



Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della
Provincia di Vicenza
CORSO ECM
2 Dicembre 2023



Risultati del Piano di Sorveglianza della popolazione esposta a PFAS nella zona rossa

Cristina Canova
cristina.canova@unipd.it

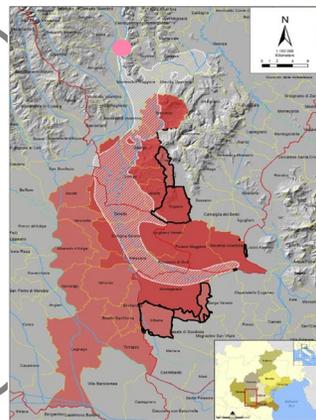
Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health
Department of Cardio-Thoraco-Vascular Sciences and Public Health, Padova, Italy

Contaminazione da PFAS in Veneto

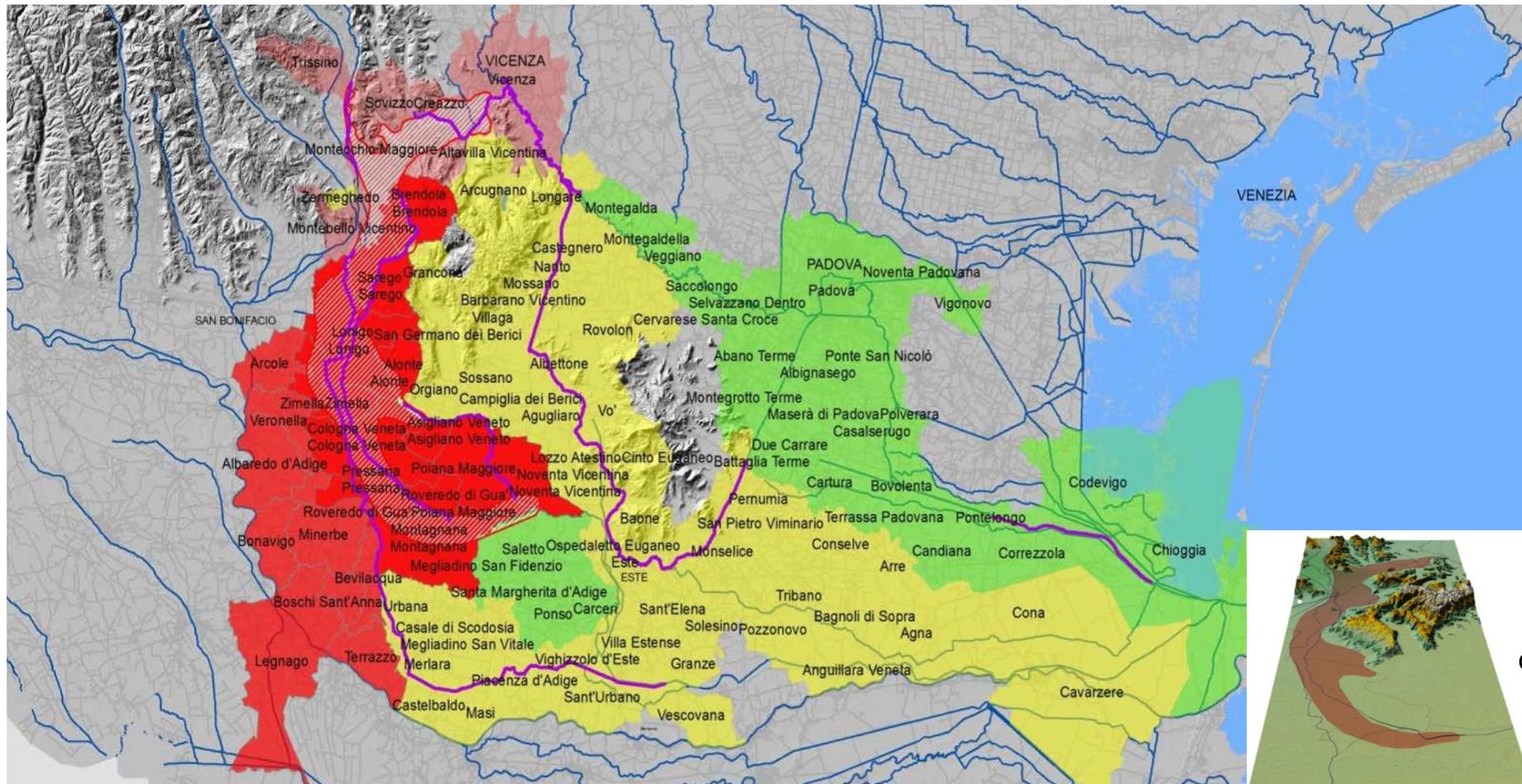


- Un impianto chimico situato a Trissino, in provincia di Vicenza, ha avviato la produzione di PFAS alla fine degli anni '60.
- Per decenni, la fabbrica ha rilasciato acque reflue nel terreno, sia i corpi idrici superficiali che le acque sotterranee sono stati contaminati.

*Identificazione
Red Area
(area rossa)*



- La contaminazione è stata scoperta nel Marzo 2013.
- Le misurazioni dei campioni di acqua potabile hanno indicato il PFOA come principale contaminante.



Groundwater contamination plume

L'Area Rossa è ulteriormente suddivisa in:

- Area Rossa A: comuni situati al di sopra del plume di contaminazione delle acque sotterranee *[Anche i pozzi privati sono contaminati]*
-
- Area Rossa B: comuni situati al di fuori del plume di contaminazione delle acque sotterranee *[I pozzi privati NON sono contaminati]*

Il Piano Regionale di Sorveglianza Sanitaria (1)

Il Piano di Sorveglianza è stato creato per la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento delle patologie croniche legate a stili di vita non salutari e all'esposizione a PFAS nei nati tra il 1951 e il 2014.

Serum Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in Adolescents and Young Adults Exposed to Contaminated Drinking Water in the Veneto Region, Italy: A Cross-Sectional Study Based on a Health Surveillance Program

Gisella Pitter,¹ Filippo Da Re,² Cristina Canova,³ Giulia Barbieri,³ Maryam Zare Jeddi,³ Francesca Daprà,⁴ Flavio Manea,⁴ Rinaldo Zolin,⁵ Anna Maria Bettega,⁵ Giampaolo Stopazzolo,⁵ Silvia Vittorii,⁵ Lorena Zambelli,⁶ Marco Martuzzi,⁷ Domenico Mantoan,⁸ and Francesca Russo²

OBJECTIVES: The objectives of this paper are: *a) to describe the organization of the health surveillance program, b) to report serum PFAS concentrations* in adolescents and young adults, and *c) to identify predictors of serum PFAS concentrations* in the studied population.

METHODS: The health surveillance program offered to residents of municipalities supplied by contaminated waterworks includes a structured interview, routine blood and urine tests, and measurement of 12 PFAS in serum by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. We studied 18,345 participants born between 1978 and 2002, 14–39 years of age at recruitment. Multivariable linear regression was used to identify sociodemographic, lifestyle, dietary, and reproductive predictors of serum PFAS concentrations.

RESULTS: The PFAS with the highest serum concentrations were PFOA [median 44.4 ng/mL, interquartile range (IQR) 19.3–84.9], perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS) (median 3.9 ng/mL, IQR 1.9–7.4), and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) (median 3.9 ng/mL, IQR 2.6–5.8). *The major predictors of serum levels were gender, municipality, duration of residence in the affected area, and number of deliveries. Overall, the regression models explained 37%, 23%, and 43% of the variance of PFOA, PFOS, and PFHxS, respectively.*

CONCLUSIONS: *Serum PFOA concentrations were high relative to concentrations in populations with background residential exposures only. Interindividual variation of serum PFAS levels was partially explained by the considered predictors.* <https://doi.org/10.1289/EHP5337>



Il Piano Regionale di Sorveglianza Sanitaria (2)

Programma di screening gratuito basato sulla popolazione erogato dal Servizio Sanitario Regionale
Popolazione target: residenti nell'Area Rossa, coorti di persone nate tra il 1951 e il 2014 (n=105.000)
Gli inviti sono iniziati a gennaio 2017 e stanno procedendo dalle coorti di nascita più giovani a quelle più anziane (n=91.831 invitati)

OBIETTIVI SPECIFICI:

Caratterizzazione dell'esposizione ai PFAS e valutazione degli effetti sulla salute

Identificazione di comportamenti malsani e promozione della modifica dello stile di vita

Diagnosi precoce e trattamento dei problemi di salute in individui altamente esposti

Il Piano Regionale di Sorveglianza Sanitaria (3)

L'esame sanitario comprende:

- Intervista strutturata su anamnesi, caratteristiche socio-demografiche e abitudini di vita

*Questionario compilato
online da parte di
un infermiere*

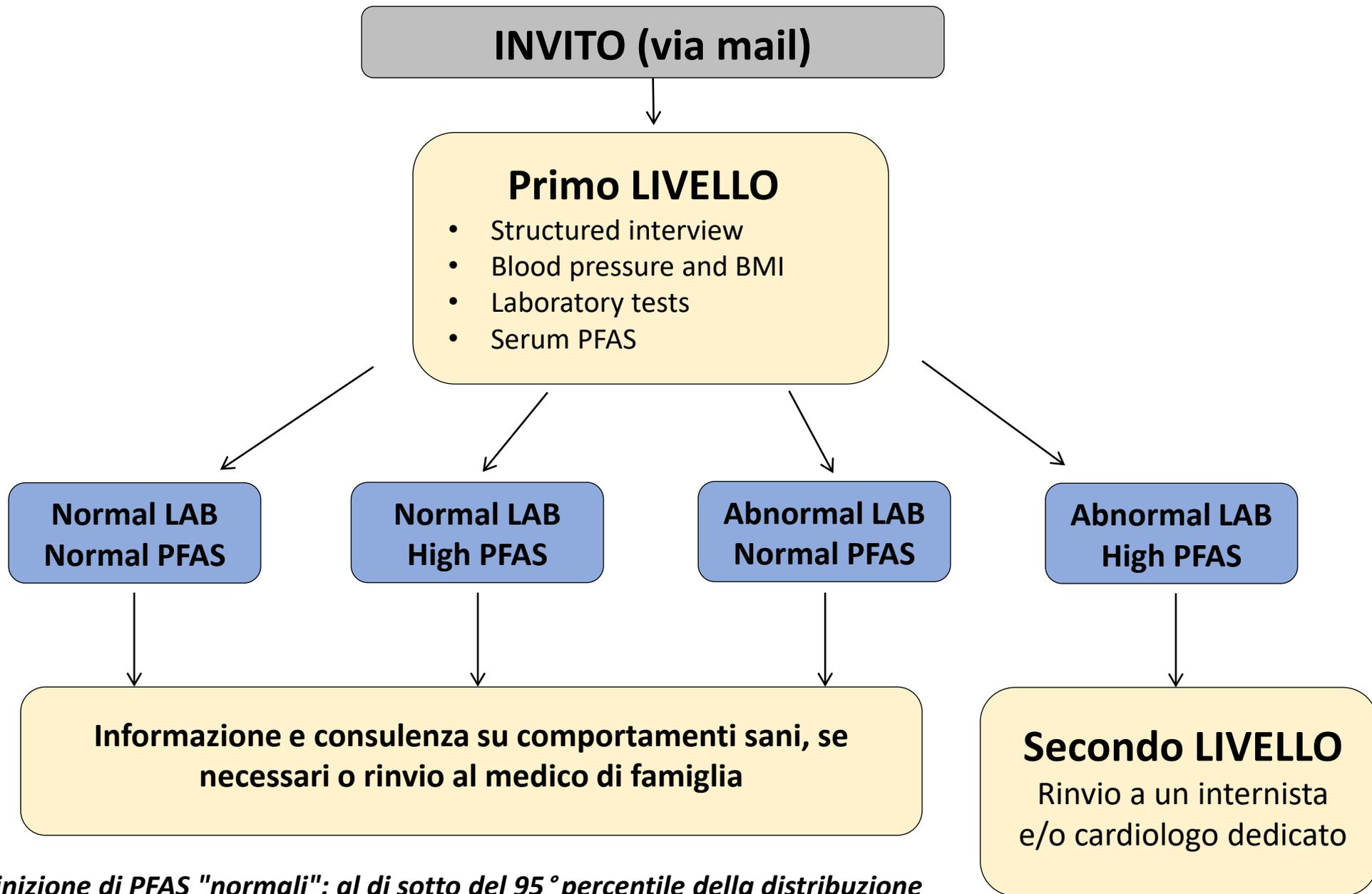
- misurazione della pressione arteriosa

*da parte di
un infermiere*

- campioni di sangue e urine non a digiuno (studio del profilo lipidico, della funzionalità renale, epatica e tiroidea, emoglobina glicata, escrezione di albumina nelle urine)
- **misurazione sierica di 12 PFAS**

*Dati provenienti da
laboratori e importati
nel software*

Due cicli di screening (entro 2-4 anni)



Definizione di PFAS "normali": al di sotto del 95° percentile della distribuzione della popolazione generale italiana (8 ng/ml per il PFOA, 15 ng/ml per il PFOS)



Stato di reclutamento

Primo round di screening (2017-2022^a):

- 91.831 persone invitate (87% di tutti i soggetti idonei)
- 53.693 reclutati (60,4% dei soggetti invitati)

Secondo round di screening (2020-2023^b):

- Iniziato a Settembre 2020
- Target: partecipanti al primo turno
- 11.594 persone reclutate

^al'ultimo download per i dati trasversali è stato richiesto ad Ottobre 2022

^bl'ultimo download per i dati longitudinali è stato richiesto a Marzo 2023

Concentrazioni di PFAS (primo round di screening)

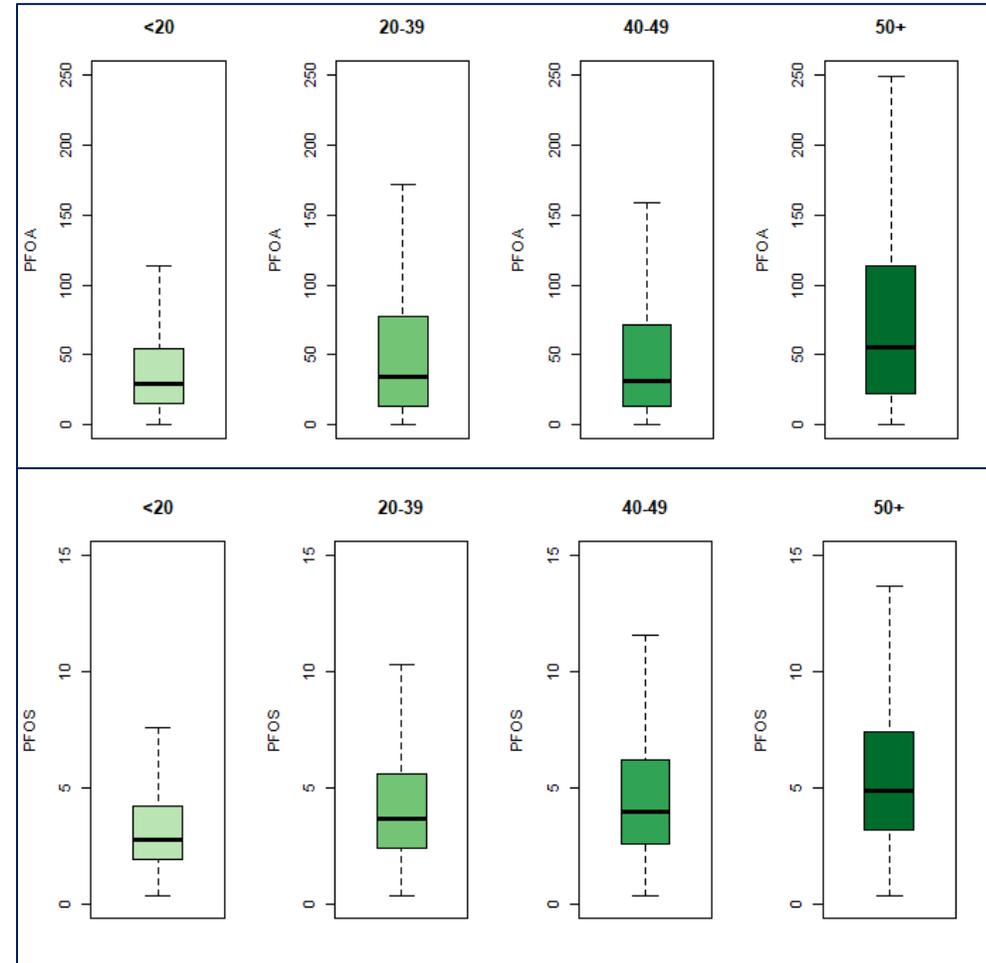
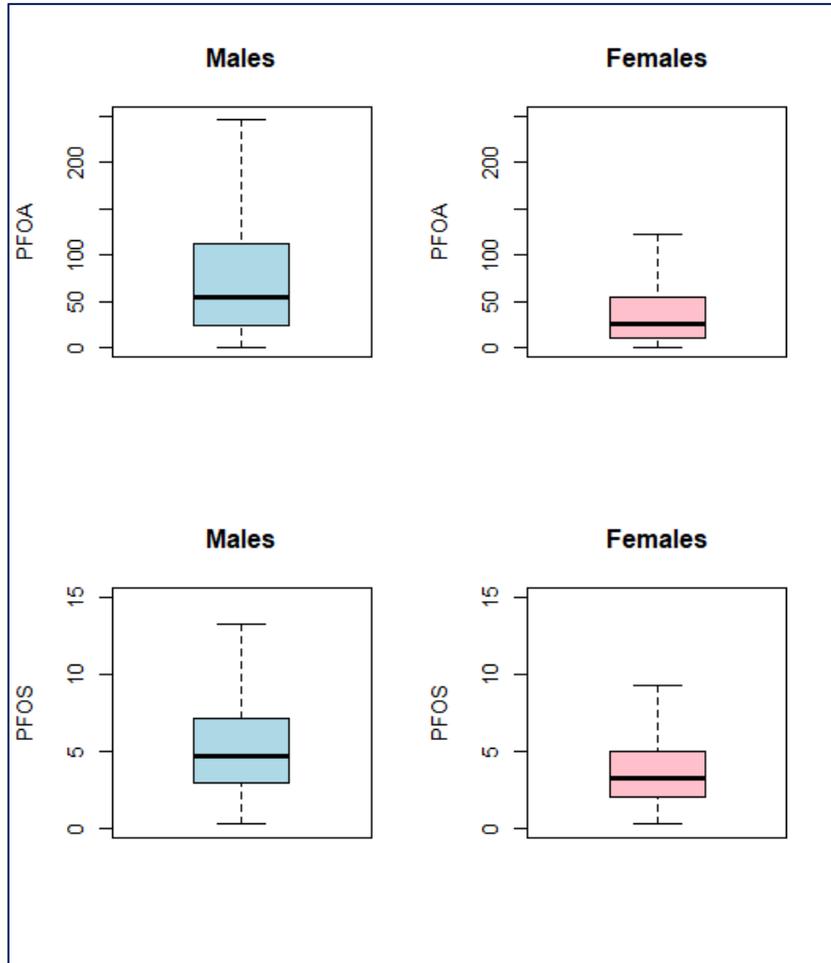
	Mean (SD)	Median (1Q-3Q)	Max
PFOA	63.4 (81.6)	36.9 (15.4-80.5)	2723.3
PFOS	4.9 (4.3)	3.9 (2.5-6)	152.5
PFHxS	6.5 (7.9)	3.7 (1.7-8.2)	162
PFNA	0.6 (0.4)	0.5 (0.35-0.7)	59.8

*PFBA, PFDeA, PFDoA, PFHpA, PFHxA, PFPeA, PFUnA, PFBS %
LOD<50%

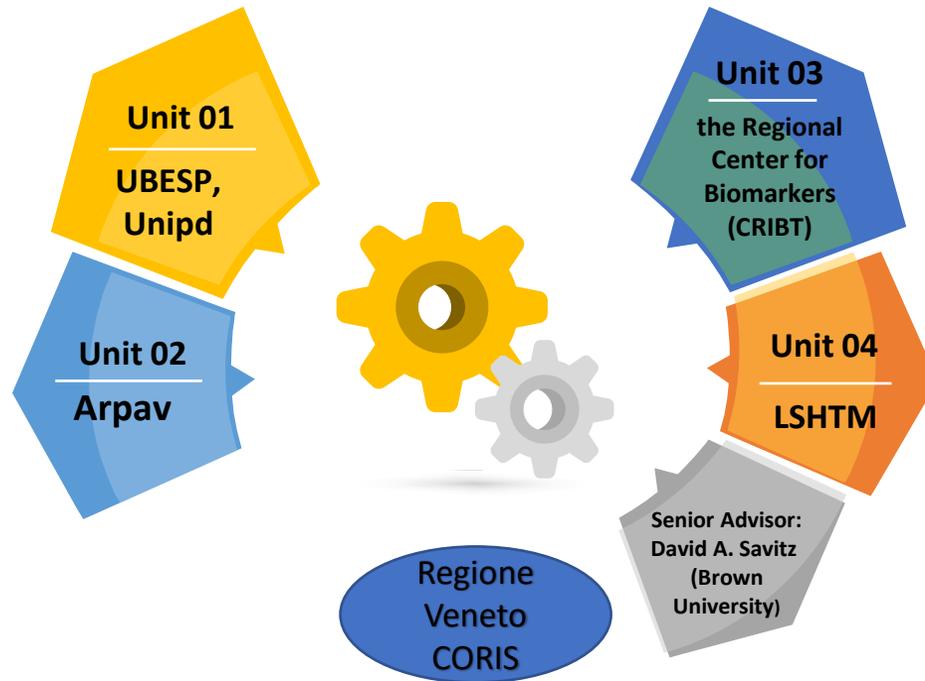
	PFOA	PFOS	PFHxS	PFNA
PFOA	1.00			
PFOS	0.61	1.00		
PFHxS	0.90	0.66	1.00	
PFNA	0.42	0.69	0.43	1.00

Study	Population	PFOA (ng/mL)	PFOS (ng/mL)	PFHxS (ng/mL)	PFNA (ng/mL)
Frisbee et al. 2009	Adults 20-39 - Exposed (Ohio, C8 project)	21.8	18.1	2.9	1.4
Ingelido et al. 2010	Adults 20-35 – Italian general population	2.87	4.46	-	-
Ingelido et al. 2018	Adults 20-51 – Not exposed (Veneto)	1.64	5.84	2.49	0.32
Canova et al. 2020	Adults 20-39 - Exposed (Veneto)	35.8	3.7	3.6	-
Veneto study 2022	Total population 8-61	36.9	3.9	3.7	0.5

Concentrazioni di PFAS per sesso ed età



2018-2021: Associazione tra dose interna di PFAS e parametri antropometrici e bio-umorali nella popolazione veneta esposta



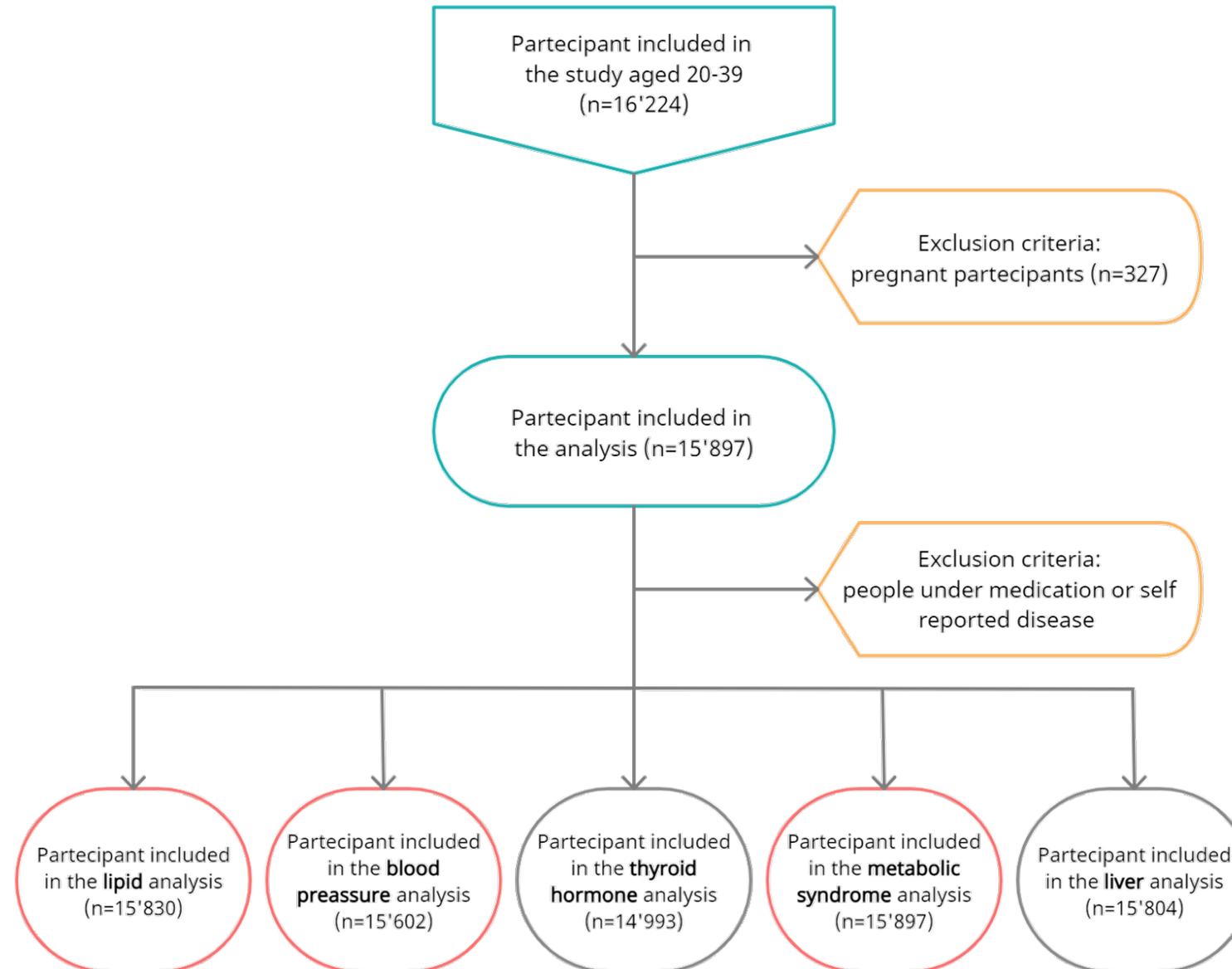
OPERATIONAL UNITS

THE PFAS -2018-00000591 PROJECT-CORIS

Dec 2018 - March 2021

- **PI:** *Cristina Canova*
- **LSHTM:** Tony Fletcher
- **Regione Veneto:** Francesca Russo, Filippo Da Re, Gisella Pitter
- **UBEP:** Dario Gregori, Cristina Canova, Giulia Barbieri, Elisa Gallo, Maryam Zare Jeddi
- **ARPAV:** Francesca Daprà
- **Brown University:** David Savitz
- **CRIBT:** Massimo Gion

Metodi (1)



Metodi (2)

DISEGNO DELLO STUDIO: trasversale.

POPOLAZIONE: 20-39 anni.

ESPOSIZIONE:

concentrazione sierica di 12 diversi PFAS; **PFOA** (acido perfluorooctanoico), **PFOS** (acido perfluorottano solfonico), **PFHxS** (acido perfluoroesano solfonico), **PFNA** (acido perfluorononanoico) > campioni al di sopra del LOQ.

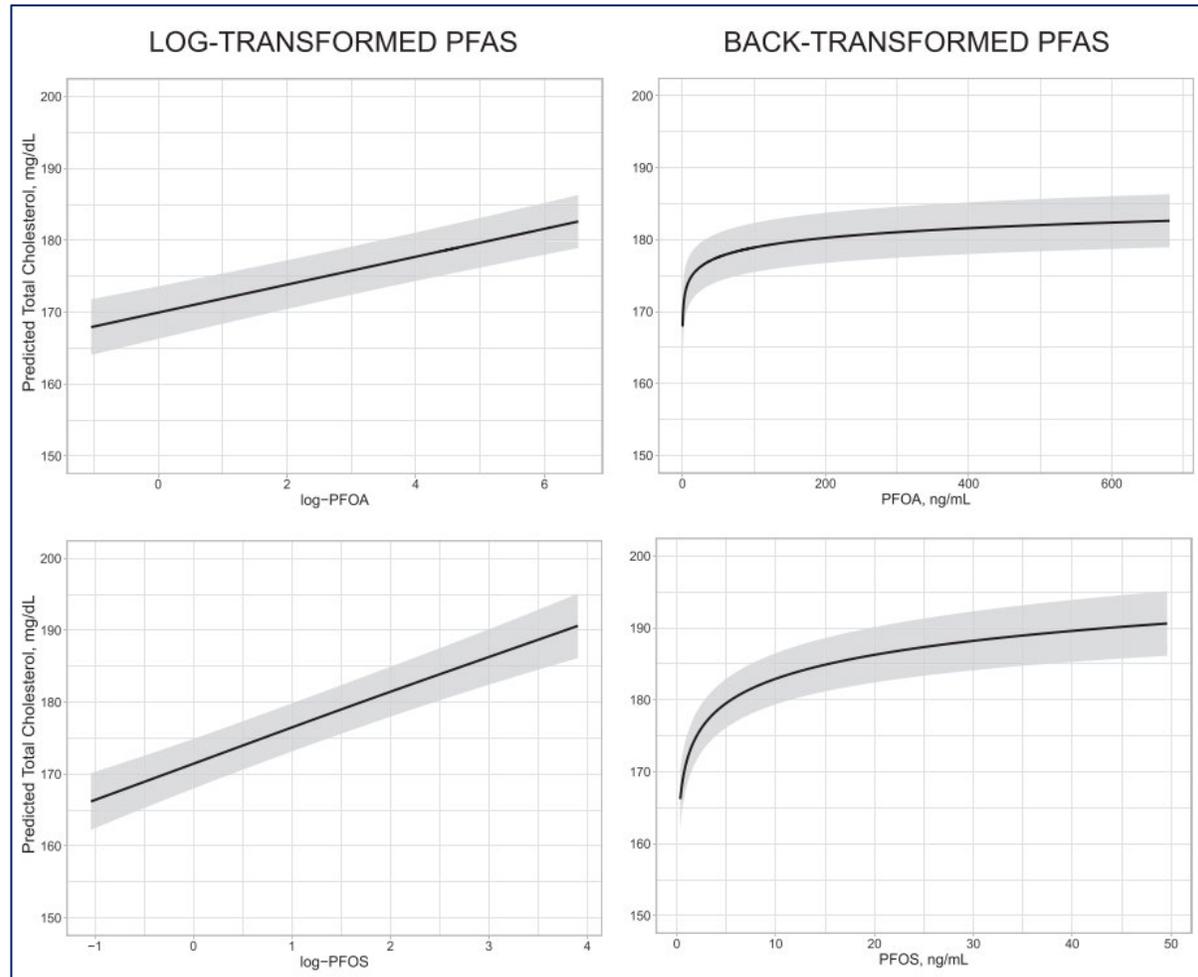
OUTCOMES:

- **Profilo lipidico:** colesterolo totale (TC), colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C), colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), colesterolo non-HDL (non-HDL-C), rapporto totale/HDL-C, trigliceridi;
- **Pressione sanguigna:** pressione arteriosa sistolica (SBP), pressione arteriosa diastolica (DBP);
- **Funzionalità tiroidea:** ormone TSH;
- **Sindrome metabolica** (3 dei seguenti: obesità, aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL, aumento della pressione sanguigna ed emoglobina A1c>6,1% o diabete mellito auto-riferito o trattamento farmacologico per l'iperglicemia).

ANALISI STATISTICHE:

Generalized additive models (GAMs) analizzare la relazione tra ciascun risultato e ciascun PFAS log-trasformato modellato utilizzando 1) thin plate spline smooth term, 2) termine lineare e 3) decile della distribuzione, ciascuno aggiustato per il potenziale insieme di fattori confondenti identificati attraverso il grafo aciclico diretto.

Risultati: Profilo lipidico (TC)



Modelli GAM che utilizzano splines

PFAS	TC	
	β^*	IC 95%
PFOA		
D1 (0.35–5.5)	171.75¶	
D2 (5.6–10.3)	2.83	(0.61–5.05)
D3 (10.4–16.8)	3.51	(1.27–5.76)
D4 (16.9–24.9)	4.89	(2.63–7.15)
D5 (25–35.3)	4.15	(1.88–6.37)
D6 (35.4–48.9)	5.39	(3.11–7.64)
D7 (49–66.4)	4.80	(2.48–7.06)
D8 (66.5–93.3)	6.72	(4.38–8.95)
D9 (93.4–140.7)	6.91	(4.53–9.15)
D10 (141–1400)	9.10	(6.68–11.36)
per ln-ng/mL	1.94	(1.48–2.41)
PFOS		
D1 (0.35–1.7)	171.34	
D2 (1.8–2.2)	4.33	(2.14–6.51)
D3 (2.3–2.7)	5.22	(3.09–7.35)
D4 (2.8–3.2)	5.29	(3.11–7.46)
D5 (3.3–3.7)	5.94	(3.71–8.13)
D6 (3.8–4.3)	6.57	(4.36–8.71)
D7 (4.4–5.1)	8.07	(5.87–10.25)
D8 (5.2–6.2)	8.68	(6.44–10.87)
D9 (6.3–8.2)	10.20	(7.93–12.33)
D10 (8.3–142)	11.77	(9.45–13.94)
per ln-ng/mL	4.99	(4.12–5.86)

Modelli GAM che utilizzano termini lineari e categorici

Risultati: pressione arteriosa

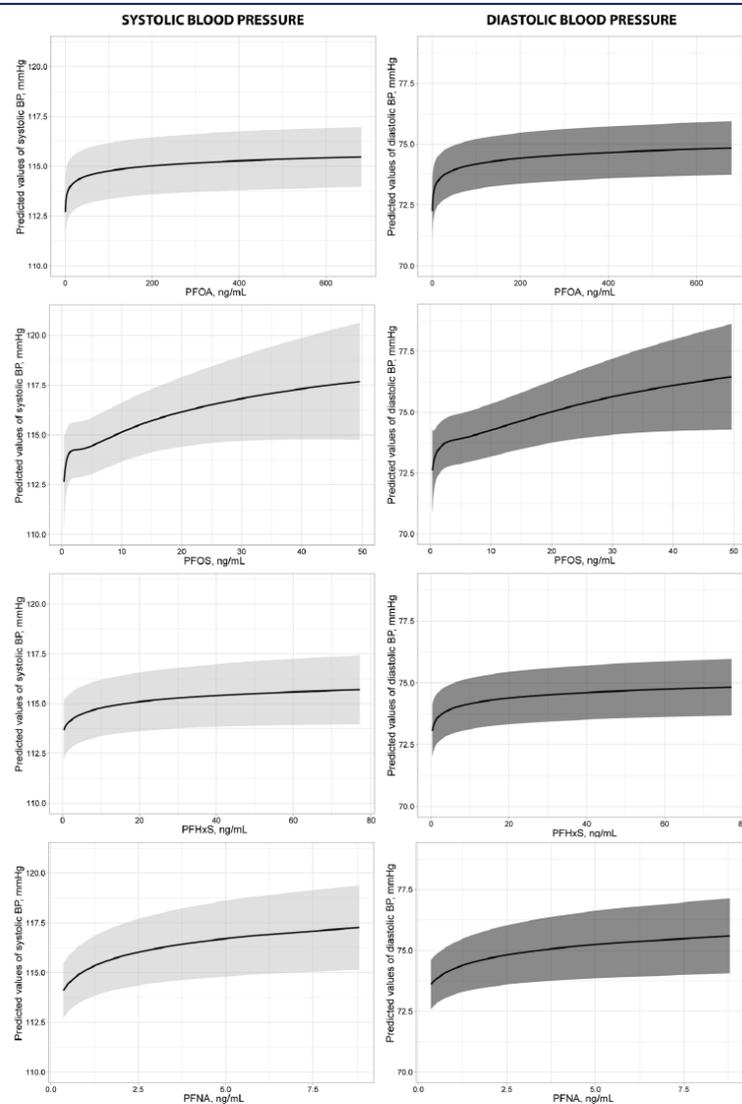


Table 3 Association between PFAS and risk of hypertension from GAM models adjusted by several covariates, using PFAS quartiles (n = 15,786): odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (CI)

PFAS	Total			Males			Females		
	OR	CI Lower	CI Upper	OR	CI Lower	CI Upper	OR	CI Lower	CI Upper
In_PFOA	1.06	1.01	1.12	1.08	1.02	1.15	1.06	0.97	1.15
IQ	1			1			1		
II Q	1.00	0.85	1.16	1.00	0.81	1.24	1.05	0.84	1.32
III Q	1.02	0.87	1.20	1.11	0.90	1.36	0.93	0.71	1.23
IV Q	1.16	0.99	1.37	1.21	0.99	1.48	1.17	0.84	1.62
In_PFOS	1.12	1.02	1.22	1.17	1.05	1.31	1.06	0.91	1.24
IQ	1			1			1		
II Q	0.99	0.85	1.16	1.10	0.88	1.37	0.97	0.77	1.22
III Q	1.06	0.91	1.24	1.26	1.02	1.55	0.85	0.65	1.12
IV Q	1.12	0.95	1.32	1.28	1.03	1.58	1.02	0.74	1.41
In_PFHxS	1.08	1.02	1.15	1.11	1.03	1.19	1.08	0.97	1.20
IQ	1			1			1		
II Q	1.01	0.86	1.19	1.08	0.85	1.37	1.01	0.80	1.26
III Q	1.08	0.92	1.27	1.19	0.95	1.50	1.00	0.77	1.30
IV Q	1.19	1.00	1.41	1.27	1.02	1.59	1.28	0.90	1.83
In_PFNA	1.10	0.96	1.26	1.19	1.02	1.40	0.94	0.71	1.25

Fig. 1 Exposure–response curves for PFAS exposure and Systolic and Diastolic Blood pressure from GAM models using thin plane splines, with 95% confidence intervals. The predicted levels are based on average characteristics used as covariates in the models

Risultati: Sindrome metabolica

Table 3. Generalized Additive Models (GAM) models for the association between perfluoroalkyl substances (PFAS) (In µg/L) and metabolic syndrome (MetS), stratified by gender, adjusted by several covariates ^a, using the continuous and PFAS quartiles.

PFAS	Total				Male			Female				
	OR	CI 95%		<i>P</i> Value	OR	CI 95%	<i>P</i> Value	OR	CI 95%	<i>P</i> Value		
log-PFOA	1	0.93	1.07	0.997	0.98	0.9	1.07	0.639	1.03	0.91	1.17	0.649
I Q (0.35–13.5)		Reference				Reference				Reference		
II Q (13.6–35.3)	1	0.8	1.26	0.983	0.98	0.71	1.35	0.887	1.05	0.76	1.45	0.78
III Q (35.4–77.8)	1.04	0.82	1.32	0.749	1.02	0.75	1.39	0.906	1.05	0.72	1.54	0.804
IV Q (77.9–1400)	0.99	0.77	1.26	0.918	0.98	0.72	1.33	0.88	0.87	0.52	1.45	0.594
log-PFOS	0.7 *	0.61	0.79	0	0.68	0.58	0.8	0	0.71	0.58	0.89	0.002
I Q (0.35–2.4)		Reference				Reference				Reference		
II Q (2.5–3.7)	0.8	0.64	0.99	0.043	0.9	0.66	1.21	0.473	0.69	0.5	0.96	0.029
III Q (3.8–5.6)	0.78	0.62	0.97	0.025	0.86	0.64	1.15	0.31	0.67	0.46	0.98	0.037
IV Q (5.7–142)	0.55	0.43	0.7	0	0.58	0.43	0.79	0	0.5	0.3	0.83	0.007
log-PFHxS	1.02	0.94	1.11	0.651	0.95	0.86	1.05	0.351	1.05	0.93	1.17	0.438
I Q (0.35–1.6)		Reference				Reference				Reference		
II Q (1.7–3.5)	0.97	0.76	1.24	0.814	1	0.69	1.46	0.98	1	0.72	1.39	0.999
III Q (3.6–7.8)	1.23	0.97	1.57	0.091	1.22	0.86	1.72	0.27	1.39	1.01	1.91	0.042
IV Q (7.9–127)	1.06	0.82	1.37	0.677	0.99	0.7	1.4	0.961	1.12	0.8	1.58	0.514
log-PFNA	0.81	0.65	1	0.05	0.76	0.59	0.97	0.03	0.92	0.61	1.39	0.695

^a All models are adjusted for age, gender, Time-lag between the beginning of the study and blood sampling Center where BP has been measured, Education, Number of deliveries, Physical activity, Country of birth, Diet, alcohol intake, and smoking status. * Bolded values indicate statistically significant result ($p < 0.05$).

MS syndrome: 3 following criteria: obesity, elevated triglyceride \uparrow , reduced high-density lipoprotein cholesterol \downarrow , elevated blood pressure \uparrow , and hemoglobin A1c $>6.1\%$, or self-reported diabetes mellitus or drug treatment for hyperglycemia \downarrow

Risultati: ormoni tiroidei

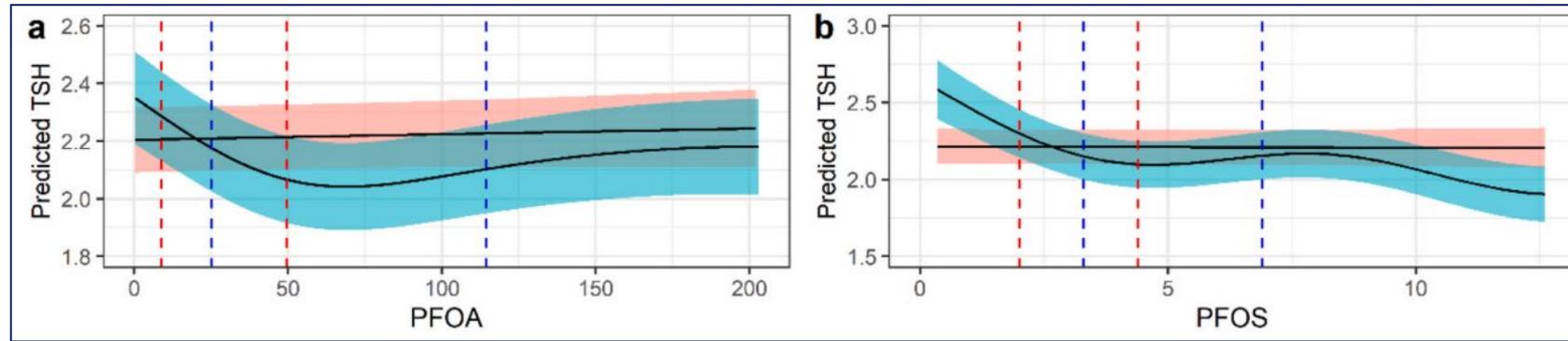
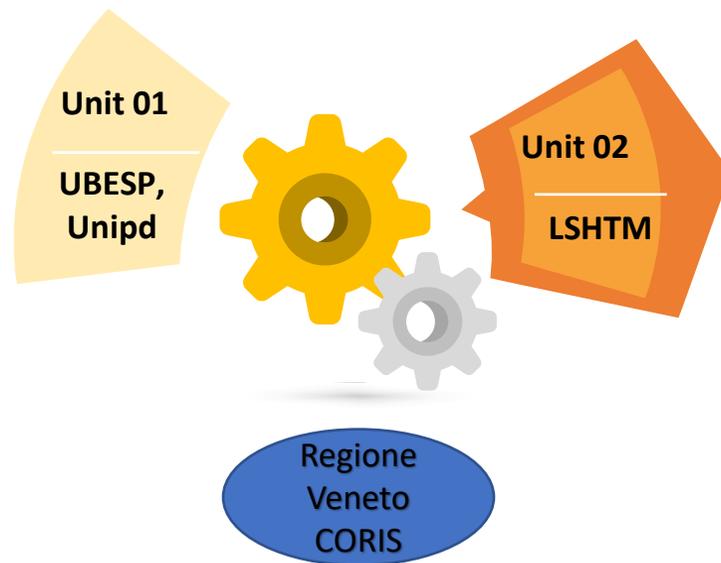


Table 3

Percentage change in TSH and 95% Confidence Interval (CI) for an interquartile range (IQR) increase in the selected PFAS derived from the model in which PFAS were modelled with thin plate spline smooth terms.

ADULTS	Males			Females		
PFAS	IQR	% Change	95% CI	IQR	% Change	95% CI
PFOA	25–114	–3.4	–9.4, 2.9	9–50	0.4	–1.6, 2.3
PFOS	3.3–6.9	0.2	–5.5, 6.3	2–4.4	–0.1	–1.8, 1.7
PFHxS	3.0–12.0	–5.5	–11.0, 0.3	1.1–4.3	1.1	–1.8, 4.0
PFNA	0.35–0.7	–2.4	–5.3, 0.7	0.35–0.5	0.4	–0.8, 1.7
ADOLESCENTS	Males			Females		
PFAS	IQR	% Change	95% CI	IQR	% Change	95% CI
PFOA	25–80	0.6	–1.2, 2.5	16–59	–2.2	–7.6, 3.5
PFOS	2.5–5.3	–0.9	–2.4, 0.6	2–4.4	–0.8	–3.6, 2.0
PFHxS	2–5.6	2.1	–1.3, 5.5	1.3–3.9	–1.7	–5.9, 2.6
PFNA	0.35–0.6	0.2	–1.9, 2.3	0.35–0.6	–3.6	–9.6, 2.9

2021-in corso: Mixture di PFAS e salute in Veneto: uno studio trasversale e di follow-up della comunità e nei lavoratori esposti ai PFAS



OPERATIONAL UNITS

- **PI:** *Cristina Canova*
- **LSHTM:** Tony Fletcher
- **Regione Veneto:** Francesca Russo, Filippo Da Re, Gisella Pitter
- **UBEP:** Teresa Dalla Zuanna, Erich Batzella, Isabella Rosato, Mirko Berti



CORIS 2 - Obiettivi

- **Adolescenti e bambini**

Canova et al. Int J Environ Res Public Health. 2021

- **Mixture**

Batzella et al. Int J Environ Res Public Health. 2022

Rosato et al. Environ Research. 2022

- **Lavoratori altamente esposti**

Batzella et al. Environ Res. 2022

- **Stima dell'emivita dei PFAS**

Rosato et al. Environ Res. 2023

Batzella et al. Environ Health Perspectives. (Under Review)

- *Analisi biomarker epatici*

- *Analisi longitudinali*

}

In corso

Concentrazioni di PFAS e parametri cardiometabolici in bambini e adolescenti esposti

POPOLAZIONE

2693 bambini e 6669 adolescenti

ESPOSIZIONI

PFOA, PFOS, PFHxS e PFNA LOQ>50%

OUTCOMES

TC, HDL-C, LDL-C, tryglicerides, BMI, SBP, DBP

Associazione tra ln-PFAS (ln ng/mL) e lipidi sierici (mg/dL) da modelli GAM.

PFAS	Adolescents				Children			
	TC	HDL	LDL	TRIGLYCERIDES	TC	HDL	LDL	TRIGLYCERIDES
	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)	Coef (95% CI)
ln_pfoa	1.05 (0.31, 1.80)	-0.17 (-0.47, 0.14)	1.03 (0.39, 1.66)	0.01 (0.00, 0.03)	0.85 (-0.44, 2.14)	0.64 (0.09, 1.19)	0.17 (-0.98, 1.32)	0 (-0.02, 0.02)
II Q	1.18 (-0.60, 2.96)	-0.02 (-0.74, 0.71)	1.19 (-0.33, 2.71)	0.01 (-0.02, 0.04)	0.45 (-2.43, 3.33)	0.71 (-0.51, 1.94)	-0.23 (-2.8, 2.34)	-0.01 (-0.05, 0.04)
III Q	1.68 (-0.18, 3.55)	0.10 (-0.67, 0.86)	1.55 (-0.05, 3.15)	0.00 (-0.03, 0.04)	0.31 (-2.59, 3.21)	1.35 (0.12, 2.58)	-1.09 (-3.68, 1.5)	-0.01 (-0.05, 0.03)
IV Q	3.20 (1.20, 5.20)	-0.30 (-1.12, 0.52)	2.99 (1.27, 4.70)	0.04 (0.01, 0.07)	2.97 (0.02, 5.93)	1.46 (0.20, 2.71)	1.58 (-1.06, 4.21)	-0.01 (-0.06, 0.03)
ln_pfoss	3.32 (2.20, 4.45)	1.17 (0.71, 1.63)	2.66 (1.70, 3.62)	-0.02 (-0.04, 0.00)	6.22 (4.32, 8.13)	1.91 (1.1, 2.73)	4.52 (2.8, 6.23)	-0.01 (-0.04, 0.02)
II Q	3.75 (1.98, 5.52)	1.02 (0.29, 1.74)	3.03 (1.51, 4.54)	-0.01 (-0.04, 0.02)	3.80 (1.05, 6.56)	2.32 (1.14, 3.49)	2.08 (-0.39, 4.55)	-0.02 (-0.07, 0.02)
III Q	4.10 (2.26, 5.95)	1.30 (0.54, 2.05)	3.11 (1.53, 4.69)	-0.02 (-0.05, 0.01)	5.82 (2.96, 8.68)	2.35 (1.13, 3.57)	3.52 (0.96, 6.09)	0.01 (-0.04, 0.05)
IV Q	5.84 (3.88, 7.79)	1.83 (1.04, 2.63)	4.63 (2.96, 6.31)	-0.03 (-0.06, 0.01)	8.34 (5.51, 11.17)	2.99 (1.78, 4.20)	5.83 (3.28, 8.39)	-0.04 (-0.08, 0)
ln_pfhxs	1.49 (0.60, 2.37)	-0.05 (-0.41, 0.31)	1.44 (0.68, 2.19)	0.01 (-0.01, 0.02)	1.30 (-0.28, 2.88)	0.8 (0.12, 1.47)	0.54 (-0.87, 1.96)	-0.01 (-0.03, 0.01)
II Q	1.96 (0.20, 3.73)	-0.16 (-0.88, 0.56)	2.03 (0.52, 3.55)	0.01 (-0.02, 0.04)	-1.04 (-3.84, 1.76)	0.46 (-0.73, 1.65)	-1.70 (-4.19, 0.8)	0 (-0.04, 0.04)
III Q	1.72 (-0.10, 3.54)	0.14 (-0.60, 0.88)	1.60 (0.05, 3.16)	0.00 (-0.03, 0.03)	0.56 (-2.35, 3.46)	1.68 (0.44, 2.91)	-1.22 (-3.81, 1.38)	0 (-0.04, 0.04)
IV Q	3.80 (1.83, 5.77)	0.07 (-0.74, 0.87)	3.65 (1.97, 5.33)	0.02 (-0.02, 0.05)	1.95 (-0.99, 4.89)	1.32 (0.07, 2.56)	0.76 (-1.86, 3.39)	-0.02 (-0.07, 0.02)
PFNA low	3.43 (1.91, 4.95)	1.07 (0.45, 1.69)	2.35 (1.05, 3.65)	0.00 (-0.02, 0.03)	2.95 (0.39, 5.50)	1.31 (0.22, 2.40)	1.58 (-0.71, 3.87)	-0.01 (-0.05, 0.03)
PFNA medium	3.58 (1.83, 5.33)	1.45 (0.73, 2.17)	3.04 (1.54, 4.54)	-0.03 (-0.06, 0.00)	7.53 (3.81, 11.25)	1.8 (0.21, 3.38)	6.06 (2.73, 9.39)	-0.02 (-0.07, 0.04)

PFAS Mixture e lipidi

POPOLAZIONE } 36.517 soggetti di età compresa tra 20 e 64 anni
ESPOSIZIONI } PFOA, PFOS, PFHxS e PFNA LOQ>50%
OUTCOMES } TC, HDL-C, LDL-C

Il metodo permette di stimare:

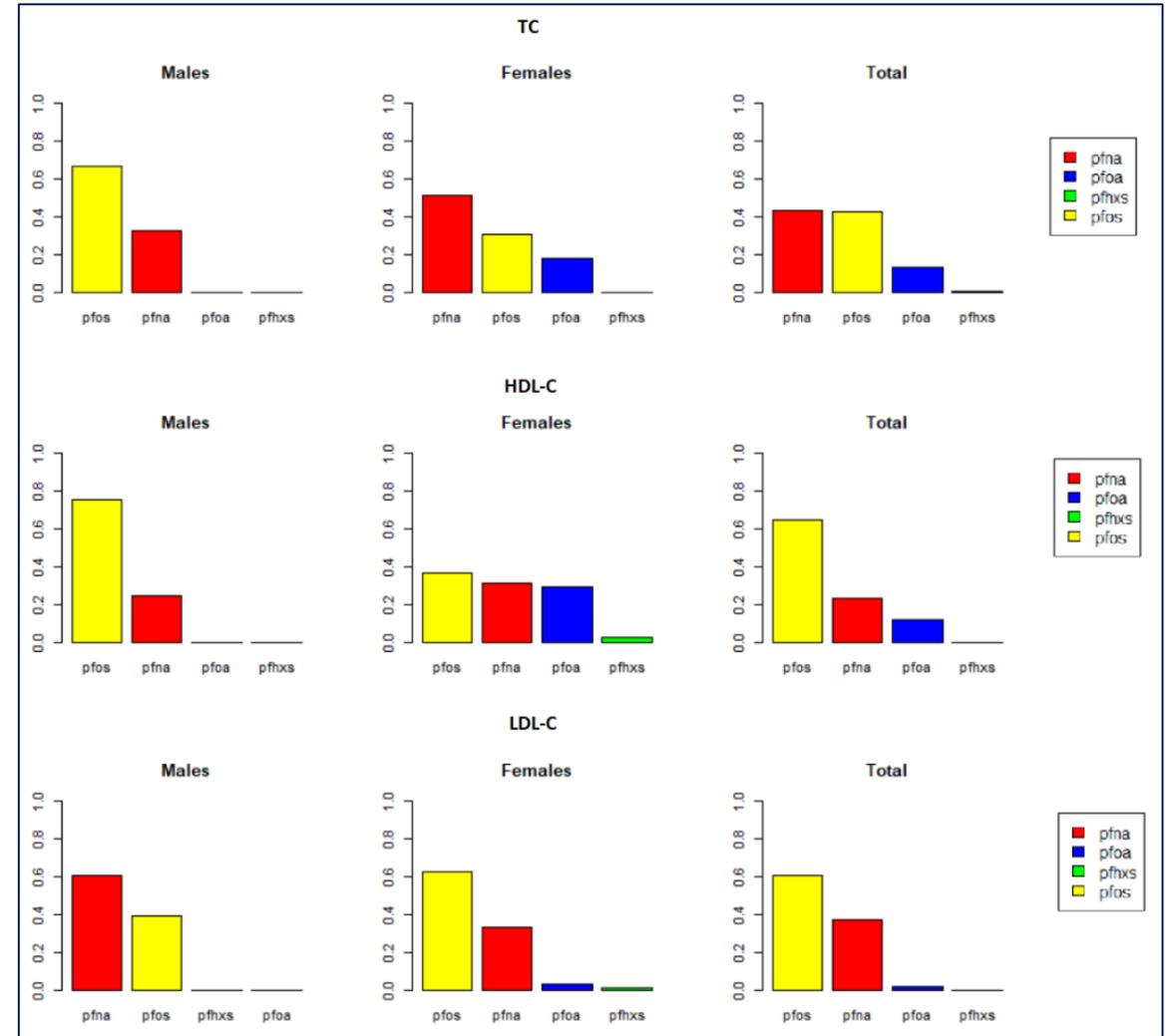
1. Effetto complessivo
2. Pesi di ciascun PFAS: identificazione chemicals of concern



sostanze di peso superiore al 25% (100%/c).

Cambiamenti (mg/dL) per incrementi nel quartile dell'indice WQS

Outcome	Males		Females		Total	
	β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%
TC	3.63	[2.88 - 4.39]	4.61	[3.54 - 5.67]	4.09	[3.47 - 4.71]
HDL-C	0.70	[0.46 - 0.95]	1.61	[1.25 - 1.97]	1.13	[0.92 - 1.33]
LDL-C	3.46	[2.70 - 4.22]	2.57	[1.89 - 3.24]	3.14	[2.65 - 3.63]



Mixture di PFAS ed esiti cardio-metabolici in ex-lavoratori di sesso maschile d altamente esposti

Characteristics		Freq	%
Sesso	Femmine	53	18.40%
	Maschi	235	81.60%

Criteria di esclusione:

Donne e under 30 anni

N=232 maschi ex-lavoratori

Distribuzioni delle concentrazioni sieriche di PFAS (ng/mL) nella popolazione in studio (n=232)

PFAS	Maschi							
	Mean	SD	GM	Min	p25	p50	p75	Max
PFOA	624.74	1584.00	87.40	0.35	14.88	80.75	469.55	13033.30
PFOS	15.62	31.28	8.91	0.35	4.95	8.55	15.93	343.00
PFHxS	29.99	75.63	7.99	0.35	2.40	6.80	21.00	597.50
PFNA	1.03	0.79	0.84	0.35	0.50	0.80	1.30	5.00

PFOA	60.70
PFOS	5.10
PFHxS	7.40
PFNA	0.50

Mediane in maschi altamente esposti in Veneto (20-64)

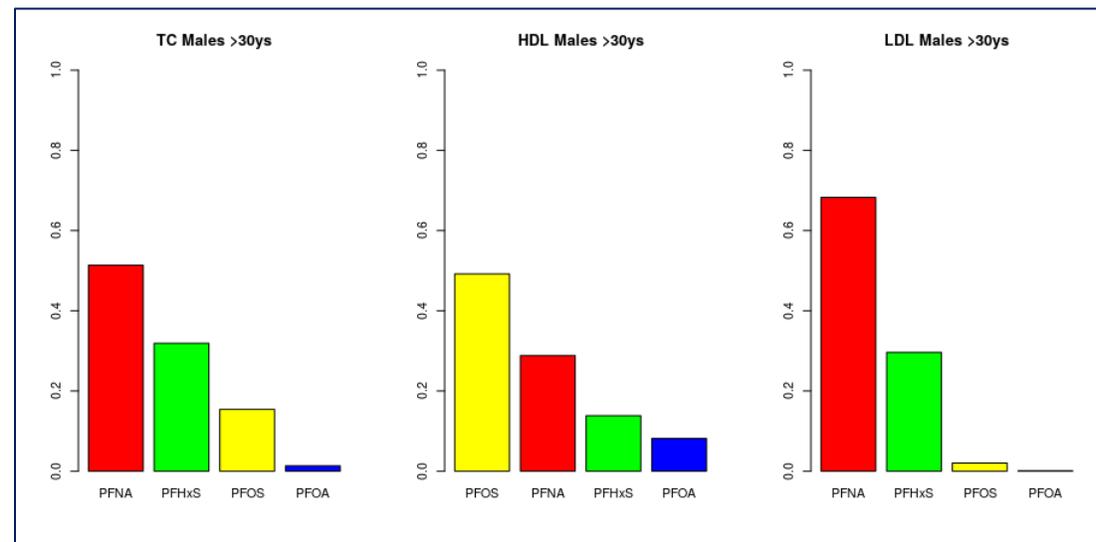
Risultati Ex Laboratori

GAM

PFAS	Quartile	Total C		
		β	CI 95%	
PFOA	Q1 [0.354,14.2]	208.50		
	Q2 (14.2,76.3]	3.79	-12.85	20.42
	Q3 (76.3,425]	-0.04	-15.93	15.85
	Q4 (425,13000]	19.14	2.53	35.74
	per ln-ng/mL	2.71	0.04	5.39
PFOS	Q1 [0.354,4.27]	203.72		
	Q2 (4.27,7.5]	12.70	-3.57	28.96
	Q3 (7.5,15]	12.51	-2.70	27.72
	Q4 (15,343]	18.89	2.83	34.95
	per ln-ng/mL	6.78	0.55	13.02
PFHxS	Q1 [0.354,2.27]	204.26		
	Q2 (2.27,6.65]	12.54	-4.89	29.98
	Q3 (6.65,20.8]	7.23	-9.76	24.23
	Q4 (20.8,598]	16.36	-0.94	33.65
	per ln-ng/mL	3.53	-0.25	7.31
PFNA	Q1 [0.354,0.5]	203.17		
	Q2 (0.5,0.8]	15.60	-3.72	23.78
	Q3 (0.8,1.3]	12.79	-5.69	20.20
	Q4 (1.3,9.6]	26.28	8.15	34.72
	per ln-ng/mL	11.19	1.93	20.46

WQS

TC		HDL		LDL	
β	CI 95%	β	CI 95%	β	CI 95%
9.05	2.04 16.05	1.15	-1.07 3.37	6.79	0.51 13.07

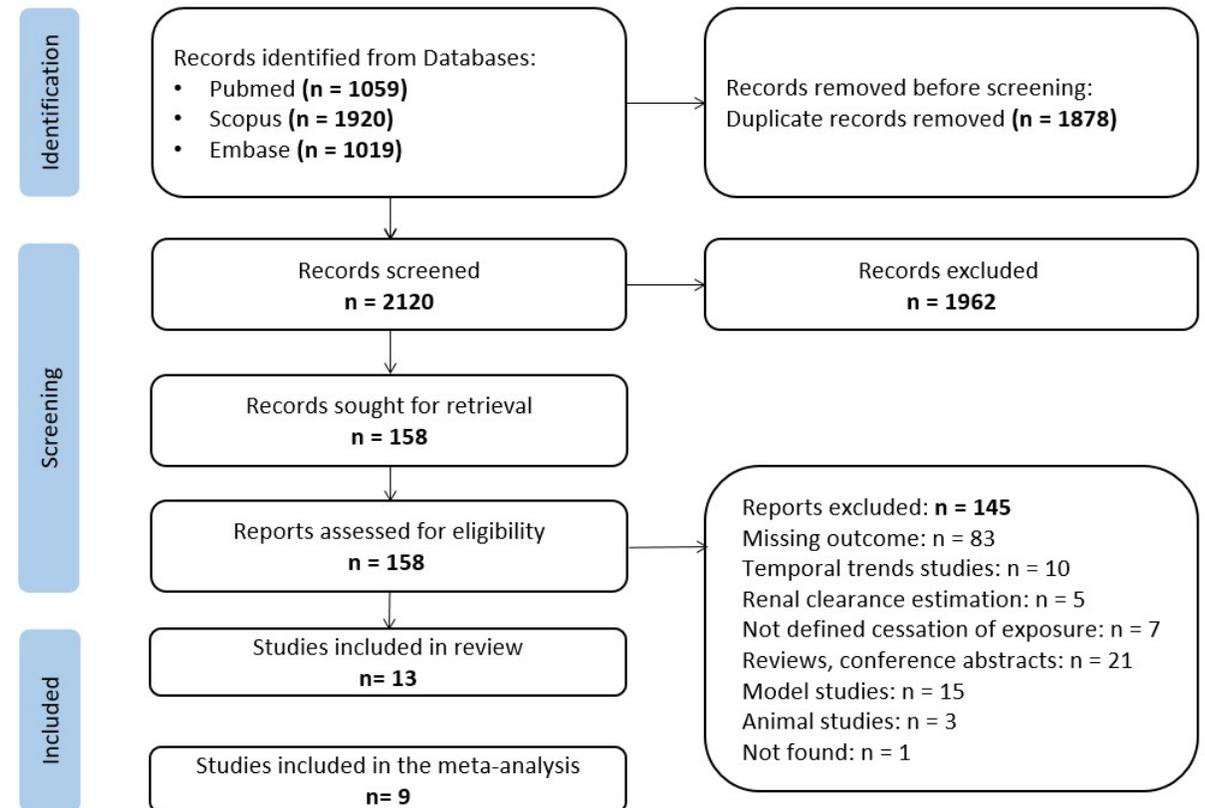


Stima dell'emivita dei PFAS negli studi sull'uomo: Revisione sistematica e meta-analisi

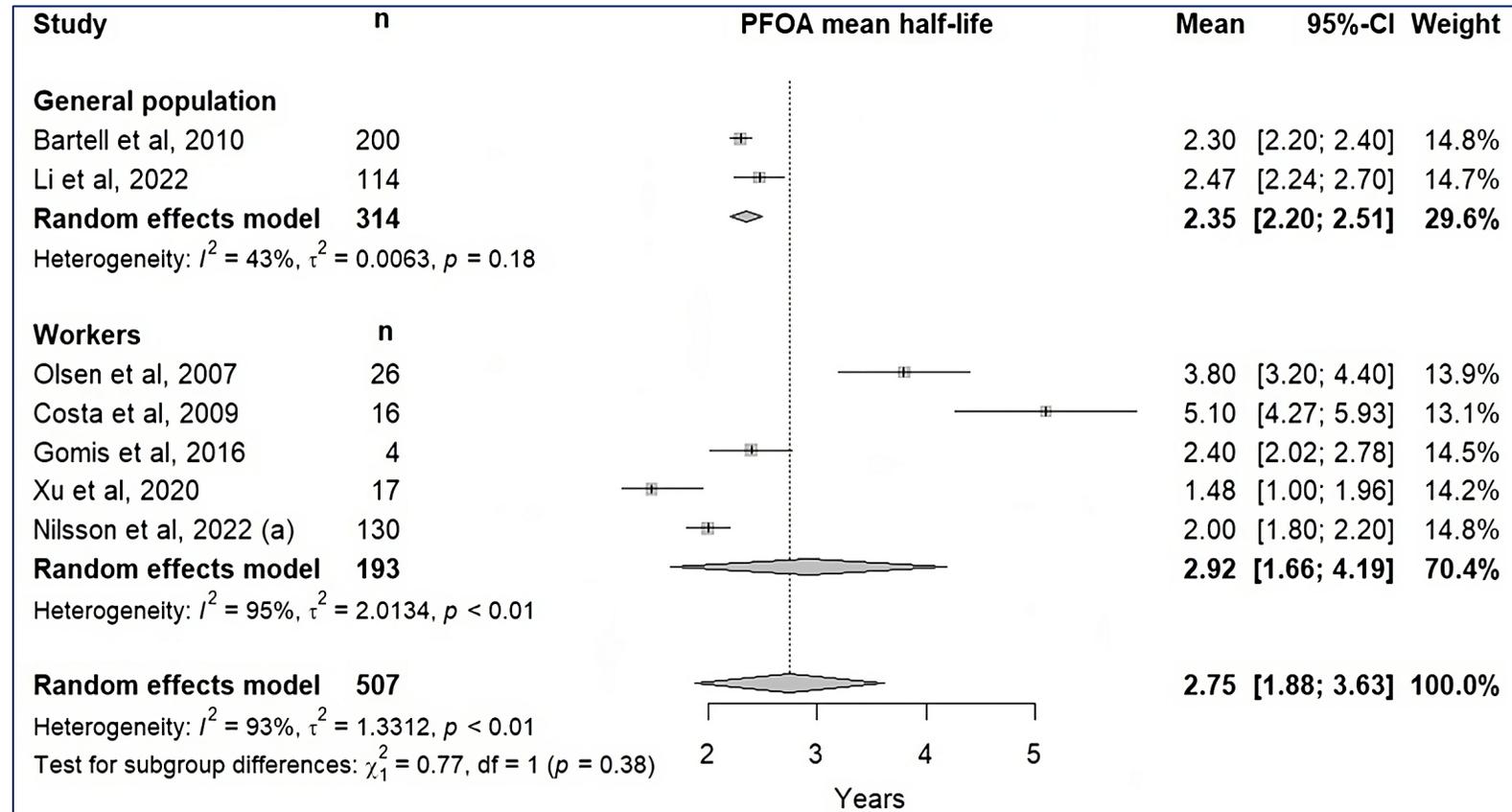
Emivita: tempo necessario affinché la concentrazione di PFAS si dimezzi rispetto alla dose iniziale. Essenziale per quantificare la persistenza dei PFAS, la loro tossicità e il meccanismo d'azione nell'uomo.

Obiettivi: riassumere le evidenze riguardanti l'emivita dei PFAS nell'uomo, i limiti e le incertezze della stima dell'emivita, fornendo suggerimenti per studi futuri sull'argomento.

Criteri di esclusione: tendenze temporali, nessuna informazione sulla cessazione dell'esposizione, emivita stimata utilizzando la clearance renale.



Emivita del PFOA, stratificata in base al tipo di popolazione



Le stime variavano da 2,35 anni (IC 95%: 2,20-2,51) nella popolazione generale esposta a 2,92 anni (IC 95%: 1,66-4,19) nei lavoratori esposti.

Determinanti dell'emivita sierica di PFOA dopo la fine dell'esposizione: uno studio longitudinale su soggetti altamente esposti nella Regione Veneto

Obiettivo

- Stimare l'emivita PFOA: il tempo necessario affinché la concentrazione sierica si dimezzi (cessata l'esposizione)
- Identificare i suoi determinanti, ovvero i fattori che possono influenzare l'emivita del PFOA

Population

Soggetti ≥ 14 anni che si sono arruolati in entrambe le ondate di sorveglianza (n=5,860)

Età mediana:

↪ 28 anni (Q1-Q3: 19-36)

Distanza mediana tra i round:

↪ 47 mesi (Q1-Q3: 44-50)

I partecipanti di età inferiore ai 14 anni sono stati considerati separatamente dai giovani adulti, a causa delle loro differenze nei modelli di diluizione ed escrezione, derivanti dalla crescita in corso

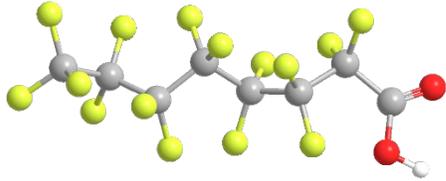
Risultati – Riduzioni di PFAS

PFOA sierico al baseline → più elevati rispetto a quelli rilevati nella popolazione generale
 PFOS e PFHxS sierici al baseline → abbastanza simili a quelli misurati sulla popolazione generale^c

	PFAS	Median (IQR)		Median % reduction
		1° Round	2° Round	
Total	PFOA	49 (23-94.95)	18.4 (7.8-39.4)	-62.45%
	PFOS	4.3 (2.8-6.5)	3 (1.9-4.6)	-30.23%
	PFHxS	4.3 (2.3-8.5)	2.6 (1.3-5.5)	-39.53%
Males	PFOA	71.5 (36.1-130.3)	31.3 (15.1-57.48)	-56.22%
	PFOS	5.3 (3.6-7.9)	3.9 (2.6-5.8)	-26.42%
	PFHxS	7.1 (3.6-12.7)	4.8 (2.5-8.6)	-32.39%
Females	PFOA	33.7 (16.1-62)	11.1 (4.7-22.2)	-67.06%
	PFOS	3.5 (2.4-5.1)	2.3 (1.6-3.4)	-34.29%
	PFHxS	3 (1.7-5.1)	1.6 (0.9-2.8)	-51.52%

- Forte diminuzione di tutti i PFAS
- Livelli più elevati nei maschi
- Maggiori riduzioni nelle femmine

Risultati - Emivita del PFOA per sesso

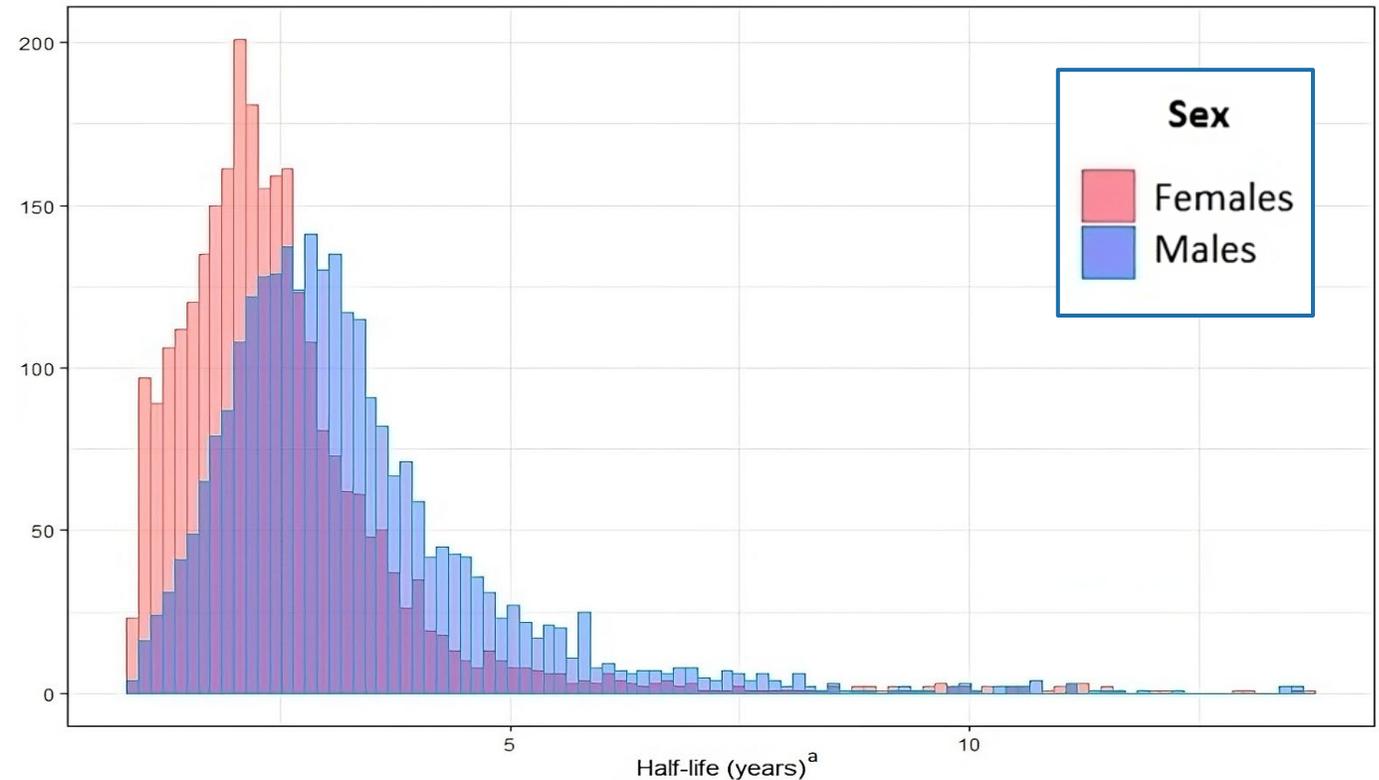


PFOA mean half-life (95% CI)	
<i>Total</i>	2.36 (2.33, 2.40)
<i>Males</i>	2.83 (2.78, 2.89)
<i>Females</i>	2.04 (2.00, 2.08)



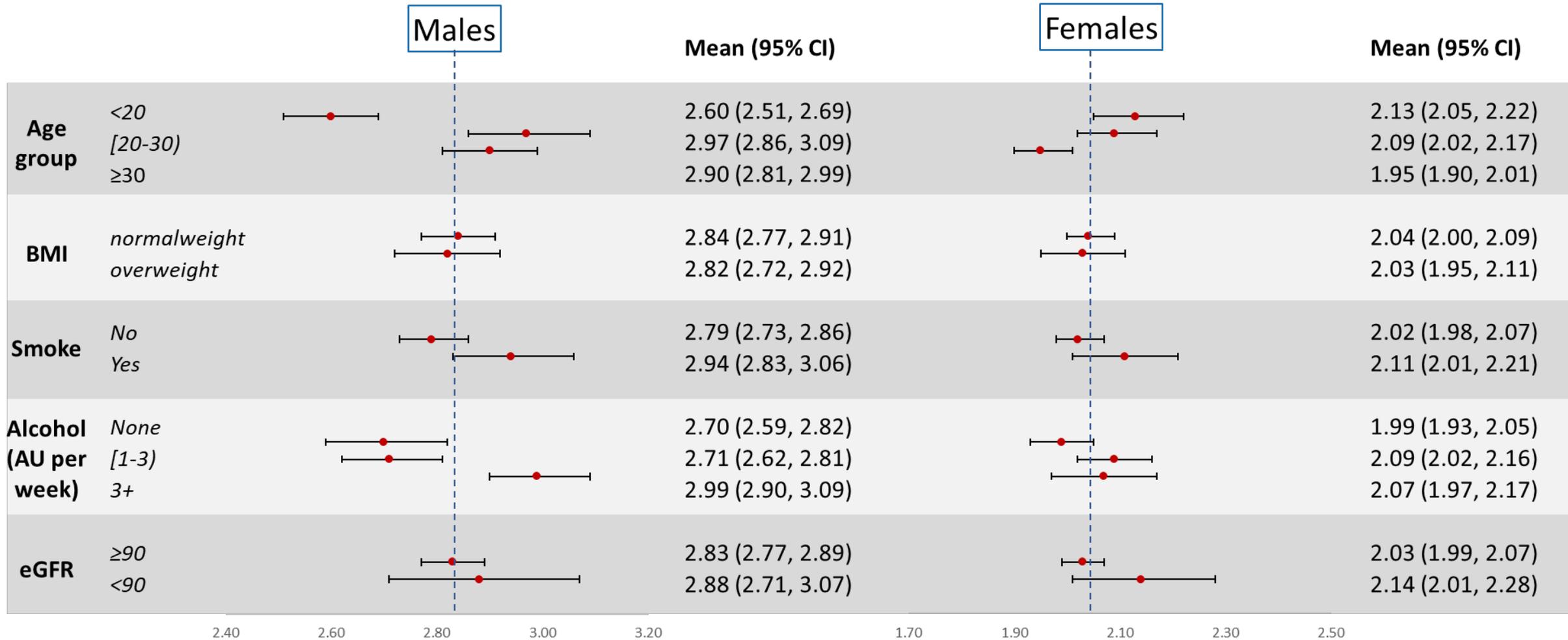
L'effetto del sesso è prevedibile poiché le femmine hanno vie di escrezione aggiuntive

Distribuzione delle emivite individuali per sesso

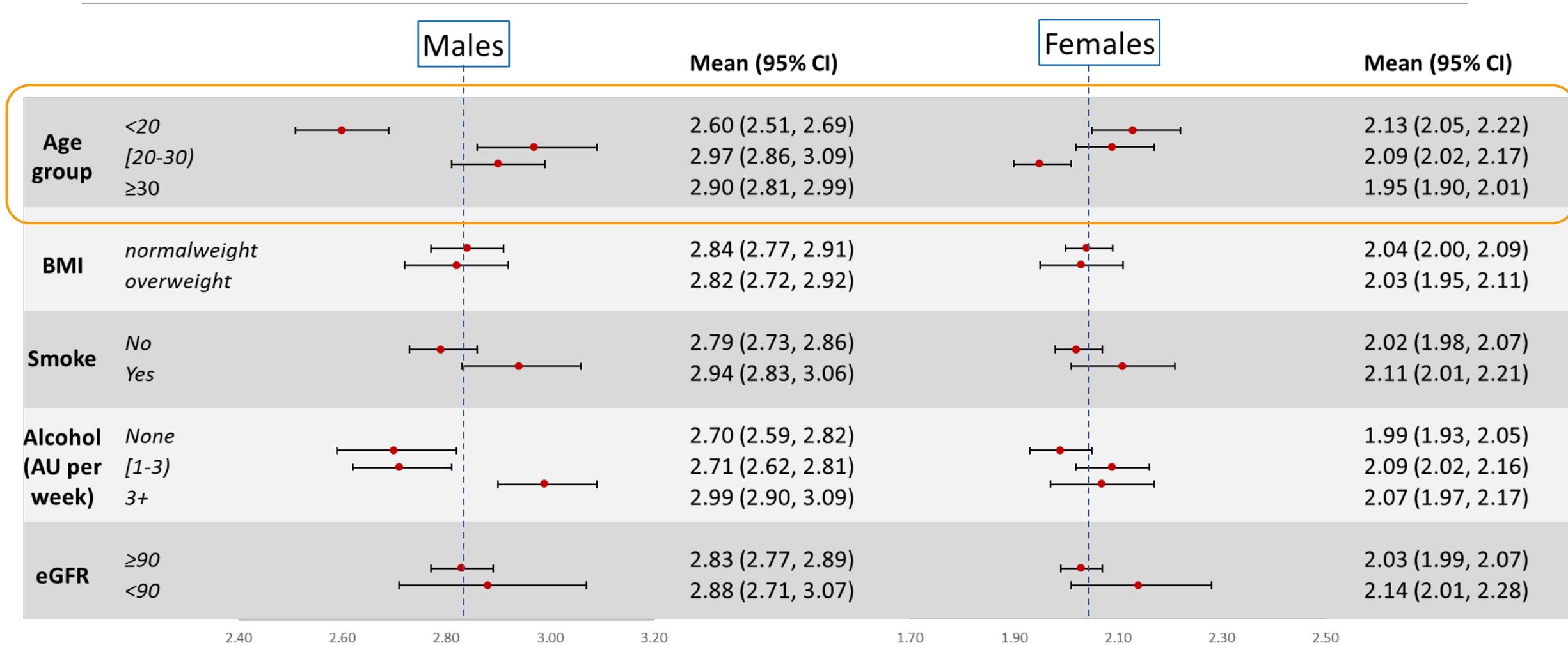


Stime < 0,05 (Emivite > 15 anni sono state escluse dallo istogramma)

Risultati - Emivite stratificate di PFOA

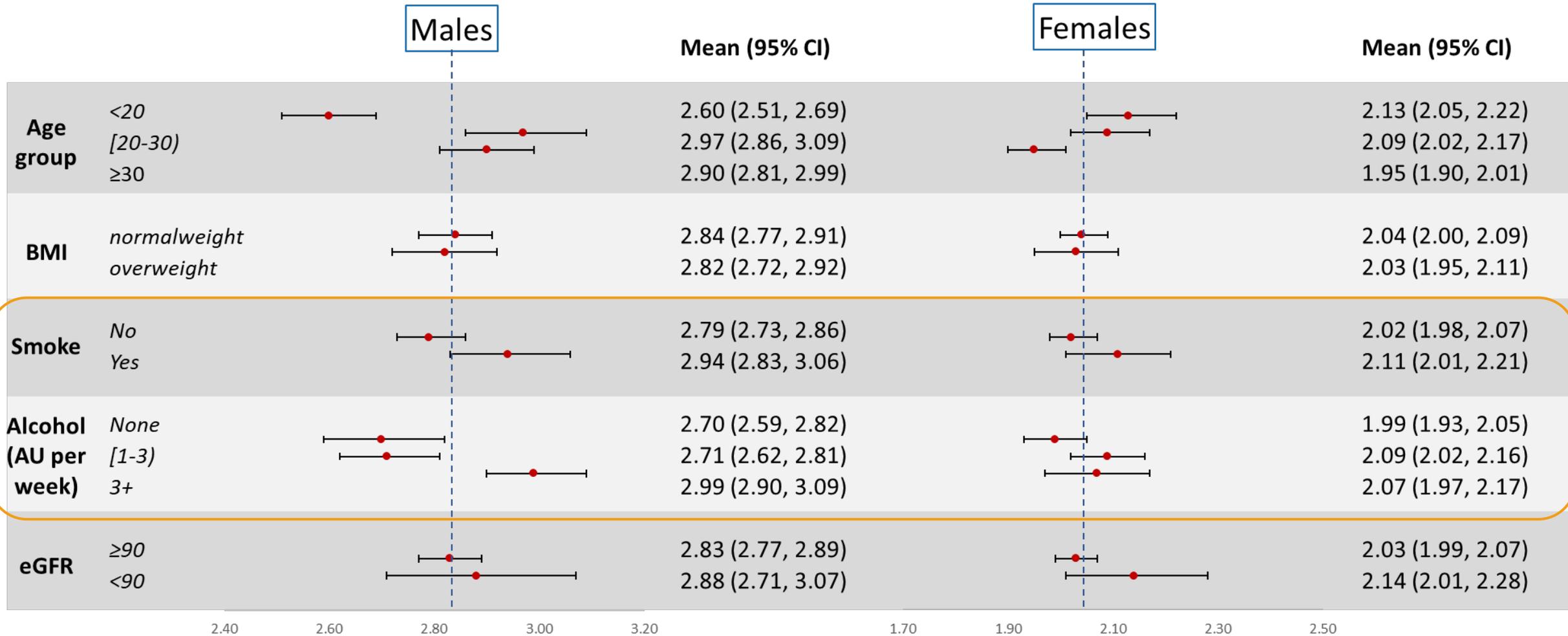


Risultati - Emivite stratificate di PFOA



Effetto dell'età specifico per sesso

Risultati - Emivite stratificate di PFOA



Effetto dell'età specifico per sesso

Eliminazione più rapida nei non fumatori e non bevitori

Soprattutto maschi

Conclusioni

Si tratta di una popolazione unica: il biomonitoraggio è offerto all'intera popolazione esposta.

Il programma ha premesso una valutazione approfondita **dell'esposizione individuale** e dei **fattori di rischio** per molteplici esiti di salute, fornendo una consulenza personalizzata per l'esposizione e la riduzione del rischio, e l'invio di soggetti con valori anormali per la successiva valutazione diagnostica e terapeutica.

- Evidenza di associazioni significative tra le concentrazioni di PFAS e molteplici biomarcatori clinici
→ *clinicamente rilevanti specialmente per il profilo lipidico.*
- Conferma delle associazioni in gruppi di popolazione specifici (ex-lavoratori, adolescenti, bambini, over 50).
- Stima dell'emivita sierica e dei fattori che modificano il meccanismo di escrezione di queste sostanze.

Le analisi future esamineranno i cambiamenti nel tempo delle concentrazioni sieriche in relazione ai cambiamenti nei marcatori clinici, per capire se le associazioni evidenziate trasversalmente sono reversibili.

Grazie per l'attenzione



Cristina Canova

Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardio-Thoraco-Vascular Sciences and Public Health, Padova, Italy.

E-mail: cristina.canova@unipd.it

LSHTM: Tony Fletcher

Regione Veneto: Francesca Russo, Filippo Da Re, Gisella Pitter

UBEP: Giulia Barbieri, Elisa Gallo, Teresa Dalla Zuanna, Erich Batzella, Isabella Rosato, Mirko Berti

Gli autori dichiarano di non avere interessi finanziari o relazioni personali in conflitto tra loro, che potrebbero aver influenzato il lavoro riportato in questa presentazione.

Articoli pubblicati (1)

- Pitter G, Da Re F, Canova C, Barbieri G, Zare Jeddi M, Daprà F, Manea F, Zolin R, Bettega AM, Stopazzolo G, Vittorii S, Zambelli L, Martuzzi M, Mantoan D, Russo F. *Serum Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in Adolescents and Young Adults Exposed to Contaminated Drinking Water in the Veneto Region, Italy: A Cross-Sectional Study Based on a Health Surveillance Program*. *Environ Health Perspect*. 2020 Feb; 128(2): 27007. doi: 10.1289/EHP5337. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32068468; PMCID: PMC7064325.
- Pitter G, Zare Jeddi M, Barbieri G, Gion M, Fabricio ASC, Daprà F, Russo F, Fletcher T, Canova C. *Perfluoroalkyl substances are associated with elevated blood pressure and hypertension in highly exposed young adults*. *Environ Health*. 2020 Sep 21; 19(1): 102. doi: 10.1186/s12940-020-00656-0. PMID: 32958007; PMCID: PMC7507812.
- Canova C, Barbieri G, Zare Jeddi M, Gion M, Fabricio A, Daprà F, Russo F, Fletcher T, Pitter G. *Associations between perfluoroalkyl substances and lipid profile in a highly exposed young adult population in the Veneto Region*. *Environ Int*. 2020 Dec; 145: 106117. doi: 10.1016/j.envint.2020.106117. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971418.
- Zare Jeddi M, Dalla Zuanna T, Barbieri G, Fabricio ASC, Daprà F, Fletcher T, Russo F, Pitter G, Canova C. *Associations of Perfluoroalkyl Substances with Prevalence of Metabolic Syndrome in Highly Exposed Young Adult Community Residents-A Cross-Sectional Study in Veneto Region, Italy*. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 29; 18(3): 1194. doi: 10.3390/ijerph18031194. PMID: 33572770; PMCID: PMC7908308.
- Dalla Zuanna T, Savitz DA, Barbieri G, Pitter G, Zare Jeddi M, Daprà F, Fabricio ASC, Russo F, Fletcher T, Canova C. *The association between perfluoroalkyl substances and lipid profile in exposed pregnant women in the Veneto region, Italy*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Feb; 209: 111805. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111805. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33360787.
- Catelan D, Biggeri A, Russo F, Gregori D, Pitter G, Da Re F, Fletcher T, Canova C. *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 Mar 8; 18(5): 2734. doi: 10.3390/ijerph18052734. PMID: 33800362; PMCID: PMC7967461.

Articoli pubblicati (2)

- Zare Jeddi M, Soltanmohammadi R, Barbieri G, Fabricio ASC, Pitter G, Dalla Zuanna T, Canova C. *To which extent are per-and poly-fluorinated substances associated to metabolic syndrome?* Rev Environ Health. 2021 May 24. doi: 10.1515/reveh-2020-0144. Epub ahead of print. PMID: 34036763.
- Canova C, Di Nisio A, Barbieri G, Russo F, Fletcher T, Batzella E, Dalla Zuanna T, Pitter G. *PFAS Concentrations and Cardiometabolic Traits in Highly Exposed Children and Adolescents.* Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 7; 18(24): 12881. doi: 10.3390/ijerph182412881. PMID: 34948492; PMCID: PMC8701234.
- Gallo E, Barbiellini Amidei C, Barbieri G, Fabricio ASC, Gion M, Pitter G, Daprà F, Russo F, Gregori D, Fletcher T, Canova C. *Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone levels in a highly exposed population in the Veneto Region.* Environ Res. 2022 Jan; 203: 111794. doi: 10.1016/j.envres.2021.111794. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358507.
- Rosato I, Zare Jeddi M, Ledda C, Gallo E, Fletcher T, Pitter G, Batzella E, Canova C. *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 Apr 1; 205:112565. doi: 10.1016/j.envres.2021.112565. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34915031.
- Batzella, E., Girardi, P., Russo, F., Pitter, G., Da Re, F., Fletcher, T., Canova, C., 2022. *Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach.* Environmental Research 212, 113225. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113225>