiao et al., 2020), nello specifico PFOS (Blake et al., 2018; Berg et al., 2015), PFTrDA (Ji et al., 2012), PFNA (Webster et al.,

2014) e PFOA (Byrne et al., 2018 e Jain, 2013). Uno studio di Inoue et al. (2019) non aveva riportato alcuna associazione tra esposizione a PFAS e TSH. Nel 2017 Crawford e colleghi non hanno osservato correlazioni tra PFA (perfluorocarburi) e TSH. Ulteriore evidenza degli effetti dell'esposizione ai PFAS sui valori degli ormoni tiroidei è la presenza di associazioni sia positive che negative tra questi composti e le concentrazioni di T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) nel sangue. La triiodotironina può essere correlata positivamente con PFDA e con PFOS anche nella forma libera (Yang et al., 2016). Un'associazione positiva tra T3 e PFDA era stata osservata anche nella ricerca di Berg e collaboratori (2015), oltre a quella tra PFUnDA con FT3. La T3 era correlata positivamente anche con PFOA e PFNA (Crawford et al., 2017), nella forma libera era associata a PFOA e PFNA (Byrne et al., 2018) e PFOS (Aimuzi et al., 2019) e, infine, la T3 totale era associata positivamente con PFOA (Jain et al., 2013) e PFNA (Byrne et al., 2018). Nel cordone ombelicale sono state trovate correlazioni positive tra PFAS e T4, nello specifico con PFOS, PFDA e PFUnA (Yang et al., 2016). Nel 2012 Ji e colleghi hanno evidenziato una correlazione negativa tra esposizione a PFTrDA e livelli di T4. La tiroxina libera può essere associata positivamente a PFNA (Caron-Betaudoin et al., 2019; correlazione positiva, Crawford et al., 2017; in uomini di 20-30 anni, Lin et al., 2013), PFTODA (Aimuzi et al., 2019). Byrne e collaboratori, nel 2018, non avevano trovato alcuna associazione tra esposizione a PFAS e T4 libera o totale. Allo stesso modo Inoue e colleghi nel 2019 non avevano riportato associazioni tra PFAS e T4 libera e, precedentemente Webster e collaboratori (2014) tra PFAS e T4 totale. Quest'ultima era risultata associata positivamente con PFHxS (Jain, 2013) e con PFNA (Blake et al., 2018). Nella ricerca di Blake e colleghi (2018) i partecipanti provenivano da una comunità basata sul rifornimento di acqua da una falda acquifera contaminata da PFAS e in cui era risultata un'associazione negativa tra PFOS e T4 totale.

In donne positive a TPOAb (anticorpo anti-perossidasi tiroidea), marcatore di tiroidite autoimmune, Reardon e colleghi (2019) avevano osservato che concentrazioni crescenti di PFUnA erano associate a livelli di FT4 decrescenti e di isomero di PFOS portavano a livelli più bassi di TSH, supportando l'idea che il disturbo tiroideo possa aumentare la suscettibilità a deregolazione ormonale mediata da PFAA. In una ricerca antecedente era stata individuata una associazione positiva tra PFOA, PFOS e PFNA e TSH in donne con livelli alti di TPOAb, mentre nessuna associazione tra esposizione a PFAS con T4 libera

e totale o TSH (Webster et al., 2014). Lebeaux e collaboratori (2019) non hanno osservato alcuna associazione tra PFAS e ormoni tiroidei. In bambini nati da madri con alti livelli di TPOAb, invece, erano presenti associazioni negative tra PFOA, PFOS e PFHxS con T4 libera.

L'esposizione ad alti livelli di sostanze perfluoroalchiliche potrebbe alterare i livelli degli ormoni tiroidei e del TSH in feti e neonati, portando ad eventuali problematiche legato allo sviluppo, e nella popolazione generale. In particolare, in presenza di alti livelli di TPOAb ed esposizione a PFAS ad alte concentrazioni l'alterazione ormonale potrebbe essere facilitata. Infine, i PFAS non sembrano essere legati a disturbi di ipotiroidismo, ipertiroidismo o ipotiroxinemia.

1.2.13 Funzione renale

Le evidenze di una associazione tra esposizione a PFAS e conseguenze sulla funzione renale nelle persone ricavate dai risultati degli articoli analizzati sono contrastanti. Per questo motivo e anche per la scarsa numerosità degli studi compresi l'associazione non si può dire esista (la **tabella A13** in appendice sintetizza gli articoli considerati).

Una misura utilizzata per valutare lo stato di salute dei reni è la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR). Nel 2018 Blake e collaboratori avevano osservato un'associazione negativa tra esposizione a PFNA, PFHxS e PFDeA con eGFR: alti livelli di PFAS erano associati a bassa velocità di filtrazione glomerulare stimata. Questo indice può essere diviso per livelli, da GF-1 a GF-3B/4, da una velocità di filtrazione glomerulare maggiore a una più bassa. Nello studio di Jain e Ducatman (2019) l'associazione tra livelli di PFOS, PFDA, PFHxS e PFNA era positiva dallo stadio GF-1 al GF-3A, diventava negativa per lo stadio GF-3B/4, secondo una distribuzione a U rovesciata. In donne con funzione renale normale non era stata trovata alcuna evidenza di un cambiamento indotto dalla gravidanza sulle concentrazioni di PFAS nel sangue e neanche variazioni in parametri della funzione renale, come eGFR o dimensioni dei pori glomerulari (Nielsen et al., 2020). In persone senza problematiche legate ad anemia o malattia renale cronica i PFAS sono associati negativamente con eGFR. L'associazione diviene positiva nel caso di individui con malattia renale cronica e anemia (Conway et al., 2018). La possibile spiegazione che gli autori dello studio offrono individua i PFAS come possibili protettori da un declino futuro della funzione renale in questo tipo di pazienti.

Nella seconda ricerca di Jain e Ducatman (2019) i PFAS nel siero erano associati negativamente con l'insufficienza renale. Albuminuria (alte concentrazioni di albumina nelle urine, indice di un'alterazione della funzione di filtro del glomerulo) e UACR (proporzione albumina/creatinina nelle urine) erano associate positivamente e aumentavano al progredire degli stadi di GF. Questa associazione era accompagnata da un'altra inversa tra PFAA con albuminuria e UACR. L'acido urico è un prodotto finale del metabolismo delle proteine che in condizioni normali viene scartato per via renale. Zeng e colleghi (2019) avevano individuato un'associazione positiva tra isomeri ramificati del PFOA con iperuricemia e acido urico nel siero. Con l'aumentare dei livelli di acido urico e iperuricemia nel siero la funzione renale diminuiva dallo stadio GF-1 a GF-3B/4.

1.2.14 Tumore e cancro al seno

Dall'analisi di quattro articoli riguardanti l'esposizione a PFAS e tumori e cancro al seno (dettagli degli studi nella **tabella A14** in appendice) è risultata un'associazione positiva tra le due variabili in certe condizioni e per alcuni composti, oltre a risultati contrastanti. Tenendo in considerazione il numero basso degli studi coinvolti sarà necessario analizzarne un numero più ampio per poter trarre delle conclusioni affidabili.

Nel 2014 Bonefeld-Jørgensen e collaboratori non avevano trovato evidenze convincenti per l'esistenza di un legame causale tra esposizione a PFAS e rischio di BC (cancro al seno). Lo studio aveva coinvolto donne durante la gravidanza per la raccolta dei campioni di siero. Il rischio di BC era stato calcolato 10-15 anni dopo la gravidanza e prima della menopausa. In un'altra ricerca a cui hanno partecipato 902 donne con cancro al seno invasivo e 858 controlli gli autori non hanno trovato alcuna evidenza che i livelli di PFAS nel siero misurati dopo la diagnosi siano legati al rischio di cancro al seno (Hurley et al., 2018). Nel 2020 sono stati pubblicati due studi che riportano risultati misti. Nel primo studio Tsai e colleghi (2020) hanno riportato un'associazione positiva tra PFHxS e PFOS con rischio di tumori positivi ER (recettore dell'estrogeno) per donne sotto ai 50 anni. Donne con cancro al seno con ER positivo hanno livelli plasmatici più elevati di PFOA, PFDA e PFUnDA rispetto a donne con cancro al seno ER negativo. Le associazioni tra PFAS e BC ci sono solo se viene tenuta in considerazione l'età delle donne: partecipanti sotto ai 50 anni avevano un rischio minore di tumori ER negativi rispetto a donne sopra i 50 anni per esposizione a PFNA e PFDA. Mancini e collaboratori (2020) non hanno

osservato nessuna associazione tra esposizione a PFAS e rischio di cancro al seno complessivo. Più nello specifico, invece, sono risultate associazioni positive e lineari tra PFOS e rischio di tumori ER e PR (recettore del progesterone) positivi. Basse concentrazioni di PFOA e PFOS erano associate a tumori recettori-negativi, risultato che deve essere confermato in studi successivi. In genere le sostanze chimiche interferenti con gli ormoni, come i PFAS, aumentano l'incidenza di cancro al seno.

1.2.15 Salute mentale (neuropsichiatria)

Nel complesso l'analisi degli articoli riguardanti l'effetto dell'esposizione a PFAS sullo neurosviluppo e la salute mentale riporta assenza di associazione positiva tra esposizione a sostanze perfluoroalchiliche e disturbi neuropsicologici, come ADHD (disturbo da deficit di attenzione/iperattività), ASD (disturbo dello spettro dell'autismo) e depressione. I risultati degli studi sull'effetto dell'esposizione a PFAS e funzione neuropsicologica, nello specifico ad esempio funzione esecutiva e cognitiva, comunicazione e abilità sociali non permettono di arrivare ad una conclusione certa essendo misti (la **tabella A15** in appendice riassume gli articoli considerati nell'analisi).

Goudarzi, Nakajima e collaboratori (2016) hanno riportato un'associazione tra esposizione a PFOA prenatale e diminuzione dell'indice MDI (indice di sviluppo mentale) in bambine di sei mesi. La BSID II (Bayley Scales of Infant Development) è una scala utilizzata per valutare il neurosviluppo di bambini, in questo caso di 6 e 18 mesi. Il PFOS non era associato a nessun esito del neurosviluppo durante la prima infanzia. Nel 2017 Jeddy e colleghi hanno osservato un pattern inconsistente di associazioni tra PFAS rilevati nel siero materno e questionari riguardo lo sviluppo della comunicazione precoce in bambine di 15 e 38 mesi. Concentrazioni crescenti di PFAS, nello specifico PFNA, PFOS, PFOA, PFUdA e PFDoA, possono essere associate ad un aumento di problematiche a livello di abilità sociali e personali in bambine di 4 anni. Il PFOA materno risulta associato negativamente con il rischio di problemi nelle capacità grosso motorie. In questa ricerca Niu e colleghi (2019) avevano somministrato alle madri di bambini/e di 4 anni il questionario ASQ (Ages and Stages Questionnaires) per la valutazione dello sviluppo neuropsicologico dei loro figli/e. Nel 2020 Spratlen e collaboratori hanno osservato che la relazione tra esposizione prenatale a PFAS e il neurosviluppo durante l'infanzia fosse complessa e inconsistente. Gli autori hanno

riportato associazioni positive tra PFOA e PFHxS con i risultati della scala psicomotoria delle scale Bayley a tre anni e QI verbale della WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) a 4 anni. Per le stesse scale il PFNA invece era associato negativamente. Secondo Harris et al. (2018) l'esposizione ai PFAS può influenzare lo sviluppo cognitivo del bambino. Dal loro studio sono emersi risultati misti, tra cui una possibile associazione tra esposizione prenatale e durante l'infanzia ai PFAS, nello specifico PFOA e PFOS, e abilità visuo-motorie (valutate con WRAVMA: Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities) più scarse durante l'infanzia. I PFAS non erano associati a QI verbale o non-verbale (valutata con KBIT: Kaufman Brief Intelligence Test) o con memoria visiva (stabilita dall'indice di memoria visiva del WRAML2: Wide Range Assessment of Memory and Learning). Il PFUnDA può essere associato negativamente a PIQ (quoziente intellettivo di performance del FSIQ, Full Scale Intelligence Quotient) in bambini/e di 5 anni. A 8 anni l'esposizione a PFNA è potenzialmente associata a diminuzione del VIQ (quoziente intellettivo verbale) del FSIQ (Wang et al., 2015). Vuong, Yolton et al. (2018) hanno riportato la possibilità che l'esposizione a PFNA e PFOA sia legata ad una più scarsa funzione esecutiva in bambini di 8 anni. La funzione esecutiva era valutata da un questionario (BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function) completato da un genitore del bambino. Il PFOS e PFHxS, invece, non erano associate a funzione esecutiva. La ricerca di Vuong, Braun e colleghi (2018) aveva portato a risultati che non sostenevano l'esistenza di un'associazione tra esposizione prenatale e durante l'infanzia a PFAS e disattenzione misurata a 8 anni mediante CPT-II (Conners' Continuous Performance Test-II). L'unica associazione positiva era tra PFNA rilevato a 3 anni e tempi di completamento di VMWM (Virtual Morris Water Maze), un test per valutare le abilità visuo-spaziali. Lo studio di Vuong, Yolton, Xie e collaboratori (2019) aveva coinvolto 221 coppie madre-bambino/a a cui erano stati misurati i livelli di PFAS nel siero durante la gravidanza e in seguito a 3 e 8 anni del bambino/a. La funzione cognitiva era stata valutata mediante l'uso dell'intera scala WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition) a 8 anni. Nel complesso non era stata riportata nessuna associazione tra PFAS prenatali e durante l'infanzia e funzione cognitiva a 8 anni. L'esposizione ai PFAS non può essere associata ad una funzione neuropsicologica carente in adulti di 55-74 anni. La ricerca che lo ha affermato aveva osservato, anzi, associazioni tra PFAS e migliorata memoria e

apprendimento, funzione esecutiva e visuo-spaziale (Shrestha et al., 2017).

Le sostanze perfluoroalchiliche sono interferenti endocrini che possono avere un ruolo nel meccanismo patogenico della depressione deregolando la funzione della dopamina e della tiroide. Allo studio di Vuong e collaboratori (2020) hanno partecipato 377 donne con gravidanze a cui è stato sottoposto il BDI-II (Beck Depression Inventory-II) a 20 settimane di gravidanza ed altre sette volte negli otto anni successivi al parto. I risultati non avevano riportato alcuna associazione tra esposizione a PFAS e punteggi del BDI-II. Il disturbo dello spettro dell'autismo potrebbe essere associato a esposizione a PFAS. Shin e colleghi (2020) hanno riportato un'associazione positiva tra esposizione a PFOS e PFHxS materni e probabilità di ASD. Le concentrazioni di PFAS sono state rilevate da campioni di sangue materni quando il figlio aveva 2-5 anni e sono state modellate per l'esposizione prenatale. In un altro studio l'ASD era associato negativamente con PFOA e PFOS (Lyall et al., 2018). Non si poteva supportare l'ipotesi che l'esposizione prenatale a PFAS fosse positivamente associata con ASD o disabilità intellettiva. Anche una ricerca precedente, del 2015, non aveva riportato associazioni tra concentrazioni di PFAS nel plasma materno (esposizione prenatale) e ASD o ADHD (Liew et al., 2015). Infine, Skogheim e collaboratori (2020) non hanno trovato evidenze sufficienti per poter affermare che l'esposizione a PFAS sia associata a sintomi di ADHD o disfunzione cognitiva in bambini prescolari.

1.2.16 Conclusioni e limiti

Complessivamente l'analisi degli articoli riguardo l'associazione tra esposizione a sostanze perfluoroalchiliche ed effetti sulla salute delle persone ha riportato evidenze circa l'esistenza di tale associazione per alcuni esiti di salute e per altri no (**tabella 1**).

Tabella 1 Effetto dei PFAS e numerosità degli articoli per esito di salute

Esito di salute	Effetto dei PFAS	Numero studi
Trasferimento madre-bambino	10	10
Crescita fetale e postnatale	9	15
Sistema immunitario	5	7
Allergie	1	10
Malattie dermatologiche	3	8

Apparato respiratorio	6	10
Apparato digerente	10	12
Malattie cardiovascolari	9	15
Sistema scheletrico	6	8
Infertilità femminile	9	17
Infertilità maschile	7	10
Tiroide e ormoni tiroidei	13	17
Funzione renale	5	6
Tumori e cancro al seno	1	4
Salute mentale (neuropsichiatria)	5	15

Gli articoli scelti per l'analisi comprendevano studi su persone e popolazioni, sono state escluse ricerche su cellule umane in vitro o su animali. La scelta degli articoli è avvenuta cercando sul motore di ricerca AIRE parole chiave come “PFAS” e “cardiovascular disease”, all'interno di riviste scientifiche dell'area medica e psicologica. Dopo aver scelto gli articoli in base al titolo, la lettura dell'abstract di ogni ricerca ha permesso di selezionare definitivamente gli studi per l'analisi. I risultati considerati per ogni studio coincidono con quanto riportato dagli autori nell'*abstract* e nella parte conclusiva di ogni articolo considerato. Il numero di ricerche analizzato per lo studio di ogni associazione tra PFAS ed effetto sulla salute è diverso, da un minimo di quattro ad un massimo di 17, in due casi.

Gli studi di coorte hanno rappresentato la tipologia più frequente di ricerca, seguiti dagli studi trasversali, da studi caso-controllo e studi di tipo caso-controllo all'interno di uno studio di coorte. Infine, gli studi controllati randomizzati erano solamente tre. È importante considerare che la presenza di articoli con diverse tipologie di studi potrebbe aver influito sulla considerazione dei risultati e quindi la presenza o meno dell'effetto delle sostanze perfluoroalchiliche su un determinato esito di salute.

Gli studi considerati in questa analisi sono stati pubblicati in una moltitudine di Paesi, tra cui USA, Cina, Danimarca e Italia. È opportuno tenere in considerazione il fatto che i livelli di concentrazione dei PFAS differiscono da Paese a Paese, partendo da concentrazioni basse di queste sostanze presenti in *background* fino ad arrivare a casi di inquinamento ambientale e quindi livelli elevati. La maggior parte degli articoli ha rilevato concentrazioni basse e riferibili alla presenza dei PFAS nell'ambiente in quanto sostanze ubiquitarie, mentre una minoranza ha trattato concentrazioni alte di questi

composti in situazioni di contaminazione ambientale accertata. Inoltre, è rilevante evidenziare che le diverse comunità coinvolte al momento della ricerca si trovavano in differenti periodi storici riguardo la contaminazione da PFAS. Alcuni studi riguardano periodi in cui i livelli delle sostanze perfluoroalchiliche erano altissimi, mentre altri in cui le concentrazioni dei composti sono già state contenute a seguito dell'intervento delle autorità competenti.

Infine, nel considerare il risultato dell'analisi della relazione tra esposizione a PFAS ed effetti sulla salute delle persone sarebbe buona cosa osservare la presenza di *bias* prima di tutto nei singoli articoli considerati. Ad esempio, la numerosità campionaria differiva da articolo ad articolo e per questo i risultati di alcuni articoli con un numero basso di partecipanti vanno considerati con cautela perché potrebbero non essere molto rappresentativi. In secondo luogo, i risultati considerati per ciascun articolo potrebbero essere imprecisi o non del tutto condivisi da più persone in quanto si è trattato di un lavoro eseguito da una sola persona e basato quindi sul giudizio soggettivo.

Essendo la scoperta di sostanze perfluoroalchiliche nelle acque potabili un fenomeno relativamente recente, è solo nell'ultima decina di anni che hanno cominciato ad essere pubblicati studi epidemiologici riguardo l'argomento. È necessaria la pubblicazione di sempre più articoli riguardo l'epidemiologia degli effetti dei PFAS per poter affermare di più e con certezza circa gli effetti sulla salute delle persone esposte a queste sostanze.

Gli effetti dei PFAS sulla salute di popolazioni coinvolte negli studi considerati per questa analisi potrebbero non riflettere del tutto la situazione in Italia, più precisamente in Veneto. Nel capitolo successivo verrà affrontata la situazione della contaminazione da PFAS principalmente originata dallo stabilimento Miteni, a Trissino per poi considerare nello specifico studi epidemiologici che hanno coinvolto la popolazione della regione del Veneto.

CAPITOLO II - Il caso del veneto

Le sostanze perfluoroalchiliche sono presenti a concentrazioni basse, cosiddette di *background*, in quasi tutti posti della Terra. Fino a qui è stato appurato che queste sostanze hanno qualche effetto sulla salute delle persone che li presentano nel circolo sanguigno in concentrazioni più o meno elevate. Dopo aver accennato agli inizi della produzione delle sostanze perfluoroalchiliche negli Stati Uniti verrà descritto il caso dell'inquinamento da PFAS in Veneto e proposti studi che hanno coinvolto la popolazione dell'area interessata dalla contaminazione.

2.1 Casi oltreoceano

Dagli anni Cinquanta del Novecento 3M, un'importante azienda statunitense, ha cominciato a produrre PFOA e PFOS utilizzati nella manifattura di diversi prodotti (www.3m.com/3M/en_US/pfas-stewardship-us/pfas-history/). Nel 2000 3M aveva annunciato l'intenzione di porre fine alla produzione di PFOA e PFOS in risposta alla crescente consapevolezza del potenziale accumulo di questi composti (*ibid.*). La prima azienda ad aver brevettato il Teflon nel 1945 era stata la DuPont (www.dupont.com/about/our-history.html). Dagli anni Cinquanta del 1900 l'impianto West Virginia Washington Works della DuPont situato nel sud-ovest di Parkersburg ha rilasciato PFOA nell'aria e nel fiume Ohio fino ai primi anni Duemila. Nel 2002 questo composto è stato rilevato in sei distretti idrici vicino all'impianto DuPont: ha raggiunto la fornitura di acqua potabile entrando nella falda acquifera. In seguito, sono state eliminate le emissioni nell'aria e i rilasci significativi nel fiume Ohio (www.c8sciencepanel.org/panel.html). Entrambe le aziende sin dagli anni Sessanta erano a conoscenza degli effetti tossici delle sostanze perfluoroalchiliche lasciando il compito di monitorare la situazione ai propri scienziati (Tromba, 2017). È solo nei primi anni Duemila che un avvocato (Robert Billott) cita in giudizio la DuPont per l'inquinamento da PFOA che aveva causato per anni. Successivamente l'EPA (Agenzia per la protezione ambientale statunitense) aveva indicato il PFOA come sostanza tossica. La DuPont aveva

risarcito la popolazione coinvolta dalla contaminazione. Ha inoltre, finanziato uno studio scientifico sul PFOA (2004-2011). Nel 2016 l'EPA aveva stabilito a 0.07 ng/L la massima concentrazione di PFOA nell'acqua potabile tenendo in considerazione un'esposizione per tutta la durata della vita delle persone (*ibid.*).

2.2 Contaminazione da PFAS in Veneto

Nel 1965 viene aperto un centro ricerche (Rimar, Ricerche Marzotto) a Trissino, in provincia di Vicenza, da parte di Marzotto, un'azienda importante nel settore tessile e dell'abbigliamento del tempo. Nel 1966 inizia la produzione di PFAS con lo scopo di studiare le sostanze che rendono i tessuti impermeabili (Tromba, 2017). Dopo pochi anni, la Rimar comincia a produrre intermedi fluorurati per i settori farmaceutico e agrochimico (*ibid.*). Secondo una nota tecnica dell'ARPAV (Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto) la produzione di sostanze perfluoroalchiliche è cominciata tra la fine del 1966 e l'inizio del 1967. Inoltre, sembrerebbe che già dal 1970 fossero predisposti impianti per la produzione di oltre dodici tonnellate di PFOA all'anno (ARPAV nota tecnica n. 05/16 del 21.08.16). La stessa nota tecnica dell'ARPAV afferma che la cinetica della propagazione indicava che la compromissione idrica era avvenuta progressivamente tenendo in considerazione la distanza della sorgente di inquinamento (l'azienda Rimar). Lo studio che ha stimato la velocità di propagazione indicava che già nel 1970 la cresta inquinante era arrivata a Montecchio Maggiore, nel 1984 ad Almisano e un anno dopo nel centro di Lonigo (*ibid.*). Nel 1988 la Rimar diventa Miteni (Tromba, 2017).

Nel 2007 è stato pubblicato uno studio di McLachlan e collaboratori in cui è emerso che la concentrazione di PFOA nel fiume Po' era di 200 ng/L, la più alta tra quelle rilevate in altre 13 foci dei fiumi più importanti del continente europeo. La ricerca aveva anche dimostrato che lo scarico della sostanza nel fiume corrispondeva a due terzi del totale di PFOA emesso negli altri fiumi studiati (McLachlan et al., 2007).

La Rimar scaricava i composti perfluoroalchilici nel torrente Poscola, immissario del Fratta Gorzone (Tromba, 2017). Ed è proprio nel bacino Agno-Fratta Gorzone che sono state osservate concentrazioni di PFOA superiori a 1000 ng/L e PFAS totale superiore a 2000 ng/L. Lo studio che lo ha rilevato era stato eseguito da IRSA (Istituto di Ricerca

sulle Acque) e CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) ed era stato pubblicato nel 2013. Alla diffusione di questi risultati sono seguiti interventi immediati da parte di enti competenti per far fronte alla contaminazione delle acque indirizzate al consumo della popolazione.

Prima dell'installazione dei filtri di carbone attivi nei Comuni che li necessitavano per ridurre i livelli di PFAS nell'acqua potabile è stata ricostruita la rete di acquedotti per identificare i Comuni con più elevate concentrazioni di sostanze perfluoroalchiliche (WHO, 2017). L'area interessata dalla contaminazione è stata suddivisa in quattro Aree (**Figura 2**):

- Area Rossa, di massima esposizione, comprende 21 Comuni, divisa a sua volta in due sotto aree: Area Rossa A e Area Rossa B. Nella prima la concentrazione di PFAS era maggiore sia nell'acqua di superficie, acqua potabile che acqua di falda. L'Area Rossa B presentava, invece, un inquinamento dell'acqua di superficie e di falda minore.
- Area Arancione, in cui c'erano fonti private a rischio di contaminazione, ma gli acquedotti erano collegati ad una fornitura di acqua pulita.
- Area Gialla, comprendeva sistemi di reti di controllo ambientale per l'acqua di superficie e di falda.
- Area Verde, in cui le sostanze perfluoroalchiliche erano presenti in matrici ambientali che richiedevano ulteriori studi.

La zona tratteggiata della **figura 2** che scende dall'alto (sotto l'Area Arancione) fino al basso e attraversa l'Area Rossa rappresenta la cresta di contaminazione, ovvero lo scarico dell'impianto chimico (Miteni) che si propaga attraverso l'acqua di falda (*ibid.*).

Un'analisi da parte di ARPAV ha rilevato che le concentrazioni più elevate di PFAS provenivano dal depuratore di Trissino, quando studiato il sistema che collega gli scarichi fognari di cinque impianti di depurazione del comprensorio conciario. Nello specifico, il 97% dello scarico di sostanze perfluoroalchiliche aveva origine dalla Miteni S.p.A. La contaminazione copriva sia gli scarichi della ditta che la falda acquifera di alcuni pozzi lì presenti (ARPAV, 17.02.2017). In seguito, si è provato ad agire per far diminuire le concentrazioni di sostanze negli scarichi dell'azienda e contenere la fuoriuscita di PFAS nella falda acquifera sottostante. Nel 2014 ARPAV aveva chiesto alla Regione Veneto

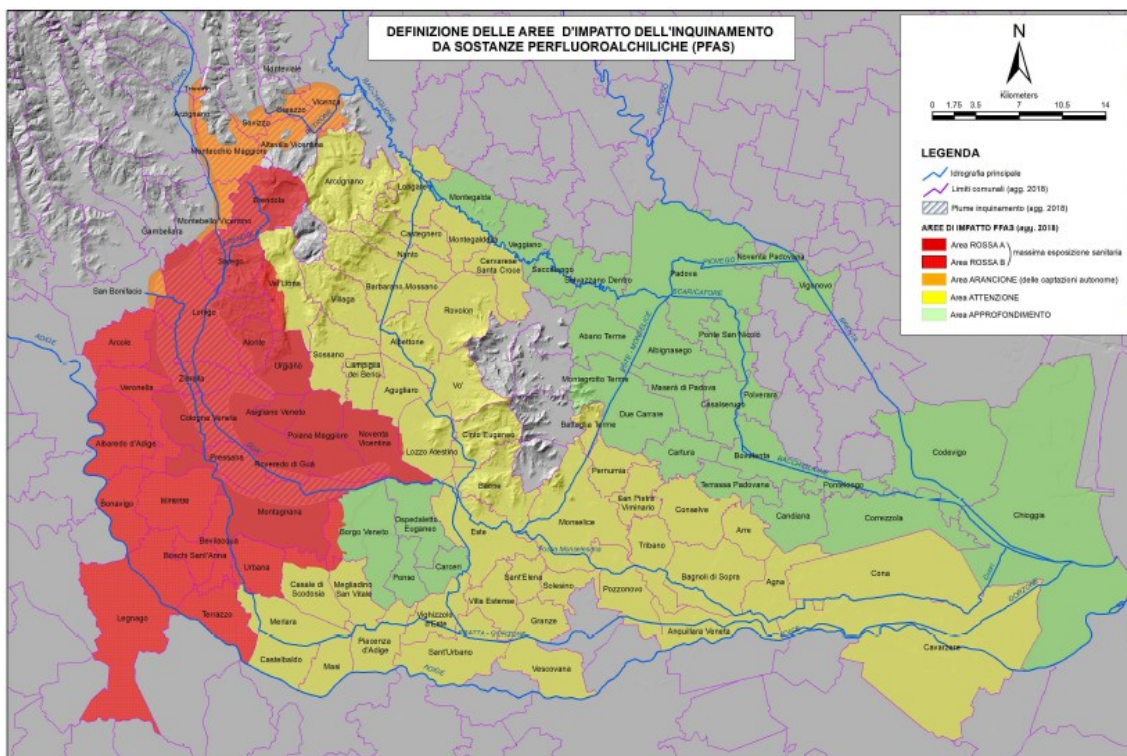


Figura 2 Area di impatto sanitario interessata dalla contaminazione di PFAS nella regione Veneto (Allegato A DGR n. 691 del 21.05.2018)

di stabilire valori soglia di contaminazione rispetto ai PFAS e parametri per stabilire il rischio di inquinamento. Il 9 novembre 2018 l'azienda Miteni viene dichiarata fallita (ARPAV, 13.05.2019). Dopo aver terminato l'attività produttiva l'impresa aveva il dovere di rimuovere le sostanze presenti e occuparsi della ripresa a livello ambientale dell'area (*ibid.*).

Nel 2017 il NOE (Nucleo Operativo Ecologico) del Comando dei Carabinieri per la Tutela dell'ambiente di Treviso ha dato inizio ad un'indagine nei confronti dell'azienda Miteni di Trissino. L'attività di investigazione nei confronti dello stabilimento di Trissino è scaturita a seguito della scoperta dell'inquinamento da PFAS nello studio di IRSA-CNR del 2013, in cui l'azienda era stata indicata come fonte principale dell'inquinamento da PFAS (NOE, 13.06.2017). Secondo il NOE l'azienda era a conoscenza già dagli anni Novanta di un possibile inquinamento tanto che più volte nel corso del tempo aveva incaricato una società di consulenza del settore ambientale di valutare lo stato della contaminazione e suggerire soluzioni per limitarla. La Miteni, però, non aveva mai dichiarato gli esiti di tali valutazioni né alla Provincia né alla Regione. Secondo gli accertamenti da parte del Comando dei Carabinieri di Treviso l'impresa sapeva che dal

1990 esisteva una fonte di contaminazione e che non era stata eliminata. Pertanto, l'inquinamento del terreno e della falda era continuato fino al 2013. In questo stesso anno Miteni dichiara di aver attivato una barriera idraulica per contenere la contaminazione all'interno dello stabilimento. La barriera, però, era già stata realizzata e attivata nel 2005 a seguito di un suggerimento da parte di una delle società che aveva incaricato per verificare la situazione della contaminazione all'interno dell'impresa (*ibid.*).

2.3 Esposizione a PFAS e conseguenze sulla salute della popolazione

Nel settembre 2013, qualche mese dopo la pubblicazione dello studio di IRSA-CNR in cui era stato riportato l'inquinamento da PFAS in Veneto, la Regione Veneto tramite una Deliberazione della Giunta Regionale ha istituito una commissione tecnica per la definizione dei livelli soglia delle sostanze nelle acque potabili (DGR n. 1490 del 12.08.2013). Questo si è reso necessario in quanto non erano presenti normative che regolassero le concentrazioni specifiche dei PFAS. L'anno successivo la Regione del Veneto e l'ISS collaborarono per la realizzazione di uno studio di biomonitoraggio (DGR n. 764 del 27.05.2014). Lo studio è stato realizzato su un campione di popolazione rappresentativo ed è stato valutato anche il rischio in relazione all'esposizione alla contaminazione (ALLEGATO A alla DGR del 27.05.2014). Il SER (Sistema Epidemiologico Regionale) in un documento del 2016 ha riportato che erano 21 i Comuni coinvolti nella contaminazione da PFAS (SER Padova, 23/06/2016). La popolazione interessata è di circa 127 000. L'ISS nel 2014 e successivamente nel 2015 aveva stabilito i valori soglia di PFAS nelle acque potabili a: $\text{PFOA} \leq 500 \text{ ng/L}$, $\text{PFOS} \leq 30 \text{ ng/L}$ e altri $\text{PFAS} \leq 500 \text{ ng/L}$ (*ibid.*). L'Agenzia statunitense per la Protezione Ambientale l'anno seguente aveva reso pubblica una raccomandazione sulla salute relativa alla presenza di PFOA e PFOS nell'acqua potabile in cui ha stabilito a 70 ng/L la concentrazione massima dei due composti presenti insieme (EPA, novembre 2016). Lo studio di biomonitoraggio pubblicato nel 2018 da Ingelido e collaboratori aveva coinvolto 507 partecipanti del Veneto, divisi in due gruppi: 257 provenienti dall'area esposta a contaminazione da PFAS e 250 da Comuni in cui l'esposizione ai PFAS era di *background* (gruppo non esposti). Le persone erano residenti da almeno dieci anni all'interno dell'area specifica. La differenza più elevata tra le due aree è stata osservata per la concentrazione di PFOA: il

valore mediano delle persone esposte (13.77 ng/g) era circa otto volte maggiore rispetto a quello dei non esposti (1.64 ng/g) (Ingelido et al., 2018). Le persone avevano anche risposto ad un questionario riguardo informazioni sociodemografiche e riguardo allo stile di vita, come il consumo di acqua. Lo studio ha riportato che oltre all'area di residenza, anche il sesso influenza le concentrazioni di PFAS nel siero: queste erano tendenzialmente più elevate negli uomini rispetto alle donne. Il consumo di acqua dal rubinetto correlava con la concentrazione di queste sostanze nel siero se veniva presa in considerazione l'appartenenza all'ULSS (Unità Locale Socio Sanitaria) dei partecipanti. Infine, negli individui esposti è stata indentificata un'associazione significativa tra alcuni PFAS (ad esempio PFOA e PFOS) e crescere il proprio bestiame (*ibid.*).

Ingelido et al. (2020) hanno osservato, in un'altra parte dello stesso studio di biomonitoraggio, che le concentrazioni di PFAS nel siero di agricoltori e allevatori erano più elevate rispetto a quelle di persone esposte e non esposte. I contadini che hanno partecipato alla ricerca erano 122 e provenivano da 17 Comuni esposti a concentrazioni alte di PFAS. I partecipanti sono stati scelti casualmente dai registri delle ULSS sulla base di due criteri principali: essere residenti nell'area da almeno dieci anni e produrre frutta o verdura e/o allevare il proprio bestiame. I livelli di PFAS nel siero erano più alti nelle persone che allevavano e consumavano il proprio bestiame rispetto a coloro che non lo facevano (*ibid.*).

La Regione Veneto ha assegnato all'ISS il compito di condurre uno studio epidemiologico osservazionale di coorte sulla popolazione veneta contaminata da PFAS (DGR n. 661 del 17.05.2016). Il primo studio epidemiologico in Italia riguardo la contaminazione dell'acqua potabile da sostanze perfluoroalchiliche è stato pubblicato nel 2017. Si tratta di uno studio ecologico di mortalità il cui obiettivo era quello di monitorare la mortalità per alcune cause di morte selezionate precedentemente in base ad associazioni già riportate (Mastrantonio et al., 2017). La mortalità generale e per cause specifiche è stata calcolata a partire dal database di ENEA (Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile) ed ha ricoperto un periodo di circa 31 anni, dal 1980 al 2013. L'area contaminata ha compreso 24 Comuni, con circa 143 605 abitanti nel 2011, mentre l'area non esposta era composta da 56 Comuni, 588 012 persone. Il rapporto dei tassi (RR) era risultato significativamente più elevato in entrambi i sessi per la mortalità generale, per mortalità dovuta a diabete, malattie cerebrovascolari, infarto

miocardico e malattia di Alzheimer. Nelle donne, in più, tale rapporto era più elevato anche per mortalità dovuta a cancro ai reni, cancro al seno e morbo di Parkinson. Nella **tabella 2.1** sono esposti i rapporti tra tassi per cause di mortalità delle malattie riportate sopra. Gli autori fanno notare che nello studio è stato presupposto che tutti gli abitanti consumassero acqua nello stesso modo, ovvero usufruissero del rifornimento pubblico di acqua potabile. Sono stati considerati esposti gli abitanti dei Comuni che presentavano almeno un livello di PFAS nell'acqua potabile al di sopra dei valori soglia riportati dall'ISS (PFOA ≤ 500 ng/L, PFOS ≤ 30 ng/L e altri PFAS ≤ 500 ng/L) (*ibid.*).

Tabella 2.1 Rapporti tra tassi (RR) per diverse cause di mortalità ripresi da Mastrantonio et al., 2017.

Mortalità	RR maschi	RR femmine
Generale	1.19	1.21
Per diabete	1.21	1.48
Per malattie cerebrovascolari	1.34	1.29
Infarto miocardico	1.22	1.24
Malattia di Alzheimer	1.33	1.34
Cancro ai reni	-	1.32
Cancro al seno	-	1.11
Morbo di Parkinson	-	1.35

Nel 2019 Girardi e Merler hanno pubblicato uno studio osservazionale di mortalità che ha coinvolto lavoratori maschi esposti ai PFAS con alti livelli di PFOA nel sangue. I lavoratori seguiti dal 1970 al 2018 erano 462. Questi hanno lavorato più di sei mesi prima del 2009 nell'impianto della Miteni (precedentemente Rimar). Comparando la coorte di lavoratori con la popolazione della regione Veneto è risultato che la mortalità era più che doppia per cancro al fegato e neoplasma maligno linfatico e del tessuto emopoietico (LHT). I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) erano rispettivamente 2.32 e 2.26. I SMR per cause non legate a cancro erano più alti per diabete (1.57), cirrosi epatica (1.71) e disturbi ipertensivi (1.78). I rapporti dei tassi erano aumentati per mortalità generale (1.42), diabete (5.95), cancro al fegato (6.69), LHT (3.20) e cirrosi epatica (3.87) quando sono state comparate tra loro la coorte di lavoratori per la Miteni e quella di lavoratori di un'azienda metallurgica della zona. È opportuno tenere in considerazione che lo studio

ha coinvolto un numero limitato di partecipanti ed ha avuto un controllo limitato sui fattori di confondimento (*ibid.*).

Contemporaneamente agli studi più generali di esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche della popolazione veneta sono state pubblicate ricerche riguardo effetti più specifici sulla salute delle persone.

Nel 2013 Barbarossa e colleghi hanno confermato il ruolo importante dell'allattamento nel trasferimento dei PFAS da madre a bambino/a. In più, i livelli di PFOS e PFOA erano risultati più elevati in campioni di latte di donne primipare rispetto a quelle pluripare (Barbarossa et al., 2013).

In uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso 105 114 parti è risultato che la probabilità di SGA severa aumenti in modo significativo se ci si trova all'interno di un'area contaminata da PFAS (Manea et al., 2020). La prevalenza di nascita di un bambino/a piccolo per età gestazionale era 3.44% nell'area inquinata da sostanze perfluoroalchiliche rispetto a 2.67% nell'area non esposta (*ibid.*).

Il PFOA si accumula preferibilmente nelle piastrine, cellule con funzione importante nelle malattie cardiovascolari (De Toni et al., 2020). Nello specifico il composto studiato raggiunge e si deposita nella membrana delle piastrine. In questo modo aumenta la fluidità di tale membrana con l'incremento dei livelli di PFOA nel sangue delle persone. Dallo studio è emerso, inoltre, che gli individui esposti ad alti livelli di PFOA presentavano concentrazioni maggiori di questo nel siero e nelle piastrine rispetto alle persone esposte a basse concentrazioni (*ibid.*).

Il rischio di osteoporosi in giovani uomini (18-21 anni) è maggiore per coloro che sono esposti ancor prima della nascita ad alte concentrazioni di PFAS (Di Nisio, De Rocco Ponce et al., 2020). Gli autori dello studio hanno riportato che le persone esposte ad alte concentrazioni di sostanze perfluoroalchiliche avevano un indice diminuito di rigidità ossea significativo. Inoltre, la prevalenza di individui a rischio medio-alto di frattura era maggiore per quelli esposti (23.6%) rispetto ai controlli (9.7%), ovvero partecipanti residenti al di fuori della zona esposta (*ibid.*).

Nel 2020 Di Nisio, Rocca e collaboratori hanno osservato un effetto antagonista da parte del PFOA sui geni bersaglio del progesterone, i quali sono coinvolti nel processo di impianto e proliferazione dell'endometrio. Inoltre, è risultato che i cicli mestruali irregolari in ragazze di 18-21 anni erano associati all'esposizione ai PFAS (Di Nisio,

Rocca et al., 2020). Secondo gli autori dello studio i risultati rappresentano un'evidenza sperimentale dell'associazione tra esposizione ai PFAS con tempo più lungo di riuscita della gravidanza e rischio di aborto (*ibid.*).

La percentuale di spermatozoi non mobili aumenta di tre volte dopo due ore di esposizione a PFOA (indipendentemente dalla concentrazione) (Šabovic et al., 2020). La ricerca ha coinvolto dieci donatori sani di liquido seminale. Gli spermatozoi sono stati esposti a concentrazioni di PFOA simili a quelle rilevate nel liquido seminale di uomini residenti nelle aree più esposte. I risultati indicano tossicità diretta da parte del PFOA, che agisce troncando la membrana plasmatica dello spermatozoo (*ibid.*).

Uno studio trasversale eseguito da Di Nisio e collaboratori (2018) ha evidenziato una correlazione positiva tra concentrazioni di PFAS nel plasma e nel liquido seminale con testosterone in circolazione, riduzione della qualità del liquido seminale, del volume testicolare, della lunghezza del pene e della distanza anogenitale. La ricerca ha coinvolto ragazzi frequentanti la scuola secondaria di secondo grado provenienti da aree esposte ad alte concentrazioni di PFAS (212) e da aree non esposte (171) del Veneto (*ibid.*).

Nella **tabella 2.2** sono riassunte le informazioni principali (risultati principali, tipo di studio e fonte) relative agli studi sulla popolazione del Veneto sull'esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche e loro effetti sulla salute.

Tabella 2.2 Studi con persone residenti in Veneto: effetto dei PFAS, risultati principali delle ricerche, tipo di studio e fonte.

Effetto dei PFAS	Risultati principali	Tipo di studio	Fonte
Trasferimento madre-bambino/a	PFOS e PFOA più elevati nel latte di donne primipare	Studio trasversale	Barbarossa et al., 2013
Crescita fetale	Probabilità più alta di SGA severa in zone esposte a PFAS	Studio di coorte retrospettivo	Manea et al., 2020
Rischio cardiovascolare	Accumulo PFOA nella membrana plasmatica delle piastrine	Studio di coorte	De Toni et al., 2020

Osteoporosi	Associazione positiva tra PFAS e rischio osteoporosi	Studio trasversale	Di Nisio, De Rocco Ponce et al., 2020
Infertilità femminile	Associazione tra cicli mestruali irregolari e PFOA	Studio di coorte	Di Nisio, Rocca et al., 2020
Infertilità maschile	PFOA altera motilità dello sperma umano	Studio trasversale	Šabovic et al., 2020
Infertilità maschile	Correlazione positiva tra PFAS e testosterone circolante	Studio trasversale	Di Nisio et al., 2018

A differenza dell'analisi svolta nel capitolo precedente i risultati degli studi citati svolti in Veneto riportano tutti l'esistenza di un'associazione tra esposizione a PFAS ed effetto sulla salute. Questo potrebbe essere dato dal fatto che queste ultime ricerche hanno coinvolto persone con elevati livelli di PFAS nel sangue, mentre molti degli studi riportati nel Capitolo I includevano popolazioni con concentrazioni di *background* di questi composti.

La contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche ha un forte impatto sulla vita dei cittadini delle zone interessate. Nel prossimo capitolo verrà affrontato il tema della promozione della salute dopo aver riportato le azioni delle autorità competenti per arginare quanto possibile gli effetti negativi derivanti dall'esposizione ai PFAS da parte della popolazione coinvolta. Infine, verrà dato spazio all'esposizione di alcune azioni dei gruppi formati per dare voce alle richieste della popolazione dei territori contaminati da sostanze perfluoroalchiliche.

CAPITOLO III - Azioni di promozione della salute

In questo capitolo verranno evidenziate le azioni messe in atto dalle autorità competenti a seguito della contaminazione da PFAS in Veneto per controllare in qualche modo gli effetti di questi composti sulla salute delle persone. Saranno indicati alcuni accorgimenti che aiuterebbero, se messi in pratica, ad affrontare in maniera più consapevole e sicura l'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche. Infine, verranno esposti alcuni interventi da parte della popolazione delle aree coinvolte dalla contaminazione da PFAS per far emergere l'importanza dei movimenti sociali.

3.1 Reazione delle autorità competenti alla contaminazione da PFAS in Veneto

Dopo la scoperta da parte delle autorità della contaminazione da PFAS entro tre mesi sono stati installati filtri a carbonio attivo agli impianti di depurazione dell'acqua. Grazie a questi è stata eliminata la maggior parte delle sostanze perfluoroalchiliche dall'acqua potabile (WHO, 2017). In questo modo i valori di PFOA e PFOS nell'acqua potabile sono diminuiti da 1475 ng/L e 117 ng/L a rispettivamente da 386 ng/L e 36 ng/L (*ibid.*).

In Veneto, ma più generalmente anche in Italia “[...] nel 2013 le sostanze contaminanti in questione non avevano né limiti ambientali, né limiti in relazione al loro utilizzo ad uso potabile. I PFAS erano “sostanze emergenti”, ossia sostanze non regolate, quindi non monitorate” (Consiglio Regionale del Veneto, 2018). Prima del 2013, però, lo Stato avrebbe potuto ricorrere alla convenzione di Stoccolma del 2006 riguardo i POP (inquinanti organici persistenti), di cui i PFAS fanno parte. Tale convenzione ha come obiettivo la cessazione della produzione dei POP, e la gestione del processo di smaltimento di alcuni di essi. A fine 2015 entra a far parte dell'ordinamento nazionale la direttiva 2013/39 dell'UE che modifica le “Norme in materia ambientale” del 2006 (*ibid.*). Nello stesso documento del Consiglio Regionale del Veneto (2018) è riportato che nel maggio del 2017 il Direttore regionale dell'Area sanità e sociale chiese al Ministero di abbassare i valori soglia precedentemente stabiliti dall'ISS nel 2014. In ottobre dello stesso anno i livelli soglia validi in Veneto sono di 90 ng/L per la somma di PFOA e

PFOS e quest'ultimo con concentrazione massima di 30 ng/L (Consiglio Regionale del Veneto, 2018). Il livello limite per gli altri PFAS era di 300 ng/L, mentre la soglia di concentrazione nella zona rossa per la somma PFOA + PFOS era di 40 ng/L (Cordiano et al., 2019). Il 21 marzo 2018 il Consiglio dei ministri ha dichiarato lo stato d'emergenza per le aree inquinate da PFAS nel Veneto, in quanto tale situazione non era fronteggiabile con i mezzi disponibili abitualmente (Consiglio Regionale del Veneto, 2018).

Nel 2016 la popolazione residente nell'Area Rossa (a massima esposizione ai PFAS) nata tra il 1651 e il 2002 ha ricevuto tramite lettera presso il proprio domicilio l'invito a partecipare ad uno screening di primo livello gratuito gestito dall'Ulss 8 Berica (www.aulss8.veneto.it/nodo.php/4373). Al primo appuntamento veniva prelevato un campione di sangue e raccolte le urine, mentre durante il secondo incontro veniva misurata la pressione arteriosa e proposta un'intervista relativa allo stile di vita. A questo punto alla persona viene consegnato il referto con i risultati delle analisi e riferite indicazioni. Nel caso in cui le analisi dei PFAS e del sangue e/o delle urine e/o la pressione sanguigna erano alterati la persona veniva indirizzata presso ambulatori di secondo livello per una visita medica ed eventuali accertamenti (*ibid.*).

Lo screening di secondo livello è iniziato nel dicembre 2017 e prevedeva una visita medica internistica e/o cardiologica volta all'approfondimento e possibili altri accertamenti, come esami di laboratorio ed esami strumentali (www.aulss8.veneto.it/nodo.php/4406). Anche queste visite sono offerte gratuitamente alle persone e hanno lo scopo di diagnosticare il prima possibile eventuali patologie croniche correlate all'esposizione ai PFAS (*ibid.*).

Anche ai lavoratori presenti e precedenti nell'impresa Miteni è offerto un programma di sorveglianza che comprende la raccolta di informazioni relative alla storia professionale e indagini sulla salute (Pitter et al., 2020). Nel 2020 è stato pubblicato uno studio eseguito da Pitter e collaboratori basato sul programma di sorveglianza della popolazione esposta ad alte concentrazioni di PFAS (Area Rossa). Il 63.5% delle persone di 14-39 anni che hanno ricevuto la lettera di partecipazione al programma di sorveglianza gratuito vi ha partecipato (Pitter et al., 2020). Per la ricerca sono state considerate 18 345 persone. Il composto principale trovato nel sangue era il PFOA, con una concentrazione mediana di 44.4 ng/mL. Il PFOS era presente con livello mediano di 3.9 ng/mL. I Comuni dell'Area Rossa A rispetto a quelli dell'Area Rossa B erano associati a livelli più elevati di PFAS.

La numerosità dei parti era associata inversamente alla concentrazione dei PFAS nel siero (*ibid.*).

Le autorità hanno risposto prontamente alla notizia dell'inquinamento da PFAS facendo installare filtri per impedire alle sostanze di raggiungere l'acqua potabile destinata ai cittadini. Grazie ai due programmi di screening offerti alle persone esposte alla contaminazione è stato possibile cominciare a prevenire ulteriori disturbi e malattie derivanti dall'esposizione stessa agli inquinanti.

3.2 Possibili azioni di promozione della salute

Negli Stati Uniti l'EPA, agenzia di protezione ambientale, svolge un ruolo importante nell'ambito della regolazione delle sostanze perfluoroalchiliche contribuendo anche alla divulgazione di informazioni che le riguardano. Inoltre, l'agenzia agisce mediante regolazioni e leggi per gestire l'inquinamento da PFAS nel territorio statunitense (www.epa.gov/pfas).

Secondo Dean et al. (2020) un primo passo verso il contenimento delle problematiche legate ai PFAS sarebbe quello di considerare queste sostanze come gruppo unico, non più riferendosi singolarmente a ciascuna di esse. Questi composti differiscono tra loro per la struttura o la funzione, ma al tempo stesso sono ritenuti universalmente tossici in qualche misura e hanno la problematica comune del bioaccumulo e resistenza alla degradazione (Dean et al., 2020). I governi dovrebbero dare priorità e stanziare fondi per ricerche che sviluppino trattamenti e metodi di smaltimento/distruzione efficaci per l'intera classe di PFAS (Kwiatkowski et al., 2020). Le agenzie di regolamentazione, come l'EPA, stabilendo limiti di performance che comprendono l'intero gruppo dei PFAS, fanno risultare più bassa la soglia di concentrazione, proteggendo in modo migliore le popolazioni vulnerabili, come donne con gravidanze, bambini e lavoratori (*ibid.*). Dean et al. raccomandano all'EPA di vietare la manifattura, l'uso, la vendita e l'importo di prodotti o processi che impiegano PFAS e che sono non essenziali. Anche secondo Kwiatkowski e colleghi (2020) sarebbe importante limitare l'utilizzo di tutti i PFAS ad uno essenziale. Questo dovrebbe limitare l'inquinamento ambientale da PFAS e la conseguente azione di bonifica che è molto costosa se non, in certe situazioni, impossibile

(Kwiatkowski et al., 2020). Il Clean Water Act (CWA) è utilizzato dall'EPA per controllare l'inquinamento ad esempio stabilendo standard riguardo alle acque di scarico delle industrie (www.epa.gov/laws-regulations/summary-clean-water-act). Dean e collaboratori (2020) suggeriscono all'EPA di abbassare il MCL (livello di contaminante massimo applicabile) da 70 ng/L (che è attualmente una raccomandazione sulla salute) a 2 ng/L per miscela di PFAS (Dean et al., 2020).

A seguito della scoperta della contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche in Veneto le autorità competenti hanno reagito prontamente applicando filtri per la rimozione di questi composti dall'acqua potabile. I PFAS sono stati poi trattati singolarmente, sia per quanto riguarda le ricerche che hanno coinvolto la popolazione (la maggior parte rivolte alla presenza del PFOA) sia per i livelli soglia di concentrazione presenti nell'acqua potabile. Se le sostanze perfluoroalchiliche fossero considerate come un gruppo unico i livelli di performance sarebbero molto più bassi, a beneficio dell'intera comunità.

La produzione e la vendita di oggetti contenenti PFAS dovrebbe essere ristretta a quella essenziale, cercando di impiegare materiali alternativi. La sostituzione, ad esempio del PFOA e PFOS, con altri PFAS alternativi comunque non risolverebbe il problema in quanto si tratta di sostanze con proprietà e caratteristiche comuni, quali l'elevata resistenza nell'ambiente e il bioaccumulo.

I valori soglia di concentrazione delle sostanze perfluoroalchiliche nell'acqua potabile dovrebbero essere stabiliti in modo chiaro e da parte delle autorità competenti in materia. Possibilmente, inoltre, sarebbe importante che si tendesse a valori sempre più bassi per arrivare al limite zero.

3.3 Il contributo dei movimenti sociali

Sia in Italia che negli Stati Uniti l'organizzazione dei cittadini in gruppi con ampio risvolto sociale ha aiutato a far sì che le esigenze della popolazione esposta ai PFAS venissero espresse in maniera visibile alle autorità locali e statali.

Nel marzo 2016 i cittadini di Merrimack, nello Stato del New Hampshire, Stati Uniti, sono venuti a conoscenza della contaminazione dell'acqua potabile da PFAS. In seguito, si è formato un gruppo locale di advocacy, il MCFCW (Merrimack Citizens For Clean

Water), che ha progettato e condotto un'indagine sulla salute della popolazione (Panikkar et al., 2019). Il gruppo chiedeva la bonifica dai contaminanti presenti nell'acqua, il monitoraggio della salute della popolazione esposta, l'istituzione di standard regolatori più severi circa le sostanze perfluoroalchiliche e maggiore trasparenza da parte delle autorità di controllo statali e locali. Alcuni cittadini, infatti, si sono sentiti scoraggiati dopo aver visto l'approccio delle agenzie locali e di stato nel gestire la situazione di crisi e hanno percepito che le loro preoccupazioni circa lo stato di salute non fossero prese in considerazione (*ibid.*).

Nel 2001 l'avvocato Robert Bilott aveva organizzato una *class action* rappresentando circa 80 000 cittadini della Mid-Ohio Valley nel processo contro l'azienda DuPont, i cui scarichi avevano inquinato di PFOA l'acqua potabile della zona (Richter et al., 2018). È stato durante il processo che sono uscite allo scoperto 900 pagine di documentazione relativa al PFOA tenuta nascosta fino ad allora. L'azienda ha pagato fino a 70 milioni di dollari per il finanziamento di uno studio sulla salute della popolazione esposta alla contaminazione oltre ad aver risarcito le persone coinvolte nella contaminazione da PFAS. Il C8 Health Project ha coinvolto poco più di 69 000 persone riuscendo a identificare associazioni tra esposizione al PFOA e malattia, difficili da osservare in campioni di piccola numerosità. Fino al 2012 sono emersi risultati da questo studio epidemiologico che hanno trovato probabili legami tra esposizione alla sostanza e sei disturbi: cancro al testicolo, cancro al rene, colite ulcerosa, disturbo tiroideo, ipertensione indotta dalla gravidanza e ipercolesterolemia. Grazie alle ricerche l'EPA ha in seguito abbassato i livelli consigliati di PFOA e PFOS nell'acqua potabile (*ibid.*).

È stato grazie alla popolazione che ha reagito alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche chiedendo chiarezza rispetto al fronteggiamento dell'inquinamento da parte delle autorità competenti che sono state prese misure importanti per contenere la problematica. Anche in Veneto a partire dal 2013, anno in cui le autorità sono venute a conoscenza della contaminazione da PFAS, si è iniziato a cercare e attribuire la responsabilità dell'inquinamento da queste sostanze. Solo alcuni anni dopo le associazioni e i gruppi di cittadini si organizzeranno per cercare giustizia e chiedere alle autorità competenti di permettere loro di rimanere informati circa la contaminazione e gli esiti sulla salute delle persone esposte. L'8 luglio 2013 l'ARPAV aveva rilasciato un'informativa in cui ha segnalato la contaminazione da PFAS indicando come

responsabile l'azienda Miteni con sede a Trissino (www.ilfattoquotidiano.it, 5 giugno 2016). Tale informativa aveva dato origine ad un'inchiesta che però era stata archiviata poco più di un anno dopo “in quanto dalla comunità scientifica [...] non emergono indicazioni univoche circa i limiti di tollerabilità delle sostanze e, più in generale, vi è incertezza sul loro effetto” (*ibid.*).

L'inconclusione della scienza ha fatto anche sì che non venisse sollevato l'allarme sui PFAS presenti nell'acqua potabile e conseguenti esiti di salute a seguito delle richieste della popolazione di Merrimack negli USA, riguardo ad esempio la richiesta da parte dei cittadini del posizionamento di filtri per l'acqua potabile all'interno delle scuole (Panikkar et al., 2019).

È solo nel novembre 2019 che hanno avuto inizio le udienze per il processo alla ditta Miteni, ritenuta la responsabile principale della contaminazione. Il 20 gennaio 2020 è stato stabilito che, in caso di condanna, l'impresa sarà chiamata a risarcire 136 milioni di euro che serviranno a coprire le spese sostenute per rimediare alla contaminazione da parte della Regione e dello Stato (www.lifegate.it, 3 marzo 2020). Le parti civili erano 226, tra le quali madri facenti parte del gruppo “Mamme No Pfas”, la Regione Veneto e società di reti idriche coinvolte dall'inquinamento (*ibid.*).

Fino al 2018 l'azienda Miteni ha speso 3.4 milioni di euro per attività antinquinamento e l'installazione di filtri ai carboni attivi (www.corrieredelveneto.corriere.it, 20 luglio 2018). La Regione, invece, ha visto stanziati 120 milioni di euro per la costruzione della rete di nuovi acquedotti, siccome non è possibile eliminare la contaminazione dalla falda e si debba perciò distribuire dell'altra acqua (*ibid.*). Di questi, 40 milioni sono stati ottenuti dalle bollette dei cittadini, che quindi hanno pagato di tasca propria.

L'associazione Greenpeace nel marzo 2017 è entrata in azione a fianco della popolazione dei territori colpiti dalla contaminazione da PFAS in Veneto: ha lanciato la campagna “STOP PFAS” chiedendo alla Regione di abbassare i livelli di PFAS nell'acqua potabile e di porre fine all'inquinamento individuandone le fonti (petizione, www.attivati.greenpeace.it). Nello stesso anno, ad ottobre la Regione ha abbassato i limiti di performance dei PFAS nell'acqua potabile e nei 21 Comuni più colpiti ha fatto sì che i valori fossero vicini allo zero (*ibid.*).

Il 3 febbraio 2020 è stata inviata una lettera firmata da 13 gruppi e associazioni costituenti il comitato NO PFAS diretta all'Assessore Regione Veneto alla Sanità e Sociale, al

Ministro della Salute e ai Presidenti delle Provincie di Padova, Verona e Vicenza (www.pfas.land, lettera inviata via PEC, 3 febbraio 2020). Con tale lettera le associazioni che rappresentano le richieste da parte della popolazione dei territori coinvolti nella contaminazione chiedono alle autorità competenti di rendere possibile l'analisi del sangue per ricercare le concentrazioni di PFAS anche per le persone che non fanno parte del programma di sorveglianza regionale (e quindi dell'Area Rossa). Secondo gli stessi autori della lettera “[...] La conoscenza del livello di contaminazione propria e dei propri figli in aree inquinate rappresenta un diritto inalienabile necessario alla Salute delle Persone e una preconditione alla prevenzione primaria” (*ibid.*).

Il gruppo “Mamme No Pfas” è nato nel 2017 a seguito della presa visione da parte di quattro mamme dei risultati delle analisi del sangue svolte all'interno dello screening eseguito dalla Regione che hanno rivelato valori alti di PFOA e PFOS (www.ilsalvagente.it, 19 giugno 2019). Un obiettivo del gruppo è quello di portare il livello dei PFAS nell'acqua potabile a zero. Questa richiesta non è stata accolta dal Partito Popolare Europeo che, anzi, ha aumentato il livello da 300 a 500 ng/L di PFAS nell'acqua potabile, oltre a stabilire una distinzione tra i composti in base al numero di atomi di carbonio (www.repubblica.it, 30 ottobre 2018).

Il 6 e il 7 ottobre 2020 una delegazione delle “Mamme no Pfas” si è presentata davanti al ministero dell'Ambiente a Roma chiedendo il limite zero per la presenza dei PFAS nelle acque di scarico delle imprese (www.larena.it, 8 ottobre 2020). La richiesta è stata parzialmente accolta tanto che tra 12 mesi uscirà una legge che prevede un abbassamento dei limiti di PFAS presenti nelle acque di scarico (*ibid.*).

Nel complesso le azioni dei gruppi e delle associazioni a tema PFAS sono avvenute in seguito al rilascio dei primi risultati delle analisi del sangue circa la concentrazione di PFOA e PFOS, ovvero nel 2017. È a questo punto che probabilmente i cittadini cominciano ad avere un'idea più estesa circa la portata della problematica in quanto i livelli delle sostanze inquinanti nel sangue risulta molto elevato e sopra ai valori mediani della popolazione italiana. Da questo momento in poi le persone coinvolte cominciano a ritenere di avere il diritto di conoscere le conseguenze sulla salute da parte dei PFAS e lo fanno sentire. Quanto alle risposte che ricevono non sempre queste sono soddisfacenti.

CONCLUSIONE

La problematica principale legata alla tarda scoperta della contaminazione da PFAS nel Veneto è legata al fatto che queste sostanze sono, per proprie caratteristiche, inodore, inodore e insapore. La popolazione delle zone inquinate, quindi, ha continuato ad assumerle attraverso l'acqua potabile per un lungo periodo senza accorgersene. L'azienda Miteni S.p.a, stando a quanto ritenuto dagli inquirenti, era l'unica ad essere a conoscenza dello scarico di questi composti nel fiume vicino che andava avanti da decenni eppure non ha denunciato nulla.

L'analisi della letteratura riguardo l'associazione tra esposizione a PFAS ed esiti di salute nelle persone ha portato ad una serie di risultati significativi.

Le sostanze perfluoroalchiliche vengono trasmesse da madre a feto durante la gravidanza: il trasferimento avviene attraverso la placenta per quantità significative di PFAS. Inoltre, l'esposizione a queste sostanze aumenta con il progredire della gravidanza. I PFAS a catena corta così come quelli alternativi (come PFBA) vengono trasferiti più facilmente dal siero materno a quello del cordone ombelicale rispetto a quanto avviene per quelli a catena lunga (PFOA e PFOS). Il trasferimento da madre a figlio avviene anche durante l'allattamento al seno, ed è maggiore per i figli primogeniti.

La maggior parte degli articoli analizzati relativamente all'associazione tra esposizione a PFAS ed effetti sulla crescita fetale e postnatale indicano l'esistenza di tale associazione. In particolare, il peso alla nascita è associato negativamente con concentrazioni di PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA per citarne alcuni. Anche la lunghezza alla nascita è associata negativamente con PFOA e PFNA nel siero materno.

Il funzionamento del sistema immunitario può diminuire a seguito dell'esposizione a sostanze perfluoroalchiliche. Nello specifico si è osservato un decremento nel numero di anticorpi per esempio al vaccino contro tetano e difterite in bambini di 1 anno. In adolescenti a concentrazioni maggiori di PFOS è associata una diminuzione di anticorpi anti-rosolia.

Esiti di salute legati all'apparato respiratorio, come asma e infezioni del tratto respiratorio inferiore sembrerebbero associati con l'esposizione a PFAS. L'asma è associata con

PFOS in bambini/e di 3-5 anni, PFNA in bambini/e di 5 anni e PFHxS in adolescenti. Le infezioni al tratto respiratorio inferiore, invece, sono più frequenti in bambini/e fino a 10 anni con concentrazioni di PFOS, PFOA e PFNA crescenti.

Nel complesso si può affermare che esiste un'associazione tra livelli di PFAS nel siero e problematiche a livello dell'apparato digerente. L'esposizione a sostanze perfluoroalchiliche può alterare l'attività degli enzimi epatici, quali ALT, ALP e GGT, facendola aumentare con l'incremento di tali sostanze. All'aumento della concentrazione di PFOA e PFOS nel sangue è associato un incremento del rischio di diabete. In donne ad alto rischio di diabete mellito gestazionale il PFHxS è associato positivamente con glucosio e insulina a digiuno.

L'esposizione a PFAS è associata ad un aumento dei lipidi nel sangue. Durante la gravidanza livelli di PFOA e PFOS sono associati ad un aumento del colesterolo, mentre il PFOS da solo è associato con colesterolo totale e HDL. Il colesterolo totale, in genere, è associato positivamente con PFHxS, PFOA e PFOS.

La densità mineraria ossea è associata negativamente con livelli di PFOS e PFOA nel sangue. L'esposizione a queste sostanze è anche associata con un aumento di osteoporosi e del rischio di frattura ossea.

Livelli crescenti di sostanze perfluoroalchiliche sembra incidano sulle caratteristiche del ciclo mestruale, rendendolo irregolare e più lungo. L'esposizione a PFOA, PFOS e PFNA potrebbe essere associata a diagnosi di endometriosi. I PFAS possono avere un qualche ruolo nell'alterazione degli ormoni riproduttivi sia durante la vita fetale che in seguito durante la vita adulta. Nel primo caso, ad esempio, livelli di PFOS presenti nel sangue materno possono essere associati negativamente con progesterone e prolattina. Il PFOA, in seguito, può svolgere un effetto antagonista sui geni bersaglio del progesterone.

Negli uomini l'esposizione a concentrazioni crescenti di sostanze perfluoroalchiliche incrementa la probabilità di alterazione da parte di queste sostanze degli ormoni riproduttivi, come progesterone, LH e testosterone. Livelli di PFOA sono associati negativamente con il testosterone, mentre il PFOS è associato ad un aumento di estradiolo. PFOA e PFOS sono associati ad un aumento della percentuale di spermatozoi non mobili nello sperma.

Livelli crescenti di PFAS sono associati ad alterazioni degli ormoni tiroidei, come T3 e T4. Generalmente le sostanze perfluoroalchiliche sono associate positivamente con

l'ormone tireostimolante. In donne positive all'anticorpo anti-perossidasi tiroidea l'esposizione a PFOS, PFOA e PFNA potrebbe aumentare la deregolazione ormonale.

Le sostanze perfluoroalchiliche incidono anche sulla funzione renale. Alti livelli di PFAS sono associati a bassa velocità di filtrazione glomerulare stimata.

La ricerca presentata nel primo capitolo, che ha previsto l'analisi della letteratura per poter rispondere al quesito circa l'esistenza di un'associazione tra esposizione a PFAS ed esiti di salute nelle persone, presenta dei limiti che devono essere tenuti in considerazione. Nell'estrapolare i risultati di ciascun articolo si è tenuto conto di ciò che era scritto nell'*abstract* e nella parte conclusiva di ogni studio. Pertanto, non è esclusa la presenza di *bias* in questo processo, considerando anche che il lavoro è stato eseguito da una sola persona e quindi risente del giudizio soggettivo. A questo si aggiungono i diversi limiti presenti all'interno dei singoli articoli considerati, come ad esempio la numerosità del campione e la tipologia di studio (studio di coorte piuttosto che trasversale). Le concentrazioni delle diverse sostanze perfluoroalchiliche non sono state prese in considerazione in modo specifico. Per questo non è possibile evincere dalla ricerca se differenti livelli di PFAS portino ad esiti di salute più o meno gravi. Infine, la scelta degli studi da analizzare è avvenuta dopo aver letto titolo e successivamente *abstract* di articoli trovati dal motore di ricerca AIRE. Il tutto è avvenuto senza stabilire un numero massimo di articoli per ciascun esito di salute, tanto che questo varia da un minimo di quattro ad un massimo di 17, in due casi. L'analisi ha compreso un numero elevato (164 articoli) di studi e questo ha compromesso la profondità e la considerazione di più aspetti all'interno della ricerca.

L'esposizione ai PFAS e gli effetti che questa ha sulla salute delle persone è un tema piuttosto recente e che anche per questo non ha ancora delle risposte precise e confermate. È importante che gli studiosi della comunità scientifica propongano quante più ricerche per accrescere le conoscenze in questo campo. In futuro sarebbe opportuno che le analisi della letteratura riguardo questo argomento affrontassero pochi esiti di salute contemporaneamente in modo da permettere un lavoro più approfondito e dettagliato. Inoltre, sarebbe sicuramente interessante e utile che tali ricerche prendessero in considerazione anche da quali concentrazioni di PFAS inizino ad essere individuabili differenti esiti di salute in persone che vi sono esposte. Potrebbe così essere facilitata la decisione di limiti di performance per le sostanze perfluoroalchiliche quanto più sicuri

nei casi in cui non fosse possibile eliminare completamente le sostanze dalla matrice inquinata.

Dopo la scoperta dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche in Veneto sono stati svolti più studi che cercassero di comprendere meglio la portata e l'estensione della contaminazione da queste sostanze che hanno coinvolto i cittadini del territorio.

I primi studi che hanno coinvolto la popolazione dei territori contaminati da PFAS in Veneto hanno riportato una differenza significativa nella concentrazione di PFOA tra area esposta e non esposta, di circa otto volte maggiore nella prima rispetto alla seconda area. Inoltre, coloro che allevavano e consumavano il proprio bestiame presentavano livelli di PFSA nel sangue più elevati rispetto a coloro che non lo facevano. Uno studio epidemiologico ha riportato che il rapporto dei tassi per l'area contaminata era risultato significativamente più elevato per donne e uomini per la mortalità generale, per mortalità dovuta a diabete, malattie cerebrovascolari, infarto miocardico e malattia di Alzheimer. Nelle donne era più elevato anche per mortalità dovuta a cancro ai reni, cancro al seno e morbo di Parkinson. Una ricerca che ha coinvolto lavoratori della Miteni esposti ai PFAS ha evidenziato che la mortalità era più che doppia per cancro al fegato e neoplasma maligno linfatico e del tessuto emopoietico quando confrontata con quella della popolazione della regione Veneto. Quando, invece, la coorte dei lavoratori all'azienda Miteni è stata comparata con quella di lavoratori di un'azienda metallurgica vicina i rapporti dei tassi erano incrementati per la prima per quanto riguarda la mortalità generale, la mortalità per diabete, per cancro al fegato, per neoplasma maligno linfatico e del tessuto emopoietico e cirrosi epatica.

Studi più specifici riguardo gli effetti dell'esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche sulla salute delle persone esposte che hanno coinvolto la popolazione del Veneto hanno riportato l'esistenza di tale associazione.

In particolare, l'allattamento è un periodo importante in cui avviene il trasferimento dei PFAS da madre a figlio/a in maniera maggiore per i primogeniti.

La prevalenza di nascita di un bambino/a piccolo per età gestazionale nell'area esposta a PFAS è di 3.44% rispetto a 2.67% nell'area non esposta.

Persone esposte ad alte concentrazioni di PFOA hanno maggiori livelli di questo composto nel sangue e nelle piastrine rispetto a persone non esposte. Questo indica una preferenza di accumulo da parte della sostanza in queste cellule del sangue.

L'esposizione prenatale ad alte concentrazioni di PFAS aumenta il rischio di osteoporosi in giovani uomini dell'area contaminata del Veneto.

L'esposizione ai PFAS è associata ad un tempo più lungo di riuscita della gravidanza e al rischio di aborto. Questo in quanto è stato osservato che i cicli irregolari di ragazze di 18-21 anni erano associati all'esposizione alle sostanze perfluoroalchiliche e che il PFOA ha un effetto antagonista sui geni bersaglio del progesterone.

Il PFOA ha un effetto tossico diretto sugli spermatozoi, infatti agisce troncando la membrana plasmatica di questi. È stato osservato che la percentuale di spermatozoi non mobili subisce un incremento di tre volte a seguito dell'esposizione per due ore al composto in concentrazioni simili a quelle trovate nel liquido seminale di uomini residenti nelle aree più sposte.

Uno studio che ha coinvolto ragazzi frequentanti la scuola secondaria di secondo grado ha osservato una correlazione positiva tra concentrazioni di PFAS nel plasma e nel liquido seminale con testosterone in circolazione, riduzione della qualità del liquido seminale, del volume testicolare, della lunghezza del pene e della distanza anogenitale.

È importante che vengano eseguiti quanti più studi che coinvolgano la popolazione dei territori contaminati da sostanze perfluoroalchiliche in modo da conoscere sempre più riguardo al fenomeno e le conseguenze dell'inquinamento che ha interessato e tuttora interessa la regione Veneto.

In un primo momento, dopo la scoperta dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche, la vicenda è stata sottostimata nella sua gravità e sulle conseguenze che le sostanze avevano sulla salute della popolazione esposta. Questo è accaduto in parte anche perché gli studi a disposizione delle autorità che descrivessero gli esiti di salute di persone esposte a differenti concentrazioni di PFAS erano pochi e la legislazione non era aggiornata. A questo proposito le sostanze perfluoroalchiliche nel 2013 non erano regolate in Italia e anche per questo si è tardato nello stabilire i limiti di performance delle stesse nell'acqua potabile. Si è rivelato molto significativo lo screening gratuito che nel 2016 ha coinvolto la popolazione delle aree più contaminate poiché ha permesso di prevenire futuri disagi e malattie legate all'esposizione ai PFAS.

La popolazione, però, ha percepito che il problema non fosse preso seriamente in considerazione dalle autorità competenti che avrebbero dovuto, invece, ispirare fiducia nelle persone. I movimenti sociali si sono formati per tentare di ricevere risposte alle

domande e richieste riguardo la propria sicurezza e salute. Grazie al loro operato sono riusciti a raggiungere importanti risultati, come ad esempio l'abbassamento dei livelli di PFAS nell'acqua potabile.

La popolazione dovrebbe venire a conoscenza il prima possibile circa la natura delle sostanze e i loro effetti sulla salute in modo da poter prevenire quanto più i risvolti negativi riguardo malattie e disturbi collegati all'esposizione ai PFAS. Per poter raggiungere questo obiettivo è necessario lo svolgimento di quanti più studi possibili che indaghino gli effetti sulla salute delle sostanze perfluoroalchiliche.

È molto importante che i soggetti ritenuti responsabili in questo caso della contaminazione da PFAS, ma anche in generale di altri tipi di comportamenti che hanno conseguenze sulla salute delle persone, vengano alla fine processati. Il risarcimento che può derivare da questo tipo di indagini potrebbe, come nel caso del processo all'azienda DuPont americana, finanziare uno studio che aiuti a comprendere meglio la problematica.

Le sostanze perfluoroalchiliche dovrebbero essere considerate come un gruppo unico. Questo potrebbe aiutare sia nell'intento di stabilire livelli soglia per regolare la loro presenza nelle acque potabili, che nello studio di modalità di eliminazione dalle matrici inquinate da PFAS. La produzione e l'uso di prodotti contenenti sostanze perfluoroalchiliche dovrebbe cominciare ad essere limitata sempre più sostituendo questi composti con materiali alternativi.

L'importanza della legislazione costantemente aggiornata, degli studi che coinvolgono la popolazione esposta, dell'azione da parte delle autorità e dei movimenti nati dalla popolazione sono solo alcuni dei punti importanti evidenziati per affrontare al meglio una situazione tanto grave quanto lo è la minaccia da parte di composti inquinanti sulla salute della popolazione.

La vicenda della contaminazione da PFAS in Veneto non è ancora terminata ma potrebbe avere un corso differente se venissero seguiti alcuni accorgimenti riguardo alle sostanze perfluoroalchiliche che ne limiterebbero ad esempio l'espansione a livello ambientale e dell'intera comunità.

BIBLIOGRAFIA

Abraham, K., Mielke, H., Fromme, H., Völkel, W., Menzel, J., Peiser, M., Zepp, F., Willich, S. N. & Weikert, C. (2020). Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Archives of Toxicology*, 94, 2131-2147, <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02715-4>.

Aimuzi, R., Luo, K., Chen, Q., Wang, H., Feng, L., Ouyang, F. & Zhang, J. (2019). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and fetal thyroid hormone levels in umbilical cord blood among newborns by prelabor caesarean delivery. *Environment International*, 130, 104929, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104929>.

ALLEGATO A alla DGR n. 764 del 27.05.2014: Approvazione dell'Accordo di collaborazione tra la Regione del Veneto e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) finalizzato al "Supporto tecnico scientifico, analitico e consultivo per l'analisi di rischio correlato alla contaminazione da PFAS di matrici ambientali e filiera idro potabile in talune circostanze territoriali e potenziale trasferimento di PFAS alla filiera alimentare e allo studio di biomonitoraggio" <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=27528>
7

ALLEGATO A alla DGR n. 691 del 21.05.2018: Modifica del "Piano di sorveglianza sulla popolazione esposta alle sostanze perfluoroalchiliche", di cui all'Allegato A alla D.G.R. n. 2133 del 23/12/2016 <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=37061>
1

Andersson, E. M., Scott, K., Xu, Y., Li, Y., Olsson, D. S., Fletcher, T. & Jakobsson, K. (2019). High exposure to perfluorinated compounds in drinking water and

- thyroid disease. A cohort study from Ronneby, Sweeden. *Environmental Research*, 176, 108540, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108540>.
- Arbuckle, T. E., MacPherson, S., Foster, W. G., Sathyanarayana, S., Fisher, M., Monnier, P., Lanphear, B., Muckle, G. & Fraser, W. D. (2020). Prenatal perfluoroalkyl substances and newborn anogenital distance in a Canadian cohort. *Reproductive Toxicology*, 94, 31 -39.
- ARPAV. Contaminazione da PFAS Azioni ARPAV Regione Veneto. Periodo di riferimento: dal 4 giugno 2013 al 31 gennaio 2017. 17.02.2017
- ARPAV. Contaminazione da PFAS Azioni ARPAV. Regione Veneto. Periodo di riferimento: dal 14 giugno 2013 al 31 dicembre 2018. Riassunto delle attività. 13.05.2019
- ARPAV. Stima dei tempi di propagazione dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nelle acque sotterranee in provincia di Vicenza, Padova e Verona. Nota tecnica n. 05/16 del 21.08.16
- Averina, M., Brox, J., Huber, S., Furberg, A.-S. & Sørensen, M. (2019). Serum perfluoroalkyl substances (PFAS) and risk of asthma and various allergies in adolescents. The Tromsø study Fit Futures in Northern Norway. *Environmental Research*, 169, 114-121, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.005>.
- Banjabi, A., Li, A. J., Kumosani, T. A., Yousef, J. M. & Kannan, K. (2020). Serum concentrations of perfluoroalkyl substances and their association with osteoporosis in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research*, 187, 109676. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109676>.
- Barbarossa, A., Masetti, R., Gazzotti, T., Zama, D., Astolfi, A., Veyrand, B., Pession, A. & Pagliuca, G. (2013). Perfluoroalkyl substances in human milk: A first survey in Italy. *Environment International*, 51, 27-30.
- Bassler, J., Ducatman, A., Elliott, M., Wen, S., Wahlang, B., Barnett, J. & Cave, M. C. (2019). Environmental perfluoroalkyl acid exposures are asociated with liver disease characterized by apoptosis and altered serum adipocytokines.

Environmental Pollution, 247, 1055-1063.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.064>.

- Beck, I. H., Timmermann, C. A. G., Nielsen, F., Schoeters, G., Jøhnk, C., Kyhl, H. B., Høst, A. & Jensen, T. K. (2019). Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort. *Environmental Health*, 18(97), <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0541-z>.
- Berg, V., Nøst, T. H., Hansen, S., Elverland, A., Veyhe, A.-S., Jorde, R., Odland, J. Ø. & Sandanger, T. M. (2015). Assessing the relationship between perfluoroalkyl substances, thyroid hormones and binding proteins in pregnant women; a longitudinal mixed effects approach. *Environmental International*, 77, 63-69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.007>.
- Blake, B. E., Pinney, S. M., Hines, E. P., Fenton, S. E. & Ferguson, K. K. (2018). Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environmental Pollution*, 242, 894-904, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.042>
- Borghese, M. M., Walker, M., Helewa, M. E., Fraser, W. D. & Arbuckle, Y. E. (2020). Association of perfluoroalkyl substances with gestational hypertension and preeclampsia in the MIREC study. *Environmental International*, 141, 105789.
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., Jensen, A. A., Kannan, K., Mabury, S. A. & van Leeuwen, S. P. (2011). Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in the Environment: Terminology, Classification, and Origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 7(4), 513-541.
- Buck Louis, G. M., Sapra, K. J., Boyd Barr, D., Lu, Z. & Sundaram, R. (2016). Preconception perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and incident pregnancy loss, LIFE Study. *Reproductive Toxicology*, 65, 11-17.

- Buser, M. C. & Scinicariello, F. (2016). Perfluoroalkyl substances and food allergies in adolescents. *Environment International*, 88, 74-79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.020>.
- Byrne, S. C., Miller, P., Seguinot-Medina, S., Waghiyi, V., Loren Buck, C., von Hippel, F. A. & Carpenter, D. O. (2018). Exposure to perfluoroalkyl substances and associations with serum thyroid hormones in a remote population of Alaska Natives. *Environmental Research*, 166, 537-543, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.014>.
- Cai, D., Li, Q.-Q., Chu, C., Wang, S.-Z., Tang, Y.-T., Appleton, A. A., Qiu, R.-L., Yang, B.-Y., Hu, L.-W., Dong, G.-H. & Zeng, X.-W. (2020). High trans-placental transfer of perfluoroalkyl substances alternatives in the matched maternal-cord blood serum: Evidence from a birth cohort study. *Science of the Total Environment*, 705, 135885.
- Callan, A. C., Rotander, A., Thompson, K., Heyworth, J., Mueller, J. F., Odland, J. Ø. & Hinwood, A. L. (2016). Maternal exposure to perfluoroalkyl acids measured in whole blood and birth outcomes in offspring. *Science of Total Environment*, 569-570, 1107-1113.
- Campbell, S., Raza, M. & Pollack, A. Z. (2016). Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003-2006. *Reproductive Toxicology*, 65, 230-235.
- Cao, W., Liu, X., Liu, X., Zhou, Y., Zhang, X., Tian, H., Wang, J., Feng, S., Wu, Y., Bhatti, P., Wen, S. & Sun, X. (2018). Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environment International*, 116, 197-205, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.015>.
- Caron-Beaudoin, È., Ayotte, P., Sidi, E. A. L., Community of Lac Simon, Community of Winneway – Long Point First Nation, CSSS Tshukuminu Kanani of Nutashkuan, Community of Unamen Shipu, McHugh, N. G.-L. & Lemire, M. (2019). Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with thyroid parameters in First Nation children and youth from Quebec. *Environment International*, 128, 13-23, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.029>.

- Chan, E., Burstyn, I., Cherry, N., Bamforth, F. & Martin, J. W. (2011). Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environmental Research*, 111, 559-564, doi: 10.1016/j.envres.2011.01.011.
- Chen, Q., Huang, R., Hua, L., Guo, Y., Huang, L., Zhao, Y., Wang, X. & Zhang, J. (2018). Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study. *Environmental Health*, 17(8), DOI 10.1186/s12940-018-0352-7.
- Christensen, K. Y., Maisonet, M., Rubin, C., Holmes, A., Calafat, A. M., Kato, K., Flanders, W. D., Heron, J., McGeehin, M. A. & Marcus, M. (2011). Exposure to perfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environment International*, 37, 129-135, doi: 10.1016/j.envint.2010.08.007.
- Cluett, R., Seshasayee, S. M., Rokoff, L. B., Rifas-Shiman, S. L., Ye, X., Calafat, A. M., Gold, D. R., Coull, B., Gordon, C. M., Rosen, C. J., Oken, E., Sagiv, S. K. & Fleisch, A. F. (2019). Per- and Polyfluoroalkyl Substance Plasma Concentrations and Bone Mineral Density in Midchildhood: A Cross-Sectional Study (Project Viva, United States). *Environmental Health Perspectives*, 127(8), 087006-1 – 087006-7, <https://doi.org/10.1289/EHP4918>.
- Colicino, E., Pedretti, N. F., Busgang, S. A. & Gennings, C. (2020). Per- and polyfluoroalkyl substances and bone mineral density. *Environmental Epidemiology*, 4, e092, DOI: 10.1097/EE9.0000000000000092.
- Comando Carabinieri per la Tutela dell'Ambiente Nucleo Operativo Ecologico (NOE) di Treviso. N. 4/3-45/2017 di prot. Oggetto: quadro ambientale relativo all'inquinamento del sito industriale ove insiste l'impianto della MITENI S.p.A. di Trissino (VI). 13.06.2017
- Consiglio Regionale del Veneto. Allegato alla deliberazione consiliare n. 108 del 1° agosto 2018 relativa a: "Relazione finale, in esecuzione del mandato conferito alla commissione d'inchiesta per le acque inquinate del Veneto in relazione alla contaminazione di sostanze perfluoroalchiliche (PFAS). (Deliberazione del Consiglio Regionale del Veneto n. 72 del 15 maggio 2017)"

Convenzione tra Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare
Direzione Generale per le Valutazioni Ambientali e CNR-IRSA (2013) Istituto di
Ricerca sulle Acque per la "Realizzazione di uno studio di valutazione del
Rischio Ambientale e Sanitario associato alla contaminazione da sostanze
perfluoroalchiliche (PFAS) nel Bacino del Po e nei principali bacini fluviali
italiani"

Conway, B. N., Badders, A. N., Costacou, T., Arthur, J. M. & Innes, K. E. (2018).
Perfluoroalkyl substances and kidney function in chronic kidney disease, anemia
and diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and
Therapy*, 11, 707- 716, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S173809>.

Cordiano, V., Cavasin, F. & Bertola, F. (2019). Position paper ISDE su Le sostanze
perfluoroalchiliche (PFAS)

Crawford, N. M., Fenton, S. E., Strynar, M., Hines, E. P., Pritchard, D. A. & Steiner, A.
Z. (2017). Effects of perfluorinated chemicals on thyroid function, markers of
ovarian reserve, and natural fertility. *Reproductive Toxicology*, 69, 53-59,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.01.006>.

Cui, J., Gao, P. & Deng, Y. (2020). Destruction of Per- and Polyfluoroalkyl Substances
(PFAS) with Advanced Reduction Processes (ARPs): A Critical Review. *Environ.
Sci. Technol.*, 54, 3752-3766.

Dalsager, L., Christensen, N., Husby, S., Kyhl, H., Nielsen, F., Høst, A., Grandjean, P. &
Jensen, T. K. (2016). Associations between prenatal exposure to perfluorinated
compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in
the Odense Child Cohort. *Environent International*, 96, 58-64,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.026>.

De Toni, L., Radu, C. M., Sabovic, I., Di Nisio, A., Dall'Acqua, S., Guidolin, D.,
Spampinato, S., Campello, E., Simioni, P. & Foresta, C. (2020). Increased
Cardiovascular Risk Associated with Chemical Sensitivity to Perfluoro-
Octanoic Acid: Role of Impaired Platelet Aggragation. *Int. J. Mol. Sci.*, 21,399;
[doi: 10.3390/ijms21020399](https://doi.org/10.3390/ijms21020399).

DGR n. 1490 del 12.08.2013: Istituzione della Commissione tecnica per la valutazione della problematica della presenza di sostanze perfluoro-alchiliche (PFAS) nelle acque potabili e nelle acque superficiali della provincia di Vicenza e comuni limitrofi, e per la formulazione di proposte in ordine alla tutela della salute pubblica.

<https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=255032>

DGR n. 764 del 27.05.2014: Approvazione dell'Accordo di collaborazione tra la Regione del Veneto e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) finalizzato al "Supporto tecnico scientifico, analitico e consultivo per l'analisi di rischio correlato alla contaminazione da PFAS di matrici ambientali e filiera idro potabile in talune circostanze territoriali e potenziale trasferimento di PFAS alla filiera alimentare e allo studio di biomonitoraggio”

<https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=275287>

DGR n. 661 del 17.05.2016: Affidamento dell'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della predisposizione di uno studio epidemiologico osservazionale sulla popolazione esposta alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) in alcuni comuni del territorio della Regione del Veneto.

<https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=323316>

Di Nisio, A., De Rocco Ponce, M., Giadone, A., Rocca, M. S., Guidolin, D. & Foresta, C. (2020). Perfluoroalkyl substances and bone health in young men: a pilot study. *Endocrine*, 67, 678-684, <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02096-4>.

Di Nisio, A., Rocca, M. S., Sabovic, I., De Rocco Ponce, M., Corsini, C., Guidolin, D., Zanon, C., Acquasaliente, L., Carosso, A. R., De Toni, L. & Foresta, C. (2020). Perfluorooctanoic acid alters progesterone activity in human endometrial cells and induces reproductive alterations in young women. *Chemosphere*, 242, 1-9.

Di Nisio, A., Sabovic, I., Valente, U., Tescari, S., Santa Rocca, M., Guidolin, D., Dall'Acqua, S., Acquasaliente, L., Pozzi, N., Plebani, M., Garolla, A. & Foresta, C. (2018). Endocrine disruption of androgenic activity by

- perfluoroalkyl substances: clinical and experimental evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1-21, DOI: 10.1210/jc.2018-01855.
- Donat-Vargas, C., Bergdahl, I. A., Tornevi, A., Wennberg, M., Sommar, J., Koponen, J., Kiviranta, H., Åkesson, A. (2019). Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environmental International*, 124, 58-65.
- Dong, Z., Wang, H., Yu, Y. Y., Li, Y. B., Naidu, R. & Liu, Y. (2019). Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 173, 461-468.
- Donley, G. M., Taylor, E., Jeddy, Z., Namulanda, G. & Hartman, T. J. (2019). Association between *in utero* perfluoroalkyl substance exposure and anti-Müllerian hormone levels in adolescent females in a British cohort. *Environmental Research*, 177, 1-5.
- Emerce, E. & Çetin, Ö. (2018). Genotoxicity assessment of perfluoroalkyl substances on human sperm. *Toxicity and Industrial Health*, 34(12), 884-890.
- EPA FACT SHEET PFOA & PFOS Drinking Water Health Advisories. November 2016, EPA 800-F-16-003.
- EPA (2016). Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). Document Number: 822-R-16-002.
- EPA (2016). Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Document Number: 822-R-16-003.
- Eryasa, B., Grandjean, P., Nielsen, F., Valvi, D., Zmirou-Navier, D., Sunderland, E., Weihe, P. & Oulhote, Y. (2019). *Environmental International*, 130, 104874, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.068>.
- Ernst, A., Brix, N., Lauridsen, L. L. B., Olsen, J., Parner, E. T., Liew, Z., Olsen, L. H. & Ramlau-Hansen, C. R. (2019). Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National

- Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127(1), 017004-1 – 017004-15, <https://doi.org/10.1289/EHP3567>.
- Fei, C., McLaughlin, J. K., Lipworth, L. & Olsen, J. (2010). Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environmental Research*, 110, 773-777, doi: 10.1016/j.envres.2010.08.004.
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Wade, M. & Haines, D. A. (2013). Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? – Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environmental Research*, 121, 95-103.
- Gao, K., Zhuang, T., Liu, X., Fu, J., Zhang, J., Fu, J., Wang, L., Zhang, A., Liang, Y., Song, M. & Jiang, G. (2019). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins-PFAS Complexes. *Environ. Sci. Technol.*, 53, 6529-6538.
- Gaylord, A., Berger, K. I., Naidu, M., Attina, T. M., Gilbert, J., Koshy, T. T., Han, X., Marmor, M., Shao, Y., Giusti, R., Goldring, R. M., Kannan, K. & Trasande, L. (2019). Serum perfluoroalkyl substances and lung function in adolescents exposed to the World Trade Center disaster. *Environmental Research*, 172, 266-272, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.024>.
- Girardi, P. & Merler, E. (2019). A mortality study on male subjects exposed to perfluoroalkyl acids with high internal dose of perfluorooctanoic acid. *Environmental Research*, 179, 1-10, 108743, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108743>
- Goudarzi, H., Miyashita, C., Okada, E., Kashino, I., Kobayashi, S., Chen, C.-J., Ito, S., Araki, A., Matsuura, H., Ito, Y. M. & Kishi, R. (2016). Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environment International*, 94, 124-132, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.020>.
- Goudarzi, H., Nakajima, S., Ikeno, T., Sasaki, S., Kobayashi, S., Miyashita, C., Ito, S., Araki, A., Nakazawa, H. & Kishi, R. (2016). Prenatal exposure to perfluorinated

- chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Science of the Environment*, 541, 1002-1010, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.017>.
- Granum, B., Haug, L. S., Namork, E., Stølevik, S. B., Thomsen, C., Aaberge, I. S., van Loveren, H., Løvik, M. & Nygaard, U. C. (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *Journal of Immunotoxicology*, 10(4), 373-379, DOI: 10.3109/1547691X.2012.755580.
- Harris, M. H., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Calafat, A. M., Ye, X., Bellinger, D. C., Webster, T. F., White, R. F. & Sagiv, S. K. (2018). Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition. *Environment International*, 115, 358-369, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.025>.
- Heffernan, A. L., Cunningham, T. K., Drage, D. S., Aylward, L. L., Thompson, K., Vijayasarathy, S., Mueller, J. F., Atkin, S. L. & Sathyapalan, T. (2018). Perfluorinated alkyl acids in the serum and follicular fluid of UK women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing fertility treatment and associations with hormonal and metabolic parameters. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221, 1068-1075.
- Hu, Y., Liu, G., Rood, J., Liang, L., Bray, G. A., de Jonge, L., Coull, B., Furtado, J. D., Qi, L., Grandjean, P. & Sun, Q. (2019). Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: A prospective analysis in the POUNDS-LOST study. *Environmental Research*, 79, 108775, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108775>.
- Huo, X., Huang, R., Gan, Y., Luo, K., Aimuzi, R., Nian, M., Ao, J., Feng, L., Tian, Y., Wang, W., Ye, W. & Zhang, J. (2020). Perfluoroalkyl substances in early pregnancy and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A prospective cohort study. *Environmental International*, 138, 105656.
- Impinen, A., Nygaard, U. C., Carlsen, K. C. L., Mowinckel, P., Carlsen, K. H., Haug, L. S. & Granum, B. (2018). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances

- (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environmental Research*, 160, 518-523, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.012>.
- Ingelido, A. M., Abballe, A., Gemma, S., Dellatte, E., Iacovella, N., DE Angelis, G., Marra, V., Russo, F., Vazzoler, M., Testai, E. & De Filip, E. (2020). Serum concentrations of perfluorinated alkyl substances in farmers living in areas affected by water contamination in the Veneto Region (Northern Italy). *Environment International*, 136, 1-10, 105435, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105435>
- Ingelido, A. M., Abballe, A., Gemma, S., Dellatte, E., Iacovella, N., De Angelis, G., Zampaglioni, F., Marra, V., Miniero, R., Valentini, S., Russo, F., Vazzoler, M., Testai, E. & De Felip, E. (2018). Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy. *Environment International*, 110, 149-159, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.026>.
- Inoue, K., Ritz, B., Andersen, S. L., Ramlau-Hansen, C. H., Høyer, B. B., Bech, B. H., Henriksen, T. B., Bonefeld-Jørgensen, E. C., Olsen, J. & Liew, Z. (2019). Perfluoroalkyl Substances and Maternal Thyroid Hormones in Early Pregnancy; Findings in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127(11), 117002-1 – 117002-11, <https://doi.org/10.1289/EHP5482>.
- IRSA-CNR (2013). Realizzazione di uno studio di valutazione del Rischio Ambientale e Sanitario associato alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nel Bacino del Po e nei principali bacini fluviali italiani
- Itoh, S., Araki, A., Mitsui, T., Miyashita, C., Goudarzi, H., Sasaki, S., Cho, K., Nakazawa, H., Iwasaki, Y., Shinohara, N., Nonomura, K. & Kishi, R. (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environmental International*, 94, 51-59.

- Jackson-Browne, M. S., Eliot, M., Patti, M., Spanier, A. J. & Braun, J. M. (2020). PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) and asthma in young children: NHANES 2013-2014. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 229, 113565, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113565>.
- Jain, R. B. (2013). Association between thyroid profile and perfluoroalkyl acids: Data from NHANES 2007-2008. *Environmental Research*, 126, 51-59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.08.006>.
- Jain, R. B. & Ducatman, A. (2018). Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years. *Environmental Pollution*, 243, 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.060>.
- Jain, R. B. & Ducatman, A. (2019). Perfluoroalkyl substances follow inverted U-shaped distributions across various stages of glomerular function: Implications for future research. *Environmental Research*, 169, 476-482, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.033>.
- Jain, R. B. & Ducatman, A. (2019). Perfluoroalkyl acids serum concentrations and their relationship to biomarkers of renal failure: Serum and urine albumin, creatinine, and albumin creatinine ratios across the spectrum of glomerular function among US adults. *Environmental Research*, 174, 143-151, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.034>.
- Jeddy, Z., Hartman, T. J., Taylor, E. V., Poteete, C. & Kordas, K. (2017). Prenatal concentrations of Perfluoroalkyl substances and early communication development in British girls. *Early Human Development*, 109, 15-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.04.004>.
- Jeddy, Z., Tobias, J. H., Taylor, E. V., Northstone, K., Flanders, W. D. & Hartman, T. J. (2018). Prenatal concentrations of perfluoroalkyl substances and bone health in British girls at age 17. *Archives of Osteoporosis*, 13, 84, <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0498-5>.
- Jensen, T. K., Andersen, L. B., Kyhl, H. B., Nielsen, F., Christesen, H. T. & Grandjean, P. (2015). Association between Perfluorinated Compound Exposure and

- Miscarriage in Danish Pregnant Women. *PLoS ONE*, 10(4), e0123496. doi: 10.1371/journal.pone.0123496.
- Jensen, R. C., Glintborg, D., Timmermann, C. A. G., Nielsen, F., Kyhl, H. B., Andersen, H. R., Grandjean, P., Jensen, T. K. & Andersen, M. (2018). Perfluoroalkylsubstances and glycaemic status in pregnant Danish women: The Odense ChildCohort. *Environmental International*, 116, 101-107, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.010>.
- Jensen, R. C., Glintborg, D., Timmermann, C. A. G., Nielsen, F., Kyhl, H. B., Frederiksen, H., Andersson, A.-M., Juul, A., Sidelmann, J. J., Andersen, H. R., Grandjean, P., Andersen, M. S. & Jensen, T. K. (2020). Prenatal exposure to perfluorodecanoic acid is associated with lower circulating concentration of adrenal steroid metabolites during mid puberty in human female infants. The Odense Child Cohort. *Environmental Research*, 182, 109101, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109101>
- Ji, K., Kim, S., Kho, Y., Paek, D., Sakong, J., Ha, J., Kim, S. & Choi, K. (2012). Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: Dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environment International*, 45, 78-85, doi: 10.1016/j.envint.2012.03.007.
- Jin, R., McConnell, R., Catherine, C., Xu, S., Walker, D. I., Stratakis, N., Jones, D. P., Miller, G. W., Peng, C., Conti, D. V., Vos, M. B. & Chatzi, L. (2020). Perfluoroalkylsubstances and severity of nonalcoholic fatty liver in Children: An untargeted metabolomics approach. *Environmental International*, 134, 105220, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105220>.
- Johnson, M. S., Buck, R. C., Cousins, I. T., Weis, C P. & Fenton, S. E. (2020). Estimating Environmental Hazard and Risks from Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS): Outcome of a SETAC Focused Topic Meeting. doi: 10.1002/etc.4784.
- Jørgensen, K. T., Specht, I. O., Lenters, V., Bach, C. C., Rylander, L., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Giwercman, A., Heederik, D., Toft, G. & Bonde, J. P. (2014).

- Perfluoroalkyl substances and time to pregnancy in couples from Greenland, Poland, and Ukraine. *Environmental Health*, 13:116, 1-8.
- Kashino, I., Sasaki, S., Okada, E., Matsuura, H., Goudarzi, H., Miyashita, C., Okada, E., Ito, Y. M., Araki, A. & Kishi, R. (2020). Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: a large-scale, prospective birth cohort study. *Environment International*, 136, 105355, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105355>.
- Khalil, N., Chen, A., Lee, M., Czerwinski, S. A., Ebert, J. R., DeWitt, J. C. & Kannan, K. (2016). Association of Perfluoroalkyl Substances, Bone Mineral Density, and Osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect*, 124(1), 81-87, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307909>.
- Khalil, N., Ebert, J. R., Honda, M., Lee, M., Nahhas, R. W., Koskela, A., Hangartner, T. & Kannan, K. (2018). Perfluoroalkyl substances, bone density, and cardio-metabolic risk factors in obese 8-12 years old children: A pilot study. *Environmental Research*, 160, 314-321, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.014>.
- Kim, S.-K., Lee, K. T., Kang, C. S., Tao, L., Kannan, K., Kim, K.-R., Kim, C.-K., Lee, J. S., Park, P. S., Yoo, Y. W., Ha, J. Y., Shin, Y.-S. & Lee, J.-H. (2011). Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environmental Pollution*, 159, 169-174.
- Kvalem, H. E., Nygaard, U. C., Carlsen, K. C. L., Carlsen, K. H., Haug, L. S. & Granum, B. (2020). Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes – implications of gender, exposure period and study design. *Environment International*, 134, 105259, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105259>.
- Lebeaux, R. M., Doherty, B. T., Gallagher, L. G., Zoeller, R. T., Hoofnagle, A. N., Calafat, A. M., Karagas, M. R., Yolton, K., Chen, A., Lanphear, B. P., Braun, J. M. & Romano, M. E. (2020). Maternal serum perfluoroalkyl substance mixtures and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The

- HOME Study. *Environmental Research*, 185, 109395, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109395>.
- Lee, E.-S., Han, S. & Oh, J.-E. (2016). Association between perfluorinated compound concentrations in cord serum and birth weight using multiple regression models. *Reproductive Toxicology*, 59, 53-59.
- Lee, Y. J., Kim, M.-K., Bae, J. & Yang, J.-H. (2013). Concentrations of perfluoroalkyl compounds in maternal and umbilical cord sera and birth outcomes in Korea. *Chemosphere*, 90, 1603-1609.
- Li, Y., Barregard, L., Xu, Y., Scott, K., Pineda, D., Lindh, C. H., Jakobsson, K. & Fletcher, T. (2020). Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water. *Environmental Health*, 19:33. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00588-9>.
- Li, M., Zeng, X.-W., Qian, Z. (M.), Vaughn, M. G., Sauvé, S., Paul, G., Lin, S., Lu, L., Hu, L.-W., Yang, B.-Y., Zhou, Y., Qin, X.-D., Xu, S.-L., Bao, W.-W., Zhang, Y.-Z., Yuan, P., Wang, J., Zhang, C., Tian, Y.-P., Nian, M., Xiao, X., Fu, C. & Dong, G.-H. (2017). Isomers of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in cord serum and birth outcomes in China: Guangzhou Birth Cohort Study. *Environment International*, 102, 1-8.
- Liao, S., Yao, W., Cheang, I., Tang, X., Yin, T., Lu, X., Zhou, Y., Zhang, H. & Li, X. (2020). Association between perfluoroalkyl acids and the prevalence of hypertension among US adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 196, 110589, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110589>.
- Lien, G.-W., Huang, C.-C., Wu, K.-Y., Chen, M.-H., Lin, C.-Y., Chen, C.-Y., Hsieh, W.-S. & Chen, P.-C. (2013). Neonatal-maternal factors and perfluoroalkyl substances in cord blood. *Chemosphere*, 92, 843-850.
- Liew, Z., Luo, J., Nohr, E. A., Bech, B. H., Bossi, R., Arah, O. A. & Olsen, J. (2020). Maternal Plasma Perfluoroalkyl Substances and Miscarriage: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 128(4), 047007-1 – 047007-10.

- Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O. S., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., Bossi, R., Henriksen, T. B., Bonefeld-Jørgensen, E. C. & Olsen, J. (2015). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Childhood Autism in Association with Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 367-373. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408412>.
- Lin, P.-I., Cardenas, A., Hauser, R., Gold, D. R., Kleinman, K. P., Hivert, M.-F., Calafat, A. M., Webster, T. F., Horton, E. S. & Oken, E. (2020). Per- and polyfluoroalkyl substances and blood pressure in pre-diabetic adults-cross-sectional and longitudinal analyses of the diabetes prevention program outcomes study. *Environmental International*, 137, 105573, [/doi.org/10.1016/j.envint.2020.105573](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105573).
- Lin, P.-I., Cardenas, A., Hauser, R., Gold, D. R., Kleinman, K. P., Hivert, M.-F., Fleisch, A. F., Calafat, A. M., Webster, T. F., Horton, E. S. & Oken, E. (2019). Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults-longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study. *Environment International*, 129, 343-353, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.027>.
- Lin, C.-Y., Wen, L.-L., Lin, L.-Y., Wen, T.-W., Lien, G.-W., Hsu, S. H. J., Chien, K.-L., Liao, C.-C., Sung, F.-C., Chen, P.-C. & Su, T.-C. (2013). The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *Journal of Hazardous Materials*, 244-245, 637- 644, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.10.049>.
- Liu, H., Pan, Y., Jin, S., Li, Y., Zhao, L., Sun, X., Cui, Q., Zhang, B., Zheng, T., Xia, W., Zhou, A., Campana, A. M., Dai, J. & Xu, S. (2020). Associations of per-/polyfluoroalkyl substances with glucocorticoids and progestogens in newborns. *Environment International*, 140, 105636.
- Liu, H.-S., Wen, L.-L., Chu, P.-L. & Lin, C.-Y. (2018). Association among total serum isomers of perfluorinated chemicals, glucose homeostasis, lipid profiles, serum protein and metabolic syndrome in adults: NHANES, 2013-2014.

- Lyall, K., Yau, V. M., Hansen, R., Kharrazi, M., Yoshida, C. K., Calafat, A. M., Windham, G & Croen, L. A. (2018). Prenatal Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environmental Health Perspectives*, 017001-1 – 017001-9. <https://doi.org/10.1289/EHP1830>.
- Mamsen, L. S., Björvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M.-T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., Andersen, C. Y. & Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environmental International*, 124, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.010>.
- Mamsen, L. S., Jönsson, B. A. G., Lindh, C. H., Olesen, R. H., Larsen, A., Ernst, E., Kelsey, T. W. & Andersen, C. A. (2017). Concentration of perfluorinated compounds and cotinine in human foetal organs, placenta, and maternal plasma. *Science of the Total Environment*, 596-597, 97-105.
- Mancini, F. R., Rajaobelina, K., Praud, D., Dow, C., Antignac, J. P., Kvaskoff, M., Severi, G., Bonnet, F., Boutron-Ruault, M.-C. & Fagherazzi, G. (2018). Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221, 1054-1060, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.007>.
- Manea, S., Salmaso, L., Lorenzoni, G., Mazzucato, M., Russo, F., Mantoan, D., Martuzzi, M., Fletcher, T. & Facchin, P. (2020). Exposure to PFAS and small for gestational age new-borns: A birth records study in Veneto Region (Italy). *Environmental Research*, 184, 109282.
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M.-J., Ballester, F., Basterrechea, M., Grimalt, J. O., Jiménez, A.-M., Kraus, T., Schettgen, T., Sunyer, J. & Vrijheid, M. (2015). Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort. *Environmental Research*, 142, 471-478.

- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M.-J., Ballester, F., Iñiguez, C., Martinez, D., Costa, O., Santa-Marina, L., Pereda-Pereda, E., Schettgen, T., Sunyer, J. & Vrijheid, M. (2017). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes in a Spanish birth cohort. *Environment International*, 108, 278-284.
- Mastrantonio, M., Bai, E., Uccelli, R., Cordiano, V., Screpanti, A. & Crosignani, P. (2017). Drinking water contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy. *European Journal of Public Health*, 28(1), 180-185. doi: 10.1093/eurpub/ckx066
- Mattsson, K., Rignell-Hydbom, A., Holmberg, S., Thelin, A., Jönsson, B. A. G., Lindh, C. H., Sehlstedt, A. & Rylander, L. (2015). Levels of perfluoroalkyl substances and risk of coronary heart disease: Findings from a population-based longitudinal study. *Environmental Research*, 142, 148-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.033>.
- McLachlan, M. S., Holmstrom, K. E., Reth, M. & Berger, U. (2007). Riverine Discharge of Perfluorinated Carboxylates from the European Continent. *Environ. Sci. Technol.*, 41(21), 7260-7265.
- Mørck, T. A., Nielsen, F., Nielsen, J. K. S., Siersma, V. D., Grandjean, P. & Knudsen, L. E. (2015). PFAS concentrations in plasma samples from Danish School children and their mothers. *Chemosphere*, 129, 203-209.
- Nian, M., Li, Q.-Q., Bloom, M., Qian, Z. (M.), Syberg, K. M., Vaughn, M. G., Wang, S.-Q., Wei, Q., Zeeshan, M., Gurram, N., Chu, C., Wang, J., Tian, Y.-P., Hu, L.-W., Liu, K.-K., Yang, B.-Y., Liu, R.-Q., Feng, D., Zeng, X.-W. & Dong, G.-H. (2019). Liver function biomarkers disorder is associated with exposure to perfluoroalkyl acids in adults: Isomers of C8 Health Project in China. *Environmental Research*, 172, 81-88, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.013>.
- Nielsen, C., Hall, U. A., Lindh, C., Ekström, U., Xu, Y., Li, Y., Holmäng, A. & Jakobsson, K. (2020). Pregnancy-induced changes in serum concentrations of perfluoroalkyl substances and the influence of kidney function. *Environmental Health*, 19(80), <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00626-6>.

- Niu, J., Liang, H., Tian, Y., Yuan, W., Xiao, H., Hu, H., Sun, X., Song, X., Wen, S., Yang, L., Ren, Y. & Miao, M. (2019). Prenatal plasma concentrations of Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and neuropsychological development in children at four years of age. *Environmental Health*, 18(53), <https://doi.org/10.1186/s12940019-0493-3>.
- Okada, E., Sasaki, S., Saijo, Y., Washino, N., Miyashita, C., Kobayashi, S., Konishi, K., Ito, Y. M., Ito, R., Nakata, A., Iwasaki, Y., Saito, K., Nakazawa, H. & Kishi, R. (2012). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environmental Research*, 112, 118-125, doi: 10.1016/j.envres.2011.10.003.
- Pan, Y., Cui, Q., Wang, J., Sheng, N., Jing, J., Yao, B. & Dai, J. (2019). Profiles of Emerging and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances in Matched Serum and Semen Samples: New Implications for Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives*, 127(12), 127005- 1 – 127005-12.
- Panikkar, B., Lemmond, B., Allen, L., DiPirro, C. & Kasper, S. (2019). Making the invisible visible: results of a community-led health survey following PFAS contamination of drinking water in Merrimack, New Hampshire. *Environmental Health*, 18:79, 1-16, <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0513-3>.
- Papadopoulou, E., Sabaredzovic, A., Namork, E., Nygaard, U. C., Granum, B. & Haug, L. S. (2016). Exposure of Norwegian toddlers to perfluoroalkyl substances (PFAS): The association with breastfeeding and maternal PFAS concentrations. *Environmental International*, 94, 687- 694.
- Petersen, M. S., Halling, J., Jørgensen, N., Nielsen, F., Grandjean, P., Jensen, T. K. & Weihe, P. (2018). Reproductive Function in a Population of Young Faroese Men with Elevated Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Perfluorinated Alkylate Substances (PFAS). *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15, 1-14. doi: 10.3390/ijerph15091880.
- Pitter, G., Da Re, F., Canova, C., Barbieri, G., Jeddi, M. Z., Daprà, F., Manea, F., Zolin, R., Bettega, A. M., Stopazzolo, G., Vittorii, S., Zambelli, L., Martuzzi, M., Mantoan, D. & Russo, F. (2020). Serum Levels of Perfluoroalkyl

- Substances (PFAS) in Adolescents and Young Adults Exposed to Contaminated Drinking Water in the Veneto Region, Italy: A Cross-Sectional Study Based on a Health Surveillance Program. *Environmental Health Perspectives*, 128(2), 027007-1 – 027007-12, <https://doi.org/10.1289/EHP5337>.
- Pilkerton, C. S., Hobbs, G. R., Lilly, C. & Knox, S. S. (2018). Rubella immunity and serum perfluoroalkyl substances: Sex and analytic strategy. *PLoS ONE*, 13(9), e0203330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203330>.
- Qin, X.-D., Qian, Z. (M.), Dharmage, S. C., Perret, J., Geiger, S. D., Rigdon, S. E., Howard, S., Zeng, X.-W., Hu, L.-W., Yang, B.-Y., Zhou, Y., Li, M., Xu, S.-L., Bao, W.-W., Zhang, Y.-Z., Yuan, P., Wang, J., Zhang C., Tian, Y.-P., Nian, M., Xiao X., Chen, W., Lee, Y. L. & Dong, G.-H. (2017). Association of perfluoroalkyl substances exposure with impaired lung function in children. *Environmental Research*, 155, 15-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.025>.
- Raymer, J. H., Michael, L. C., Studabaker, W. B., Olsen, G. W., Sloan, C. S., Wilcosky, T. & Walmer, D. K. (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reproductive Toxicology*, 33, 419-427.
- Reardon, A. J. F., Moez, E. K., Dinu, I., Goruk, S., Field, C. J., Kinniburgh, D. W., MacDonald, A. M., Martin, J. W., The APrON Study. (2019). Longitudinal analysis reveals early-pregnancy associations between perfluoroalkyl sulfonates and thyroid hormone status in a Canadian prospective birth cohort. *Environment International*, 129, 389- 399, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.023>.
- Richter, L., Cordner, A. & Brown, P. (2018). Non-stick science: Sixty years of research and (in)action on fluorinated compounds. *Social Studies of Science*, 48(5), 691-714. DOI: 10.1177/0306312718799960.
- Šabovic, I., Cosci, I., De Toni, L., Ferramosca, A., Stornaluolo, M., Di Nisio, A., Dall'Acqua, S., Garolla, A. & Foresta, C. (2020). Perfluoro-octanoic acid impairs sperm motility through the alteration of plasma membrane. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 641-652.

- Salihovic, S., Stubleski, J., Kärman, A., Larsson, A., Fall, T., Lind, L. & Lind, P. M. (2018). Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances – A longitudinal study. *Environmental International*, 117, 196-203, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.052>.
- SER (Sistema Epidemiologico Regionale) Ricognizione epidemiologica iniziale nell'area interessata dalla contaminazione idropotabile da PFAS. Padova, 23/06/2016
- Shi, Y., Yang, L., Li, J., Lai, J., Wang, Y., Zhao, Y. & Wu, Y. (2017). Occurrence of perfluoroalkyl substances in cord serum and association with growth indicators in newborns from Beijing. *Chemosphere*, 169, 396-402.
- Shin, H.-M., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Tancredi, D. & Hertz-Picciotto, I. (2020). Modeled prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with child autism spectrum disorder: A case-control study. *Environmental Research*, 186, 109514, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109514>.
- Shrestha, S., Bloom, M. S., Yucel, R., Seegal, R. F., Rej, R., McCaffrey, R. J., Wu, Q., Kannan, K. & Fitzgerald, E. F. (2017). Perfluoroalkyl substances, thyroid hormones, and neuropsychological status in older adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220, 679-685, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.12.013>.
- Skogheim, T. S., Villanger, G. D., Weyde, K. V. F., Engel, S. M., Surén, P., Øie, M. G., Skogan, A. H., Biele, G., Zeiner, P., Øvergaard, K. R., Haug, L. S., Sabaredzovic, A. & Aase, H. (2020). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223, 80-92, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.003>.
- Skuladottir, M., Ramel, A., Rytter, D., Haug, L. S., Sabaredzovic, A., Bech, B. H., Henriksen, T. B., Olsen, S. F. & Halldorsson, T. I. (2015). Examining confounding by diet in the association between perfluoroalkyl acids and serum cholesterol in pregnancy. *Environmental Research*, 143, 33-38.

- Souza, M. C. O., Saraiva, M. C. P., Honda, M., Barbieri, M. A., Bettiol, H., Barbosa, F. & Kannan, K. (2020). Exposure to per- and polyfluorinated alkyl substances in pregnant Brazilian women and its association with fetal growth. *Environmental Research*, 187, 109585.
- Specht, I. O., Hougaard, K. S., Spanò, M., Bizzaro, D., Manicardi, G. C., Lindh, C. H., Toft, G., Jönsson, B. A. G., Giwercman, A. & Bonde, J. P. E. (2012). Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances – A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. *Reproductive Toxicology*, 33, 577-583.
- Spratlen, M. J., Perera, F. P., Lederman, S. A., Rauh, V. A., Robinson, M., Kannan, K., Trasande, L. & Herbstman, J. (2020). The association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and childhood neurodevelopment. *Environmental Pollution*, 263, 114444.
- Starling, A. P., Adgate, J. L., Hamman, R. F., Kechris, K., Calafat, A. M. & Dabelea, D. (2019). Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and infant growth and adiposity: the Healthy Start Study. *Environmental International*, 131, 104983. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104983>
- Starling, A. P., Adgate, J. L., Hamman, R. F., Kechris, K., Calafat, A. M., Ye, X. & Dabelea, D. (2017). Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environmental Health Perspectives*, 067016-1 – 067016-9; <https://doi.org/10.1289/EHP641>.
- Starling, A. P., Engel, S. M., Whitworth, K. W., Richardson, D. B., Stuebe, A. M., Daniels, J. L., Haug, L. S., Eggesbø, M., Becher, G., Sabaredzovic, A., Thomsen, C., Wilson, R. E., Travlos, G. S., Hoppin, J. A., Baird, D. D. & Longnecker, M. P. (2014). Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environmental International*, 62, 104-112.

- Steenland, K., Kugathasan, S. & Barr, D. B. (2018). PFOA and ulcerative colitis. *Environmental Research*, 165, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.007>
- Stein, C. R., Ge, Y., Wolf, M. S., Ye, X., Calafat, A. M., Kraus, T. & Moran, T. M. (2016). Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults. *Environmental Research*, 149, 171-178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.020>.
- Stein, C. R., McGovern, K. J., Pajak, A. M., Maglione, P. J. & Wolff, M. S. (2016). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatric RESEARCH*, 79(2), 348-357, doi: 10.1038/pr.2015.213.
- Su, T.-C., Kuo, C.-C., Hwang, J.-J., Lien, G.-W., Chen, M.-F. & Chen, P.-C. (2016). Serum perfluorinated chemicals, glucose homeostasis and the risk of diabetes in working-aged Taiwanese adults. *Environmental International*, 88, 15-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.11.016>.
- Sun, Q., Zong, G., Valvi, D., Nielsen, F., Coull, B. & Grandjean, P. (2018). Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Women. *Environmental Health Perspectives*, 037001-1 –037001-10, <https://doi.org/10.1289/EHP2619>.
- Timmermann, C. A. G., Budtz-Jørgensen, E., Jensen, T. K., Osuna, C. E., Peterson, M. S., Steuerwald, U., Nielsen, F., Poulsen, L. K., Weihe, P. & Grandjean, P. (2017). Association between perfluoroalkyl substance exposure and asthma and allergic disease in children as modified by MMR vaccination. *Journal of Immunotoxicology*, 14(1), 39-49, <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1254306>.
- Tromba, C. (2017). Inquinamento da PFAS in Veneto. Dopo gli USA tocca all'Italia. *Epidemiol Prev*, 41 (5-6), 232-236, doi: 10.19191/EP17.5-6.P232.079.
- Vuong, A. M., Braun, J. M., Yolton, K., Wang, Z., Xie, C., Webster, G. M., Ye, X., Calafat, A. M., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P. & Chen, A. (2018). Prenatal and childhood exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and measures of

- attention, impulse control, and visual spatial abilities. *Environment International*, 119, 413-420, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.013>.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Braun, J. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Xu, Y., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P. & Chen, A. (2020). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) and poly- and perfluoroalkyl substance (PFAS) exposures during pregnancy and maternal depression. *Environmental International*, 139, 105694, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105694>.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Wang, Z., Xie, C., Webster, G. M., Ye, X., Calafat, A. M., Braun, J. M., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P. & Chen, A. (2018). Childhood perfluoroalkyl substance exposure and executive function in children at 8 years. *Environment International*, 119, 212-219, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.028>.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Xie, C., Dietrich, K. N., Braun, J.M., Webster, G. M., Calafat, A. M., Lanphear, B. P. & Chen, A. (2019). Prenatal and childhood exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years. *Environmental Research*, 172, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.025>.
- Wang, I.-J., Hsieh, W.-S., Chen, C.-Y., Fletcher, T., Lien, G.-W., Chiang, H.-L., Chiang, C.-F., Wu, T.-N. & Chen, P.-C. (2011). The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environmental Research*, 111, 785-791.
- Wang, Y., Rogan, W. J., Chen, H.-Y., Chen, P.-C., Su, P.-H., Chen, H.-Y. & Wang, S.-L. (2015). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and children's IQ: The Taiwan maternal and infant cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218, 639-644, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.07.002>.
- Wang, B., Zhang, R., Jin, F., Lou, H., Mao, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, P. & Zhang, J. (2017). Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environment International*, 102, 207, 212.

- Wang, Y., Zhang, L., Teng, Y., Zhang, J., Yang, L., Li, J., Lai, J., Zhao, Y. & Wu, Y. (2018). Association of serum levels of perfluoroalkyl substances with gestational diabetes mellitus and postpartum blood glucose, *Journal of Environmental Sciences*, 69, 5-11.
- Wang, W., Zhou, W., Wu, S., Liang, F., Li, Y., Zhang, J., Cui, L., Feng, Y. & Wang, Y. (2019). Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women. *Environmental Pollution*, 247, 824-831.
- Webster, G. M., Venners, S. A., Mattman, A. & Martin, J. W. (2014). Associations between Perfluoroalkyl acids (PFASs) and maternal thyroid hormones in early pregnancy: A population-based cohort study. *Environmental Research*, 133, 338-347, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.012>
- Wen, H.-J., Wang, S.-L., Chen, P.-C. & Guo, Y. L. (2019). Prenatal perfluorooctanoic acid exposure and glutathione s-transferase *T1/M1* genotypes and their association with atopic dermatitis at 2 years of age. *PloS ONE*, 14(14), e0210708, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210708>
- Wen, H.-J., Wang, S.-L., Chuang, Y.-C., Chen, P.-C. & Guo, Y. L. (2019). Prenatal perfluorooctanoic acid exposure is associated with early onset atopic dermatitis in 5-year-old children. *Chemosphere*, 231, 25-31, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.100>
- WHO (2017) Keeping our water clean: the case of water contamination in the Veneto Region, Italy. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/341074/pfas-report-20170606-h1330-print-isbn.pdf
- Wikström, S., Lin, P.-I., Lindh, C. H., Shu, H. & Bornehag, C.-G. (2019). Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatric Research*, 87, 1093-1099.
- Workman, C. E., Becker, A. B., Azad, M. B., Moraes, T. J., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Brook, J. R., Sears, M. R. & Wong, C. S. (2019). Associations between concentrations of perfluoroalkyl substances in human plasma and

- maternal, infant, and home characteristics in Winnipeg, Canada. *Environmental Pollution*, 249, 758-766.
- Xiao, C., Grandjean, P., Valvi, D., Nielsen, F., Lensen, T. K., Weihe, P. & Oulhote, Y. (2020). Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances With Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *J Clin Endocrinol Metab*, 105, 735-745, doi: 10.1210/clinem/dgz147.
- Xu, Y., Li, Y., Scott, K., Lindh, C. H., Jakobsson, K., Fletcher, T., Ohlsson, B. & Andersson, E. M. (2020). Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. *Environmental Research*, 181, 108923. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108923>.
- Yang, L., Li, J., Lai, J., Luan, H., Cai, Z., Wang, Y., Zhao, Y. & Wu, Y. (2016). Placental Transfer of Perfluoroalkyl Substances and Associations with Thyroid Hormones: Beijing Prenatal Exposure Study. *Scientific Reports*, 6, 21699, 1-9, DOI: 10.1038/srep21699.
- Zhang, S., Tan, R., Pan, R., Xiong, J., Tian, Y., Wu, J. & Chen, L. (2018). Associations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances With Premature Ovarian Insufficiency in Chinese Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(7), 2543-2551. doi: 10.1210/jc.2017-02783.
- Zhou, Y., Bao, W.-W., Quian, Z. (M.), Geiger, S. D., Parrish, K. L., Yang, B.-Y., Lee, Y. L & Dong, G.-H. (2017). Perfluoroalkyl substance exposure and urine CC16 levels among asthmatics: A case-control study of children. *Environmental Research*, 159, 158-163, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.005>.
- Zhou, Y., Hu, L.-W., Qian, Z. (M.), Chang, J.-J., King, C., Paul, G., Lin, S, Chen, P.-C., Lee, Y. L. & Dong, G.-H. (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environment International*, 94, 189-195.
- Zhou, W., Zhang, L., Tong, C., Fang, F., Zhao, S., Tian, Y., Tao, Y. & Zhang, J. (2017). Plasma Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Concentration and

Menstrual Cycle Characteristics in Preconception Women. *Environmental Health Perspectives*, 067012-1 – 067012-6. <https://doi.org/10.1289/EHP1203>.

SITOGRAFIA

PFAS History. https://www.3m.com/3M/en_US/pfas-stewardship-us/pfas-history/ - visitato il 15.09.2020

History. <https://www.dupont.com/about/our-history.html> – visitato il 15.09.2020

The Science Panel. <http://www.c8sciencepanel.org/panel.html> – visitato il 16.09.2020

Screening PFAS di primo livello – Distretto Est e Distretto Ovest. <https://www.aulss8.veneto.it/nodo.php/4373> - visitato il 13.10.2020

Screening PFAS secondo livello – Distretto Est e Distretto Ovest. <http://www.aulss8.veneto.it/nodo.php/4406> - visitato il 13.10.2020

Summary of the Clean Water Act. <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-clean-water-act> - visitato il 15.10.2020

Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). <https://www.epa.gov/pfas> - visitato il 16.10.2020

“Pfas Veneto, inchiesta venne aperta ma subito chiusa. Commissione rifiuti: “Archiviazione desta gravi perplessità”” di Andrea Tornago, 5 giugno 2016. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2016/06/05/pfas-veneto-inchiesta-venne-aperta-ma-subito-chiusa-commissione-rifiuti-archiviazione-desta-gravi-perplessita/2796408/> - visitato il 20.10.2020

Petizione <https://attivati.greenpeace.it/petizioni/stop-pfas-veneto/> - visitato il 21.10.2020

Lettera inviata via PEC in data 3 febbraio 2020. <https://pfas.land/2020/02/17/17-febbraio-2020-i-pfas-sono-ovunque-non-pensiamoci-troppo-la-nostra-argomentata-lettera-alle-autorita-regionali-per-i-diritti-negati-il-veneto-non-poteva-non-sapere/> - visitato il 21.10.2020

“Mamme no Pfas: “Non lasceremo avvelenare i nostri figli””, 19 giugno 2019. <https://ilsalvagente.it/2019/06/19/mamme-no-pfas-non-lasceremo-avvelenare-i-nostri-figli/> - visitato il 21.10.2020

“Veneto, sulla direttiva acque la rabbia delle “Mamme No Pfas”” di Davide Michielin, 30 ottobre 2018. https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2018/10/30/news/direttiva_acque_la_rabbia_delle_mamme_no_pfas-210375198/ - visitato il 21.10.2020

“La verità sull’emergenza Pfas, tutte le carte dell’inchiesta” di Paolo Coltro, 20 luglio 2018. https://corrieredelveneto.corriere.it/veneto/cronaca/18_luglio_20/venezia-02-03-apricorriereveneto-web-veneto-0733a0d8-8bea-11e8-bd31-eaf2c4740878.shtml - visitato il 21.10.2020

“Pfas e acqua contaminata in Veneto. Inizia il più grande processo italiano per inquinamento ambientale” di Laura Fazzini, 3 marzo 2020. <https://www.lifegate.it/pfas-processo-avvelenamento-acque> - visitato il 22.10.2020

“Le Mamme no Pfas invitate al ministero” di Luca Fiorin, 8 ottobre 2020. https://www.larena.it/territori/bassa/la-mamme-no-pfas-invitate-al-ministero-1.8280592?refresh_ce – visitato il 22.10.2020

APPENDICE

In questa sezione vengono presentate tabelle riassuntive degli articoli compresi nell'analisi della letteratura relative al capitolo I – Effetti dei PFAS sulla salute delle persone. Le tabelle sono divise per effetto sulla salute delle persone. Ogni tabella contiene informazioni relative allo studio e alla tipologia dello studio, al campione e sua numerosità, al tipo di esposizione ai PFAS, alle matrici esaminate nella ricerca e i risultati principali.

Tabella A1 Trasferimento PFAS madre-bambino

Studio (paese)	Tipologia studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Manzano-Salgado et al. 2015 (Spagna)	Studio trasversale	Coppie madre-neonato (66)	Prenatale	Plasma e siero materno e del cordone ombelicale	Trasferimento placentare dei PFAS
Eryasa et al. 2019 (Isole Faroe)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (151)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale, sangue intero del cordone ombelicale	Correlazioni alte tra PFAS nel siero materno e del cordone ombelicale
Mamsen et al. 2017 (Danimarca)	Studio trasversale	Donne che hanno subito un'interruzione legale di gravidanza (39)	Prenatale	Plasma materno, placenta e organi dei feti	Associazione positiva tra età fetale e PFAS
Mamsen et al. 2019 (Danimarca e Svezia)	Studio trasversale	Embrioni e feti di donne che hanno subito un'interruzione	Prenatale	Organi fetali, placentate e siero materno	Trasferimento dei PFAS attraverso la placenta per

		volontaria di gravidanza o con casi di morte fetale intrauterina (78)			raggiungere gli organi fetali
Workman et al. 2019 (Canada)	Studio di coorte	Donne con gravidanze, dopo parto e neonati (711)	Campioni prelevati durante gravidanza, parto e dopo 1 anno	Plasma materno e cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFOA, PFDA, PFHxS e PFOS materne con quelle nel cordone ombelicale
Gao et al. 2019 (Cina)	Studio trasversale	Coppie madre-neonato (132)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	I PFCA con C4-C7 e C13 si trasferiscono più efficacemente rispetto a PFSA con stessa lunghezza
Kim et al. 2011 (Corea)	Studio trasversale	Coppie di madri e bambini (57)	Prenatale e durante allattamento	Siero materno e del cordone ombelicale e latte materno	Associazione tra PFAS nel siero materno e del cordone ombelicale
Cai et al. 2020 (Cina)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (424)	Prenatale	Plasma materno e cordone ombelicale	I PFAS alternativi possono essere trasportati più facilmente da madre a feto rispetto a PFOS e PFOA

Barbarossa et al. 2013 (Italia)	Studio trasversale	Donne che allattano (37)	Durante allattamento	Latte materno	PFOS e PFOA più elevati nel latte di donne primipare
Papadopoulou et al. 2016 (Norvegia)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino e solo bambini (112)	Prenatale e durante allattamento	Plasma di bambini e siero materno	Associazione positiva tra PFOA, PFOS, PFHxS e PFHpS materni con quelle nel bambino

Tabella A2 Esposizione a PFAS e crescita fetale e postnatale: lunghezza alla nascita, peso alla nascita, IUGR, ASD, SGA

Studio (paese)	Tipologia studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Cao et al. 2018 (Cina)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio unico (337)	Prenatale	Siero del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFOA con lunghezza alla nascita e peso postnatale
Souza et al. 2020 (Brasile)	Studio caso-controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne con gravidanze singole (252)	Campioni prelevati durante il secondo trimestre	Sangue intero materno	Associazione positiva tra PFOS e PFOA con IUGR
Manzano-Salgado et al. 2017 (Spagna)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (1202)	Prenatale	Plasma materno	Nessuna associazione tra PFAS e peso alla nascita
Arbuckle et al. 2020 (Canada)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (403)	Prenatale	Plasma materno	Nessuna associazione tra PFAS e AGD neonati

Lee et al. 2016 (Corea del Sud)	Studio trasversale	Neonati (85)	Campioni prelevati alla nascita	Siero del cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS e basso peso alla nascita
Shi et al. 2017 (Cina)	Studio trasversale	Nati vivi e senza anomalie congenite da gravidanze singole (170)	Campioni prelevati alla nascita	Siero cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS con peso e lunghezza alla nascita
Manea et al. 2020 (Veneto, Italia)	Studio di coorte retrospettivo	Nati vivi da gravidanze singole tra 2003-2018 (105 114)	Prenatale e non esposti (gruppo di controllo)	-	Probabilità più alta di SGA severa in zone esposte a PFAS
Wikström et al. 2019 (Svezia)	Studio di coorte	Donne con gravidanze singole (1533)	Prenatale, durante il primo trimestre	Siero materno	Associazione negativa tra PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA con peso alla nascita e SGA in femmine
Lien et al. 2013 (Taiwan)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (439)	Campioni prelevati durante il parto	Siero cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFOS e peso alla nascita
Lee et al. 2013 (Corea del Sud)	Studio trasversale	Donne e figli neonati (70)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFOA materno e peso alla nascita
Callan et al. 2016 (Australia)	Studio trasversale	Donne con gravidanze (98)	Prenatale	Sangue intero materno	Associazione negativa tra PFHxS e peso alla nascita

Starling et al. 2017 (USA)	Studio di coorte	Donne con gravidanze singole (628)	Campioni prelevati a metà gravidanza	Siero materno e sangue del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFOA e PFNA materni con peso alla nascita
Li et al. 2017 (Cina)	Studio trasversale	Coppie di madri e neonati (321)	Campioni prelevati subito dopo il parto	Siero del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFAS e peso alla nascita
Kashino et al. 2020 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (1985)	Prenatale	Plasma materno	Associazione inversa tra PFNA e PFDA con peso alla nascita
Gao et al. 2019 (Cina)	Studio trasversale	Coppie madre-neonato (132)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFBA materno e lunghezza alla nascita

Tabella A3 Esposizione a PFAS e sistema immunitario: anticorpi nel sangue, immunità, febbre e tosse e ospedalizzazione per infezioni

Studio (paese)	Tipologia studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Granum et al. 2013 (Norvegia)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio (fino a 3 anni) (99)	Prenatale	Plasma materno e siero del bambino/a	Associazione negativa tra PFAS e anticorpi anti-rosolia
Pilkerton et al. 2018 (USA)	Studio trasversale	Donne, uomini e giovani (dai 12 anni) (2214)	Campioni raccolti nei due studi	Siero	Associazione negativa tra PFOA e IgG di rosolia in uomini
Abraham et al. 2020 (Germania)	Studio trasversale	Bambini fino a 1 anno (101)	Allattamento o no	Siero/plasma della madre e del bambino/a	Associazione inversa tra PFOA e anticorpi

					vaccino per Hib, tetano e difterite
Stein, McGovern et al. 2016 (USA)	Studio trasversale	Adolescenti (12-19 anni) (1881)	Campioni raccolti durante gli studi	Siero	Associazione negativa tra PFOS e anticorpi rosolia e parotite
Stein, ge et al. 2016 (USA)	Studio trasversale	Adulti (18-49 anni) sani (78)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e immunità
Dalsager et al. 2016 (Danimarca)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio/a da 1 a 4 anni (359)	Prenatale	Siero materno	Associazione positiva tra PFOS e PFOA con episodi febbre e tosse
Fei et al. 2010 (Danimarca)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio (1400)	Campioni prelevati durante la prima parte della gravidanza	Plasma	Nessuna associazione tra PFAS e ospedalizzazione e per infezioni

Tabella A4 Esposizione a PFAS e allergie: rinite allergica, IgE, allergia al polline e al cibo

Studio (paese)	Tipologia studio	Popolazione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Granum et al. 2013 (Norvegia)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio (fino a 3 anni) (99)	Prenatale	Plasma materno e siero del bambino/a	Nessuna associazione tra PFAS materni e allergie
Impinen et al. 2018 (Norvegia)	Studio di coorte	Bambini/e (fino a 12 anni) (641)	Prenatale	Siero del cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS con rinite allergica

Kvalem et al. 2020 (Norvegia)	Studio di coorte	Partecipanti (10-16 anni) (378)	Campioni prelevati a 10 anni	Siero	Associazione positiva tra PFNA e PFHpA con rinite in ragazze
Timmerman et al. 2017 (Isole Faroe)	Studio di coorte	Bambini (5-13 anni) (559)	Prenatale e postnatale	Siero materno, del bambino e del cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS e malattie allergiche
Goudarzi, Miyashita et al. 2016 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (4 anni) (1558)	Prenatale	Plasma materno	Associazione negativa tra PFDoDA e PFTrDA con disturbi allergici
Wang et al. 2011 (Taiwan)	Studio di coorte	Madri con gravidanze e loro bambini (244)	Prenatale	Sangue del cordone ombelicale e siero dei bambini	Correlazione positiva tra PFOA e PFOS con IgE nei maschi
Okada et al. 2012 (Giappone)	Studio di coorte	Madri e bambini (18 mesi) (574)	Prenatale	Siero materno e sangue del cordone ombelicale	Associazione negativa tra PFOA e IgE in bambine
Averina et al. 2019 (Norvegia)	Studio di coorte	Adolescenti (675)	Campioni prelevati nei due studi	Siero	Nessuna associazione tra PFAS con rinite allergica, allergia al polline auto riportata e allergia al cibo
Buser & Scinicariello 2016 (USA)	Studio trasversale	Adolescenti (12-19 anni) (1338)	Campioni prelevati in due studi	Siero	Associazione positiva tra PFOA, PFOS e PFHxS con allergia al cibo

Stein, McGovern et al. 2016 (USA)	Studio trasversale	Adolescenti (12-19 anni) (1831)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione inversa tra PFAS e condizioni allergiche
-----------------------------------	--------------------	---------------------------------	---	-------	---

Tabella A5 Esposizione a PFAS e malattie dermatologiche: dermatite atopica ed eczema

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Wen, Wang, Chuang et al. 2019 (Taiwan)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (863)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma del cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFOA e AD precoce
Wen, Wang, Chen et al. 2019 (Taiwan)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (839)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma del cordone ombelicale	Associazione tra PFOA e AD durante l'infanzia
Chen et al. 2018 (Cina)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (687)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma del cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFOA, PFDA, PFDoA e PFHxS con rischio di AD durante l'infanzia per bambine
Impinen et al. 2018 (Norvegia)	Studio di coorte	Bambini/e (fino a 12 anni) (641)	Pprenatale	Siero del cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS e dermatite atopica
Wang et al. 2011 (Taiwan)	Studio di coorte	Madri con gravidanze e loro bambini (244)	Prenatale	Sangue del cordone ombelicale e siero dei bambini	Nessuna associazione tra esposizione prenatale a PFOA e PFNA con AD

Kvalem et al. 2020 (Norvegia)	Studio di coorte	Partecipanti (10-16 anni) (378)	Campioni prelevati a 10 anni	Siero	Associazione inversa tra PFNA e PFUnDA con dermatite atopica in ragazze
Goudarzi, Miyashita et al. 2016 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (4 anni) (1558)	Prenatale	Plasma materno	Associazione negativa tra PFDoDA e PFTrDA con eczema
Averina et al. 2019 (Norvegia)	Studio di coorte	Adolescenti (675)	Campioni prelevati nei due studi	Siero	Nessuna associazione tra PFAS ed eczema atopico

Tabella A6 Esposizione a PFAS e malattie legate all'apparato respiratorio: asma, respiro asmatico, funzione polmonare e infezioni alle vie respiratorie

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Qin et al. 2017 (Taiwan)	Studio caso-controllo trasversale	Ragazzi/e (10-15 anni) asmatici e controlli (300)	Area ad alta esposizione	Siero	Associazione positiva tra PFAS e asma
Zhou et al. 2017 (Taiwan)	Studio di coorte con gruppo di controllo	Bambini/e e adolescenti (10-15 anni) (456)	Campioni prelevati durante lo studio	Siero e urina	Associazione positiva tra PFAS e asma
Jackson-Browne et al 2020 (USA)	Studio trasversale	Bambini/e (3-11 anni) (607)	Campioni prelevati nello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOS e asma in bambini 3-5 anni
Beck et al. 2019	Studio di coorte	Coppie madre-figlio/a (5 anni)	Prenatale	Siero	Associazione positiva tra

(Danimarca)		(981)			PFNA e asma auto-riportata
Averina et al. 2019 (Norvegia)	Studio di coorte	Adolescenti (675)	Campioni prelevati nei due studi	Ssiero	Associazione positiva tra PFOS totale, PFOS lineare e PFHxS lineare con asma
Kvalem et al. 2020 (Norvegia)	Studio di coorte	Ragazzi/e (10-16 anni) (378)	Campioni prelevati a 10 anni	Siero	Associazione positiva tra PFHpA e asma in ragazze
Timmerman et al. 2017 (Isole Faroe)	Studio di coorte	Bambini/e (5-13 anni) (559)	Prenatale e postnatale	Siero materno, del bambino e del cordone ombelicale	Associazione tra PFOA a 5 e 13 anni con asma in bambini non vaccinati per MMR
Workman et al. 2019 (Canada)	Studio di coorte	Donne con gravidanze e loro neonati (711)	Campioni prelevati durante gravidanza, parto e dopo 1 anno	Plasma materno e cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS materni e respiro asmatico in neonati
Gaylord et al. 2019 (USA)	Studio di coorte con gruppo di controllo	Ragazzi/e (13-22 anni) (287)	Nube di polvere del WTC	Siero	Nessuna associazione tra PFAS con diagnosi di asma, parametri funzione polmonare
Impinen et al. 2018 (Norvegia)	Studio di coorte	Bambini/e (fino a 12 anni) (641)	Prenatale	Siero del cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFAS e infezioni alle vie respiratorie

Tabella A7 Esposizione a PFAS e malattie dell'apparato digerente: funzionalità epatica, diabete e glucosio nel sangue, UC e IBD

Studio (paese)	Tipologia studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Salihovic et al. 2018 (Svezia)	Studio di coorte	Adulti (1016)	Campioni raccolti all'inizio dello studio (esposizione a basse dosi nell'ambiente)	Plasma e siero	Funzionalità epatica alterata a seguito di esposizione a PFAS
Nian et al. 2019 (Cina)	Studio trasversale	Adulti (1605)	Area altamente esposta a PFAA	Siero	Epatotossicità dei PFAA
Bassler et al. 2019 (USA)	Studio trasversale	Persone 40-70 anni (200)	Campioni prelevati in un altro studio	Siero	Associazione positiva tra PFAA e CK18 M30
Liu et al. 2018 (USA)	Studio trasversale	Adulti (1871)	Campioni prelevati in un altro studio	Siero	Associazione negativa tra PFOA lineari e globuline
Jin et al. 2020 (USA)	Studio trasversale	Bambini e adolescenti (7-19 anni) (74)	Campioni raccolti in uno studio precedente	Plasma e biopsia fegato	Associazione positiva tra PFAS e severità di NAFLD
Sun et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Donne (35-52 anni) (29 611)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Pplasma	Associazione positiva tra PFOS e PFOA con rischio T2D
Mancini et al. 2018 (Francia)	Studio di coorte	Donne (40-60 anni) (71 294)	Esposizione con dieta	-	Associazione inversa a U tra PFOA e T2D
Su et al. 2016 (Taiwan)	Studio trasversale	Adulti età lavorativa (20-60 anni) (571)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione tra PFOS con omeostasi glucosio alterata e diabete

Wang et al. 2018 (Cina)	Studio caso-controllo	Donne con gravidanze (252)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Sangue materno	Associazione positiva tra PFOS ramificati e PFHxS con glucosio
Jensen et al. 2018 (Danimarca)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (318)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Campioni di sangue	PFHxS e PFNA associati a stato compromesso di glicemia in donne metabolicamente vulnerabili
Steenland et al., 2018 (USA)	Studio caso-controllo	Persone con colite ulcerosa, con malattia di Crohn e sane (249)	Campioni prelevati prima dell'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOA e rischio di UC
Xu et al. 2020 (Svezia)	Studio di coorte	Cittadini di due Comuni (63 263)	Almeno un anno di residenza nel Comune esposto ad alti livelli di PFAS	Feci e siero	Esposizione a PFAS non è fattore di rischio per IBD

Tabella A8 Esposizione a PFAS e malattie cardiovascolari: ipertensione, preeclampsia, lipidi nel sangue, coronaropatia e piastrine

Studio (paese)	Tipologia studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Lin et al. 2020 (USA)	Studio controllato randomizzato	Adulti partecipanti ad un programma di prevenzione del diabete (957)	Campioni prelevati all'inizio del programma	Plasma	Associazione positiva tra MeFOSAA e ipertensione
Liao et al. 2020 (USA)	Studio trasversale	Adulti (20 anni o più) (6967)	Campioni prelevati negli studi precedenti	Siero	Associazione non lineare tra PFOA e PFNA con ipertensione

Borghese et al. 2020 (Canada)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (1739)	Campioni prelevati durante il primo trimestre di gestazione	Plasma	Associazione positiva tra PFHxS e preeclampsia
Huo et al. 2020 (Cina)	Studio di coorte	Donne con gravidanze singole finite con nati vivi (3220)	Campioni prelevati prima della 20esima settimana di gestazione	Plasma	Nessuna associazione tra PFAS e GH, PE, HDP
Skuladottir et al. 2015 (Danimarca)	Studio di coorte	Donne che hanno partorito nel periodo 1988-1989 (854)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOS e PFOA con colesterolo
Starling et al. 2014 (Norvegia)	Analisi trasversale	Donne con gravidanze partecipanti ad uno studio di coorte (891)	Campioni prelevati a metà gestazione	Plasma	Associazione positiva tra PFOS e colesterolo totale
Fisher et al. 2013 (Canada)	Studio trasversale	Popolazione adulta (rappresentativo a livello nazionale) (2700)	campioni prelevati in un altro studio	Plasma	Associazione positiva tra PFHxS con TC, LDL, TC/HDL e non-HDL
Liu et al. 2018 (USA)	Studio trasversale	Adulti (1871)	campioni prelevati in un altro studio	Siero	Associazione positiva tra PFOA lineari con TC
Jain & ducatman 2018 (USA)	Studio trasversale	Bambini (6-11 anni) (458)	Campioni prelevati in un altro studio	Siero	Associazione positiva tra isomero lineare PFOS e colesterolo totale

Dong et al. 2019 (USA)	Studio trasversale	Adolescenti e adulti (12-80 anni) (11 895)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOA e PFOS con colesterolo totale
Lin et al. 2019 (USA)	Studio controllato randomizzato	Adulti prediabetici (888)	campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma	Associazione positiva tra PFOS con trigliceridi e VLDL
Li et al. 2020 (Svezia)	Studio trasversale	Adulti (20-60 anni) zone contaminate e non (1945)	Recentemente esposti (2005-2013); esposizione non recente/certa; nessuna esposizione	Siero	Associazione tra PFAS e lipidi nel siero
Donat-Vargas et al. 2019 (Svezia)	Gruppo di controllo proveniente da uno studio caso-controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne e uomini non diabetici (187)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma	Nessuna associazione tra PFAS e lipidi nel sangue
Mattsson et al. 2015 (Svezia)	Studio di coorte	Contadini e residenti aree rurali con coronaropatia e senza (uomini) (462)	Campioni prelevati da una coorte stabilita nel 1989	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e rischio di coronaropatia
De Toni et al. 2020 (Italia)	Studio di coorte	Uomini esposti ad alti e bassi livelli di PFAS in Veneto (78)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Accumulo PFOA nella membrana plasmatica delle piastrine

Tabella A9 Sistema scheletrico: osteoporosi, indicatori salute ossea (grandezza e massa ossea, BMD, SOS, DXA)

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Di Nisio, De Rocco Ponce et al. 2020 (Italia)	Studio trasversale	Giovani uomini (18-21 anni) (117)	Prenatale (area esposta a PFAS e non)	-	Associazione positiva tra PFAS e rischio osteoporosi
Khalil et al. 2016 (USA)	Studio trasversale	Adulti (1914)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Associazione negativa tra PFOS e FNBMD
Banjabi et al. 2020 (Arabia Saudita)	Studio clinico caso-controllo	Adulti (40-89 anni) con e senza osteoporosi (208)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS e PFUnDA con osteoporosi
Khalil et al. 2018 (USA)	Studio pilota trasversale	Bambini obesi (8-12 anni) (48)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Sangue a digiuno	Nessuna associazione tra PFAS e parametri ossei
Colicino et al. 2020 (USA)	Studio trasversale	Adulti (499)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e densità mineraria ossea
Jeddy et al. 2018 (Regno Unito)	Studio di coorte	Coppie madre-figlia (257)	Prenatale	Siero	Associazioni inverse tra PFAS e grandezza e massa ossea
Cluett et al. 2019 (USA)	Studio trasversale	Bambini (6-10 anni) partecipanti ad un altro studio (576)	Prenatale	Siero	Associazione negativa tra PFOA, PFOS e PFDA e aBMD

Hu et al. 2019 (USA)	Studio randomizzato con intervento dietetico	Adulti sovrappeso o obesi (294)	Campioni prelevati all'inizio dell'esperimento	Plasma	Associazione negativa tra PFOS, PFNA e PFDA con BMD del bacino
----------------------	--	---------------------------------	--	--------	--

Tabella A10 Esposizione a PFAS e infertilità femminile: rischio di aborto, endometriosi, alterazioni ormonali, PCOS

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Jensen et al. 2015 (Danimarca)	Studio caso-controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne con gravidanze terminate in aborto e donne con gravidanze terminate in nati vivi (392)	Durante la gravidanza	Siero	Associazione tra PFNA e PFDA con aborto
Buck Louis et al. 2016 (Michigan e Texas, USA)	Valutazione trasversale in uno studio di coorte	Donne con gravidanza (344)	Prima della gravidanza	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e perdita della gravidanza
Liew et al. 2020 (Danimarca)	Studio caso-controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne con gravidanze terminate in aborto, tra settimana 12 e 22 e donne con gravidanze terminate con nati vivi (438)	Durante la gravidanza	Plasma	Associazione tra PFOA e PFHpS con aborto
Jørgensen et al. 2014 (Groenlandia, Polonia e Ucraina)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (938)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e tempo di concepimento

Zhou et al. 2017 (Cina)	Studio trasversale	Donne che tentano di instaurare una gravidanza (950)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma	Associazione tra PFOA, PFNA e PFHxS con cicli mestruali irregolari e lunghi
Di Nisio, Rocca et al. 2020 (Italia)	Studio di coorte	Ragazze (18-21 anni) esposte e ragazze non esposte (1226)	Prenatale	-	Associazione tra cicli mestruali irregolari e PFOA
Christensen et al. 2011 (Regno Unito)	Studio caso-controllo all'interno di uno studio di coorte	Coppia madre-figlia unica (448)	Prenatale	Siero materno	Nessuna associazione tra PFC ed età al menarca
Ernst et al. 2019 (Danimarca)	Studio di coorte	Ragazze (11 anni fino a maturazione) (1167)	Prenatale	Plasma materno	Nessuna associazione tra PFAS e inizio ritardato pubertà nelle ragazze
Campbell et al. 2016 (USA)	Studio trasversale	Donne affette da endometriosi e non (753)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione tra endometriosi e PFOA, PFNA e PFOS
Wang et al. 2017 (Cina)	Studio caso-controllo	Donne con endometriosi confermata e donne senza (335)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione tra PFBS ed endometriosi
Jensen et al. 2020 (Danimarca)	Studio di coorte	Diadi madre-figlio (373)	Prenatale	Siero	Associazione negativa tra PFDA e DHEA in femmine
Donley et al. 2019 (Regno Unito)	Studio di coorte	Diadi madre-figlia adolescente (448)	Prenatale	Siero	Nessuna associazione tra AMH e PFAS

Itoh et al. 2016 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (189)	Prenatale	Sangue materno e del cordone ombelicale	Esposizione prenatale a PFAS possono influenzare ormoni riproduttivi nel feto
Crawford et al. 2017 (USA)	Studio di coorte	Donne senza infertilità (99)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e fecondabilità o riserva ovarica
Zhang et al. 2018 (Cina)	Studio caso-controllo	Donne con insufficienza ovarica primaria (POI) dichiarata e donne sane (240)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma	Associazione positiva tra PFOA, PFOS e PFHxS con POI
Wang et al. 2019 (Cina)	Studio caso-controllo	Donne infertili causa PCOS e donne sane (367)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma	Associazione positiva tra PFDoA e rischio infertilità causa PCOS
Heffernan et al. 2018 (Regno Unito)	Studio di coorte	Donne con PCOS e donne senza (59)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero e fluido follicolare	Nessun aumento effetti endocrini dei PFAS per pazienti con PCOS

Tabella A11 Esposizione a PFAS e infertilità maschile: alterazioni degli ormoni riproduttivi, frammentazione del DNA degli spermatozoi e qualità del liquido seminale

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Itoh et al. 2016 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-neonato (189)	Prenatale	Sangue materno e cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFOS ed estradiolo

Raymer et al. 2012 (USA)	Studio trasversale	Uomini (256)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma e sperma	Nessuna associazione tra qualità dello sperma e PFAS
Petersen et al. 2018 (Isole Faroe)	Studio trasversale	Uomini Faroe (24-26 anni) (263)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero e sperma	Associazione positiva tra PFOS e LH
Zhou et al. 2016 (Taiwan)	Studio trasversale	Ragazzi 13-15 anni (102)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione negativa tra PFOS, PFDA, PFHxA e PFNA con testosterone
Specht et al. 2012 (Groenlandia, Polonia e Ucraina)	Studio trasversale	Uomini fertili (604)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero e sperma	Nessuna associazione tra PFAS e frammentazione DNA spermatozoi
Ernst et al. 2019 (Danimarca)	Studio di coorte	Ragazzi e ragazze (1167)	Prenatale	Plasma materno	Associazione positiva tra PFNA e PFDA con maggiore età inizio pubertà nei ragazzi
Pan et al. 2019 (Cina)	Studio trasversale	Uomini (664)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero e sperma	Associazione negativa tra PFAS e motilità progressiva spermatozoi; associazione positiva tra PFOA, PFNA, PFDA, PFOS con percentuale frammentazione DNA
Emence & Çetin 2018 (Turchia)	Studio trasversale	Campioni di sperma da uomini (3)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Campioni di sperma	Danni non significativi da parte dei PFAS al DNA
Šabovic et al. 2020 (Italia)	Studio trasversale	Donatori sani di liquido seminale (10)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Liquido seminale	PFOA altera motilità dello sperma umano

Di Nisio et al. 2018 (Veneto, Italia)	Studio trasversale	Ragazzi esposti e non (scuola secondaria di secondo grado) (383)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Plasma e liquido seminale	Correlazione positiva tra PFAS e testosterone circolante
---------------------------------------	--------------------	--	--	---------------------------	--

Tabella A12 Esposizione a PFAS ed effetti sulla tiroide e gli ormoni tiroidei durante la gravidanza, nel feto e nella popolazione generale: ipotiroidismo, ipotiroidismo e ipertiroidismo

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Chan et al. 2011 (Canada)	Studio caso-controllo	Donne con gravidanze singole (271)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e ipotiroidismo
Andersson et al. 2019 (Svezia)	Studio di coorte	Abitanti di Ronneby periodo 1980-2013 (63 074)	Comune ad alta esposizione, un impianto idrico su due contaminato da PFAS	-	Nessuna associazione tra PFOS e PFHxS con ipotiroidismo o ipertiroidismo
Reardon et al. 2019 (Canada)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (494)	Campioni raccolti all'inizio dello studio, ogni tre mesi fino a post-parto	Plasma o siero	Associazione positiva tra PFHxS e PFOS con TSH; associazione negativa tra PFHxS e PFOS con FT4
Xiao et al. 2020 (Isole Faroe)	Studio di coorte	Coppia madre-figlio unico (172)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	Associazione positiva tra PFAS materno e TSH nel cordone ombelicale

Blake et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Partecipanti selezionati da una coorte di una comunità dell'Ohio (210)	Comunità con rifornimento di acqua da falda acquifera contaminata	Siero	Associazione positiva tra PFOS e TSH e tra PFNA con TT4
Berg et al. 2015 (Norvegia)	Studio di coorte	Donne con gravidanze partecipanti ad uno studio precedente (391)	Prenatale	Siero materno	Associazione positiva tra PFOS e TSH; associazione negativa tra PFDA e T3
Ji et al. 2012 (Repubblica di Corea)	Studio di coorte	Partecipanti (12-75 anni) (633)	Campioni raccolti all'interno di una coorte creata nel 2003	Siero	Correlazione negativa tra PFTrDA e T4 e positiva con TSH
Webster et al. 2014 (Canada)	Studio di coorte	Donne con gravidanze singole (152)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFNA e TSH
Byrne et al. 2018 (isola st. Lawrence, Alaska)	Studio trasversale	Individui (18-45 anni) Nativi dell'Alaska (85)	Campioni prelevati in uno studio a lungo termine sulla contaminazione	Siero	Associazione positiva tra PFOA e PFNA con T3 libera; associazione tra PFNA con T3 totale
Jain 2013 (USA)	Studio trasversale	Partecipanti (12 anni e più) (1540)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Associazione positiva tra PFOA con TSH e TT3
Inoue et al. 2019 (Danimarca)	Analisi trasversale all'interno di una coorte	Donne con gravidanze (3 campioni diversi) (1366)	Campioni raccolti durante diversi studi	Plasma	Nessuna associazione tra PFAS con TSH e fT4

Crawford et al. 2017 (USA)	Studio di coorte	Donne (30-44 anni) senza infertilità (99)	Campioni prelevati all'inizio dello studio	Siero	Correlazione positiva tra PFOA e PFNA con T3
Yang et al. 2016 (Cina)	Studio di coorte	Coppia madre-neonato (157)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	Correlazione negativa tra PFAS fetali con T3 e FT3
Aimuzi et al. 2019 (Cina)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (568)	Prenatale	Siero e plasma del cordone ombelicale	Associazioni negative tra PFOS, PFNA, PFDA, PFUA e PFDoA con TSH
Caron-Beaudoin et al. 2019 (Canada)	Studio pilota trasversale	Bambini e giovani (3-19 anni) (186)	Campioni prelevati all'inizio di un progetto pilota	Siero	Associazione positiva tra PFNA e T4 libera
Lin et al. 2013 (Taiwan)	Studio di coorte	Adolescenti e giovani adulti (12-30 anni) con pressione sanguigna elevata (551)	Campioni prelevati nella coorte stabilita dal 2006 al 2008	Siero	Associazione positiva tra PFNA e T4 libera
Lebeaux et al. 2020 (USA)	Studio di coorte	Diadi madre-bambino (355)	Prenatale	Siero materno e del cordone ombelicale	Nessuna associazione tra PFAS e ormoni tiroidei

Tabella A13 Esposizione a PFAS e funzione renale: eGFR, dimensione pori glomerulari, albuminuria e iperuricemia

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Blake et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Partecipanti selezionati da una coorte di una comunità dell'Ohio (210)	Comunità con rifornimento di acqua da falda acquifera contaminata da PFAS	Siero	Associazione negativa tra PFNA, PFHxS e PFDeA con eGFR
Jain & Ducatman 2019 (USA)	Studio trasversale	Partecipanti (dai 20 anni) (6844)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Distribuzione a U rovesciata tra PFOS, PFNA, PFHxS e PFDA con eGFR
Nielsen et al 2020 (Svezia)	Studio di coorte	Donne (20-45 anni) con gravidanze (73)	Campioni raccolti in un altro studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e parametri funzione renale
Conway et al. 2018 (USA)	Studio trasversale	Partecipanti ad un progetto che indaga gli effetti dell'esposizione a PFOA (53 650)	Distretti on acqua contaminata da PFOA	Siero	Associazione inversa tra PFAS ed eGFR
Jain & Ducatman 2019 (USA)	Studio trasversale	Partecipanti (dai 20 anni) (8220)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Associazione negativa tra PFAA con albuminuria e UACR

Zeng et al. 2019 (Cina)	Studio trasversale	Adulti (1612)	Campioni raccolti in un altro progetto	Siero	Associazione positiva tra isomero ramificato PFOA con acido urico e iperuricemia
-------------------------------	-----------------------	------------------	--	-------	--

Tabella A14 Esposizione a PFAS ed effetti su tumori e cancro al seno

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Bonefeld- Jørgensen et al. 2014 (Danimarca)	Studio caso- controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne con gravidanze (483)	Campioni raccolti durante la gravidanza	Siero	Nessun legame causale tra PFAS e rischio di BC prima della menopausa
Hurley et al. 2018 (USA)	Studio caso- controllo all'interno di uno studio di coorte	Donne con cancro e senza (1760)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e rischio cancro al seno
Tsai et al. 2020 (Taiwan)	Studio caso- controllo	Pazienti (25- 80 anni) con BC e senza (controlli) (239)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Plasma	Associazione positiva tra PFHxS e PFOS con rischio di tumori ER positivi in donne sotto ai 50 anni

Mancini et al. 2020 (Francia)	Studio di coorte	Donne (post menopausa) (388)	Campioni raccolti all'inizio dello studio	Siero	Associazioni positive tra PFOS e rischio di tumori ER e PR positivi
-------------------------------	------------------	------------------------------	---	-------	---

Tabella A15 Esposizione a PFAS e neuropsichiatria e salute mentale: sviluppo neuropsicologico, depressione, ASD, ADHD e disabilità intellettiva

Studio (paese)	Tipologia di studio	Campione (numerosità)	Esposizione a PFAS	Matrici esaminate	Risultati principali
Goudarzi, Nakajima et al. 2016 (Giappone)	Studio di coorte	Coppie madre-figlio (6-18 mesi) (514)	Prenatale	Siero materno	Associazione tra PFOA e MDI in femmine a 6 mesi
Jeddy et al. 2017 (Regno Unito)	Studio di coorte	Diadi madre-figlia (15-38 mesi) (432)	Prenatale	Siero materno	Pattern inconsistenti di associazioni tra PFAS e sviluppo comunicazione
Niu et al. 2019 (Cina)	Studio di coorte	Diadi madre-bambino (4 anni) (533)	Prenatale	Plasma materno	Associazione positiva tra PFNA, PFOS, PFOA, PFUdA e PFDA con rischio problemi abilità sociali e personali in bambine
Spratlen et al. 2020 (USA)	Studio di coorte	Diadi madre-bambino (1-6 anni) (302)	Prenatale	Sangue materno e/o del cordone ombelicale	Relazione tra PFAS e neurosviluppo complessa ed inconsistente

Harris et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (7 anni) (971)	Prenatale e durante metà infanzia (7 anni)	Plasma materno e di bambini a 7 anni	Risultati inconsistenti di associazioni tra PFAS e sviluppo cognitivo
Wang et al. 2015 (Taiwan)	Studio di coorte	Madri e figli (5-8 anni) (430)	Prenatale	Siero materno	Associazione inversa tra PFUnDA e PIQ a 5 anni; associazione inversa tra PFNA e VIQ a 8 anni
Voung, Yolton et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Bambini (3-8 anni) (208)	Campioni raccolti a 3 e 8 anni	Siero	Associazione negativa tra PFOA e PFNA con funzione esecutiva
Vuong, Braun et al. 2018 (USA)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (3-8 anni) (218)	Prenatale e durante l'infanzia	Siero	Associazioni miste tra PFAS e abilità visuo-spaziali
Vuong, Yolton, Xie et al. 2019 (USA)	Studio di coorte	Coppie madre-bambino (3-8 anni) (221)	Prenatale e durante l'infanzia	Siero materno e del bambino a 3 e 8 anni	Nessuna associazione tra PFAS e funzione cognitiva a 8 anni
Shrestha et al. 2017 (USA)	Studio trasversale	Adulti (55-74 anni) (126)	Campioni raccolti in uno studio precedente	Siero	Nessuna associazione tra PFAS e funzione neuropsicologic a limitata

Vuong et al. 2020 (USA)	Studio di coorte	Donne con gravidanze (377)	Campioni prelevati durante la gravidanza	Siero materno	Nessuna associazione tra PFAS e punteggi BDI-II
Shin et al. 2020 (USA)	Studio caso- controllo	Coppie madre- bambino (2-5 anni) (453)	Postnatale materna	Siero	Associazione inversa tra PFHxS e PFOS con probabilità diagnosi di ASD
Lyall et al. 2018 (USA)	Studio caso- controllo	Madri e loro bambini con ASD, con ID senza autismo e controlli (1175)	Prenatale	Siero materno	Nessuna associazione tra PFAS e ASD o ID
Liew et al. 2015 (Danimarca)	Studio caso- controllo all'interno di uno studio di coorte	Madri e figli unici con diagnosi di ADHD o autismo e controlli (990)	Prenatale	Plasma materno	Nessuna associazione tra PFAS e ADHD o autismo durante l'infanzia
Skogheim et al. 2020 (Norvegia)	Studio di coorte	Coppie madre- figlio (3 anni e mezzo) (944)	Prenatale	Siero materno e del figlio	Nessuna associazione tra PFAS e sintomi ADHD o disfunzione cognitiva