



**Ordine provinciale
dei Medici Chirurghi
e Odontoiatri di Vicenza**

TIROIDE, GRAVIDANZA & PFAS

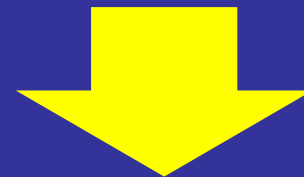
Simonetta Lombardi

UOSD Diabetologia ed Endocrinologia Territoriale
ULSS8 BERICA
Distretto Socio Sanitario Ovest

Villa San Fermo Lonigo 16 Novembre 2019



La gravidanza rappresenta un evento che comporta una notevole sollecitazione funzionale della tiroide e tale condizione è maggiormente evidente per quelle ghiandole con riserva funzionale limitata o che lavorano in presenza di fattori di rischio ambientale



INTERFERENTI ENDOCRINI

INTERFERENTI ENDOCRINI

“Una qualsiasi sostanza o materiale che possa alterare una o più funzioni del sistema endocrino e conseguentemente causare effetti avversi sulla salute di un organismo sano e della sua progenie”

(Commissione Europea 2001)

INTERFERENTI TIROIDEI

Oltre 100 sostanze chimiche di sintesi sono in grado di interferire con la funzione tiroidea

Esempi di interferenti endocrini (endocrino-metabolici ?)

- Inquinanti organici persistenti (POPs = persistent organic pollutants)
 - Diossine
 - Furani
 - Bisfenili policlorurati (PCBs)
 - Persticidi organoclorurati (es: DDT, transnonachlor...)
 - Perfluoroalchili (PFOS, PFOA)
 - *Pentole antiaderenti, tessuti idrorepellenti e antimacchia*



**MOLTI INTERFERENTI TIROIDEI
SONO IN GRADO DI ATTRAVERSARE LA PLACENTA**

- Ftalati
- Tributilstagno (TBT)
 - *Agenti antivegetativi*
- Metalli pesanti
 - Mercurio, piombo, cadmio, arsenico



Gli interferenti endocrini alterano il sistema tiroideo:

- a livello della tiroide, influenzando l'UPTAKE intracellulare dello iodio, il suo legame alla tireoglobulina, il suo trasferimento dalla tireoglobulina alle iodo-tirosinasi e il loro accoppiamento per la formazione degli ormoni tiroidei e il rilascio della T3 e della T4 nel flusso sanguigno
- a livello del legame degli ormoni tiroidei con le proteine di trasporto che mantengono costanti le concentrazioni libere di ormoni tiroidei e regolano la loro disponibilità per i tessuti periferici
- a livello dell' uptake degli ormoni tiroidei nei tessuti periferici
- a livello del legame degli ormoni tiroidei con le proteine di trasporto intra cellulare che agirebbero come modulatori della trascrizione mediata dai recettori nucleari
- a livello degli enzimi metabolici che attivano o inattivano gli Ormoni Tiroidei
- a livello dei recettori tiroidei e dei loro cofattori che controllano l'espressione genica modulando l'interazione con le consensus di riconoscimento nei promotori dei geni bersaglio
- sono anche possibili effetti indiretti su ipotalamo e ipofisi

CARENZA DI ORMONI TIROIDEI

Fasi della vita a maggior rischio degli effetti della carenza ormoni tiroidei



Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo centrale durante la vita fetale e in epoca neonatale per lo sviluppo del sistema nervoso centrale

L'esposizione ad interferenti tiroidei può determinare conseguenze gravi o permanenti

SVILUPPO NEUROLOGICO IN RELAZIONE ALLA FUNZIONE TIROIDEA NELL'UOMO



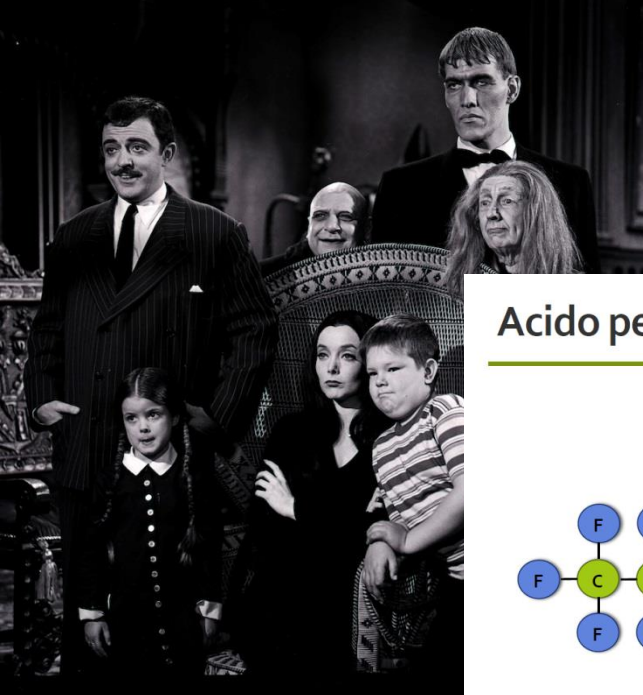
Neurogenesi cerebrale e migrazione neuronale (5 - 24 SG)



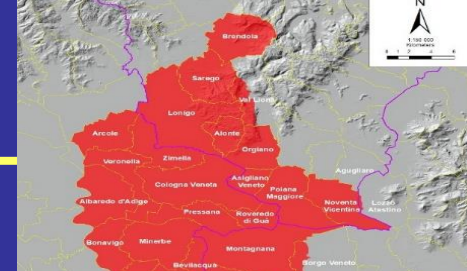
Differenziazione neuronale, crescita assonale, formazione sinapsi, neurogenesi cerebellare e gliogenesi



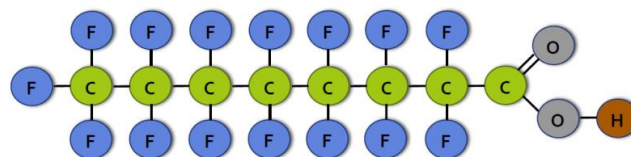
Mielogenesi (II trimestre - 2 aa)



La famiglia PFAS

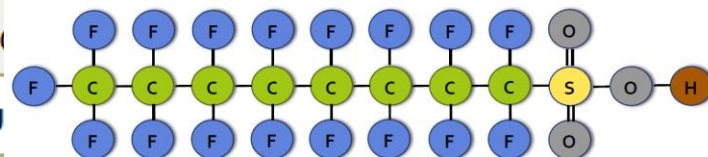


Acido perfluoro-ottanoico (PFOA)



● carbonio
 ● fluoro
 ● ossigeno
 ● idrogeno

Acido perfluoro-ottansulfonico (PFOS)



● carbonio
 ● fluoro
 ● ossigeno
 ● zolfo
 ● idrogeno

PFH _x S	Acido perfluoro-esansulfonico	C ₆ HF ₁₃ O ₃ S
PFHpA	Acido perfluoro-eptanoico	C ₇ HF ₁₃ O ₂
PFOA	Acido perfluoro-ottanoico	C ₈ HF ₁₅ O ₂
PFOS	Acido perfluoro-ottansulfonico	C ₈ HF ₁₇ O ₃ S

Le differenze di struttura chimica possono far sì che i diversi tipi di PFAS si comportino in maniera diversa nell'ambiente e all'interno degli organismi viventi

PFUnA	Acido
PFDaA	Acido

- Il legame carbonio-fluoro è molto forte e stabile
- Per questo motivo i PFAS resistono ai processi di degradazione fisica, chimica e biologica operanti in natura:
 - calore e luce
 - idrolisi
 - decomposizione da parte dei batteri
 - metabolizzazione all'interno degli organismi viventi

Emivita nella specie umana



Congenere	Emivita specie umana	Riferimento bibliografico
PFBA	3 giorni (IC95% 1.8-4.2)	<i>Chang 2008</i>
PFBS	25.8 giorni (IC95% 16.6-40.2)	<i>Olsen 2009</i>
PFHxA	32 giorni (range 14-49)	<i>Russell 2013</i>
PFHxS	8.5 anni (IC95% 6.4-10.6)	<i>Olsen 2007</i>
PFOA	3.8 anni (IC95% 3.1-4.4)	<i>Olsen 2007</i>
	2.3 anni (IC95% 2.1-2.4)	<i>Bartell 2010</i>
PFOS	5.4 anni (IC95% 3.9-6.9)	<i>Olsen 2007</i>

Le virtù dei PFAS

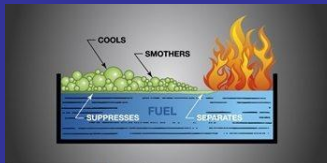


- Termo-resistenza
- idro-repellenza
- oleo-repellenza
- proprietà tensioattive



Impieghi:

- ✓ Rivestimenti antiaderenti, impermeabili e antimacchia
- ✓ Refrigeranti, ritardanti di fiamma, schiume ignifughe
- ✓ Tensioattivi, prodotti per la pulizia, vernici
- ✓ Pellicole fotografiche
- ✓ Industria dei semiconduttori



For Leather



L'altra faccia dei PFAS



- Una volta immessi nell'ambiente, persistono inalterati per moltissimo tempo
- Sono idrosolubili, quindi si muovono facilmente nelle matrici acquose
- Sono tossici per la fauna acquatica
- Alcuni tipi di PFAS, soprattutto quelli a catena lunga, tendono ad accumularsi negli organismi viventi, concentrandosi lungo la catena alimentare



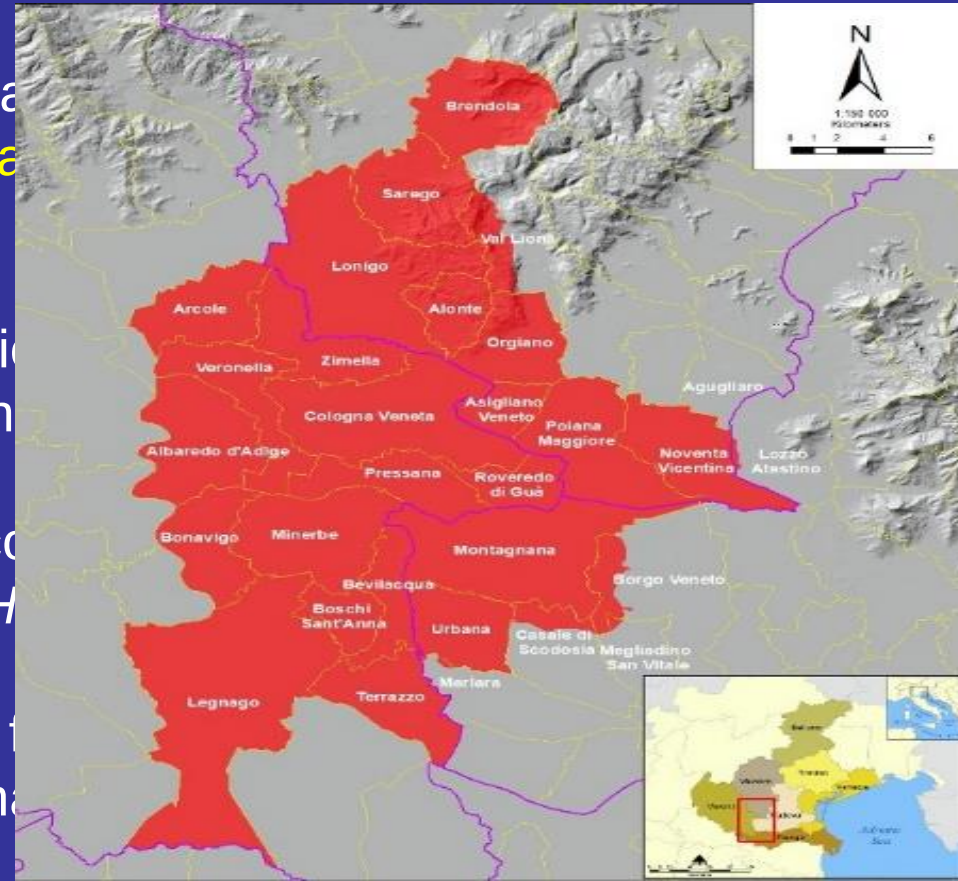
Nell'Unione Europea PFOA e PFOS sono classificati come composti **PERSISTENTI, BIOACCUMULABILI e TOSSICI** (PBT) e sono sottoposti a restrizione in base al Regolamento 1907/2006 (REACH)

Tossicocinetica nella specie umana

- Una volta ingeriti, vengono assorbiti rapidamente e in modo completo
- Entrati nel circolo sanguigno, **si legano** ampiamente **alle proteine plasmatiche**
- Distribuendosi ai tessuti, tendono ad **accumularsi** soprattutto nel **fegato**, ma anche in **reni, muscoli, testicoli**
- **Non vengono metabolizzati**
- Sono eliminati dai reni per **filtrazione glomerulare**
- Alcuni congeneri (PFOA, PFOS, PFHxs), una volta filtrati nelle urine, vengono **riassorbiti dal tubulo renale**

Esposizione alimentare

- Il **cibo** è considerato la **fonte principale** di esposizione “di fondo” per la **popolazione generale** (Fromme 2009; Lorber 2011)
- Gli alimenti possono essere contaminati all’origine (es. **pesce** pescato in acqua contaminata, **carne e uova** di **animali nutriti con mangimi contaminati**) oppure nelle fasi successive della preparazione (confezionamento con **involucri contenenti PFAS**, **cottura in padelle antiaderenti**)
- L’**acqua potabile** è considerata una via di esposizione per la popolazione generale, ma **può diventare una fonte di inquinamento**, come accaduto in:
 - **Valle dell’ Ohio (USA)**: contaminazione delle acque da parte del sito produttivo di fluoropolimeri Du Pont
 - **Nord Reno-Vestfalia (Germania)**: contaminazione delle acque da parte di concimi contaminati sui campi (Helsel et al. 1992)
 - **Uppsala (Svezia)**: contaminazione delle acque da parte di esercitazioni anti-incendio (Gyllenhammar et al. 1992)



Esposizione del feto e del neonato



Esposizione protratta a dosi più o meno alte di PFAS durante tutto il corso dello sviluppo pre-natale, post-natale e durante le successive fasi della vita



L'allattamento materno può costituire un'importante fonte di esposizione per il neonato e al contempo una via di escrezione per la madre

Perturbazione di molteplici processi maturativi del sistema nervoso, endocrino, immunitario del neonato

Perturbazione dell'omeostasi endocrino-metabolica nell'infanzia e in età adulta

PFAS e salute: cosa sappiamo?



Principali studi epidemiologici sui PFAS

Tipo di popolazione studiata	Contesto
Lavoratori esposti	Stabilimenti azienda 3M e DuPont – USA e Belgio
Popolazioni con esposizione residenziale “di fondo”	National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) – USA Danish National Birth Cohort - Danimarca Norwegian Mother and Child Cohort Study - Norvegia Avon Longitudinal Study of Parents and Children – Regno Unito Varie coorti di nascita - Taiwan
Popolazioni con iper-esposizione residenziale	C8 Health Project – Ohio Valley, USA

C8 Health Project

- Ampio studio di coorte iniziato nel 2006 nell'ambito di una **class action** della popolazione della Mild-Ohio Valley contro l'azienda chimica DuPont che **aveva inquinato le falde acquifere e il fiume Ohio con PFOA**.
- Lo studio ha arruolato 69.000 persone di tutte le età, sottoposte ai seguenti accertamenti (anni 2005-2006)
 - compilazione questionario (online, auto-somministrato)
 - esami ematochimici
 - dosaggio PFAS nel siero
- Circa 32.000 persone sono state rivalutate a distanza di 3-6 anni (anni 2008-2010 e 2010-2011) per rilevare l'insorgenza di eventuali patologie
- **Lo studio ha contribuito ad accrescere le conoscenze sugli effetti dei PFAS nell'uomo (prima scarsissime) e ad attirare l'interesse della comunità scientifica internazionale nonché degli enti regolatori**

*(Frisbee S.J. et al, Envior Health Perspect 2009
Winquist A.et al, Envior Health Perspect 2013)*

Letteratura abbondante e in rapida crescita

Z. Zeng, et al.

Environment International 126 (2019) 598–610

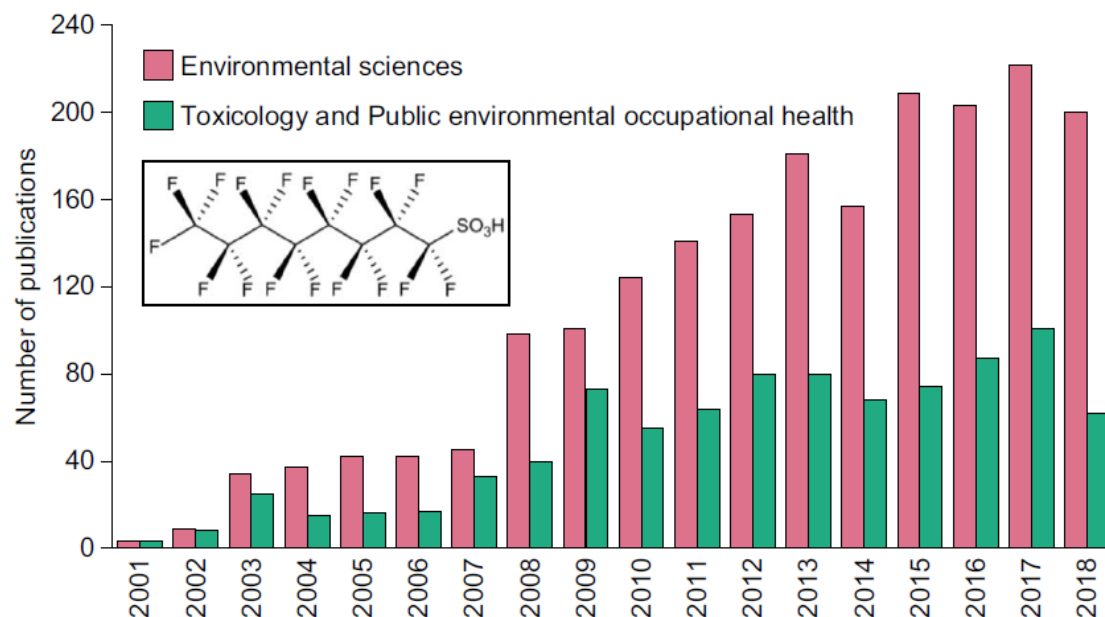


Fig. 1. Number of publications on PFOS in the field of environmental sciences, toxicology and public environmental occupational health from 2001 to the present. The data were extracted from Web of Science Core Collection in September 2018 by searching publications containing “perfluorooctane sulfonate” or “PFOS” in the topic and refined by Web of Science Categories. The inset shows the chemical structure of PFOS.

PFAS: TOSSICITA'

- PFOA e PFOS indizi più o meno consistenti di tossicità:
 - metabolismo lipidico e glucidico
 - riproduzione e sviluppo fetale e neonatale
 - sistema nervoso
 - sistema endocrino
 - sistema immunitario
 - cancerogenesi

PFAS e neurotossicità

Review article

Assessing the human health risks of perfluorooctane sulfonate by in vivo and in vitro studies

Zhuotong Zeng^{a,1}, Biao Song^{b,c,1}, Rong Xiao^{a,*}, Guangming Zeng^{b,c,**}, Jilai Gong^{b,c,**}, Ming Chen^{b,c}, Piao Xu^{b,c}, Peng Zhang^{b,c}, Maocai Shen^{b,c}, Huan Yi^{b,c}

^aDepartment of Dermatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, PR China

^bCollege of Environmental Science and Engineering, Hunan University, Changsha 410082, PR China

^cKey Laboratory of Environmental Biology and Pollution Control (Hunan University), Ministry of Education, Changsha 410082, PR China

Z. Zeng, et al.

Environment International 126 (2019) 598–610

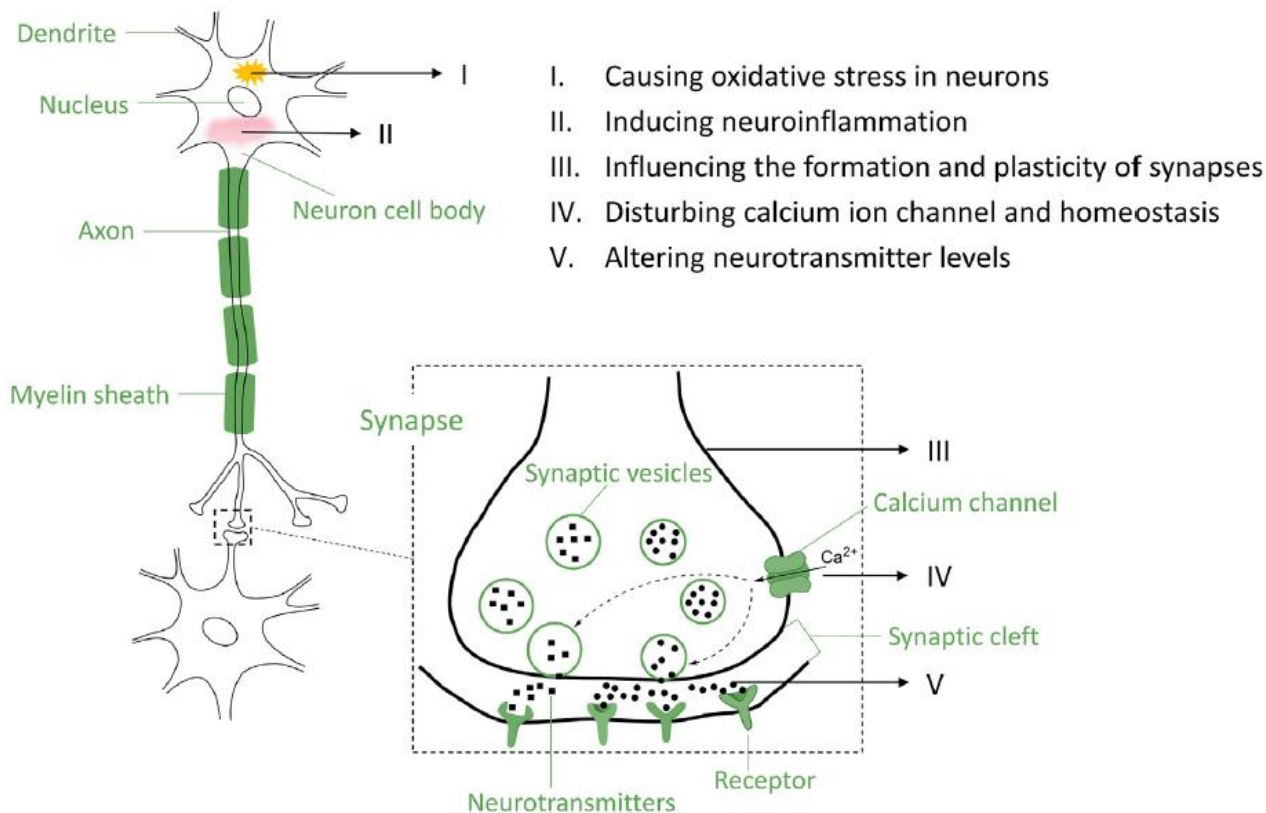


Fig. 5. The main neurotoxic mechanisms of PFOS.

PFAS e riproduzione e sviluppo fetale

- Numerosi studi hanno mostrato un'associazione inversa tra livelli materni o cordonali di PFOA o PFOS e peso del neonato.
- Due meta-analisi hanno stimato che, alle basse esposizioni, per ogni aumento di 1ng/ml del PFOA nel siero materno o cordonale il peso del neonato diminuisce di 15-18 grammi (*Johnson 2014; Verner 2015*).
- Molto indagato anche l'ambito del neuro-sviluppo, con risultati contrastanti tra i vari studi (*Rappazzo 2017*).
- Nello studio C8 non è emerso un rischio chiaramente aumentato di basso peso alla nascita, aborto spontaneo o parto pretermine (*Darrow 2013 e 2014*)

Nessuna associazione con lo sviluppo neuro-psicologico (*Stein 2011 e 21013*)

PFAS e sistema immunitario

- In alcune coorti di nati una maggiore esposizione prenatale a PFOA/PFOS è risultata associata a una **ridotta risposta anticorpale ai vaccini pediatrici** (Grandjean 2012 e 2016; Granum 2013) e un **maggior rischio di infezioni come raffreddore e gastroenterite nei primi anni di vita** (Grandjean 2013)
- In altre coorti tuttavia non è stato riscontrato un maggior rischio di malattie infettive o allergiche nei bambini a maggiore esposizione prenatale (Fei 2010; Okada 2012 e 2014)
- La riduzione della risposta anticorpale è pertanto un **dato di incerto significato clinico**.

Z. Zeng, et al.

Environment International 126 (2019) 598–610

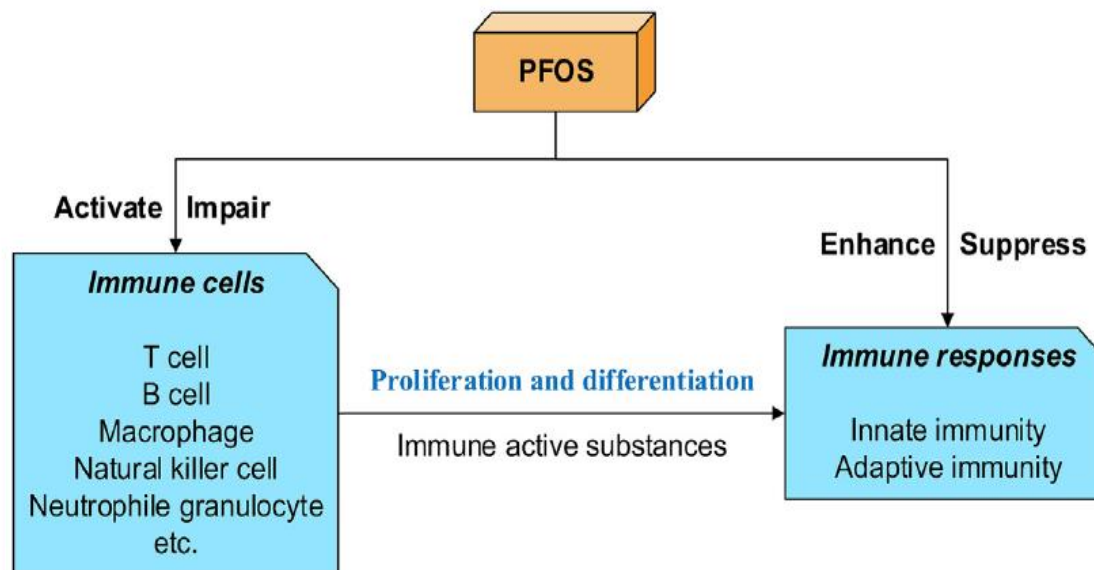


Fig. 7. Effects of PFOS exposure on the immune cells and immune responses.

Malattie autoimmuni della tiroide

Fattori ambientali:

Fumo (*tiocianato*)

Alcool

↓ selenio (*mercurio*)

↓ Vitamina D

↓ Iodio

Stress

Infezioni

Farmaci

**...interferenti
endocrini ?**

Fattori genetici:

TSHR

TG

HLA

CTLA4

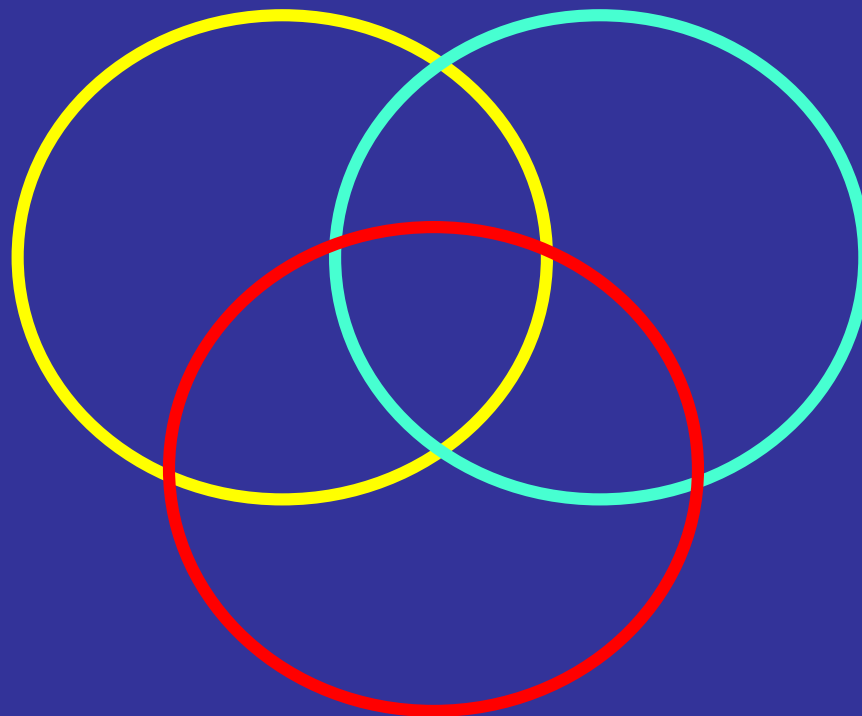
PTPN22

CD40

FCLR3

IL2RA

FOXP3



Altri fattori:

Genere femminile

Parità

Inattivazione cromosoma x

Mod da: Grigoris Efraimidis and Wilmar M Wiersinga:
European Journal of Endocrinology (2014)170

Chronic lymphocytic thyroiditis: could it be influenced by a petrochemical complex? Data from a cytological study in South-Eastern Sicily

Salvatore Arena, Adele Latina¹, Roberto Baratta², Giuseppe Burgio³, Damiano Gullo² and Salvatore Benvenaga^{1,4,5}

A.S.P. 8 Siracusa, Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology and Metabolic Diseases, Umberto I Hospital, Siracusa, Italy, ¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Italy, ²Endocrinology Division, Department of Clinical and Molecular Biomedicine, University of Catania, Garibaldi-Nesima Hospital, Catania, Italy, ³A.R.P.A. Sicilia (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale) District of Siracusa, Italy, ⁴Master Program in Childhood, Adolescent and Women's Endocrine Health, University of Messina and ⁵Interdepartmental Program in Molecular and Clinical Endocrinology & Women's Endocrine Health, University Hospital of Messina, Messina

European Journal of Endocrinology
(2015) 172, 383–389



Augusta



Siracusa

Results: CLT was detected with significantly greater frequency in either patients or nodules from zone A compared with zone B (32.0% vs 23.1%, $P=0.002$ or 28.2% vs 18.8%, $P=0.0001$), with a female preponderance (F=35.2% vs M=21.1% or 30.4% vs 20.4%, zone A and F=26.5% vs 12.3% or 21.6% vs 9.5%, zone B). Regardless of zone, CLT was approximately twofold more frequent in the suspiciously malignant + malignant classes (TH4+THY5=47.6%, zone A and 32.4%, zone B) compared with the benign + intermediate classes (THY2+THY3=27.3%, zone A and 18.2%, zone B), but with a clear stepwise THY2 through THY5 increase only in zone A (THY2=25.3%, THY5=66.7%; THY2=18.6%, THY5=28.6% in zone B).

Conclusions: The petrochemical complex-related pollution is an environmental factor involved in the development of CLT and, likely, in the CLT association with thyroid neoplasms.

Assessing the human health risks of perfluorooctane sulfonate by in vivo and in vitro studies

Zhuotong Zeng^{a,1}, Biao Song^{b,c,1}, Rong Xiao^{a,*}, Guangming Zeng^{b,c,**}, Jilai Gong^{b,c,**}, Ming Chen^{b,c}, Piao Xu^{b,c}, Peng Zhang^{b,c}, Maocai Shen^{b,c}, Huan Yi^{b,c}

^a Department of Dermatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, PR China

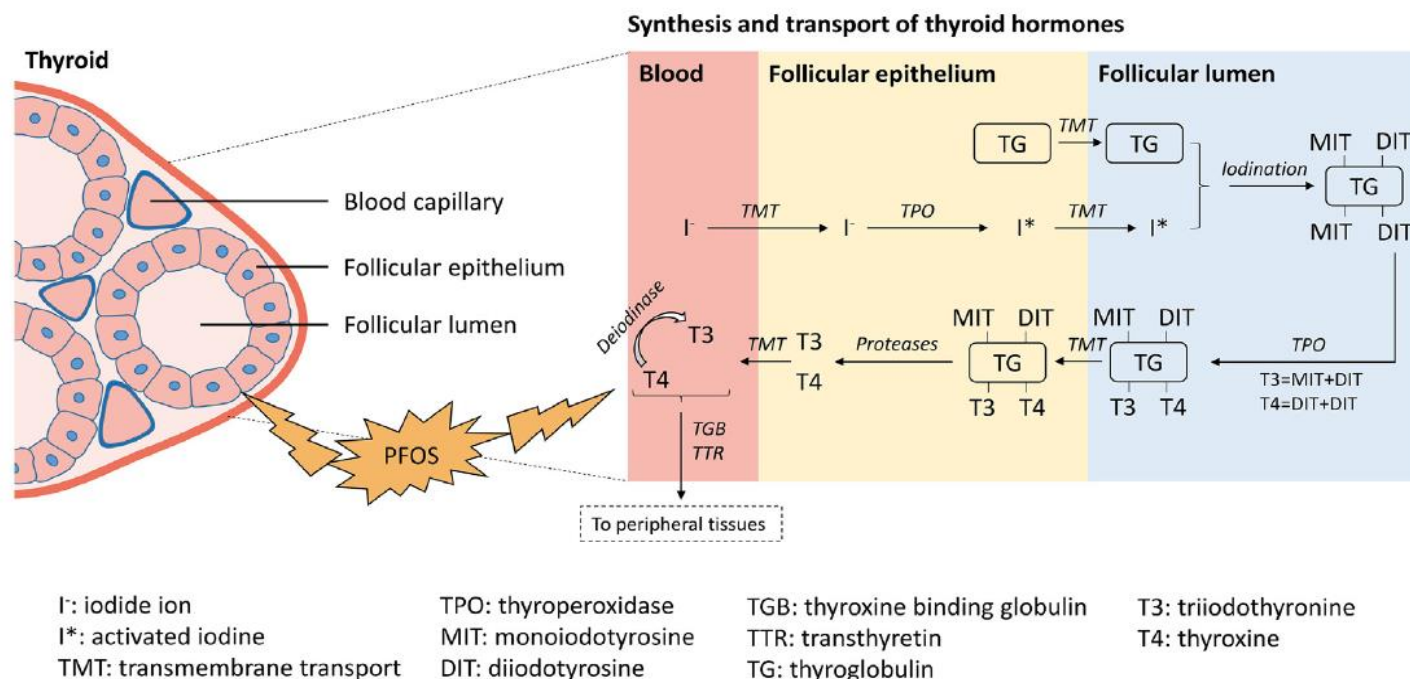
^b College of Environmental Science and Engineering, Hunan University, Changsha 410082, PR China

^c Key Laboratory of Environmental Biology and Pollution Control (Hunan University), Ministry of Education, Changsha 410082, PR China

Z. Zeng, et al.

PFAS: diffusione passiva

Environment International 126 (2019) 598–610



PFOS ad alte dosi ha effetto citotossico, di interferenza con sintesi, trasporto, metabolismo e azione degli O.T.

Alcuni interrogativi ancora aperti:

- Qual è l'impatto sulla salute per esposizioni agli interferenti endocrini durante la gravidanza e la prima infanzia ?

Table 3 Effects of PFOS and PFOA exposure in pregnancy

Wang 2014: Conclusioni:
"anche se questo lavoro suggerisce una associazione tra PFOS e TSH nelle gravide, il campione è piccolo, quindi di scarso significato clinico".

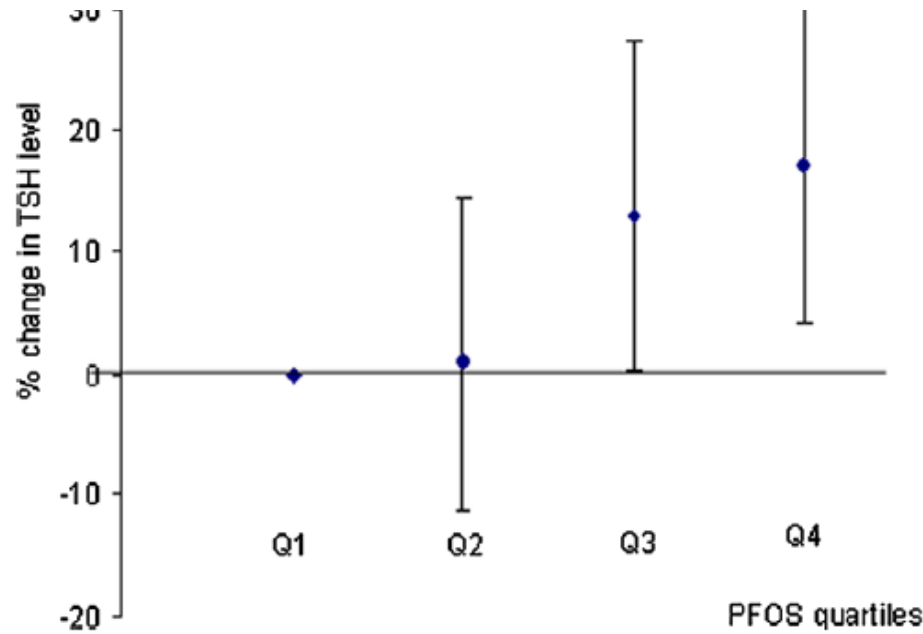


Figure 1 Changes (%) in TSH level with increases in PFOS quartiles. In the linear regression model, PFOS (ng/mL) was divided into quartiles (Q1: ≤ 10.30; Q2: >10.30 and ≤13.09; Q3: >13.09 and ≤16.58; Q4: >16.58). Q1 was used as reference group and each quartile was compared with the reference group. The model was adjusted for maternal age, gestational age at blood draw, HDL concentrations, total seafood intake, parity and inter-pregnancy interval.

PFOS exposure levels	Thyroid function parameters	References
concentration: serum = 4.9–17.6 ng/ml cord blood = 1.6–5.3 ng/ml detected only in maternal samples 3 ng/ml ratio of PFOS concentration (cord blood:maternal) = 0.32:1 correlation between PFOS in maternal blood and cord blood ($r^2 = 0.876$) concentrations (geometric mean) 1.35 ng/ml 7.39 ng/ml	No correlation between PFOS levels in maternal serum and TSH or FT4	Inoue et al. [85]
	No association between PFOA or PFOS and hypothyroxinemia	Chan et al. [77]
concentrations in maternal serum 2.72 ng/ml; PFOA = 1.46 ng/ml cord blood = 0.60 ng/ml; maternal = 0.55 ng/ml ratio of concentration (cord blood:maternal) 0.48:1; PFOA = 1.02:1; PFOS = 0.48:1; PFHxS = 0.72:1; PFNA = 0.92:1, PFNA = 1.18:1, PFDoDA = 1.93:1	After adjusting for major covariates negative correlation between: Maternal PFOS and fetal TT3 Maternal PFTrDA and fetal TT4 and TT3	Kim et al. [75]
concentrations in maternal serum 2.15 ng/ml 12.81 ng/ml	Pregnant women with higher PFOS had higher TSH; 1 ng increase in PFOS = 0.8% increase in TSH	Wang et al. [78]
concentrations in maternal 2.39 ng/ml, PFOS = 12.73 ng/ml PFUnA = 3.26 ng/ml, PFNA = 1.51 ng/ml, PFHxS = 0.81 ng/ml PFDoDA = 0.36 ng/ml, PFDeA = 0.46 ng/ml	PFHxS positively associated with maternal TSH PFNA, PFUnA, PFDoDA negatively associated with maternal FT4 and TT4 Maternal PFNA, PFUnA, PFDoDA associated with lower cord blood TT3 and TT4 Maternal PFDeA associated with lower cord blood TT3	Wang et al. [80]

Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA)

F. Coperchini¹ · O. Awwad² · M. Rotondi¹ · F. Santini³ · M. Imbriani⁴ · L. Chiovato¹ Received: 16 September 2016 / Accepted: 22 October 2016
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2016

REVIEW

Table 3 continued

Investigated population	Number of investigated individuals and sampling time	PFOS/PFOA exposure levels	Thyroid function parameters	References
Non-occupationally exposed pregnant women (Vancouver, Canada)	152 Pregnant women Mean gestation week = 14.8	Median concentrations in maternal serum. PFOA = 1.7 ng/ml PFOS = 4.8 ng/ml	PFASs, including PFOA and PFOS not associated with FT4, TT4 or TSH among TPOAb-negative women Among TPOAb-positive women, interquartile range increases in PFASs (PFOA and PFOS) associated with a 46–69% increase in TSH and with a 3–7% decrease in FT4	Webster et al. [81]
Non-occupationally exposed population Zwolle, Netherlands	83 mother–child pairs Cord blood samples only	Cord plasma PFOS mean = 1.6, median = 1.6 ng/ml PFOA mean = 0.9, median = 0.8 ng/ml	Boys in the second quartile of PFOS and PFOA exposure = significantly lower TT4 levels (lost in the fully adjusted model) no effect in girls Girls in the highest quartile of PFOA exposure = significantly increased TT4 levels even in adjusted model	de Cock et al. [87]
Non-occupationally exposed population Norway Longitudinal mixed approach study	375 Pregnant women Median gestational week = 18 3 Days and 6 weeks after delivery	Median serum concentrations PFOS = 8.03 ng/ml; PFOA = 1.53 ng/ml; PFNA = 0.56 ng/ml; PFHxS = 0.44 ng/ml; PFUnDA = 0.26 ng/ml; PFDA = 0.23 ng/ml; PFHpS = 0.10 ng/ml	After adjusting for covariates: PFOS positively related to TSH PFDA negatively related to TT3 PFUnDA negatively related to FT3 Women within the highest quartile: For PFOS = 24% higher mean TSH For PFDA = 4% lower mean TT3 For PFUnDA = 3% lower mean FT3 The proportion of women with subclinical hypothyroidism (TSH > 3.6 mU/l) increased for each PFOS quartile	Berg et al. [79]
Non-occupationally exposed population Beijing, China	157 mother–child pairs 1–2 days before delivery	Maternal serum PFOA mean = 1.95, median = 1.64 ng/ml PFOS mean = 5.08, median = 4.41 ng/ml Cord blood PFOA mean = 1.32, median = 1.15 ng/ml PFOs mean = 1.52, median = 1.18 ng/ml Mean PFOA ratio (F/M) = 0.71/1	Maternal PFOS negatively related to maternal TSH Maternal PFDoA negatively related to maternal FT3, TT3, FT4, TT4, and TSH Cord PFOS positively related to fetal FT3, TT3, and TT4 Maternal PFOA negatively related to fetal FT3 Cord PFOS negatively related to maternal TSH, FT3, TT3	Yang et al. [82]

Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA)

F. Coperchini¹ · O. Awwad² · M. Rotondi¹ · F. Santini³ · M. Imbriani⁴ · L. Chiovato¹

Received: 16 September 2016 / Accepted: 22 October 2016
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2016

Conclusioni:

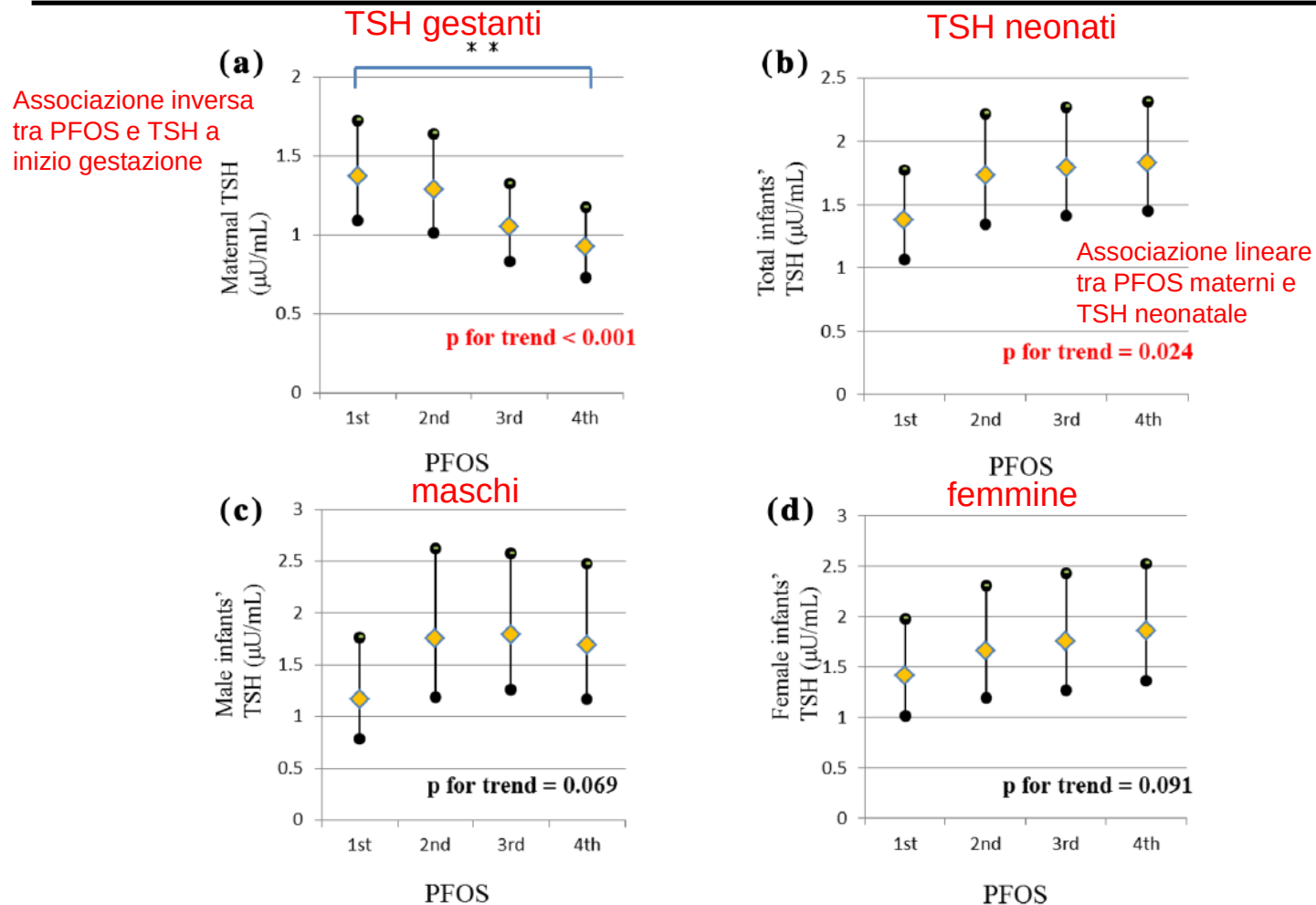
In environmentally exposed communities and in the general population, the most consistent effect of exposure to PFOA, and to a less extent to PFOS, is the occurrence of hypothyroidism. Women and children appear to be more at risk of developing mild thyroid failure. Pregnant women with circulating thyroid antibodies might be at risk of developing subclinical hypothyroidism, mainly when exposed at high doses of PFOS.

However, due to their long-lasting persistency in the environment and in the human body, the effects of PFOA and PFOS on thyroid function require further monitoring and future studies.

Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health

Shizue Kato¹ · Sachiko Itoh² · Motoyuki Yuasa³ · Toshiaki Baba¹ ·
Chihiro Miyashita² · Seiko Sasaki¹ · Sonomi Nakajima⁴ · Akiko Uno¹ ·
Hiroyuki Nakazawa⁵ · Yusuke Iwasaki⁵ · Emiko Okada¹ · Reiko Kishi²

Environ Health Prev Med (2016) 21:334–344 (esposizione a PFOS a livelli comuni)



Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA)

Emma V. Preston,¹ Thomas F. Webster,¹ Emily Oken,^{2,3} Birgit Claus Henn,¹ Michael D. McClean,¹ Sheryl L. Rifas-Shiman,² Elizabeth N. Pearce,⁴ Lewis E. Braverman,⁴ Antonia M. Calafat,⁵ Xiaoyun Ye,⁵ and Sharon K. Sagiv^{6,7}

¹Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

²Division of Chronic Disease Research Across the Lifecourse, Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA

³Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

⁴Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

⁵Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

⁶Center for Environmental Research and Children's Health, University of California, Berkeley School of Public Health, Berkeley, California, USA

⁷Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Published 27 February 2018.

fT4 Index
(732 gestanti)
correlazione
inversa fra
PFAS materni
e fT4

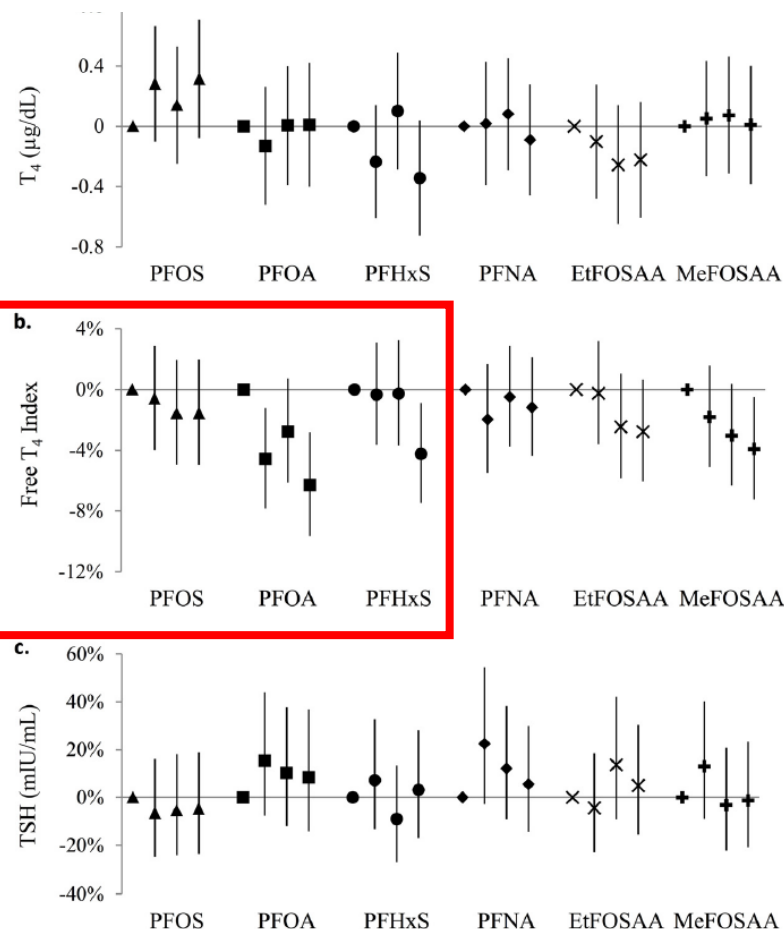


Figure 1. Effect estimates and 95% confidence intervals (CI) for associations of quartiles of plasma PFASs with (a) T₄ ($n = 726$), (b) Free T₄ Index ($n = 726$), and (c) TSH ($n = 718$) in early pregnancy maternal plasma samples. Effect estimates represent difference in (a) T₄ ($\mu\text{g/dL}$) or percent difference in (b) Free T₄ Index and (c) TSH for PFAS Quartiles 2–4 versus Quartile 1. Models were adjusted for maternal age, race/ethnicity, smoking status, fish intake, parity, and gestational week at blood draw. The horizontal line represents a null association.

Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA)

Emma V. Preston,¹ Thomas F. Webster,¹ Emily Oken,^{2,3} Birgit Claus Henn,¹ Michael D. McClean,¹ Sheryl L. Rifas-Shiman,² Elizabeth N. Pearce,⁴ Lewis E. Braverman,⁴ Antonia M. Calafat,⁵ Xiaoyun Ye,⁵ and Sharon K. Sagiv^{6,7}

- ¹Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA
- ²Division of Chronic Disease Research Across the Lifecourse, Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA
- ³Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA
- ⁴Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA
- ⁵Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA
- ⁶Center for Environmental Research and Children's Health, University of California, Berkeley School of Public Health, Berkeley, California, USA
- ⁷Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Published 27 February 2018.

T4 µg/dl
neonati
(maschi)
e
>PFAS
pre-natali

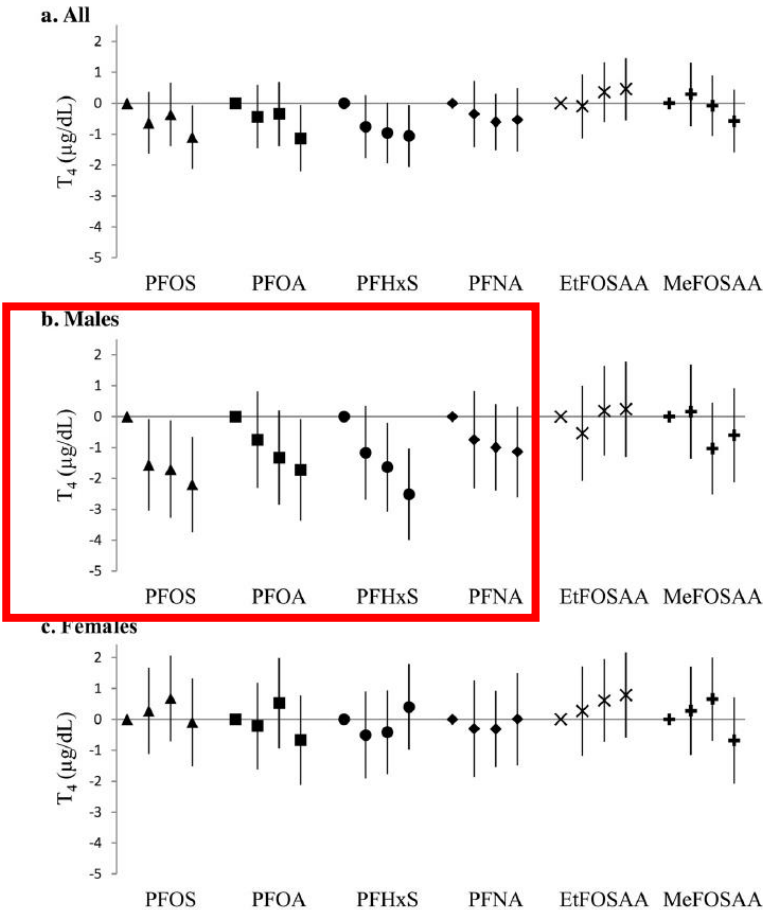


Figure 2. Effect estimates and 95% confidence intervals (CI) for associations of quartiles of prenatal plasma PFASs with neonatal T4 in (a) all neonates ($n=465$), (b) males ($n=236$), and (c) females ($n=229$). Models were adjusted for maternal age, race/ethnicity, smoking status, parity, gestational week at maternal blood draw, cesarean delivery, gestational age, and age at heel stick. (a) Models additionally adjusted for infant sex. The horizontal line represents a null association. EMM z-test p -values (Q2, Q3, Q4): PFOS, 0.31, 0.13, 0.29; PFOA, 0.40, 0.20, 0.32; PFHxS, 0.16, 0.16, 0.01; PFNA, 0.10, 0.39, 0.11; EtFOSAA, 0.36, 0.23, 0.39; MeFOSAA, 0.22, 0.15, 0.40.

Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA)

Emma V. Preston,¹ Thomas F. Webster,¹ Emily Oken,^{2,3} Birgit Claus Henn,¹ Michael D. McClean,¹ Sheryl L. Rifas-Shiman,² Elizabeth N. Pearce,⁴ Lewis E. Braverman,⁴ Antonia M. Calafat,⁵ Xiaoyun Ye,⁵ and Sharon K. Sagiv^{6,7}

¹Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

²Division of Chronic Disease Research Across the Lifecourse, Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA

³Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

⁴Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

⁵Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

⁶Center for Environmental Research and Children's Health, University of California, Berkeley School of Public Health, Berkeley, California, USA

⁷Department of Environmental Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Published 27 February 2018.

Conclusions

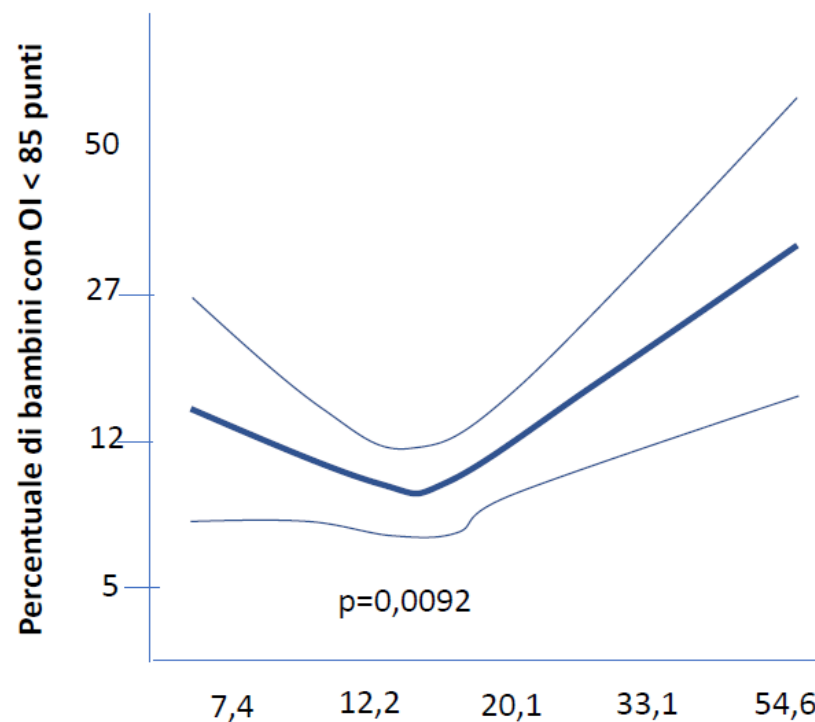
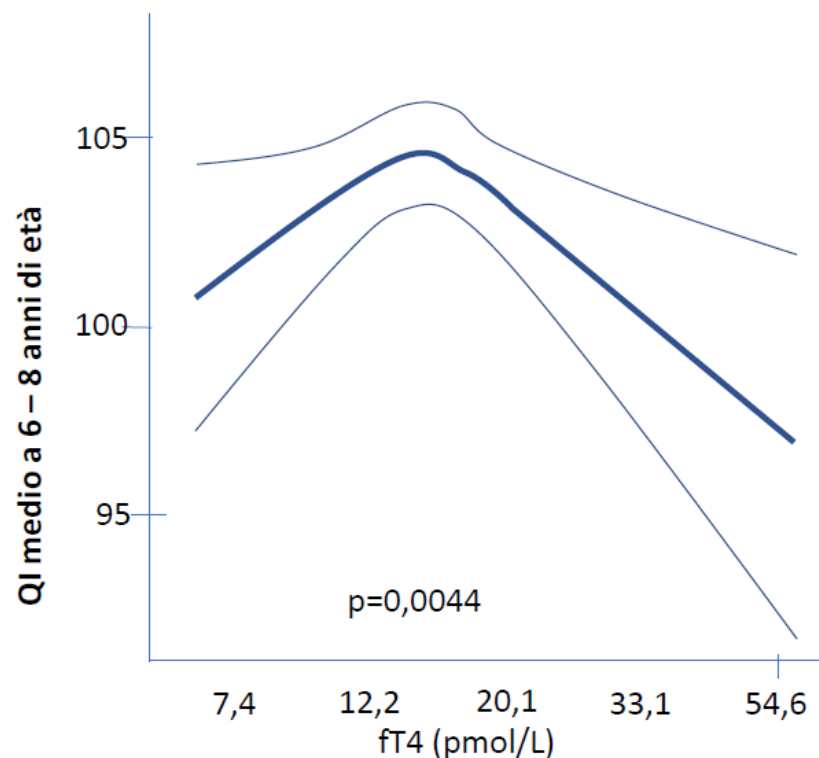
Women with higher plasma concentrations of PFOA, MeFOSAA, and PFHxS had significantly lower levels of FT₄I during early pregnancy in comparison with women with the lowest concentrations. In TPOAb-positive women, increases in PFOA, PFOS, and PFNA concentrations were associated with lower TSH levels. We saw no associations of PFAS concentrations with T₄ levels in women. In neonates, higher prenatal concentrations of PFHxS, PFOS, and PFOA were associated with lower T₄ levels among males. Differences in maternal FT₄I associated with PFASs were relatively small and may not be clinically relevant to individual pregnant women or their offspring. However, even small deficits in maternal free T₄, especially during early pregnancy, can have significant adverse effects on fetal growth and neurodevelopment (Henrichs et al. 2013; Min et al. 2016).

Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study

Tim I M Korevaar, Ryan Muetzel, Marco Medici, Layal Chaker, Vincent W V Jaddoe, Yolanda B de Rijke, Eric A P Steegers, Theo J Visser, Tonya White, Henning Tiemeier, Robin P Peeters

Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 35–43

Relazione tra funzionalità tiroidea della madre nella prima fase della gravidanza e quoziente intellettivo dei figli



Tim I M Korevaar, et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 35–43, mod

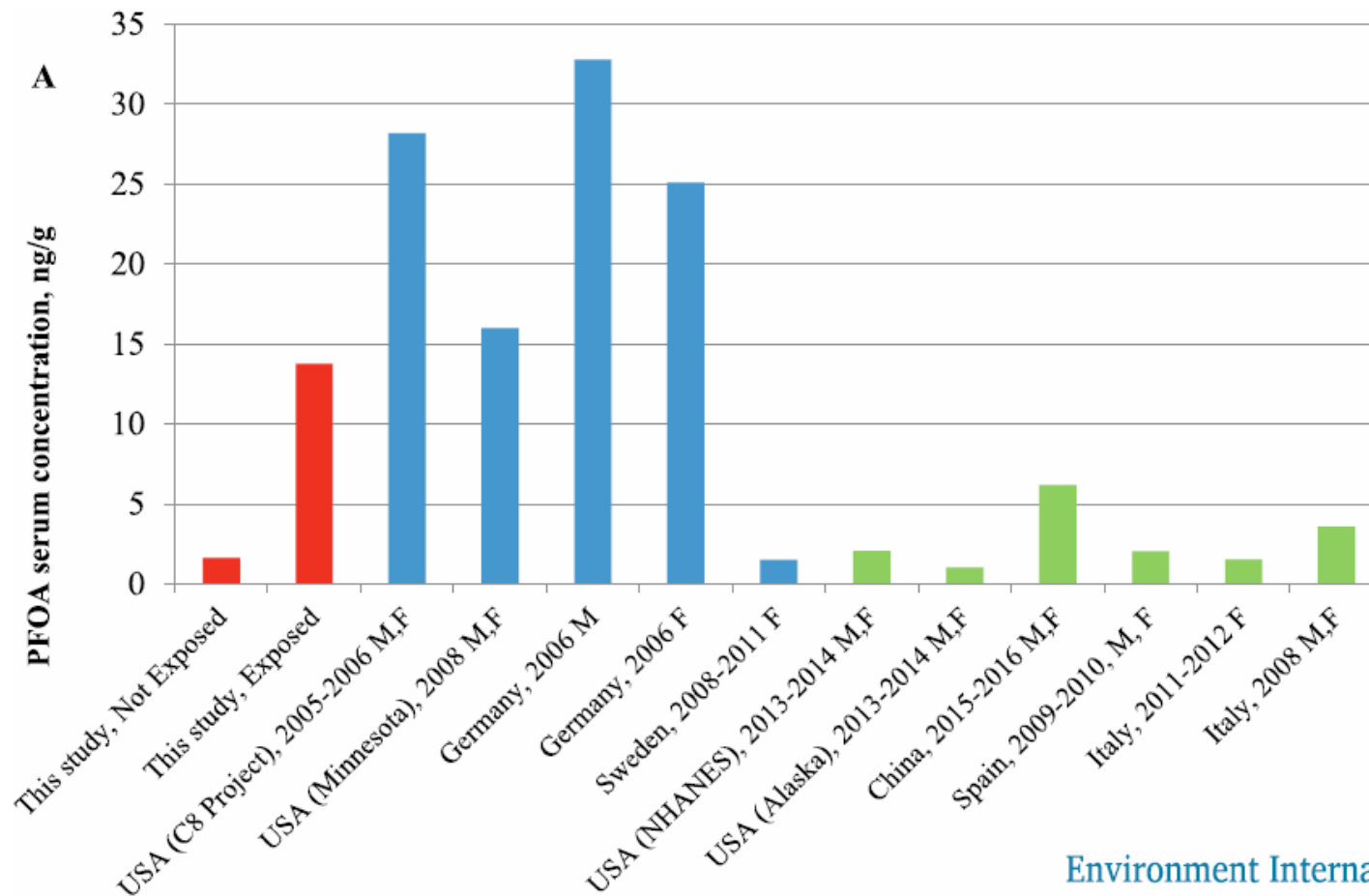
PFAS e funzionalità tiroidea

- Questo argomento è stato ripetutamente indagato in diversi contesti di esposizione e diverse categorie di soggetti (donne gravide, neonati, bambini, adulti) ottenendo risultati contraddittori e non conclusivi.
- In generale, maggiori livelli sierici di PFOS e PFHxS appaiono associati ad un aumento di TSH nelle donne gravide con esposizione di fondo (*Ballestreros 2017*)
Il significato clinico delle associazioni rilevate è incerto
- Nello studio longitudinale C8, l'esposizione prenatale stimata a PFOA è risultata associata ad un rischio aumentato di ipotiroidismo in età pediatrica (*Lopez-Espinosa 2012*), mentre l'esposizione cumulativa stimata a PFOA si associava ad un rischio aumentato di ipotiroidismo o ipertiroidismo nelle donne (*Winqvist 2014*)

Biomonitoraggio in Veneto

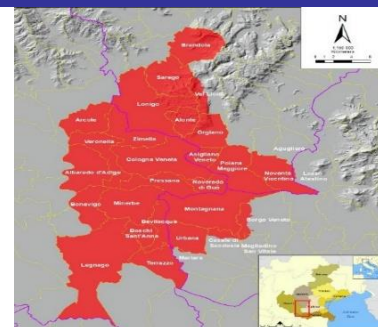
Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy

Anna Maria Ingelido^{a,*}, Annalisa Abballe^a, Simonetta Gemma^a, Elena Dellatte^a, Nicola Iacovella^a, Giovanna De Angelis^a, Franco Zampaglioni^a, Valentina Marra^a, Roberto Miniero^a, Silvia Valentini^a, Francesca Russo^b, Marina Vazzoler^b, Emanuela Testai^a, Elena De Felip^a



- Studio biomonitoraggio Veneto
- Studi popolazione generale iper-esposta
- Studi popolazione generale con esposizione di fondo

Biomonitoraggio in Veneto



Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy

Anna Maria Ingelido^{a,*}, Annalisa Abballe^a, Simonetta Gemma^a, Elena Dellatte^a, Nicola Iacovella^a, Giovanna De Angelis^a, Franco Zampaglioni^a, Valentina Marra^a, Roberto Miniero^a, Silvia Valentini^a, Francesca Russo^b, Marina Vazzoler^b, Emanuela Testai^a, Elena De Felip^a

Median PFAS serum concentrations (ng/g) in subgroups of subjects and results (p values) of the Mann-Whitney test. Significant p values ($p < 0.05$) are shown in bold.

	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUdA	PFDoA	PFBS	PFHxS	PFOS
Exposed	0.12	0.07	0.05	0.05	13.77	0.61	0.33	0.16	0.12	0.15	2.98	8.69
Not exposed	0.03	0.03	0.02	0.03	1.64	0.58	0.32	0.18	0.04	0.04	2.49	5.84
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.33	0.87 ^a	0.38 ^a	< 0.001	< 0.001	0.0022	< 0.001
Exposed from ULSS 5	0.17	0.07	0.06	0.07	74.21	0.65	0.36	0.16	0.13	0.17	6.52	12.00
Not exposed	0.03	0.03	0.02	0.03	1.64	0.58	0.32	0.18	0.04	0.04	2.49	5.84
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.040	0.85	0.76 ^a	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Exposed from ULSS 6	0.04	0.03	0.03	0.04	4.62	0.60	0.32	0.16	0.09	0.09	1.69	6.32
Not exposed	0.03	0.03	0.02	0.03	1.64	0.58	0.32	0.18	0.04	0.04	2.49	5.84
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.050	< 0.001	0.55 ^a	0.62 ^a	0.24 ^a	< 0.001	< 0.001	< 0.001^a	0.26
Exposed from ULSS 5	0.17	0.07	0.06	0.07	74.21	0.65	0.36	0.16	0.13	0.17	6.52	12.00
Exposed from ULSS 6	0.04	0.03	0.03	0.04	4.62	0.60	0.32	0.16	0.09	0.09	1.69	6.32
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.039	0.69	0.25	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

^a Serum concentrations are higher in the not exposed group.

PFAS esiti non neoplastici

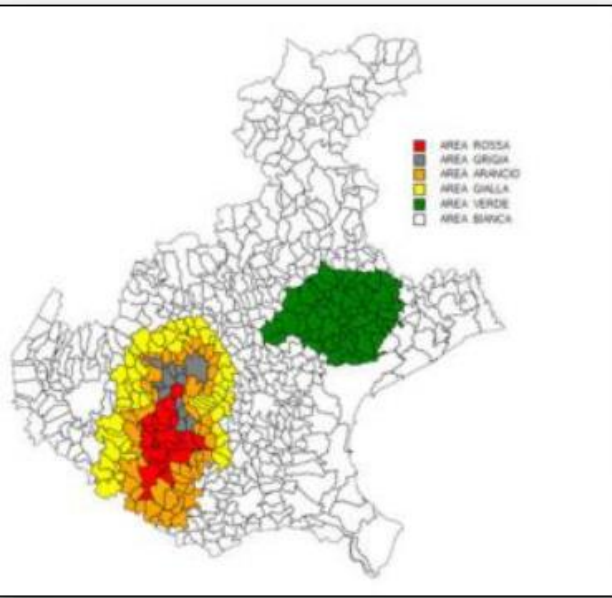


Area Rossa versus intera Regione Veneto:

- Eccesso di mortalità (anni 2007-2014) per: **cardiopatía ischemica** (M +21%, F +11%), **malattie cerebrovascolari** (M +19%), **diabete mellito** (F+25%), **demenza** (F+14%).
- Eccesso di prevalenza (anno 2014) per: **ipertensione arteriosa** (M+22%,F+20%), **cardiopatía ischemica** (M+6%, F+8%), **diabete mellito** (M+15%,F+17%), **dislipidemia** (M+15%,F+12%) e **malattie tiroidee** (M+17%,F+12%).

Nello specifico i Comuni che hanno un **eccesso statisticamente significativo** di casi di **ipotiroidismo maschile tra 20 e 74 anni** sono **Lonigo e Sarego** (ex ULSS5), mentre i Comuni che hanno un **eccesso statisticamente significativo** di **casi di ipotiroidismo femminile tra 20 e 74 anni** sono: **Arcole, Cologna Veneta, Legnago, Zimella** (ex ULSS20), **Alonte, Lonigo e Sarego** (ex ULSS5)

Esiti gestazionali e perinatali



AREA VERDE: 50 comuni decentrati rispetto alle aree precedenti:

Arcade, Breda di Piave, Carbonera, Casale sul Sile, Casier, Castelfranco Veneto, Chiarano, Cimadolmo, Fontanelle, Giavera del Montello, Gorgo al Monticano, Istrana, Mansue', Mareno di Piave, Maserada sul Piave, Mogliano Veneto, Monastier di Treviso, Montebelluna, Morgano, Nervesa della Battaglia, Oderzo, Ormelle, Paese, Ponte di Piave, Ponzano Veneto, Povegliano, Preganziol, Quinto di Treviso, Resana, Roncade, Salgareda, San Biagio di Callalta, San Polo di Piave, Santa Lucia di Piave, Silea, Spresiano, Susegana, Trevignano, Treviso, Vazzola, Vedelago, Villorba, Volpago del Montello, Zenson di Piave, Zero Branco, Fossalta di Piave, Marcon, Meolo, Noventa di Piave, Quarto D'altino

Area Rossa versus area verde di controllo:

Rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di un'area con esposizione di fondo (periodo 2003-2015):

pre-eclampsia (+49%), **diabete gestazionale** (+69%), **nati small for gestational age** (+30%).

Per riassumere...

- La letteratura epidemiologica su PFOA e PFOS è ancora molto lacunosa e contraddittoria
- C'è bisogno di ulteriori studi longitudinali che comprendano un elevato numero di soggetti e che tengano conto di tutti i fattori di confondimento conosciuti

Ma nel frattempo, in base ai dati disponibili, possiamo dire che:

- gli effetti rilevati sull'uomo nella letteratura epidemiologica sono in larga parte coerenti con quelli riscontrati in contesti sperimentali nell'animale di laboratorio
- PFOA e PFOS mostrano alcune caratteristiche tipiche dei cosiddetti “interferenti endocrini”

Alcuni interrogativi ancora aperti:

- Qual è l'impatto sulla salute per esposizioni agli interferenti endocrini durante la gravidanza e la prima infanzia ?
(risk assessment: *dati non conclusivi*)
- Qual è l'impatto sulla salute umana della condizione reale di contemporanea esposizione a più interferenti endocrini ?

PIU' INTERFERENTI ENDOCRINI: Effetto cocktail



Alcuni interrogativi ancora aperti:

- Qual è l'impatto sulla salute per esposizioni agli interferenti endocrini durante la gravidanza e la prima infanzia ?
(risk assessment: *dati non conclusivi*)
- Qual è l'impatto sulla salute umana della condizione reale di contemporanea esposizione a più interferenti endocrini ?
(cocktail effect: *possibile*)
- Può la carenza iodica agire sinergicamente con altri interferenti tiroidei ed esercitare un maggior effetto in soggetti più vulnerabili ?

Cross-Sectional Associations of Serum Perfluoroalkyl Acids and Thyroid Hormones in U.S. Adults: Variation According to TPOAb and Iodine Status (NHANES 2007–2008)

Glenys M. Webster,^{1,2} Stephen A. Rauch,³ Nathalie Ste Marie,¹ Andre Mattman,⁴ Bruce P. Lanphear,^{1,2} and Scott A. Venners¹

¹Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada; ²Child and Family Research Institute, BC Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; ³Center for Environmental Research & Children's Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA; ⁴St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Environmental Health Perspectives • VOLUME 124 | NUMBER 7 | July 2016

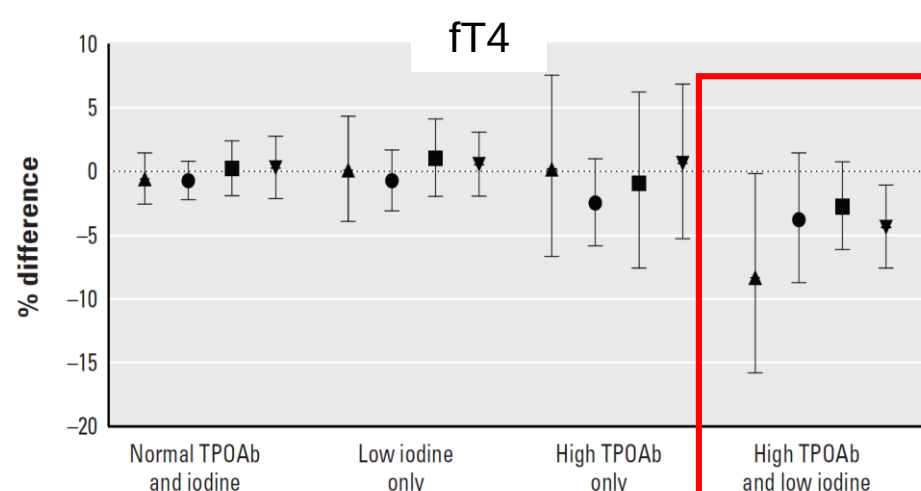
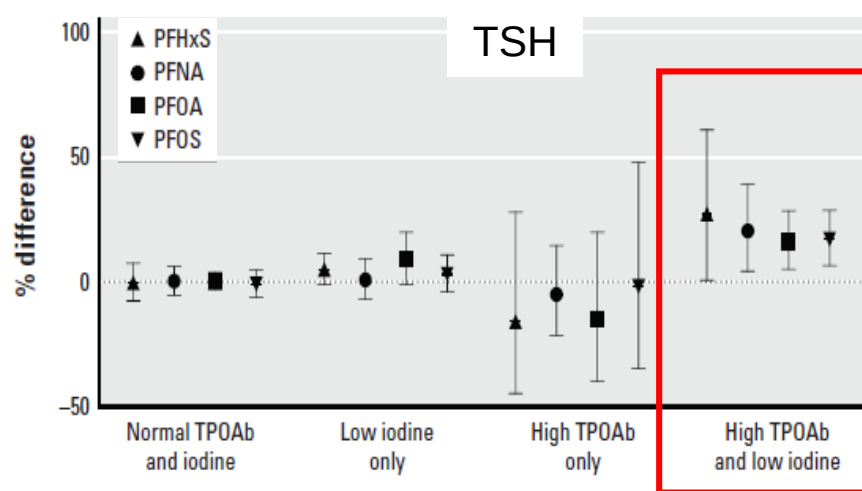


Figure 1. Percent differences in serum thyroid hormone levels for an interquartile ratio increase in Ln serum PFAS concentrations in U.S. adults (NHANES 2007–2008). Results are stratified by TPOAb status (normal < 9; high, ≥ 9 IU/mL serum) and iodine status (normal, ≥ 100; low, < 100 µg/L urine). Error bars represent the 95% CIs. Models are adjusted for age, race, log serum cotinine, sex, parity, pregnancy, and menopause status. Interquartile ratios: 3.2 (PFHxS), 2.1 (PFNA), 2.1 (PFOA), 2.5 (PFOS). PFASs and THs were Ln-transformed in models. Percent differences = [(IQ Ratio^{Beta}) – 1] × 100.

Modesta disfunzione tiroidea, PFAS-associata, in adulti con alti TPOAb e carenza iodica; lo studio suggerisce che soggetti con multipli eventi stressanti il sistema tiroideo siano più vulnerabili alla interferenza dei PFAS

TIROIDE, GRAVIDANZA & PFAS



Ogni nuovo nato costituisce un capitale di notevole importanza non solo per i genitori, ma per tutta la società

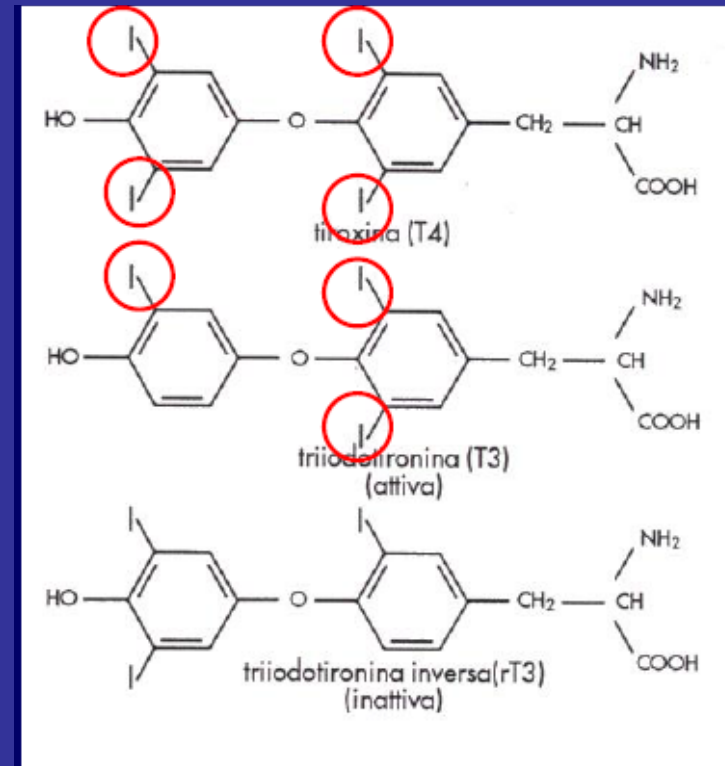
cosa possiamo fare?

TIROIDE e GRAVIDANZA

In gravidanza la produzione di ormone tiroideo aumenta di circa il 50%, in parallelo ad un aumento di circa il 50% del fabbisogno dello iodio per:

- incremento funzionale ghiandolare materno e condivisione iodica materno-fetale
- aumentata clearance renale iodica

Lo IODIO è un importante interferente tiroideo



CONSEGUENZE DELLA CARENZA IODICA

GRAVE CARENZA IODICA (Ioduria <50 ug/L)

- Gozzo materno e fetale
- Ipotiroidismo
- Aumentato rischio di aborto, morti perinatali
- Cretinismo nel bambino

LIEVE-MODERATA CARENZA IODICA (Ioduria 50-150 ug/L)

- Gozzo materno
- Deficit neurocognitivi nella prole, es. ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività)



IODIO: Raccomandazioni 5,6,8 ATA

- Tutte le donne gravide dovrebbero assumere 250 µg/die di iodio al giorno
- Le donne che programmano una gravidanza dovrebbero supplementare la loro dieta con integratori che contengano 150 µg/die di iodio almeno 3 mesi prima del concepimento (*associato all'uso di sale iodato e latte*)
- Non c'è necessità di iniziare la supplementazione iodica in donne gravide in trattamento per ipertiroidismo o che assumano LT4

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017

Nella **Regione Veneto** vi è una condizione di **LIEVE IODO-CARENZA** nella popolazione, per cui **un supplemento iodico è indicato per tutte le donne che intendono intraprendere una gravidanza** senza alcun timore di andare incontro ad una condizione di eccessiva assunzione di tale oligoelemento

CONCLUSIONI:

- ✓ Gli effetti delle sostanze PFAS sulla salute umana sono ancora avvolti in un alone di incertezza
- ✓ Tuttavia, gli indizi di tossicità finora accumulati giustificano un intervento “speciale” di sorveglianza sanitaria e prevenzione a favore della popolazione maggiormente esposta
- ✓ Auspicabilmente, i dati raccolti grazie a questo intervento serviranno anche ad aumentare le nostre conoscenze su queste sostanze



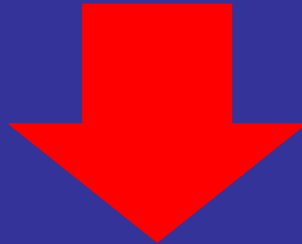
“ Il vero viaggio di scoperta
non consiste
nel cercare nuove terre,
ma
nell'avere nuovi occhi”

(M. Proust)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

QUANDO TRATTARE IN GRAVIDANZA ?

se TSH > 2,5 mU/L



dosaggio AbTPO

QUANDO TRATTARE IN GRAVIDANZA ?

THYROID
Volume 27, Number 3, 2017
© American Thyroid Association
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0457



INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

TSH	AbTPO	TRATTAMENTO
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	negativi	Non raccomandato
Tra 3,7 e 10 mIU/L	negativi	Può essere considerato
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	positivi	Può essere considerato Se pregresso aborto , è indicato
> a 10 mIU/L	indipendentemente	E' sempre raccomandato

QUANDO TRATTARE IN GRAVIDANZA ?

THYROID
Volume 27, Number 3, 2017
© American Thyroid Association
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0457



INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

TSH	AbTPO	TRATTAMENTO
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	negativi	Non raccomandato
Tra 3,7 e 10 mIU/L	negativi	Può essere considerato
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	positivi	Può essere considerato Se pregresso aborto , è indicato
> a 10 mIU/L	indipendentemente	E' sempre raccomandato

In caso di **INFERTILITA'** e procreazione medicalmente assistita (**PMA**)

TSH	AbTPO	TRATTAMENTO
> 3,7 mIU/L	negativi	E' consigliato
Tra 2,5 e 3,7 mIU/L	negativi	Può essere considerato
> 2.5 mIU/L	positivi	E' raccomandato prima della stimolazione ovarica

THYROID
Volume 27, Number 3, 2017
© American Thyroid Association
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0457

SPECIAL ARTICLE

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,^{1,*} Elizabeth N. Pearce,^{2,*} Gregory A. Brent,³ Rosalind S. Brown,⁴ Herbert Chen,⁵
Chrysoula Dosiou,⁶ William A. Grobman,⁷ Peter Laurberg,^{8,†} John H. Lazarus,⁹ Susan J. Mandel,¹⁰
Robin P. Peeters,¹¹ and Scott Sullivan¹²

THYROID
Volume 28, Number 5, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2017.0424

COMMENTARY

Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines—“The Italian Way”

Mario Rotondi,¹ Luca Chiovato,¹ Furio Pacini,² Luigi Bartalena,³ and Paolo Vitti⁴

QUANDO TRATTARE IN GRAVIDANZA ?



THYROID
Volume 28, Number 5, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2017.0424

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

TSH	AbTPO	TRATTAMENTO
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	negativi	Non raccomandato
Tra 3,7 e 10 mIU/L	negativi	È raccomandato
Tra 2.5 e 3,7 mIU/L	positivi	È raccomandato
> a 10 mIU/L	indipendentemente	E' sempre raccomandato

In caso di **INFERTILITA'** e procreazione medicalmente assistita (**PMA**)

TSH	AbTPO	TRATTAMENTO
> 3,7 mIU/L	negativi	E' consigliato
Tra 2,5 e 3,7 mIU/L	negativi	Può essere considerato
> 2.5 mIU/L	positivi	E' raccomandato prima della stimolazione ovarica



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Acque potabili - Parametri

Le sostanze perfluoroalchiliche: PFOS e PFOA

2016

■ Valori guida

L'OMS non ha ad oggi indicato valori guida per i PFAS in generale nell'acqua potabile che possano essere recepiti a livello di Comunità Europea. Concentrazioni massime tollerabili di PFOA e PFOS nell'acqua potabile sono state proposte a livello internazionale: per l' US EPA sono state considerate 0,2-0,4 $\mu\text{g/L}$ concentrazioni limite per esposizione per periodi limitati rispettivamente a PFOS e PFOA.



ITALIA

- 1966** Trissino (Vicenza): la Rimar inizia a produrre composti perfluoroalchilici (PFAS)
- 1977** Nel mese di settembre la stampa locale rende noto l'inquinamento della falda acquifera da benzotrifluoruri, la cui origine è individuata a Trissino e ascrivita alla Rimar
- 1990** Miteni sa della contaminazione di suoli, falde (dove nel 2009 sono stati rilevati picchi di 6.43 mg/l di PFOA) e del sangue dei lavoratori. Ma tace (rapporto NOE del giugno 2017)⁸
- 2006**
- parte il progetto europeo Perforce⁶ per valutare la presenza di PFAS nei corsi d'acqua europei
 - primo sbarramento europeo a concentrazioni PFAS: PFOS <300 ng/l, altri PFAS <3.000 ng/l
- 2009** PFOS aggiunto all'Appendice B della Convenzione di Stoccolma in quanto inquinante organico persistente (POP)⁷
- 2011-13** Progetto MATTM-CNR cerca PFAS nei bacini fluviali italiani² (tra Pd, Vi e Vr fino a 2.000 ng/l PFAS in acque potabili)
- 2013**
- monitoraggio ARPAV individua l'inquinatore in Miteni (per 20 anni gli «impianti di depurazione non sono stati in grado di abbattere questo tipo di sostanze»)
 - Regione Veneto trova contaminazione acqua potabile da PFAS in 30 comuni
- 2014** l'ISS indica come livelli "di performance":
PFOS < 30 ng/l, PFOA <500 ng/l, somma altri PFAS <500 ng/l
- 2015** Environmental Health Perspectives pubblica la Dichiarazione di Madrid sui PFAS²⁰
- 2016** ARPAV riscontra 17.164 ng/l di PFAS all'uscita del depuratore di Trissino⁹
- MAG 2017** Istituita da Regione Veneto commissione di inchiesta per le acque inquinate da PFAS
- GIU 2017** Giunta Regionale delibera l'approvazione del II livello del "Protocollo di screening della popolazione veneta esposta a sostanze perfluoroalchiliche" e del "Trattamento di soggetti con alte concentrazioni di PFAS (13 giugno 2017)²
- SETT 2017** Nuovi limiti imposti da Regione Veneto: PFOA+PFOS <90 ng/l (PFOS <30 ng/l); somma PFAS a catena corta <300 ng/l
Per zona rossa: PFOA <40 ng/l



2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,^{1,*} Elizabeth N. Pearce,^{2,*} Gregory A. Brent,³ Rosalind S. Brown,⁴ Herbert Chen,⁵
Chrysoula Dosiou,⁶ William A. Grobman,⁷ Peter Laurberg,^{8,†} John H. Lazarus,⁹ Susan J. Mandel,¹⁰
Robin P. Peeters,¹¹ and Scott Sullivan¹²

il valore di **TSH** al di sopra del quale la gravida deve essere considerata
“**ipotiroidica**” è stato portato da 2,5 mU/L a **4 mU/L**

Perché sono cambiati i valori di riferimento del TSH ?

Valori di riferimento di TSH in gravidanza in diverse popolazioni

Population	TSH reference range (mIU/l)		
	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
USA	0.1–2.5	0.2–3.0	0.3–3.0
Chinese	0.03–4.51	0.05–4.50	0.47–4.54
Indian	0.6–5.0	0.44–5.78	0.74–5.7
Mixed (Dutch, Turkish, Moroccan, Surinamese)	0.06–4.51	Not mentioned	Not mentioned

Adapted from: De Groot *et al.* [2012]; Korevaar *et al.* [2013]; Li *et al.* [2014]; Marwaha *et al.* [2008]; Negro and Stagnaro-Green [2014]; Stagnaro-Green *et al.* [2011]; Yan *et al.* [2011].

Javed Z et al., Ther Adv Endocrinol Metab 7:12, 2016

Mentre i precedenti studi erano effettuati prevalentemente negli Stati Uniti, gli studi più recenti fanno riferimento a popolazioni provenienti da Cina ed India ed hanno dimostrato che in altri paesi, il 97,5 percentile di TSH risultava decisamente maggiore rispetto a quello derivante dagli Stati Uniti.

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,^{1,*} Elizabeth N. Pearce,^{2,*} Gregory A. Brent,³ Rosalind S. Brown,⁴ Herbert Chen,⁵
Chrysoula Dosiou,⁶ William A. Grobman,⁷ Peter Laurberg,^{8,†} John H. Lazarus,⁹ Susan J. Mandel,¹⁰
Robin P. Peeters,¹¹ and Scott Sullivan¹²

Valutazione di funzionalità tiroidea e gravidanza:

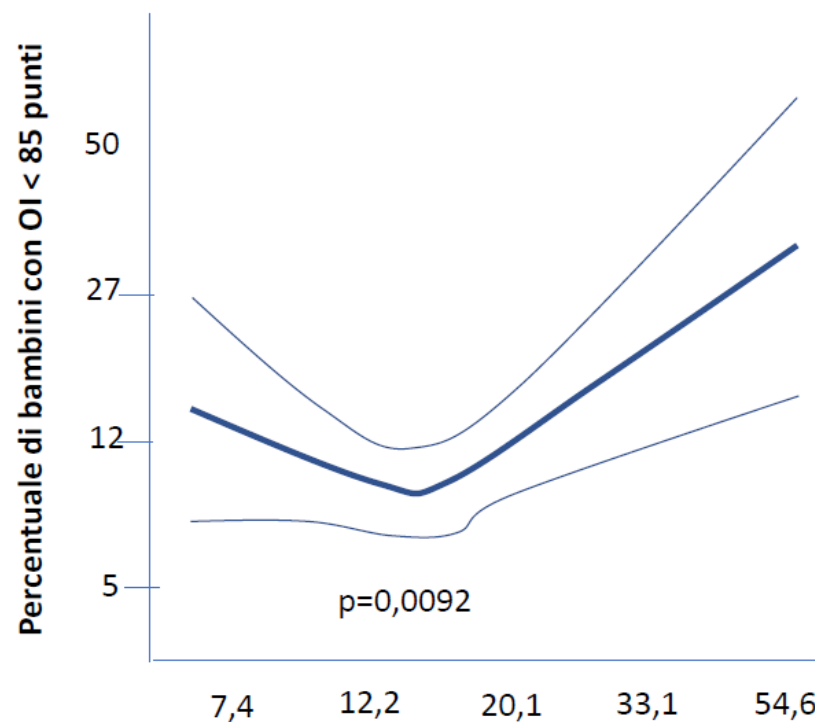
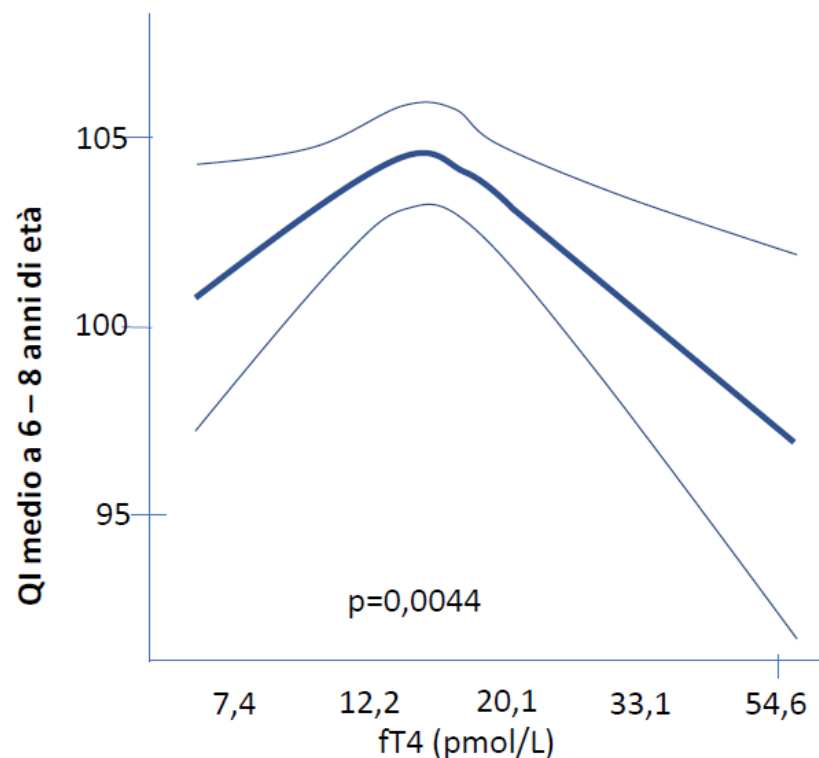
Quando possibile, range di riferimento trimestre-specifici per i livelli sierici di TSH dovrebbero essere stabiliti su base loco-regionale (derivanti da donne in assenza di disfunzione tiroidea, intake iodico ottimale, assenza di anticorpi anti-tiroide)

Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study

Tim I M Korevaar, Ryan Muetzel, Marco Medici, Layal Chaker, Vincent W V Jaddoe, Yolanda B de Rijke, Eric A P Steegers, Theo J Visser, Tonya White, Henning Tiemeier, Robin P Peeters

Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 35–43

Relazione tra funzionalità tiroidea della madre nella prima fase della gravidanza e quoziente intellettivo dei figli



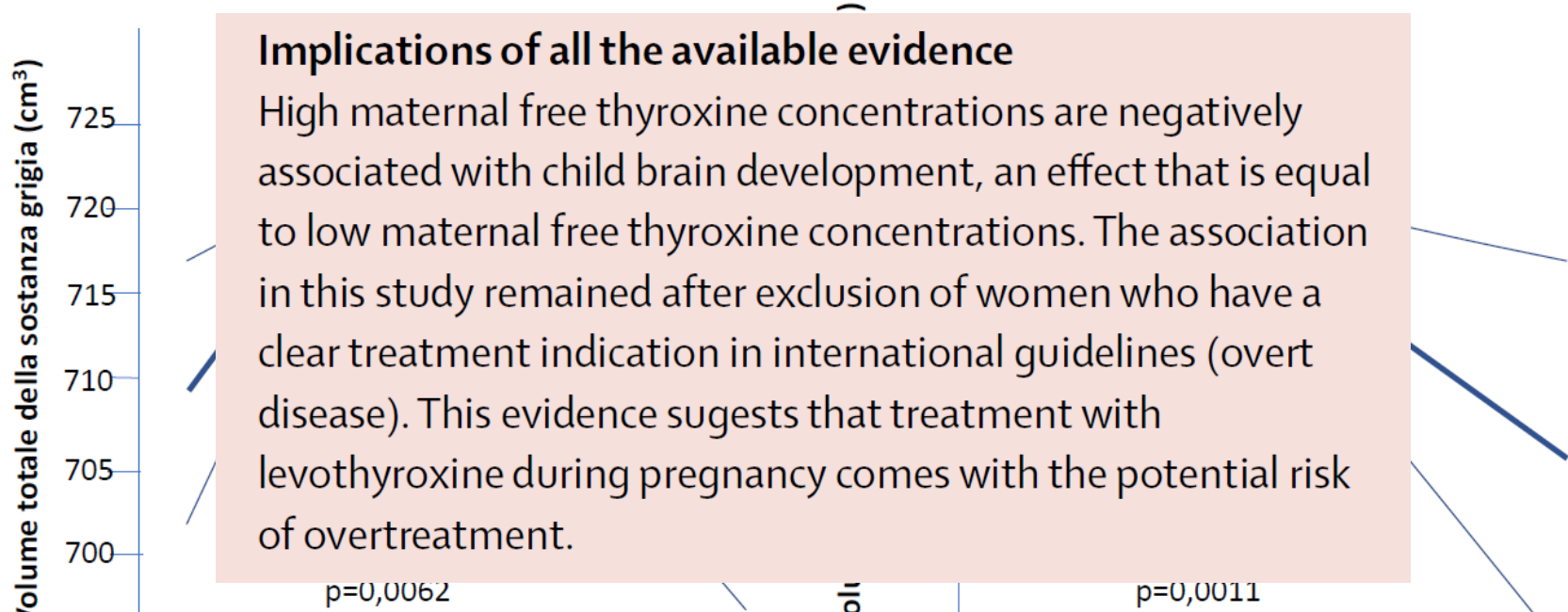
Tim I M Korevaar, et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 35–43, mod

Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study

Tim I M Korevaar, Ryan Muetzel, Marco Medici, Layal Chaker, Vincent W V Jaddoe, Yolanda B de Rijke, Eric A P Steegers, Theo J Visser, Tonya White, Henning Tiemeier, Robin P Peeters

Lancet Diabetes Endocrinol 2016;
4: 35-43

Relazione tra funzionalità tiroidea della madre nella prima fase della gravidanza e alterazioni anatomiche del cervello dei figli in età infantile.



Interpretation Both low and high maternal free thyroxine concentrations during pregnancy were associated with lower child IQ and lower grey matter and cortex volume. The association between high maternal free thyroxine and low child IQ suggests that levothyroxine therapy during pregnancy, which is often initiated in women with subclinical hypothyroidism during pregnancy, might carry the potential risk of adverse child neurodevelopment outcomes when the aim of treatment is to achieve high-normal thyroid function test results.

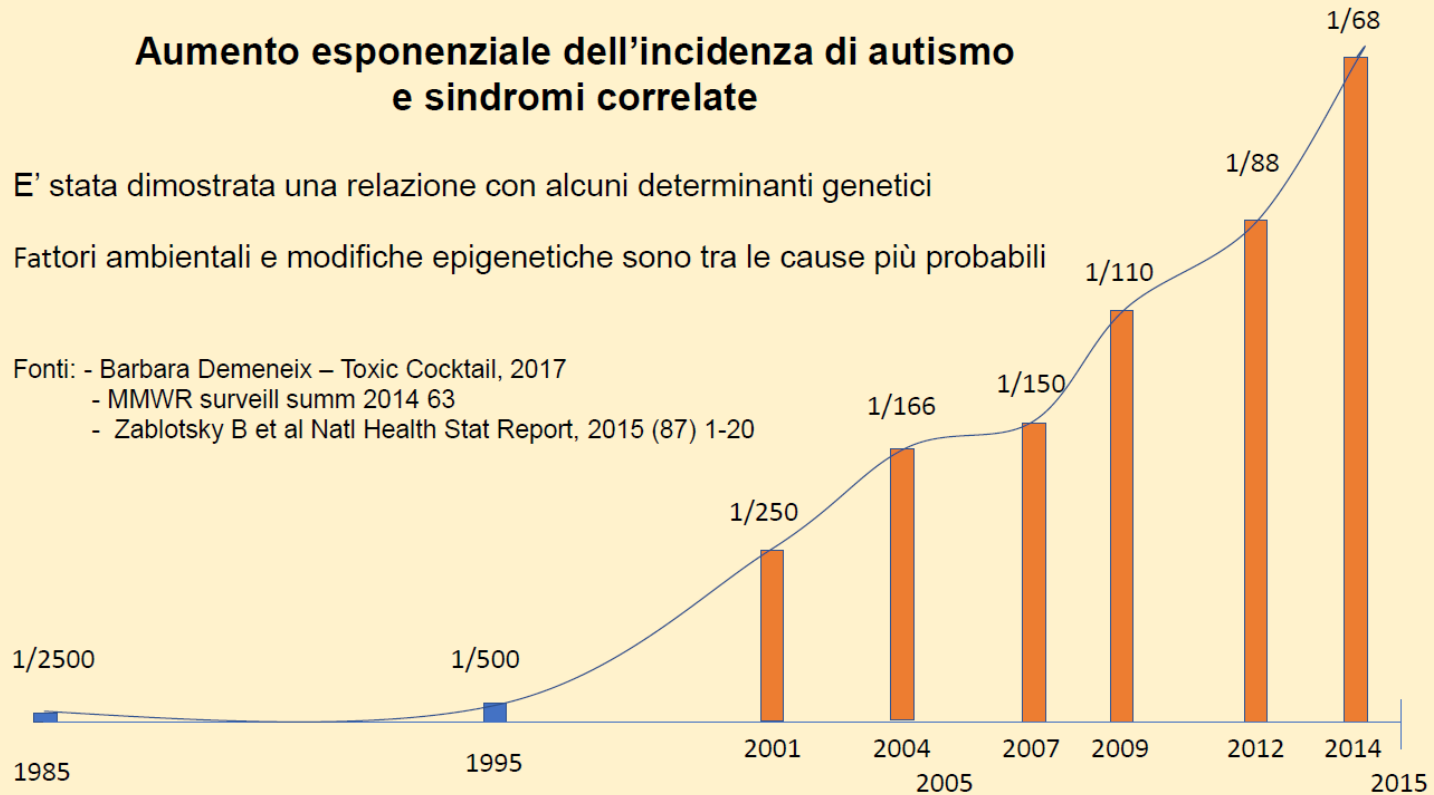
TOXIC COCKTAIL ?

Aumento esponenziale dell'incidenza di autismo e sindromi correlate

E' stata dimostrata una relazione con alcuni determinanti genetici

Fattori ambientali e modifiche epigenetiche sono tra le cause più probabili

Fonti: - Barbara Demeneix – Toxic Cocktail, 2017
- MMWR surveill summ 2014 63
- Zablotsky B et al Natl Health Stat Report, 2015 (87) 1-20



Patologie cardiovascolari

- Pochi studi hanno esaminato l'associazione tra esposizione a PFAS e patologie cardiovascolari.
- In uno studio di coorte occupazionale, i lavoratori più esposti avevano una più alta mortalità per malattie cardio-cerebro-vascolari rispetto a quelli meno esposti e alla popolazione generale (*Lundin 2009*).
- Nello studio longitudinale C8, è emersa una debole associazione statisticamente significativa tra quintili intermedi di dose interna cumulativa di PFOA e incidenza di ictus (*Simpson 2013*) o coronaropatia in alcuni sottogruppi (*Winqvist 2014*).

Nefropatia e iperuricemia

- Aumentata mortalità per malattia renale cronica tra i lavoratori della DuPont esposti rispetto a quelli non esposti (*Steenland 2012*).
- Nello studio cross-sectional NHANES i livelli sierici di PFOA e PFOS sono risultati associati a una riduzione della funzionalità renale e ad un aumento dell'uricemia, sia negli adulti (*Shankar 2011; Gleason 2015*) sia in età pediatrica (*Geiger 2013; Kataria 2015*).
- Le analisi cross-sectional dello studio C8 hanno anch'esse mostrato un'associazione tra PFOA/PFOS e iperuricemia (*Steenland 2010*) e ridotta funzionalità renale (*Watkins 2013*).
- Tuttavia, le analisi longitudinali del C8 non hanno confermato un legame con la funzionalità renale (*Watkins 2013*) e la diagnosi di malattia renale cronica (*Dhingra 2016; Dhingra 2017*), suggerendo che l'associazione cross-sectional sia non causale o dovuta a "reverse causation".

Ipercolesterolemia

- L'associazione tra livelli sierici di PFOA e PFOS e colesterolo (totale ed LDL) è quella più costantemente riportata in letteratura.
- Questa associazione è stata riscontrata sia negli adulti sia nei bambini-adolescenti, in diversi contesti di esposizione:
 - residenziale di fondo (*Nelson 2010; Fisher 2013; Eriksen 2013; Geiger 2014; Starling 2014; Maisonet 2015*)
 - iper-esposizione residenziale (C8 Health Project) (*Steenland 2009; Frisbee 2010; Winquist 2014*)
 - esposizione occupazionale (*Sakr 2007; Costa 2009*).

Gran parte degli studi è di tipo "cross-sectional" e non consente quindi di stabilire un rapporto causa-effetto. Tuttavia, lo studio C8 ha evidenziato che a maggiori livelli plasmatici di PFOA corrispondeva un rischio aumentato di sviluppare ipercolesterolemia successivamente.

Ipertensione arteriosa

- Uno studio cross-sectional su dati NHANES ha rilevato un'associazione tra valori plasmatici di PFOA e prevalenza di ipertensione negli adulti con esposizione di fondo (*Min 2012*).
- Nello studio longitudinale C8, le donne con maggiori livelli sierici di PFOA avevano un rischio più elevato di sviluppare ipertensione indotta dalla gravidanza e pre-eclampsia (*Darrow 2013*).
- Considerando l'intera popolazione dello studio longitudinale C8, l'associazione tra PFOA e ipertensione arteriosa era presente solo nei quintili intermedi di dose interna e solo in alcuni sottogruppi di popolazione (*Winqvist 2014*).

Diabete mellito

- Aumentata mortalità per diabete nei lavoratori 3M e DuPont esposti a PFOA rispetto a quelli non esposti (*Lundin 2009; Steenland 2012*).
- Nello studio longitudinale C8 nessuna associazione tra esposizione cumulativa a PFOA e rischio di insorgenza di diabete mellito (*Karnes 2014*).
- In una coorte di donne gravide con esposizione di fondo, un maggiore livello sierico pre-concezionale di PFOA si associava ad un aumento del rischio di sviluppare diabete gestazionale nel corso della gravidanza (*Zhang 2015*).

Adiposità

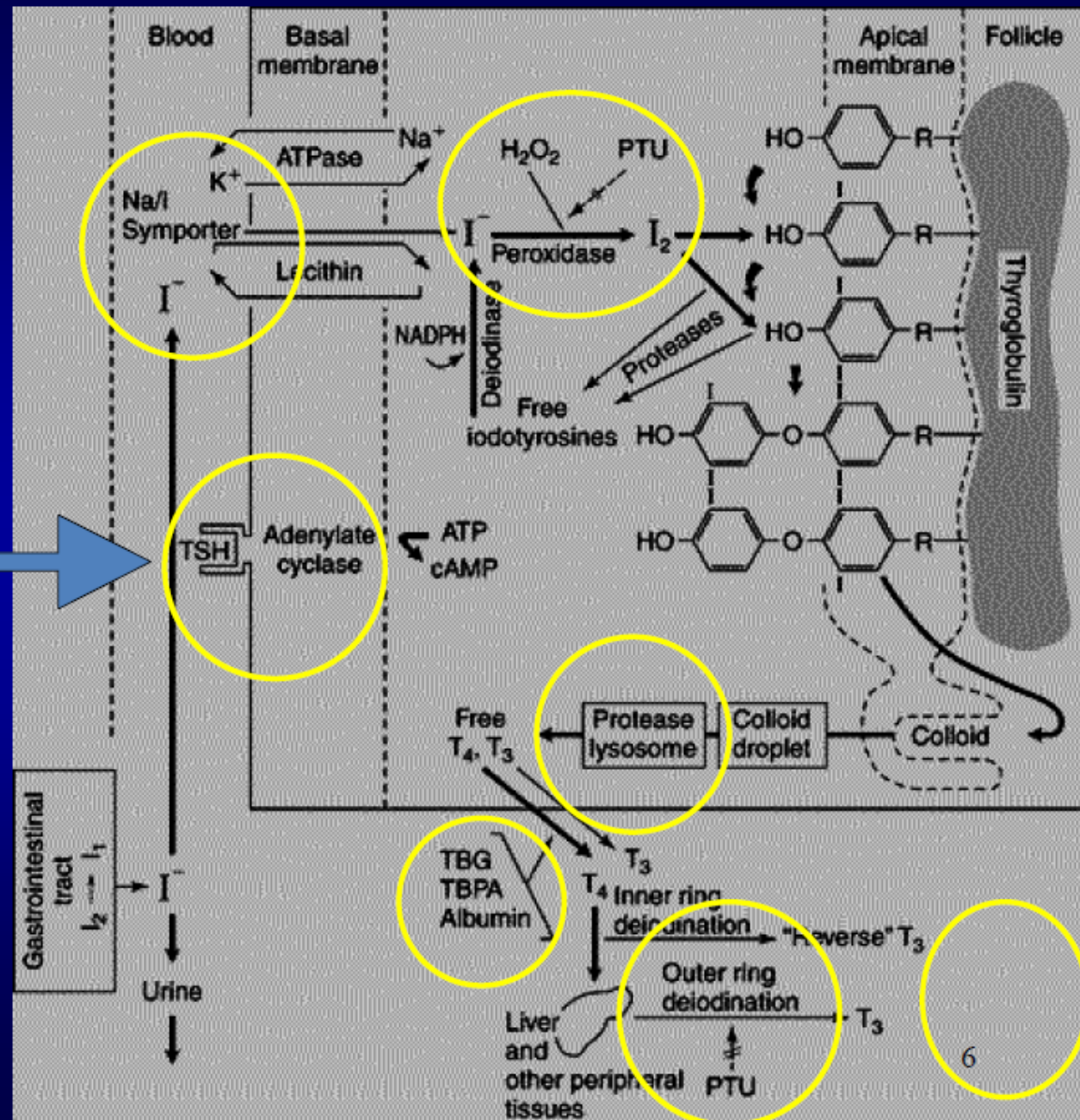
- Alcuni studi di coorte hanno riscontrato un'associazione tra esposizione prenatale o infantile a PFOA/PFOS e indici di adiposità (BMI, circonferenza vita, spessore pliche cutanee) nelle epoche successive dell'infanzia oppure nell'adolescenza e nella giovinezza (*Halldorsson 2012; Hoyer 2015; Braun 2016; Domazet 2016; Mora 2017; Hartmann 2017; Lauritzen 2018*).
- Altri studi analoghi sono risultati negativi (*Andersen 2013; Barry 2014; Manzano-Salgado 2017*).

Prime conclusioni

- Il tasso di mortalità generale dell'intera coorte di lavoratori Miteni è simile a quello della popolazione generale del Veneto, in contrasto con le attese di un effetto «lavoratore sano».
- Il sottogruppo di lavoratori Miteni più esposti a PFAS mostra un **eccesso di mortalità generale del 45%** rispetto alla popolazione del Veneto.
- L'intera coorte di lavoratori Miteni presenta un eccesso statisticamente significativo di **mortalità specifica per neoplasie del fegato (+77%) e per diabete mellito (+65%)**.
- Il sottogruppo di lavoratori Miteni più esposti a PFAS presenta un eccesso statisticamente significativo di **mortalità specifica per ipertensione (+730%) e per diabete (+689%)** e un eccesso borderline-significativo di mortalità specifica per cirrosi epatica e neoplasie del rene.

ACTION MECHANISMS OF "THYROID DISRUPTORS"

Some of these chemicals adversely affect thyroid function by more than one mechanism



Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies

Virginia Ballesteros^{a,b}, Olga Costa^b, Carmen Iñiguez^{b,c}, Tony Fletcher^d, Ferran Ballester^{b,c}, Maria-Jose Lopez-Espinosa^{b,c,*}

^a Andalusian Health and Environment Observatory (OSMAN), Andalusian School of Public Health, Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4, 18011 Granada, Spain

^b Epidemiology and Environmental Health Joint Research Unit, FISABIO–Universitat Jaume I–Universitat de València, Avenida de Catalunya 21, 46020 Valencia, Spain

^c Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Calle Monforte de Lemos 3-5, Madrid 28029, Spain

^d London School of Hygiene & Tropical Medicine, 15-17 Tavistock Place, London WC1H 9SH, United Kingdom

Environment International 99 (2017) 15–28

Based on the current literature, we found some consistency of a positive association between PFHxS and PFOS in relation to TSH levels measured in maternal blood and PFNA and TSH levels measured in the blood of boys aged ≥ 11 years. However, further studies are warranted to confirm these possible relationships. Future studies should measure FT4 as well as TSH in order to yield more comprehensive information concerning any effects on the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.