

Przyczyny ogólne, choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelność z powodu nowotworów w populacji dużego włoskiego obszaru skażonego substancjami perfluoroalkilowymi i polifluoroalkilowymi (1980–2018)

Streszczenie

Tło

Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) są powiązane z wieloma niekorzystnymi schorzeniami. Jednym z głównych skutków jest rakotwórczość u ludzi, co zasługuje na dalsze wyjaśnienie. Zgłoszono wyraźne powiązania z rakiem nerek i rakiem jąder. W 2013 roku w trzech prowincjach regionu Veneto (północne Włochy) odkryto duży epizod skażenia wód powierzchniowych, gruntowych i pitnych PFAS, obejmujący 30 gmin i populację około 150 000. Raportujemy o temporalnej ewolucji śmiertelności z ogólnej przyczyny oraz wybranej śmiertelności specyficznej dla przyczyn według okresu kalendarzowego i kohorty urodzeniowej w lokalnej populacji w latach 1980–2018.

Metody

Włoski Narodowy Instytut Zdrowia wstępnie przetworzył i udostępnił anonimowe dane z archiwów aktów zgonu Włoskiego Instytutu Statystyki dla mieszkańców prowincji Vicenza, Padoa i Werona (mężczyźni, $n = 29\,629$; kobiety, $n = 29\,518$), którzy zmarli w latach 1980–2018. Analiza okresu kalendarzowego została przeprowadzona poprzez obliczenie standaryzowanych wskaźników śmiertelności, wykorzystując całkowitą populację trzech prowincji w tym samym okresie kalendarzowym jako punkt odniesienia. Analiza kohort urodzeniowych została przeprowadzona z wykorzystaniem skumulowanych standaryzowanych wskaźników śmiertelności z okresu 20–84 lat. Ekspozycja została zdefiniowana jako bycie zamieszkującym w jednej z 30 gmin *Czerwonego Obszaru*, gdzie akwedukt zasilający wodę pitną był zasilany przez skażone wody gruntowe.

Wyniki

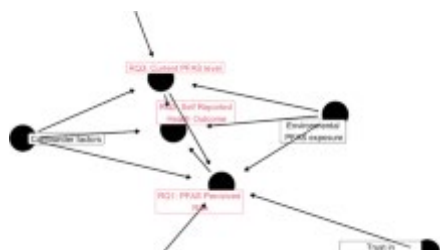
W ciągu 34 lat między 1985 (zakładaną datą początkową skażenia wody) a 2018 rokiem (ostatnim rokiem dostępności danych o śmiertelności specyficznej dla przyczyny), w populacji rezydentów obszaru *Czerwonego* zaobserwowaliśmy 51 621 zgonów wobec 47 731 spodziewanych (wiek i płeć – SMR: 108; 90% CI: 107–109). Znaleźliśmy dowody na zwiększone śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (w szczególności chorób serca i niedokrwienych chorób serca) oraz złośliwych nowotworów, w tym raka nerki i jąder.

Wnioski

Po raz pierwszy formalnie wykazano związek narażenia na PFAS z śmiertelnością z chorób sercowo-naczyniowych. Dowody dotyczące raka nerki i raka jądra są zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

[Zobacz raporty recenzowane tego artykułu](#)

Podobne treści oglądane przez innych



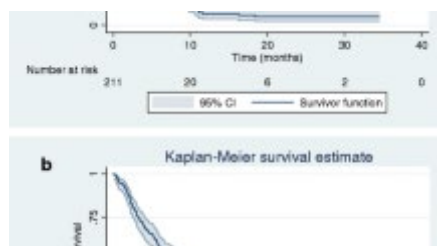
[Matki żyjące z zanieczyszczeniem substancjami perfluoroalkilowymi: ocena postrzeganego ryzyka zdrowotnego i samozgłaszanych chorób](#)

Artykuł 14 kwietnia 2022



[Ocena opcji oczyszczania wody studni skażonej perfluorowanymi substancjami alkilowymi na podstawie oceny cyklu życia](#)

Artykuł 13 lipca 2018



[Rzeczywiste wyniki kliniczne dotyczące winfluniny u pacjentów z nawrotem przerzutowego raka urotelialnego leczonego platyną: włoskie badanie wieloośrodkowe \(MOVIE-GOIRC 01-2014\)](#)

Artykuł Otwarty dostęp 19 lipca 2017

Poznaj powiązane tematy

Odkryj najnowsze artykuły, książki i wiadomości z pokrewnych tematów, polecane za pomocą uczenia maszynowego.

- [Bezpieczeństwo chemiczne](#)
- [Chemioprophylaktyka](#)
- [Fluoroza](#)
- [Śmiertelność i długowieczność](#)
- [Czynniki ryzyka](#)
- [Toksykologia](#)

Tło

Syntetyczne przemysłowe chemikalia per- i polifluoroalkilowe (PFAS) są sprzedawane od lat 40. XX wieku i szeroko stosowane od lat 50. XX wieku w szerokim zakresie zastosowań [1]. Według amerykańskiego Narodowego Instytutu Nauk o Zdrowiu Środowiskowym, istnieje około 15 000 różnych cząsteczek PFAS, ale setki nowych i wcześniej niezgłaszanych PFAS oraz związków powiązanych z PFAS – tzw. "wyłaniających się" PFAS – są nadal identyfikowane przez badaczy [2, 3].

PFAS mają unikalną właściwość hydrofobowo-lipofilowego łańcucha węgla, w którym atomy fluoru znajdują się zamiast wodoru w przynajmniej części atomów węgla [4]. Ponieważ wiązanie węgiel-fluor należy do najsilniejszych z nich, PFAS wykazują wysoką odporność na degradację. Czyni je wartościowymi przemysłowo, zwłaszcza w zastosowaniach w wysokich temperaturach lub wysokich ciśnieniach, albo w środowiskach korozyjnych [1,2,3].

Z tym sukcesem przemysłowym wiąże się jednak problem, że PFAS trudno rozkładać za pomocą normalnych procesów chemicznych, fizycznych lub biologicznych, w tym konwencjonalnych procesów oczyszczania wody i ścieków [5]. To powoduje ich trwałość w glebie, wodzie, powietrzu i organizmach [6]. PFAS znaleziono na całym świecie w różnych mediach środowiskowych [5], w tym w wodzie powierzchniowej, gruntowej i pitnej [4, 7, 8]. Ilościowo najważniejszymi źródłami zanieczyszczeń są zakłady produkcyjne [9, 10], a następnie emisje z komunalnych i przemysłowych oczyszczalni ścieków [9, 11,12,13].

Najczęściej narażone są na PFAS przez spożycie skażonej wody lub żywności (w tym zanieczyszczenia z pakowania żywności), używanie produktów z PFAS lub wdychanie powietrza zanieczyszczonego PFAS. Ze względu na ich utrzymanie, poziom niektórych PFAS w surowicy może wzrastać przez dłuższy czas [14]. Rosnące badania epidemiologiczne sugerują, że ekspozycja na wysokie poziomy PFAS może być powiązana z wieloma niekorzystnymi schorzeniami, w tym obniżoną płodnością u mężczyzn [15] i kobiet [14], wadami wrodzonymi [16], opóźnionym rozwojem [17],

osteoporozą u młodych osób [18, 19], uszkodzeniem układu odpornościowego [20], zmniejszoną odpowiedzią przeciwciał po szczepieniu, alergią i astmą u dzieci [21], choroby wątroby [22], podwyższony poziom cholesterolu w surowicy [23], upośledzona funkcja tarczycy [24], insulinooporność [25], cukrzyca ciążowa [26], nadciśnienie wywołane ciążą [27], zaburzenia neuroendokrynologiczne [28] oraz nowotwory.

W odniesieniu do tego ostatniego, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) ponownie oceniła rakotwórczość kwasu perfluorooktanowego (PFOA) i kwasu perfluorooktansulfonowego (PFOS) w listopadzie 2023 roku [29]. PFOA została sklasyfikowana jako "rakotwórcza dla ludzi" (Grupa 1) na podstawie "wystarczających" dowodów u zwierząt eksperymentalnych oraz "silnych" dowodów mechanistycznych u osób narażonych, wskazując na związek ze zmianami epigenetycznymi i immunosupresyjnym działaniem. Dodatkowo, istnieją "ograniczone" dowody epidemiologiczne u ludzi na związek między PFOA a ryzykiem raka nerki i raka jąder. PFOS został sklasyfikowany jako "potencjalnie rakotwórczy dla ludzi" (Grupa 2B) na podstawie "silnych" dowodów mechanistycznych. Dowody na związek między ekspozycją na PFOS a rakiem u zwierząt doświadczalnych uznano za "ograniczone", a dowody dotyczące raka u ludzi za "niewystarczające". Wynika to z faktu, że nieliczne dostępne badania doprowadziły do pozytywnych wyników tylko sporadycznie i niekonsekwentnie. Wygląda na to, że wciąż jest wiele miejsca na dalsze badania epidemiologiczne.

W wielu krajach odkrywana jest stale liczba skażonych miejsc [30]. Ważnym dowodem na narażenie na PFAS jest C8 Health Project, seria badań populacyjnych przeprowadzonych w celu zbadania społeczności mieszkającej w pobliżu zakładu produkcji fluoroproduktów DuPont Washington Works w Parkersburg, Wirginia Zachodnia, USA [31,32,33,34]. Jednak największy na świecie odnotowany dotychczas epizod skażenia wody PFAS miał miejsce we Włoszech [35]. W 2011 roku Instytut Badań Wodnych Narodowej Rady Badawczej (IRSA-CNR) został zlecony przez włoskie Ministerstwo Ochrony Środowiska, Ziemi i Morza w celu zbadania skażenia PFAS w najważniejszych dorzeczach rzek kraju [36]. W 2013 roku wyniki badania ujawniły zanieczyszczenie powierzchni, gruntu i wód pitnych części prowincji Vicenza, Padwie i Werona, położonych w regionie Veneto (północne Włochy), w której według wstępnych szacunków uczestniczyło około 125 000 osób [13, 35, 37].

W niniejszym artykule przedstawiamy badanie dotyczące temporalnej ewolucji śmiertelności z ogólnej przyczyny oraz wyselekcyjnej śmiertelności specyficznej dla przyczyn według okresu kalendarzowego i kohorty urodzeniowej w populacji zamieszkiwanej na obszarze skażonym w latach 1980–2018.

Metody

Środowisko badania: monitorowanie środowiskowe i źródło, obszar oraz czas zanieczyszczenia

Plan monitoringu środowiskowego

Wyniki badania nad skażeniem PFAS w dorzeczach włoskich [37] zostały przekazane Regionalnej Administracji Wenecji Wewnętrznej 11 lipca 2013 roku [38]. Wkrótce potem Agencja Zapobiegania i Ochrony Środowiska Regionu Wenecji (ARPAV) opracowała plan monitoringu środowiskowego, który nadal działa, z dwoma celami: (1) ocena rozległości geograficznej oraz poziomu skażenia wód gruntowych i wód pitnych PFAS oraz (2) identyfikacja ich źródeł. Początkowo w macierzach wodnych mierzono 12 typów PFAS, mianowicie: kwas perfluorobutanoowy (PFBA), kwas perfluorobutano-sulfonowy (PFBS), kwas perfluoropentanoowy (PFPeA), kwas perfluoroheksanonowy (PFHxA), kwas perfluoroheksansulfonowy (PFHxS), kwas perfluoroheptanoowy (PFHpA), PFOA, PFOS, kwas perfluorononanoowy (PFNA), kwas perfluorododanony (PFDeA), kwas perfluorodekanoiczny (PFUnA) oraz kwas perfluorodododenokanoowy (PFDnA) [35].

Analiza chemiczna próbek wody pitnej w 2013 roku wykazała obecność PFOA (mediana, 319 ng/L), PFBA (123 ng/L), PFBS (91 ng/L), PFPeA (70 ng/L), PFHxA (52 ng/L), PFOS (18 ng/L), PFHpA (14 ng/L) oraz PFHxS (< 10 ng/L) [35]. Dalsze szczegóły można znaleźć w innej publikacji [39].

Źródło skażenia PFAS

Fabryka Miteni (dawniej Ri.Mar), zakład produkcyjny zlokalizowany w mieście Trissino (prowincja Vicenza), została zidentyfikowana jako najbardziej prawdopodobne źródło skażenia PFAS w regionie Veneto. Fabryka została założona w latach 50. XX wieku. Produkcja PFAS rozpoczęła się w 1966 roku i została zakończona w 2018 roku [40]. PFAS długłańcuchowe (zawierające ≥ 6 węglów, takie jak PFOA i PFOS) były produkowane w latach 1968–2013, a PFAS krótkłańcuchowe (na przykład PFBA) w latach 2001–2016 [40, 41].

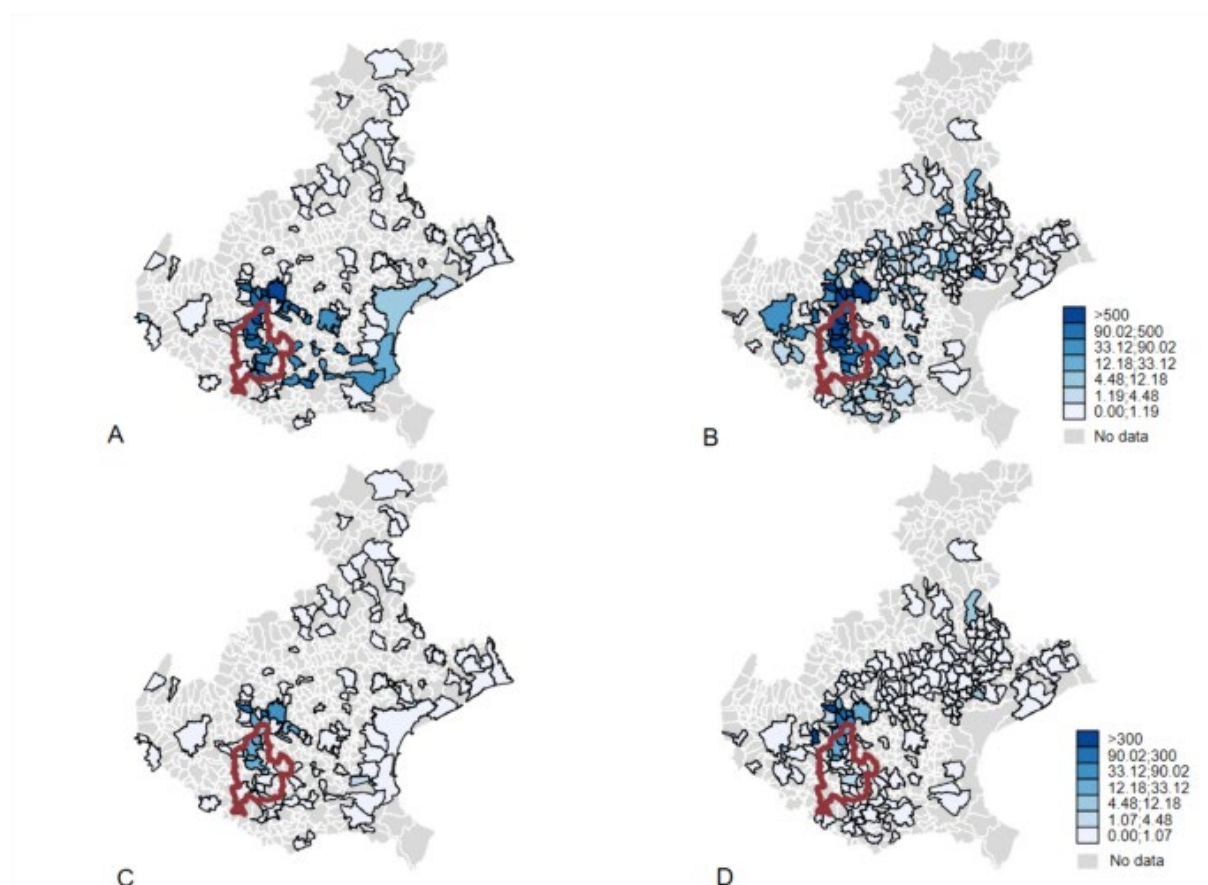
Fabryka Miteni odprowadzała oczyszczone ścieki do miejskiej oczyszczalni ścieków, której produkcja była mieszana z pracami pozostałych czterech oczyszczalni i dostarczana jednym rurociągiem kanalizacyjnym (znanym jako *collettore Arica*) do rzeki Fratta-Gorzone. Te pięć zakładów pobiera wodę z okręgów kanalizacyjnych i przemysłowych prowincji Vicenza. Uniemożliwia to rozróżnienie ścieków pochodzących z zakładu fluorochemicznego od tych wydzielanych przez inne zakłady przemysłowe (głównie fabryki tekstylne i garbarnie). Jednak porównanie składu PFAS z pierwotnego wyrzutu z elektrowni fluorochemicznej z wydzielaniem *collettore Arica* wykazało bliskie podobieństwo [13, 37, 39].

Obszar skażenia wody PFAS

Zanieczyszczenie wód powierzchniowych i gruntowych miało miejsce na obszarze położonym poniżej fabryki Miteni, która posiada dobrze rozwinięty przemysł rolny i spożywczy. Chmura zanieczyszczenia wód gruntowych zajmuje powierzchnię 190^{km2} i obejmuje publiczne akwedukty oraz prywatne studnie w prowincjach Vicenza, Padwie i Werona. Na podstawie wyników monitoringu środowiskowego ARPAV zidentyfikował 30 gmin tworzących obszar maksymalnej ekspozycji (*obszar czerwony*) [42], co daje łączną populację 153 525 mieszkańców na dzień 1 stycznia 2020 roku [43], co stanowi więcej niż wcześniej szacowano [13, 35]. *Obszar Czerwony* dzieli się dalej na *obszar A*, obejmujący gminy obsługiwane przez skażony akwedukt i również położone na powierzchni zanieczyszczenia wód gruntowych, oraz *Obszar Czerwony B*, w tym gminy obsługiwane przez skażony akwedukt, ale nie znajdujące się na powierzchni zanieczyszczenia wód gruntowych.

Zanieczyszczenie zostało zmapowane przez Regionalną Administrację Wenecji w 2013 roku. Mapy są dostępne online [44]. Cyfrowa, nawigowalna mapa jest dostępna na innej stronie internetowej [45]. Rysunek 1 przedstawia mapę skażenia wód przez PFOA i PFOS w latach 2013–2015, czyli od momentu odkrycia skażenia oraz przed pełnym wdrożeniem środków łagodzących i remediacyjnej. Na mapie pokazano również 30 gmin *Czerwonego Obszaru*, które od 1985 roku obsługiwane są przez akwedukt doprowadzający skażone wody gruntowe.

Rys. 1



Mapa stężeń (ng/L) kwasu perfluoroktanowego (PFOA) (górne panele A i B) oraz kwasu perfluoroktanosulfonowego (PFOS) (dolne panele C i D) w wodach powierzchniowych (lewe panele A i C) oraz wodach gruntowych (prawe panele B i D) gmin regionu Veneto (północne Włochy). Czerwony kontur wskazuje *obszar czerwony*. lipiec 2013–czerwiec 2015. Źródło: Agencja ds. Zapobiegania i Ochrony Środowiska Regionu Wenecja (ARPAV) (<https://www.arpa.veneto.it/dati-ambientali/open-data/idrosfera/concentrazione-di-sostanze-perfluoroalchiliche-pfas-nelle-acque-prelevate-da-arpav>). Dostęp 14 lutego 2024)

Obraz w pełnym rozmiarze

W tym badaniu zdefiniowaliśmy narażoną populację jako populację rezydentów *Obszaru Czerwonego*. *Czerwony obszar A* obejmuje gminy (w nawiasie prowincja, do której należy gmina) Alonte (Vicenza, VI), Asigliano Veneto (VI), Brendola (VI), Lonigo (VI), Sarego (VI), Noventa Vicentina (VI), Orgiano (VI), Pojana Maggiore (VI), Montagnana (Padua, PD), Cologna Veneta (Verona, VR), Pressana (VR), Roveredo di Guà (VR) oraz Zimella (VR). Gminy położone w *Czerwonym Obszarze B* to Urbana (PD), Albaredo d'Adige (VR), Arcole (VR), Bevilacqua (VR), Bonavigo (VR), Boschi Sant'Anna (VR), Legnago (VR), Minerbe (VR), Terrazzo (VR) oraz Veronella (VR). *Czerwony obszar B* obejmuje także części gmin Agugliaro (VI), Val Lione (VI), Borgo Veneto (PD), Casale di Scodosia (PD), Lozzo Atestino (PD), Megliadino San Vitale (PD) oraz Merlara (PD).

Termin zanieczyszczenia wody PFAS oraz środki łagodzące i rekultywujące

Według szacunków ARPAV, zanieczyszczenie wód gruntowych rozpoczęło się w 1966 roku w Trissino [46] i dotarło do Montecchio Maggiore w 1970 roku, Almisano w 1984 roku oraz Lonigo – położonego dalej na południe – w 1985 roku.

Niestety, w latach 1985–1989 kilka międzymiejskich i miejskich akweduktów pobierało wodę ze źródła wód gruntowych Almisano. Ponadto połączono je w większy publiczny akwedukt z nowymi zbiornikami wodnymi (*Centrale Madonna di Lonigo*), który dostarcza wodę pitną do 30 gmin w *Czerwonym Regionie*. Ten akwedukt osiągnął maksymalną wydajność operacyjną w 1995 roku [46].

Ekspozycja na PFAS poprzez spożycie wody pitnej z akweduktu obsługującego *obszar czerwony* została zmniejszona od 2013 roku, wraz z wdrożeniem systemu filtracji z granulowanym węglem aktywnym. Poziomy specyficznych PFAS zostały stwierdzone poniżej progu wykrywalności 5 ng/L w 2018 roku. W ostatnich latach wybudowano nowy akwedukt, który pobiera wodę z północnej części regionu Veneto. Pozwoliło to zamknąć źródło wód gruntowych Almisano. Nowy system dostarczania wody wszedł do użytku 8 marca 2024 roku.

W *Czerwonym Obszarze A* niewielka część osób nie była podłączona do akweduktu i czerpała wodę pitną z prywatnych studni (średnio 5%, przy czym tylko trzy gminy

osiągnęły poziom wahający się między 12 a 20%). Studnie te nie były wyposażone w systemy filtracji i były silnie skażone, ponieważ PFAS były odprowadzane do wód gruntowych między 1979 (najbardziej na północ wysunięte gminy) a 1991 (gminy położone dalej na południe) [41]. Prywatne studnie i inne akwedukty obsługiwały około 20% mieszkańców *Czerwonego Obszaru B*, ale nie zostały skażone [42, 47]. W konsekwencji pobieranie wody pitnej z prywatnych studni spowodowało błędną klasyfikację ekspozycji w *Czerwonym Obszarze B*, ale nie w *Czerwonym Obszarze A*.

Zanieczyszczenie żywności PFAS

W 2016 roku Regionalna Administracja Wenecji opracowała plan monitorowania 12 kongenerów PFAS w lokalnych matrycach żywnościowych. Po wdrożeniu Włoski Narodowy Instytut Zdrowia (ISS) sporządził scenariuszowe oszacowanie tygodniowej ekspozycji dietetycznej w *obszarze Czerwonym*, wykazując niezauważalny wkład w narażenie ludzi z powodu skażonej lokalnej żywności [48,49,50]. W 2021 roku oceniono skażenie żywności oraz wkład żywności w całkowitą ekspozycję ludzi na podstawie indywidualnych zapisów kampanii monitorujących żywności z lat 2016–2017. Analiza wykazała, że zanieczyszczenie żywności PFAS było powszechne na całym *obszarze czerwonym*, z niewielkimi różnicami [51]. Eksport lokalnej żywności mógł spowodować narażenie poza *obszar czerwony*.

Plan nadzoru zdrowotnego

Między lipcem 2015 a kwietniem 2016 roku ISS przeprowadziła pierwszą kampanię pomiarów stężenia PFAS w surowicy wśród lokalnej populacji [52]. PFOA wykazywała najwyższe, ale wykrywalne poziomy ośmiu innych cząsteczek (PFBA, PFBS, PFPeA, PFHxA, PFHxS, PFHpA, PFDxA oraz PFOS). Mediana poziomu PFOA w surowicy wynosiła 14 ng/mL (95. percentyl: 248 ng/mL). Dla PFBA mediana stężenia była poniżej poziomu wykrywalności, a 95. percentyl wynosił 0,6 ng/mL, co odzwierciedla szybsze wydalanie.

W 2017 roku Regionalna Administracja Wenecji opracowała plan nadzoru zdrowotnego dla narażonej populacji [35, 53]. Wdrożenie rozpoczęto w latach 2017–2018 z kohort urodzonych w latach 1962–2002, a następnie rozszerzono o pozostałe kohorty urodzeniowe. Plan opiera się na aktywnych osobistych zaproszeniach do pomiarów PFAS w surowicy, badań laboratoryjnych i badań medycznych, głównie w celu oceny lipidów w surowicy oraz funkcjonowania wątroby i nerek, a następnie przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki, jeśli zajdzie taka potrzeba. Plan obejmuje 30 gmin *Czerwonego Obszaru*.

W Tabelach Uzupelniających S1 i S2 pokazano średnią, medianę oraz 95. percentyl poziomów PFOA i PFOS w surowicy według osiągnięcia wieku przy pierwszym zaproszeniu (klasa wiekowa: 7–72 lata) oraz roku zaproszenia (2017–2023) do planu nadzoru zdrowotnego [53].

Demografia, bilans migracji i wskaźnik deprywacji

Dane demograficzne dla prowincji referencyjnych Vicenza, Padoa i Werona wykazały płynny wzrost w latach 1981–1991, gwałtowniejszy wzrost od 1991 roku i stagnację od 2011 roku (Rys. S1 uzupełniając). Nie było znaczących różnic między trzema prowincjami a gminami *obszaru Czerwonego*. Specyficzne wzorce zaobserwowano jedynie w gminach Lonigo, gdzie nastąpił wyraźny wzrost w latach 1981–2011, oraz Montagnana, która od 1981 roku wykazywała trend spadkowy.

Naturalny bilans populacji i migracja netto w latach 2003–2017 były zgodne z powyższymi wzorcami, przy czym Lonigo wykazywało dodatnie saldo, a Montagnana ujemne (Dodatkowe rys. S2 i S3). Trzy stolice prowincji: Vicenza, Padwia i Werona wykazały silny trend negatywny, z dodatnim netto migracją w Weronie i Padwie.

Jak pokazują piramidy wiekowo-płciowe (Rys. S4), rozkład wieku w latach 1982 i 2018 nie różnił się między trzema prowincjami a 30 gminami *obszaru Czerwonego*. W tej ostatniej wydaje się, że największy wpływ skażenia PFAS odczuwają grupy urodzone między 1960 a 1970 rokiem, które w 1982 roku miały od 10 do 20 lat.

Cechy społeczno-ekonomiczne gmin *Czerwonego Obszaru* nie różniły się znacząco od referencyjnej liczby ludności trzech prowincji. W 2011 roku indeks deprywacji materialnej był podobny (Rys. Uzupełniający S5). Analiza pięciu cech społeczno-ekonomicznych związanych z deprywacją (niski poziom wykształcenia, bezrobocie, mieszkania na wynajem, samotne rodzicielstwo i zatłoczenie domów) wykazała jedynie stosunkowo większy odsetek osób o niskim wykształceniu (32% wobec 30%) w *obszarze czerwonym* (Tabela 1). Bardziej szczegółowy obraz można znaleźć w dwukrotnie przedstawionym w Dodatkowym Rys. S6.

Tabela 1 Procent osób o niskim poziomie wykształcenia, bezrobocie, wynajęcia mieszkań oraz indeksu samotnego rodzicielstwa i zatłoczenia domów w prowincjach Vicenza, Padwia i Werona (północne Włochy) oraz w 30 gminach skażonych perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS) w *Czerwonym Obszarze*. Spis ludności z 2011 roku

[Tablica w pełnym rozmiarze](#)

Uzasadnienie i projekt badania

Uzasadnienie tego badania opiera się na uwzględnieniu, że skażenie PFAS w regionie Veneto jest niezwykle ważne pod względem wielkości narażonej populacji oraz skali narażenia. Wypadek można uznać za wielki i tragiczny eksperyment *naturalny* [54]. Narażenie ludności na PFAS rozpoczęło się w drugiej połowie lat 80. i zależało od stosowania skażonej wody pitnej. Warunek eksperymentalny polegał na podłączeniu do akweduktu, który pełnił rolę zmiennej instrumentalnej. Rzeczywista ekspozycja na PFAS może zależeć od kilku czynników, a między innymi od czynników

determinujących zużycie skażonej wody do powszechnych zastosowań, tj. spożycia przez ludzi, gotowania i prania, podczas gdy inne – jak nawadnianie rolnicze – są zniechęcane lub zakazane przez administracje miejskie. Związek między połączeniem z akweduktem a wynikiem choroby nie był zakłócony, podczas gdy związek między faktyczną ekspozycją na PFAS a wynikiem choroby mógł być zaburzony. Zmienna instrumentalna powinna być niezwiązana z wynikiem, silnie powiązana z ekspozycją i niezwiązana z potencjalnymi czynnikami zakłócającymi. Połączenie z akweduktem było silnie związane z ekspozycją i niezależne od potencjalnych zakłóceń, a oczywiście także od skutku. W konsekwencji porównanie populacji połączonej z akweduktem z niepołączoną populacją referencyjną pozwala przetestować potencjalne powiązanie przyczynowe. Oczywiście rozważaliśmy możliwość resztkowego zakłócenia w definicji obu populacji oraz potencjalną błędną klasyfikację, ponieważ mieliśmy informacje tylko na poziomie gminy. Średnio ponad 70% populacji *obszaru czerwonego* było obsługiwane przez akwedukt. W *Czerwonej Strefie A* mieszkańcy nieobsługiwani przez akwedukt byli dodatkowo zaopatrzeni przez prywatne studnie zawierające skażone wody gruntowe.

Potencjalny błąd związany z wykorzystaniem informacji o narażeniu na PFAS na poziomie populacji do definicji porównywanych grup można zilustrować, rozważając Lonigo. Gmina ta wykazała wysokie stężenie PFAS w surowicy w planie nadzoru zdrowotnego i posiada pewne specyficzne cechy społeczno-ekonomiczne silnie powiązane z ilością zużywanej wody [55, 56] oraz śmiertelnością kardiologiczną [57], takie jak edukacja i mieszkania na wynajem. Powoduje to, że czynniki społeczno-ekonomiczne działają jako czynniki zakłócające związek między ekspozycją na PFAS a chorobami sercowo-naczyniowymi (Rys. S7).

Dostępność danych o śmiertelności w okresie od 1980 do 2018 roku umożliwiła analizę czasową ryzyka śmiertelności według dwóch różnych osi czasowych. Zmienności czasowe w śmiertelności oceniano zarówno poprzez skupienie się na wpływie okresu kalendarzowego, jak i na badaniu wpływów kohort urodzeniowych. Wpływ okresu kalendarzowego można interpretować jako efekt całkowitej dawki PFAS od 1985 roku. Dlatego śmiertelność w okresie kalendarzowym 1980–1984 można przyjąć jako wewnętrzne odniesienie, a kolejne okresy kalendarzowe charakteryzują się doświadczeniem śmiertelności odzwierciedlającym rosnące dawki ekspozycji. Wpływ kohorty urodzonej, odwrotnie, można interpretować jako efekt ekspozycji, która zaczyna się w różnym wieku. Ekspozycja rozpoczęła się po (co najmniej) 60. roku życia dla kohorty urodzonej w latach 1920–1929 oraz po 25 latach w kohorcie urodzonej w latach 1960–1969.

Bioakumulacyjny charakter PFAS prowadził do stale rosnącej ekspozycji populacji. Ponieważ filtracja wody została wprowadzona od 2013 roku, może potencjalnie wpłynąć na ostatni segment czasowy, czyli 2015–2018. Środki zdrowia publicznego,

w połączeniu z działaniami nadzoru zdrowotnego oraz zmianami stylu życia i zachowań zdrowotnych po wykryciu skażenia wody, mogły przyczynić się do zmniejszenia narażenia populacji na PFAS.

Jako punkt odniesienia użyliśmy populacji trzech prowincji, na których *znajduje się obszar czerwony*. W analizie wrażliwości użyliśmy jako odniesienia ludność trzech prowincji, z wyłączeniem 30 gmin *obszaru czerwonego*. Należy zauważyć, że wykluczaliśmy również z populacji narażonej gminy z zanieczyszczeniem wód gruntowych od 1966 roku (tzw. *obszar Orange* [47]).

Dane dotyczące śmiertelności

ISS wstępnie przetworzył i udostępnił nam anonimowe dane z archiwów aktów zgonu Włoskiego Instytutu Statystycznego (ISTAT) dla wszystkich mężczyzn ($n = 29\,629$) i kobiet ($n = 29\,518$), którzy mieszkali w prowincjach Vicenza, Padoa i Werona i zmarli w latach 1980–2018 (nowsze dane nie były jeszcze gotowe do wykorzystania w czasie analizy). Dane zostały wyodrębnione przez Statystyczną Służbę ISS z bazy danych przyczynowo-specyficznych dla śmiertelności ISS, używając kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD)-9 [58] za lata 1995–2002 oraz ICD-10 [59] dla kolejnych lat. Kody ICD-9 zostały przekształcone w kody ICD-10 (Tabela Uzupełniająca S3). Należy pamiętać, że rozdział IX (I00-I99) ICD-10 zawiera niektóre kody wskazujące na choroby niezwiązane z PFAS według aktualnej literatury. Nasza definicja choroby krążenia opiera się na kodach ICD-10 z rozdziału IX.

Analiza statystyczna

Dane zostały zagregowane w 18 grup wiekowych pięcioletnich (0–4, 5–9, ..., ≥ 85) oraz osiem okresów pięcioletnich (z wyjątkiem ostatniego, który trwał cztery lata: 1980–1984, 1985–1989, 1990–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2009, 2010–2014, 2015–2018). Rysunek 2 przedstawia diagram Lexis przedstawiający kohorty urodzeniowe. Wyróżniono 15 kohort rozważanych w analizie.

Rys. 2

	Period							
Age class	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2018
0-4	1975-1984	1980-1989	1985-1994	1990-1999	1995-2004	2000-2009	2005-2014	2010-2019
5-9	1970-1980	1975-1984	1980-1989	1985-1994	1990-1999	1995-2004	2000-2009	2005-2014
10-14	1965-1974	1970-1980	1975-1984	1980-1989	1985-1994	1990-1999	1995-2004	2000-2009
15-19	1960-1969	1965-1974	1970-1980	1975-1984	1980-1989	1985-1994	1990-1999	1995-2004
20-24	1955-1964	1960-1969	1965-1974	1970-1980	1975-1984	1980-1989	1985-1994	1990-1999
25-29	1950-1959	1955-1964	1960-1969	1965-1974	1970-1980	1975-1984	1980-1989	1985-1994
30-34	1945-1954	1950-1959	1955-1964	1960-1969	1965-1974	1970-1980	1975-1984	1980-1989
35-39	1940-1949	1945-1954	1950-1959	1955-1964	1960-1969	1965-1974	1970-1980	1975-1984
40-44	1935-1944	1940-1949	1945-1954	1950-1959	1955-1964	1960-1969	1965-1974	1970-1980
45-49	1930-1939	1935-1944	1940-1949	1945-1954	1950-1959	1955-1964	1960-1969	1965-1974
50-54	1925-1934	1930-1939	1935-1944	1940-1949	1945-1954	1950-1959	1955-1964	1960-1969
55-59	1920-1929	1925-1934	1930-1939	1935-1944	1940-1949	1945-1954	1950-1959	1955-1964
60-64	1915-1924	1920-1929	1925-1934	1930-1939	1935-1944	1940-1949	1945-1954	1950-1959
65-69	1910-1919	1915-1924	1920-1929	1925-1934	1930-1939	1935-1944	1940-1949	1945-1954
70-74	1905-1914	1910-1919	1915-1924	1920-1929	1925-1934	1930-1939	1935-1944	1940-1949
75-79	1900-1909	1905-1914	1910-1919	1915-1924	1920-1929	1925-1934	1930-1939	1935-1944
80-84	1895-1904	1900-1909	1905-1914	1910-1919	1915-1924	1920-1929	1925-1934	1930-1939
85+	1890-1899	1895-1904	1900-1909	1905-1914	1910-1919	1915-1924	1920-1929	1925-1934

Diagram leksystyczny przedstawiający grupy wiekowe, okresy kalendarzowe oraz – zaznaczone na szary kolor – rozważane w analizie kohorty urodzeniowe

[Obraz w pełnym rozmiarze](#)

Analiza okresu kalendarzowego została przeprowadzona poprzez obliczenie bezpośredniej standaryzowanej stopy (europejska populacja standardowa 2013) oraz standaryzowanego wskaźnika śmiertelności (SMR). Wskaźniki wiekowe i

płciowe zaobserwowane w populacji trzech prowincji, do których należą 30 gmin, za ten sam okres kalendarzowy, zostały użyte jako punkt odniesienia.

Analiza kohorty urodzeniowej została przeprowadzona z wykorzystaniem skumulowanego ryzyka (CR) w okresie 20–84 lat oraz skumulowanego SMR (SMRcum) w okresie 20–84 lat. Niech zdefiniuj O_{ic} oraz PY_{ic} Liczba zaobserwowanych zgonów i liczba lat obserwacji dla klasy wiekowej i i kohorty urodzenia w C . Dopasowaliśmy logarytologiczno-liniowy model regresji Poissona:

gdzie β_i jest współczynnikiem dla i -tej klasy wiekowej (logarytm konkretnej stawki i -tej klasy wiekowej), to współczynnik dla c -tej kohorty (logarytm stosunku między tempem dla c -tej kohorty a tempem w kohorcie referencyjnej) oraz $\log(PY_{ic})$ to przesunięcie, czyli waga, którą należy przypisać obserwowanej częstotliwości. Do analizy modelu wiekowo-kohortowego zwykle jako kategoria referencyjna jest używana kohorta centralna lub ta z największą liczbą kompletnych danych. W tym badaniu wybrano grupę osób urodzonych w latach 1935–1944 [60, 61]. Przecięcie nie zostało uwzględnione w modelu, dlatego współczynniki specyficzne dla wieku można interpretować bezpośrednio jako logarytmy wskaźników specyficznych dla wieku. 20–84 lata CR dla kohorty C uzyskano jako:

a jej przedział ufności (CI) został uzyskany metodą delta [62] (wyniki – niepokazane – są dostępne od autora korespondującego na życzenie). Obliczyliśmy również 20–84 lata SMRcum dla badanych kohort urodzeniowych. Model regresji był podobny do opisanego powyżej, ale z logarytmem liczby oczekiwanych przypadków jako przesunięciem. Dla kohorty C 20–84 lata SMRcum był podany przez:

W tym przypadku liczba spodziewanych przypadków została uzyskana dla każdego okresu kalendarzowego na podstawie wskaźników specyficznych dla wieku w populacji referencyjnej [63].

Obserwowane zgony (Obs), bezpośrednio standaryzowane wskaźniki śmiertelności (europejska populacja standardowa 2013) na 100 000, 0–59 lat oraz ≥ 60 lat skumulowane wskaźniki śmiertelności, przypisywalne zgony ($\frac{Obs}{SMR-1} \times SMR$) oraz prawdopodobieństwo 0 przypisywalnych zgonów (wartości q obliczane z uwzględnieniem łącznej liczby przyczyn zgonów i okresu kalendarzowego według płci i obszaru) można znaleźć w Tabeli Uzupelniającej S4.

Analiza trendu śmiertelności z powodu raka jądra była trudna ze względu na silny wzrost przeżywalności od 1980 roku. We Włoszech analiza wiek-okres-kohorta wykazała zauważalny spadek śmiertelności od 1970 roku [64]. Ze względu na kwestie mocowe analizowaliśmy śmiertelność z powodu raka jąder tylko w okresie 1980–1999.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzano przy użyciu wersji 16 pakietu statystycznego Stata (StataCorp, Teksas, USA).

Wyniki

W populacji rezydentnej obszaru *Czerwonego*, w ciągu 34 lat od 1985 (zakładana data skażenia wody) do 2018 (ostatni rok dostępności śmiertelności przyczynowo-specyficznej), zaobserwowaliśmy 51 621 zgonów wobec 47 731 spodziewanych (według wskaźników śmiertelności w trzech prowincjach, w tym *obszaru Czerwonym*), co daje ponad 3890 zgonów (90% CI: 3543–4231). Innymi słowy, co trzy dni odbywało się 12 zgonów w porównaniu do 11, które się spodziewano. Ogólny SMR wynosił 108 (90% CI: 107–109). Tabela uzupełniająca [S5A](#) pokazuje SMR 1985–2018 dla wszystkich rozpatrywanych konkretnych przyczyn śmierci. Znaleźliśmy dowody na zwiększoną śmiertelność z następujących schorzeń: złośliwe choroby nowotworowe (u mężczyzn); rak wątroby (u mężczyzn); trzustka (u samców); płuca (u samców); corpus uteri; nerki i tarczycę (u mężczyzn); Cukrzyca; choroby krążenia, szczególnie choroby serca i choroby niedokrwienne; oraz choroby układu trawiennego. Ogólnie rzecz biorąc, wszelkie nadmiary były większe dla ludności mieszkającej w *Czerwonym Obszarze A*. W analizie wrażliwości użyliśmy jako odniesienia populację trzech prowincji, z wyłączeniem 30 gmin *obszaru czerwonego* (Tabela Uzupełniająca [S5B](#), Rys. Uzupełniająca [S8](#) i [S9](#)).

Zaobserwowane zgony, bezpośrednio standaryzowane wskaźniki śmiertelności (europejska populacja standardowa 2013) na 100 000, 0–59 lat i ≥ 60 lat skumulowane wskaźniki śmiertelności, zgony przypisywalne, prawdopodobieństwo zerowej liczby zgonów przypisywalnych oraz dalsze szczegóły znajdują się w Tabeli Uzupełniającej [S4](#).

Podsumowując wzór czasowy, porównaliśmy SMR za okres 1980–1989 z ogólnym SMR za okres 1980–2018. To jest równoznaczne z twierdzeniem, że przyjmując konserwatywne podejście, uważaliśmy lata 80. za okres wolny od znacznej ekspozycji na populację. Porównaliśmy także SMR za ostatni obserwowany okres, 2010–2018, z ogólnym SMR za lata 1980–2018. Innymi słowy, uznaliśmy lata 2010–2018 za okres o najwyższym poziomie skumulowanej ekspozycji (Tabela Uzupełniająca [S6](#)). Dla wszystkich przyczyn zgonów znaleźliśmy mocne dowody na wzrost ryzyka śmiertelności w porównaniu do poziomu wyjściowego z lat 80., wzrost ten obecny nawet po 2010 roku. Ten wzór obserwowano w *obszarze czerwonym*, ale szczególnie w *obszarze czerwonym A*, zarówno u samców, jak i samic. Śmiertelność z powodu chorób układu krążenia, chorób serca i niedokrwienych serc wykazywała podobny trend. Choroby układu trawiennego i cukrzyca wykazały wzrost śmiertelności po 2010 roku, choć nie zaobserwowano tego w *Obszarze Czerwonym A*. Śmiertelność z powodu nowotworów złośliwych wzrosła po latach 80. u obu płci. Wzorzec dla konkretnych miejsc nowotworowych był mniej wyraźny ze względu na większą niepewność statystyczną. Nie znaleźliśmy dowodów na wzrost śmiertelności – według okresu kalendarzowego – z nowotworów wątroby, płuc,

piersi, jajników i tarczycy oraz złośliwych nowotworów układu limfhematopoetycznego. Znaleźliśmy dowody na zwiększone ryzyko śmierci z powodu raka nerki u obu płci oraz raka jąder.

Ryzyko nadwyrżki może się również różnić w zależności od kohorty urodzenia, a im młodszy wiek przy pierwszym kontakcie, jest nasilniejszy. Jeśli trend czasowy był liniowy, nie moglibyśmy jednak oddzielić wpływu okresu kalendarzowego od wpływu kohorty urodzonej. Ze względu na statystyczne rozważania dotyczące wielkości próby i liczby zdarzeń, przeprowadziliśmy analizę wieku-okres-kohortę wyłącznie śmiertelności z ogólnych przyczyn. Wyniki wykazały większe znaczenie osi czasu kohorty urodzeniowej u mężczyzn, podczas gdy dla kobiet bardziej istotna była oś czasu okresu kalendarzowego (Tabela 2). Główne wyniki w kategoriach kohorty urodzeniowej, a następnie okresu kalendarzowego, zostały opisane poniżej.

Tabela 2 Podsumowania dopasowywania różnych modeli wieku-okres-kohort do danych o śmiertelności wszystkich przyczyn z obszaru czerwonego skażonego perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). 1980–2018

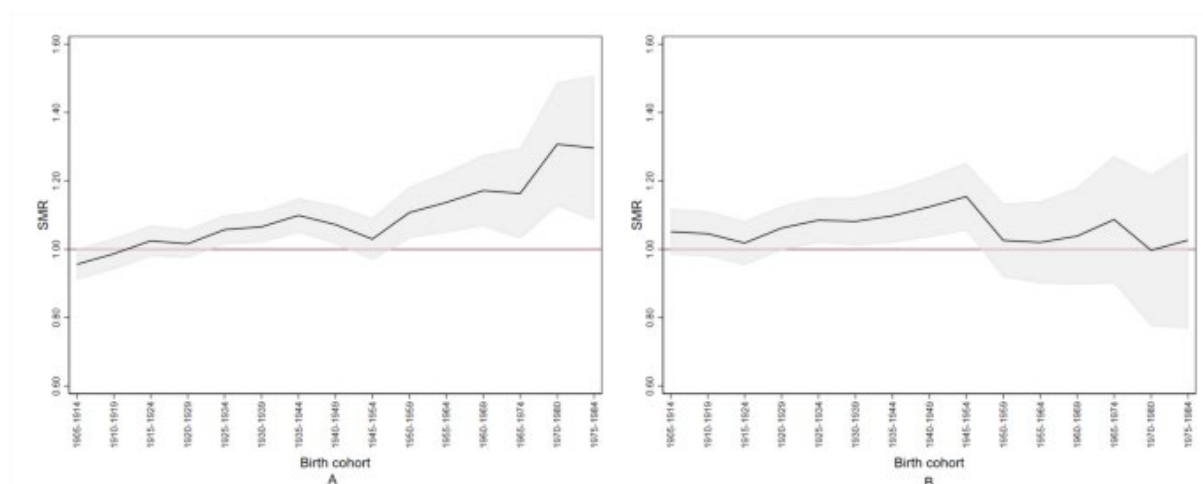
[Tablica w pełnym rozmiarze](#)

Analiza kohorty urodzeniowej

Śmiertelność z ogólnej przyczyny

Rysunek 3 przedstawia SMRcum dla śmiertelności z ogólnej przyczyny. Wśród kobiet panel B pokazuje, że wskaźnik SMRcum dla śmiertelności z ogólnej przyczyny wzrósł od kohorty urodzeniowej 1920–1929 i osiągnął szczyt (SMRcum: 1,15; 90% CI: 1,05–1,25) w kohorcie urodzonej 1945–1954, czyli kobiety narażone na urodzenie w wieku 35–39 lat i starsze. Warto zauważyć, że wskaźnik SMRcum wśród kobiet poniżej 35 lat w latach 1984–1989, urodzonych po 1960 roku, nie różnił się od populacji referencyjnej.

Rys. 3



Skumulowany standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) dla wszystkich przyczyn według płci i kohorty urodzeniowej (1905–1984) w *obszarze czerwonym* skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). Panel (A), mężczyźni; panel (B), kobiety. Szara strefa wskazuje na 90% przedział zaufania. Czerwona linia wskazuje wartość referencyjną. *Obszar Czerwony* obejmuje 30 gmin w prowincjach Vicenza, Padoa i Werona (północne Włochy) połączonych z akweduktem skażonym PFAS

[Obraz w pełnym rozmiarze](#)

Wśród mężczyzn (panel A) SMRcum rosła systematycznie i niemal liniowo, zaczynając od tych urodzonych w latach 1920–1929 i później, osiągając szczyt (SMRcum: 1,31; 90% CI: 1,13–1,49) w kohorcie urodzeniowej 1970–1980. Wymiar kohorty urodzeniowej był ważniejszy niż okres kalendarzowy. Przy okazji, porównując obie płcie, SMRcum u kobiet urodzonych do lat 1945–1954 wzrastał gwałtowniej niż u mężczyzn. Wśród tych ostatnich kohorta urodzeniowa z lat 1955–1964 osiągnęła SMRcum 1,14 (90% CI: 1,05–1,22), czyli 10 lat później niż kobiety, które osiągnęły SMRcum 1,15 (90% CI: 1,05–1,25) w kohorcie urodzonej 1945–1954.

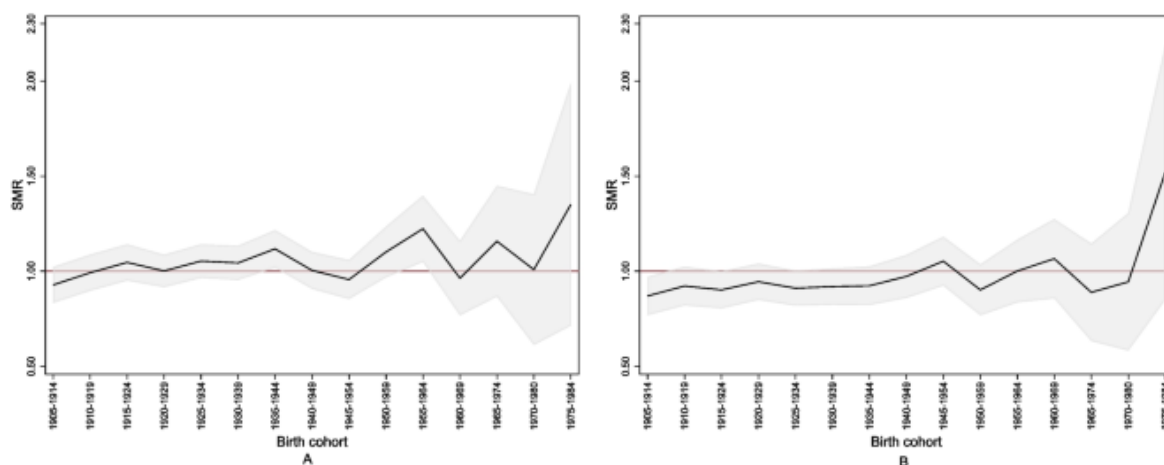
Śmiertelność z powodu chorób krążenia

Podobne wzorce zaobserwowano także dla chorób układu krążenia, ale z większą niepewnością statystyczną.

Śmiertelność z powodu raka

Rysunek 4 pokazuje, że u kobiet SMRcum śmiertelności z nowotworów złośliwych wzrastał od kohorty urodzeniowej 1945–1954 i osiągnął szczyt (SMRcum: 1,52; 90% CI: 0,85–2,19) w kohorcie urodzeniowej 1975–1984, czyli u kobiet wystawionych na kontakt od 5–9 roku życia. Wśród mężczyzn SMRcum wzrastał niemal liniowo, zaczynając od osób urodzonych w latach 1935–1944 i później, osiągając szczyt (SMRcum: 1,35; 90% CI: 0,71–1,98) w kohorcie urodzonej 1975–1984, czyli u mężczyzn wystawionych na ekspozycję od 5–9 roku życia. Podobne wzorce zaobserwowano także dla konkretnych miejsc nowotworowych, ale z dużą niepewnością statystyczną.

Rys. 4



Skumulowany standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) dla nowotworów złośliwych według płci i kohorty urodzeniowej (1905–1984) w *obszarze czerwonym* skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). Panel (A), mężczyźni; panel (B), kobiety. Szara strefa wskazuje na 90% przedział zaufania. Czerwona linia wskazuje wartość referencyjną. *Obszar Czerwony* obejmuje 30 gmin w prowincjach Vicenza, Padoa i Werona (północne Włochy) połączonych z akweduktem skażonym PFAS

[Obraz w pełnym rozmiarze](#)

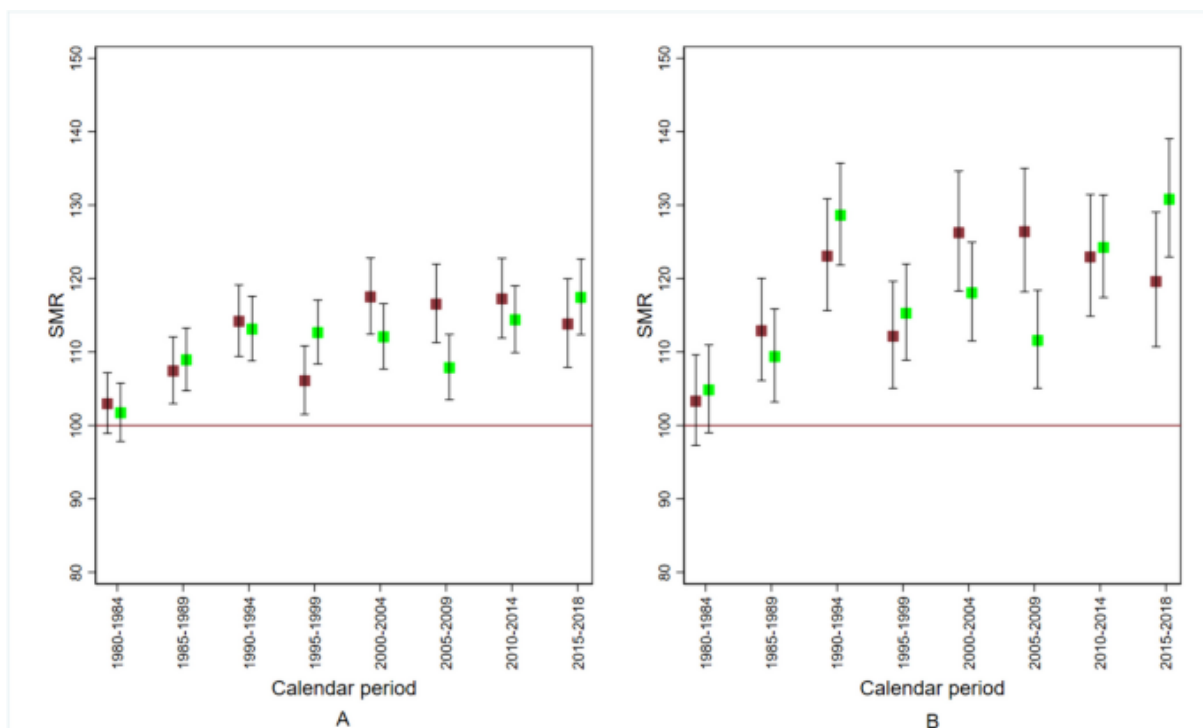
Analiza okresu kalendarzowego

Tabela uzupełniająca [S. 5A](#) pokazuje zaobserwowane zgony, SMR oraz 90% CI dla każdego pięcioletniego okresu kalendarzowego między 1980 a 2018 rokiem, według płci i przyczyny zgonu. Tutaj wskazamy najbardziej istotne ustalenia.

Śmiertelność z powodu chorób krążenia

Rysunek [5](#) pokazuje SMR specyficzne dla płci i przyczyny według okresu kalendarzowego. SMR przekroczył wartość zerową od okresu kalendarzowego 1985–1989, zarówno dla obu płci. Nie stwierdzono dowodów na spadek po 2014 roku. W okresie kalendarzowym 1980–1984 nie zaobserwowano nadmiernego ryzyka. SMR w populacji *czerwonego obszaru A* było wyższe, osiągając szczyt w latach 2015–2018 i wynosił 131 (90% CI: 123–139) u kobiet oraz 120 (90% CI: 111–129) u samców.

Rys. 5



Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) dla chorób sercowo-naczyniowych według płci i okresu kalendarzowego w obszarze czerwonym skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). Czerwone, samce; Zielone, samice. Panel (A), obszar czerwony; panel (B), Czerwona strefa A. Obszar Czerwony obejmuje 30 gmin w prowincjach Vicenza, Pada i Werona (północne Włochy), połączonych z akweduktem skażonym PFAS. Obszar Czerwony A obejmuje również podzbiór 13 gmin z zanieczyszczeniem wód gruntowych PFAS. 1980–2018

[Obraz w pełnym rozmiarze](#)

Śmiertelność z powodu raka

W odniesieniu do nowotworów złośliwych (Tabela 3) zaobserwowaliśmy rosnący trend według okresów kalendarzowych u obu płci. Biorąc lata 80. (1980–1989) jako wewnętrzne odniesienie i biorąc pod uwagę dwa szerokie okresy czasowe (1990–2009 i 2010–2018), zaobserwowaliśmy wyraźny efekt okresowy (wskaźnik wiarygodności, LR: 10,66; stopnie swobody, df: 2; p -wartość = 0,005), bez dowodów na różnicę płciową (LR: 2,18; df: 2; wartość p -= 0,337). Zgodnie z długim okresem opóźnienia raka, ponad 20 lat po skażeniu wody zaobserwowano nadmierne ryzyko (szczegóły patrz Tabela 4).

Tabela 3 Zaobserwowane i spodziewane zgony z powodu nowotworów złośliwych według płci i okresu kalendarzowego w obszarze czerwonym skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). 1980–2018

[Tablica w pełnym rozmiarze](#)

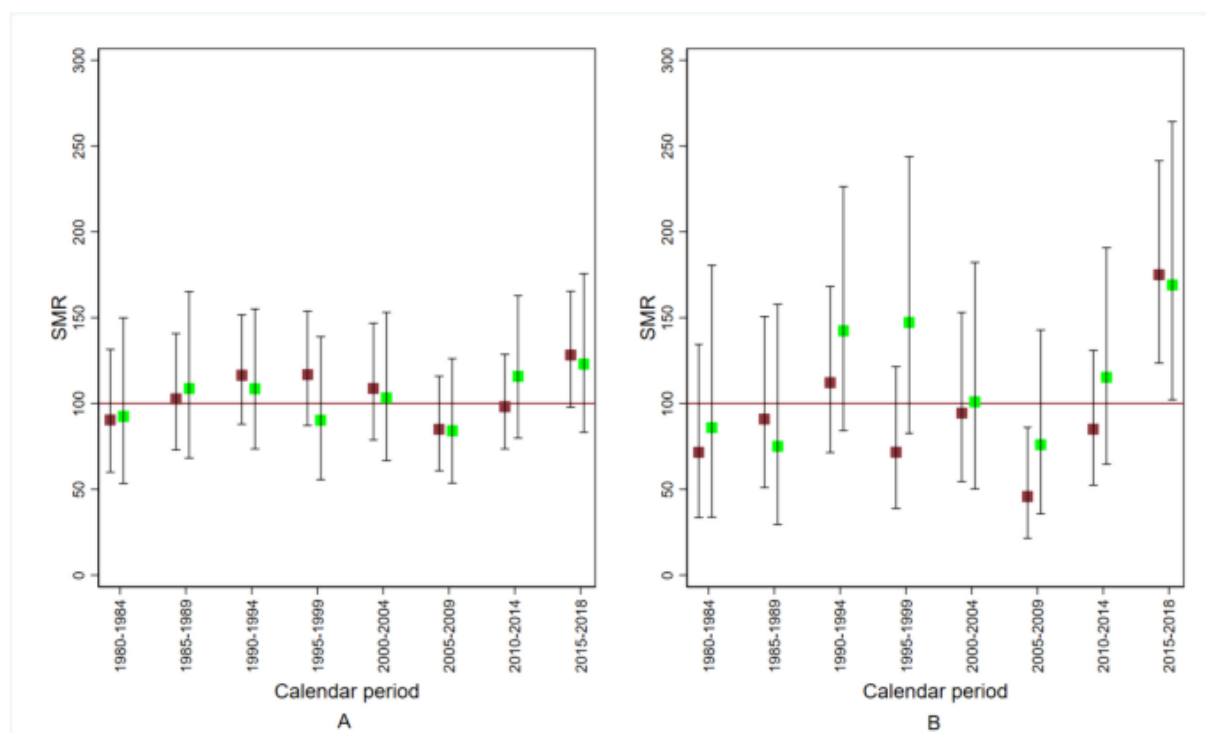
Tabela 4 Podsumowania dopasowywania modelu regresji Poissona na nowotworach złośliwych w obszarze czerwonym skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). 1980–2018

[Tablica w pełnym rozmiarze](#)

Śmiertelność z powodu raka nerek

Rysunek 6 pokazuje SMR specyficzne dla płci i przyczyny według okresu kalendarzowego. SMR przekroczył wartość zerową w latach 2015–2018 w obu płciach. W okresie 1980–1984 nie stwierdzono nadwyżki (zob. także Tabela 5). Ten wzór jest bardziej widoczny w czerwonym obszarze A (patrz rys. 6, panel B oraz Tabela Uzupełniająca S5A).

Rys. 6



Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) dla raka nerki według płci i okresu kalendarzowego w obszarze czerwonym skażonym perfluoroalkilowymi i polifluoroalkilowymi substancjami (PFAS). Czerwone, samce; Zielone, samice. Panel (A), obszar czerwony; panel (B), Czerwona strefa A. Obszar Czerwony obejmuje 30 gmin w prowincjach Vicenza, Padoa i Werona (północne Włochy), połączonych z akweduktem skażonym PFAS. Obszar Czerwony A obejmuje również podzbiór 13 gmin z zanieczyszczeniem wód gruntowych PFAS. 1980–2018

[Obraz w pełnym rozmiarze](#)

Tabela 5: Zaobserwowane i oczekiwane zgony z powodu raka nerki według okresów płciowych i kalendarzowych w *obszarze czerwonym* skażonym perfluoroalkilem i substancjami polifluoroalkilowymi (PFAS). 1980–2018

Tablica w pełnym rozmiarze

SMR wieku i płci w okresie 2010–2018 wynosił 1,14 (jednostronna wartość *średnia* $p = 0,066$). W ostatnim obserwowanym okresie (2015–2018) standaryzowany SMR wiek-płeć wynosił 1,26 (90% CI: 1,02–1,54; jednostronna wartość *średnia* $p = 0,034$) (patrz także Tabela Uzupełniająca S5A). Wartości te były wyższe w *czerwonym obszarze A*. Standaryzowany SMR wiek-płeć wynosił 173 (90% CI: 132–221, jednostronna wartość *średnia* $p = 0,0006$). SMR wynosił 175 (90% CI: 124–241) u mężczyzn i 169 (90% CI: 102–264) u kobiet. Podsumowując, 41 zaobserwowanych zgonów w porównaniu do oczekiwanych 23,7 dało 17 przypadków przypisywalnych w czteroletnim okresie kalendarzowym 2015–2018, co odpowiada czterem przypisatelnym zgonom rocznie w ostatnim okresie obserwacji.

Zauważalne, ograniczając analizę do raka nerki komórkowego (kod ICD-10 C64) w okresie 2010–2018 w *obszarze czerwonym*, stwierdziliśmy 38 zgonów wobec 26 oczekiwanych u mężczyzn, dla SMR 148 (90% CI: 111–194) oraz 20 zgonów wobec 14 oczekiwanych u kobiet, co daje SMR 140 (90% CI: 111–204).

Śmiertelność z powodu raka jąder

W okresie 1985–1999 zaobserwowaliśmy sześć zgonów wobec oczekiwanej liczby 4,3, dla SMR 140 (zakres 90% wspierany: 61–275) (wartość *średnia* = 0,204). Po 1999 roku nie odnotowano żadnych zgonów z powodu raka jąder. W pierwszym okresie, 1980–1984, zaobserwowaliśmy jedną śmierć w porównaniu do 2,4 oczekiwanej.

Ograniczając analizę do populacji zamieszkujących *obszar czerwony A*, stwierdziliśmy pięć zgonów w okresie 1985–1999 wobec oczekiwanych 1,95, co odpowiada SMR 256 (90% CI: 101–539; jednostronna wartość *średnia* $p = 0,032$) (Tabela uzupełniająca S5A).

Dyskusja

Główne ustalenia

W 30 gminach połączonych z skażonym akweduktem, między 1985 rokiem (zakładana data skażenia wody) a 2018 rokiem (ostatni rok dostępności danych o śmiertelności przyczynowej) zaobserwowaliśmy 51 621 zgonów wobec 47 731 oczekiwanych (wiek i płeć – SMR: 108; 90% CI: 107–109). Całkowite obciążenie przekraczało 3890 zgonów (90% CI: 3543–4231), co odpowiada stwierdzeniu, że co trzy dni odnotowano 12 zgonów w porównaniu do 11 oczekiwanych. Istnieją dowody na zwiększoną śmiertelność z powodu kilku schorzeń, mianowicie: złośliwych chorób nowotworowych (u mężczyzn); rak wątroby (u mężczyzn); trzustka (u

samców); płuca (u samców); corpus uteri; nerki i tarczycę (u mężczyzn); Cukrzyca; choroby krążenia, szczególnie choroby serca i choroby niedokrwienne; oraz choroby układu trawienego. Porównując dane dotyczące postępu skażenia w czasie i przestrzeni z danymi o produkcji konkretnych cząsteczek, wyraźnie wynika, że efekty te powinny być głównie przypisywane długotańcuchowym PFAS, tj. PFOA i PFOS [40].

Dowody dotyczące raka nerki i raka jądra są zgodne z wcześniej raportowanymi danymi. Z kolei jest to pierwsze badanie formalnie wykazujące związek narażenia na PFAS z śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Wcześniejsze badania jednak wykazały lub sugerowały, że ekspozycja na PFAS wiąże się ze schorzeniami zdrowotnymi – szczególnie wysokim poziomem cholesterolu całkowitego i cholesterolu o niskiej gęstości oraz zespołami stresu pourazowego – które zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Interpretacja

Śmiertelność z ogólnej przyczyny

Jeśli chodzi o śmiertelność z ogólnej przyczyny, obie płcie wykazywały nadmierne ryzyko. Ponieważ istnieją silne dowody na wzrost śmiertelności w najnowszych kohortach urodzeniowych, sugerujemy, że jest to efekt ekspozycji na PFAS we wczesnym okresie rozwoju człowieka. Wśród mężczyzn SMRcum rosła niemal liniowo, zaczynając od kohorty urodzeniowej 1920–1929, osiągając szczyt w kohorcie urodzeniowej 1970–1980, co odzwierciedla wczesną ekspozycję na życie oraz rosnącą kumulatywną ekspozycję na utrzymujący się organiczny zanieczyszczenia. W odniesieniu do kobiet ciekawym odkryciem było to, że ryzyko osiągnęło szczyt w kohorcie urodzeniowej w latach 1945–1954, czyli u kobiet wystawionych na kontakt już w wieku 35 lat i starszych. Kobiety poniżej 35 lat w latach 1984–1989 natomiast nie doświadczyły nadmiernego ryzyka. W rzeczywistości ten status ochrony prawdopodobnie tłumaczyły samice wieloparne, ponieważ wykazano, że u nulliparnych wykazano wyższe stężenie PFAS [65]. Warto zauważyć, że zaobserwowano to również w regionie Veneto, co widać na podstawie danych w Tabeli 3 oraz Tabeli Uzupelniającej S1 w artykule Pittera i in. [35]. Status ochrony u kobiet wielorodnych wyjaśnia się nagromadzeniem PFAS w łożysku [66], połączonym z transmisją przez łożysko oraz karmieniem piersią. Te mechanizmy są najważniejszymi czynnikami determinującymi ekspozycję na PFAS we wczesnym życiu [67].

Śmiertelność z powodu chorób krążenia

Znaczący wzrost śmiertelności z powodu chorób układu krążenia, szczególnie chorób serca i niedokrwienia, jest cennym odkryciem tego badania. Ponieważ zastosowaliśmy wiarygodny projekt wnioskowania przyczynowego, interpretujemy wyniki jako konsekwencje ekspozycji na PFAS. Wpływ ekspozycji na PFAS na choroby

sercowo-naczyniowe najprawdopodobniej jest pośredniczony przez proces miażdżycy. PFOA podnosi poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu o niskiej gęstości w surowicy [68]. Dowody uzyskano z badań przekrojowych [23] oraz badań podłużnych [69]. Warto zauważyć, że w regionie Wenecji Wenecjonalnej zaobserwowano również kilka istotnych powiązań poziomów PFAS w surowicy z wieloma markerami chorób sercowo-naczyniowych, w tym ciśnieniem krwi [70], poziomami trójglicerydów [70, 71], cholesterolem całkowitym i cholesterolem o niskiej gęstości u dzieci, młodzieży [72] i młodych dorosłych [70]. Stężenia PFAS są przede wszystkim związane z lipidami krwi i apolipoproteinami u podgatunków lipoproteiny pośredniej, niskiej i wysokiej gęstości zawierających apoC-III, które powodują podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe [73]. Szczegółowo, poziomy w surowicy w PFOS, PFOA i PFDeA, ale nie PFHxS, są pozytywnie powiązane z poziomami cholesterolu w podfrakcjach lipoproteinowych, apolipoproteinach oraz złożonych profilach kwasów tłuszczowych i fosfolipidów [74]. Najbardziej spójne powiązania znaleziono dla związku PFAS z całkowitym cholesterolem w lipoproteinach o średniej gęstości, we wszystkich subfrakcjach lipoproteiny o niskiej gęstości oraz małych lipoproteinach o wysokiej gęstości.

Stawiamy hipotezę, że drugim mechanizmem zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w populacjach narażonych na PFAS jest występowanie zespołów stresu pourazowego spowodowanych ciężką traumą psychiczną. Ustalenie, że ryzyko nie zmniejszyło się lub nie spadło minimalnie po 2014 roku, kiedy wdrożono środki ograniczające zanieczyszczenia oraz plan nadzoru zdrowotnego, dostarcza poszlak na to potwierdzenie. Wiadomo, że narażenie na zanieczyszczenie środowiska wynikające z procesów przemysłowych lub wypadków jest psychologicznie stresujące dla dotkniętych społeczności [75,76,77]. Nasza hipoteza jest dodatkowo wspierana przez lokalne badanie, które oceniło psychospołeczny wpływ na osoby mieszkające na obszarach zanieczyszczonych oraz jego konsekwencje dla roli rodzicielskiej [78]. Według tego badania, niepewność co do skutków zdrowotnych ekspozycji na PFAS jest głównym czynnikiem stresu, szczególnie dla rodzin z dziećmi. Wynika to z lęku rodziców o zdrowie i jakość życia dzieci, połączonego z poczuciem odpowiedzialności i niemożnością kontrolowania losu swoich rodzin [79]. Z kolei zaburzenia stresu pourazowego są znane z poważnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia i cukrzycy, a także z poważnymi skutkami chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca [80]. W dłuższej perspektywie stresory środowiskowe mogą prowadzić do przeciążenia allostatycznego, które występuje, gdy stres powoduje zmiany fizjologiczne i zaburzenia w mediatorach stresu, takich jak glukokortykoidy, aminokwasy pobudzające i cytokiny [81]. Dzięki tym procesom przewlekły stres może dodatkowo zwiększać ryzyko nadciśnienia i choroby niedokrwiennej serca, co

również może zwiększać podatność na zanieczyszczenia [82]. Sam przewlekły stres oddziałuje z ekspozycją na zanieczyszczenia i wzmacnia ich skutki, kompromitując na przykład układ odpornościowy [83].

Trzeci czynnik może mieć wpływ na zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w populacji narażonej na PFAS, czyli obserwowane nadmierne ryzyko cukrzycy. W naszych danych stwierdziliśmy wzrost śmiertelności z cukrzycy dopiero po 2010 roku, bez dowodów na różnicę w *obszarze czerwonym A*. To odkrycie może być niezależne od ekspozycji na PFAS, dlatego potrzebna jest ostrożna interpretacja. Często zgłaszano powiązania stężeń PFAS w surowicy z wieloma wskaźnikami glikemii cukrzycy typu 2, takimi jak glukoza i insulina, jednak badania epidemiologiczne przyniosły bardziej sprzeczne wyniki [84]. W projekcie C8 Health poziomy PFAS były negatywnie powiązane z cukrzycą, a ta odwrotna zależność była silniejsza dla cukrzycy typu 1 [85]. Melzer i in. nie stwierdzili istotnego związku PFOA i PFOS z samozgłaszaną cukrzycą w populacji National Health and Nutrition Examination Survey, a osoby z wyższych kwartyli poziomów PFAS miały nieistotnie niższe ryzyko w porównaniu z pierwszym kwartyłem [86]. Z kolei badanie przeprowadzone przez gminę Ronneby (południowa Szwecja), gdzie wielu mieszkańców było narażonych na PFAS z wody pitnej, wykazało zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 [87]. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę, że cukrzyca może być niedopisana jako przyczyna śmierci naczyniowej. Wyraźnie wydaje się, że na podstawie tych niejednoznacznych, ale interesujących obserwacji, rola cukrzycy w chorobach sercowo-naczyniowych osób narażonych na PFAS pozostaje jednym z priorytetów przyszłych badań, być może przy użyciu innowacyjnych metod statystycznych [84].

Znaczenie naszego badania polega na tym, że pomimo dowodów na miażdżycę i zespoły stresu pourazowego jako bezpośrednie przyczyny chorób sercowo-naczyniowych, jak dotąd nie wykazano epidemiologicznych dowodów na związek między ekspozycją na PFAS a ostatecznym wynikiem. Można to wyjaśnić dwoma efektami mylącymi. Po pierwsze, badanie śmiertelności może niedoszacować siły związku wynikającego z skutecznego leczenia zaburzeń lipidowych za pomocą statyn (wprowadzonych na rynek pod koniec lat 80.), inhibitorów absorpcji cholesterolu (wprowadzonych na rynek od początku lat 2000.), fibryatów i sekwestrantów kwasów żółciowych [88, 89]. Po drugie, wysunięto hipotezę [90], że anegdotycznie zgłaszane pozytywne powiązanie między ekspozycją na PFAS a cholesterolem o wysokiej gęstości [72], w połączeniu z odwrotnym powiązaniem między tym drugim a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, może pełnić rolę ochronną. Warto zauważyć, że w obszarze badań wykazano podwyższony poziom cholesterolu o wysokiej gęstości u osób narażonych na PFAS [70, 72]. Poza tym omówiono rolę nieznaną czynników zakłócających w maskowaniu pośredniego związku między ekspozycją na PFAS a chorobami sercowo-naczyniowymi [91]. Nasze

badanie, które wykorzystało *naturalny* eksperyment w *rejonie czerwonym*, jako pierwsze wskazuje na wyraźną rolę ekspozycji na PFAS w śmiertelności z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Należy również zwrócić uwagę na spójność między naszymi wynikami dotyczącymi śmiertelności z powodu chorób krążenia a badaniami ekologicznymi przeprowadzonych przez Mastrantonio i in., przeprowadzonymi na tym samym obszarze geograficznym, biorąc pod uwagę różnice w konstrukcji i identyfikacji populacji wystawionej [92]. Wykorzystali raport opublikowany przez ARPAV w 2015 roku do zdefiniowania narażonych gmin oraz dane z archiwum ARPAV z lat 2013–2014 do określenia tych nienaświetlonych (zob. rys. 1, który opiera się na tych samych danych). W szczególności wykorzystano dane dotyczące stężeń PFAS w wodach gruntowych, w tym tych poniżej limitu ilościowego 10 ng/L, i ekstrapolowali je do zasobów wody pitnej. Gminy zidentyfikowane jako narażone w ten sposób nie pokrywały się dokładnie z tymi objętymi *obszarem czerwonym*.

Współistnienie wzrostu śmiertelności z powodu chorób krążenia z porównywalnym wzrostem śmiertelności z powodu raka płuc wśród mężczyzn mieszkających w *rejonie Czerwonym* może sugerować, że oba wyniki zależą, przynajmniej częściowo, od większej ekspozycji na palenie. Hipoteza ta jest jednak sprzeczna z niektórymi powiązanymi faktami: liczba zgonów z powodu raka płuc wzrosła tylko w *Czerwonym Obszarze B* (patrz Tabela Uzupełniająca S 6); większość gmin tworzących *Czerwoną Strefę B* znajduje się w prowincji Werona (patrz sekcja "Obszar skażenia wód PFAS"); a trend śmiertelności z powodu raka płuc w prowincji Werona ostatnio jest mniej korzystny, zarówno u obu płci, jak w prowincjach Wicenza i Padwie [93].

W *strefie Czerwonej*, nawiasem mówiąc, bezpośrednio standaryzowany (europejski standard populacji 2013) wskaźnik śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w latach 1985–2018 wynosił 35,9 na 10 000 wśród mężczyzn i 26,5 wśród kobiet. Te liczby przewyższyły te odnotowane we Włoszech jako całości w 2019 roku, które wynosiły odpowiednio 33,3 i 23,7 na 10 000 mieszkańców (Giada Minelli, komunikacja osobista, 2024).

Rak nerki i śmiertelność z powodu raka jąder

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem niedawno sklasyfikowała PFOA jako "rakotwórczy dla ludzi" (Grupa 1), a PFOS jako "potencjalnie rakotwórczy dla ludzi" (Grupa 2B) [29]. W odniesieniu do pojedynczych miejsc nowotworowych istnieją "ograniczone" dowody epidemiologiczne u ludzi na związek między ekspozycją na PFOA a rakiem nerki oraz rakiem jąder. Nasze ustalenia dodają pewne dowody do istniejącej literatury [29, 94, 95]. Jeśli chodzi o raka nerki, zaobserwowaliśmy stały wzrost śmiertelności w populacji narażonej, który był jeszcze bardziej widoczny w *Czerwonym Obszarze A*. W poprzednim badaniu śmiertelności ekologicznej z

regionu Veneto, porównującym obszary z wodą pitną zanieczyszczoną PFOA i bez niej, stwierdzono umiarkowane nadmiar ryzyka raka nerki u kobiet (SMR: 1,32; 95% CI: 1,06–1,65) [92]. W badaniu przypadku-kontrola, zagnieżdżonym w kohorcie podłużnej z wykorzystaniem próbek krwi z banku, zaobserwowano pozytywny trend ekspozycji i odpowiedzi dla kilku PFAS, w tym PFOA [96]. Związek znaleziono także w badaniu zawodowym [33], ale te ostatnie wyniki należy rozpatrywać ostrożnie, ponieważ tetrafluoroetylen jest rakotwórczością nerek u gryzoni [97] oraz że narażenie na PFOA i tetrafluoroetylen były silnie skorelowane. Żadne badania na zwierzętach nie wykazały związku między PFOA a rakiem nerki, ale PFOA koncentruje się w tkankach nerek. Ponadto długołańcuchowe perfluoroalkilokarboxylaty indukują nieprawidłowości cytoszkieletu i aktywują przejście nabłonkowo-mezenchymalne w 3D hodowlach raka nerek [98]. Ogólnie rzecz biorąc, te dowody literackie sugerują, że nasze odkrycie jest wiarygodne.

W przypadku raka jąder śmiertelność jest słabym punktem końcowym ze względu na ostatnią wyraźną poprawę przeżywalności po tej chorobie. Jednak przed rokiem 2000 zaobserwowaliśmy stały wzrost śmiertelności, szczególnie wśród najbardziej narażonej populacji mieszkającej w *Czerwonym Obszarze A*. Jest to zgodne z wynikami dwóch wcześniejszych badań z regionu Wenecja Wenecyjska. Po pierwsze, w okresie 1997–2014 analiza danych wypisowych ze szpitali dotyczących orchiektomii raka jąder wykazała pozytywny związek z ekspozycją na PFOA na poziomie ekologicznym [29, 99], a po drugie, badanie śmiertelności ekologicznej wykazało zwiększone ryzyko chorób, choć nie istotne statystycznie [92]. W innych miejscach nadryzyko zgłoszono w badaniu populacyjnym z wysoką ekspozycją na PFOA [100] oraz w badaniu przypadku-kontrola [34]. Obie grupy wykazały wyraźną pozytywną reakcję na ekspozycję. W zagnieżdżonym badaniu przypadków i kontroli, Purdue i in. badali związek między stężeniami PFAS w surowicy a ryzykiem guzów komórek rozrodczych jąder wśród żołnierzy Sił Powietrznych USA [101]. Zaobserwowano podwyższone poziomy niektórych PFAS w próbkach zgromadzonych w służbach wojskowych w gaszeniu pożarów. Podwyższone stężenia PFOS były pozytywnie powiązane z guzami komórek rozrodczych jąder. Na koniec, kolejnym ciekawym dowodem w podobnym kierunku jest fakt, że narażenie na PFOA wiąże się z rakiem jąder u gryzoni [30]. Według przeglądu literatury dowody epidemiologiczne są jednak wspierające, ale nie ostateczne [90]. Ostrożność została również zasugerowana w drugim przeglądzie [30], ponieważ mechanizm wywołujący przez PFOA guzy u szczurów wydaje się mniej istotny u ludzi [102]. Według metaanalizy związek z rakiem jądra jest prawdopodobnie przyczynowy [103].

Częściowo niepewność dotycząca raka jądra wynika z ograniczeń metodologicznych. Ocena przypadku w ocenie ryzyka choroby jest niemal na pewno obniżona, jeśli końcowym punktem jest śmiertelność, ponieważ postępy w terapii znacznie poprawiły długoterminowe przeżycie u większości pacjentów [104].

Podczas gdy w Ameryce Północnej śmiertelność była bardzo niska i praktycznie stabilna od 1980 roku [105], wskaźnik we Włoszech gwałtownie spadł po 1970 roku [64]. Z tego powodu ograniczyliśmy analizę do ostatnich dwóch dekad ubiegłego wieku. Zakładamy jednak, że nawet w latach przed 2000 rokiem odsetek pacjentów wyleczono z raka jąder. Wprowadza to ograniczenie do badania.

Porównanie z wcześniejszymi badaniami w obszarze skażenia

Kilka wcześniejszych badań oceniało dane z monitoringu zdrowotnego zebrane na *obszarze czerwonym*. Stopień spójności między ich wynikami a naszymi jest znaczny. Zaobserwowano statystycznie istotne powiązania poziomów PFAS w surowicy z ciśnieniem krwi i poziomami trójglicerydów [71]. U dzieci i młodzieży PFOA, PFOS, PFHxS i PFNA były powiązane z cholesterolem całkowitym, lipoproteinami o niskiej gęstości oraz w mniejszym stopniu z cholesterolem lipoproteinowym o wysokiej gęstości [72]. U młodych dorosłych PFOA, PFOS i PFHxS były powiązane z całkowitym cholesterolem, lipoproteinami o niskiej gęstości oraz cholesterolem o wysokiej gęstości, przy czym PFOA i PFHxS również były powiązane z trójglicerydami [70]. Stwierdzono również związek między poziomami w surowicy PFOA, PFOS, PFHxS i PFNA a wieloma markerami ryzyka sercowo-naczyniowego w podgrupie 232 mężczyzn wcześniej zatrudnionych w fabryce w Trissino i uczestniczących w programie nadzoru zdrowotnego [106]. Inne badanie sugerowało związek między stężeniami PFAS a profilami lipidowymi u kobiet w ciąży, przy czym te ostatnie różniły się w zależności od trymestru ciąży [107]. Ta zależność jest zgodna z liczną literaturą innych populacji, która informowała o wpływie ekspozycji na PFAS na metabolizm lipidów w czasie ciąży [108, 109].

Aktualna literatura medyczna dotycząca skażenia PFAS występującego w regionie Veneto obejmuje także ekologiczne badanie śmiertelności wykazujące wyższe wskaźniki wielu przyczyn zgonów w zanieczyszczonych gminach [92] oraz badanie kohortowe zawodowe, które wykazało związek z skumulowaną dawką wewnętrzną PFOA oraz zwiększonym ryzykiem raka wątroby, marskości wątroby, cukrzycę oraz nowotwory hematologiczne u 462 mężczyzn zatrudnionych w fabryce w Trissino [40]. Wreszcie, badanie laboratoryjne zasugerowało dodatkową przyczynową rolę PFAS w procesie miażdżycy, pośredniczoną poprzez upośledzoną sygnalizację aktywacji i agregacji płytek krwi [110].

Inne zanieczyszczenia środowiskowe

Aby uzupełnić informacje o badanym obszarze, należy wspomnieć, że system wód gruntowych, w którym doszło do epizodu skażenia PFAS, został przeniknięty przez inne zanieczyszczenia. W szczególności epizody skażenia wód gruntowych przez rozpuszczalniki organiczno-halogenowane zostały udokumentowane w latach 1977, 1987, 1992, 2003 i 2004 [111].

Problemy metodologiczne

Należy rozważyć pewne kwestie metodologiczne tego badania. Po pierwsze, badanie opierało się na danych agregowanych na poziomie gmin, a interpretacja wyników zależy od założenia jednorodności narażenia w obrębie gmin, co jest niemal pewne dla ludności *obszaru czerwonego A*. Wybór wykorzystania ludności prowincji Wicenza, Padwie i Werony jako odniesienia mógł wpłynąć na konserwatywne wyniki. Jednak analiza wrażliwości przeprowadzona z wyłączeniem populacji wystawionej z odniesienia dała podobne wyniki (Tabela Uzupełniająca S5B, Rys. Uzupełniająca S8 i S 9). Ponadto wszystkie porównania okresów czasowych zostały przeprowadzone, biorąc za punkt odniesienia okresy poprzedzające odpowiednią ekspozycję. Ta wewnętrzna analiza zapewnia porównywalność narażonych i nieeksponowanych, a zastosowanie SMR gwarantuje, że zaburzenie przez świecki trend w ewolucji czasu śmiertelności zostało kontrolowane.

Po drugie, nie mogliśmy dostosować związku narażenia na PFAS z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych dla tych schorzeń działających jako mediatory efektu PFAS, na przykład cholesterolu o niskiej gęstości i nadciśnienia. Należy jednak ostrożnie rozważyć, że korekta ta przyćmie pośredni wpływ PFAS, który zależy od czynników pośredniczących.

Po trzecie, nasz okres obserwacji rozpoczął się około 15 lat po rozpoczęciu narażenia ze względu na ograniczenia dostępności danych o śmiertelności. W konsekwencji wykluczaliśmy z populacji narażonej gminy z zanieczyszczeniem wód gruntowych od 1966 roku (gmina Trissino oraz tzw. *obszar Orange* [47]). Włączenie tych gmin do populacji referencyjnej mogło prowadzić do niedoszacowania ryzyka.

Po czwarte, porównania z innymi badaniami z tego samego obszaru należy dokonywać z pewną ostrożnością, ze względu na możliwość, że gminy uznawane za "obszar skażony" oraz obszar nieskażony (lub referencyjny) zostały wybrane na podstawie danych z różnych raportów władz regionalnych lub zdefiniowane według kryteriów częściowo różniących się od naszych. Wybór obszaru nieskażonego jest szczególnie podatny na arbitralne założenia i różnice między badaniami, z ryzykiem błędnej klasyfikacji narażenia. Wzięliśmy gminy referencyjne w granicach trzech zaangażowanych prowincji. Prawdopodobnie miały pewien, choć niski, stopień zanieczyszczenia PFAS, ale były znacznie bardziej podobne do skażonych gmin pod względem wielu potencjalnych czynników zakłócających.

Perspektywy przyszłości

Globalne obawy dotyczące wpływu PFAS na zdrowie publiczne rosną, a postawy naukowe, polityczne i społeczne wobec problemu PFAS ewoluują. Zmiana klasyfikacji PFOA według IARC na "rakotwórczy dla ludzi" (Grupa 1) oraz potwierdzenie PFOS jako "możliwego rakotwórczego dla ludzi" (Grupa 2B) [29]

najprawdopodobniej przyspieszą ten proces. Po pierwsze, przejście do zastąpienia PFAS oraz tworzenie kompleksowych programów monitoringu środowiskowego staną się ważnymi tematami wielu agend. Połączenie ograniczeń regulacyjnych i paneuropejskich programów biomonitoringu uważane jest za kluczową strategię kontroli PFAS w całej Unii Europejskiej [28]. Coraz większą uwagę poświęca się także tworzeniu parków wód gruntowych, czyli obszarów wolnych od działalności rolniczej i bogatych w składniki odżywcze osadów ściekowych.

Chociaż istnieją skuteczne strategie usuwania PFAS [4], badania nad technologiami i systemami uzdatniania wody powinny być kontynuowane [112]. Koszty leczenia i rekultywacji PFAS również stały się dominującym tematem polityki środowiskowej, a presja na znalezienie skutecznych i ekonomicznych rozwiązań rośnie [113, 114].

Badanie opcji planów kontroli PFAS jest równoległe z badaniami i postępowaniem nad mechanizmami rakotwórczości. Pojawia się pogląd, że istnieją odrębne, ale współzależne ogólne szlaki działania PFAS, obejmujące w szczególności metabolizm, zaburzenia hormonalne i zaburzenia epigenetyczne [115]. Te trzy szlaki wydają się wzajemnie się wzmacniać i mogą się połączyć, tworząc środowisko pronowotworowe. Ponadto przewiduje się, że te szlaki zależą od dawki i okna ekspozycji w trakcie życia. Może to wyjaśnić trudności w uzyskaniu epidemiologicznych i eksperymentalnych dowodów łączących PFAS z rakiem. Związek między ekspozycją prenatalną i poporodową na PFAS, stanem zapalnym i czynnikami kardiometabolicznymi to kolejny obiecujący obszar badań [116].

As a final remark, our findings support the view that health surveillance programmes should give more consideration to the psychological impact of environmental pollution, which is poorly recognised by the health authorities responsible for managing disasters [78].

Conclusions

For the first time, the association of PFAS with mortality from cardiovascular disease was formally demonstrated in the world's largest exposed population. The evidence regarding kidney cancer and testicular cancer is consistent with previously reported data. Given the present results and the recent IARC revision, it is urged to have an immediate ban of PFAS production and to start implementing additional remediation activities in contaminated areas.

Availability of data and materials

Research data are available from Giada Minelli (contact email: giada.minelli@iss.it) upon reasonable request.

Abbreviations

ARPAV:

Environmental Prevention and Protection Agency of the Veneto Region

CI:

Confidence interval

CR:

Cumulative risk

df:

degrees of freedom

IARC:

International Agency for Research on Cancer

IRSA–CNR:

Institute of Water Research of the Italian National Research Council (Italian: Istituto di Ricerca Sulle Acque–Consiglio Nazionale delle Ricerche)

ICD:

International Classification of Diseases

ISS:

Italian National Institute of Health (Italian: Istituto Superiore di Sanità)

ISTAT:

Italian National Institute of Statistics (Italian: Istituto Nazionale di Statistica)

LR:

Likelihood ratio

Obs:

Observed deaths

PD:

Padua

PFAS:

Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances

PFBA:

Perfluorobutanoic acid

PFBS:

Perfluorobutanesulfonic acid

PFDeA:

Perfluorodecanoic acid

PFDoA:

Perfluorododecanoic acid

PFHpA:

Perfluoroheptanoic acid

PFHxA:

Perfluorohexanoic acid

PFHxS:

Perfluorohexanesulfonic acid

PFNA:

Perfluorononanoic acid

PFOA:

Perfluorooctanoic acid

PFOS:

Perfluorooctanesulfonic acid

PFPeA:

Perfluoropentanoic acid

PFUnA:

Perfluoroundecanoic acid

SMR:

Standardised mortality ratio

SMRcum:

Cumulative standardised mortality ratio

VI:

Vicenza

VR:

Verona

References

1. Gaines LGT. Historical and current usage of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): a literature review. *Am J Ind Med*. 2023;66:353–78.

[Article CAS Google Scholar](#)

2. Xiao F, Golovko SA, Golovko MY. Identification of novel non-ionic, cationic, zwitterionic, and anionic polyfluoroalkyl substances using UPLC-TOF-MSE high-resolution parent ion search. *Anal Chim Acta*. 2017;988:41–9.

[Article CAS Google Scholar](#)

3. Manojkumar Y, Pilli S, Rao PV, Tyagi RD. Sources, occurrence and toxic effects of emerging per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Neurotoxicol Teratol*. 2023;97:107174.

[Article CAS Google Scholar](#)

4. Ehsan MN, Riza M, Pervez MN, Khyum MMO, Liang Y, Naddeo V. Environmental and health impacts of PFAS: sources, distribution and sustainable management in North Carolina (USA). *Sci Total Environ*. 2023;878:163123.

[Article CAS Google Scholar](#)

5. Zhang M, Zhao X, Zhao D, Soong TY, Tian S. Poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) in landfills: occurrence, transformation and treatment. *Waste Manag*. 2023;155:162–78.

[Article CAS Google Scholar](#)

6. National Institute of Environmental Health Sciences. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS). 2023. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/pfc/index.cfm>. Accessed 14 Feb 2024.

7. Li X, Fatowe M, Cui D, Quinete N. Assessment of per- and polyfluoroalkyl substances in Biscayne Bay surface waters and tap waters from South Florida. *Sci Total Environ*. 2022;806(Pt 1):150393.

[Article CAS Google Scholar](#)

8. Zhang W, Liang Y. Performance of different sorbents toward stabilizing per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in soil. *Environ Adv*. 2022;8:100217.

[Article CAS Google Scholar](#)

9. Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol*. 2006;40:32–44.

[Article CAS Google Scholar](#)

10. Davis KL, Aucoin MD, Larsen BS, Kaiser MA, Hartten AS. Transport of ammonium perfluorooctanoate in environmental media near a fluoropolymer manufacturing facility. *Chemosphere*. 2007;67:2011–9.

[Article CAS Google Scholar](#)

11. Boulanger B, Vargo JD, Schnoor JL, Hornbuckle KC. Evaluation of perfluorooctane surfactants in a wastewater treatment system and in a commercial surface protection product. *Environ Sci Technol*. 2005;39:5524–30.

[Article CAS Google Scholar](#)

12. Schultz MM, Barofsky DF, Field JA. Quantitative determination of fluorinated alkyl substances by large-volume-injection liquid chromatography tandem mass spectrometry: characterization of municipal wastewaters. *Environ Sci Technol*. 2006;40:289–95.

[Article CAS Google Scholar](#)

13. Valsecchi S, Rusconi M, Mazzoni M, Viviano G, Pagnotta R, Zaghi C, et al. Occurrence and sources of perfluoroalkyl acids in Italian river basins. *Chemosphere*. 2015;129:126–34.

[Article CAS Google Scholar](#)

14. Lei X, Lian Q, Zhang X, Karsili TK, Holmes W, Chen Y, et al. A review of PFAS adsorption from aqueous solutions: current approaches, engineering applications, challenges, and opportunities. *Environ Pollut*. 2023;321:121138.

[Article CAS Google Scholar](#)

15. Šabović I, Cosci I, De Toni L, Ferramosca A, Stornaiuolo M, Di Nisio A, et al. Perfluoro-octanoic acid impairs sperm motility through the alteration of plasma membrane. *J Endocrinol Investig*. 2020;43:641–52.

[Article Google Scholar](#)

16. Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research. *Environ Toxicol Chem*. 2021;40:606–30.

[Article CAS Google Scholar](#)

17. Gaballah S, Swank A, Sobus JR, Howey XM, Schmid J, Catron T, et al. Evaluation of developmental toxicity, developmental neurotoxicity, and tissue dose in zebrafish exposed to GenX and other PFAS. *Environ Health Perspect.* 2020;128:47005.

[Article CAS Google Scholar](#)

18. Cluett R, Seshasayee SM, Rokoff LB, Rifas-Shiman SL, Ye X, Calafat AM, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance plasma concentrations and bone mineral density in midchildhood: a cross-sectional study (project viva, United States). *Environ Health Perspect.* 2019;127:87006.

[Article Google Scholar](#)

19. Beglarian E, Costello E, Walker DI, Wang H, Alderete TL, Chen Z, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and longitudinal changes in bone mineral density in adolescents and young adults: a multi-cohort study. *Environ Res.* 2023;244:117611.

[Article Google Scholar](#)

20. Crawford L, Halperin SA, Dzierlenga MW, Skidmore B, Linakis MW, Nakagawa S, et al. Systematic review and meta-analysis of epidemiologic data on vaccine response in relation to exposure to five principal perfluoroalkyl substances. *Environ Int.* 2023;172:107734.

[Article CAS Google Scholar](#)

21. von Holst H, Nayak P, Dembek Z, Buehler S, Echeverria D, Fallacara D, et al. Perfluoroalkyl substances exposure and immunity, allergic response, infection, and asthma in children: review of epidemiologic studies. *Heliyon.* 2021;7:e08160.

[Article Google Scholar](#)

22. Ojo AF, Peng C, Ng JC. Combined effects and toxicological interactions of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances mixtures in human liver cells (HepG2). *Environ Pollut.* 2020;263:Pt B:114182.

[Article Google Scholar](#)

23. Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect.* 2010;118:197–202.

[Article CAS Google Scholar](#)

24. Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiol.* 2014;25:255–64.

[Article Google Scholar](#)

25. Cardenas A, Gold DR, Hauser R, Kleinman KP, Hivert MF, Calafat AM, et al. Plasma concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances at baseline and associations with glycemic indicators and diabetes incidence among high-risk adults in the diabetes prevention program trial. *Environ Health Perspect.* 2017;125:107001.

[Article Google Scholar](#)

26. Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Buck Louis GM. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril.* 2015;103:184–9.

[Article CAS Google Scholar](#)

27. Darrow LA, Stein CR, Steenland K. Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1207–13.

[Article Google Scholar](#)

28. Sonne C, Jenssen BM, Rinklebe J, Lam SS, Hansen M, Bossi R, et al. EU need to protect its environment from toxic per- and polyfluoroalkyl substances. *Sci Total Environ.* 2023;876:162770.

[Article CAS Google Scholar](#)

29. Zahm S, Bonde JP, Chiu WA, Hoppin J, Kanno J, Abdallah M, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Lancet Oncol.* 2024;25:16–7.

[Article CAS Google Scholar](#)

30. Steenland K, Winquist A. PFAS and cancer, a scoping review of the epidemiologic evidence. *Environ Res.* 2021;194:110690.

[Article CAS Google Scholar](#)

31. Leonard RC, Kreckmann KH, Sakr CJ, Symons JM. Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers. *Ann Epidemiol.* 2008;18:15–22.

[Article Google Scholar](#)

32. C8 Science Panel. 2012. http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html. Accessed 14 Feb 2024.

33. Steenland K, Woskie S. Badanie śmiertelności pracowników narażonych na kwas perfluoroktanowy. *Jestem J Epidemiol.* 2012; 176:909–17.

[Artykuł Google Scholar](#)

34. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Ekspozycja na kwas perfluoroktanowy i wyniki nowotworów w skażonej społeczności: analiza geograficzna. *Perspektywa zdrowia środowiskowego.* 2013; 121:318–23.

[Artykuł Google Scholar](#)

35. Pitter G, Da Re F, Canova C, Barbieri G, Zare Jeddi M, Daprà F i inni. Poziomy substancji perfluoroalkilowych w surowicy (PFAS) u nastolatków i młodych dorosłych narażonych na skażoną wodę pitną w regionie Veneto we Włoszech: badanie przekrojowe oparte na programie nadzoru zdrowotnego. *Perspektywa zdrowia środowiskowego.* 2020;128:27007.

[Artykuł CAS Google Scholar](#)

36. Zaghi C, Serrini G. Il progetto di ricerca per la valutazione del rischio ambientale e sanitario associato alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nei principali bacini fluviali italiani. https://www.mase.gov.it/sites/default/files/archivio/allegati/reach/Zaghi_PFAS.pdf. Dostęp 14 lutego 2024.

37. Polesello S, Pagnotta R, Marziali L, Patrolecco L, Rusconi M, Stefani F i inni. Realizzazione di uno studio di valutazione del rischio ambientale e sanitario associato alla contaminazione da sostanze perfluoro-alchiliche (PFAS) nel Bacino del Po e nei principali bacini fluviali italiani. 2013. https://www.mase.gov.it/sites/default/files/archivio/allegati/reach/progettoPFAS_ottobre2013.pdf. Dostęp 14 lutego 2024.

38. Regione del Veneto. PFAS. Popolazione esposta. <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/pfas-popolazione-esposta>. Dostęp 14 lutego 2024.

39. Polesello S, Valsecchi S. Rischio associate alla presenza di sostanze perfluoro-alchiliche (PFAS) nelle acque potabili e nei corpi idrici recettori di aree industriali nella Provincia di Vicenza e aree limitrofe. IRSA—CNR. 2013. <https://sian.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.apridoc&iddoc=803>. Dostęp 14 lutego 2024.

40. Girardi P, Merler E. Badanie śmiertelności u mężczyzn narażonych na kwasy polifluoroalkilowe z wysoką wewnętrzną dawką kwasu perfluorooktanowego. Environ Res. 2019; 179:Pt A:108743.

Artykuł Google Scholar

41. Regione del Veneto, Area Sanità e Sociale, Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria. Life, Phoenix. Nowe narzędzia do zintegrowanego zarządzania zanieczyszczeniami pochodzącymi z perfluorowanych związków. Lekcje z Life Phoenix Project 2021. https://www.lifephoenix.eu/documents/180306/512516/Life_Phoenix_Final_Publication_ENG.pdf/789fd6bf-7642-c81b-a17f-625aa9a9318c?t=1636100899122. Dostęp 14 lutego 2024.
42. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale nr 691 del 21 maggio 2018. Modifica del "Piano di sorveglianza sulla popolazione esposta alle sostanze perfluoroalchiliche", di cui all'Allegato A alla DGR n. 2133 del 23 dicembre 2016. Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto nr 52 del 29 maggio 2018.
43. Istituto Nazionale di Statistica. Demo Istat 2024. <https://demo.istat.it/>. Accessed 14 Feb 2024.
44. Regione del Veneto. Definizione delle aree d'impatto dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS). 691_AllegatoA_370611.pdf. 2018. <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=370611>. Accessed 14 Feb 2024.
45. PFAS.LAND. Il GIS di PFAS.LAND. La prima mappa digitale navigabile sui PFAS. 2019. <https://pfas.land/2019/04/10/12-aprile-2019-il-gis-di-pfas-land-la-prima-mappa-digitale-navigabile-sui-pfas-uno-straordinario-strumento-popolare-per-capire-quanto-siamo-inquinati-attingendo-ai-dati-dellarpav/>. Accessed 14 Feb 2024.
46. Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto. Stima dei tempi di propagazione dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nelle acque sotterranee in provincia di Vicenza, Padova e Verona 2016. https://www.arpa.veneto.it/arpav/chi-e-arpav/file-e-allegati/pfas/nt_0516_stima_tempi_propagazione_pfas_nella_acque_sotterranee_v04.pdf/@display-file/file. Accessed 14 Feb 2024.
47. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2133 del 23 dicembre 2016. Approvazione del "Piano di sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta alle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) in alcuni ambiti

della Regione del Veneto”. Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto n. 4 del 5 gennaio 2017.

48. Istituto Superiore di Sanità. Contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche in Veneto. Valutazione dell'esposizione alimentare e caratterizzazione del rischio. 2019. https://www.sivempveneto.it/wp-content/uploads/2019/07/Relazione-PFAS_ISS-2019_finale.pdf. Accessed 14 Feb 2024.

49. Agrimi U, Patriarca V, Purificato I. Contributi del Dipartimento di Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria per un approccio One Health. Rapporti ISTISAN 21/11. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021.

[Google Scholar](#)

50. Rapporti ISTISAN. Errata corrige. Contributi del Dipartimento di Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria per un approccio One Health. A cura di Umberto Agrimi, Valeria Patriarca, Ivana Purificato. 2021, iii, 68 p. 2021. https://www.iss.it/documents/20126/6682486/errata+corrige+21_11.pdf/cf99996a-958e-6ef2-5621-069482509ccb?t=1670409005848. Accessed 14 Feb 2024.

51. Zamboni M, Fin G, Scatton N, Facciolo L, Stoppa G, Catelan D, et al. Perfluoroalchilic food contamination in the PFAS high-risk area of the Veneto region (northern Italy). Epidemiol Prev. 2021;45:387–94.

[Google Scholar](#)

52. 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.

[Article CAS Google Scholar](#)

53. Regione del Veneto. Piano di sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta a PFAS. Rapporto n. 17. Maggio 2023. 2023. <https://elezioni.regione.veneto.it/documents/10793/12935055/Bollettino+PFAS+n.+17+-+maggio+2023.pdf/95cd8c4c-8790-4725-b5b0-f3cd089b51cc>. Accessed 14 Feb 2024.

54. Perrow C. Normal accidents: living with high risk technologies. Updated ed. Princeton (NJ): Princeton University Press; 1999.

[Google Scholar](#)

55. Mazzanti M, Montini A. The determinants of residential water demand: empirical evidence for a panel of Italian municipalities. *Applied Econ Lett*. 2006;13:107–11.

[Article Google Scholar](#)

56. Romano G, Salvati N, Guerrini A. Estimating the determinants of residential water demand in Italy. *Water*. 2014;6:2929–45.

[Article Google Scholar](#)

57. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, et al. Social determinants of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2022;130:782–99.

[Article CAS Google Scholar](#)

58. World Health Organization. International classification of diseases, 9th revision. Geneva: World Health Organization; 1978.

[Google Scholar](#)

59. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, vol. 1. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2016.

[Google Scholar](#)

60. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Stat Med*. 1987;6:449–67.

[Article CAS Google Scholar](#)

61. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Stat Med*. 1987;6:469–81.

[Article CAS Google Scholar](#)

62. Oehlert GW. A note on the delta method. *Am Stat*. 1992;46:27–9.

[Article Google Scholar](#)

63. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research, vol. II. The design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.

[Google Scholar](#)

64. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries:

continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006;118:3099–111.

[Article CAS Google Scholar](#)

65. Berg V, Nøst TH, Huber S, Rylander C, Hansen S, Veyhe AS, et al. Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. *Environ Int*. 2014;69:58–66.

[Article CAS Google Scholar](#)

66. Hall SM, Zhang S, Hoffman K, Miranda ML, Stapleton HM. Concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human placental tissues and associations with birth outcomes. *Chemosphere*. 2022;295:133873.

[Article CAS Google Scholar](#)

67. van Beijsterveldt IALP, van Zelst BD, van den Berg SAA, de Fluiter KS, van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Longitudinal poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) levels in Dutch infants. *Environ Int*. 2022;160:107068.

[Article Google Scholar](#)

68. EFSA panel on contaminants in the food chain (EFSA CONTAM panel). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J*. 2020;18:e06223.
69. Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, Steenland K, Calafat AM, Kato K, et al. Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiol*. 2013;24:569–76.

[Article Google Scholar](#)

70. Canova C, Barbieri G, Zare Jeddi M, Gion M, Fabricio A, Daprà F, et al. Associations between perfluoroalkyl substances and lipid profile in a highly exposed young adult population in the Veneto region. *Environ Int*. 2020;145:106117.

[Article CAS Google Scholar](#)

71. Canova C, Di Nisio A, Barbieri G, Russo F, Fletcher T, Batzella E, et al. PFAS concentrations and cardiometabolic traits in highly exposed children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:12881.

[Article CAS Google Scholar](#)

72. Zare Jeddi M, Dalla Zuanna T, Barbieri G, Fabricio ASC, Daprà F, Fletcher T, et al. 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;18:1194.

[Article Google Scholar](#)

73. Liu G, Zhang B, Hu Y, Rood J, Liang L, Qi L, et al. Associations of perfluoroalkyl substances with blood lipids and apolipoproteins in lipoprotein subspecies: the POUNDS-lost study. *Environ Health*. 2020;19:5.

[Article CAS Google Scholar](#)

74. Haug M, Dunder L, Lind PM, Lind L, Salihovic S. Associations of perfluoroalkyl substances (PFAS) with lipid and lipoprotein profiles. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33:757–65.

[Article CAS Google Scholar](#)

75. Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC. The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review. *Environ Health Perspect*. 1998;106(Suppl 2):625–33.

[Article CAS Google Scholar](#)

76. Sullivan D, Schmitt HJ, Calloway EE, Clausen W, Tucker P, Rayman J, et al. Chronic environmental contamination: a narrative review of psychosocial health consequences, risk factors, and pathways to community resilience. *Soc Sci Med*. 2021;276:113877.

[Article Google Scholar](#)

77. Zamperini A. Ambiente e violenza. In: Menegatto M, editor. Zamperini A. *Cattive acque. Contaminazione ambientale e comunità violate*. Padova: Padova University Press; 2021. p. 21–52.

[Google Scholar](#)

78. Menegatto M, Lezzi S, Musolino M, Zamperini A. The psychological impact of per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) pollution in the Veneto region, Italy: a qualitative study with parents. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:14761.

[Article CAS Google Scholar](#)

79. Hastrup JL, Thomas SN, Edelstein M. Fear of cancer in a rural Appalachian community following notification of an environmental hazard. In: Edelstein MR, Tysiachniouk M, editors. Smirnova LV, editors. Bingley: Emerald Group Publishing Limited; 2007. p. 93–115.

[Google Scholar](#)

80. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1207–16.

[Article Google Scholar](#)

81. Gray JD, Kogan JF, Marrocco J, McEwen BS. Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:661–73.

[Article CAS Google Scholar](#)

82. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2021;90:11–27.

[Article Google Scholar](#)

83. Gee GC, Payne-Sturges DC. Environmental health disparities: a framework integrating psychosocial and environmental concepts. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1645–53.

[Article Google Scholar](#)

84. Roth K, Petriello MC. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and type 2 diabetes risk. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:965384.

[Article Google Scholar](#)

85. Conway B, Innes KE, Long D. Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2016;30:993–8.

[Article Google Scholar](#)

86. Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect.* 2010;118:686–92.

[Article CAS Google Scholar](#)

87. Xu Y, Jakobsson K, Harari F, Andersson EM, Li Y. Exposure to high levels of PFAS through drinking water is associated with increased risk of type 2 diabetes—findings from a register-based study in Ronneby, Sweden. *Environ Res.* 2023;225:115525.

[Article CAS Google Scholar](#)

88. Hajar R. Statins: past and present. Heart Views. 2011;12:121–7.

[Article Google Scholar](#)

89. Center for drug evaluation and research application number: 200153Orig1s000. Pharmacology Review(s) 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153Orig1s000PharmR.pdf. Accessed 14 Feb 2024.

90. Steenland K, Fletcher T, Stein CR, Bartell SM, Darrow L, Lopez-Espinosa MJ, et al. Review: evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 science panel. Environ Int. 2020;145:106125.

[Article CAS Google Scholar](#)

91. Winkquist A, Steenland K. Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. Environ Health Perspect. 2014;122:1299–305.

[Article Google Scholar](#)

92. 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.

[Article Google Scholar](#)

93. Catelan D, Biggeri A, Bucchi L, Manno V, Pappagallo M, Stoppa G, et al. Epidemiologic transition of lung cancer mortality in Italy by sex, province of residence and birth cohort (1920-1929 to 1960-1969). Int J Cancer. 2023;153:1746–57.

[Article CAS Google Scholar](#)

94. Steenland K, Hofmann JN, Silverman DT, Bartell SM. Risk assessment for PFOA and kidney cancer based on a pooled analysis of two studies. Environ Int. 2022;167:107425.

[Article CAS Google Scholar](#)

95. Winkquist A, Hodge JM, Diver WR, Rodriguez JL, Troeschel AN, Daniel J, et al. Case-cohort study of the association between PFAS and selected cancers among participants in the American Cancer Society's Cancer prevention study II LifeLink cohort. Environ Health Perspect. 2023;131:127007.

[Article Google Scholar](#)

96. Shearer JJ, Callahan CL, Calafat AM, Huang WY, Jones RR, Sabbisetti VS, et al. Serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and risk of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:580–7.

[Article Google Scholar](#)

97. National Institute of Environmental Health Sciences. NTP toxicology and carcinogenesis studies of tetrafluoroethylene (CAS no. 116–14-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program technical report 450. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences; 1997.
98. Lee BS, Kim Y, Park H, Im WJ, Han HY, Kim YB, et al. Long-chain perfluoroalkyl carboxylates induce cytoskeletal abnormalities and activate epithelial-mesenchymal transition in both renal cell carcinoma 3D cultures and Caki-1 xenografted mouse model. *Environ Int.* 2023;178:108093.

[Article CAS Google Scholar](#)

99. Saugo M, Ioverno E, Olivieri A, Bertola F, Pasinato A, Ducatman A. PFOA and testis cancer in the Veneto Region (Italy). *Environ Health.* 2024;23:33.

[Article Google Scholar](#)

100. Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1313–8.

[Article Google Scholar](#)

101. Purdue MP, Rhee J, Denic-Roberts H, McGlynn KA, Byrne C, Sampson J, et al. A nested case-control study of serum per- and polyfluoroalkyl substances and testicular germ cell tumors among U.S. air Force servicemen. *Environ Health Perspect.* 2023;131:77007.

[Article CAS Google Scholar](#)

102. ATSDR. Toxicological profile for perfluoroalkyls. 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. Accessed 14 Feb 2024.
103. Bartell SM, Vieira VM. Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. *J Air Waste Manag Assoc.* 2021;71:663–79.

[Article CAS Google Scholar](#)

104. Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ.* 2022;379:e070499.

[Article Google Scholar](#)

105. Bertuccio P, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Negri E, Levi F, et al. Testicular cancer mortality in the Americas, 1980-2003. *Cancer*. 2007;109:776–9.

[Article Google Scholar](#)

106. Batzella E, Girardi P, Russo F, Pitter G, Da Re F, Fletcher T, et al. Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly exposed male workers in the Veneto Region: a mixture-based approach. *Environ Res*. 2022;(212):Pt A:113225.
107. Dalla Zuanna T, Savitz DA, Barbieri G, Pitter G, Zare Jeddi M, Daprà F, et al. The association between perfluoroalkyl substances and lipid profile in exposed pregnant women in the Veneto region. *Italy Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;209:111805.

[Article CAS Google Scholar](#)

108. Szilagyi JT, Avula V, Fry RC. Perfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the placenta, pregnancy, and child development: a potential mechanistic role for placental peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). *Curr Environ Health Rep*. 2020;7:222–30.

[Article CAS Google Scholar](#)

109. Yang J, Wang H, Du H, Fang H, Han M, Xu L, et al. Serum perfluoroalkyl substances in relation to lipid metabolism in Chinese pregnant women. *Chemosphere*. 2021;273:128566.

[Article CAS Google Scholar](#)

110. De Toni L, Radu CM, Sabovic I, Di Nisio A, Dall'Acqua S, Guidolin D, et al. Increased cardiovascular risk associated with chemical sensitivity to perfluoro-octanoic acid: role of impaired platelet aggregation. *Int J Mol Sci*. 2020;21:399.

[Article Google Scholar](#)

111. Boscolo C, Mion F. Le acque sotterranee della pianura veneta. I risultati del Progetto SAMPAS. Padova: Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto; 2008.

[Google Scholar](#)

112. Bertanza G, Capoferri GU, Carmagnani M, Icarelli F, Sorlini S, Pedrazzani R. Długoterminowe badania nad użytkowaniem substancji

perfluoroalkilowych w pełnoskalowej stacji uzdatniania wody pitnej w regionie Veneto. Włochy Sci Całkowite środowisko. 2020;734:139154.

[Artykuł CAS Google Scholar](#)

113. Goldenman G, Fernandes M, Holland M, Tugran T, Nordin A, Schoumacher C i inni. Koszt bezczynności. Analiza społeczno-ekonomiczna wpływu na środowisko i zdrowie związanych z narażeniem na PFAS. Kopenhaga: Nordisk Ministerråd; 2019.

[Google Scholar](#)

114. Opcje leczenia i finansowania usuwania PFAS z wody pitnej. 2023. <https://www.waterworld.com/drinking-water/treatment/article/14293065/treatment-and-funding-options-for-removing-pfas-from-drinking-water>. Dostęp 14 lutego 2024.
115. Boyd RI, Ahmad S, Singh R, Fazal Z, Prins GS, Madak Erdogan Z i inni. W kierunku mechanistycznego rozumienia substancji poli- i perfluoroalkilatowanych oraz raka. Rak (Bazylea). 2022;14:2919.

[Artykuł CAS Google Scholar](#)

116. Papadopoulou E, Stratakis N, Basagaña X, Brantsæter AL, Casas M, Fossati S i inni. Ekspozycja prenatalna i poporodowa na PFAS oraz czynniki kardiometaboliczne i stan zapalny u dzieci z sześciu europejskich kohort. Environ Int. 2021;157:106853.

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12940-024-01074-2>