



Ragioni per cui il livello delle sostanze
perfluoroalchiliche (PFAS) nelle acque ad
uso umano deve essere zero

AUDIZIONE IN SENATO DEL 17/1/2023

CONTRIBUTO DI VINCENZO CORDIANO – PRESIDENTE DELLA SEZIONE
REGIONALE VENETA DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI PER L'AMBIENTE – ISDE
ITALIA



Sommario

1	Abstract.....	3
2	Introduzione.....	3
2.1	Vie di esposizione alle PFAS	4
2.2	Esposizione esterna e interna alle pfas	4
3	PFAS nella popolazione generale.....	5
4	Tossicocinetica	6
4.1.1	Meccanismi di tossicità	6
5	Studi epidemiologici.....	6
5.1	Dislipidemia	7
5.2	Epatopatie.....	7
5.3	malattie della tiroide	7
5.4	Altre anomalie endocrine.....	8
5.4.1	Diabete mellito	8
5.5	Immunotossicità	8
5.6	Neurotossicità.....	8
5.7	Tossicità riproduttiva.....	9
5.8	Esiti materno-fetali	9
5.9	Malattie cardio e cerebrovascolari.....	9
5.10	Cancerogenicità.....	10
6	Livelli plasmatici ed effetti sulla salute	10
7	Presenza delle pfas nei prodotti e oggetti di uso quotidiano	11
8	Il continuo aumento della massa totale di PFAS prodotte è una minaccia per la biodiversità del pianeta e per l'economia circolare	11
9	Conclusioni e raccomandazioni.....	12



Sigle ed Acronimi

FTOH	Alcol fluorotelomeri
MOCA	Materiali e Oggetti a Contatto con gli Alimenti
NAS	National Academy of Sciences
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PF	Polimeri Fluorurati
PFAA	Acidi perfluoroalchilici
PFAS	Sostanze poli-e perfluoroalchiliche
PFCA	Acid(o)i perfluoroalchil carbossilic(o)i
PFHxS	Acido perfluoroesano solfonico
PFOA	Acido perfluorottanoico
PFOS	Acido perfluorottansulfonico
PFSA	Acido(i)i perfluoroalcansulfonico(i)
PFTE	Politetrafluoroetilene
POP	Persistent Organic Pollutant



1 ABSTRACT

Le PFAS sono classificabili come sostanze Persistenti, Bioaccumulanti e Tossiche (PBT). Poche sono, fra le 12000 PFAS conosciute, quelle che sono state studiate in modo approfondito come le due molecole più note, PFOA e PFOS, capostipiti rispettivamente dei PFCA e dei PFSA. È oramai assodato che molte delle PFAS sono a tutti gli effetti interferenti endocrina e una, il PFOA, è stata classificata come possibile cancerogena per l'uomo. L'interesse per questa numerosa classe di composti artificiali è cresciuto dopo alcuni episodi di contaminazione di popolazioni le cui acque potabili e alimenti erano state contaminate dall'emissione incontrollata nell'ambiente in USA, Europa, Cina e, in Italia, in un'ampia porzione del Veneto. Le prove finora accumulate depongono per un'associazione causale fra esposizione a PFAS e i seguenti esiti avversi di salute: basso peso alla nascita, dislipidemie, epatopatie, immunotossicità, cancro renale e testicolare. Per alcuni di questi esiti sanitari, per esempio la riduzione della produzione di anticorpi dopo le più comuni vaccinazioni, sia nei bambini che negli adulti, è stata definitivamente dimostrata la loro occorrenza per concentrazioni ematiche di PFAS notevolmente inferiori a quelle già riscontrate anche nella popolazione italiana e mondiale non esposta per motivi professionali o per la residenza in prossimità dei siti industriali dove le PFAS sono prodotte o utilizzate. Pertanto, è imperativo impedire immediatamente che quantità anche minime di PFAS continuino ad essere immesse nell'ambiente dove, data la loro persistenza e indistruttibilità, vi resteranno per migliaia di anni, contribuendo ad aumentare il carico totale di PFAS che si accumulano nel sangue e nei tessuti degli esseri viventi, uomo compreso. Le acque destinate all'uso umano non devono contenere PFAS, cioè la loro concentrazione deve essere pari a zero, in quanto anche concentrazioni inferiori a un nanogrammo per litro aumentano il rischio di danni al sistema immunitario dei bambini.

2 INTRODUZIONE

Le PFAS sono un gruppo di sostanze artificiali usate fin dagli anni 1940 come adiuvanti in almeno 200 processi industriali e per la produzione una miriade di prodotti e oggetti di uso quotidiano [1]. Nonostante siano trascorsi oltre 80 anni dalla creazione involontaria in laboratorio della prima PFAS, il PFTE [2], non esiste una definizione universalmente accettata per questi composti [1,3,4]. Nel 2011 Buck et al [5] definirono le PFAS come le molecole contenenti il residuo perfluoroalchilico ($-C_nF_{2n+1}-$), dove n è almeno 1. Più recentemente, l'OECD ha consigliato di includere fra le PFAS anche le molecole contenenti il residuo $-C_nF_{2n}-$ ($n \geq 1$) [4]. Con questo criterio, le PFAS sono definite come sostanze che contengono almeno un gruppo metile (CH_3-) o metilenico ($-CH_2-CH_2-$) completamente fluorurato e privo di atomi di H/Cl/Br/I. In altre parole, con alcune eccezioni note, qualsiasi sostanza chimica con almeno un gruppo metilico perfluorurato ($-CF_3$) o un gruppo metilenico ($-CF_2-$) perfluorurato deve essere considerata una PFAS [4]. Altri autori inseriscono fra le PFAS anche altre sostanze fluorurate con struttura incluse nelle due precedenti definizioni [1].

L'incertezza sulla definizione e terminologia delle PFAS, rappresenta un serio ostacolo al calcolo del numero di PFAS che sono state sintetizzate nel corso degli anni, il cui numero complessivo varia, secondo i criteri adottati, da 4730 [6] a oltre 12000 [7].



Il legame C-F fra carbonio e fluoro è molto forte e stabile e rende le PFAS particolarmente resistenti all'idrolisi, alla fotolisi e alla degradazione microbica. Questa resistenza è la spiegazione del successo industriale e commerciale di queste sostanze e il loro crescente impiego in una miriade di prodotti di uso corrente. Le proprietà delle PFAS, tuttavia, sono anche alla base delle preoccupazioni della comunità civile e scientifica, che temono la loro predisposizione ad accumularsi e a persistere nell'ambiente, la loro capacità di bioaccumulo e biomagnificazione, nell'ambiente e negli esseri viventi. Le molecole più note e meglio studiate sono PFOA e PFOS; per tutte altre molecole, scarse, o addirittura del tutto assenti, sono le informazioni di questo tipo disponibili in letteratura.

2.1 VIE DI ESPOSIZIONE ALLE PFAS

Le PFAS sono facilmente assorbite per via orale, inalatoria e transcutanea [8]. L'acqua potabile e gli alimenti contaminati rappresentano le principali vie d'esposizione della popolazione generale, mentre la via inalatoria può rappresentare la principale fonte di esposizione nei lavoratori addetti alla produzione delle PFAS e nella popolazione residente in vicinanza degli impianti di produzione o utilizzo di queste molecole [8]. Tuttavia, le vie respiratorie, attraverso l'inalazione dell'aria indoor contaminata o della polvere di casa possono rappresentare le principali porte di ingresso delle PFAS nei bambini o in coloro che abitualmente trascorrono gran parte del loro tempo in ambienti confinati, per esempio gli addetti alla vendita degli indumenti impermeabilizzati [9].

2.2 ESPOSIZIONE ESTERNA E INTERNA ALLE PFAS

I composti perfluoroalchilici sono stati rilevati nel siero dei lavoratori, dei residenti che vivono in vicinanza dei siti di loro produzione/utilizzo e nella popolazione generale. Fra i tre gruppi, i lavoratori hanno la più alta esposizione ai perfluoroalchilici, seguiti dai residenti in zone fornite da acque potabili e/o alimenti contaminati e quindi dalla popolazione generale. Per esempio, negli USA, nei lavoratori in un impianto per la produzione di PFOA, il livello medio di PFOA sierico nel 2001-2004 era di 1.000 ng/mL [10]; il livello medio di PFOA nei residenti altamente esposti (senza esposizione professionale) vicino a questa fabbrica era di 423 ng/mL nel 2004-2005 [11]. In confronto, la concentrazione media geometrica di PFOA nella popolazione degli Stati Uniti era 3,92 ng/mL nel 2005-2006.

In Italia, in 120 soggetti di sesso maschile addetti alla produzione di PFOA nel periodo 2000-2013 la media geometrica delle concentrazioni di PFOA era 4048 ng/mL (range 19-91,900 ng/mL) [12]. Nella figura 1 è riportato il confronto fra le concentrazioni medie delle PFAS dosate in uno studio di biomonitoraggio nella popolazione veneta esposta per decenni con l'acqua potabile contaminata dagli scarichi dell'azienda di cui sopra [13] e i livelli medi osservati in altri studi internazionali. Uno studio precedente [14], aveva osservato in un campione di 230 soggetti, non rappresentativo della popolazione generale italiana, concentrazioni mediane di 6,31 ng/mL (media geometrica 5,73 ng/ml) di PFOS e di 3,59 ng/ml (media geometrica 3,32 ng/g) di PFOA.

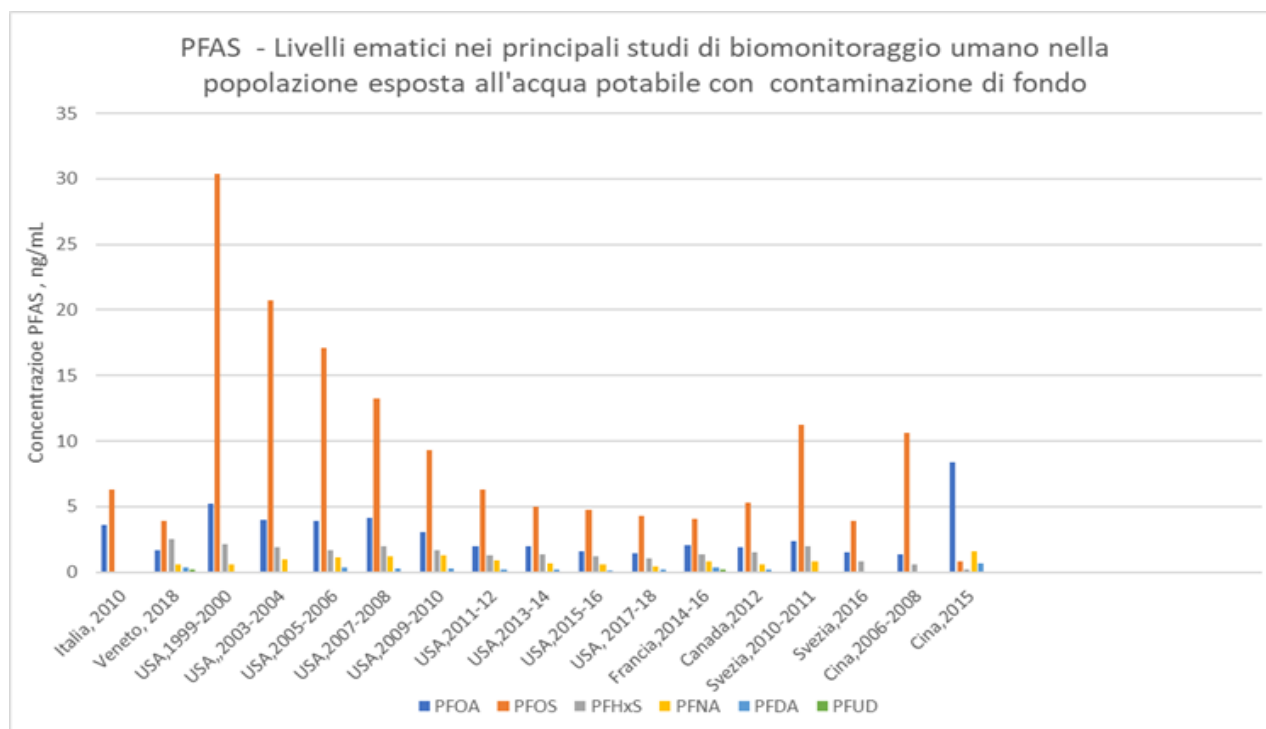


Figura 1 - Trend temporale della concentrazione delle PFAS più frequentemente trovate nel sangue negli studi di biomonitoraggio umano. Il grafico dimostra come dopo il 2000 le concentrazioni di PFOA, PFOS e PFHxS siano generalmente diminuite e, successivamente, siano aumentate le altre PFAS, prodotte in maggior quantità in sostituzione delle prime.

3 PFAS NELLA POPOLAZIONE GENERALE

In linea generale le concentrazioni di PFOA E PFOS aumentano con l'età e sono più alte nei maschi rispetto alle femmine di pari età [15]. Negli USA, sono più alte nei bianchi non ispanici e nei neri non ispanici rispetto ai messicani-americani [16,17]; negli appartenenti ai ceti economicamente avvantaggiati e con maggiore istruzione [16,18]; nei forti consumatori di pesce [19,20]; in coloro che usano più frequentemente indumenti tecnici o tessuti impermeabilizzati (Gore-tex) [21]; nei soggetti che vivono vicino a impianti di produzione di PFAS o di trattamento delle acque reflue o smaltimento di rifiuti urbani o industriali [20,22]. Nei fumatori, correnti o ex, alcune PFAS sono state a volta più alte rispetto ai non fumatori [23,24].

Anche il consumo di pesce o alimenti preparati e serviti utilizzando MOCA (materiali a contatto con alimenti) antiaderenti o idro/oleorepellenti sono un'importante fonte di esposizione alle PFAS [21].

Differenze fra le medie delle concentrazioni di alcune PFAS sono state evidenziate anche nelle diverse aree geografiche di uno stesso paese, probabilmente perché l'inquinamento ambientale, la dieta, la qualità dell'acqua e altri fattori legati alle abitudini personali possono essere notevolmente diverse da una zona all'altra [15,25].



4 TOSSICOCINETICA

Molte PFAS sono resistenti alla biotrasformazione, per cui la loro tossicità è dovuta al composto originario e non a metaboliti. Tuttavia, molti cosiddetti precursori, per esempio gli FTOH, possono essere biodegradati nell'ambiente e negli organismi viventi, dando così origine a PFCA e PFSA nonché a metaboliti che in qualche caso possono essere più persistenti e più tossici della molecola originaria [26–31]. Le PFAS, interagendo con l'albumina, con recettori e proteine cellulari, possono influenzare la biotrasformazione di molecole assunte con l'alimentazione, di metaboliti intermedi, di farmaci e di xenobiotici; possono anche modificare numerose attività enzimatiche e la cinetica di trasporto di numerosi composti [8,32]. PFOA e PFOS attivano la proliferazione dei PPAR [33] aumentando la trascrizione mitocondriale e perossisomiale del metabolismo lipidico, la biosintesi e il metabolismo degli steroli e degli acidi biliari, l'attività di geni che regolano il metabolismo del retinolo. Essi possono anche attivare CAR, FXR, PXR e legarsi ad altri recettori come AR, ER α e il recettore per la leptina[34–37] .

Le PFAS non sono facilmente eliminate dagli esseri umani e dagli altri primati. Le PFAS sono eliminate con la bile, ma vengono per la maggior parte riassorbite attraverso la circolazione enteroepatica. [8]. Negli uomini le PFAS sono escrete nelle urine. Nei soggetti con esposizione di fondo, i valori stimati di clearance renale nel siero variavano da 0,8 a 3,3 ml di siero al giorno e da 0,1 a 1,5 ml al giorno per il PFOS. Dal momento che circa il 99% del PFOA e PFOS è legato all'albumina nel siero, soltanto lo 0,1% dei perfluoroalchilici filtrati era effettivamente escreto nelle urine, suggerendo che la maggior parte dei composti filtrati sono riassorbiti attraverso il tubulo renale.

4.1.1 Meccanismi di tossicità

Nei roditori le PFAS si comportano da agonisti dei PPAR α . I PPAR sono una famiglia di recettori ormonali nucleari che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico; partecipano, fra l'altro, al controllo dei processi infiammatori associati con l'evoluzione dell'aterosclerosi [38]. PPAR α è espresso in diversi organi (principalmente fegato, rene, cuore) e nel tessuto adiposo bruno dove regola l'espressione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo lipidico, determinando un incremento dell'ossidazione di acidi grassi e una conseguente diminuzione del peso corporeo dell'animale. La contemporanea riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo è invece spiegabile con l'interferenza del PPAR α con la biosintesi degli steroli e degli acidi biliari [8,39]

Altri meccanismi di tossicità proposti sono [40,41]: modulazione epigenetica; stress ossidativo, induzione di infiammazione cronica, immunosoppressione, interferenza con la sintesi e l'attività di numerosi ormoni, alterazioni della regolazione del ciclo cellulare e dell'apoptosi, alterazioni della funzione dei mitocondri, interruzione delle giunzioni delle adesioni di membrana fra cellule, interferenza con l'integrità delle membrane cellulari, in particolare del doppio strato lipidico [8,41]. Alcuni di questi meccanismi sono tipicamente alterati nelle cellule cancerose, tanto da giustificare la classificazione di alcuni di questi composti come cancerogeni, nonostante manchino prove di una loro genotossicità diretta [41].

5 STUDI EPIDEMIOLOGICI

Al pari di molte altre sostanze chimiche classificate come interferenti endocrini, le PFAS producono un'ampia gamma di effetti avversi sulla salute a seconda delle modalità di esposizione (dose, durata



e via di esposizione, ecc.) e dei fattori associati agli individui esposti (per esempio, età, sesso, etnia, stato di salute e predisposizione genetica).

In seguito al crescente interesse per le PFAS, nelle ultime due decadi numerosi studi epidemiologici hanno valutato l'associazione tra l'esposizione ai perfluoroalchilici e una vasta gamma di effetti avversi per la salute umana. La maggior parte degli studi si è concentrata su PFOA e PFOS che sono le molecole più rappresentative e non sono più prodotte negli USA e in Europa; per le altre PFAS le informazioni disponibili sono scarse. La maggior parte degli studi epidemiologici manca di dati sull'esposizione interna e sono di tipo ecologico e non sono ritenuti idonei per valutare il rapporto di causalità fra esposizione e causalità. Infine, sebbene in genere nell'uomo l'esposizione è verso variabili combinazioni di PFAS, rari sono gli studi che hanno valutato le interazioni delle miscele di PFAS e la loro potenziale tossicità di gruppo [42–44].

Gli studi epidemiologici disponibili suggeriscono associazioni tra l'esposizione ai perfluoroalchilici e diversi esiti sulla salute. Di seguito riportiamo gli esiti sanitari per i quali esistono prove sufficienti per un rapporto causale con l'esposizione a PFAS.

5.1 DISLIPIDEMIA

Aumento dei lipidi sierici, in particolare colesterolo totale e colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità è stato osservato in studi occupazionali, e, soprattutto, in studi sulla popolazione generale, sia adulta che in bambini e adolescenti, e in studi su popolazioni ad elevata esposizione con l'acqua potabile contaminata. Secondo l'EFSA i risultati degli studi pubblicati permettono di definire come “forte” la correlazione fra ipercolesterolemia ed esposizione ad alcune PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, PFDeA) [45], mentre la NAS definisce le stesse prove come “sufficienti” (tab. 4). In uno studio recente in Veneto, una miscela di 4 PFAS (PFOS, PFNA, PFOA, PFHxS) mostrava una correlazione lineare positiva con aumenti di CT, LDL e HDL, con il contributo preponderante delle prime due molecole [46].

5.2 EPATOPATIE

L'associazione fra esposizione a PFAS ed epatopatie è suggerita dall'aumento degli enzimi sierici e dalla diminuzione dei livelli sierici di bilirubina (PFOA, PFOS, PFHxS) [8,45] e dall'aumentata incidenza di mortalità per cirrosi epatica/epatocarcinoma in un gruppo di lavoratori italiani [12].

5.3 MALATTIE DELLA TIROIDE

Numerosi studi in vitro e negli animali hanno evidenziato interferenze a vari livelli delle PFAS con la sintesi degli ormoni tiroidei, il loro legame alle proteine trasportatrici e la loro distribuzione nei tessuti. Molti studi epidemiologici nella popolazione generale, nelle coorti di lavoratori, nelle donne in gravidanza e nei neonati hanno confermato un'aumentata incidenza/prevalenza di anomalie funzionali della tiroide o tireopatie subcliniche [47–49]. Per esempio, nella popolazione dell'Ohio contaminata con l'acqua potabile e arruolata nel progetto C8HP fu osservata una “forte evidenza” per tireopatie, che era più pronunciata nelle femmine, ma non nei maschi, soprattutto per l'ipotiroidismo [50]. In uno studio su oltre 20.000 adolescenti e giovani adulti in Veneto, le tireopatie erano più frequenti tra le donne con livelli sierici più elevati di PFNA, mentre tutte le altre PFAS non erano associate con malattie della tiroide indipendentemente dal sesso o dall'età [51].



5.4 ALTRE ANOMALIE ENDOCRINE

Le PFAS finora studiate permettono di classificarle come interferenti endocrini, per cui ci si aspetta che, analogamente ad altri POP, i soggetti esposti possano essere affetti da varie anomalie funzionali o manifestazioni cliniche a carico degli organi endocrini [52,53].

5.4.1 Diabete mellito

Le PFAS provocano in vitro e in vivo iperinsulinemia che, se protratta nel tempo, può portare ad “esaurimento” delle beta cellule pancreatiche [54]. Nel nostro studio già citato abbiamo osservato un eccesso di mortalità per diabete mellito nell’area rossa veneta nelle femmine (SMR 1,34;IC 95%=1,32-1,64) ma non nei maschi [55]. I dati della letteratura sono stati giudicati invece inadeguati o insufficienti per affermare un rapporto di causalità fra diabete mellito e PFAS dall’EFSA [45], dall’ATSDR [8] e dalla NAS [56]. Due review recenti [57,58], pubblicate dopo il giudizio dell’EFSA e dell’ATSDR, hanno invece concluso che i risultati della maggioranza degli studi presi in considerazione depongono per un’associazione positiva per il diabete mellito gestazionale, il diabete mellito tipo II, le sindromi prediabetiche e, in minor misura, per il diabete mellito di tipo I.

5.5 IMMUNOTOSSICITÀ

PFOA e PFOS sono potenti immunosoppressori in vitro e negli animali di laboratorio [59,60]. Secondo EFSA, i dati della letteratura supportano l’ipotesi che l’esposizione a PFOS, in particolare, e a PFOA provoca immunosoppressione, che si traduce in una diminuzione delle risposte anticorpali a diversi vaccini, con aumento del rischio di una ridotta resistenza alle infezioni; inoltre, il sistema immunitario può essere considerato uno dei principali organi bersaglio delle PFAS [45]. Un aumento del rischio di rettocolite ulcerosa, una malattia autoimmune, è stato osservato nella popolazione arruolata nel C8HP nella quale c’era una “forte” correlazione fra RCU e PFOA ma non con il morbo di Chron [61]. In Svezia, uno studio da registro su una popolazione ad alto tasso di contaminazione con l’acqua potabile ha evidenziato l’assenza di aumento del rischio di malattie infiammatorie intestinali, pur in presenza di segni di laboratorio di infiammazione cronica intestinale [62]. Alcuni studi hanno riportato un’aumentata incidenza/prevalenze di allergie, asma, enteriti e infezioni polmonari ma non c’è convinzione unanime che l’immunosoppressione si traduca in un reale aumento del rischio infettivologico [63].

La dimostrata riduzione della risposta cellulo-mediata negli animali e nell’uomo dopo esposizione a PFAS, anche in conseguenza di esposizione prenatale, è fonte di preoccupazione dal momento che questi stessi meccanismi sono importanti per il riconoscimento e l’eliminazione delle cellule cancerose [41,59,63]. Un eccesso di mortalità da COVID-19 durante la pandemia ancora in corso causata da SARS-CoV 2 è stata osservata nell’area rossa veneta [64] e in una popolazione svedese ad elevata esposizione [65]; altri studi hanno correlato la concentrazione delle PFAS nel siero con una maggiore gravità della COVID-19 [66] e con una minore risposta anticorpale alle vaccinazioni anti SARS-COV 2 [67,68].

5.6 NEUROTOSSICITÀ

I risultati degli studi epidemiologici nell’uomo, degli studi sperimentali e sulla fauna selvatica depongono per un accumulo di acidi perfluoroalchilici nel cervello dopo esposizione ambientale [69]. L’esposizione può iniziare durante la vita embrionale, quando la barriera ematoencefalica è in formazione e il SNC è altamente permeabile alle PFAS e ad altre sostanze tossiche che possono



alterarne lo sviluppo [70]. Nell'uomo, l'esposizione a PFAS è associata a disturbi da deficit di attenzione / iperattività (ADHD) nei bambini e ad una maggiore causa di morte per morbo di Parkinson e morbo di Alzheimer nelle popolazioni anziane [55,69–71].

In una metanalisi di 9 studi europei [72] fu osservato un aumento della prevalenza di ADHD in associazione con l'esposizione a PFAS nelle bambine, nei bambini di donne nullipare e in quelli di madri con un basso livello di istruzione.

Il nostro studio retrospettivo di mortalità nella zona rossa veneta ha dimostrato un eccesso di mortalità per m. di Alzheimer nei due sessi e per m. di Parkinson nelle femmine nel periodo 1980-2011[55]. Questo è il primo studio epidemiologico ad aver osservato una possibile associazione fra esposizione a PFAS e malattie neurodegenerative croniche dell'adulto.

5.7 TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA

Le prove sugli effetti delle PFAS sul sistema riproduttivo sono state fornite soprattutto dagli studi sugli ormoni sessuali [71]. Una correlazione positiva fra livelli di testosterone e altri indicatori androgeni è stata riportata in donne in menopausa, in particolare in quelle obese [73]; in giovani maschi fu osservata un'associazione positiva con i livelli di estradiolo e una significativa associazione inversa con indici di funzionalità delle cellule del Leydig[74]; in una numerosa coorte di maschi e femmine di età compresa tra 12 e 80 anni, l'esposizione a PFAS era associata con anomalie degli ormoni sessuali specifiche per sesso, età e molecola [75]. Anomalie quali e quantitative dello sperma in giovani sono state associate in un recente studio danese con i livelli di una o più PFAS nel sangue materno prelevato durante la gravidanza [76]. In una recente metanalisi, PFOA e PFOS risultarono significativamente associati con una riduzione della fertilità caratterizzata da ridotta fecondabilità (OR = 0,88; IC95% = 0.78-0.98) e aumento dell'infertilità (OR = 1,33; IC95% = 1,03-1,73). La salute del tratto riproduttivo desta preoccupazione sia per i suoi rapporti diretti con la fertilità sia per la sua utilità come biomarcatore delle condizioni generali di salute nelle femmine [77] e nei maschi. In effetti, è ormai opinione comune che l'infertilità maschile può servire come indicatore precoce di malattie croniche-degenerative dell'adulto -fra le quali malattie coronariche, infiammatorie e metaboliche – con possibili effetti transgenerazionali [78].

5.8 ESITI MATERNO-FETALI

Le PFAS sieriche associate con aumento del rischio di preeclampsia [79,80] e basso peso alla nascita [81]; in Veneto è stata osservata una correlazione significativa con il rischio di neonato piccolo per l'età gestazionale (OR=1.27; IC95% =1,16-1.39) [82]. Per il diabete gestazionale vedi sopra. Per altri esiti materno fetali come aborti, aborti ricorrenti, malformazioni congenite i risultati sono più discordanti [83].

5.9 MALATTIE CARDIO E CEREBROVASCOALARI

L'apparato cardiovascolare è considerato come uno degli organi bersaglio più importanti delle PFAS non solo perché è uno dei depositi preferiti dai lipidi in eccesso, ma anche per il ruolo svolto da fattori di rischio cardiovascolare “non tradizionali“, alcuni dei quali sono stati associati ai perfluorocomposti [84]: disfunzioni tiroidee [85] ed epatiche [86], iperuricemia [87], basso peso alla nascita [88], stress ossidativo [84,89], disfunzioni mitocondriali [90], ipercoagulabilità e iperaggregazione piastrinica [91,92], aterosclerosi precoce valutata come aumento dello spessore intima-media carotidea [92]. Un



eccesso di mortalità per malattie cardio e cerebro-vascolari è stata osservata in Veneto da noi nella popolazione contaminata da PFAS con l'acqua potabile [55] e nei lavoratori della fabbrica considerata responsabile dell'inquinamento [93] e, nella popolazione generale, negli USA [94].

5.10 CANCEROGENICITÀ

Alle PFAS sono stati riconosciuti cinque dei dieci criteri che definiscono le molecole cancerogene, le più note e tossiche delle quali ne hanno in media quattro [41]. Adenomi epatici, adenomi delle cellule del Leydig testicolari e adenomi delle cellule acinose pancreatiche sono una classica triade osservata negli animali esposti ad agonisti dei PPAR, PFAS comprese [8]. Nell'uomo questi tumori sono rari ed è possibile che siano altri i meccanismi implicati nella cancerogenesi, il che invalida un'estrapolazione dei risultati dai roditori all'uomo. In alcuni studi epidemiologici è stata suggerita un'associazione causale fra cancro renale e testicolare e esposizione a PFOA, l'unica molecola fra le PFAS ad essere stata classificata dalla IARC di Lione come cancerogena di classe 2b [95]. In popolazioni di lavoratori sono stati segnalati eccessi di mortalità/incidenza per altre neoplasie, per esempio del sistema emolinfopoietico, della prostata e della vescica [12,41].

6 LIVELLI PLASMATICI ED EFFETTI SULLA SALUTE

Nel corso degli anni numerosi ricercatori e agenzie regolatorie hanno cercato di individuare livelli plasmatici ritenuti “sicuri” per la salute umana. Nell'impossibilità di esaminare in modo dettagliato la problematica, ci limiteremo a descrivere brevemente le conclusioni cui sono giunte alcune autorevoli revisioni della letteratura.

La Commissione tedesca per il biomonitoraggio umano (HBM) ha derivato i valori HBM-I e -II relativamente alla valutazione del rischio per la salute causata dall'esposizione alle PFAS, valori basati sul biomonitoraggio umano dei livelli di PFOA e PFOS [96,97]. Il valore HBM-I, che corrisponde alla concentrazione di una sostanza in un materiale biologico umano al di sotto della quale, secondo lo stato attuale delle conoscenze valutazione, non si prevedono effetti nocivi sulla salute e, quindi, non è richiesto alcun intervento [96]. Il valore di HBM-I nel siero o nel plasma è stato fissato a 2 ng /mL per PFOA e a 5 ng /m per il PFOS [96]. Il valore di HBM-II corrisponde alla concentrazione di una sostanza nel materiale biologico umano che, se superata, può causare danni rilevanti alla salute. La Commissione HBM ha stabilito valori nel plasma di HBM-II diversi per alcuni gruppi di popolazione: per le donne in età fertile di 5 ng PFOA/mL di plasma e 10 ng di PFOS/mL; per tutti gli altri gruppi di popolazione, 10 ng /mL per il PFOA e 20 ng/mL per il PFOS [97].

La NAS ha recentemente individuato una soglia priva di pericoli per la salute umana pari a 2 ng/mL per la somma cumulativa di 7 PFAS (Σ 7PFAS): MeFOSAA, PFHxS, PFOA (isomeri lineari e ramificati), PFDA, PUnDA, PFOS (isomeri lineari e ramificati) [56]. Per valori fra 2 e 20 ng/mL aumenta il rischio di alcune delle patologie elencate in precedenza e il medico deve valutare se intervenire; per valori >20ng/mL per la Σ 7PFAS il rischio di tali patologie aumenta in modo significativo ed il medico dovrebbe intervenire attivamente adattando la propria pratica clinica al rischio del singolo individuo.

Secondo il prof Grandjean e il suo gruppo la concentrazione di PFOA e PFOS nel siero non associate ad aumento del rischio è inferiore a 1 ng/mL[98].



Come abbiamo già detto in precedenza, nella popolazione generale dei paesi occidentali, Italia compresa, la concentrazione media del PFOA è oggi attorno ai 2 ng/ml di siero. Queste concentrazioni medie possono essere ottenute nel giro di pochi mesi dagli individui che bevano acqua con un contenuto di solo 1 ng/litro di PFOA.

7 PRESENZA DELLE PFAS NEI PRODOTTI E OGGETTI DI USO QUOTIDIANO

Il residuo perfluoroalchilico conferisce alle PFAS una serie incredibile di proprietà peculiari: idrofobicità, lipofobicità, stabilità chimica e termica [5,99]. Queste caratteristiche rendono le PFAS estremamente utili in un'ampia gamma di applicazioni industriali e commerciali, per esempio la produzione di: tessuti e pelli; rivestimento antiaderente di pentolame e altri oggetti (Teflon); capi di abbigliamento impermeabilizzati (Goretex); imballaggi per alimenti; schiume antincendio; pesticidi; protesi valvolari, pace-maker, farmaci e numerosi apparecchi medicali; cosmetici e altri prodotti per l'igiene personale e la pulizia della casa; materiali edili; fluidi idraulici e lubrificanti per motori; filo interdentale; corde per chitarra; spray impregnanti; pannelli solari, pale eoliche ecc. [100–102], [103–111].

8 IL CONTINUO AUMENTO DELLA MASSA TOTALE DI PFAS PRODOTTE È UNA MINACCIA PER LA BIODIVERSITÀ DEL PIANETA E PER L'ECONOMICA CIRCOLARE

Il crescente impiego di PFAS accentua i problemi connessi con l'utilizzo e lo smaltimento dei prodotti al termine del loro ciclo vitale, in quanto ostacola l'efficiente utilizzo delle risorse e delle materie prime e la decarbonizzazione dell'economia, boicottando le ambizioni e le lotte dei cittadini per un ambiente privo di sostanze tossiche e inficiando i risultati delle azioni dei governi [3,112]. Le PFAS causano durante il loro intero ciclo di vita, dalla produzione allo smaltimento dei prodotti che li contengono, gravi ed irreversibili conseguenze sulla salute umana ed ambientale ed entrano in conflitto con gli obiettivi governativi a causa delle limitate possibilità di riciclaggio.

La generazione di PFAS durante i processi di smaltimento dei rifiuti attesta che si tratta di un problema ciclico che inizia con la loro produzione, continua con l'uso dei prodotti che le contengono e che possono rilasciarle nell'ambiente, e prosegue, non arrestandosi, con il loro smaltimento. Gran parte degli oggetti e dei prodotti di consumo contenenti PFAS finisce in discarica o negli inceneritori, quando non vengano rilasciati direttamente nell'ambiente. Nelle discariche e negli inceneritori finiscono spesso gli effluenti dai depuratori delle acque civili o industriali nei quali, generalmente, la concentrazione delle PFAS è superiore a quelle degli influenti, a causa della nota incapacità dei sistemi di depurazione di trattenere tutte le PFAS e per la probabile trasformazione durante i processi di trattamento dei reflui dei fluoropolimeri precursori in PFAS a catena corta [113].

I fanghi di depurazione ("biosolidi") contengono quindi elevate concentrazioni di PFAS mobili [114,115], che aumentano ulteriormente in seguito al loro trattamento termico [116] o con il compostaggio [117]. Se applicati sui terreni agricoli, le PFAS provenienti dai fanghi di depurazione possono contaminare il suolo e l'acqua e contribuire all'inquinamento da PFAS dell'ecosistema locale, nonché a contaminare la catena alimentare. Si conoscono almeno due casi ben studiati, oltre a quello veneto in Italia, di contaminazione delle falde acquifere e della catena alimentare da parte di ammendanti agricoli contenenti PFAS avvenuti a Decatur, Alabama, USA, e in Germania [118].

I filtri a carbonio attivato usati per filtrare le acque potabili vengono anch'essi inceneriti o, meno frequentemente, portati in discarica. Discariche speciali sono anche la destinazione finale dei prodotti



di combustione incompleta che residuano dall'incenerimento dei rifiuti, le cosiddette ceneri [119]. Infine, il percolato delle discariche viene a sua volta incenerito, trasportato negli impianti di depurazione o depositato in discariche speciali. L'incenerimento di materiali contenenti PFAS può rilasciare in atmosfera prodotti di combustione incompleta, con il rischio concreto di contaminazione dell'aria, dell'acqua e del suolo per le comunità circostanti [120]. Pertanto, è chiaro che i tre sistemi di smaltimento delle PFAS – discariche, inceneritori e impianti di trattamento delle acque reflue - sono interconnessi [121]. Sia nelle discariche attive che in quelle dismesse si accumulano per decenni rifiuti che danno origine a miscele di PFAS e altre sostanze chimiche di non facile identificazione [122]. Le discariche non possono essere considerate una modalità sicura a lungo termine di smaltimento delle PFAS, a causa della persistenza e della degradazione dei fluoropolimeri in PFAS a catena più corta e più mobili [121]. Inoltre, la stabilità delle discariche è minacciata sempre più spesso dagli eventi atmosferici estremi, a loro volta conseguenza dei cambiamenti climatici in corso [121]. Infine, anche se le discariche e le barriere idrauliche costruite per arrestare la diffusione della contaminazione all'ambiente circostante sono costruite rispettando tutte le regole, è necessario ricordare i materiali che li compongono non garantiscono l'impermeabilità assoluta e duratura al percolato, senza trascurare il fatto che i materiali utilizzati per costruire i vari strati delle barriere (calcestruzzo, geotessili ecc.) spesso contengono PFAS e che le potenziali interazioni delle PFAS e altre molecole attive con i singoli strati delle barriere sono sconosciute [123]. È stato stimato che, nelle migliori condizioni di progettazione e costruzione e assumendo una velocità di penetrazione delle PFAS fra le più basse possibili delle pareti delle discariche e delle barriere idrauliche, uno strato di 500 mm impiegherebbe al massimo 15 anni per essere penetrato dal percolato [123].

9 CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Da questo nostro breve excursus, riteniamo che siano evidenti i motivi che spingono l'Associazione Medici per l'Ambiente a chiedere che non sia permessa la presenza di PFAS nelle acque destinate all'uso umano. Anche concentrazioni infinitesimali nell'acqua potabile di tali sostanze, persistenti nell'ambiente e bioaccumulabili, causano nel giro di poche settimane il loro aumento fino a concentrazioni che possono causare danni irreversibili alla salute, soprattutto delle fasce più deboli e predisposte agli effetti degli interferenti endocrini, quali neonati, bambini, donne in gravidanza e portatori di patologie croniche-degenerative tipiche dell'età adulta e anziana. Le restrizioni parziali alla produzione e utilizzo finora adottate nei confronti di alcune PFAS nei paesi europei e negli USA non sono sufficienti a tutelare la salute pubblica. Infatti, se è vero che le concentrazioni di PFOA e PFOS a partire dai primi anni 2000 si sono progressivamente ridotte, sia nel sangue degli esseri umani che nelle acque, è anche vero che ancora oggi i livelli riscontrati sono di gran lunga superiori a quelli che possono essere considerati relativamente protettivi per la salute. Inoltre, le PFAS non più prodotte, sono state quasi sempre rimpiazzate da molecole della stessa famiglia che contengono PFOA e PFOS, le quali possono essere rilasciate nell'ambiente dopo degradazione dei precursori, contribuendo così ad aumentare il carico ambientale totale delle molecole più tossiche.

Valdagno, 15/01/2023



Vincenzo Cordiano – Audizione senato 17/1/2023



Bibliografia

- [1] Glüge J, Scheringer M, T. Cousins I, C. DeWitt J, Goldenman G, Herzke D, et al. An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Sci Process Impacts* 2020;22:2345–73. <https://doi.org/10.1039/DOEM00291G>.
- [2] Gardiner J, Gardiner J. Fluoropolymers: Origin, Production, and Industrial and Commercial Applications. *Aust J Chem* 2014;68:13–22. <https://doi.org/10.1071/CH14165>.
- [3] Hammel E, Webster TF, Gurney R, Heiger-Bernays W. Implications of PFAS definitions using fluorinated pharmaceuticals. *IScience* 2022;25:104020. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104020>.
- [4] OECD. Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and Practical Guidance 2021:67.
- [5] Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, et al. Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in the Environment: Terminology, Classification, and Origins. *Integr Environ Assess Manag* 2011;7:513–41. <https://doi.org/10.1002/ieam.258>.
- [6] OECD. Toward a new comprehensive global database of per-and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per-and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Organ Econ Coop Dev OECD* 2018.
- [7] CompTox Chemicals Dashboard n.d. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/PFASMASTER> (accessed October 27, 2022).
- [8] ATSDR. Toxicological profile for perfluoroalkyls 2018.
- [9] Wu N, Cai D, Guo M, Li M, Li X. Per- and polyfluorinated compounds in saleswomen’s urine linked to indoor dust in clothing shops. *Sci Total Environ* 2019;667:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.287>.
- [10] Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, Slade MD, Cullen MR. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2007;49:872–9. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318124a93f>.
- [11] Emmett EA, Zhang H, Shofer FS, Freeman D, Rodway NV, Desai C, et al. Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum levels and certain health parameters. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2006;48:771–9. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000233380.13087.37>.
- [12] Girardi P, Merler E. A mortality study on male subjects exposed to polyfluoroalkyl acids with high internal dose of perfluorooctanoic acid. *Environ Res* 2019;179:108743. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108743>.
- [13] Ingelido AM, Abballe A, Gemma S, Dellatte E, Iacovella N, De Angelis G, et al. Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy. *Environ Int* 2018;110:149–59. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.026>.
- [14] Ingelido AM, Marra V, Abballe A, Valentini S, Iacovella N, Barbieri P, et al. Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere* 2010;80:1125–30. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.06.025>.
- [15] Kato K, Ye X, Calafat AM. PFASs in the General Population. In: De Witt, JC, editor. *Toxicological Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Humana Press; 2015, p. 51–70.
- [16] Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Tully JS, Needham LL. Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the u.s. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol* 2007;41:2237–42.
- [17] Calafat AM, Wong L-Y, Kuklenyik Z, Reidy JA, Needham LL. Polyfluoroalkyl Chemicals in the U.S. Population: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and Comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect* 2007;115:1596–602. <https://doi.org/10.1289/ehp.10598>.



- [18] Jain RB. Contribution of diet and other factors to the levels of selected polyfluorinated compounds: data from NHANES 2003-2008. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.03.008>.
- [19] Christensen KY, Raymond M, Blackowicz M, Liu Y, Thompson BA, Anderson HA, et al. Perfluoroalkyl substances and fish consumption. *Environ Res* 2017;154:145–51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.032>.
- [20] Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds – Exposure assessment for the general population in western countries. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:239–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.04.007>.
- [21] Lee JH, Lee CK, Suh C-H, Kang H-S, Hong C-P, Choi S-N. Serum concentrations of per- and poly-fluoroalkyl substances and factors associated with exposure in the general adult population in South Korea. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:1046–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.06.005>.
- [22] Zhang T, Zhang B, Bai X, Yao Y, Wang L, Shu Y, et al. Health Status of Elderly People Living Near E-Waste Recycling Sites: Association of E-Waste Dismantling Activities with Legacy Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ Sci Technol Lett* 2019;6:133–40. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.9b00085>.
- [23] Barton KE, Starling AP, Higgins CP, McDonough CA, Calafat AM, Adgate JL. Sociodemographic and behavioral determinants of serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances in a community highly exposed to aqueous film-forming foam contaminants in drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.012>.
- [24] Cho CR, Lam NH, Cho BM, Kannan K, Cho HS. Concentration and correlations of perfluoroalkyl substances in whole blood among subjects from three different geographical areas in Korea. *Sci Total Environ* 2015;512–513:397–405. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.01.070>.
- [25] Yamaguchi M, Arisawa K, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Takami H, Sawachika F, et al. Consumption of seafood, serum liver enzymes, and blood levels of PFOS and PFOA in the Japanese population. *J Occup Health* 2013;55:184–94.
- [26] Maras M, Vanparys C, Muylle F, Robbens J, Berger U, Barber JL, et al. Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect* 2006;114:100–5. <https://doi.org/10.1289/ehp.8149>.
- [27] Rand AA, Rooney JP, Butt CM, Meyer JN, Mabury SA. Cellular toxicity associated with exposure to perfluorinated carboxylates (PFCAs) and their metabolic precursors. *Chem Res Toxicol* 2014;27:42–50. <https://doi.org/10.1021/tx400317p>.
- [28] Rosenmai AK, Nielsen FK, Pedersen M, Hadrup N, Trier X, Christensen JH, et al. Fluorochemicals used in food packaging inhibit male sex hormone synthesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;266:132–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.10.022>.
- [29] Rosenmai AK, Taxvig C, Svingen T, Trier X, van Vugt-Lussenburg BMA, Pedersen M, et al. Fluorinated alkyl substances and technical mixtures used in food paper-packaging exhibit endocrine-related activity in vitro. *Andrology* 2016;4:662–72. <https://doi.org/10.1111/andr.12190>.
- [30] Sheng N, Cui R, Wang J, Guo Y, Wang J, Dai J. Cytotoxicity of novel fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl substances to human liver cell line and their binding capacity to human liver fatty acid binding protein. *Arch Toxicol* 2018;92:359–69. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2055-1>.
- [31] Sørli JB, Låg M, Ekeren L, Perez-Gil J, Haug LS, Da Silva E, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) modify lung surfactant function and pro-inflammatory responses in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA* 2019:104656. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104656>.
- [32] Forsthuber M, Kaiser AM, Granitzer S, Hassl I, Hengstschläger M, Stangl H, et al. Albumin is the major carrier protein for PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA and PFDA in human plasma. *Environ Int* 2020;137:105324. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105324>.



- [33] Almeida NMS, Eken Y, Wilson AK. Binding of Per- and Polyfluoro-alkyl Substances to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. *ACS Omega* 2021;6:15103–14. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01304>.
- [34] Jiang Q, Gao H, Zhang L. Metabolic Effects PFAS. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 177–201. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_7.
- [35] Evans N, Conley JM, Cardon M, Hartig P, Medlock-Kakaley E, Gray LE. In vitro activity of a panel of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), fatty acids, and pharmaceuticals in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha, PPAR gamma, and estrogen receptor assays. *Toxicol Appl Pharmacol* 2022;449:116136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116136>.
- [36] Tachachartvanich P, Singam ERA, Durkin KA, Furlow JD, Smith MT, La Merrill MA. In Vitro characterization of the endocrine disrupting effects of per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) on the human androgen receptor. *J Hazard Mater* 2022;429:128243. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.128243>.
- [37] Lai TT, Eken Y, Wilson AK. Binding of Per- and Polyfluoroalkyl Substances to the Human Pregnane X Receptor. *Environ Sci Technol* 2020;54:15986–95. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c04651>.
- [38] Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001;169:453–9. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1690453>.
- [39] Kudo N. Metabolism and Pharmacokinetics. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 151–75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_6.
- [40] Kim S, Thapar I, Brooks BW. Epigenetic changes by per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Pollut* 2021;279:116929. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116929>.
- [41] Temkin AM, Hocevar BA, Andrews DQ, Naidenko OV, Kamendulis LM. Application of the Key Characteristics of Carcinogens to Per and Polyfluoroalkyl Substances. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1668. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051668>.
- [42] Hoover G, Kar S, Guffey S, Leszczynski J, Sepúlveda MS. In vitro and in silico modeling of perfluoroalkyl substances mixture toxicity in an amphibian fibroblast cell line. *Chemosphere* 2019;233:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.065>.
- [43] Nielsen G, Heiger-Bernays WJ, Schlezinger JJ, Webster TF. Predicting the effects of per- and polyfluoroalkyl substance mixtures on peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity in vitro. *Toxicology* 2022;465:153024. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153024>.
- [44] Rosato I, Zare Jeddi M, Ledda C, Gallo E, Fletcher T, Pitter G, et al. How to investigate human health effects related to exposure to mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances: A systematic review of statistical methods. *Environ Res* 2022;205:112565. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112565>.
- [45] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, Del Mazo J, et al. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J Eur Food Saf Auth* 2020;18:e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>.
- [46] Batzella E, Zare Jeddi M, Pitter G, Russo F, Fletcher T, Canova C. Associations between Mixture of Perfluoroalkyl Substances and Lipid Profile in a Highly Exposed Adult Community in the Veneto Region. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:12421. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912421>.
- [47] Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol* 2021;11.
- [48] Reed CE, Fenton SE. Effects of PFOA on Endocrine-Related Systems. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 249–64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_11.
- [49] Khalil N, Lee M, Steenland K. Epidemiological Findings. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 305–35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_13.



- [50] Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiol Camb Mass* 2014;25:255–64. <https://doi.org/10.1097/EDE.000000000000040>.
- [51] Gallo E, Barbiellini Amidei C, Barbieri G, Fabricio ASC, Gion M, Pitter G, et al. Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region. *Environ Res* 2022;203:111794. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111794>.
- [52] Mokra K. Endocrine disruptor potential of short-and long-chain perfluoroalkyl substances (PFASs)—a synthesis of current knowledge with proposal of molecular mechanism. *Int J Mol Sci* 2021;22:2148.
- [53] Kar S, Sepúlveda MS, Roy K, Leszczynski J. Endocrine-disrupting activity of per- and polyfluoroalkyl substances: Exploring combined approaches of ligand and structure based modeling. *Chemosphere* 2017;184:514–23. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.024>.
- [54] Hoyeck MP, Matteo G, MacFarlane EM, Perera I, Bruin JE. Persistent organic pollutants and β -cell toxicity: a comprehensive review. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2022;322:E383–413. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00358.2021>.
- [55] Mastrantonio M, Bai E, Uccelli R, Cordiano V, Screpanti A, Crosignani P. Drinking water contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy. *Eur J Public Health* 2018;28:180–5. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx066>.
- [56] National Academies of Science. *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up*. Washington (DC): 2022. <https://doi.org/10.17226/26156>.
- [57] Margolis R, Sant KE. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. *J Xenobiotics* 2021;11:115–29. <https://doi.org/10.3390/jox11030008>.
- [58] Gui S-Y, Qiao J-C, Xu K-X, Li Z-L, Chen Y-N, Wu K-J, et al. Association between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00464-3>.
- [59] DeWitt JC, Blossom SJ, Schaidler LA. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances leads to immunotoxicity: Epidemiological and toxicological evidence. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29:148–56. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0097-y>.
- [60] NTP. *Immunotoxicity Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid or Perfluorooctane Sulfonate- NTP Monograph* 2016.
- [61] Steenland K, Kugathasan S, Barr DB. PFOA and ulcerative colitis. *Environ Res* 2018;165:317–21. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.007>.
- [62] Xu Y, Li Y, Scott K, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T, et al. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. *Environ Res* 2020;181:108923. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108923>.
- [63] Keil DE. Immunotoxicity of Perfluoroalkylated Compounds. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 239–48. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_10.
- [64] Catelan D, Biggeri A, Russo F, Gregori D, Pitter G, Da Re F, et al. Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Mortality for COVID-19: A Spatial Ecological Analysis in the Veneto Region (Italy). *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2734. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052734>.
- [65] Nielsen C, Jöud A. Susceptibility to COVID-19 after High Exposure to Perfluoroalkyl Substances from Contaminated Drinking Water: An Ecological Study from Ronneby, Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:10702. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010702>.
- [66] Grandjean P, Timmermann CAG, Kruse M, Nielsen F, Vinholt PJ, Boding L, et al. Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *PLoS One* 2020;15:e0244815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244815>.



- [67] Porter AK, Kleinschmidt SE, Andres KL, Reusch CN, Krisiko RM, Taiwo OA, et al. Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Int* 2022;169:107537. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107537>.
- [68] Dembek ZF, Lordo RA. Influence of Perfluoroalkyl Substances on Occurrence of Coronavirus Disease 2019. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:5375. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095375>.
- [69] Starnes HM, Rock KD, Jackson TW, Belcher SM. A Critical Review and Meta-Analysis of Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Front Toxicol* 2022;4:881584. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.881584>.
- [70] Brown-Leung JM, Cannon JR. Neurotransmission Targets of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Neurotoxicity: Mechanisms and Potential Implications for Adverse Neurological Outcomes. *Chem Res Toxicol* 2022;35:1312–33. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00072>.
- [71] Viberg H, Mariussen E. Neurotoxicity. In: DeWitt JC, editor. *Toxicol. Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 219–38. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15518-0_9.
- [72] Fornis J, Verner M-A, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M, et al. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 2020;128:57002. <https://doi.org/10.1289/EHP5444>.
- [73] Wang Y, Aimuzi R, Nian M, Zhang Y, Luo K, Zhang J. Perfluoroalkyl substances and sex hormones in postmenopausal women: NHANES 2013–2016. *Environ Int* 2021;149:106408. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106408>.
- [74] Luo K, Liu X, Nian M, Wang Y, Qiu J, Yu H, et al. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environ Int* 2021;152:106496. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106496>.
- [75] Xie X, Weng X, Liu S, Chen J, Guo X, Gao X, et al. Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl substance exposure and association with sex hormone concentrations: Results from the NHANES 2015–2016. *Environ Sci Eur* 2021;33:69. <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00508-9>.
- [76] Hærvig KK, Petersen KU, Hougaard KS, Lindh C, Ramlau-Hansen CH, Toft G, et al. Maternal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) and Male Reproductive Function in Young Adulthood: Combined Exposure to Seven PFAS. *Environ Health Perspect* 2022;130:107001. <https://doi.org/10.1289/EHP10285>.
- [77] Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:167–77. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8>.
- [78] Calvert L, Green MP, De Iuliis GN, Dun MD, Turner BD, Clarke BO, et al. Assessment of the Emerging Threat Posed by Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances to Male Reproduction in Humans. *Front Endocrinol* 2022;12.
- [79] Stein CR, Savitz DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 2009;170:837–46. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp212>.
- [80] Bommarito PA, Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Cantonwine DE. Maternal Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) during Early Pregnancy in Relation to Preeclampsia Subtypes and Biomarkers of Preeclampsia Risk. *Environ Health Perspect* 2021;129:107004. <https://doi.org/10.1289/EHP9091>.
- [81] Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, et al. The Navigation Guide—Evidence-Based Medicine Meets Environmental Health: Systematic Review of Human Evidence for PFOA Effects on Fetal Growth. *Environ Health Perspect* 2014. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307893>.
- [82] Manea S, Salmaso L, Lorenzoni G, Mazzucato M, Russo F, Mantoan D, et al. Exposure to PFAS and small for gestational age new-borns: A birth records study in Veneto Region (Italy). *Environ Res* 2020;184:109282. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109282>.



- [83] Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021;201:111632. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111632>.
- [84] Balagopal P (Babu), de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth. *Circulation* 2011;123:2749–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31821c7c64>.
- [85] Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:39–55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
- [86] Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e168–85. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000153>.
- [87] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>.
- [88] Zanetti D, Tikkanen E, Gustafsson S, Priest JR, Burgess S, Ingelsson E. Birthweight, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: Addressing the Barker Hypothesis With Mendelian Randomization. *Circ Genomic Precis Med* 2018;11:e002054. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.002054>.
- [89] Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* 2018;100:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>.
- [90] Boovarahan SR, Kurian GA. Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Rev Environ Health* 2018;33:111–22. <https://doi.org/10.1515/reveh-2017-0025>.
- [91] Meneguzzi A, Fava C, Castelli M, Minuz P. Exposure to Perfluoroalkyl Chemicals and Cardiovascular Disease: Experimental and Epidemiological Evidence. *Front Endocrinol* 2021;12.
- [92] Lin C-Y, Chen P-C, Lo S-C, Torng P-L, Sung F-C, Su T-C. The association of carotid intima-media thickness with serum Level of perfluorinated chemicals and endothelium-platelet microparticles in adolescents and young adults. *Environ Int* 2016;94:292–9. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.004>.
- [93] Girardi P, Lupo A, Mastromatteo LY, Scrimin S. Mothers living with contamination of perfluoroalkyl substances: an assessment of the perceived health risk and self-reported diseases. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29:60491–507. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20085-5>.
- [94] Wen X, Wang M, Xu X, Li T. Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Mortality in U.S. Adults: A Population-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2022;130:067007. <https://doi.org/10.1289/EHP10393>.
- [95] Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014;15:924–5.
- [96] Hölzer J, Lilienthal H, Schümann M. Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol RTP* 2021;121:104862. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104862>.
- [97] Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J. Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol RTP* 2021;121:104868. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104868>.
- [98] Grandjean P, Clapp R. Perfluorinated Alkyl Substances: Emerging Insights Into Health Risks. *NEW Solut J Environ Occup Health Policy* 2015;25:147–63. <https://doi.org/10.1177/1048291115590506>.



- [99] Ameduri B. Fluoropolymers: The Right Material for the Right Applications. *Chem Weinh Bergstr Ger* 2018;24:18830–41. <https://doi.org/10.1002/chem.201802708>.
- [100] Zhu H, Kannan K. A pilot study of per- and polyfluoroalkyl substances in automotive lubricant oils from the United States. *Environ Technol Innov* 2020;19:100943. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.100943>.
- [101] Peaslee GF, Wilkinson JT, McGuinness SR, Tighe M, Caterisano N, Lee S, et al. Another Pathway for Firefighter Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Firefighter Textiles. *Environ Sci Technol Lett* 2020;7:594–9. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00410>.
- [102] Janousek RM, Lebertz S, Knepper TP. Previously unidentified sources of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances from building materials and industrial fabrics. *Environ Sci Process Impacts* 2019;21:1936–45. <https://doi.org/10.1039/C9EM00091G>.
- [103] Blom C, Hanssen L. Analysis of per- and polyfluorinated substances in articles. Nordisk Ministerråd; 2015.
- [104] Borg D, Ivarsson J. Analysis of PFASs and TOF in products. Nordisk Ministerråd; 2017.
- [105] Nørgaard AW, Wolkoff P, Lauritsen FR. Characterization of nanofilm spray products by mass spectrometry. *Chemosphere* 2010;80:1377–86. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.06.004>.
- [106] Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JB, Levin M, Wolkoff P, Nielsen GD, et al. Pulmonary Toxicity of Perfluorinated Silane-Based Nanofilm Spray Products: Solvent Dependency. *Toxicol Sci* 2014;137:179–88. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft225>.
- [107] Barzen-Hanson KA, Roberts SC, Choyke S, Oetjen K, McAlees A, Riddell N, et al. Discovery of 40 Classes of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Historical Aqueous Film-Forming Foams (AFFFs) and AFFF-Impacted Groundwater. *Environ Sci Technol* 2017;51:2047–57. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b05843>.
- [108] Place BJ, Field JA. Identification of Novel Fluorochemicals in Aqueous Film-Forming Foams Used by the US Military. *Environ Sci Technol* 2012;46:7120–7. <https://doi.org/10.1021/es301465n>.
- [109] Bečanová J, Melymuk L, Vojta Š, Komprdová K, Klánová J. Screening for perfluoroalkyl acids in consumer products, building materials and wastes. *Chemosphere* 2016;164:322–9. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.112>.
- [110] Gebbink WA, Ullah S, Sandblom O, Berger U. Polyfluoroalkyl phosphate esters and perfluoroalkyl carboxylic acids in target food samples and packaging—method development and screening. *Environ Sci Pollut Res* 2013;20:7949–58. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1596-y>.
- [111] Barbosa Machado Torres F, Guida Y, Weber R, Machado Torres JP. Brazilian overview of per- and polyfluoroalkyl substances listed as persistent organic pollutants in the stockholm convention. *Chemosphere* 2022;291:132674. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132674>.
- [112] Wahlström M, Pohjalainen E, Yli-Rantala E, Behringer D, Herzke D, Mudge SM, et al. Fluorinated polymers in a low carbon, circular and toxic-free economy 2021.
- [113] Coggan TL, Moodie D, Kolobaric A, Szabo D, Shimeta J, Crosbie ND, et al. An investigation into per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in nineteen Australian wastewater treatment plants (WWTPs). *Heliyon* 2019;5:e02316. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02316>.
- [114] Venkatesan AK, Halden RU. National inventory of perfluoroalkyl substances in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA National Sewage Sludge Survey. *J Hazard Mater* 2013;252–253:413–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.03.016>.
- [115] Letcher RJ, Chu S, Smyth S-A. Side-chain fluorinated polymer surfactants in biosolids from wastewater treatment plants. *J Hazard Mater* 2020;388:122044. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122044>.
- [116] Kim Lazcano R, de Perre C, Mashtare ML, Lee LS. Per- and polyfluoroalkyl substances in commercially available biosolid-based products: The effect of treatment processes. *Water Environ Res* 2019;91:1669–77. <https://doi.org/10.1002/wer.1174>.



- [117] Kim Lazcano R, Choi YJ, Mashtare ML, Lee LS. Characterizing and Comparing Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Commercially Available Biosolid and Organic Non-Biosolid-Based Products. *Environ Sci Technol* 2020;54:8640–8. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07281>.
- [118] Olsen GW. PFAS Biomonitoring in Higher Exposed Populations. In: De Witt, JC, editor. *Toxicological Eff. Perfluoroalkyl Polyfluoroalkyl Subst.*, Humana Press; 2015, p. 77–125.
- [119] Solo-Gabriele HM, Jones AS, Lindstrom AB, Lang JR. Waste type, incineration, and aeration are associated with per- and polyfluoroalkyl levels in landfill leachates. *Waste Manag* 2020;107:191–200. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.03.034>.
- [120] Toskos T, Panagiotakis I, Dermatas D. Per- and polyfluoroalkyl substances – Challenges associated with a family of ubiquitous emergent contaminants. *Waste Manag Res* 2019;37:449–51. <https://doi.org/10.1177/0734242X19843085>.
- [121] Stoiber T, Evans S, Naidenko OV. Disposal of products and materials containing per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A cyclical problem. *Chemosphere* 2020;260:127659. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127659>.
- [122] R. Masoner J, W. Kolpin D, M. Cozzarelli I, L. Smalling K, C. Bolyard S, A. Field J, et al. Landfill leachate contributes per-/poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and pharmaceuticals to municipal wastewater. *Environ Sci Water Res Technol* 2020;6:1300–11. <https://doi.org/10.1039/D0EW00045K>.
- [123] Gallen C, Eaglesham G, Drage D, Nguyen TH, Mueller JF. A mass estimate of perfluoroalkyl substance (PFAS) release from Australian wastewater treatment plants. *Chemosphere* 2018;208:975–83. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.02>