

Valutazione Epidemiologica degli effetti sulla salute in relazione alla contaminazione da Arsenico nelle acque potabili nelle popolazioni residenti nei comuni del Lazio

Aprile, 2012

Indice

PARTE 1

Valutazione Epidemiologica degli effetti sulla salute in relazione alla contaminazione da Arsenico nelle acque potabili nelle popolazioni residenti nei comuni del Lazio.....5

Sintesi dei principali risultati	7
Introduzione.....	10
Obiettivi dell'indagine	12
Materiali e metodi.....	13
Area e popolazione in studio.....	13
Definizione dell'esposizione ad arsenico	13
Mortalità	14
Incidenza/prevalenza di patologie.....	15
Analisi di patologie cardiovascolari: ricoveri per IMA e interventi di bypass aortocoronarico.....	15
Analisi multivariata.....	15
Confondenti e Modificatori d'effetto	15
Risultati.....	20
A. Mortalità per causa (periodo 1990-2009)	20
B. Prevalenza di Diabete e BPCO	31
C. Patologie cardiovascolari: incidenza di IMA e interventi di By-pass aortocoronarico	33
Discussione e Conclusioni	36

PARTE 2

Diffusione dell'Arsenico nell'ambiente e fonti di esposizione per la popolazione Revisione degli effetti sulla salute derivanti dell'esposizione cronica ad Arsenico40

Diffusione dell'Arsenico nell'ambiente e fonti di esposizione per la popolazione.....	42
Revisione degli effetti sulla salute derivanti dell'esposizione cronica ad Arsenico	44
Meccanismi biologici: effetti genotossici ed epigenetici	44
Meccanismi biologici: effetti endocrini.....	45
Effetti sulla salute riproduttiva	46
Sviluppo neurocognitivo.....	47
Alterazioni cutanee	47
Tumori	48
Malattie cardiovascolari	48
Meccanismi di azione sul sistema cardiovascolare.....	49

Malattie respiratorie51

Diabete51

Bibliografia 55

APPENDICE: Grafici dei RR della mortalità per causa per comune (aa 1990-2009)..... 63

PARTE 1

Valutazione Epidemiologica degli effetti sulla salute in relazione alla contaminazione da Arsenico nelle acque potabili nelle popolazioni residenti nei comuni del Lazio.

Sintesi dei principali risultati

- Sono stati valutati in questa indagine gli effetti sulla salute della popolazione nei 91 comuni del Lazio per i quali è stata richiesta deroga per il superamento dei livelli di Arsenico (As) nelle acque potabili secondo quanto stabilito dalla direttiva 98/83/EC (livelli di As nelle acque potabili $<10 \mu\text{g/L}$).
- L'analisi è stata effettuata per un gruppo selezionato di patologie per le quali in letteratura è stata evidenziata un'associazione con l'esposizione ad Arsenico. Gli effetti sono valutati a livello comunale e per aggregati di comune, separatamente per le diverse provincie. Per la mortalità (periodo 1990-2009) sono state analizzate le seguenti cause: **tumore del polmone, della vescica, del rene, della prostata, e del fegato; ipertensione arteriosa, malattie ischemiche del cuore, Infarto Miocardico Acuto (IMA), Ictus, malattie dell'apparato respiratorio e BPCO, diabete**. Inoltre è stata analizzata la **prevalenza di diabete e di BPCO** nel periodo 2006-2009 e **l'incidenza di infarto e di interventi di bypass aortocoronarico** nel periodo 2005-2011.
- L'indagine ha utilizzato un disegno di studio di tipo ecologico. Nell'analisi l'unità in studio è rappresentata dal Comune. L'associazione tra esposizione ad As ed effetti sulla salute (mortalità, prevalenza ed incidenza di malattia) è espressa in termini di **Rischio Relativo (RR)** ossia di rapporto tra il tasso nei comuni esposti ed il tasso nel gruppo di comuni di riferimento ($RR=1$, non esposti per le Province Roma e Latina, gruppo a livello di As più basso - fino a $10 \mu\text{g/L}$ - per la provincia di Viterbo); i tassi sono standardizzati per età ed aggiustati per potenziali confondenti (livello socio-economico dell'area, dati di vendita tabacchi, livello di gas radon).
- I dati di esposizione utilizzati nell'analisi si riferiscono ai valori medi di As su un campione della rete degli acquedotti e sono relativi al periodo 2005-2011. Non sono disponibili dati riferibili ad un periodo precedente. Per la provincia di Viterbo sono state considerate 3 classi crescenti a concentrazione media di As (fino a $10 \mu\text{g/L}$; tra $10 \mu\text{g/L} < As \leq 20 \mu\text{g/L}$; $As > 20 \mu\text{g/L}$). Per le provincie di Latina e Roma è stata utilizzata una sola classe di esposizione (Nel periodo 2005-2011 per Latina il range concentrazione media annuale As è pari a $1-6-19.8 \mu\text{g/L}$, per Roma è pari a $3.3-18.5 \mu\text{g/L}$).
- **Provincia di Viterbo.** *Nei comuni con livelli di esposizione più elevata ($As > 20 \mu\text{g/L}$) si osserva un eccesso di mortalità per tutte le cause ($RR=1.11$) e complessivamente per tutte le cause tumorali ($*RR=1.10$ negli uomini e $*RR=1.12$ nelle donne). Tra le cause tumorali risultano in eccesso i tumori del polmone ($*RR=1.25$ negli uomini ed 1.26 nelle donne) ed il tumore della vescica negli uomini ($RR=1.21$). Si osserva inoltre per le cause non tumorali un eccesso di mortalità per*

ipertensione arteriosa (*RR=1.91 negli uomini e *RR=1.75 nelle donne), per malattie ischemiche del cuore (*RR=1.17 negli uomini e RR=1.16 nelle donne), per BPCO (*RR=1.69 negli uomini e RR=1.29 nelle donne) e per Diabete (*RR=1.53 negli uomini e *RR=1.61 nelle donne). Infine negli uomini si osserva un eccesso di incidenza di interventi di Bypass aortocoronarico (*RR=1.41). Nel gruppo di comuni con livelli di As più bassi, tra $10\mu\text{g/L} < \text{As} \leq 20\mu\text{g}$ non si osservano eccessi per le cause di decesso analizzate. Per quanto riguarda i dati di incidenza e di prevalenza, non si osservano eccessi per le patologie analizzate (BPCO, diabete, IMA, interventi di Bypass).

- Provincia di Latina. Nei comuni esposti la mortalità per tutte le cause risulta pari all'atteso, mentre si osserva un eccesso significativo della mortalità per tutti i tumori (+12%). Per quanto riguarda le singole cause tumorali si osserva un eccesso per il tumore del polmone (*RR=1.16 negli uomini e *RR=1.30 nelle donne) e per il tumore della vescica negli uomini (*RR=1.31). Per le cause non tumorali si osserva un eccesso della mortalità per Ipertensione arteriosa (*RR=1.24 negli uomini e RR=1.29 nelle donne) e per malattie ischemiche nelle donne (*RR=1.30). I dati di incidenza e di prevalenza mostrano un eccesso di BPCO nelle donne (*RR=1.31) ed un eccesso di interventi di Bypass sia negli uomini (*RR=1.38) che nelle donne (*RR=1.62).
- Provincia di Roma. La mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari risulta pari o inferiore all'atteso. Tra le cause tumorali non si osservano eccessi significativi per il tumore del polmone e della vescica. Anche tra le cause non tumorali non si osservano eccessi significativi. Si rileva un eccesso di incidenza di IMA (*RR=1.11 negli uomini e RR=1.10 nelle donne), mentre non si osservano aumenti di interventi di Bypass aortocoronarico.
- I risultati dell'indagine evidenziano alcuni eccessi di mortalità, di prevalenza e di incidenza, per patologie per le quali è stata già evidenziata nella letteratura internazionale un'associazione con esposizione ad Arsenico (gruppo di comuni a maggior esposizione nella provincia di Viterbo: *Caprarola, Castel Sant'Elia, Civita Castellana, Fabrica di Roma, Carbognano, Capranica, Nepi, Ronciglione*) e nei comuni esposti della provincia di Latina. E' da sottolineare che nei comuni esposti della provincia di Roma non si osservano eccessi per le patologie in esame.
- Tra le cause tumorali è stato evidenziato un eccesso di rischio per il tumore del polmone e della vescica nei comuni esposti della provincia di Viterbo e di Latina, sedi tumorali per le quali è stata dimostrata un'associazione con l'esposizione ad arsenico. La valutazione di un panel internazionale di esperti (CONTAM,2009) sui rischi in popolazioni con esposizione cronica a bassi livelli di arsenico ritiene tali indicatori adeguati per valutare la presenza di effetti sulla salute. Tale risultato dovrà essere confermato da studi successivi poichè si tratta di tumori che hanno

un'eziologia complessa. E' comunque da sottolineare che a causa del lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza di patologie tumorali, l'effetto osservato può essere attribuito ad esposizioni che si sono verificate nel passato e non sono attribuibili alle esposizioni attuali.

- Alcuni risultati indicano un aumento di rischio di ipertensione e di incidenza di patologie ischemiche (aumento della mortalità per cause ischemiche, aumento dell'incidenza di IMA e di interventi di Bypass aortocoronarico). Anche questo risultato dovrà essere valutato in modo più approfondito.
- Nell'analisi si è tenuto conto di potenziali confondenti: tuttavia non si può escludere che alcuni risultati siano dovuti al confondimento di altri fattori di rischio di cui non è stato possibile tener conto nello studio, in particolare di esposizioni occupazionali.
- I risultati indicano la necessità di attivare studi epidemiologici più approfonditi (studio di coorti di residenti) attivando una campagna di biomonitoraggio per la stima dei livelli di As nella popolazione residente.
- In conclusione i risultati dell'indagine indicano plausibili effetti sulla salute nelle popolazioni residenti comuni di Viterbo con livelli Arsenico $>20 \mu\text{g/L}$ ed in minore misura nei comuni esposti della provincia di Latina. Gli effetti si riferiscono ad esposizioni croniche relative ai decenni passati, nei quali i livelli di arsenico

Introduzione

La direttiva 98/83/CE, finalizzata a tutelare la salute umana da rischi chimici e microbiologici correlati al consumo delle acque stabilisce "valori parametrici" specifici per diversi fattori di rischio, al fine di garantire che le acque possano essere consumate in condizioni di sicurezza. Nel caso **dell'Arsenico (As)** tale direttiva in vigore dal 2003, impone il valore **di 10 µg/L**, sensibilmente più restrittivo rispetto al valore di 50 µg/L, previsto dalla direttiva precedente.

Nel periodo 2003-2009 sono state concesse all'Italia 2 deroghe su richiesta del Ministero della Salute sulla base delle particolari condizioni geologiche presenti in diverse aree del paese che determinano la presenza naturale di As negli acquiferi destinati al consumo di acque potabili. Nel febbraio 2010 il Ministero della Salute ha chiesto una terza deroga per 4 Regioni (Lombardia, Toscana, Lazio, e Umbria) e 2 Province autonome (Trento e Bolzano), con valori richiesti in deroga di 15, 20, 30, 40 o 50 µg/L.

La Commissione Europea ha emesso una decisione in data 28 ottobre 2010 basata sulla valutazione elaborata dal Scientific Committee on Health and Environmental Risks, che consente deroghe fino ai valori di 20 µg/L.

La richiesta di deroga per valori maggiori di 20 µg/L non è stata concessa: rientrano in questo gruppo 91 comuni nel Lazio (22 in Provincia di Roma, 60 in Provincia di Viterbo e 9 in Provincia di Latina).

Nel dicembre 2010 il Consiglio dei Ministri, con Decreto della Presidenza del Consiglio pubblicato in Gazzetta ufficiale 4 gennaio 2011, ha dichiarato lo stato di emergenza nei comuni laziali e l'Assessorato all'Ambiente della Regione Lazio ha istituito una "Unità di crisi" per affrontare la questione arsenico di cui fanno parte Province, Asl, enti gestori degli acquedotti, Protezione Civile Regionale, la Direzione Regionale Ambiente e il Commissario per l'emergenza idrica dell'acquedotto del Simbrivio.

Il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio è stato incaricato dall'assessorato all'Ambiente della Regione Lazio di effettuare indagini epidemiologiche per verificare se gli attuali livelli di concentrazione di Arsenico nelle acque potabili dei comuni Laziali siano associabili ad effetti sulla salute nella popolazione residente.

Tale quesito è di importanza rilevante poiché L'OMS fornisce chiare indicazioni riguardo alla tossicità dell'As nelle acque potabili ed indica come accettabile e solo in via transitoria, il valore da 1 a 10 µg/L di As nelle acque destinate a consumo umano mentre auspica valori tra lo 0 e i 5 µg/L come obiettivo realistico, in considerazione dell'incertezza relativa ai rischi per la salute umana associati ad esposizioni a concentrazioni molto basse

(http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html).

Inoltre lo SHER sottolinea che mentre esposizioni croniche ad alte concentrazioni di As nelle acque potabili ($>200\text{-}2000\text{ }\mu\text{g/L}$) sono state associate ad un aumento dell'incidenza di diverse forme tumorali (polmone, pelle, vescica ed altri organi interni), a patologie cardiovascolari ed a disordini vascolari periferici (blackfoot disease), *"informazioni su un potenziale incremento di incidenza di tumori in popolazioni umane esposte a concentrazioni di As nelle acque potabili $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ è inconsistente, a causa della difficoltà di stimare esposizioni passate e alla presenza di possibili confondenti (Cantor and Lubin, 2007; Kitchin and Connolly 2010)"*

Nello stesso rapporto tuttavia si rileva che il National Research Council degli US (COT-NRC, 2001) ha prodotto delle stime sul rischio di tumori associato ad esposizioni croniche ad As ai livelli previsti dalla direttiva 98/83/CE (2 litri di acqua al giorno con valori $<10\text{ }\mu\text{g/L}$, lifetime) evidenziando un aumento di incidenza di tumori del polmone e della vescica.

Obiettivi dell'indagine

Principale obiettivo dello studio è quello di valutare eventuali danni alla salute nella popolazione residente in rapporto ad esposizioni croniche ad arsenico legate al consumo di acqua nei comuni del Lazio serviti da acquedotti in cui sono stati riscontrati livelli di arsenico superiori ai limiti di legge attualmente in vigore.

L'indagine utilizza un disegno di studio di tipo ecologico dove l'unità in studio è rappresentata dal Comune. Si tratta di un'analisi basata sui dati dei sistemi informativi correnti (Anagrafe, Registro Nominativo delle Cause di Morte, Sistema Informativo Ospedaliero) che ha lo scopo di verificare se nei comuni con maggiori concentrazioni di As siano presenti eccessi di rischio per patologie che sono state riportate in letteratura associate ad esposizione ad As.

Nello studio i dati di esposizione per comune si basano sui valori riscontrati negli acquedotti nel periodo 2005-2010 e vengono assunti come "esposizione media" per la popolazione residente nel comune; tali dati vengono assunti come esposizione media lifetime e non tengono conto ne' dell'eterogeneità spaziale all'interno del comune ne' di eventuali variazioni temporali. Una descrizione dettagliata dei dati di misura di As utilizzati nello studio è riportata nel paragrafo successivo.

L'analisi comprende 3 parti:

- A. Analisi della mortalità per causa (periodo 1990-2009) in gruppi di comuni classificati per livelli crescenti di arsenico (fino a 10 µg/L, da 11 a 20 µg/L, >20 µg/L) e confronto con il gruppo di comuni non esposti (riferimento) o a più bassa esposizione
- B. Analisi della prevalenza di patologie croniche associate all'esposizione ad AS, diabete e BPCO nei comuni in studio per livelli crescenti di arsenico (periodo 2006-2009)
- C. Analisi dell'incidenza di IMA e interventi di bypass aortocoronarico nei comuni in studio per livelli crescenti di arsenico (periodo 2005-2010)

Poiché uno dei principali problemi, soprattutto nell'analisi delle patologie tumorali è rappresentato dalla presenza di possibili confondenti, cioè di altri fattori di rischio associati alle patologie in studio, le stime di rischio prodotte sono "aggiustate" per diversi confondenti: livello di fumo, esposizione a radon e livello socioeconomico della popolazione.

Materiali e metodi

Area e popolazione in studio

L'area in studio comprende l'intera provincia di Viterbo (60 comuni), 22 comuni della provincia di Roma e 9 comuni della provincia di Latina. La popolazione residente in tali comuni corrisponde ad un totale di 973.777 persone (289.109 in provincia di Viterbo, 406.435 in provincia di Roma e 278.233 in provincia di Latina) al censimento ISTAT 2001.

Definizione dell'esposizione ad arsenico

Per caratterizzare i livelli di esposizione ambientale ad arsenico associati al consumo di acqua potabile, erogata tramite la rete degli acquedotti dei comuni interessati, sono stati utilizzati i dati forniti dall'ARPA Lazio che effettua le analisi sui campioni prelevati dai competenti servizi delle ASL, disponibili per il periodo 2005-2010 e gennaio-marzo 2011.

Per ciascuna provincia i comuni sono stati classificati per livelli crescenti di As nelle acque ed il livello più basso di esposizione è stato scelto come valore di riferimento per stimare i rischi associati per livelli di esposizione crescenti. (Tabella 1. Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$ relativa alla rete degli acquedotti per Comune e Provincia. Aa 2005-2011; Figura 1. Mappa della concentrazione di As nella rete degli acquedotti in classi crescenti. Aa 2005-2011)

Nell'analisi dei dati aggregati, per la provincia di Viterbo sono state considerate 3 classi di livello crescente definite rispetto alla concentrazione media di As registrata nel periodo 2005-2011: $5.2\mu\text{g/L} < \text{As} \leq 10 \mu\text{g/L}$; $10\mu\text{g/L} < \text{As} \leq 20\mu\text{g/L}$; $20\mu\text{g/L} < \text{As} \leq 80.4 \mu\text{g/L}$. Per la province di Roma e Latina i comuni sono stati classificati in 2 classi di esposizione ($\text{As} < 10 \mu\text{g/L}$ e $\text{As} \geq 10 \mu\text{g/L}$). Come gruppo di riferimento sono stati utilizzati i comuni non esposti delle rispettive province.

Per la Provincia di Viterbo, poiché non sono presenti Comuni con livello di As assente, il gruppo di comuni di riferimento utilizzato è quello con livelli più bassi, fino a $10 \mu\text{g/L}$.

La scelta di un confronto interno consente di disporre di un gruppo di riferimento il più possibile omogeneo rispetto a diversi potenziali confondenti (livello socio-economico, occupazione, altre esposizioni ambientali, etc)

Mortalità

L'analisi di mortalità consente di descrivere eventuali eccessi di incidenza per specifiche cause di interesse. La fonte dei dati di mortalità è il Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM) gestito dal Dipartimento di Epidemiologia in collaborazione con le ASL del Lazio. L'analisi della mortalità è stata effettuata per il periodo **1990-2009**. La base dei dati è costituita dai decessi osservati durante i periodi in studio nella popolazione residente nei 91 comuni del Lazio interessati dal problema dell'arsenico nelle acque potabili. Gli indicatori utilizzati per descrivere la mortalità sono: decessi totali osservati in ciascun comune per le cause specifiche identificati attraverso il codice ICD-9 CM, tasso grezzo di mortalità per 100.000 abitanti, il tasso standardizzato diretto per sesso ed età (TSD) e i Rischi Relativi (RR: rapporto tra il tasso standardizzato stimato ed il tasso standardizzato nella popolazione di riferimento) specifici per causa e genere, con i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95%. Per il calcolo dei tassi è stato usato come denominatore la popolazione residente in ciascun comune al 2001 (ISTAT, censimento 2001). L'analisi è stata effettuata per genere.

Le cause di morte sono state selezionate in base alle evidenze scientifiche disponibili riguardo alla plausibilità degli effetti delle esposizioni ad arsenico sulla salute (vedi tabella seguente).

Tabella

Condizioni	Codici ICD-9
Tutte le cause	001-999
Tumori maligni	140-208
Tumori del fegato e vie biliari	155, 156
Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni	162
Tumori maligni della prostata	185
Tumori maligni della vescica	188
Tumori maligni del rene	189
Malattie ghiandole endocrine e disturbi immunitari	240-279
Diabete mellito	250
Malattie del sistema circolatorio	390-459
Ipertensione arteriosa	401-405
Malattie ischemiche del cuore	410-414
Infarto	410
Disturbi circolatori dell'encefalo	430-438
Ictus	430, 431, 434, 436
Malattie dell' apparato respiratorio	460-519
BPCO	490-496

Incidenza/prevalenza di patologie

E' stata stimata la prevalenza di diabete e BPCO nel periodo **2006-2009**, patologie per le quali sono disponibili evidenze di un aumento di rischio associato ad esposizioni ad arsenico. L'analisi ha utilizzato un algoritmo basato su i dati dei ricoveri per la patologia di interesse, le erogazioni di farmaci specifici e le esenzioni del ticket. Attraverso tale algoritmo è stata stimata la prevalenza di diabete e BPCO nei comuni in studio e sono stati calcolati i Rischi Relativi per genere per livelli crescenti di esposizione rispetto al tasso di prevalenza di riferimento.

Analisi di patologie cardiovascolari: ricoveri per IMA e interventi di bypass aortocoronarico

Per i comuni in studio è stata analizzata l'incidenza di ricoveri ospedalieri per infarto acuto del miocardio (IMA) e per interventi di bypass aortocoronarico relativamente al periodo **2005-2010**.

Analisi multivariata

E' stato utilizzato un modello di analisi di regressione multivariata sotto l'ipotesi di una distribuzione di Poisson degli eventi osservati (decessi e ricoveri). Per ciascun comune, i rischi relativi e i relativi intervalli di confidenza sono stati stimati con un modello di regressione specifico per genere e aggiustato per età includendo quali variabili di confondimento il livello di istruzione, il livello socio-economico, la percentuale di popolazione occupata nell'industria, la spesa per tabacco, altre esposizioni associate alle patologie in studio (radon).

Confondenti e Modificatori d'effetto

Abitudine al fumo: diversi studi hanno documentato un rischio per tumore del polmone per esposizioni prolungate ad As, con un rischio maggiore tra i fumatori rispetto ai non fumatori. Poiché non sono disponibili fonti di dati correnti sul consumo di tabacco, come indicatore di esposizione è stato utilizzato il dato relativo alle vendite di tabacco pro-capite per Comune relativa al 1972 (Fonte: Annuario Statistico dei Comuni del Lazio – Indicatori socio-economici, Istituto di Ricerche Economico-Sociali Placido Martini, 1975).

Il gas radon: è un importante potenziale confondente/modificatore di effetto per la sua forte associazione con il rischio di tumore polmonare e altre patologie tumorali e perché l'esposizione avviene a livello dell'abitazione (D'Arby 2005). In particolare, l'esposizione a radon è di interesse nella provincia di Viterbo per l'origine vulcanica del territorio (Forastiere 1998). Come indicatore di esposizione è stata utilizzata la concentrazione media indoor misurata nelle abitazioni (Fonte: ARPA Lazio) relativi ad una campagna di monitoraggio condotta da ISPRA tra il 2004 e il 2008.

Livello socioeconomico: per la loro complessa interazione con altri determinanti dello stato di salute quali gli stili di vita e con l'accesso, la performance e l'efficacia delle cure sanitarie, rappresentano un altro importante confondente/modificatore di effetto dei rischi per la salute associati ad una esposizione ad arsenico. Il livello socioeconomico può essere stimato sulla base di indicatori individuali (es. livello di istruzione) e di area, quale la sezione di censimento o il comune di residenza. Nella Regione Lazio è stato utilizzato indicatore di posizione socioeconomica (SEP) costruito sulla base di diverse variabili derivate dal censimento 2001 (% di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare (mancato raggiungimento obbligo scolastico); la % di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione; la % di abitazioni occupate in affitto; la % di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi; l'indice di affollamento (numero di occupanti per 100m²). Nell'analisi, l'indice rappresenta lo scarto in ciascun comune rispetto alla media degli indicatori di deprivazione di ciascuna provincia ed è stato utilizzato considerando i quintili della sua distribuzione (dal 1° quintile, SEP alto, al 5° quintile, SEP basso) (Caranci 2010).

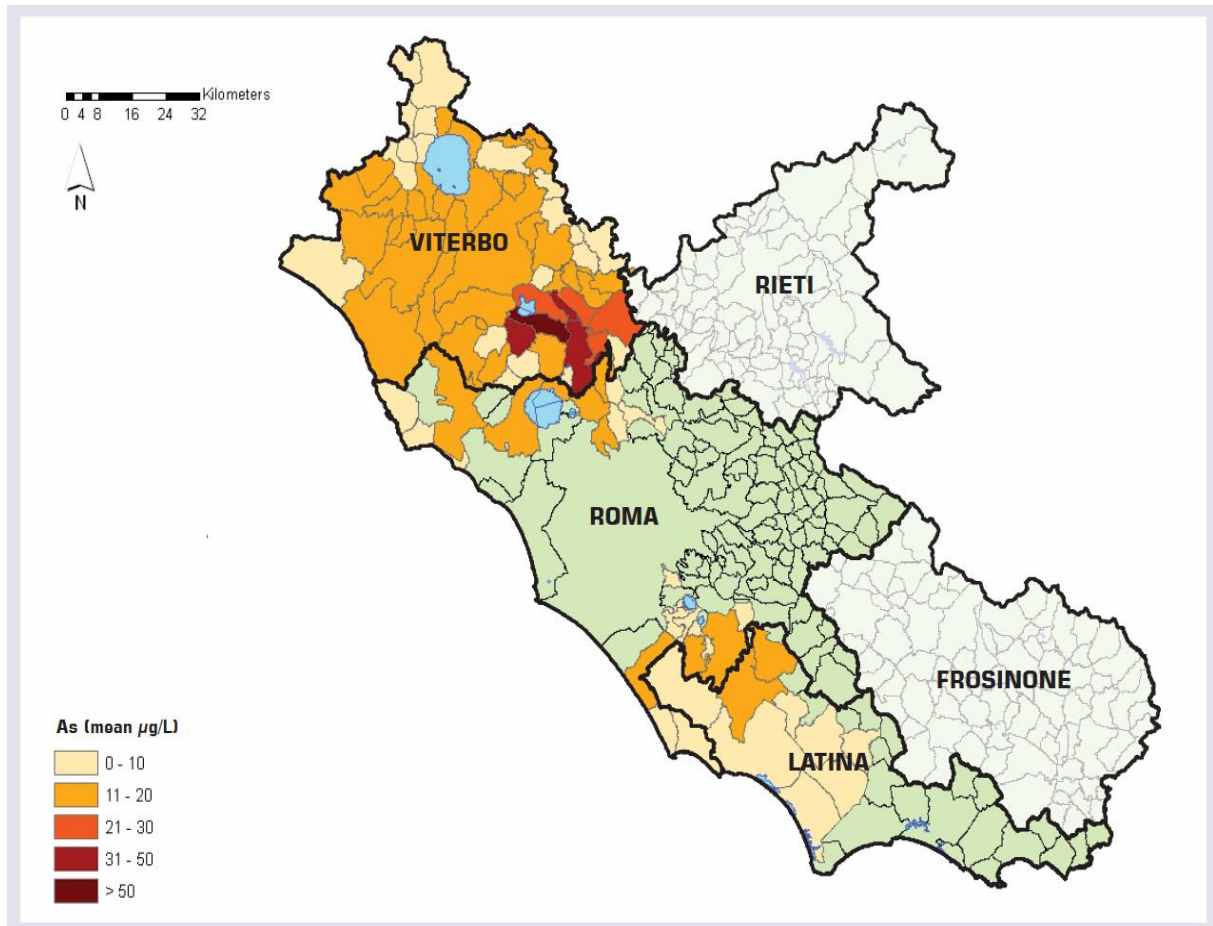
Tabella 1. Concentrazione di As($\mu\text{g/L}$) relativa alla rete degli acquedotti per Comune e Provincia. Aa 2005-2011

Comuni in provincia di Viterbo	As($\mu\text{g/L}$)		
	N	Mean	Max
ACQUAPENDENTE	33	8.1	25
ARLENA DI CASTRO	15	11.1	20
BAGNOREGIO	15	9.9	22
BARBARANO ROMANO	5	8.9	11
BASSANO IN TEVERINA	7	5.4	7
BASSANO ROMANO	10	8.5	14
BLERA	9	11.7	16
BOLSENA	17	13.1	29
BOMARZO	11	6.9	9
CALCATA	44	11.6	42
CANEPINA	16	8.3	14
CANINO	50	15.3	38
CAPODIMONTE	13	17.4	27
CAPRANICA	69	31.7	250
CAPRAROLA	15	24.6	60
CARBOGNANO	12	30.0	51
CASTEL SANT'ELIA	61	28.5	70
CASTIGLIONE IN TEVERINA	11	15.7	22
CELLENO	13	14.4	19
CELLERE	14	10.2	21
CIVITA CASTELLANA	127	29.5	72
CIVITELLA D'AGLIANO	18	16.7	23
CORCHIANO	25	12.9	25
FABRICA DI ROMA	63	26.8	66
FALERIA	13	7.6	13
FARNESE	44	19.4	47
GALLESE	15	10.9	20
GRADOLI	8	7.8	11
GRAFFIGNANO	16	5.2	11
GROTTE DI CASTRO	14	9.1	14
ISCHIA DI CASTRO	10	13.8	36
LATERA	8	7.0	8.5
LUBRIANO	11	12.2	19
MARTA	14	17.5	23
MONTALTO DI CASTRO	41	7.4	22
MONTE ROMANO	16	12.6	19
MONTEFIASCONE	78	13.5	23
MONTEROSI	15	9.3	11.4
NEPI	103	30.8	62
ONANO	7	7.0	10
ORIOLO ROMANO	5	9.8	13
ORTE	36	5.7	11
PIANSANO	12	11.9	19
PROCENO	14	8.2	13
RONCIGLIONE	50	80.4	540
SAN LORENZO NUOVO	28	10.5	24
SORIANO NEL CIMINO	50	12.0	30
SUTRI	28	16.1	64
TARQUINIA	55	10.9	26
TESSENNANO	10	15.4	27
TUSCANIA	36	15.3	28
VALENTANO	14	9.5	27
VALLERANO	29	11.8	21
VASANELLO	44	9.4	20
VEJANO	7	10.4	16
VETRALLA	105	16.2	62
VIGNANELLO	45	12.6	27.5
VILLA SAN GIOVANNI IN TUSCIA	10	18.7	29
VITERBO	241	15.5	66
VITORCHIANO	18	13.5	24

Comuni in provincia di Latina	As($\mu\text{g/L}$)		
	N	Mean	Max
APRILIA	447	8.6	20
CISTERNA DI LATINA	700	19.8	143
CORI	351	15.0	52
LATINA	271	6.2	22
PONTINIA	36	4.8	10
PRIVERNO	46	1.6	3
SABAUDIA	44	4.7	10
SERMONETA	107	4.6	15
SEZZE	267	3.9	19.5

Comuni in provincia di Roma	As($\mu\text{g/L}$)		
	N	Mean	Max
ALBANO LAZIALE	35	8.3	21
ANZIO	74	8.9	14
ARDEA	52	10.1	23
ARICCIA	23	9.7	24
BRACCIANO	97	17.4	51
CAMPAGNANO DI ROMA	28	17.5	41
CASTEL GANDOLFO	9	6.4	13
CASTELNUOVO DI PORTO	34	6.9	19
CIAMPINO	121	4.1	14
CIVITAVECCHIA	278	7.1	18
FORMELLO	28	10.8	30
GENZANO DI ROMA	12	8.8	23
LANUVIO	26	14.3	22
LARIANO	57	9.0	27
MAGLIANO ROMANO	19	8.3	10
MAZZANO ROMANO	12	17.8	23
NETTUNO	45	9.9	34
SACROFANO	24	9.9	27
SANTA MARINELLA	71	3.3	12
TOLFA	90	12.4	19
TREVIGNANO ROMANO	31	18.5	30
VELLETRI	285	13.8	96

Figura 1. Mappa della concentrazione media di As relativa alla rete degli acquedotti, in classi crescenti di As. Aa 2005-2011 (Fonte: ARPA Lazio)



Risultati

A. Mortalità per causa (periodo 1990-2009)

A.1. Provincia di Viterbo

Nel gruppo di comuni con livelli di As > 20µg/L si osserva un eccesso significativo pari a circa +10% nella **Mortalità per tutte le cause** e per le **Malattie del sistema Circolatorio** sia negli uomini che nelle donne, mentre non si osservano eccessi nel gruppo di comuni con livello di As compreso tra 10 e 20µg/L. L'analisi delle diverse cause cardiovascolari mostra un RR elevato per **Iipertensione arteriosa** nel gruppo di esposizione più elevata (RR pari a 1.91 nei maschi e 1.75 nelle donne). Per le **Malattie ischemiche del cuore** negli uomini si osserva un eccesso significativo in entrambi i livelli di esposizione (rispettivamente RR=1.13 e 1.17).

Per le **Malattie dell'apparato respiratorio** e per **BPCO** si evidenzia un eccesso di mortalità nel gruppo As > 20µg /L , che risulta significativo solo negli uomini (RR rispettivamente pari a 1.39 e 1.69).

Nel gruppo di Comuni a maggiore esposizione si osserva inoltre un eccesso di mortalità significativo per **Diabete Mellito** nel gruppo più elevato di esposizione (RR pari rispettivamente a 1.53 negli uomini e 1.61 nelle donne).

La mortalità per tutti i Tumori maligni e per le sedi tumorali per cui sono state evidenziate associazioni con esposizione ad As (Trachea Bronchi e polmoni, Vescica, Rene, Fegato e vie biliari, Prostata) evidenzia eccessi della mortalità per tutti i tumori, per i tumori del polmone e della vescica (n.s.) nei maschi e per tutti i tumori e per il tumore del polmone (eccesso al limite della significatività) nelle donne.

Provincia di Viterbo. Periodo 1990-2009

Tutte le cause (001-999)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	6070	1	1	.	5362	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	19840	1.01	1.01	0.96 1.06	18501	1.03	1.04	0.98 1.09
$20 < \text{As} \leq 80.4$	5291	1.11	1.11	1.03 1.19	4701	1.10	1.11	1.02 1.20

Malattie del sistema circolatorio (390-459)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	2425	1	1	.	2468	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	7543	0.99	1.02	0.95 1.09	8148	1.01	1.01	0.92 1.12
$20 < \text{As} \leq 80.4$	1932	1.06	1.10	1.00 1.20	2126	1.11	1.12	0.98 1.28

Ipertensione arteriosa (401-405)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	156	1	1	.	238	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	414	0.92	0.98	0.70 1.38	630	0.89	0.89	0.64 1.25
$20 < \text{As} \leq 80.4$	179	1.79	1.91	1.24 2.95	271	1.82	1.75	1.13 2.73

Malattie ischemiche del cuore (410-414)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	725	1	1	.	591	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	2425	1.08	1.13	1.01 1.28	1973	1.01	1.04	0.88 1.24
$20 < \text{As} \leq 80.4$	637	1.12	1.17	1.00 1.37	519	1.12	1.16	0.92 1.47

Infarto (410)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	400	1	1	.	267	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	1288	1.01	1.05	0.88 1.26	803	0.92	0.96	0.79 1.16
$20 < \text{As} \leq 80.4$	330	0.97	1.01	0.80 1.29	190	0.87	0.87	0.68 1.12

Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438)

Concentrazione media di As (µg/L)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq As \leq 10$	702	1	1	.	740	1	1	.
$10 < As \leq 20$	1873	0.88	0.90	0.81 1.01	2235	1.01	1.04	0.89 1.22
$20 < As \leq 80.4$	506	0.99	1.03	0.89 1.19	595	1.08	1.12	0.91 1.38

Ictus (430,431,434,436)

Concentrazione media di As (µg/L)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq As \leq 10$	549	1	1	.	556	1	1	.
$10 < As \leq 20$	1510	0.89	0.92	0.82 1.04	1756	1.04	1.05	0.90 1.24
$20 < As \leq 80.4$	413	1.03	1.06	0.91 1.24	478	1.15	1.16	0.94 1.44

Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)

Concentrazione media di As (µg/L)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq As \leq 10$	361	1	1	.	254	1	1	.
$10 < As \leq 20$	1267	1.03	0.99	0.83 1.17	894	0.96	0.94	0.75 1.19
$20 < As \leq 80.4$	462	1.47	1.39	1.11 1.73	230	1.15	1.16	0.85 1.56

BPCO (490-496)

Concentrazione media di As (µg/L)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq As \leq 10$	159	1	1	.	99	1	1	.
$10 < As \leq 20$	500	1.05	1.08	0.85 1.36	291	0.93	0.98	0.70 1.38
$20 < As \leq 80.4$	198	1.66	1.69	1.27 2.24	88	1.17	1.29	0.83 1.99

Diabete mellito (250)

Concentrazione media di As (µg/L)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq As \leq 10$	113	1	1	.	187	1	1	.
$10 < As \leq 20$	374	1.13	1.10	0.83 1.47	584	1.04	1.01	0.78 1.29
$20 < As \leq 80.4$	129	1.54	1.53	1.07 2.19	243	1.64	1.61	1.18 2.21

Tumori maligni (140-208)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	1837	1	1	.	1142	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	6009	1.00	0.98	0.91 1.06	4360	1.12	1.10	1.01 1.21
$20 < \text{As} \leq 80.4$	1670	1.13	1.11	1.01 1.22	1109	1.17	1.15	1.02 1.29

Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	449	1	1	.	99	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	1628	1.04	0.98	0.85 1.14	411	1.22	1.10	0.87 1.40
$20 < \text{As} \leq 80.4$	531	1.45	1.25	1.01 1.54	127	1.51	1.26	0.90 1.75

Tumori maligni della vescica (188)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	76	1	1	.	16	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	297	1.09	0.93	0.68 1.27	90	1.59	1.42	0.79 2.55
$20 < \text{As} \leq 80.4$	81	1.35	1.21	0.83 1.77	12	0.96	0.92	0.42 2.03

Tumori maligni del rene (189)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	39	1	1	.	16	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	170	1.34	1.38	0.93 2.04	98	1.87	1.76	0.98 3.14
$20 < \text{As} \leq 80.4$	33	1.04	1.08	0.65 1.80	12	0.9	0.81	0.37 1.81

Tumori del fegato e vie biliari (155,156)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	121	1	1	.	83	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	358	0.96	0.98	0.76 1.25	292	1.07	1.12	0.86 1.47
$20 < \text{As} \leq 80.4$	104	1.09	1.12	0.82 1.53	81	1.17	1.24	0.89 1.74

Tumori maligni della prostata (185)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	Maschi			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	139	1	1	.
$10 < \text{As} \leq 20$	531	1.23	1.10	0.89 1.35
$20 < \text{As} \leq 80.4$	117	1.13	1.05	0.80 1.37

A.2. Provincia di Latina

Nel gruppo di comuni esposti la **Mortalità per tutte le cause** e per le **Malattie del sistema Circolatorio** risulta pari all'atteso; tra le cause cardiovascolari si osserva nel gruppo dei comuni esposti un eccesso della mortalità per **Iipertensione arteriosa** (RR=1.24 nei maschi e 1.29 nelle donne) e per le **Malattie ischemiche del cuore** nelle donne (RR=1.21).

L'analisi della mortalità per **Malattie dell'apparato respiratorio**, per **BPCO** e per **Diabete Mellito** non evidenzia eccessi significativi.

La mortalità per **Tumori maligni** risulta in eccesso nei comuni esposti sia negli uomini che nelle donne (RR=1.12) con un eccesso significativo osservato per i **tumori del polmone** in entrambi i sessi (RR pari a 1.16 negli uomini e 1.30 nelle donne) e per i **tumori della vescica** solo negli uomini (RR=1.31)

Provincia di Latina. Periodo 1990-2009

Tutte le cause (001-999)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	20100	1	1	.	.	17707	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	21867	1.05	1.02	0.96	1.08	18316	1.02	1.00	0.94	1.07

Malattie del sistema circolatorio (390-459)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	7974	1	1	.	.	8620	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	8214	1.03	0.99	0.91	1.08	8545	1.03	0.99	0.87	1.10

Ipertensione arteriosa (401-405)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	629	1	1	.	.	911	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	810	1.29	1.24	1.01	1.51	1202	1.28	1.29	0.93	1.80

Malattie ischemiche del cuore (410-414)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	2205	1	1	.	.	1520	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	2799	1.14	1.03	0.90	1.19	1927	1.30	1.21	1.02	1.42

Infarto (410)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1473	1	1	.	.	907	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	1565	0.98	0.88	0.75	1.04	853	0.98	0.93	0.73	1.20

Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	2441	1	1	.	.	3200	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	2217	0.93	0.90	0.78	1.02	2904	0.93	0.89	0.76	1.02

Ictus (430,431,434,436)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1978	1	1	.	.	2581	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	1448	0.79	0.77	0.65	0.91	1816	0.76	0.75	0.62	0.91

Malattie dell' apparato respiratorio (460-519)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1334	1	1	.	.	857	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	1285	1.00	1.02	0.92	1.14	874	1.04	1.04	0.90	1.21

BPCO (490-496)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	790	1	1	.	.	408	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	787	1.04	1.05	0.87	1.28	454	1.08	1.15	0.91	1.46

Diabete mellito (250)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	507	1	1	.	.	784	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	450	0.88	0.83	0.68	1.01	692	0.90	0.88	0.75	1.04

Tumori maligni (140-208)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	6160	1	1	.	.	3909	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	7443	1.15	1.12	1.01	1.23	4727	1.09	1.12	1.02	1.23

Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1863	1	1	.	.	355	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	2302	1.18	1.16	1.01	1.34	511	1.25	1.30	1.02	1.65

Tumori maligni della vescica (188)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	344	1	1	.	.	78	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	449	1.30	1.31	1.06	1.61	78	0.99	0.87	0.52	1.47

Tumori maligni del rene (189)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	119	1	1	.	.	48	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	203	1.44	1.37	0.84	2.23	81	1.56	1.31	0.73	2.34

Tumori del fegato e vie biliari (155,156)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	442	1	1	.	.	366	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	482	1.03	1.02	0.84	1.23	394	1.01	1.18	0.96	1.44

Tumori maligni della prostata (185)

	Maschi				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	521	1	1	.	.
1.6 ≤ As ≤ 19.8	584	1.17	1.10	0.92	1.32

A.3. Provincia di Roma

Nel gruppo di comuni esposti la **Mortalità per tutte le cause** e per le **Malattie del sistema Circolatorio** risulta inferiore a quella del gruppo di comuni di riferimento. Non si osservano inoltre eccessi per nessuna delle cause del sistema circolatorio analizzate. La mortalità **Malattie dell'apparato respiratorio** e per **BPCO** risulta pari all'atteso negli uomini, mentre nelle donne si osserva un eccesso (rispettivamente RR=1.08 e 1.06) al limite della significatività statistica.

La mortalità per **Tumori maligni** e per **tumori del polmone** risulta pari all'atteso in entrambi i sessi. Solo nelle donne è da rilevare un eccesso (n.s.) nei comuni esposti di mortalità per tumore della *vescica* (RR=1.06) e del *rene* (RR=1.16).

Provincia di Roma. Periodo 1990-2009

Tutte le cause (001-999)

	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	61824	1	1	.	55055	1	1	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	33172	0.94	0.95	0.91 0.99	30157	0.97	0.97	0.93 1.01

Malattie del sistema circolatorio (390-459)

	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	23060	1	1	.	25321	1	1	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	12054	0.92	0.94	0.88 1.00	13265	0.93	0.92	0.87 0.98

Ipertensione arteriosa (401-405)

	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	1797	1	1	.	3056	1	1	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	864	0.90	0.96	0.82 1.11	1405	0.88	0.92	0.81 1.06

Malattie ischemiche del cuore (410-414)

	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	8870	1	1	.	6833	1	1	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	4381	0.90	0.91	0.84 0.98	3378	0.89	0.89	0.81 0.99

Infarto (410)

	Maschi				Femmine			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	5122	1	1	.	3149	1	1	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	2336	0.82	0.84	0.74 0.94	1523	0.86	0.87	0.76 0.99

Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	6042	1	1	.	.	7938	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	3121	0.86	0.89	0.79	1.00	4197	0.92	0.91	0.83	1.00

Ictus (430,431,434,436)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	4664	1	1	.	.	5967	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	2503	0.88	0.93	0.82	1.05	3190	0.92	0.92	0.83	1.02

Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	3994	1	1	.	.	2653	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	2180	0.98	0.98	0.91	1.06	1592	1.07	1.08	0.98	1.20

BPCO (490-496)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	2512	1	1	.	.	1363	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	1287	0.91	0.92	0.82	1.04	783	1.05	1.06	0.90	1.25

Diabete mellito (250)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1536	1	1	.	.	2433	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	734	0.90	0.92	0.79	1.08	1049	0.78	0.81	0.69	0.94

Tumori maligni (140-208)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	20671	1	1	.	.	13625	1	1	.	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	11168	0.96	0.95	0.90	0.99	7823	1.04	1.01	0.97	1.06

Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	6359	1	1	.	.	1521	1	1	.	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	3531	0.99	0.99	0.93	1.06	852	1.05	1.00	0.89	1.12

Tumori maligni della vescica (188)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1053	1	1	.	.	241	1	1	.	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	612	1.05	1.04	0.93	1.16	147	1.10	1.06	0.83	1.35

Tumori maligni del rene (189)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	523	1	1	.	.	231	1	1	.	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	269	0.93	0.93	0.79	1.09	147	1.14	1.16	0.93	1.45

Tumori del fegato e vie biliari (155,156)

	Maschi					Femmine				
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1461	1	1	.	.	1070	1	1	.	.
3.3 ≤ As ≤ 18.5	766	0.91	0.89	0.78	1.03	581	0.97	1.00	0.89	1.12

Tumori maligni della prostata (185)

	Maschi			
	Decessi	RR grezzo	RR agg.	IC 95%
Riferimento	1647	1	1	.

B. Prevalenza di Diabete e BPCO

B.1. Provincia di Viterbo

Nel gruppo di comuni con livello di esposizione più elevata ($>20\mu\text{g/L}$) si osserva una prevalenza più elevata per il **diabete mellito** (RR=1.09) e per la **BPCO** (RR= 1.07) solo tra le donne.

Provincia di Viterbo. Periodo 2006-2009

A) Diabete

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	1957	1	1			1936	1	1		
$10 < \text{As} \leq 20$	5473	0.97	0.95	0.89	1.01	5809	1.03	1.04	0.94	1.15
$20 < \text{As} \leq 80.4$	1612	1.05	1.03	0.95	1.12	1758	1.10	1.09	0.95	1.25

B) BPCO

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	1965	1	1			1528	1	1		
$10 < \text{As} \leq 20$	4950	0.93	0.91	0.82	1.01	4008	0.96	0.94	0.84	1.05
$20 < \text{As} \leq 80.4$	1575	0.99	0.97	0.84	1.12	1326	1.10	1.07	0.93	1.23

B.2. Provincia di Latina

Nel gruppo di comuni esposti si osserva una prevalenza più elevata di **BPCO** sia negli uomini (RR=1.08) che nelle donne (RR=1.27).

Provincia di Latina. Periodo 2006-2009

A) Diabete

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	7269	1	1	.	.	7428	1	1	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	8957	1.01	0.96	0.89	1.04	8683	0.96	0.93	0.86	1.01

B) BPCO

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	6607	1	1	.	.	5098	1	1	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	8991	1.13	1.08	0.92	1.26	8076	1.31	1.27	1.08	1.50

B.3. Provincia di Roma

Nel gruppo di comuni esposti si osserva una prevalenza più elevata di **BPCO** solo nelle donne (RR=1.12).

Provincia di Roma. Periodo 2006-2009

A) Diabete

Concentrazione media di As µg/L	Maschi				Femmine					
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	25404	1	1	.	.	25648	1	1	.	.
3.3 < As < 18.5	14556	1.02	1.01	0.97	1.06	14195	0.97	0.98	0.93	1.05

B) BPCO

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	22172	1	1	.	.	19669	1	1	.	.
3.3 < As < 18.5	13203	1.03	1.03	0.96	1.10	12300	1.14	1.12	1.01	1.24

C. Patologie cardiovascolari: incidenza di IMA e interventi di By-pass aortocoronarico

C.1. Provincia di Viterbo

Tra i comuni con livello di esposizione più elevata ($>20\mu\text{g/L}$) non si osservano eccessi di incidenza di *IMA*, mentre si osserva un aumento significativo di incidenza di **interventi di Bypass aortocoronarico isolato** negli uomini (RR=1.41)

Provincia di Viterbo. Periodo 2005-2010

A) IMA

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	398	1	1			247	1	1		
$10 < \text{As} \leq 20$	1290	1.11	1.10	0.92	1.30	616	0.87	0.89	0.70	1.13
$20 < \text{As} \leq 80.4$	350	1.06	1.00	0.80	1.25	162	0.90	0.87	0.64	1.19

B) Bypass aortocoronarico

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	102	1	1			32	1	1		
$10 < \text{As} \leq 20$	395	1.23	1.19	0.92	1.55	103	0.92	0.90	0.53	1.54
$20 < \text{As} \leq 80.4$	113	1.40	1.37	1.01	1.87	27	1.08	1.10	0.58	2.09

Bypass aortocoronarico isolato

Concentrazione media di As $\mu\text{g/L}$	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	88		1			25	1.0	1		
$10 < \text{As} \leq 20$	327	1.2	1.16	0.87	1.53	84	1.0	0.94	0.52	1.69
$20 < \text{As} \leq 80.4$	100	1.4	1.41	1.02	1.95	20	1.0	1.02	0.50	2.10

C.2. Provincia di Latina

Nel gruppo di Comuni esposti si osserva un'incidenza più elevata rispetto al gruppo di Comuni di controllo di **IMA** tra le donne ed un eccesso significativo di **interventi di Bypass aortocoronarico isolato** sia negli uomini (RR=1.38) che nelle donne (RR=1.62).

Provincia di Latina. Periodo 2005-2010

A) IMA

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1540	1	1	.	.	756	1	1	.	.
1.6 < As < 19.8	2042	1.11	1.01	0.90	1.13	842	1.06	1.07	0.90	1.26

B) Bypass aortocoronarico

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	313	1	1	.	.	89	1	1	.	.
1.6 < As < 19.8	624	1.55	1.36	1.01	1.85	159	1.56	1.72	1.17	2.54

Bypass aortocoronarico isolato

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	250	1	1	.	.	69	1	1	.	.
1.6 < As < 19.8	507	1.56	1.38	0.99	1.91	109	1.37	1.62	1.03	2.54

C.3. Provincia di Roma

Nel gruppo di Comuni esposti si osserva un'incidenza più elevata rispetto al gruppo di controllo di **IMA** sia negli uomini (RR=1.11) che nelle donne (RR=1.10).

Provincia di Roma. Periodo 2005-2010

A) IMA

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	5421	1	1	.	.	2862	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	3381	1.15	1.11	1.04	1.18	1885	1.14	1.10	0.98	1.23

B) Bypass aortocoronarico

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1601	1	1	.	.	408	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	840	0.97	0.97	0.86	1.09	192	0.82	0.83	0.67	1.02

Bypass aortocoronarico isolato

Concentrazione media di As µg/L	Maschi					Femmine				
	n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%		n	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1254	1	1	.	.	276	1	1	.	.
$3.3 \leq As \leq 18.5$	639	0.94	0.93	0.82	1.06	142	0.92	0.93	0.71	1.23

Discussione e Conclusioni

I risultati dell'indagine evidenziano, nei gruppi di Comuni esposti, eccessi di mortalità, di prevalenza e di incidenza, per diverse patologie correlabili ad esposizione ad Arsenico. Eccessi di rischio si riscontrano sia per alcune cause tumorali (tumore del polmone e vescica), sia per patologie croniche non tumorali (ipertensione, patologie cardiovascolari, diabete, BPCO), con RR significativamente più elevati nel gruppo di comuni dove l'esposizione stimata è più elevata, in particolare nel gruppo di comuni della provincia di Viterbo dove le concentrazioni medie stimate di As nel periodo 2005-2011 risultano superiori a 20µg/L. I dati di incidenza sembrano inoltre confermare un aumentato rischio di danno ischemico nella popolazione residente nei Comuni esposti; si evidenziano infatti eccessi significativi di interventi di Bypass aortocoronarico nei comuni esposti delle provincie di Latina e di Viterbo e di IMA nei Comuni esposti della provincia di Roma.

Un risultato importante da sottolineare è che per diverse patologie si osservano risultati analoghi sia negli uomini che nelle donne e nelle diverse province; gli stessi risultati ottenuti in analisi indipendenti diminuiscono infatti la probabilità di risultati spuri o dovuti al confondimento di altri fattori di rischio.

Lo studio utilizza un disegno di studio di tipo ecologico, in cui l'unità in studio è rappresentata dal Comune e le misure di esposizione e relative a possibili confondenti sono quindi calcolate a livello comunale; studi epidemiologici successivi utilizzando misure di esposizione individuali dovranno confermare tali risultati.

Numerose evidenze supportano un'associazione significativa tra l'esposizione ad elevati valori di arsenico inorganico e diabete di tipo 2, ed alcuni studi hanno documentato una maggiore incidenza e mortalità per diabete mellito. In questa indagine si evidenzia un aumentato rischio di incidenza e di mortalità di diabete tra la popolazione residente nei comuni esposti della provincia di Viterbo.

Uno degli aspetti più critici riguarda la stima dell'esposizione, poiché per i Comuni del Lazio non sono disponibili misure di As nelle acque relative ai decenni passati. I dati disponibili si riferiscono solo al periodo 2005-2011, mentre l'analisi della mortalità considera un periodo di 20 anni dal 1990-2009 e l'analisi di incidenza e prevalenza di malattia si riferisce al periodo 2005-2010. Per molte patologie, in particolare quelle tumorali, occorre considerare il lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza della malattia e quindi tener presente che l'esposizione di interesse è quella che si riferisce ad un periodo fino a 30-40 anni fa. Quindi la mancanza di dati ambientali riferiti al passato, rappresenta un importante limite di questa indagine. A partire dal 2003 le procedure di dearsenificazione adottate per diversi acquedotti può aver determinato una

riduzione dei livelli di Arsenico e quindi assumere le concentrazioni recenti come indicatore di esposizione passata può determinare una sottostima dell'esposizione reale della popolazione. In contrasto a ciò, studi geologici condotti nelle aree in studio evidenziano che negli anni più recenti l'aumento di richiesta di acqua potabile può aver determinato l'approvvigionamento dagli acquedotti sempre più in profondità, aumentando il rischio di inquinamento da As, più concentrato nelle acque più profonde.

Infine è da rilevare che lo studio analizza gli effetti per aggregazioni di comuni per i quali i dati ambientali disponibili evidenziano una notevole eterogeneità del livello di Arsenico presente.

Lo studio tiene conto di diversi potenziali confondenti: fumo di sigaretta, esposizione a gas radon, livello socio-economico della popolazione. Diversi studi hanno documentato un'associazione dose-risposta tra un'esposizione prolungata ad arsenico nell'acqua potabile e rischio di tumore polmonare, con un rischio relativo maggiore tra i fumatori rispetto ai non fumatori, indicando quindi un possibile ruolo sinergico tra esposizione ad arsenico e fumo di sigaretta (Chen 2004, Melkonian 2011). Una recente revisione sistematica ha segnalato che solo la metà degli studi aveva considerato il possibile confondimento dovuto all'abitudine al fumo nella associazione tra arsenico e tumore polmonare (Celik 2008). Per il Lazio non sono disponibili dati individuali e dati di prevalenza di fumatori a livello comunale; nel presente studio tuttavia è stato possibile tener conto del confondimento per abitudine al fumo utilizzando i dati della spesa per tabacchi per comune (Fonte: Istituto di Ricerche Economico-Sociali Placido Martini, 1975).

L'analisi è stata aggiustata per livello medio di radon stimato a livello comunale, poiché tale esposizione rappresenta, soprattutto nella provincia di Viterbo, per l'origine vulcanica del territorio (Forastiere 1998), un importante confondente/modificatore di effetto per la sua forte associazione con il rischio di tumore polmonare e di altre patologie tumorali.

Infine l'analisi è stata aggiustata per livello socio-economico utilizzando un indicatore sviluppato a livello comunale; tale indicatore consente in parte di tener conto di diverse esposizioni legate al livello sociale, per esempio ad esposizioni professionali che possono essere associate ad aumenti di rischio per tumori polmonari e della vescica.

Per tutte le patologie analizzate è stata evidenziato in studi precedenti un aumento di rischio associato ad esposizione ambientale ad arsenico. Tuttavia la maggior parte degli studi si riferisce in genere ad esposizioni a concentrazioni di As nelle acque più elevate rispetto a quelle riscontrabili nei Comuni del Lazio. Questo studio, pur con i limiti sopra indicati, indica possibili effetti associati ad esposizione cronica di Arsenico per esposizioni della popolazione a valori di concentrazione medi nelle acque potabili nel range 1.6-80.4 µg/L.

Oltre agli effetti valutati nella presente indagine, l'esposizione ad arsenico è stata associata a rischi di esiti negativi della gravidanza e ad effetti sulla salute dei bambini più piccoli; questi ultimi infatti sono ritenuti ad elevato rischio poiché si stima che l'esposizione alimentare ad arsenico inorganico, compresa quella derivante da alimenti a base di riso, sia due o tre volte maggiore di quella degli adulti. La valutazione di effetti sugli esiti della gravidanza e sulla salute dei bambini sono oggetto di un'indagine attualmente in corso.

The EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM Panel) (EC, 2009) ha recentemente espresso un'opinione sulla valutazione dei rischi per la salute derivanti dall'esposizione ad Arsenico negli alimenti. Il CONTAM panel ha evidenziato che un limite di tutti gli studi disponibili sta nel fatto che non viene valutata l'esposizione alimentare totale ad arsenico inorganico. In molti studi, come indice di esposizione viene utilizzata la concentrazione di arsenico nell'acqua potabile, mentre dati di bio-monitoraggio (es. arsenico presente nelle urine, nei capelli o nelle unghie) è stato usato in un numero molto limitato di studi. Nello stesso rapporto si sottolinea che per il metabolismo dell'arsenico viene segnalata una forte variabilità fra specie, popolazioni e individui, quindi è molto importante una valutazione dell'assorbimento di As a livello individuale. Si ritiene quindi indispensabile attivare nelle aree oggetto di quest'indagine una campagna di biomonitoraggio.

Negli esseri umani, l'arsenico inorganico solubile viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo l'ingestione. L'assorbimento dei diversi composti di arsenico organico supera generalmente il 70 %. Una volta assorbito, l'arsenico si distribuisce a quasi tutti gli organi e supera agevolmente la barriera placentare determinando lesioni cutanee, tumori, effetti tossici sullo sviluppo, neuro-tossicità, malattie cardiovascolari, anormale metabolismo del glucosio e diabete. I dati disponibili fino ad oggi, relativi alle patologie cardiovascolari (malattia del piede nero, patologia vascolare periferica, cardiopatia coronarica, infarto miocardico e ictus) e al diabete, in zone in cui i livelli di esposizione ad arsenico inorganico sono relativamente bassi, secondo il panel di esperti, non permettono di formulare conclusioni definitive sui rischi attribuibili all'esposizione ad arsenico. Tuttavia il gruppo CONTAM ritiene che incrementi di rischio di tumore della vescica, dei polmoni e della pelle (legati da un nesso causale ad esposizione orale ad arsenico inorganico), possano fornire un punto di riferimento adeguato per valutare il rischio in popolazioni con esposizione cronica a bassi livelli. Il gruppo CONTAM infine, tenendo conto delle incertezze relative alla relazione dose-risposta, non ha ritenuto opportuno definire, sulla base delle evidenze sull'uomo, una dose di arsenico inorganico che non presenti rischi apprezzabili per la salute, ossia una dose tollerabile giornaliera o settimanale.

L'assenza di dati di esposizione riferiti al passato non consente di escludere che gli effetti osservati possano essere attribuibili a livelli di arsenico nelle acque più elevati rispetto a

quelli presenti attualmente. Poiché la maggior parte degli effetti sono attribuibili ad un accumulo di arsenico life time, si ritiene che gli interventi per limitare oggi i livelli di esposizione, siano importanti per ridurre i rischi in popolazioni che nel corso della loro vita sono state residenti in aree contaminate. In popolazioni residenti in aree con concentrazioni di Arsenico nelle acque destinate ad uso alimentare superiori a $10\mu\text{g/L}$ (direttiva 98/83/CE) è molto probabile un'aumentata concentrazione totale di arsenico assorbito dall'organismo sia attraverso l'acqua ingerita che attraverso gli alimenti, poiché il contenuto di arsenico nell'acqua di cottura può determinare, una concentrazione di arsenico più elevata rispetto al prodotto crudo.

In conclusione, l'indagine evidenzia eccessi di incidenza e mortalità nei Comuni con livelli stimati per il periodo 2005-2010 per patologie associabili ad esposizione ad arsenico (tumori del polmone e della vescica, ipertensione, patologie ischemiche, patologie respiratorie, diabete). Tali risultati, che dovranno essere confermati da indagini più approfondite (studi di coorte con campagne di bio-monitoraggio), supportano la necessità di interventi immediati di sanità pubblica per ridurre i livelli di esposizione delle popolazioni residenti nelle aree con livelli di arsenico che eccedono i limiti di legge. E' stato più volte sottolineato che l'arsenico è un elemento altamente tossico, con effetti gravi sulla salute, per il quale non esiste evidenza di livelli soglia non associabili a potenziali rischi per la salute.

PARTE 2

Diffusione dell'Arsenico nell'ambiente e fonti di esposizione per la popolazione

Revisione degli effetti sulla salute derivanti dell'esposizione cronica ad Arsenico

Diffusione dell'Arsenico nell'ambiente e fonti di esposizione per la popolazione

Le problematiche sanitarie e ambientali determinate dall'arsenico sono ben note e sono costante oggetto di studi e ricerche. Le evidenze disponibili indicano che la contaminazione da arsenico è un fenomeno globale, che interessa tutti i continenti, quindi di grande rilevanza da un punto di vista di sanità pubblica.

Nel mondo l'As è presente in concentrazioni elevate nelle acque di alcuni paesi, in particolare del continente asiatico, dove raggiunge concentrazioni molto elevate (Bangladesh – 2.500 µg/L, Bengala – 3.200, Mongolia – 2.400, Vietnam – 3.050, Taiwan – 1.820). Ma anche nel continente americano sono presenti aree con concentrazioni elevate in Cile (1.000 µg/L) in Argentina (5.300), in alcune regioni degli Stati Uniti (Arizona – 1.300, California e Nevada – 2.600, Idaho – 1.400).

In Europa questo metallo è presente in diversi paesi (Regno Unito, Francia, Svizzera, Germania) tra cui l'Italia dove concentrazioni più elevate sono presenti in diverse regioni (Piemonte, Veneto, Lombardia, Emilia Romagna, Toscana, Lazio) per cause naturali, legate a stratificazioni geologiche di origine lavica, come nel caso dei Castelli Romani e del Viterbese. L'As è un elemento chimico semimetallico che si ritrova nelle acque di pozzo e in quelle superficiali di alcune zone geografiche. La presenza di arsenico nell'acqua è legata prevalentemente a processi naturali di rilascio dei minerali presenti nel suolo (rocce vulcaniche e minerali ferrosi) o ad attività di tipo geotermico presenti o passate. Le concentrazioni più elevate di questo elemento si riscontrano nelle acque sotterranee.

I fenomeni di inquinamento dovuti all'attività umana sono invece molto limitati, attribuibili alla produzione di energia attraverso centrali elettriche alimentate a carbone e altri combustibili di derivazione fossile, fonderie, incenerimento dei rifiuti, uso di pesticidi e fitofarmaci in agricoltura che hanno contribuito e contribuiscono alla diffusione di questo elemento nell'aria, nei terreni e nelle acque. Inoltre le industrie liberano notevoli quantità di arsenico nell'ambiente sono quelle della ceramica, quelle produttrici di componenti elettronici, le industrie di cosmetici e tessili, i colorifici e le vetrerie. Infine la presenza nell'ambiente è legata all'attività mineraria, alla fusione dei metalli, alla combustione dei rifiuti, alla produzione di energia con combustibili fossili, all'utilizzo di insetticidi, erbicidi e fungicidi a base di arsenico, di fertilizzanti, utilizzati soprattutto in serra per specie floricole.

Nell'ambiente l'As va incontro a processi di ossidazione, riduzione, metilazione e demetilazione. Gli stati di ossidazione sono: -3, 0, +3 (arsenito) e +5 (arsenato). Si lega

comunemente a ferro, ossigeno e zolfo, con i quali forma composti inorganici e organici nei diversi stati di ossidazione.

L'As è estremamente tossico, ma gli effetti tossicologici dell'As sono strettamente connessi alla forma chimica: **i composti inorganici** sono stati identificati come i più tossici, seguiti da quelli organici ed infine dal gas arsina. La tossicità varia infatti in ordine decrescente rispetto alle diverse forme di speciazione (Jain and Ali, 2000).

Per l'uomo la principale fonte di esposizione non occupazionale ad As è rappresentata dall'assunzione di acqua, dove esso è presente in forma inorganica: sia come Arsenico trivalente (As III) che Arsenico pentavalente (As V), ma anche tramite l'aria, gli alimenti (principalmente con l'assunzione di pesce, molluschi, crostacei, carne, pollame, alghe e derivati, cereali e derivati, riso e derivati, verdure). I prodotti della pesca tuttavia contengono As soprattutto in forma organica, rapidamente escreta dall'organismo umano e di bassa tossicità. L'esposizione delle persone all'Arsenico può avvenire anche durante comuni attività come il lavarsi e il nuotare.

L'arsenico inorganico, sia trivalente che pentavalente, viene facilmente assorbito dagli alimenti nel tratto gastro-intestinale in quantità che dipendono dalla forma chimica in cui l'elemento si presenta. L'arsenico assorbito viene prontamente trasportato a tutti gli organi ed i tessuti. Dopo 24 ore le concentrazioni negli organi generalmente iniziano a decrescere per l'eliminazione di arsenico dall'organismo, che avviene principalmente con le urine, mentre nella pelle si assiste ad un incremento dei livelli per numerosi giorni.

L'accumulo di As nell'organismo interessa pelle, unghie, capelli ed in piccola quantità ossa e muscoli.

Revisione degli effetti sulla salute derivanti dell'esposizione cronica ad Arsenico

Gli effetti di una esposizione cronica ad arsenico nella popolazione generale sono stati ampiamente documentati in molte regioni, in particolare nel Sud-est asiatico, nella maggior parte dei casi in associazione ad una esposizione attraverso l'acqua potabile a livelli elevati (**in genere compresi tra >200- 2000 µg/L**). Gli effetti sulla salute sono molti e comprendono manifestazioni precliniche in cui non è evidente alcuna sintomatologia ma è possibile misurare l'arsenico su campioni biologici (es. urine), ad effetti clinici veri e propri, in una prima fase visibili soprattutto a livello cutaneo e, con il progredire dell'intossicazione, sempre più pronunciati poiché interessano gli organi interni, come il fegato, il rene e la milza, e le persone affette possono manifestare malattie come il diabete e tumori degli organi colpiti (Ottles & Cagindi 2010). Una esposizione cronica ad arsenico può inoltre causare esiti riproduttivi, neurologici, cardiovascolari, respiratori, epatici, ematologici (WHO, 2001). Sono di seguito sintetizzati gli effetti cronici dell'arsenico derivati da recenti revisioni della letteratura sulla salute riproduttiva, sui tumori, sul rischio cardiovascolare e di patologie croniche (diabete e BPCO), ed una descrizione dei meccanismi biologici attribuiti all'Arsenico (effetti genotossici, epigenetici ed endocrini). Una particolare con attenzione è rivolta agli studi che hanno considerato concentrazioni di arsenico più basse, inferiori a 100 µg/L .

Meccanismi biologici: effetti genotossici ed epigenetici

L'aumento del rischio di tumore osservato negli studi epidemiologici è principalmente attribuibile all'esposizione ad arsenito inorganico (Salnikow 2008). Tuttavia alcuni studi sperimentali in modelli cellulari e animali suggeriscono che le forme metilate dell'arsenico siano potenzialmente più pericolose dell'arsenico inorganico (Kojima 2009). E' importante considerare che nel metabolismo dell'As gioca un ruolo importante anche la diversa suscettibilità individuale determinata dalla presenza di particolari polimorfismi che codificano enzimi coinvolti nel processo di metilazione dell'Arsenico.

L'azione cancerogena dell'arsenico comprende **meccanismi genotossici** (mutageni) diretti e indiretti (produzione di radicali liberi) e **meccanismi epigenetici** (non mutageni).

L'arsenico ha una bassa attività mutagena diretta; difatti può indurre mutazioni per delezione e alterazioni cromosomiche come aberrazioni e aneuploidie, ma non mutazioni puntiformi. Per contro, esso ha una elevata attività di amplificazione genica che può essere correlata ai suoi effetti cancerogeni poiché l'amplificazione degli oncogeni è stata osservata in molti tumori umani (Salnikow 2008). L'effetto genotossico dell'arsenico

comprende anche il danno ossidativo al DNA per effetto di radicali liberi (Jomova 2011). L'arsenico è difatti in grado di indurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) tra cui il radicale superossido ($O_2^{\bullet-}$) e di radicali liberi dell'azoto (RNS) (Jomova 2011). In particolare, i composti trivalenti dell'arsenico metilato stimolano la produzione di radicali liberi in modo più efficiente rispetto ai composti inorganici. Studi recenti supportano l'ipotesi che il DNA mitocondriale sia uno dei bersagli dell'attività genotossica di questa sostanza (Partridge 2007). In aggiunta a questo effetto diretto, i composti dell'arsenico possono provocare in modo indiretto danni ossidativi al DNA tramite inibizione degli enzimi detossificanti, tra cui la glutathione perossidasi (GSH) uno dei più potenti antiossidanti cellulari (Jomova 2011).

Il ruolo dell'arsenico come cancerogeno epigenetico è sempre più importante e consiste nell'aumentare l'effetto mutageno di cancerogeni genotossici (Salnikow 2008). Un meccanismo epigenetico è rappresentato dall'alterazione della metilazione del DNA, che a sua volta influenza l'espressione di alcuni geni, quali gli oncogeni, i geni soppressori dei tumori o i geni che controllano la proliferazione cellulare (Reichard 2010). Ad esempio, in soggetti esposti ad arsenico e nei pazienti con tumori della pelle causati da arsenico è stata osservata una maggiore frequenza di ipermetilazione del gene p53 che codifica una proteina inibitoria del ciclo cellulare (Salnikow 2008). In altri casi, l'arsenico può essere associato all'ipometilazione del DNA che può predisporre le cellule a difetti cromosomici e mutazioni spontanee (Salnikow 2008). Un altro meccanismo epigenetico è quello dell'attivazione di un recettore di membrana (trasduzione del segnale) da parte di arsenito e dei suoi metaboliti metilati con conseguente aumento della proliferazione cellulare, riduzione dei segnali che inibiscono la proliferazione/differenziazione cellulare e superamento dei meccanismi di controllo del ciclo cellulare (Salnikow 2008). Ancora, alle basse concentrazioni, arsenito può agire da cocancerogeno aumentando l'effetto mutageno di altri cancerogeni genotossici, quali raggi ultravioletti, raggi-X, N-methyl-N-nitrosourea (MNU), inibendo i meccanismi di riparazione del DNA (Salnikow 2008).

Uno studio recente ha chiarito un possibile meccanismo con cui le cellule trasformate dall'arsenico possono acquisire un comportamento invasivo e migratorio, tramite anomalie nei segnali cellulari e nell'espressione di alcuni geni, azioni mediate da specifici enzimi cellulari, le protein chinasi (in particolare la protein chinasi B), che sono fortemente attivate in queste cellule (Wang 2011).

Meccanismi biologici: effetti endocrini

Un aspetto emergente e sempre più studiato della tossicità dell'As è inoltre quello relativo alla sua azione quale Endocrine Disruptor (EDCs), termine corrispondente all'italiano interferente endocrino (IE) (Sturchio 2009).

L'As può agire come un potente interferente endocrino, alterando la regolazione genica tramite interazione con i recettori degli ormoni steroidei, tra cui i glucocorticoidi (Sturchio 2009). In particolare, studi sperimentali hanno mostrato che l'As è in grado di inibire la produzione e secrezione dell'insulina e la tolleranza al glucosio, nonché di modificare l'attività del recettore nucleare per i glucocorticoidi (Huang 2011). Anche se i meccanismi molecolari e cellulari sono in gran parte non noti, studi in vitro e in vivo hanno suggerito che uno stress e danno ossidativo al pancreas causato dall'esposizione ad arsenico possa essere responsabile della resistenza all'insulina (Huang 2011). Un altro possibile meccanismo è legato all'alterazione arsenico-mediata dei segnali di trasduzione che influenzano l'assorbimento insulino-dipendente del glucosio nelle cellule adipose e nel tessuto muscolare scheletrico (Huang 2011). Altri autori hanno ipotizzato che l'arsenico possa inibire la funzione svolta dall'insulina, dai recettori, dalle molecole trasportatrici del glucosio e dagli enzimi coinvolti nel metabolismo del glucosio legandosi ad essi (Tseng 2004). Arsenito può inoltre inibire l'espressione del recettore attivante la proliferazione dei perossisomi, un importante recettore nucleare che stimola l'azione (Tseng 2004, Alissa 2011). Un altro possibile meccanismo passa attraverso la produzione del radicale superossido che può indurre stress ossidativo, accumulo di proteina amiloide e conseguente danno alle cellule beta del pancreas che secernono insulina (Tseng 2004). Alla base di tutti questi meccanismi gioca un ruolo importante la suscettibilità individuale rispetto a fattori genetici, stato nutrizionale, stato di salute, capacità detossificante, interazione con altri fattori di rischio per il diabete mellito per determinare la progressione verso la malattia (Tseng 2004).

Vengono di seguito sintetizzati i principali effetti sulla salute umana evidenziati da studi epidemiologici.

Effetti sulla salute riproduttiva

I principali effetti dell'arsenico sulla salute riproduttiva includono il rischio di perdita del feto, di un basso peso alla nascita e di mortalità infantile (entro il primo anno di vita) (Smith & Steinmaus 2009). Le evidenze disponibili sul rischio di perdita del feto sono contrastanti. Gli studi includono gli **aborti spontanei** (prima della 28esima settimana di gestazione) e i **nati morti** (dopo la 28esima settimana di gestazione). Per concentrazioni massime di arsenico di 100 µg/L, Ahmad et al. (Ahmad et al. 2001) in Bangladesh sono stati riscontrati eccessi significativi sia degli aborti spontanei (RR=2.9) che dei nati morti (RR=2.2). Un altro studio condotto in Bangladesh da Milton et al. (Milton et al. 2005) ha ottenuto stime simili, mentre altri studi (Kwok et al. 2006, von Ehrenstein et al. 2006) hanno riportato risultati contrastanti. Per quanto riguarda il **basso peso alla nascita**, uno studio in Cile ha documentato un aumento nei nati di basso peso per concentrazioni di arsenico minori di 50µg/L (Hopenhayn et al. 2003). Simili risultati sono stati

documentati da altri studi, per concentrazioni di arsenico molto maggiori (Yang et al. 2003, Huyck et al. 2007).

Acuni studi hanno evidenziato **incrementi nella mortalità infantile**, anche per concentrazioni di arsenico minori di 50µg/L (Hopenhayn et al. 2000) o maggiori (Rahman et al. 2007).

L'esposizione ad arsenico durante la gravidanza (attraverso la barriera placentare) può causare cambiamenti nel genoma associati a patologie gravi, anche di tipo neurocognitivo, nel corso della vita, anche a decenni di distanza dall'esposizione materna (Smith 1998, 2006, Yuan et al. 2007, Lindberg et al. 2008).

La valutazione di possibili effetti sugli esiti della gravidanza nelle aree in studio sono attualmente in corso e saranno oggetto di un rapporto successivo.

Sviluppo neurocognitivo

Gli studi disponibili suggeriscono che un'esposizione ad arsenico possa provocare alterazioni nello sviluppo cognitivo dei bambini, anche se i risultati sono inconsistenti e gli strumenti di rilevazione utilizzati sono eterogenei. Uno studio condotto in Tailandia su bambini di 6-9 anni ha evidenziato una ridotta performance al test di percezione visiva (Siripitayakunkit et al. 2001). In due studi condotti a Taiwan e in Bangladesh sono stati osservati effetti sulla memoria e sull'attenzione (Tsai et al. 2003) e sui punteggi dei test sulla funzione intellettiva (Wasserman et al. 2004). Infine, in uno studio condotto in India, von Ehrenstein e collaboratori (von Ehrenstein et al. 2007) hanno documentato riduzioni in alcune funzioni cognitive come la capacità di assemblare oggetti.

Alterazioni cutanee

L'ingestione di arsenico è risultata associata ad alterazioni nella pigmentazione nella pelle del tronco e degli arti ed a cheratosi nodulare su mani e piedi. Studi condotti in India e Bangladesh hanno riscontrato lesioni cutanee anche in persone esposte a livelli di arsenico relativamente bassi, inferiori a 50 µg/L (Ahsan et al. 2000, Ahsan et al. 2006, McDonald et al. 2007, Guha Mazumder et al. 1998). In un recente studio condotto in Mongolia Guo e collaboratori hanno documentato cheratosi e disordini della pigmentazione in persone che avevano bevuto acqua contaminata da concentrazioni di arsenico <50 µg/L (Guo et al. 2006).

Tumori

L'arsenico è stato classificato dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) come cancerogeno per l'uomo (tipo 1). Questa classificazione è basata su prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione alla sostanza e lo sviluppo di tumori. In una recente revisione (IARC, 2009) (<http://monographs.iarc.fr/>) alcune specifiche sedi tumorali: **polmone, vescica e cute**. Inoltre l'esposizione ad As è risultata associata anche ad altre sedi tumorali con evidenza limitata: **il rene, il fegato e la prostata**, anche se le evidenze non sono ancora conclusive.

Gli effetti di una esposizione ad arsenico attraverso l'acqua potabile e il rischio di tumori sono riportate in Tabella 1 (Rahman & Naidu, 2009).

Gli effetti dell'arsenico variano da persona a persona in base alla presenza di una serie di fattori di suscettibilità, quali l'età di esposizione, la genetica, la dieta ed esposizioni concomitanti quali il fumo di sigaretta. È stato suggerito che le differenze di suscettibilità tra gli individui possano essere riconducibili a differenze nel metabolismo dell'arsenico, la cui via principale è la metilazione (Smith & Steinmaus 2009). Questa ipotesi sembra confermata da alcuni studi che hanno evidenziato una associazione tra alcune specifiche sedi tumorali, quali cute e vescica, ed una esposizione ad acido monometilarsonico (MMA) e acido dimetilarsinico (DMA) che derivano dalla metilazione dell'arsenico inorganico nell'uomo (Hsueh et al. 1997, Yu et al 2000, Chen et al. 2003a, Chen et al. 2003b, Steinmaus et al. 2006, Pu et al. 2007, Huang et al. 2008).

Per quanto riguarda i tumori infantili, le poche evidenze disponibili suggeriscono che una esposizione ad arsenico attraverso l'acqua potabile dai primi anni di vita possa essere associata ad un incremento di rischio di leucemia linfoblastica (Infante-Rivard 2001), tumori delle ossa e linfomi (Moore et al. 2002) e tumore del fegato (Liaw et al. 2008). Una recente revisione della letteratura (Engel & Lamm 2008) conclude che le poche evidenze sono inconsistenti e che il rischio di tumori infantili debba essere valutato nei paesi del Sud-est asiatico dove le concentrazioni di arsenico sono molto elevate.

Malattie cardiovascolari

L'assunzione cronica di arsenico è indicata da numerosi studi scientifici quale responsabile di patologie cardiovascolari, in particolare della "malattia del piede nero - black foot disease" per compromissione della vascolarizzazione periferica, infarto del miocardio, ictus, coronaropatie etc. (Engel & Smith 1994, Navas-Acien et al. 2005, Wang et al. 2007) (Tabella 2). Studi sperimentali e sull'essere umano hanno suggerito un ruolo dell'arsenico nell'aterosclerosi, forse attraverso una diminuzione della matrice vascolare, l'interruzione dell'integrità endoteliale, l'aumentata aggregazione piastrinica.

Nel complesso, la maggior parte degli studi hanno valutato gli effetti in presenza di una elevata esposizione ad arsenico, mentre pochi studi hanno valutato l'associazione tra patologia cardiovascolare e una esposizione ad arsenico da bassa a moderata (States GC 2008). I risultati di studi condotti negli Stati Uniti sebbene siano inconsistenti, suggeriscono che una esposizione a bassi livelli di arsenico possa essere associata ad incrementi di mortalità per malattie delle arterie, arteriole e capillari (Engel & Smith 1994), ad incrementi nel rischio e nella mortalità per ipertensione (Lewis et al. 1999, Zierold et al. 2004), per infarto del miocardio e malformazioni congenite al cuore (Zierold et al. 2004). Numerose evidenze supportano l'associazione tra una esposizione ad arsenico tramite acqua potabile e la malattia coronarica acuta, mentre per la patologia cerebrovascolare le evidenze disponibili sono contrastanti.

In uno studio condotto nelle varie contee dello stato del Michigan (Lisabeth LD et al. 2010), è stata osservata un'associazione fra esposizione a bassi livelli di arsenico presente come contaminante nell'acqua potabile e ricoveri ospedalieri per ictus ischemico. L'associazione era significativa dopo correzione per età, sesso, reddito medio dei partecipanti ed andamento temporale dei ricoveri per ictus. Dopo correzione per potenziali fattori confondenti, l'associazione fra livelli di arsenico e ricoveri per ictus rimaneva significativa (rischio relativo 1,011; intervallo di confidenza 95% 1,002-1,019; $p=0,01$). Il livello mediano di arsenico nelle 83 contee era 1,83 microgrammi/litro.

Meccanismi di azione sul sistema cardiovascolare

La plausibilità biologica dell'associazione fra esposizione all'arsenico ed ictus ischemico ha diversi possibili meccanismi. L'arsenico può accelerare direttamente l'aterosclerosi distruggendo l'integrità del monostrato endoteliale; aumentando la produzione di radicali ossigeno reattivi e di specie di azoto che contribuiscono alla citotossicità; aumentando i marcatori d'infiammazione; distruggendo la matrice intravascolare. L'arsenico può anche aumentare il rischio di ictus attraverso effetti mediati dalle piastrine poiché stimola l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi arteriosi. Un'aumentata prevalenza di diabete e di ipertensione in soggetti esposti all'arsenico può anche contribuire indirettamente all'aterosclerosi. L'inibizione della diidrogenonitrico ossidasi endoteliale e la potenziata vasocostrizione favorita dall'arsenico indicano un collegamento meccanicistico fra esposizione all'arsenico ed ipertensione, un forte fattore di rischio per l'ictus ischemico. Yuan e collaboratori in Cile hanno riscontrato un incremento nella mortalità per infarto acuto del miocardio a seguito di una esposizione in utero o durante l'infanzia, ma nessun eccesso di patologia cerebrovascolare, per concentrazioni di arsenico elevate, minori di 860 µg/L (Yuan et al. 2007). Sono state osservate alterazioni del tracciato elettrocardiografico (Ahmad et al. 2006, Mumford et al. 2007) e cambiamenti nella pressione arteriosa (Kwok et al. 2007) in popolazioni esposte. Altri studi hanno

evidenziato una possibile associazione tra esposizione a lungo termine ad arsenico e prevalenza di ipertensione a Taiwan e in Bangladesh (Chen et al. 1995, Rahman et al. 1999a,b). Studi condotti soprattutto a Taiwan hanno evidenziato una associazione tra una esposizione precedente ad arsenico e malattia vascolare periferica (Tseng et al. 1996, Tsai et al. 1999, Yang et al. 2003). Incrementi nel rischio di patologie cerebrovascolari sono stati rilevati a Taiwan e negli Stati Uniti (Wu et al. 2006, Meliker et al. 2007).

Una esposizione prolungata ad arsenico può avere numerosi effetti sul sistema cardiovascolare, quali ipertensione, aterosclerosi carotidea, alterazioni del microcircolo, malattia arteriosa periferica, coronaropatie, ictus (Wang 2007).

Sebbene i meccanismi sottostanti siano poco noti, è stato ipotizzato che gli effetti tossici dell'arsenico sul sistema cardiovascolare siano mediati da alterazioni dell'endotelio, stress ossidativo e infiammazione vascolare (States 2009). L'arsenico provoca una riduzione degli enzimi antiossidanti nello spazio subendoteliale con conseguente ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e attivazione dell'endotelio, dando inizio ad una serie di reazioni che portano alla formazione della placca aterosclerotica per fibrosi e accumulo di macrofagi (States 2009). Nella formazione di placche aterosclerotiche l'infiammazione gioca un ruolo importante. Studi in vitro hanno dimostrato che l'arsenico induce l'espressione di citochine proinfiammatorie nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni, aumentando il rischio di aterosclerosi (States 2009). Studi recenti suggeriscono inoltre che l'infiammazione ossidativa indotta dai lipidi possa attivare una serie di reazioni di stress a livello di reticolo endoplasmatico nelle cellule endoteliali, a causa della alterazione di proteine del reticolo e dell'induzione dell'espressione di un regolatore negativo della produzione di citochine nelle cellule dell'endotelio vascolare e nei macrofagi (States 2009). Un meccanismo ulteriore consiste nell'aumento della pressione arteriosa e della resistenza vascolare periferica nelle persone esposte a livelli moderati di arsenico, con conseguente aumento della rigidità e riduzione dell'aderenza alla parete dei vasi (States 2009). In generale, questi effetti sono causati da una alterazione della funzione vasomotoria e/o rimodellamento strutturale dei vasi sanguigni, a seguito della produzione di radicali liberi dell'ossigeno o del segnale redox nell'epitelio vascolare e nelle cellule muscolari striate (States 2009). In particolare, l'arsenico può stimolare un aumento dell'attività degli enzimi vascolari NOX che giocano un ruolo centrale nel segnale redox patogenetico nella malattia vascolare e nell'ipertensione, attraverso una serie di reazioni di amplificazione a cascata (States 2009). Infine, alcuni studi sperimentali hanno documentato un meccanismo patogenetico mediato dalle piastrine, con un aumento dell'aggregazione piastrinica a seguito di ingestione di arsenico e conseguente maggior rischio di trombosi (Kapaj 2006).

Anche per le patologie cardiovascolari gioca un ruolo importante la suscettibilità individuale, legata a fattori nutrizionali, genetici e relativi alla capacità detossificante dell'organismo. In particolare, studi sperimentali hanno dimostrato che alcuni polimorfismi a livello dei geni degli enzimi antiossidanti cellulari possono modificare l'effetto dell'arsenico sul sistema cardiovascolare (States 2009).

Malattie respiratorie

L'ingestione di arsenico inorganico per un periodo prolungato causa problemi respiratori, inclusi tosse, bronchite e respiro corto (GuhaMazumder et al. 2000; Milton et al. 2001, 2003;Islam et al. 2007). Studi condotti in India e Bangladesh hanno evidenziato incrementi nella prevalenza di disturbi respiratori, quali respiro corto (Guha Mazumder et al. 2000), bronchite cronica e tosse cronica (Milton et al. 2001, Milton and Rahman 2002, Milton et al. 2003). Un recente studio condotto in Bangladesh ha evidenziato incrementi nella prevalenza di sintomi respiratori come asma, bronchite e tosse in persone esposte ad acqua contaminata per più di 7 anni (Islam et al. 2007).

Diabete

Numerose evidenze supportano un'associazione significativa tra l'esposizione ad elevati valori di arsenico inorganico e **diabete di tipo 2**. Alcuni studi hanno documentato una maggiore incidenza e mortalità per diabete mellito nelle aree di Taiwan dove è endemica la cosiddetta "malattia del piede nero - black foot disease" (Chen et al. 2007, Tsai et al. 1999, Lai et al. 1994). In particolare, uno studio condotto in queste aree suggerisce che l'associazione tra arsenico e mortalità per patologia diabetica possa essere di natura causale nelle donne ma non negli uomini (Chiu et al. 2006). Altri studi condotti in Messico, Bangladesh e Taiwan per elevati livelli di arsenico nell'acqua potabile (>100 µg/L) (Rahman et al. 1998, Lewis et al. 1999; Chen et al. 2007, Coronado Gonzalez et al. 2007) hanno evidenziato una relazione dose-risposta tra esposizione cumulativa ad arsenico e prevalenza di diabete mellito. Inoltre, uno studio condotto a Taiwan ha documentato un incremento nel rischio di diabete non-insulino dipendente e dell'associazione con diverse patologie vascolari (es. malattia vascolare periferica, malattia cerebrovascolare, coronaropatia) (Wang et al. 2003). Anche i bassi livelli di arsenico riscontrati nello studio americano di Navas-Acien e collaboratori basato su prelievi di urine, sono risultati associati ad una maggiore prevalenza di diabete di tipo 2 supportando l'ipotesi che bassi livelli di arsenico nell'acqua potabile possano essere associati all'insorgenza di questa malattia (Navas-Acien A 2008). Anche lo studio ecologico di Melliker et al. (2007) ha evidenziato incrementi nei tassi di mortalità per

diabete mellito (SMR=1.28 nei maschi e SMR=1.27 nelle femmine) per concentrazioni di arsenico da basse a moderate (11 µg/L in media).

Tabella 1. Studi sugli effetti sul rischio di tumori associato ad esposizione ad arsenico attraverso l'acqua potabile

Autore, anno	Paese	Concentrazione di arsenico	Sede tumorale	Odds ratio*
Kurtio et al. 1999	Finland	≥ 0.5 vs < 0.1 $\mu\text{g/L}$	Vescica	2.44
Ferreccio et al. 2000	Cile	10–29 $\mu\text{g/L}$ vs 0–10 $\mu\text{g/L}$	Polmone	1.6
Tsuda et al. 1995	Nigata, Giappone	≥ 1 $\mu\text{g/L}$	Polmone	SMR=15.7
			Vescica	SMR=31.2
Smith et al. 1998	Cile	420 $\mu\text{g/L}$ (media)	Vescica	SMR=6.0(maschi)/8.2(femmine)
			Polmone	SMR=3.8(maschi)-3.1(femmine)
Hopenhayn-Rich et al. 1998	Cordoba, Argentina	40–178 $\mu\text{g/L}$	Vescica	SMR=1.42 (maschi)/1.58 (femmine)
			Rene	SMR=1.33 (maschi)/1.36 (femmine)
			Polmone	SMR=1.54 (maschi)/1.34 (femmine)
Chiou et al. 2001	Taiwan	10–50 $\mu\text{g/L}$ vs < 10 $\mu\text{g/L}$	Tratto urinario	RR=1.5
Lewis et al. 1999	Utha, USA	14–166 $\mu\text{g/L}$	Prostata	SMR=1.45 (maschi)
Esposizione a Acido MonoMetilArsonico (MMA) o Acido DiMetilArsinico (DMA)				
Hsueh et al. 1997	Taiwan	%MMA > 26.7%	pelle	OR=2.87
Yu et al 2000	Taiwan	%MMA > 15.5%	pelle	OR=5.5
Chen et al. 2003a	Taiwan	MMA/DMA > 0.20	pelle	OR=7.48
Chen et al. 2003b	Taiwan	MMA/DMA > 0.21	vescica	OR=4.23
Steinmaus et al. 2006	Argentina	%MMA \geq 16.7%	Vescica	OR=2.17
Steinmaus et al. 2006	Stati Uniti	%MMA \geq 16.7%	vescica	OR=2.70
Pu et al. 2007	Taiwan	%MMA > 9.2%	vescica	OR= 2.8
Huang et al. 2008	Taiwan	%MMA \geq 11.40%	vescica	OR=3.7
Tumori infantili				
Moore et al. 2002	Nevada, USA	35–90 $\mu\text{g/L}$	Varie sedi tumorali	Eccesso di incidenza di tumori delle ossa (età 5–9 anni e 10–14 anni) e di linfomi (età 15–19 anni). Nessun eccesso di leucemia.
Liaw et al. 2008	Cile	up to 860 $\mu\text{g/L}$	fegato	RR=14.1 (età 0–19 anni)

* Dove non indicato diversamente (SMR: Rapporto Standardizzato di mortalità, MR: tasso di mortalità, RR: rischio relativo)

Tabella 2. Studi sugli effetti sul rischio di patologie cardiovascolari associati ad esposizioni ad arsenico attraverso l'acqua potabile

Autore, anno	Paese	Concentrazione di arsenico	Risultati
Ahmad et al. 2006	Bangladesh	500 µg/L (media)	Anormalità nel tracciato elettrocardiografico associate alle lesioni cutanee da arsenico
Kwok et al. 2007	Cina	100 µg/L	Aumento della pressione arteriosa
Meliker 2007	Stati Uniti	11 µg/L (media)	Eccesso di patologia cerebrovascolare (SMR=1.19)
Mumford et al. 2007	Cina	430-690 µg/L	Anormalità nel tracciato elettrocardiografico
Heck et al. 2008	Bangladesh	200 µg/L	Incremento del rischio di anemia
Chen et al. 2007a	Bangladesh	99 µg/L (media)	Pressione ≥ 55mmHg
Wang et al. 2007b	Taiwan nordest	<140 µg/L (mediana)^	Aterosclerosi carotidea
Engel & Smith 1994	Stati Uniti	>20 µg/L	Eccesso di mortalità per malattie delle arterie, arteriole e capillari (SMR=1.6(maschi)/1.8(femmine)). Eccessi per malformazioni congenite del cuore e del sistema circolatorio.
Lewis et al. 1999	Stati Uniti	<1000 ppb/anno	Eccesso di mortalità per ipertensione nei maschi (SMR=2.37), assenza di un chiaro trend con l'aumento della concentrazione di arsenico
Zierold et al. 2004	Stati Uniti	>10 µg/L vs < 2 µg/L	Maggior rischio di Bypass, infarto del miocardio, ipertensione e problemi circolatori

^ In alcuni villaggi il valore di concentrazione di arsenico non era disponibile

Bibliografia

- Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ. Health Perspect* 2001;109:629–31. [PubMed: 11445518]
- Ahmad SA, Khatun F, Sayed MH, Khan MH, Aziz R, et al. Electrocardiographic abnormalities among arsenic-exposed persons through groundwater in Bangladesh. *J. Health Popul. Nutr* 2006;24:221–27.
- Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am. J. Epidemiol* 2006;163:1138–48. [PubMed: 16624965]
- Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, et al. Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J. Occup. Environ. Med* 2000;42:1195–201.[PubMed: 11125683]
- Ahsan, H., Perrin, M., Rahman, A., et al. (2000). Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42, 1195–1201.
- Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human Biomonitoring. State of the art. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:201-28.
- Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2005a;113:1083-91.
- Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: Implications for urinary biological monitoring measurements. *Environ Health Perspect* 2005b;113:192-200.
- Becker K, Conrad A, Kirsch N, Kolossa-Gehring M. German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring as a tool to identify exposure pathways. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:267-9.
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerESIII): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental Survey for Children 2003/06 (GerES IV). Dessau-Roßlau; Federal Environment Agency, WaBoLu-Hefte 01/08. 2008.

- Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerESIII): environmental pollutants in urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.
- Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev.* 2010;34(4):167-76. [Article in Italian]
- Cavariani F, Carneiro AP, Leonori R, Bedini L, Quercia A, Forastiere F. [Silica in ceramic industry: exposition and pulmonary diseases]. *G Ital Med Lav Ergon.* 2005 Jul-Sep;27(3):300-2. [Article in Italian]
- Celik I, Gallicchio L, Boyd K, Lam TK, Matanoski G, Tao X, Shiels M, Hammond E, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* 2008 Sep;108(1):48-55.
- Chang Q, Pan J, Wang X, Zhang Z, Chen F, Shi X. Reduced reactive oxygen species-generating capacity contributes to the enhanced cell growth of arsenic-transformed epithelial cells. *Cancer Res.* 2010 Jun 15;70(12):5127-35.
- Chen W, Bochmann F, Sun Y. Effects of work related confounders on the association between silica exposure and lung cancer: a nested case-control study among Chinese miners and pottery workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 Feb;80(4):320-6.
- Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Chen CJ; Blackfoot Disease Study Group. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004 Dec 22;292(24):2984-90.
- Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. 1988. Arsenic and cancers. *Lancet* 1:414-415. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. 1989. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 130:1123-1132.
- Chen CJ, Wang CJ. 1990. Ecological correlation between arsenic levels in well water and age adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 50:5470-5474.
- Chen Y, Factor-Litvak P, Howe GR, Graziano JH, Brandt-Rauf P, et al. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: a population-based, cross-sectional study. *Am. J. Epidemiol* 2007;165:541-52.[PubMed: 17164464]
- Chen YC, Su HJ, Guo YL, Hsueh YM, Smith TJ, et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003b;14:303-10. [PubMed: 12846360]

- Chen, C. J., Hsueh, Y. M., Lai, M. S., et al. (1995). Increased prevalence of hypertension and long term arsenic exposure. *Hypertension*, 25, 53–60.
- Chen, Y., Factor-Litvak, P., Howe, G. R., Graziano, J. H., Brandt-Rauf, P., Parvez, F., van, G. A., and Ahsan, H. (2007a). Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: A population-based, cross-sectional study. *Am. J. Epidemiol.* 165(5), 541–552.
- Chiou, H. Y., Chiou, S. T., Hsu, Y. H., et al. (2001). Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in Northern Taiwan. *American Journal of Epidemiology*, 153, 411–418.
- Coronado Gonzalez, J. A., Del Razo, L. M., Garcia-Vargas, G., et al. (2007). Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environmental Research*, 104, 383–389.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
- Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *JAMA* 1998;279(13):1018-23.
- Esteban M, Castano A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environ Internat* 2009;35:438-49.
- Ferreccio, C., Gonzalez, C., Solari, J., et al. (2000). Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, 11, 673–679.
- Forastiere F, Sperati A, Cherubini G, Miceli M, Biggeri A, Axelson O. Adult myeloid leukaemia, geology, and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control study in central Italy. *Occup Environ Med*. 1998 Feb;55(2):106-10.
- Guha Mazumder, D. N., Haque, R., Ghosh, N., et al. (1998). Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *International Journal of Epidemiology*, 27, 871–877.
- Guha Mazumder, D. N., Haque, R., Ghosh, N., et al. (2000). Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *International Journal of Epidemiology*, 29, 1047–1052.

- Guo, X., Fujino, Y., Kaneko, S., et al. (2001). Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 222, 137–140.
- Guo, X., Liu, Z., Huang, C., et al. (2006). Levels of arsenic in drinking water and cutaneous lesions in Inner Mongolia. *Journal of health, population and Nutrition*, 24, 214–220.
- Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, et al. Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology* 2003;14:174–82. [PubMed: 12606883]
- Heck JE, Chen Y, Grann VR, Slavkovich V, Parvez F, Ahsan H. Arsenic exposure and anemia in Bangladesh: a population-based study. *J. Occup. Environ. Med* 2008;50:80–87. [PubMed: 18188085]
- Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology* 2003;14:593–602. [PubMed: 14501275]
- IARC, 2009. Special Report: Policy. A review of human carcinogens - Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*; Vol10 May 2009:453-454. URL: www.thelancet.com/oncology
- Islam, L. N., Nabi, A. H. M. N., Rahman, M. M., et al. (2007). Association of respiratory complications and elevated serum immunoglobulins with drinking water arsenic toxicity in human. *Journal of Environmental Science and Health*, 42, 1807–1814
- Istituto Superiore di Sanità, 2010:
http://www.iss.it/binary/ampp/cont/Nota__As__acque_potabili.pdf
- Jain, C.K. and Ali, I., Arsenic: occurrence, toxicity and speciation techniques, *Water Research*, 34, 4304-4312. 2000.
- Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H. Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a crosssectional study. *Environmental Health*. 2005. 4:5 (doi:10.1186/1476-069X-4-5).
- Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure - an update and latest results. *Int J Androl* 2006;29:155-65.
- Kojima C, Ramirez DC, Tokar EJ, Himeno S, Drobná Z, Stýblo M, Mason RP, Waalkes MP. Requirement of arsenic biomethylation for oxidative DNA damage. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Dec 16;101(24):1670-81.

- Kurttio, P., Pukkala, E., Kahelin, H., et al. (1999). Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environmental Health Perspectives*, 107, 705–710.
- Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *J. Health Popul. Nutr* 2006;24:190–205. [PubMed: 17195560]
- Kwok RK, Mendola P, Liu ZY, Savitz DA, Heiss G, et al. Drinking water arsenic exposure and blood pressure in healthy women of reproductive age in Inner Mongolia, China. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2007;222:337–43. [PubMed: 17509635]
- Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in Northern Chile. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2008;17:1982–87. [PubMed: 18708388]
- Lindberg AL, Rahman M, Persson LA, Vahter M. The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2008;1:9–16. [PubMed: 18336856]
- Lisabeth LD, Ahn HJ, Chen JJ, Sealy-Jefferson S, Burke JF, Meliker JR. Arsenic in Drinking Water and Stroke Hospitalizations in Michigan. *Stroke*. 2010 Oct 14.
- McDonald C, Hoque R, Huda N, Cherry N. Risk of arsenic-related skin lesions in Bangladeshi villages at relatively low exposure: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull. World Health Organ* 2007;85:668–73. [PubMed: 18026622]
- Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL, Nriagu JO. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environ. Health* 2007;6:4. [PubMed: 17274811]
- Melkonian S, Argos M, Pierce BL, Chen Y, Islam T, Ahmed A, Syed EH, Parvez F, Graziano J, Rathouz PJ, Ahsan H. A prospective study of the synergistic effects of arsenic exposure and smoking, sun exposure, fertilizer use, and pesticide use on risk of premalignant skin lesions in Bangladeshi men. *Am J Epidemiol*. 2011 Jan 15;173(2):183–91.
- Metcalf SW, Orloff KG. Biomarkers of exposure in community settings. *J Toxicol Environ Health A* 2004;67(8-10):715–26.
- Milton AH, Smith WP, Rahman B, Hasan Z, Kulsum Z, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* 2005;16:82–86. [PubMed: 15613949]
- Milton, A. H., Hasan, Z., Rahman, A., et al. (2001). Chronic arsenic poisoning and respiratory effects in Bangladesh. *Journal of Occupational Health*, 43, 136–140.

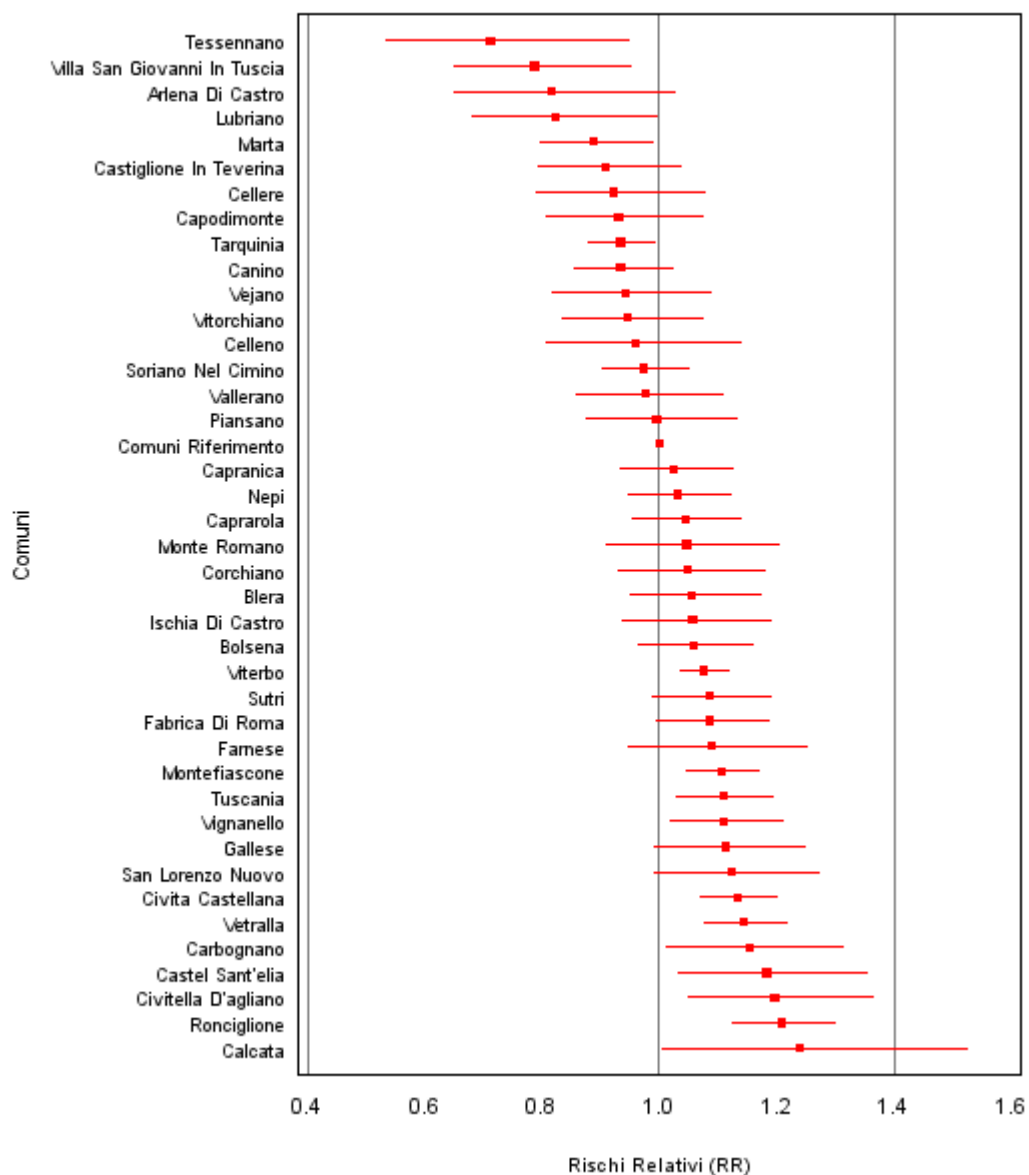
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89-105.
- Mumford JL, Wu K, Xia Y, Kwok R, Yang Z, et al. Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. *Environ. Health Perspect* 2007;115:690-94. [PubMed: 17520054]
- Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am. J. Epidemiol* 2005;162:1037-49. [PubMed: 16269585]
- Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA* 2008;300(7):814-822.
- Needham LL, Calafat AM, Barr D. Uses and issues of Biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:229-38.
- Pu YS, Yang SM, Huang YK, Chung CJ, Huang SK, et al. Urinary arsenic profile affects the risk of urothelial carcinoma even at low arsenic exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2007;218:99-106.[PubMed: 17196235]
- Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AH, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am. J. Epidemiol* 2007;165:1389-96. [PubMed: 17351293]
- Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 1998 Jul 15;148(2):198-203.
- Rahman MM, Ravi Naidu JCN. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environ Geochem Health* (2009) 31:189-200
- Regione Lazio 2011. PROGRAMMA OPERATIVO REGIONALE FESR 2007/2013 – Valutazione Ambientale Strategica - Rapporto Ambientale
- SCHER , 2010
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_120.pdf
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring K, Seiwert M. 20 years of German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring and trends over time. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:271-97.
- Siripitayakunkit, U.; Lue, S.; Choprapawon, C. Possible effects of arsenic on visual perception and visual-motor integration of children in Thailand. In: Chappell, WR.; Abernathy, CO.; Calderon, RL., editors. *Arsenic Exposure and Health Effects IV*. Elsevier; New York: 2001. p. 165-72

- Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol* 1998;147:660–69. [PubMed: 9554605]
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, et al. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ. Health Perspect* 2006;114:1293–96. [PubMed: 16882542]
- Smith AH, Steinmaus CM. Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annu Rev Public Health*. 2009 29; 30: 107–122. doi:10.1146/annurev.publhealth.031308.100143.
- Smith, A., Goycolea, M., Haque, R., et al. (1998). Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *American Journal of Epidemiology*, 147, 660–669.
- Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol*. 2008 Jan;21(1):28-44.
- States JC, Srivastava S, Chen Y, Barchowsky A. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol Sci*. 2009 Feb;107(2):312-23. Epub 2008 Nov 17
- Steinmaus C, Bates MN, Yuan Y, Kalman D, Atallah R, et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States. *J. Occup. Environ. Med* 2006;48:478–88. [PubMed: 16688004]
- Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 2003;24:747–53. [PubMed: 12900089]
- Tseng, C. H., Tai, T. Y., Ching, C. P., et al. (2000). Long term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A cohort study in arseniasis hyperendemic villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*, 108, 847–851.
- Tsuda, T., Babazono, A., Yamamoto, E., et al. (1995). Ingested arsenic and internal cancer: A historical cohort study followed for 33 years. *American Journal of Epidemiology*, 141, 198–209.
- Tsuda, T., Babazono, A., Yamamoto, E., et al. (1995). Ingested arsenic and internal cancer: A historical cohort study followed for 33 years. *American Journal of Epidemiology*, 141, 198–209.
- von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am. J. Epidemiol* 2006;163:662–69. [PubMed: 16524957]

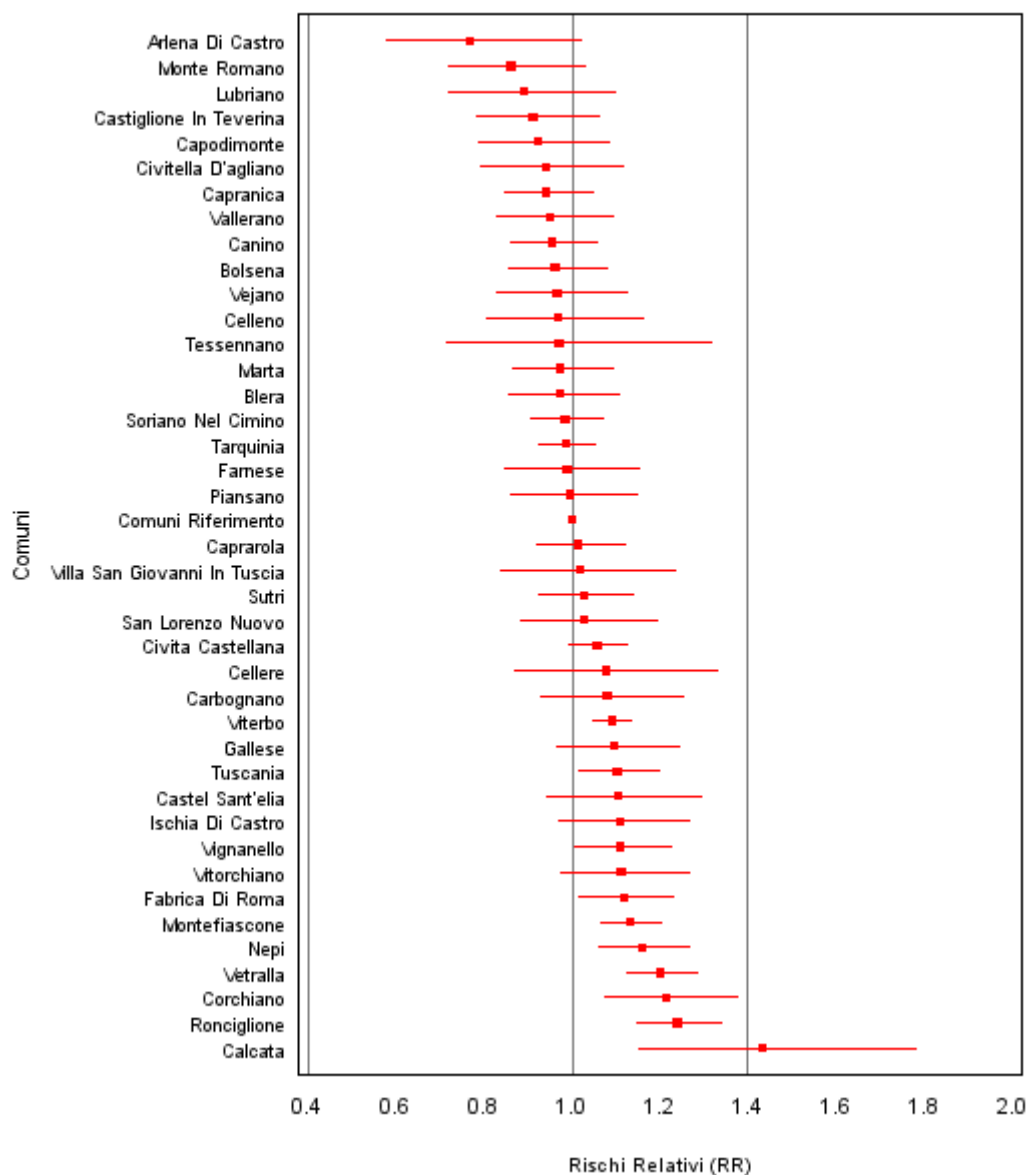
- von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 2007;18:44–51. [PubMed: 17149142]
- Wang CH, Hsiao CK, Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, et al. A review of the epidemiologic literature on the role of environmental arsenic exposure and cardiovascular diseases. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2007;222:315–26. [PubMed: 17433393]
- Wang S-L, Chiou J-M, Chen C-J, Tseng C-H, Chou W-L, Wang C-C, Wu T-N, Chang LW. Prevalence of non-insulin-depedent diabetes mellitus and related vascular diseases in Southwestern Arsenic-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2003;111:155-159.
- Wang, Y. H., Wu, M. M., Hong, C. T., Lien, L. M., Hsieh, Y. C., Tseng, H. P., Chang, S. F., Su, C. L., Chiou, H. Y., and Chen, C. J. (2007b). Effects of arsenic exposure and genetic polymorphisms of p53, glutathione S-transferase M1, T1, and P1 on the risk of carotid atherosclerosis in Taiwan. *Atherosclerosis* 192(2), 305–312.
- WHO, 2006:
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html
- WHO, 2001. IPCS environmental health criteria 224 Arsenic and arsenic compounds. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/arsenicosis/en/
- WHO; 2001. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. *Environmental Health Criteria* 222. Geneva, Switzerland: . p. 238.
- Wittsiepe J, Schrey P, Ewers U, Selenka F, Wilhelm M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere* 2000;40:1103-11.
- Wu MM, Chiou HY, Hsueh YM, Hong CT, Su CL, et al. Effect of plasma homocysteine level and urinary monomethylarsonic acid on the risk of arsenic-associated carotid atherosclerosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2006;216:168–75.
- Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Selvin S, et al. Acute myocardial infarction mortality in comparison with lung and bladder cancer mortality in arsenic-exposed region II of Chile from 1950 to 2000. *Am. J. Epidemiol* 2007;166:1381–91.

**APPENDICE: Grafici dei RR della mortalità per causa per comune
(aa 1990-2009)**

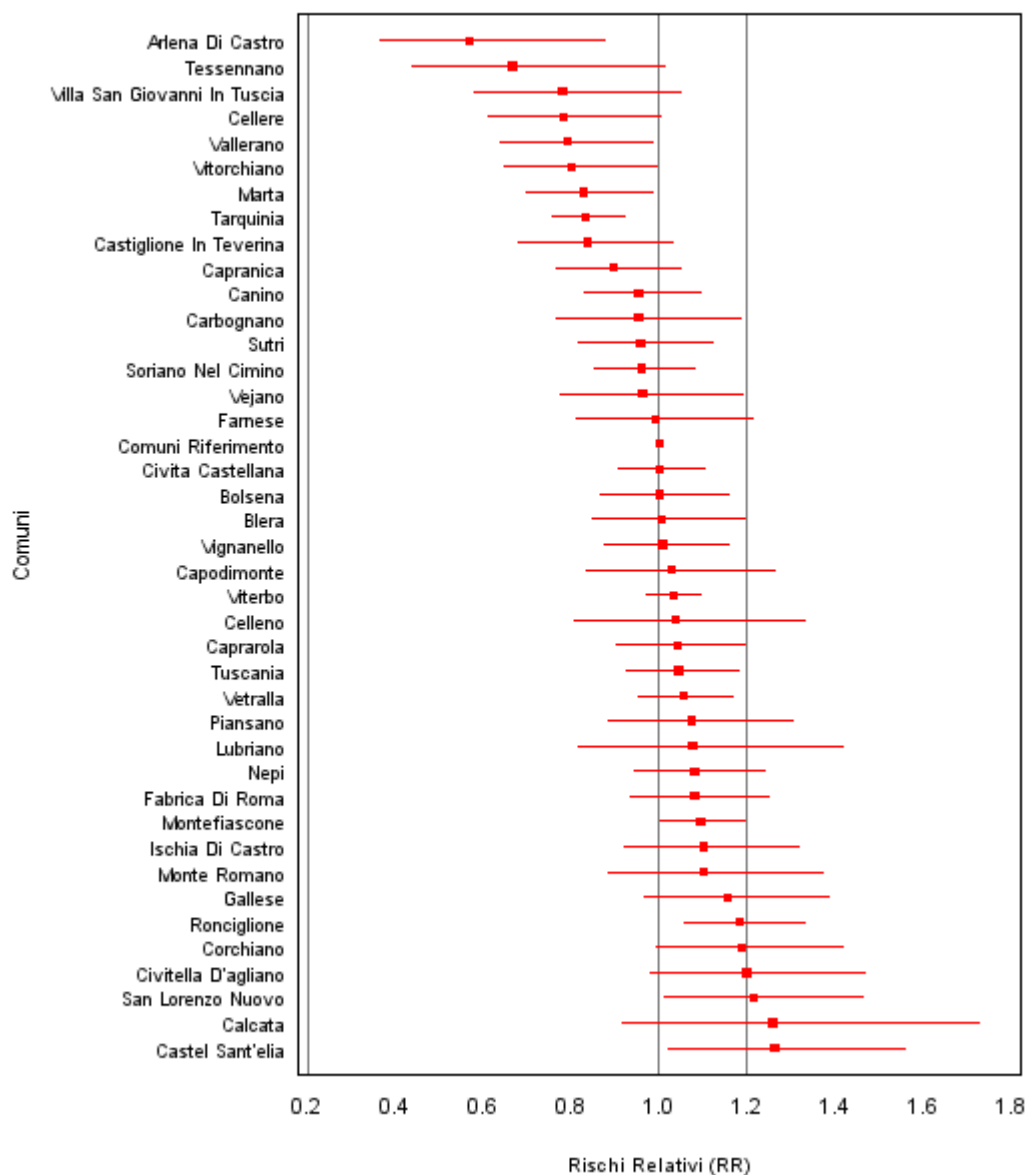
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
Tutte le cause (001-999) Maschi



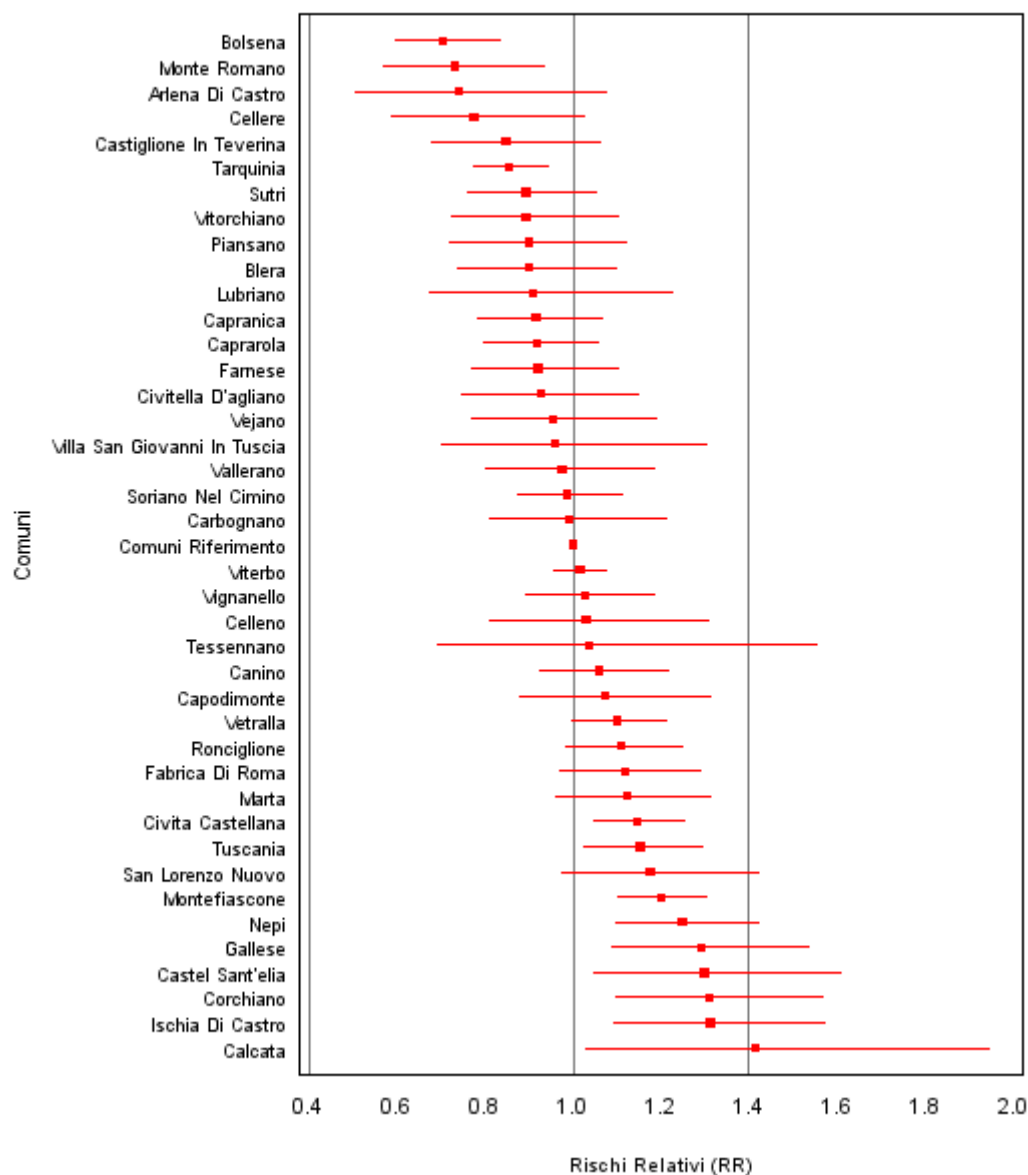
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Tutte le cause (001-999) Femmine



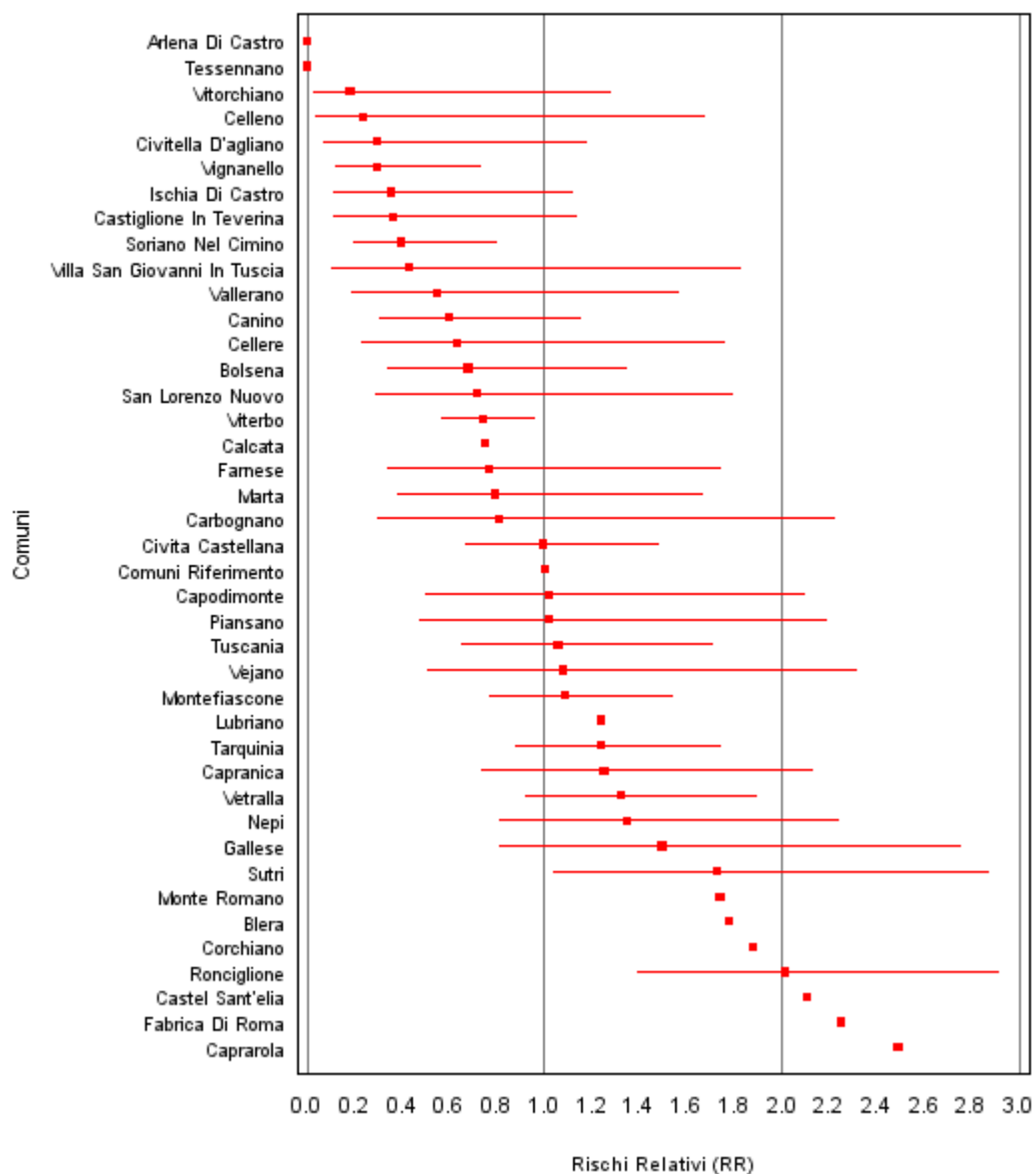
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Malattie del sistema circolatorio (390-459) Maschi



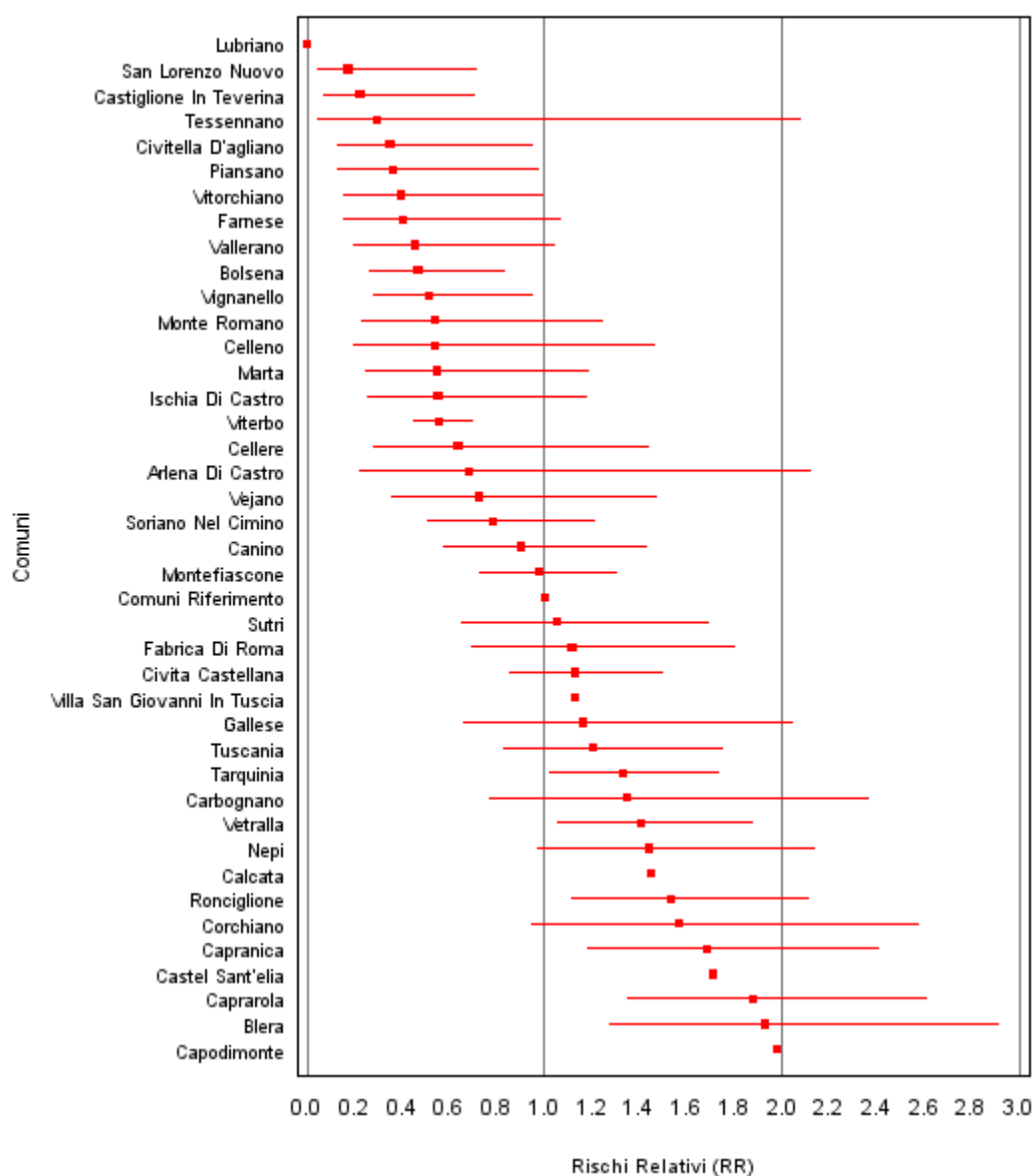
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Malattie del sistema circolatorio (390-459) Femmine



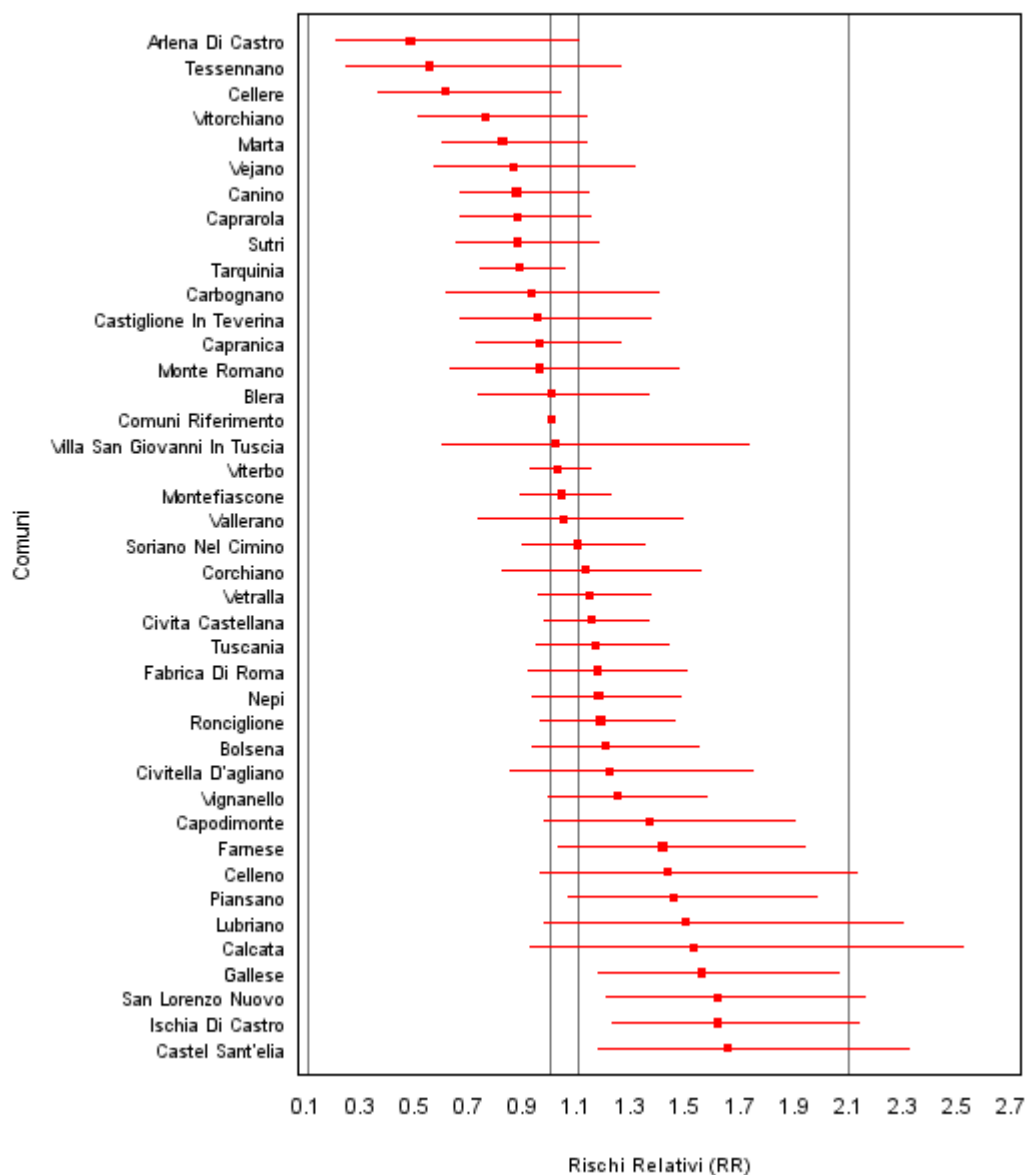
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
Ipertensione arteriosa (401-405) Maschi



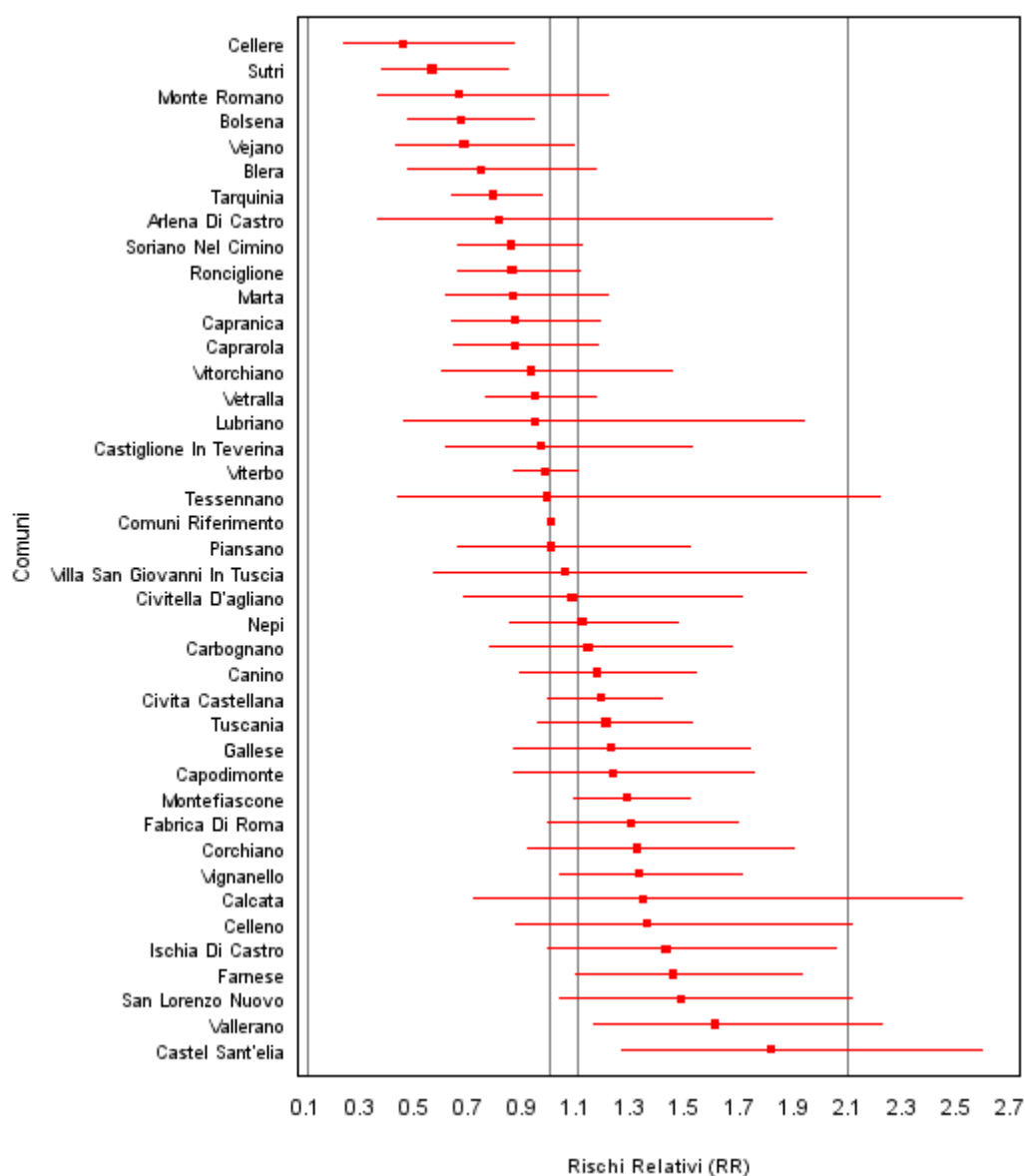
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Ipertensione arteriosa (401-405) Femmine



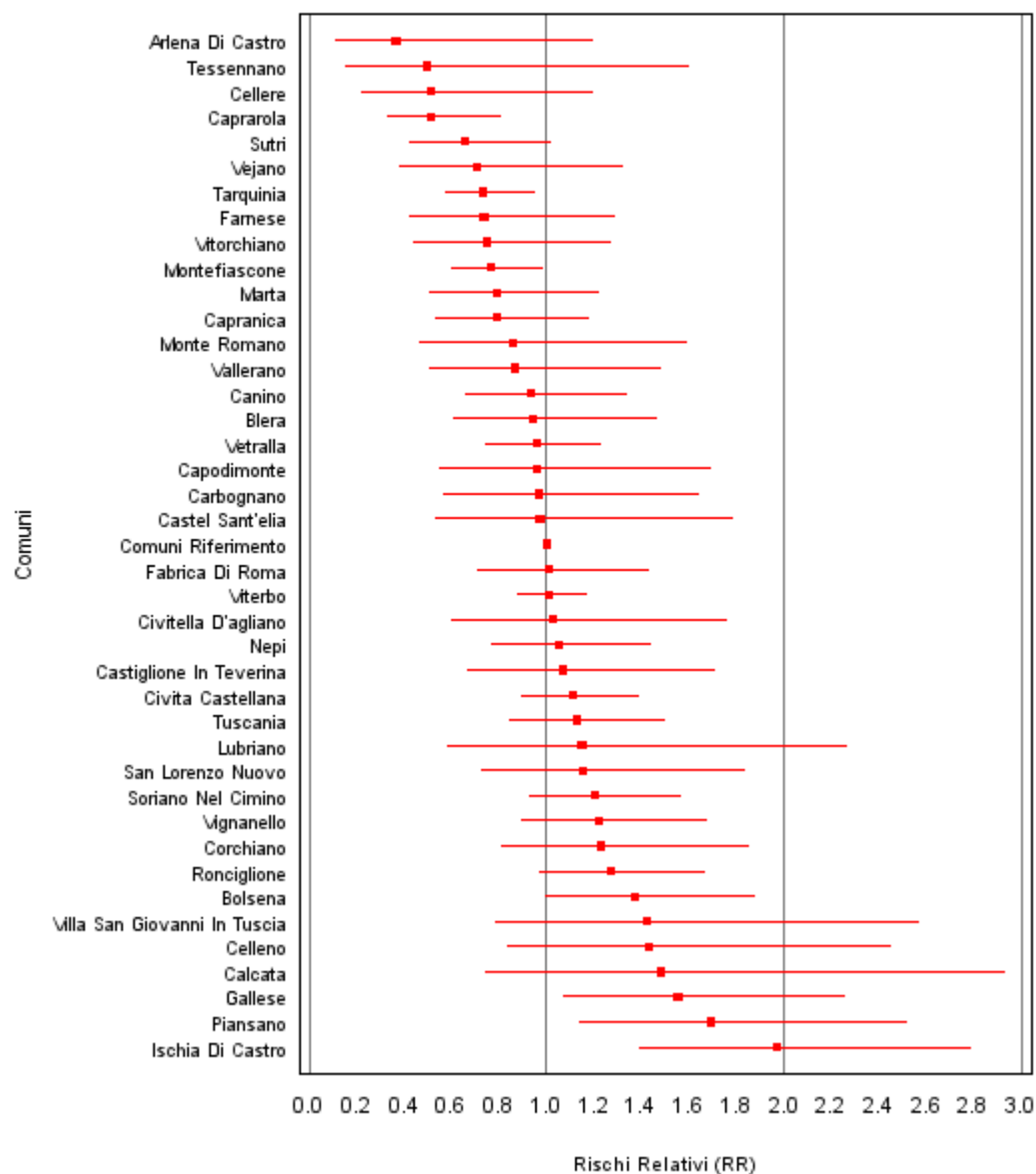
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Malattie ischemiche del cuore (410-414) Maschi



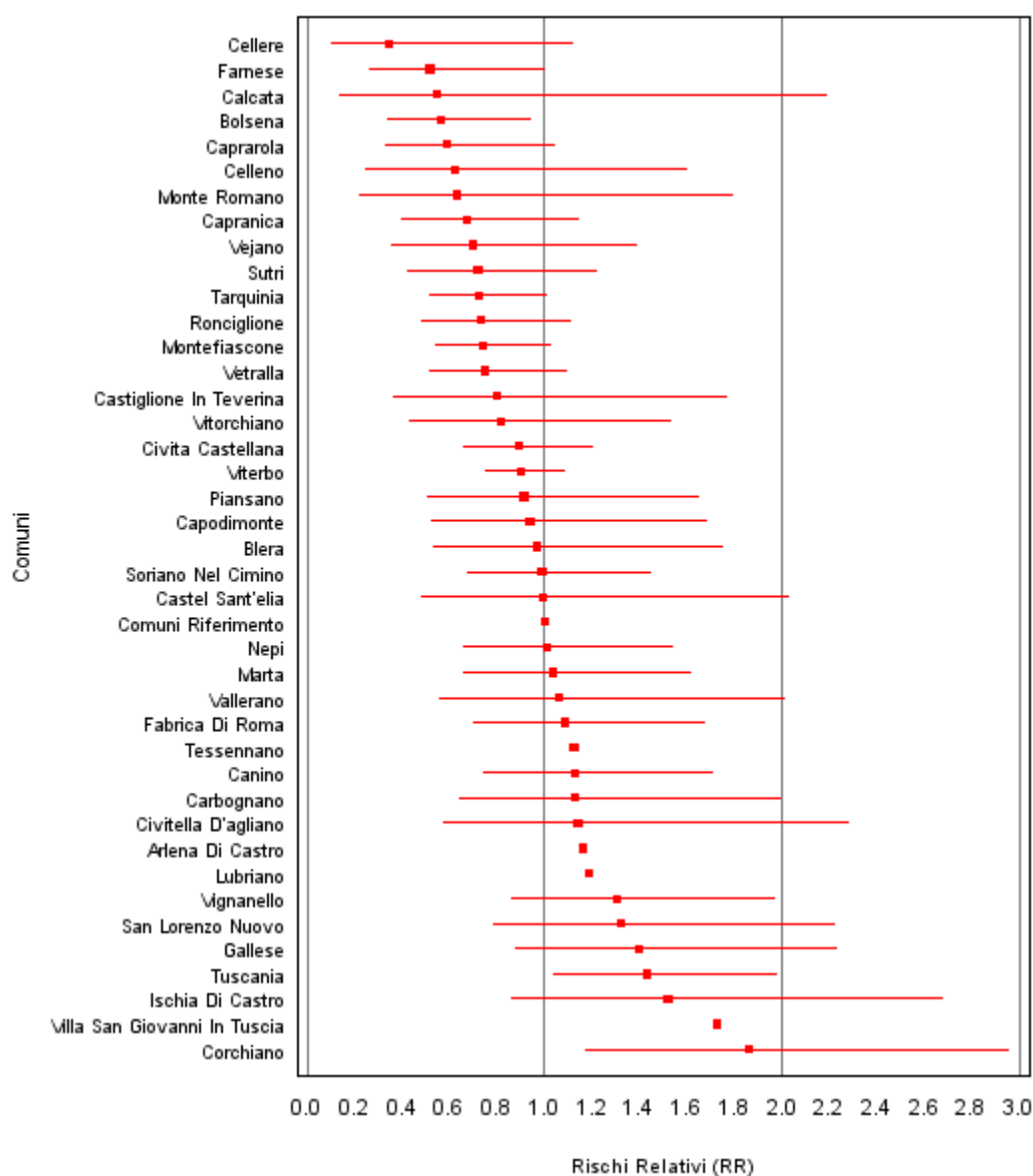
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Malattie ischemiche del cuore (410-414) Femmine



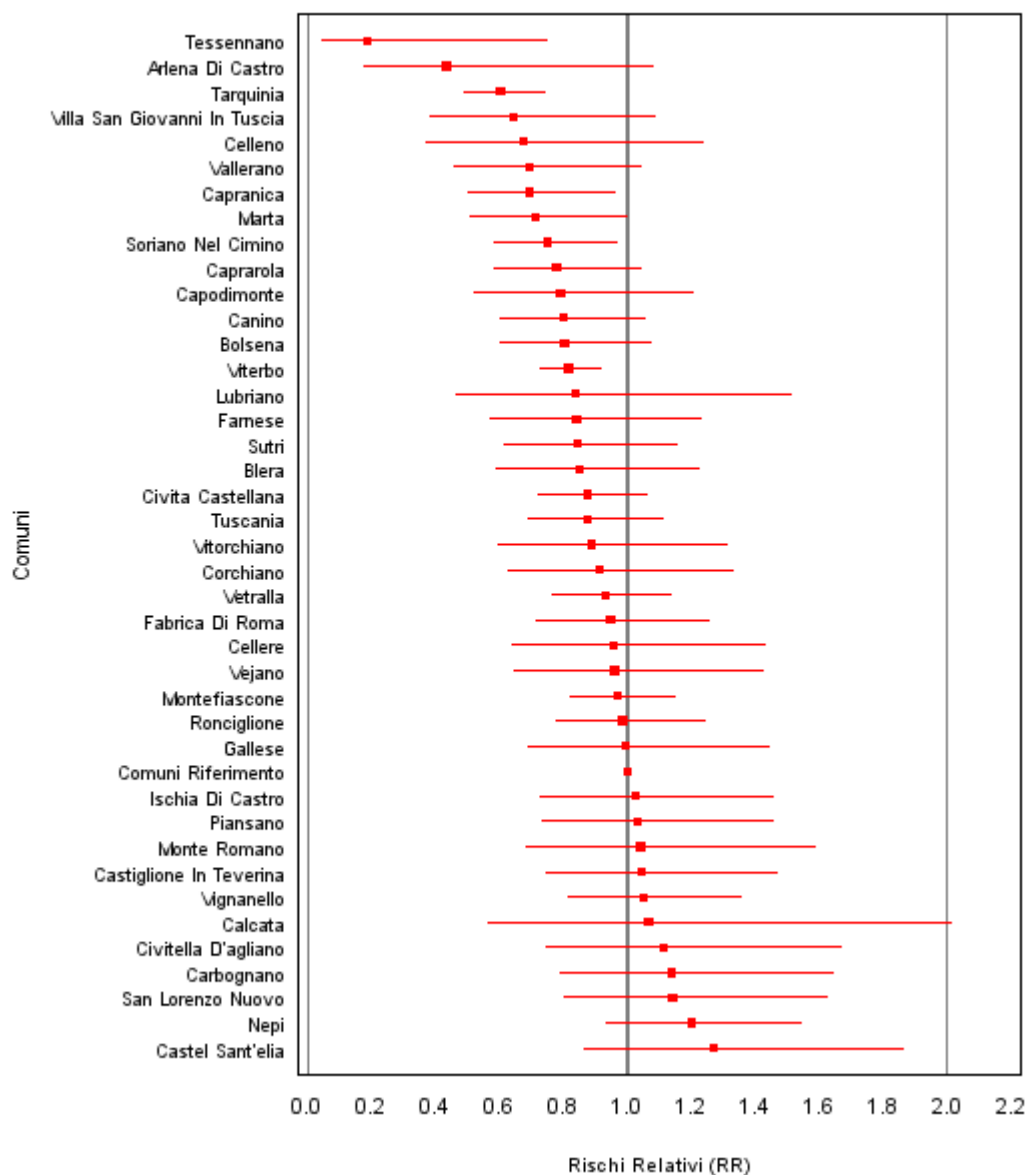
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Infarto (410) Maschi



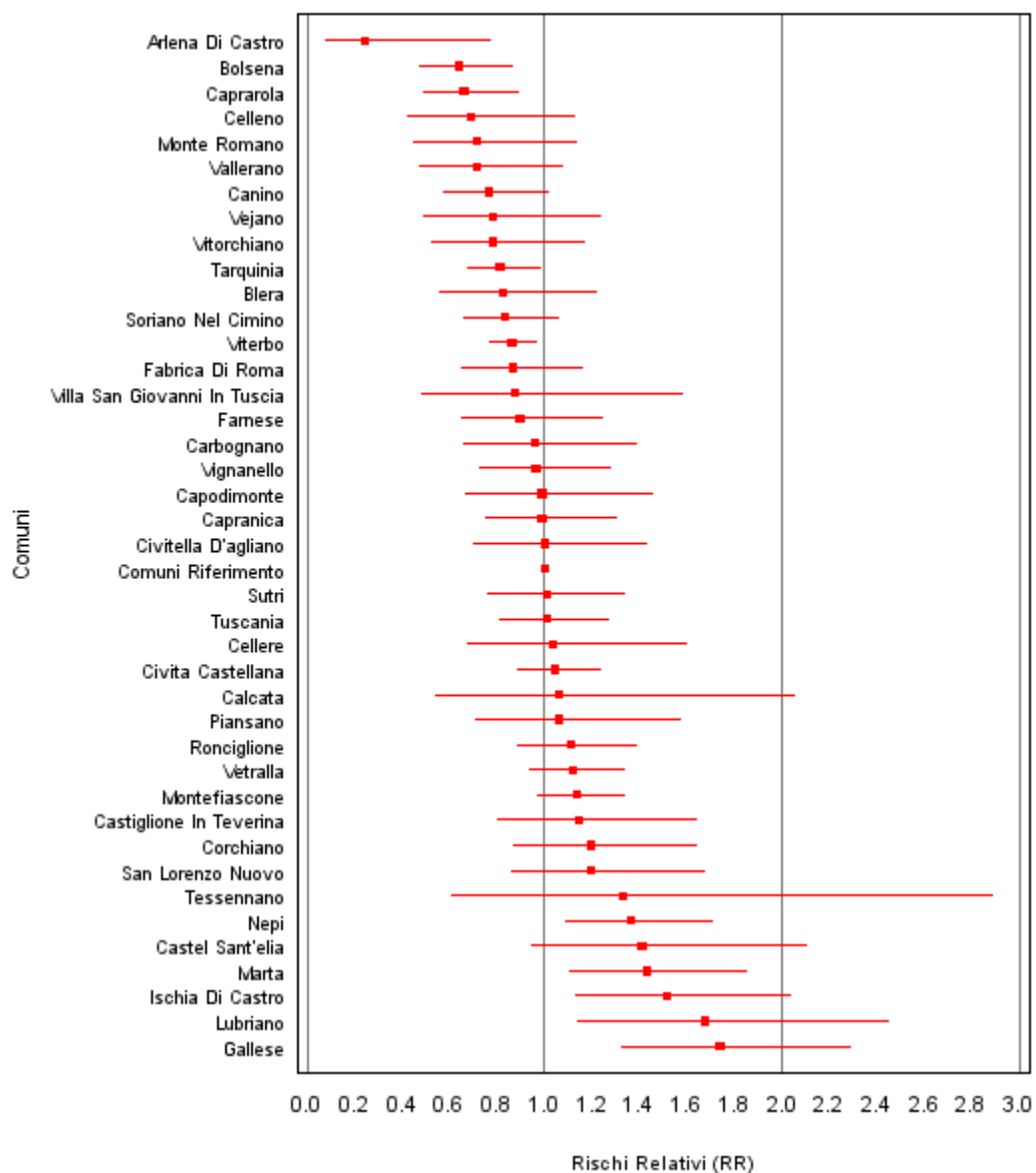
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Infarto (410) Femmine



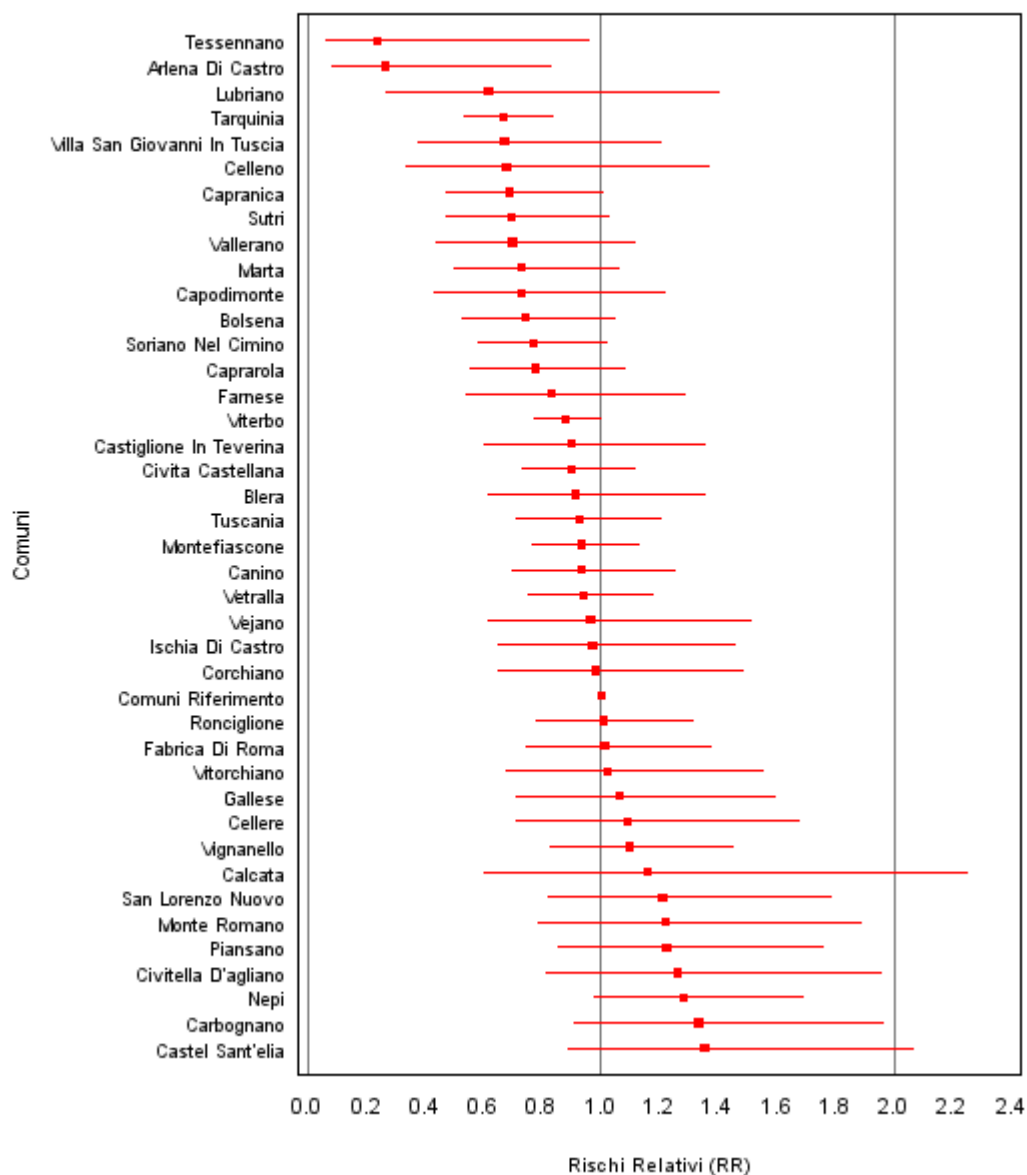
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Maschi



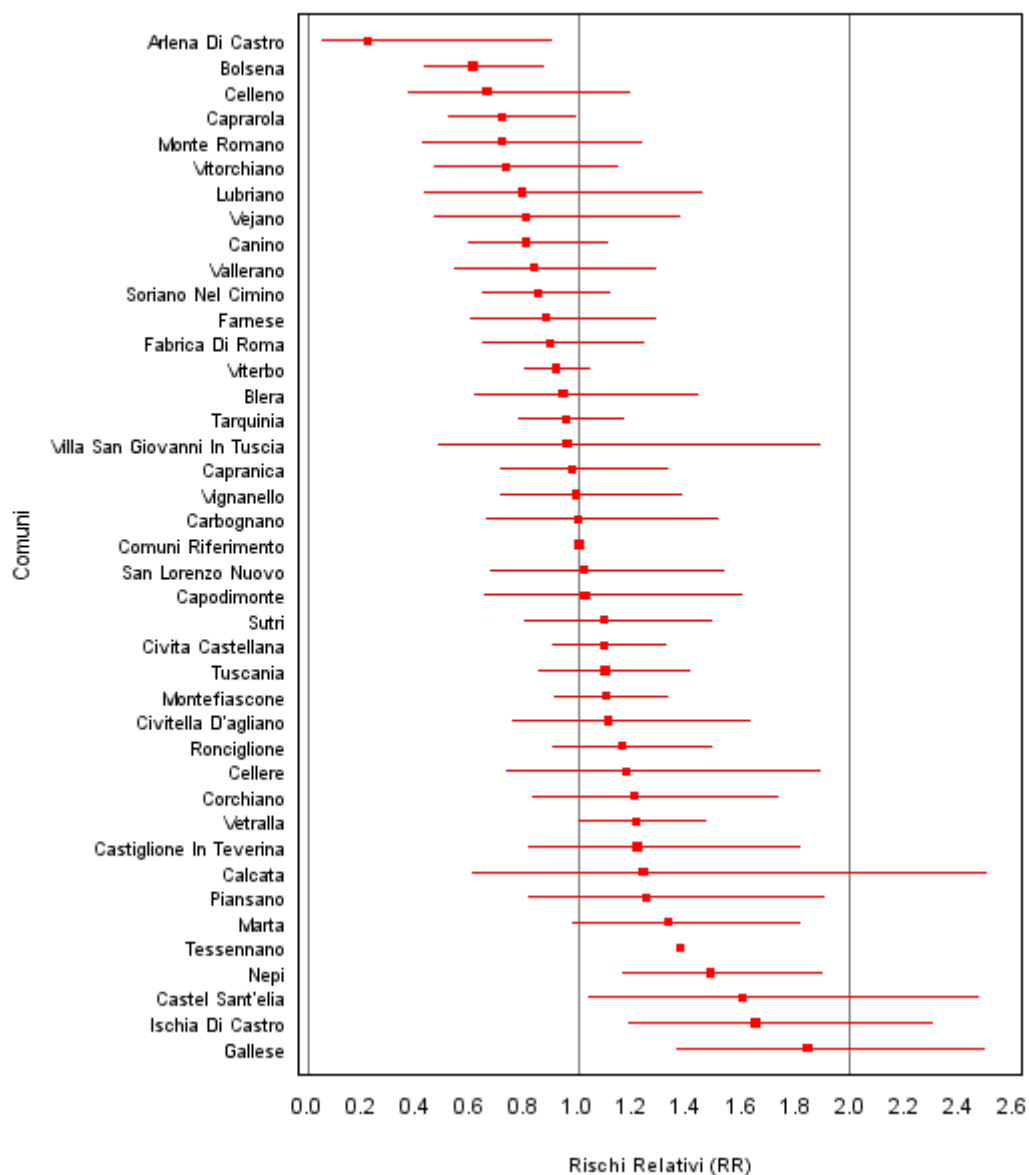
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Femmine



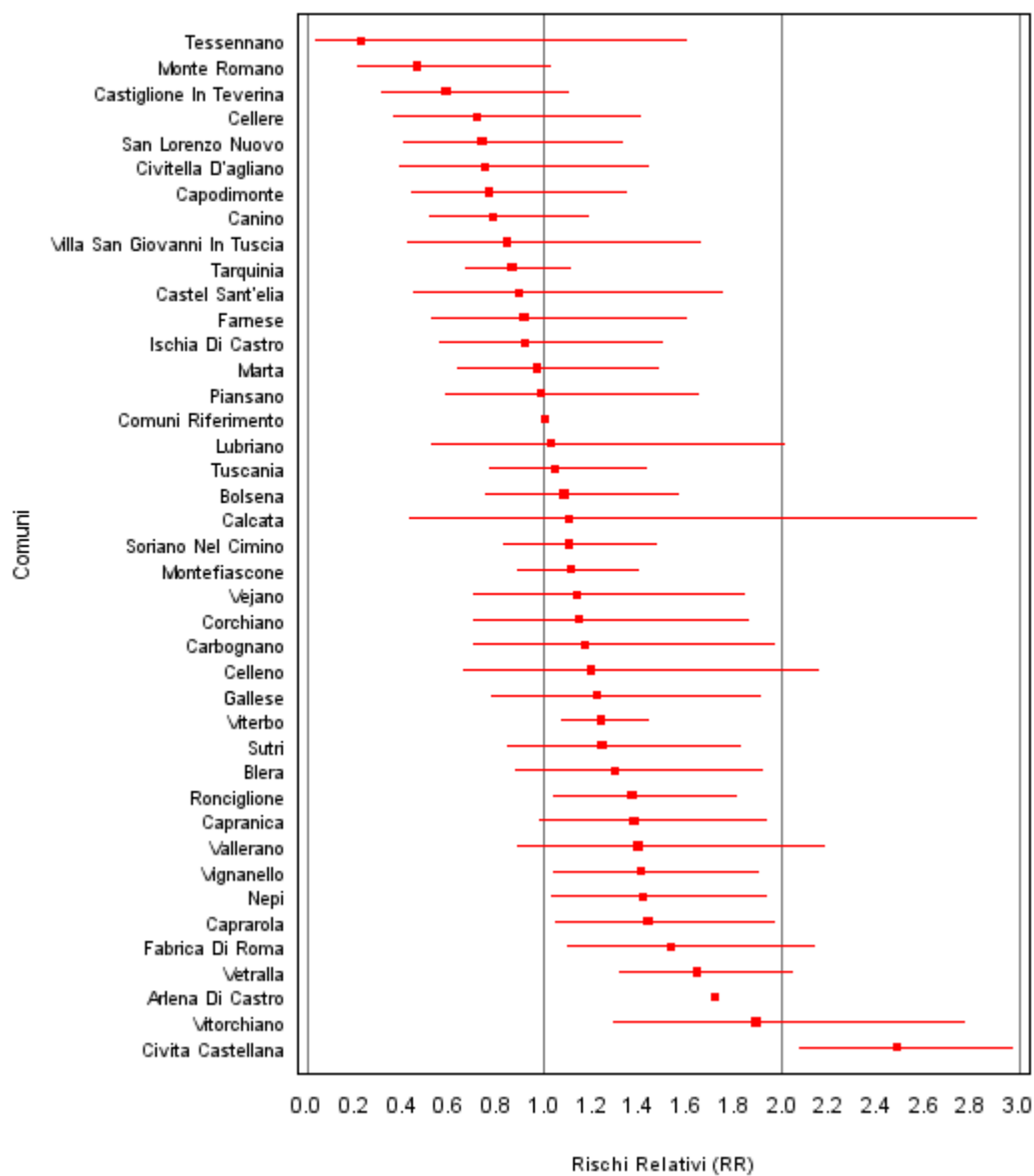
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
Ictus (430,431,434,436) Maschi



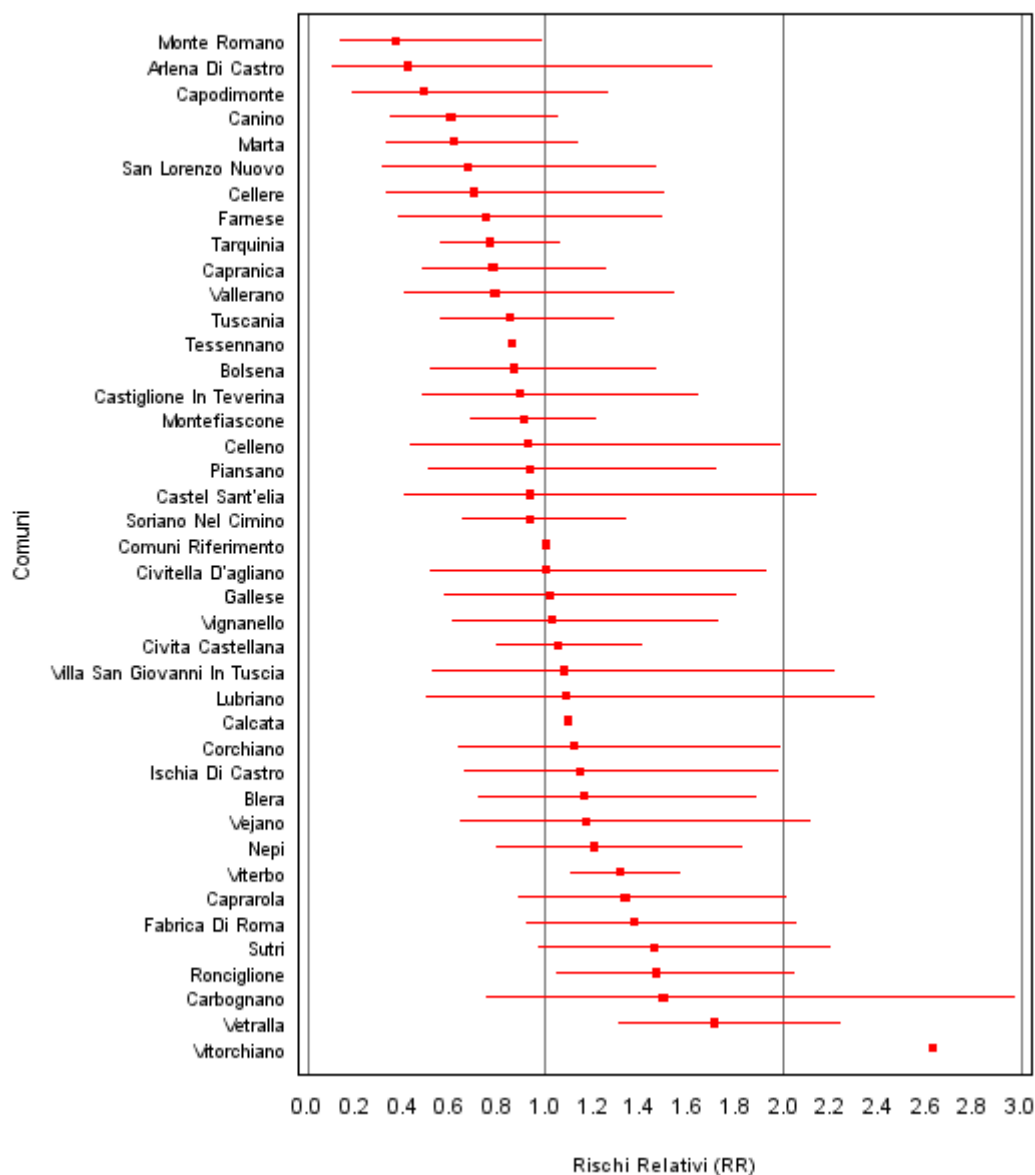
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Ictus (430,431,434,436) Femmine



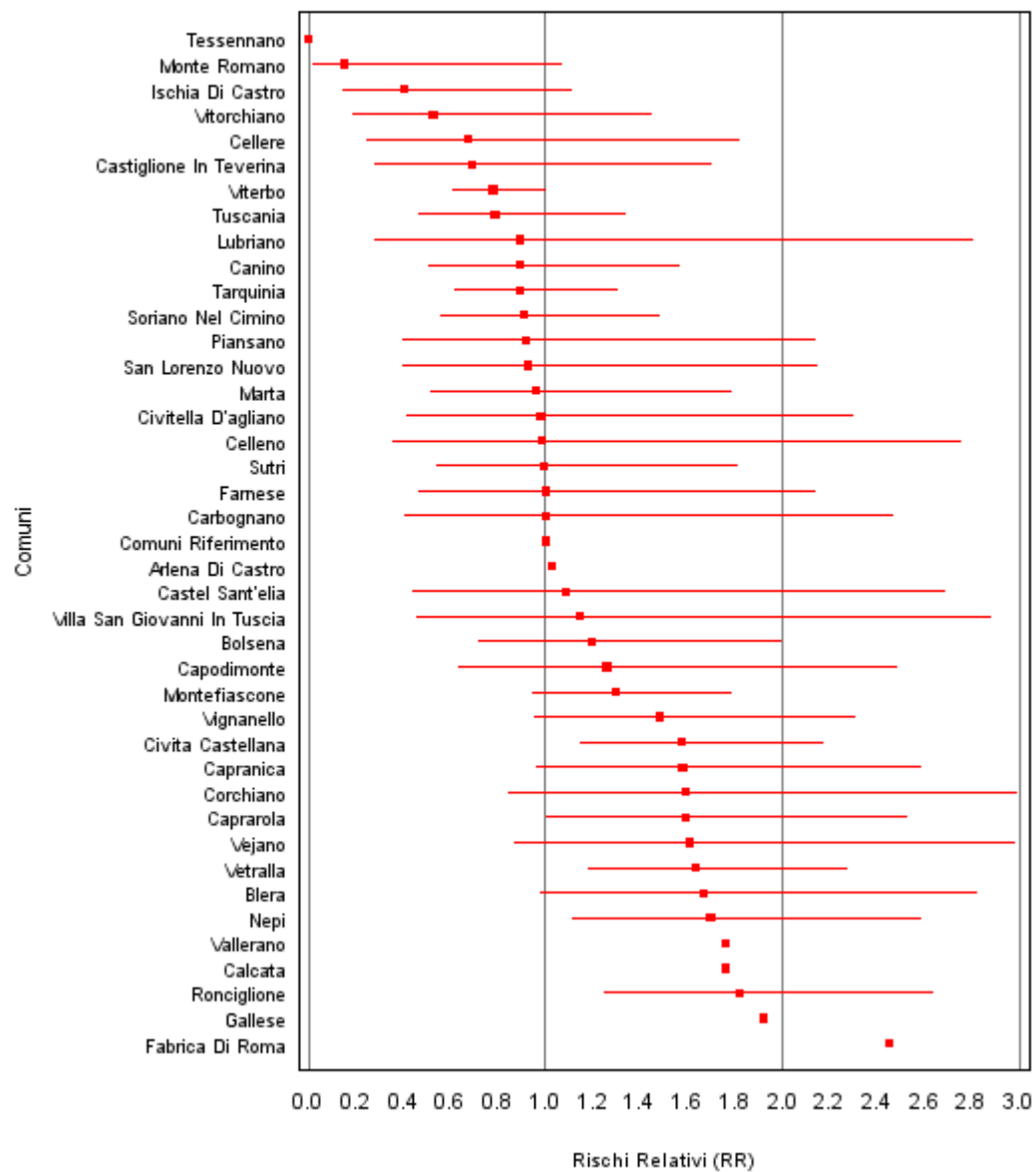
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Malattie dell' apparato respiratorio (460-519) Maschi



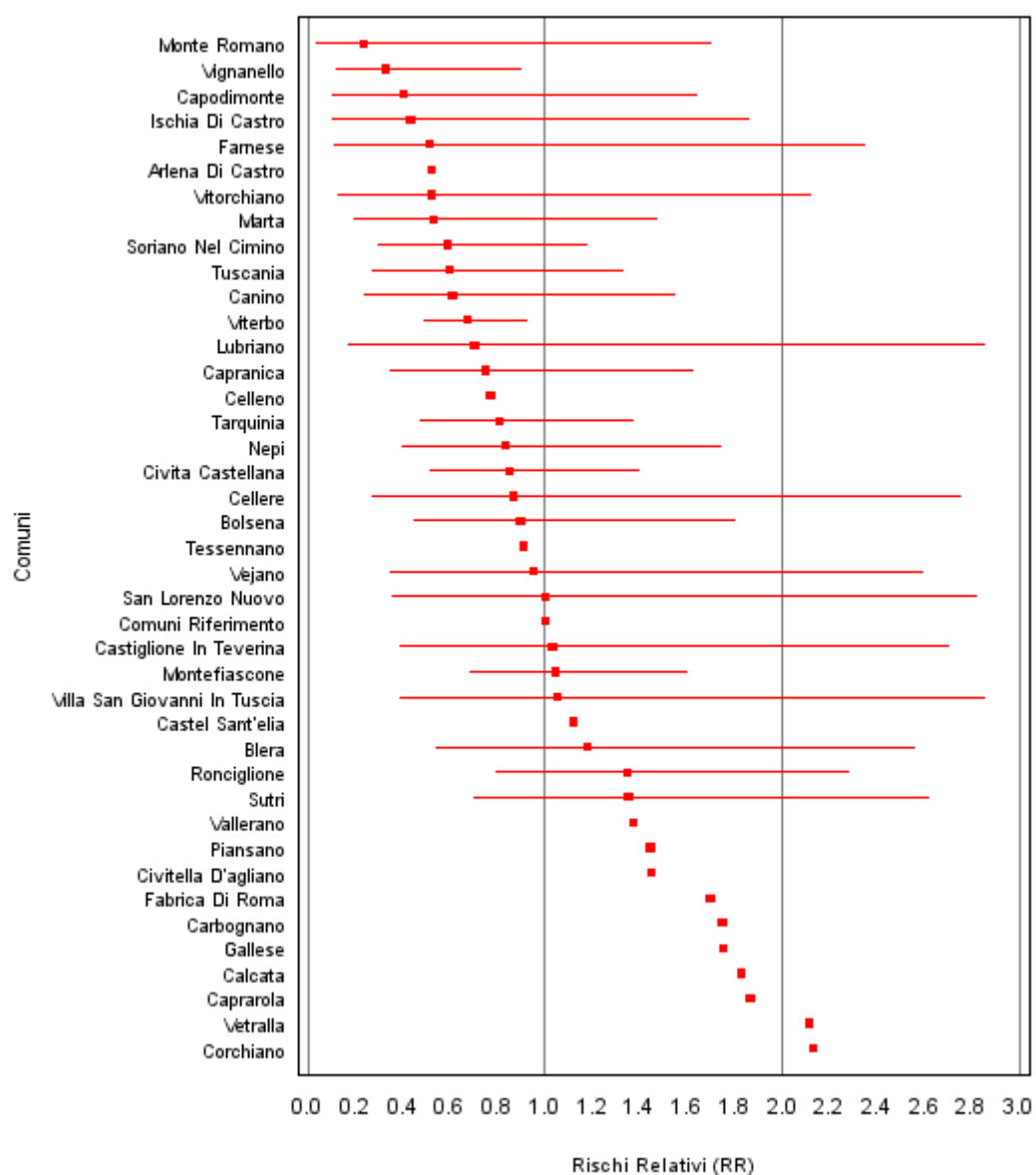
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Malattie dell'apparato respiratorio (460-519) Femmine



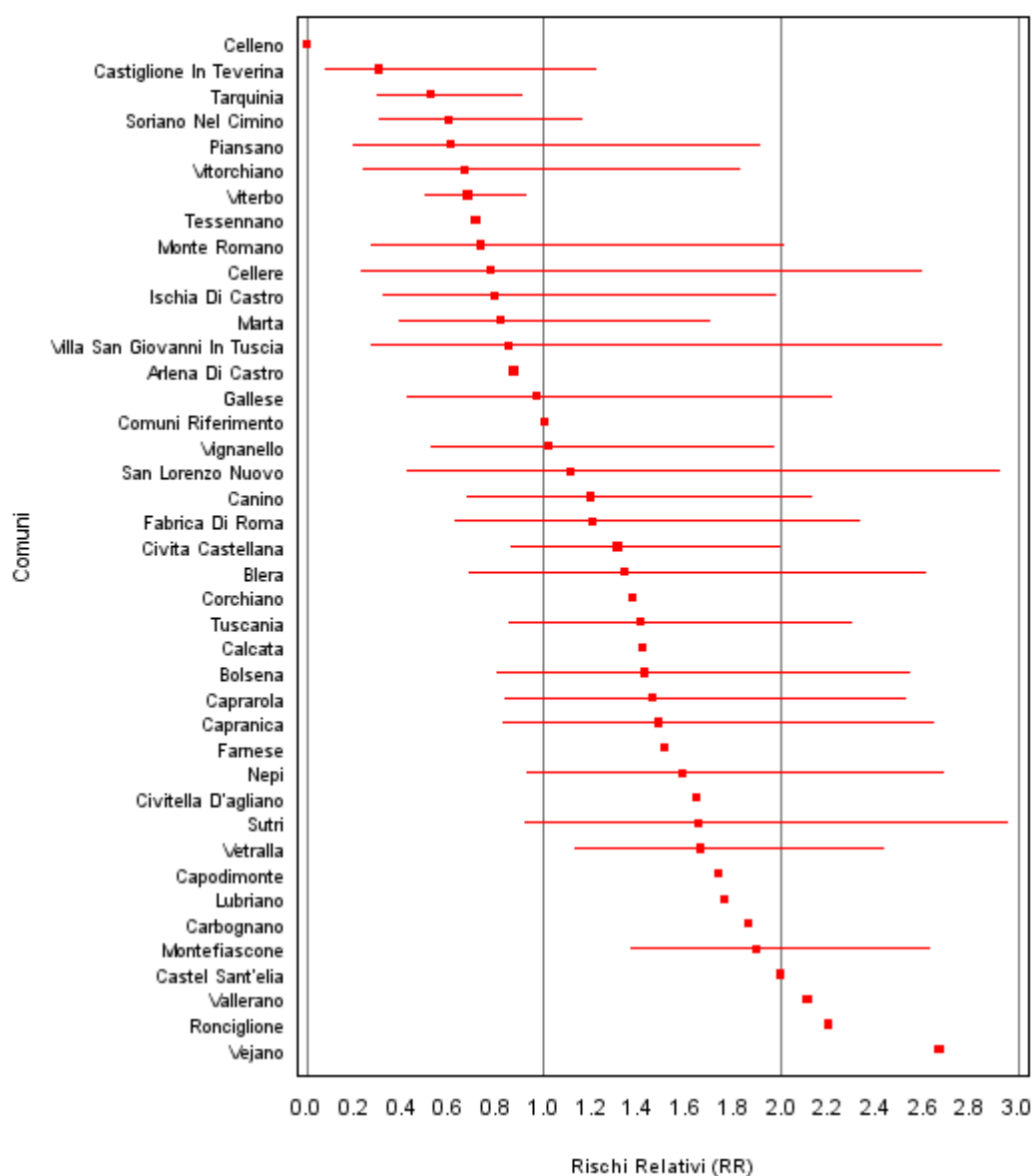
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
BPCO (490-496) Maschi



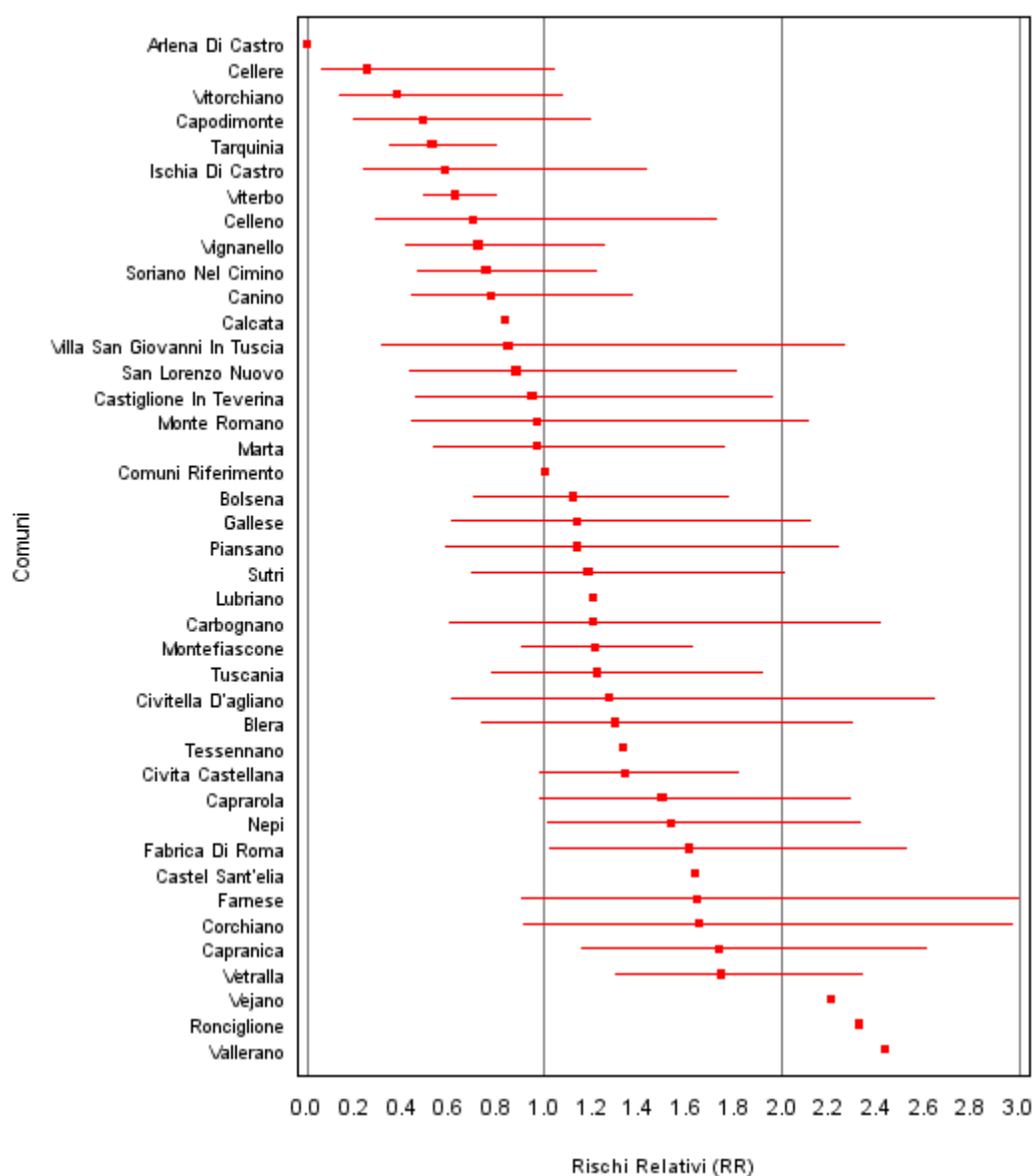
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo BPCO (490-496) Femmine



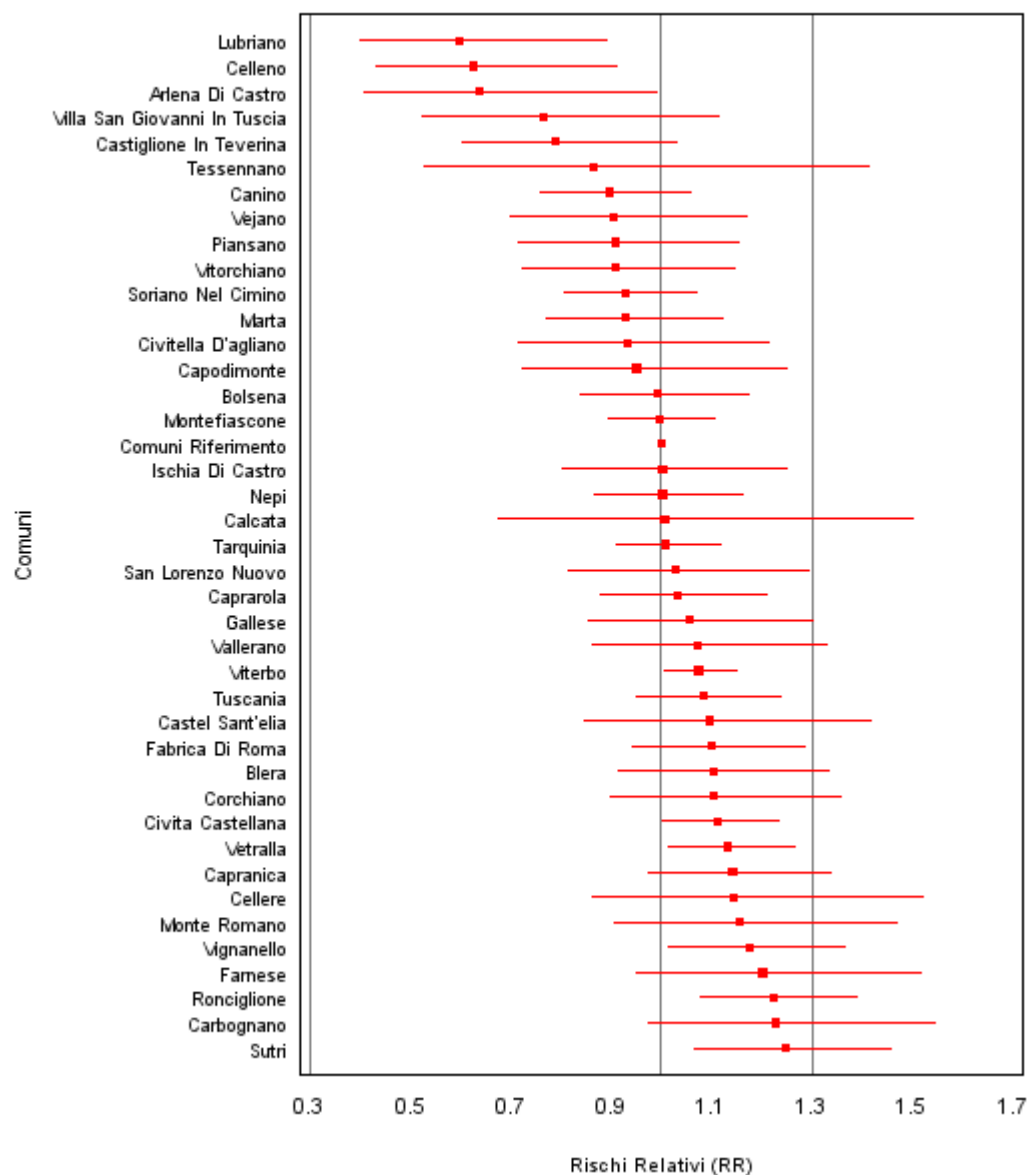
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
Diabete mellito (250) Maschi



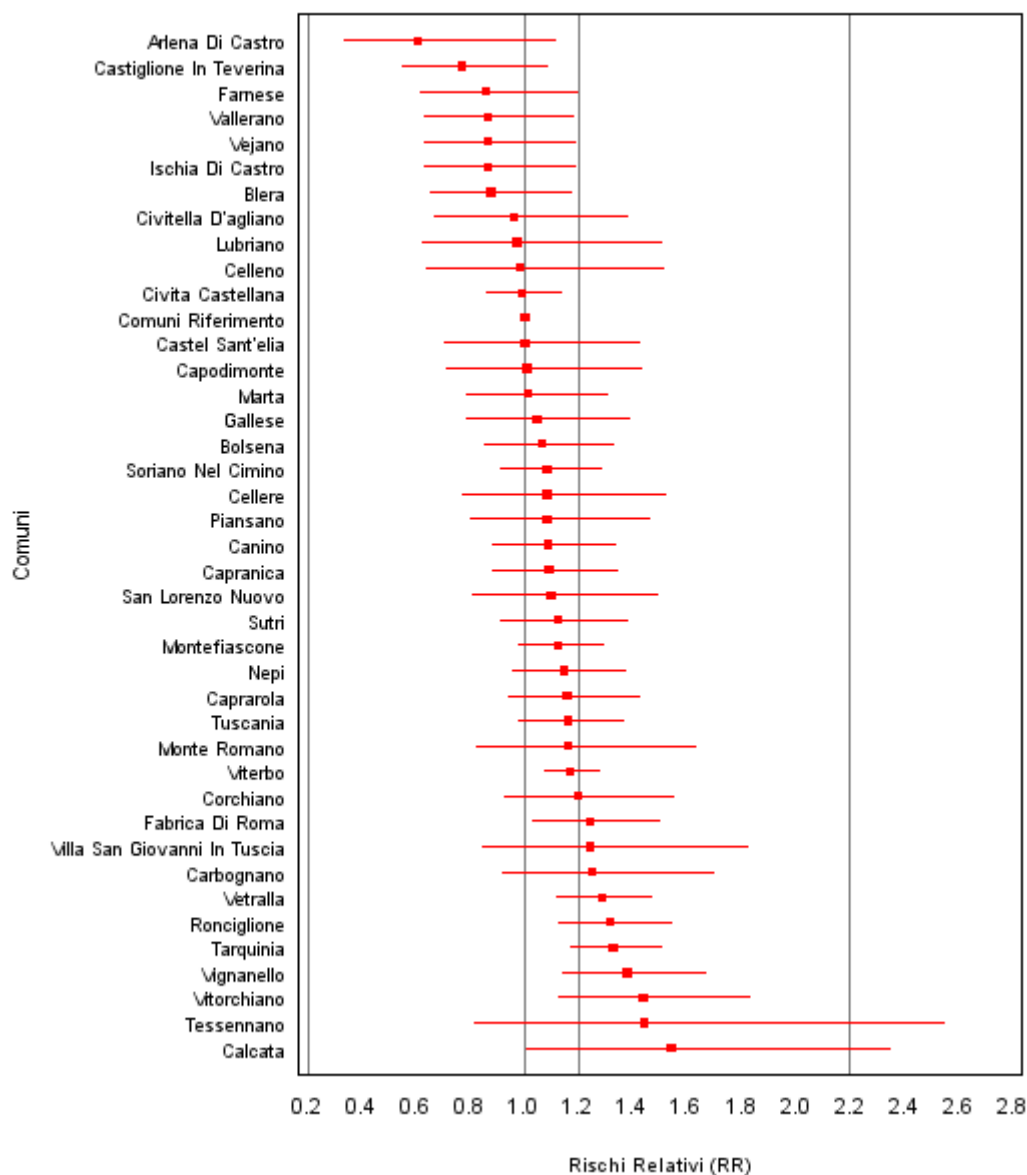
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Diabete mellito (250) Femmine



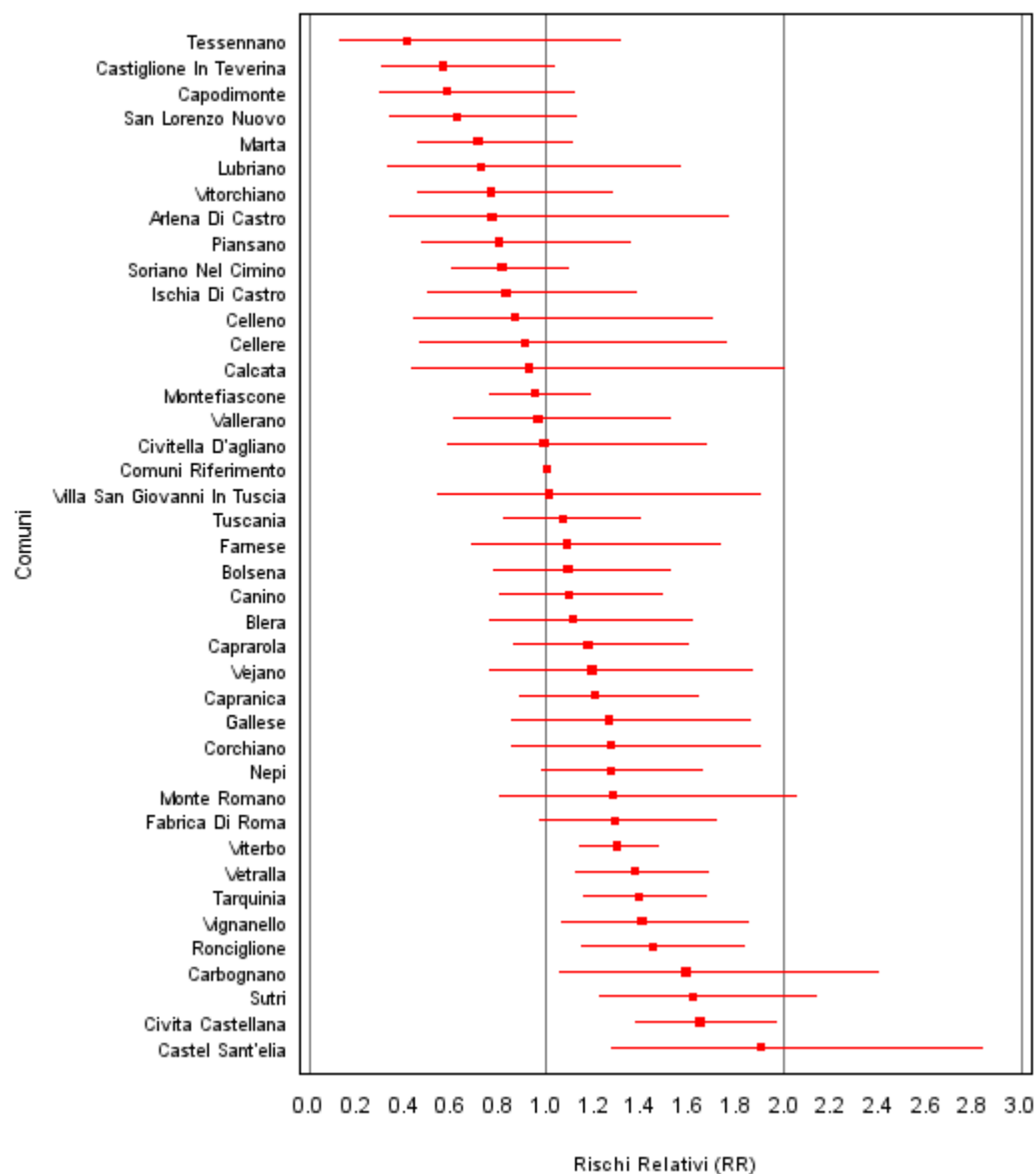
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Tumori maligni (140-208)
 Maschi



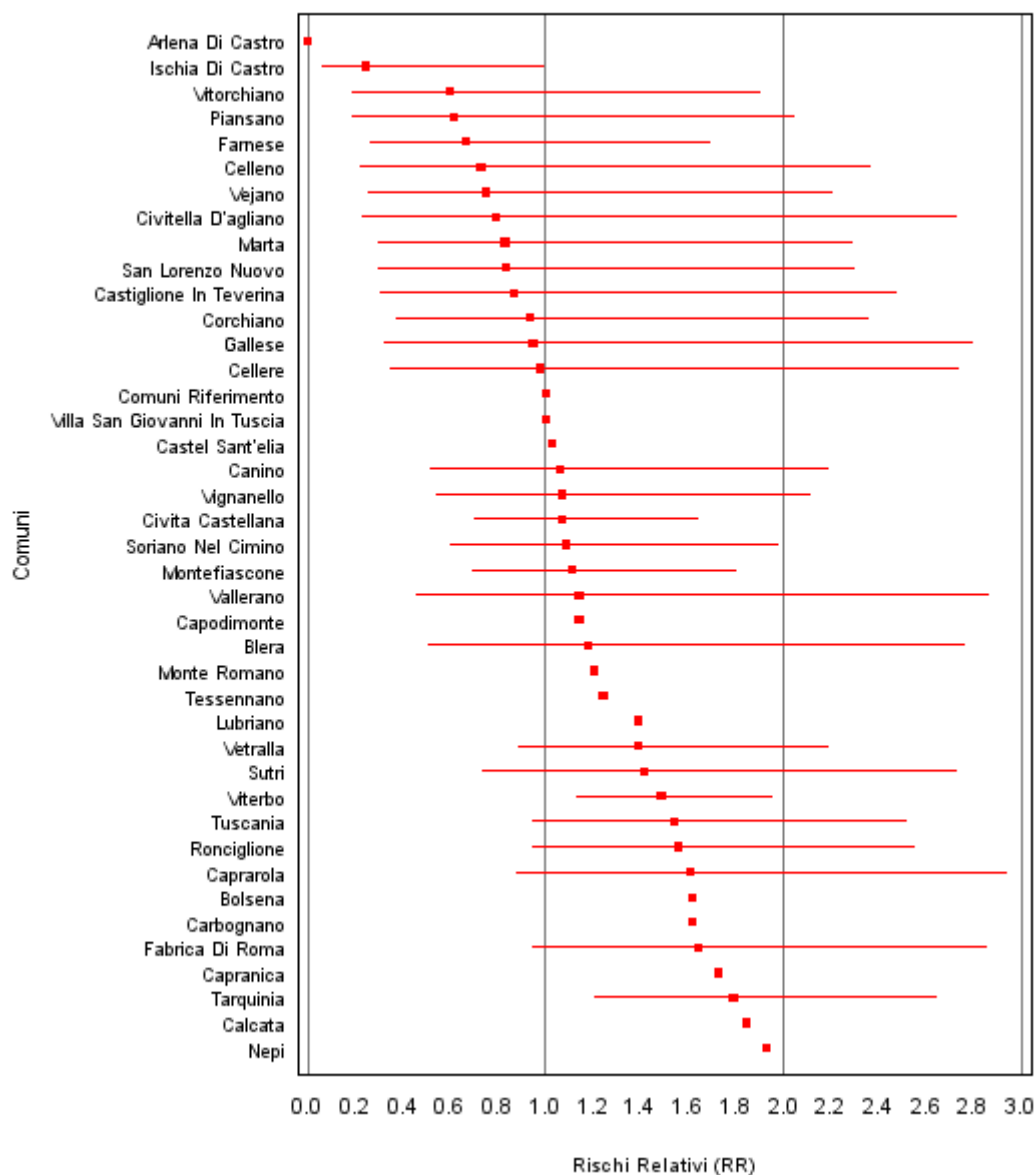
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Tumori maligni (140-208) Femmine



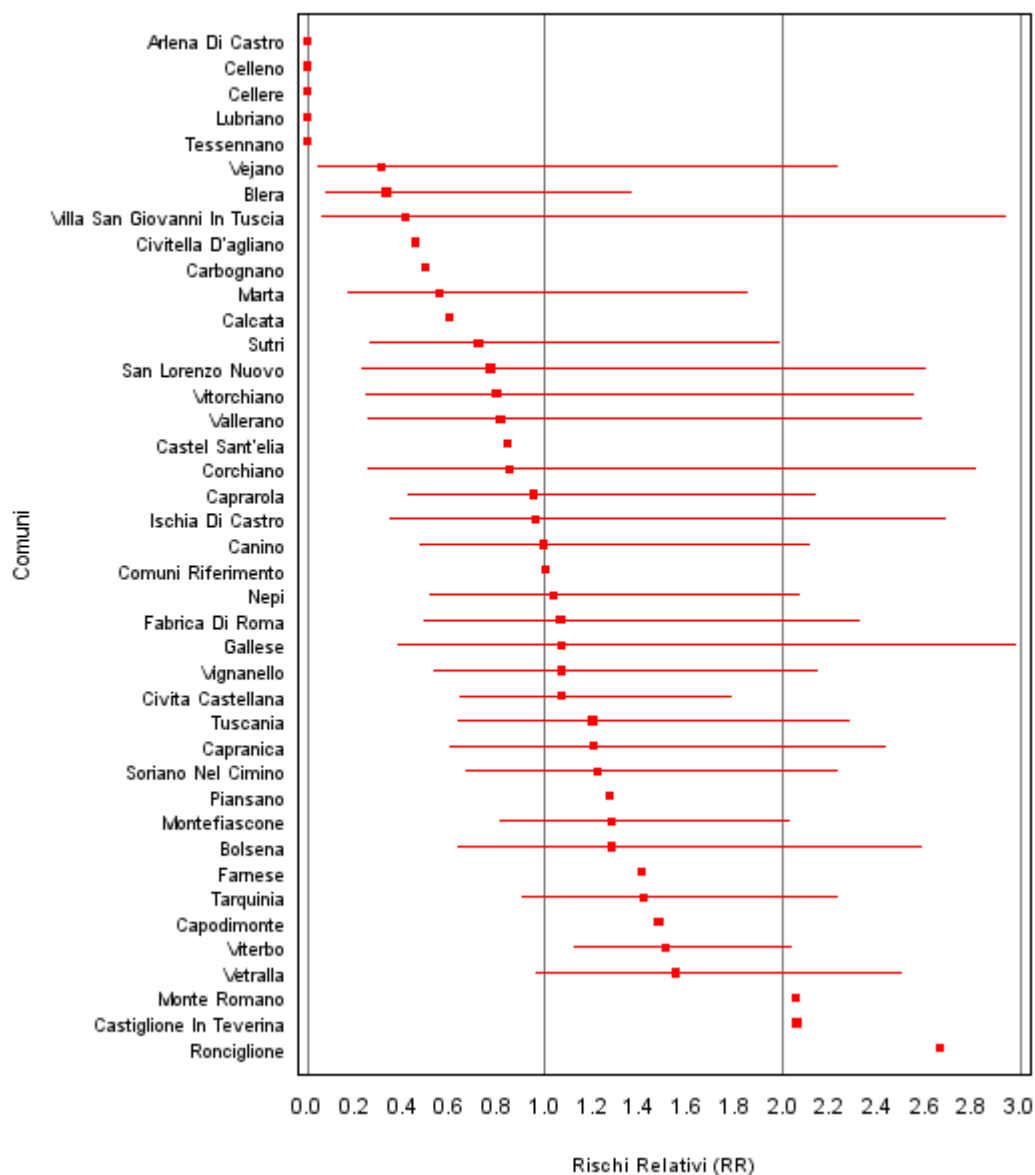
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)Maschi



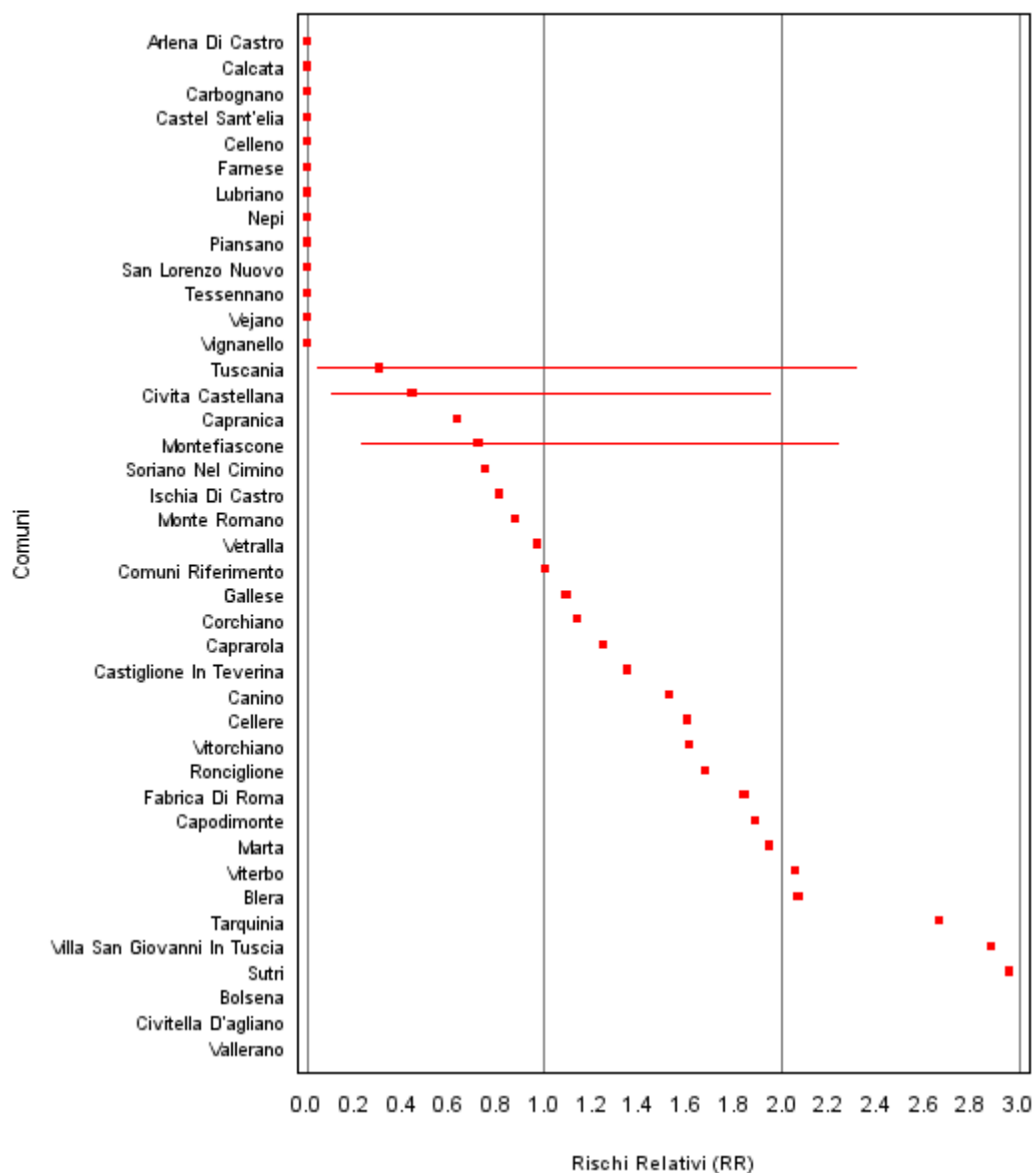
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162) Femmine



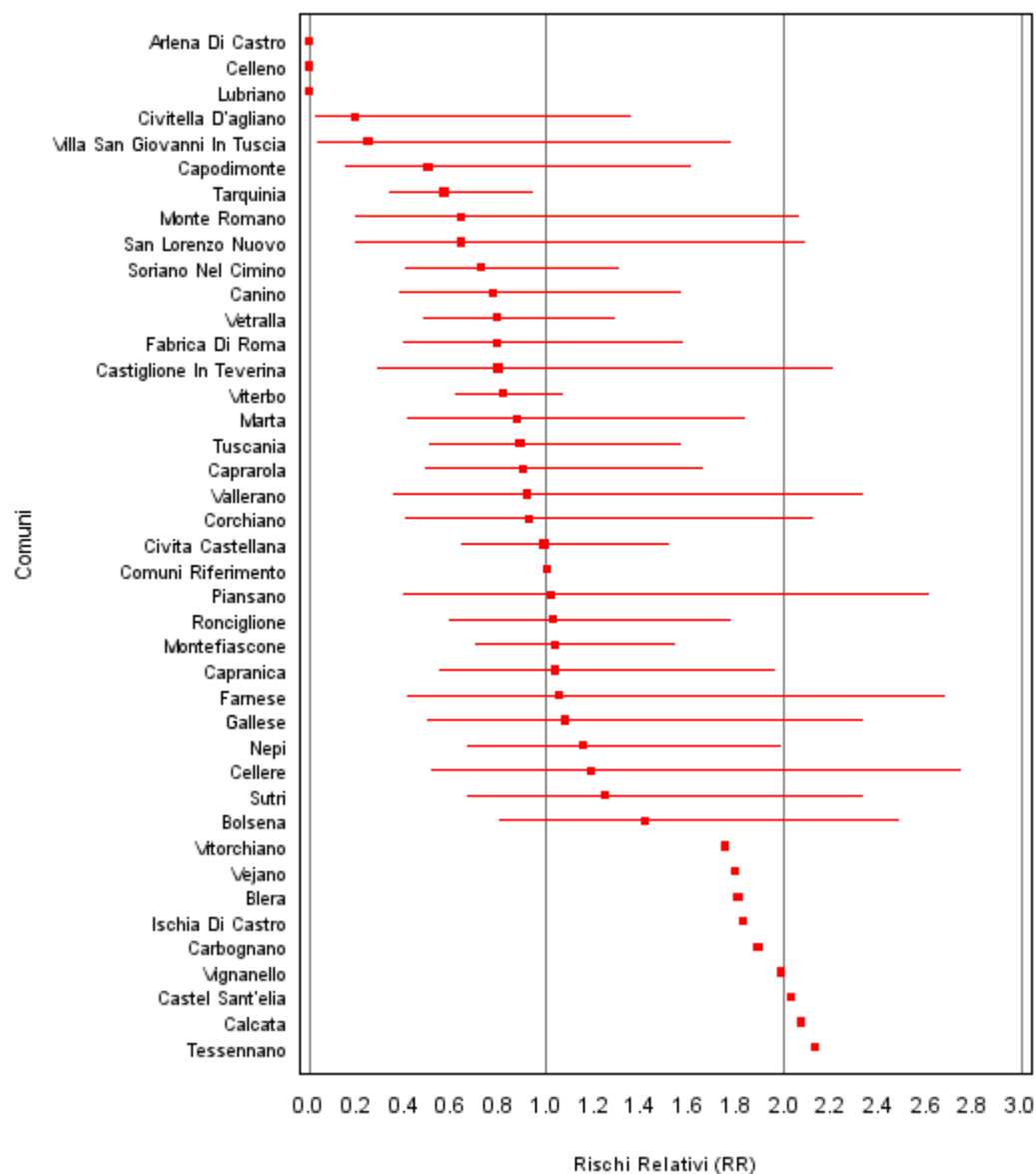
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Tumori maligni della vescica (188) Maschi



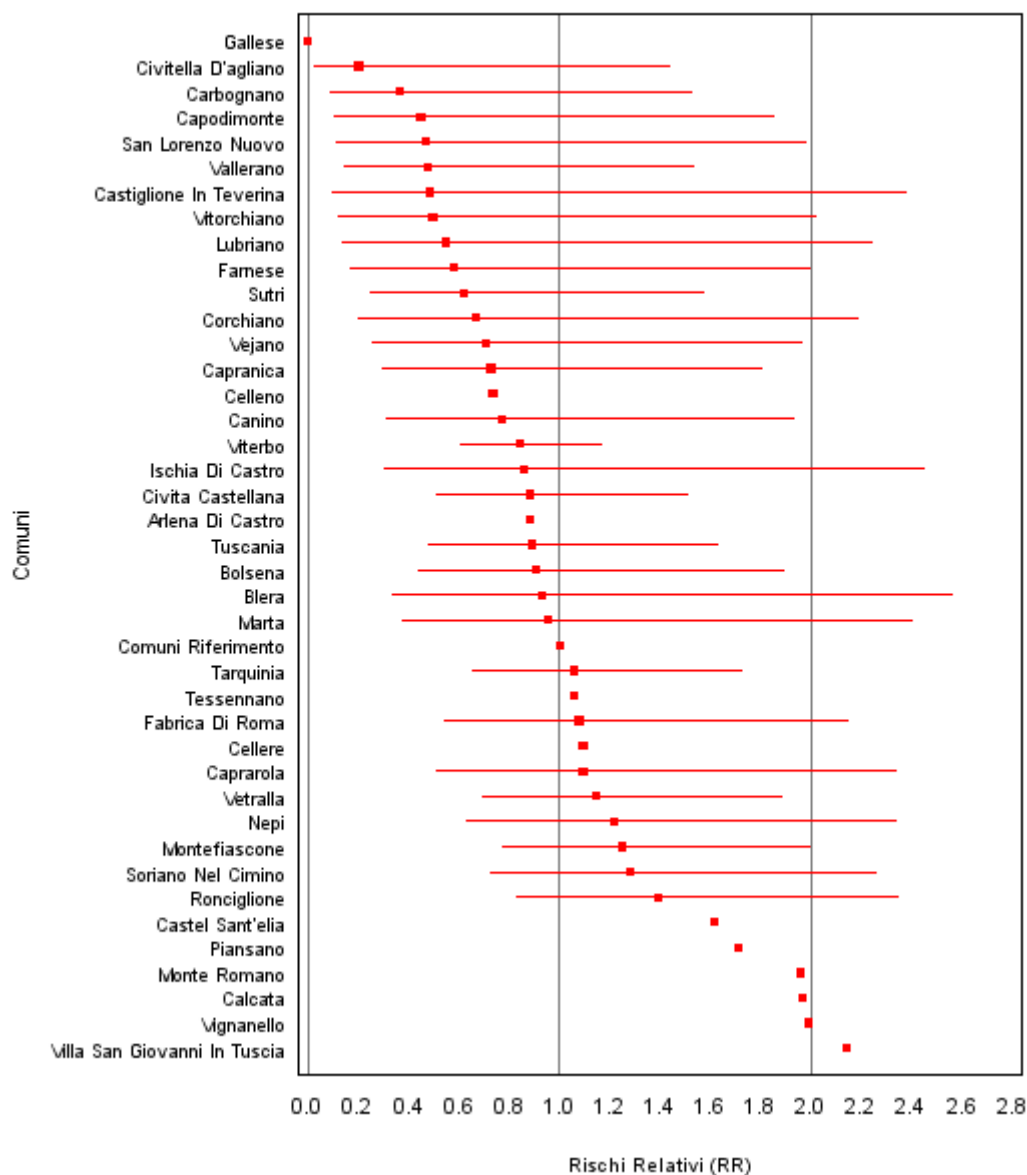
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Tumori maligni della vescica (188) Femmine



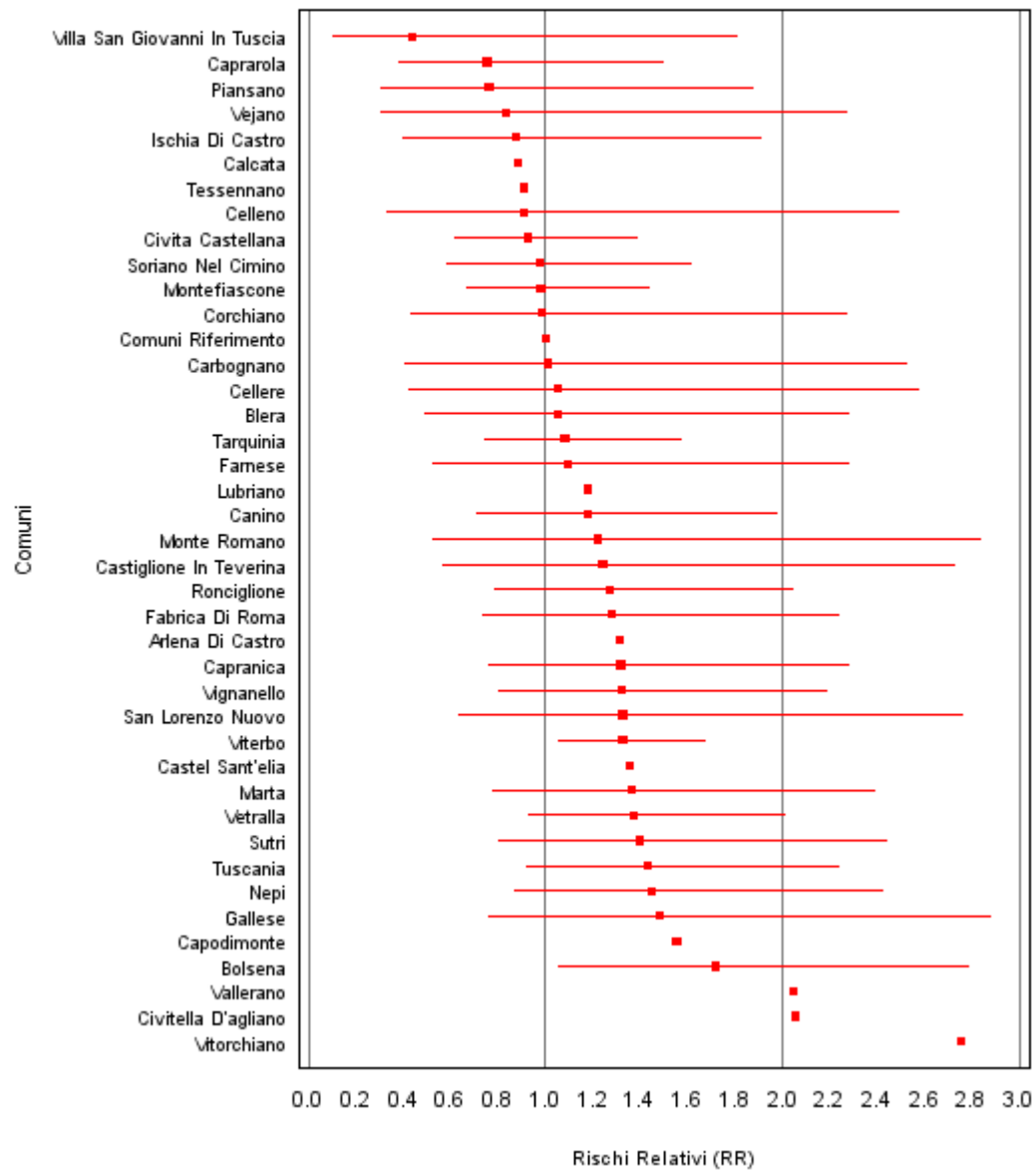
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Maschi



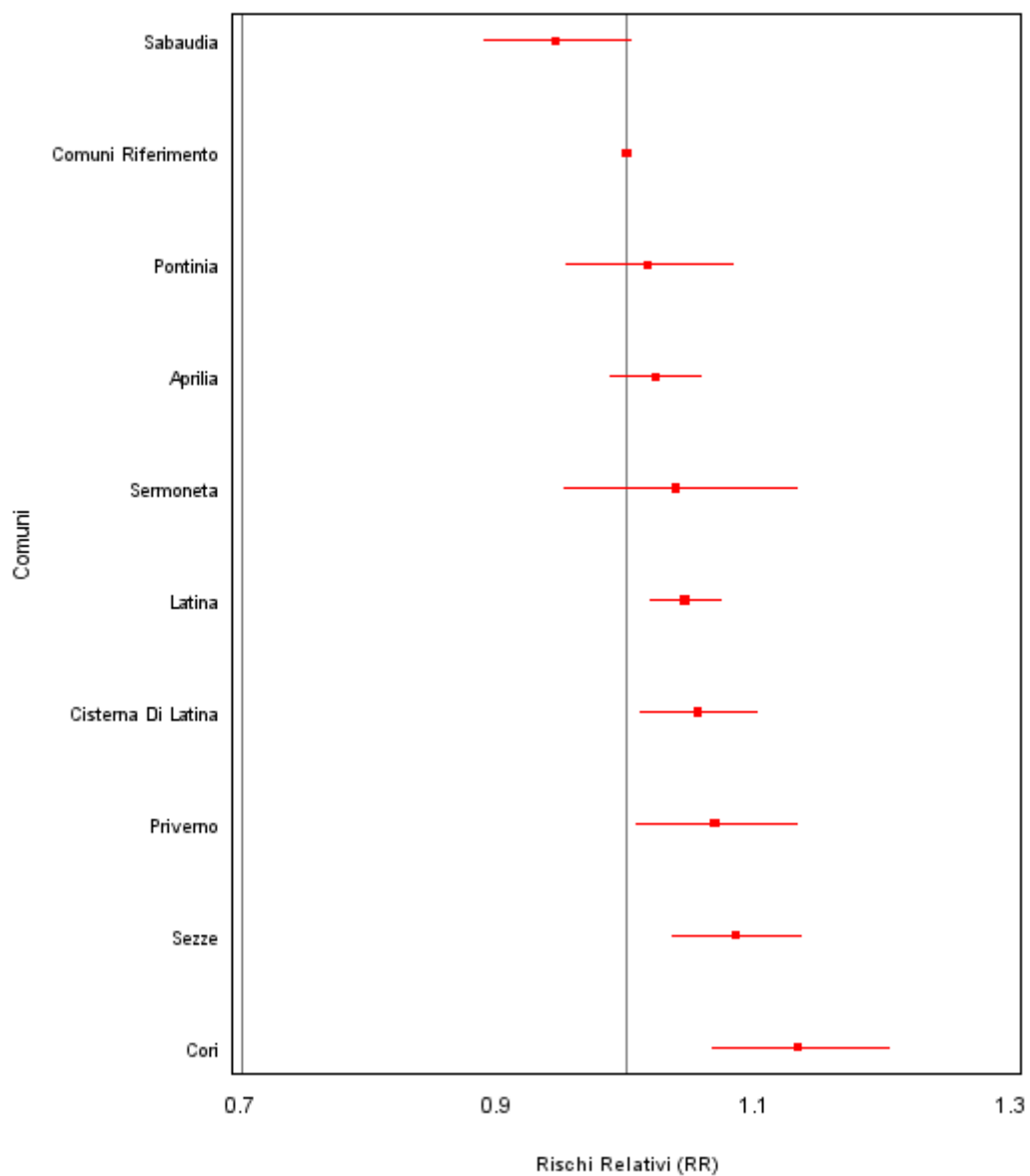
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Femmine



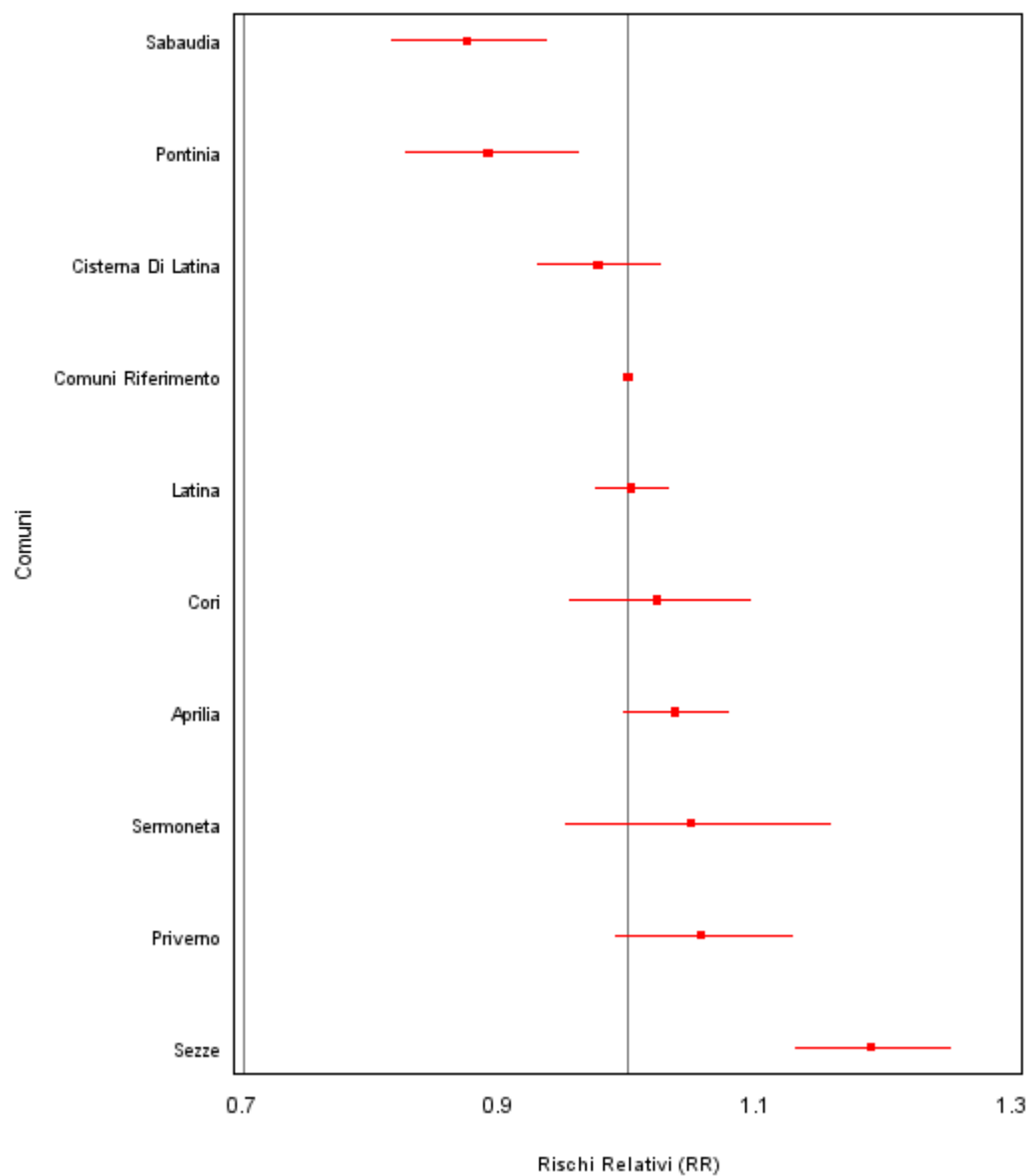
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Viterbo
 Tumori maligni della prostata (185) Maschi



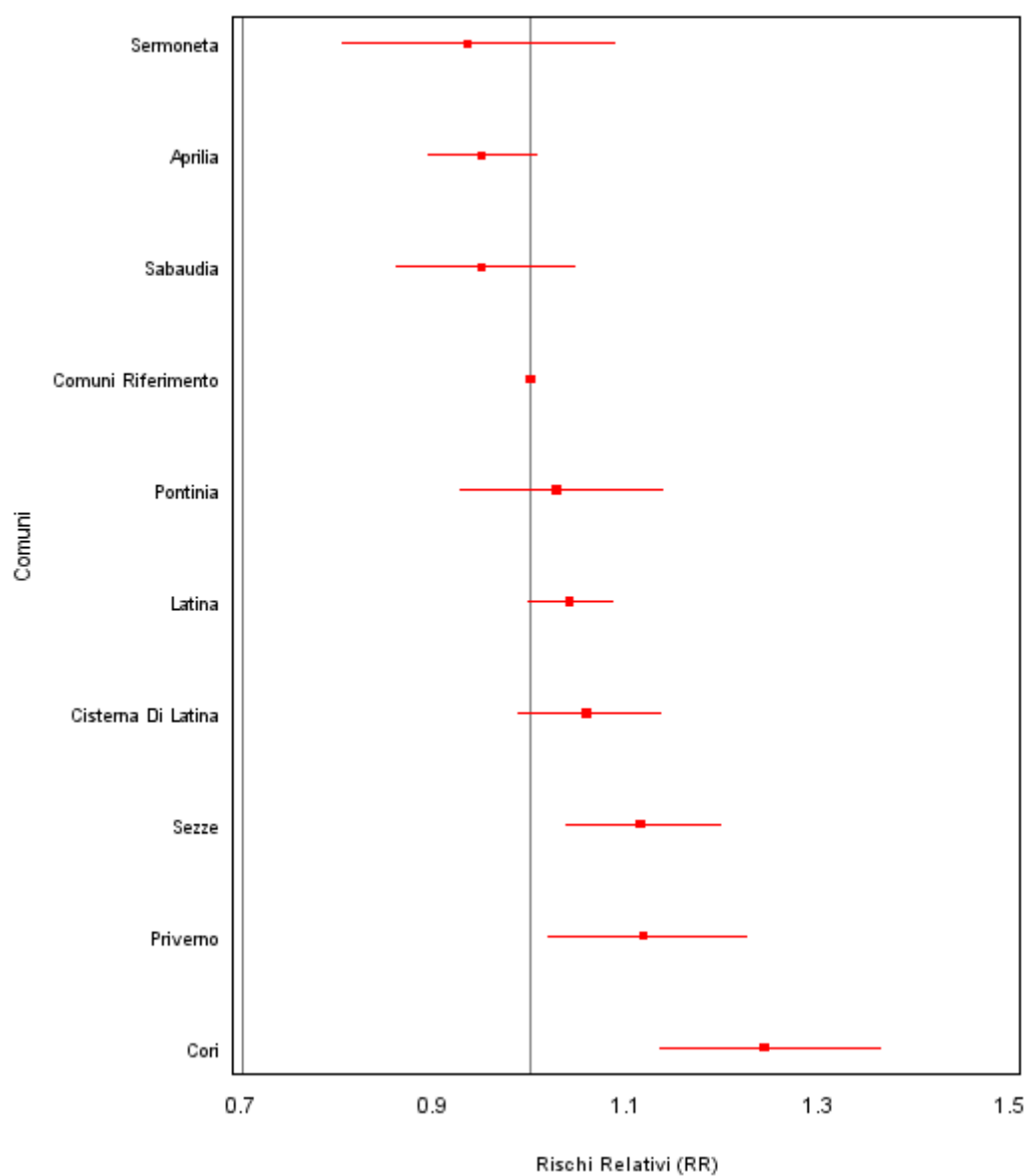
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tutte le cause (001-999) Maschi



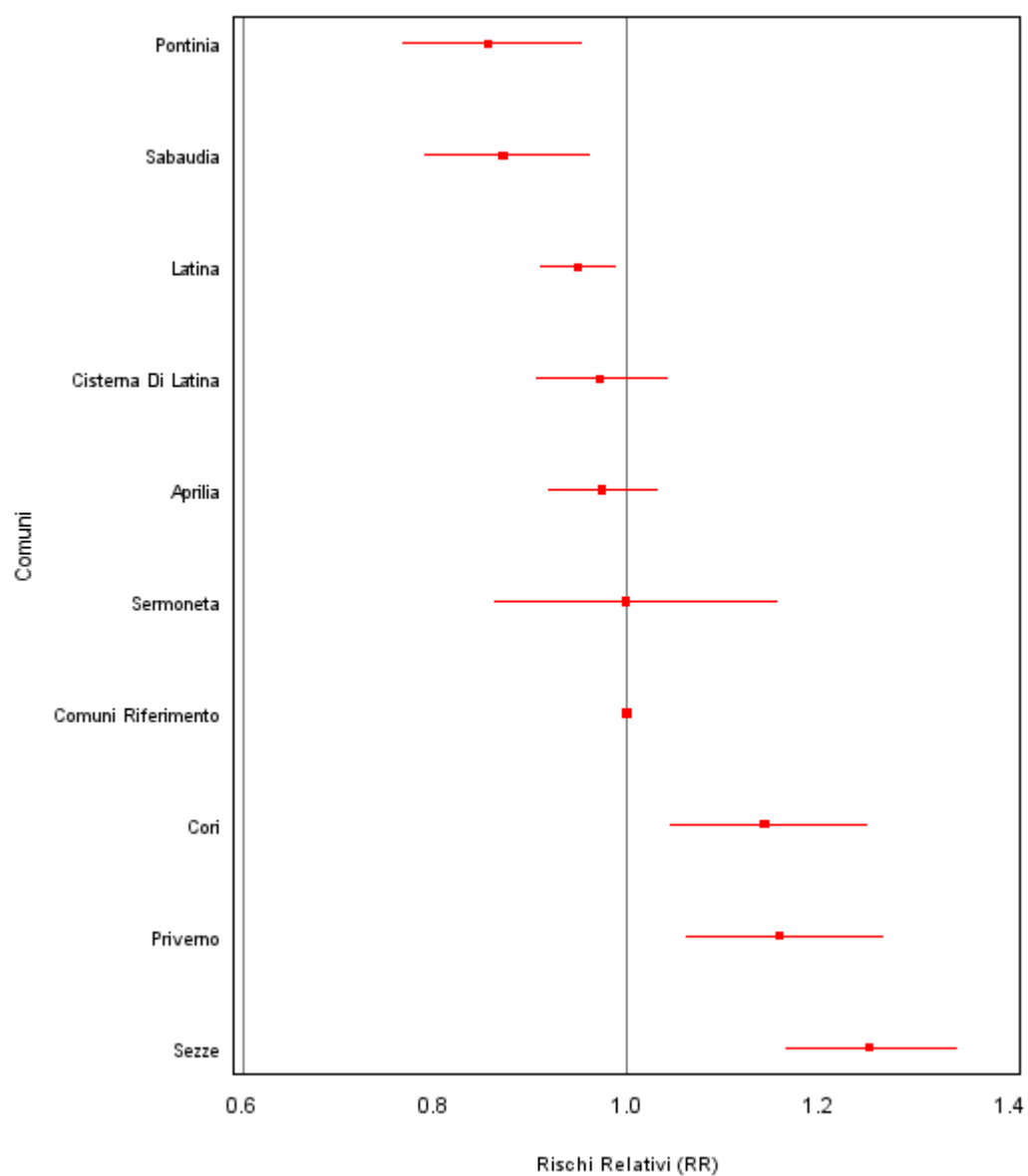
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tutte le cause (001-999) Femmine



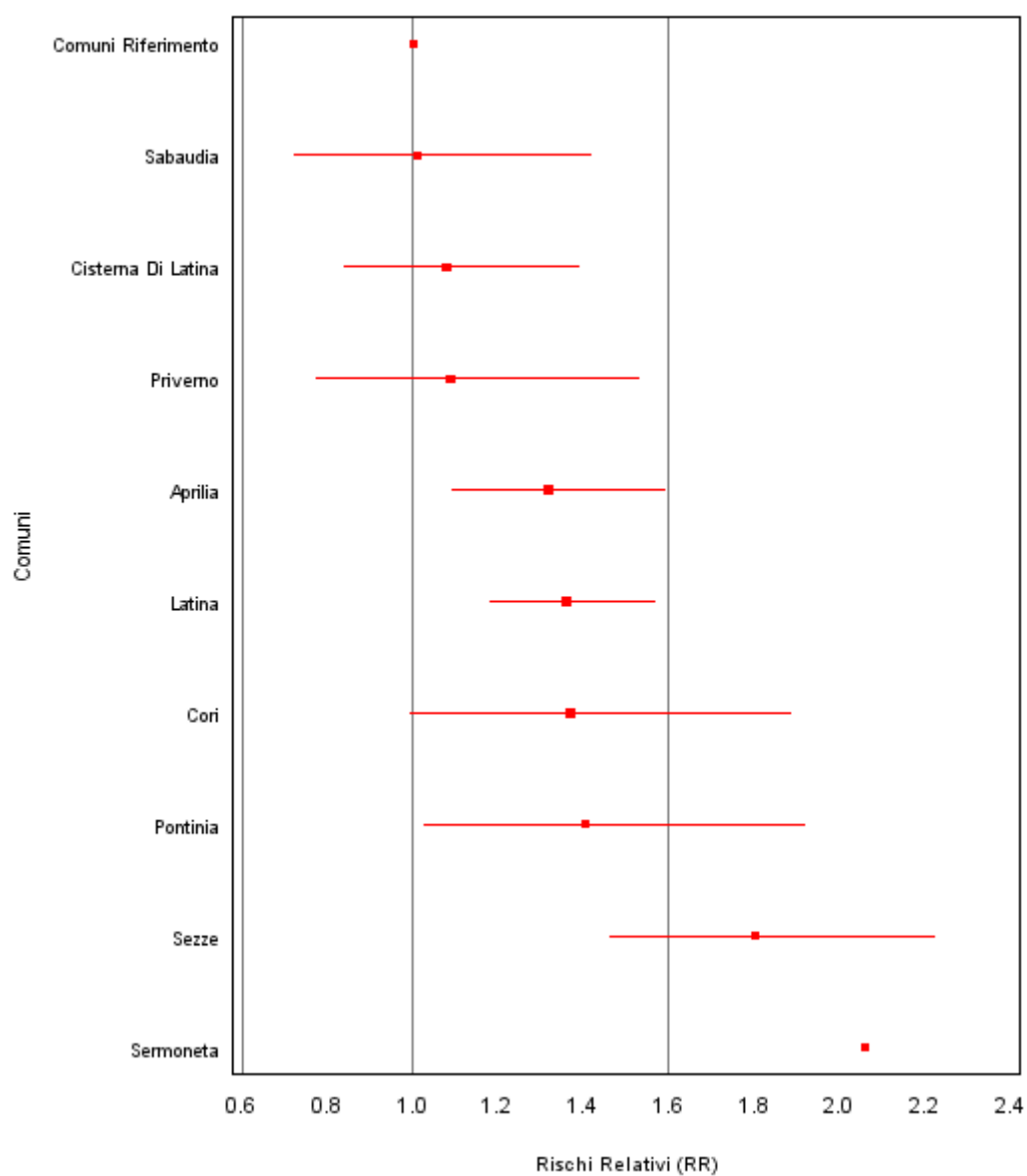
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie del sistema circolatorio (390-459) Maschi



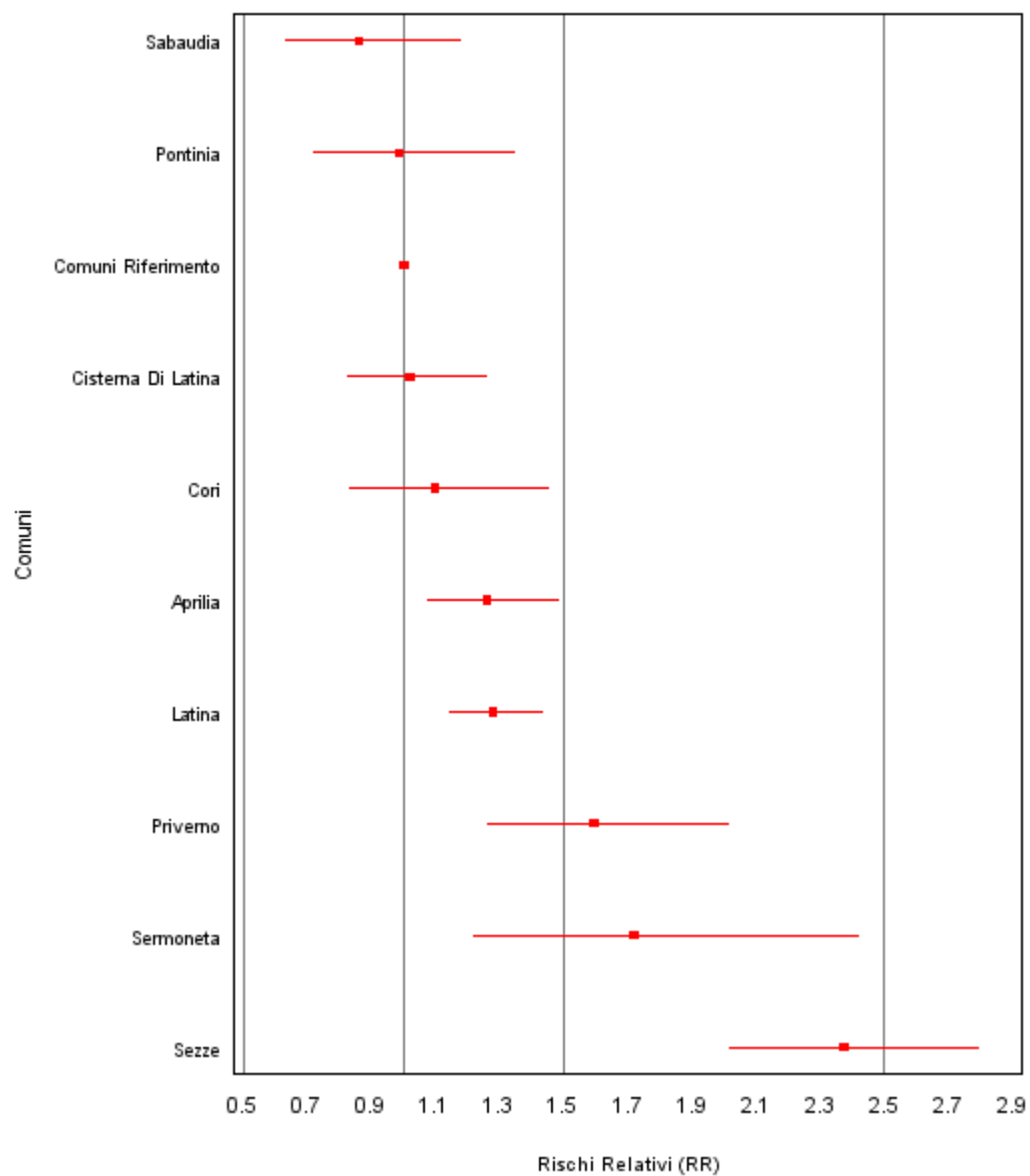
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie del sistema circolatorio (390-459) Femmine



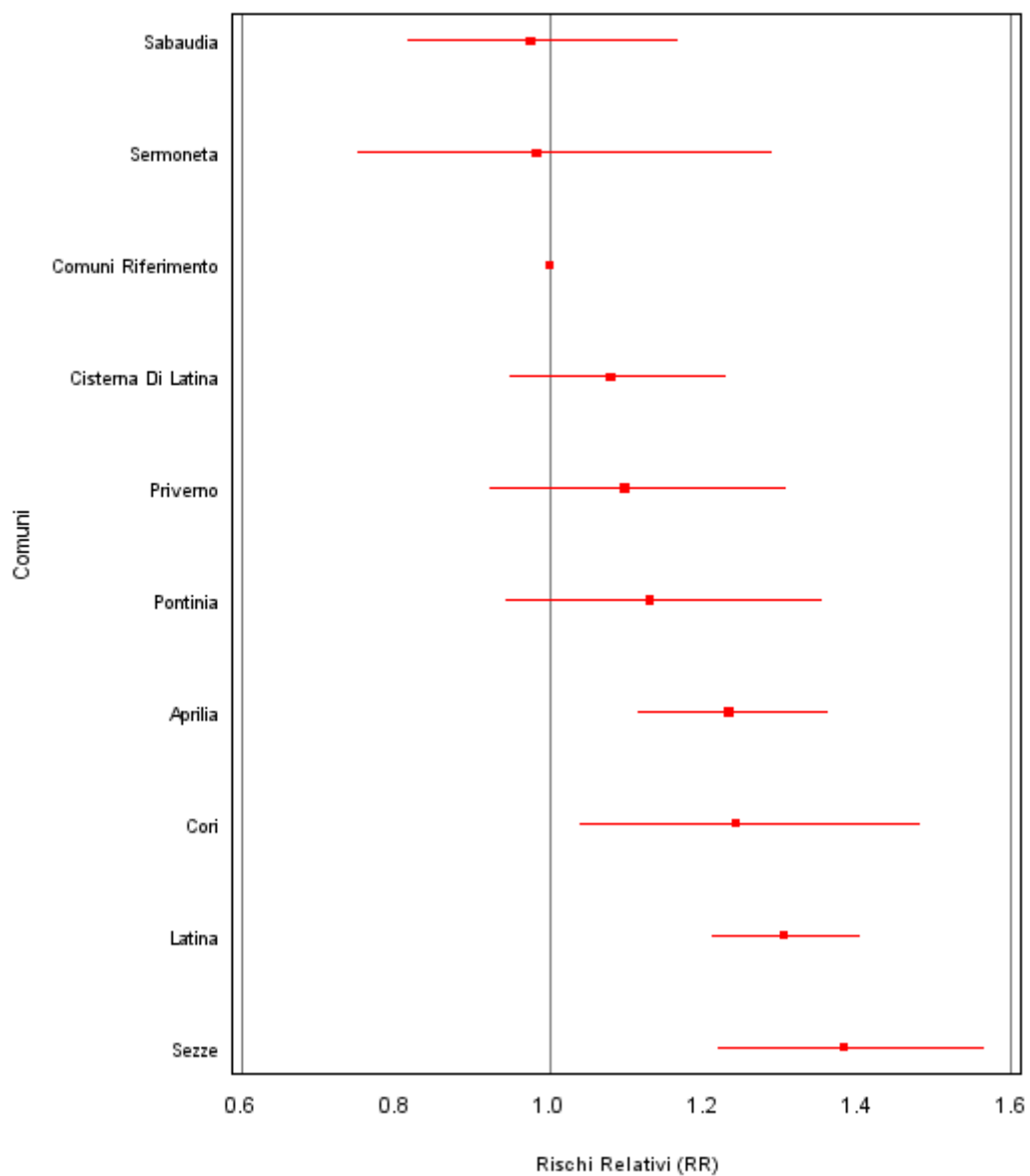
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina Ipertensione arteriosa (401-405) Maschi



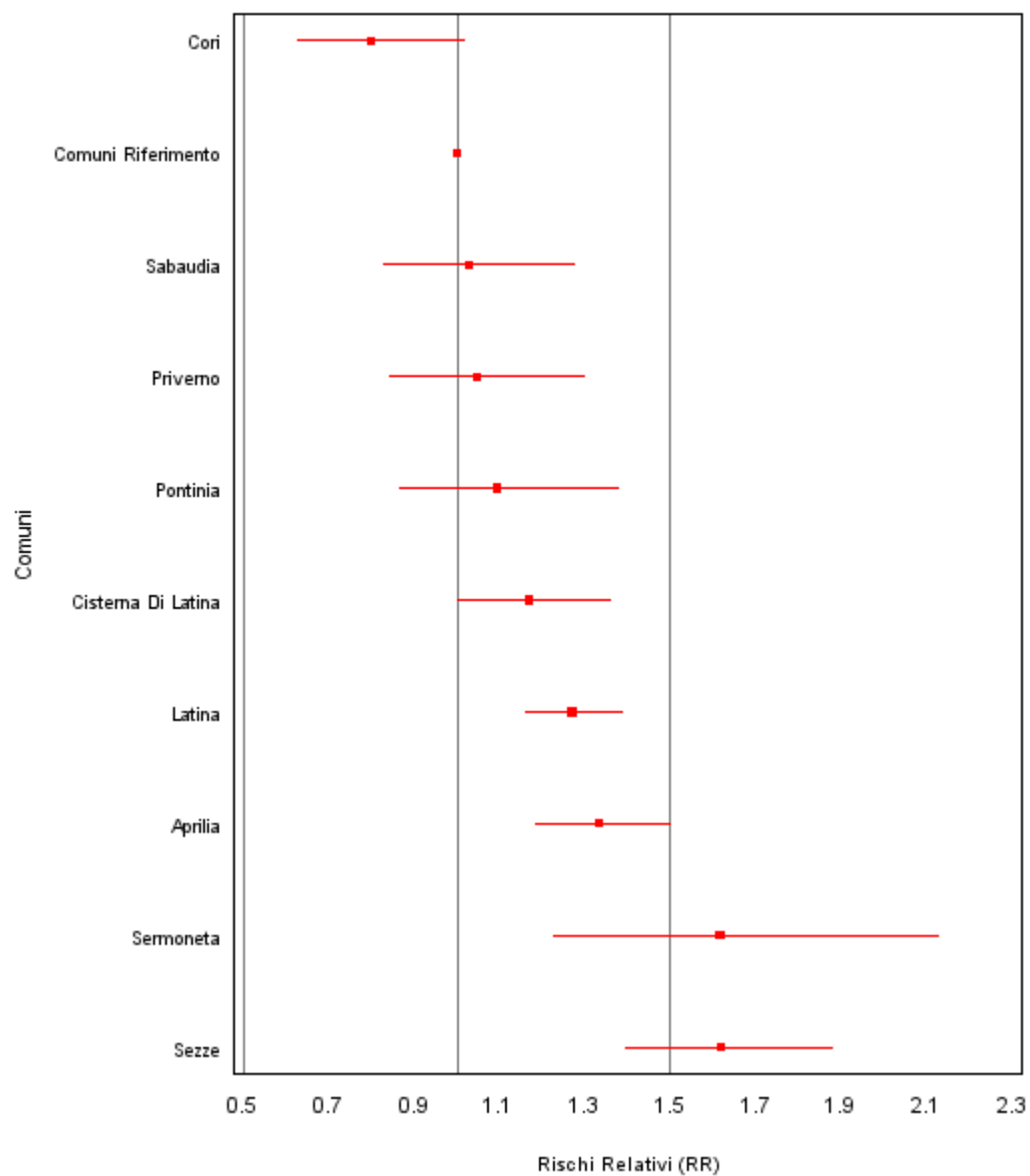
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Ipertensione arteriosa (401-405) Femmine



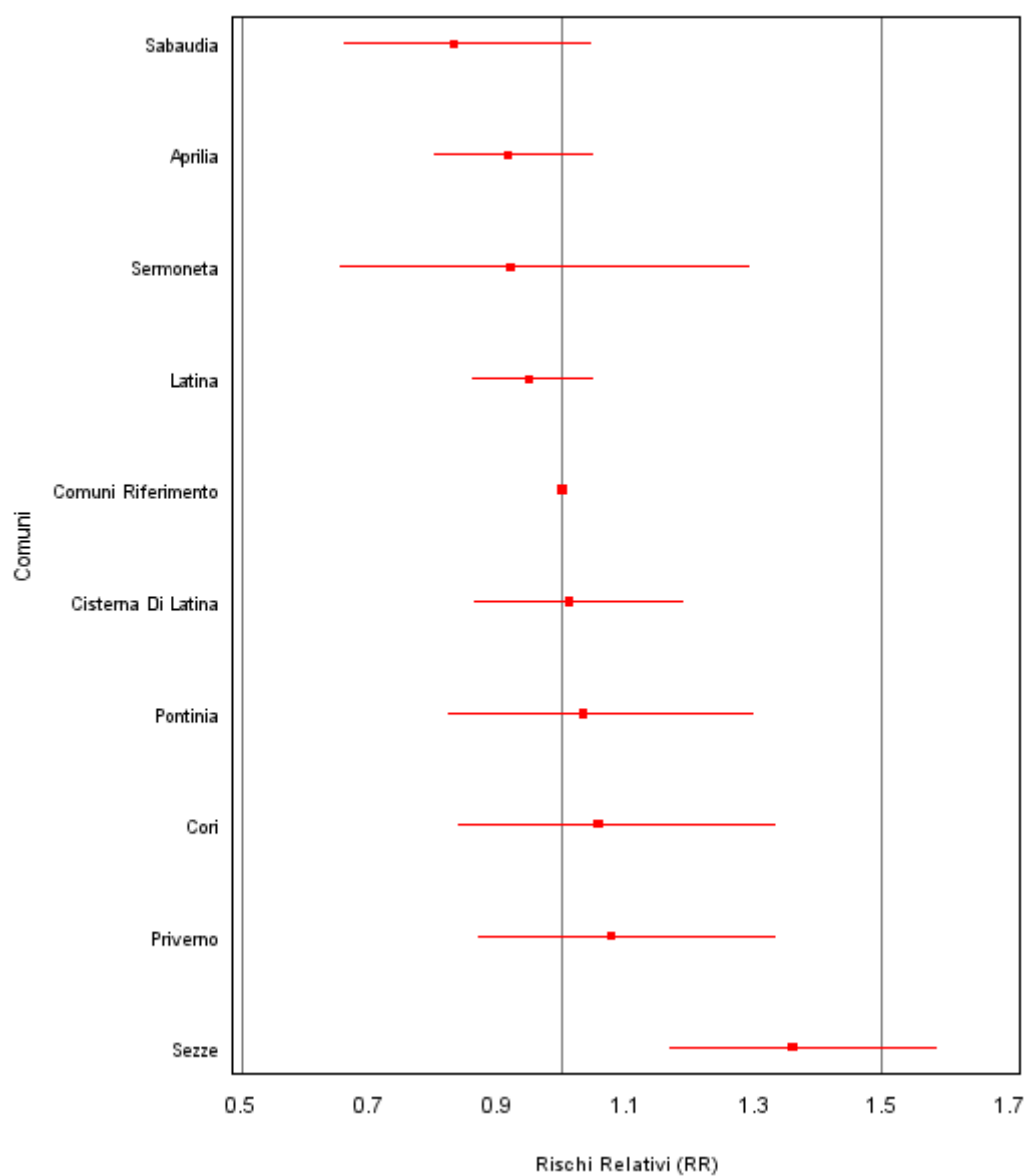
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie ischemiche del cuore (410-414) Maschi



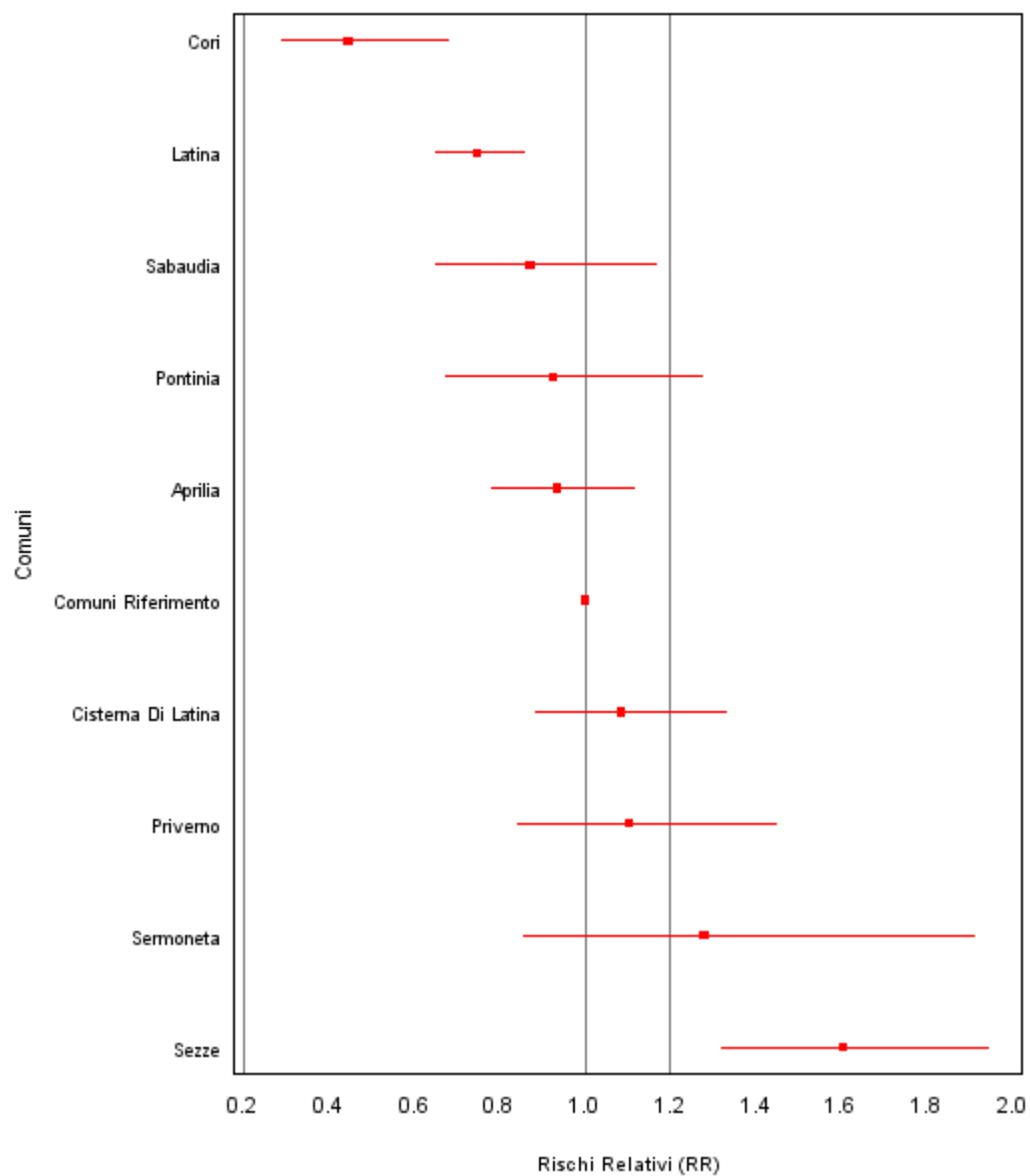
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie ischemiche del cuore (410-414) Femmine



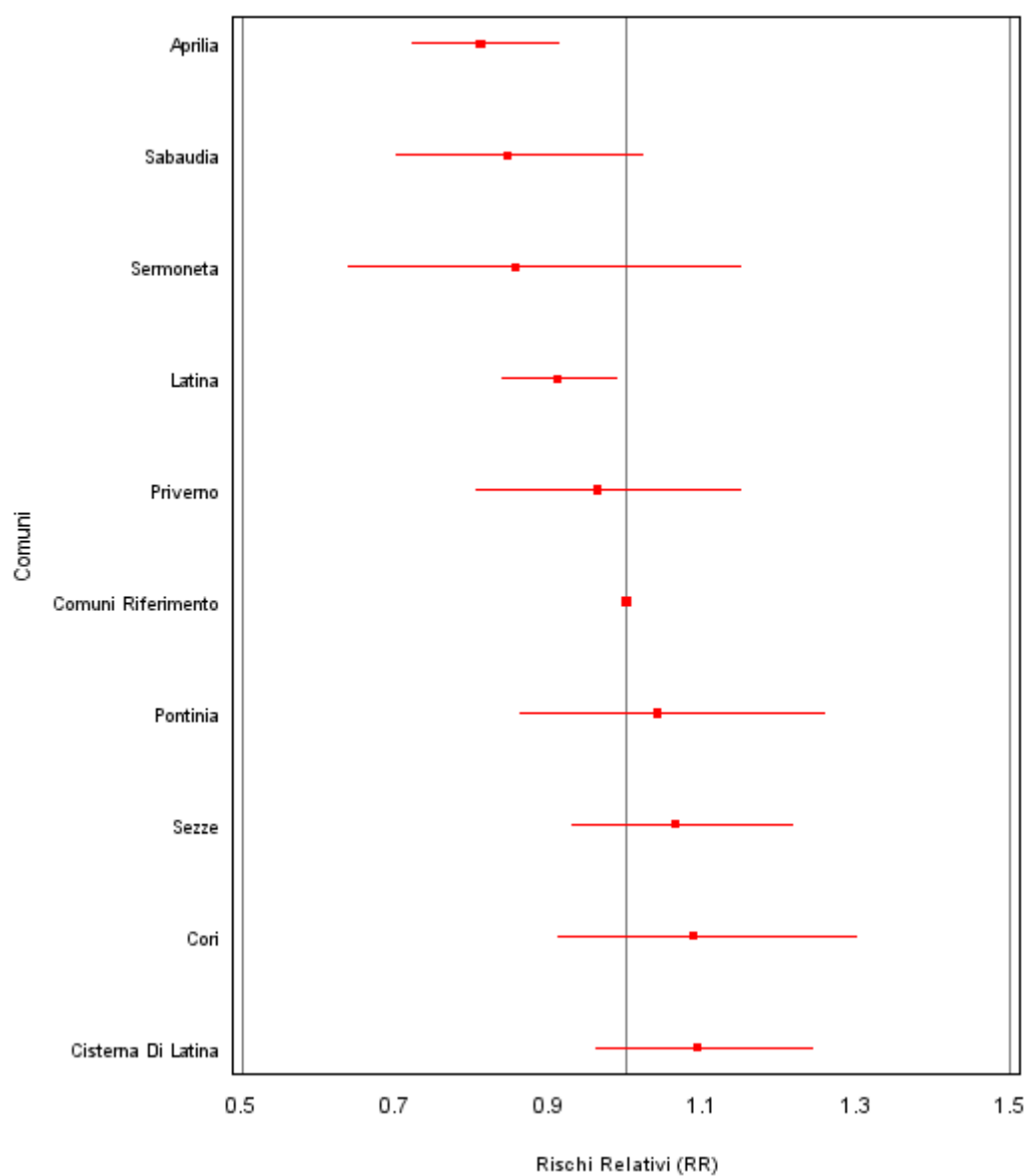
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina Infarto (410) Maschi



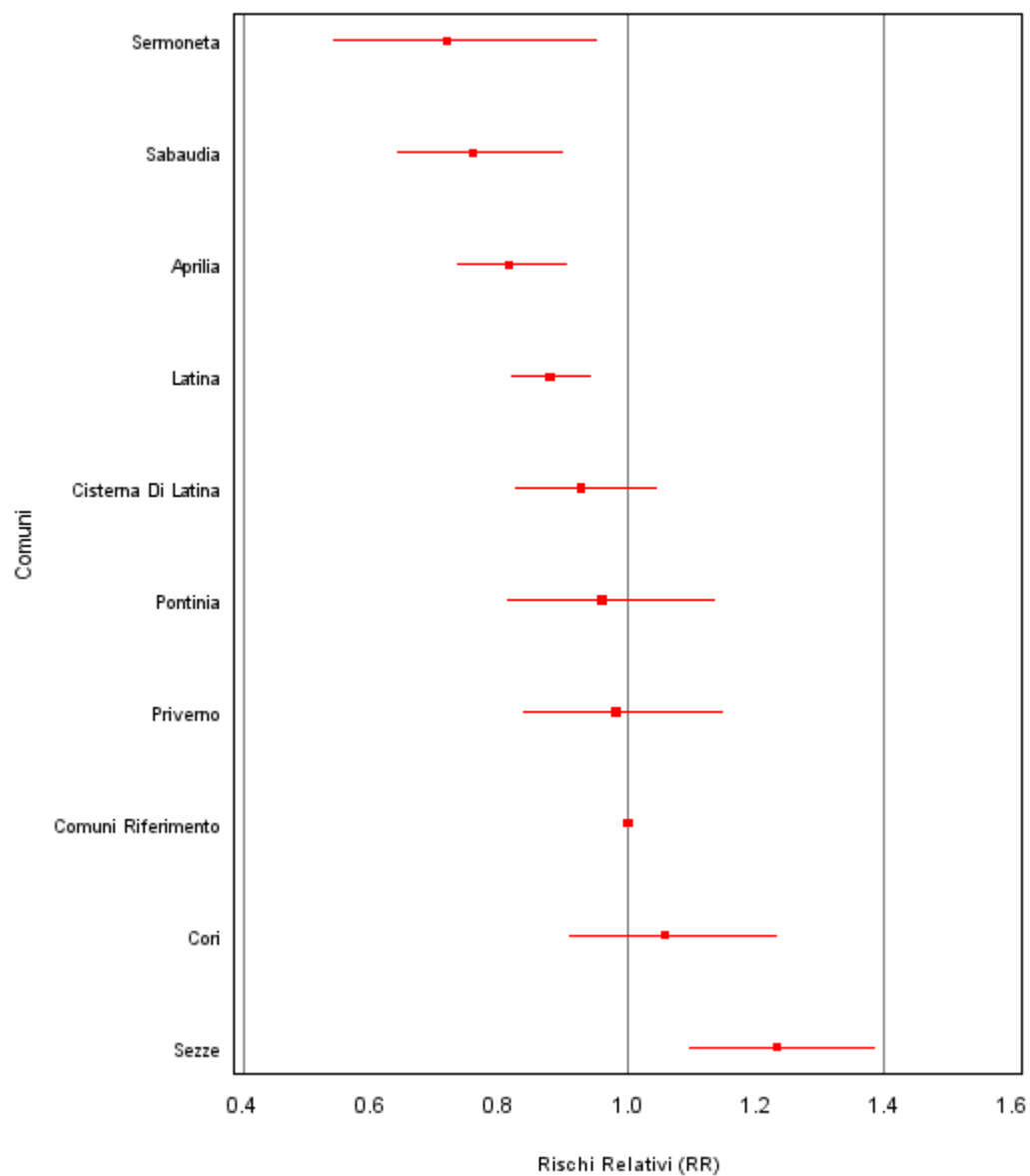
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
 Infarto (410) Femmine



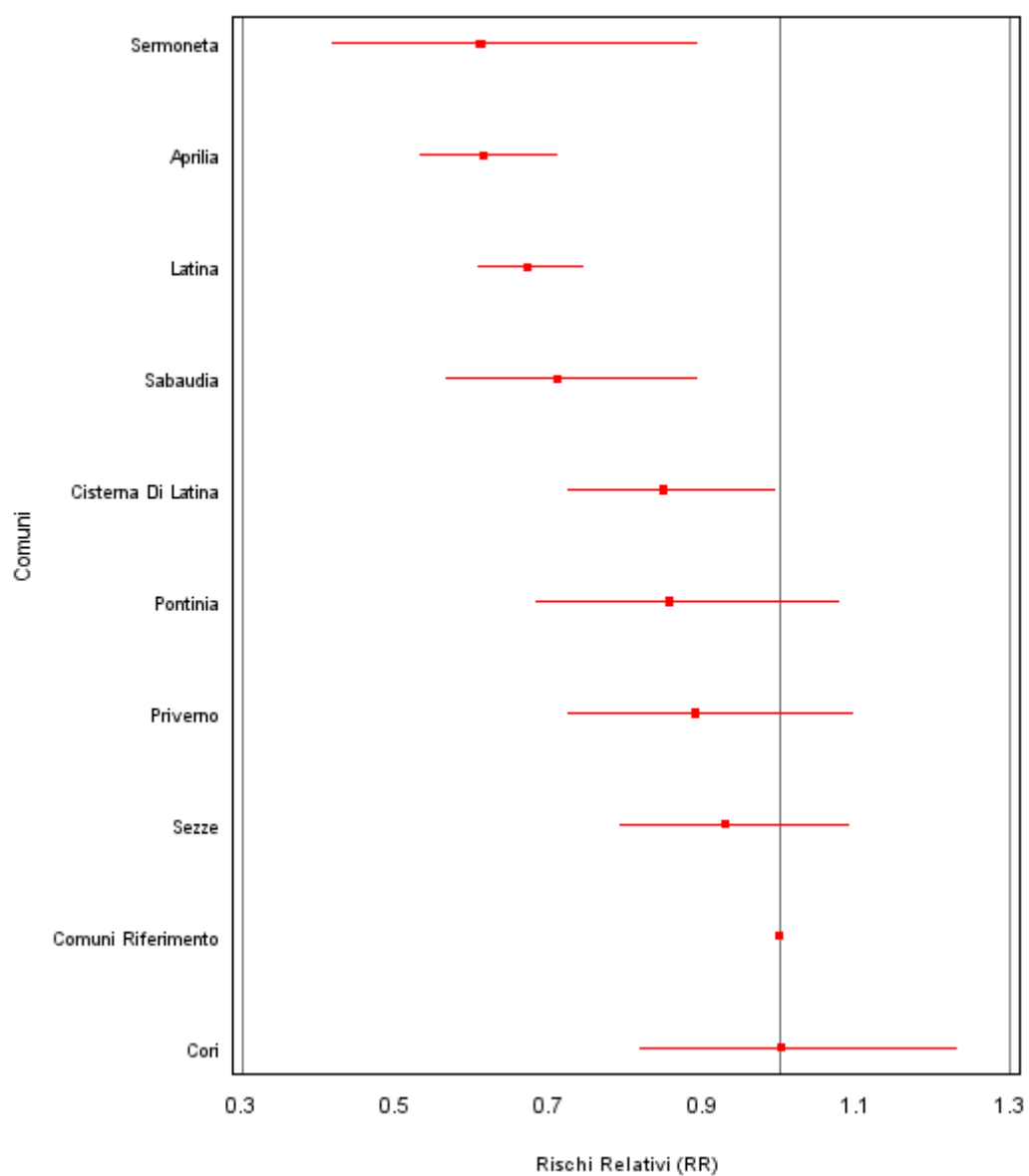
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Maschi



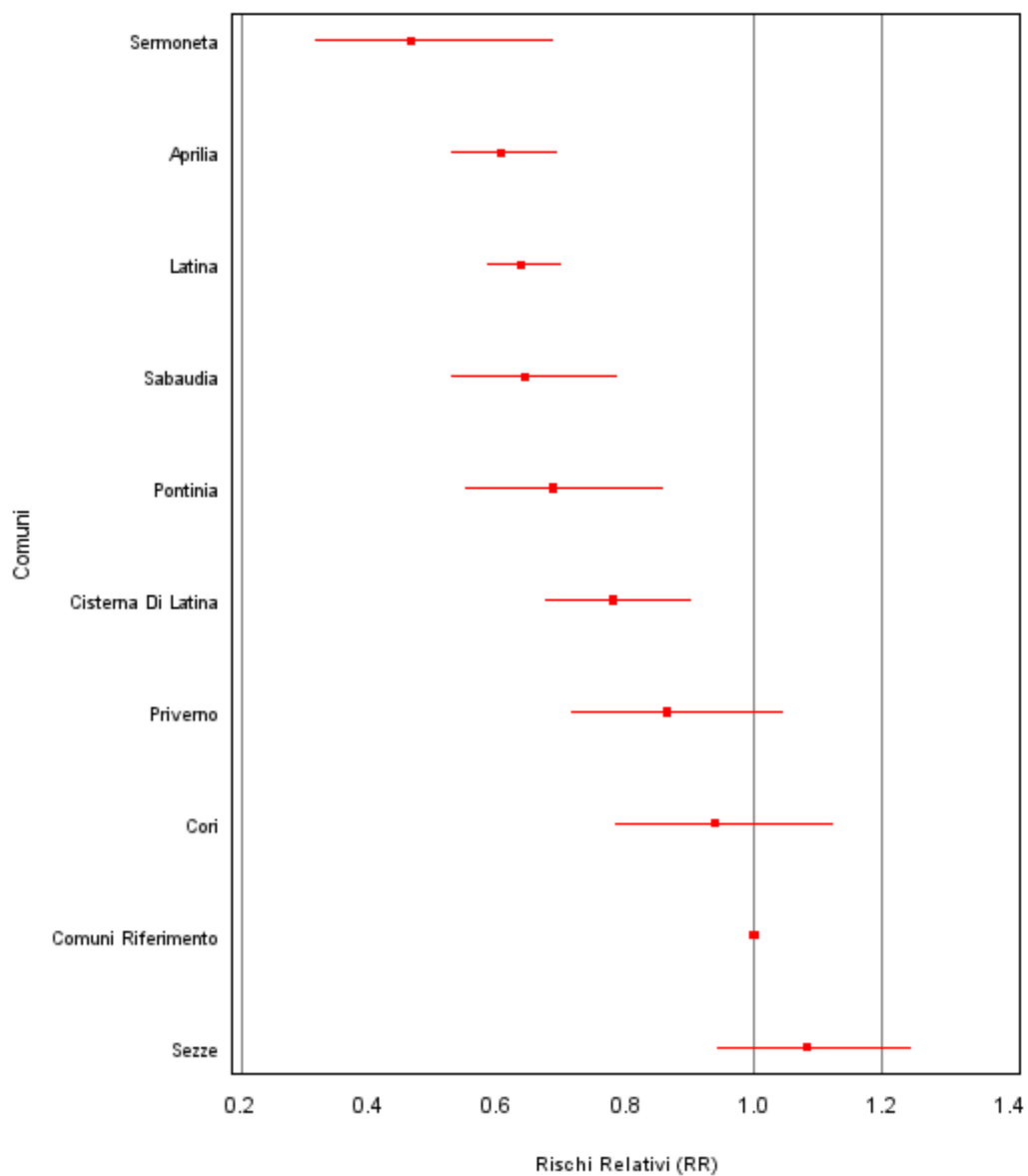
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Femmine



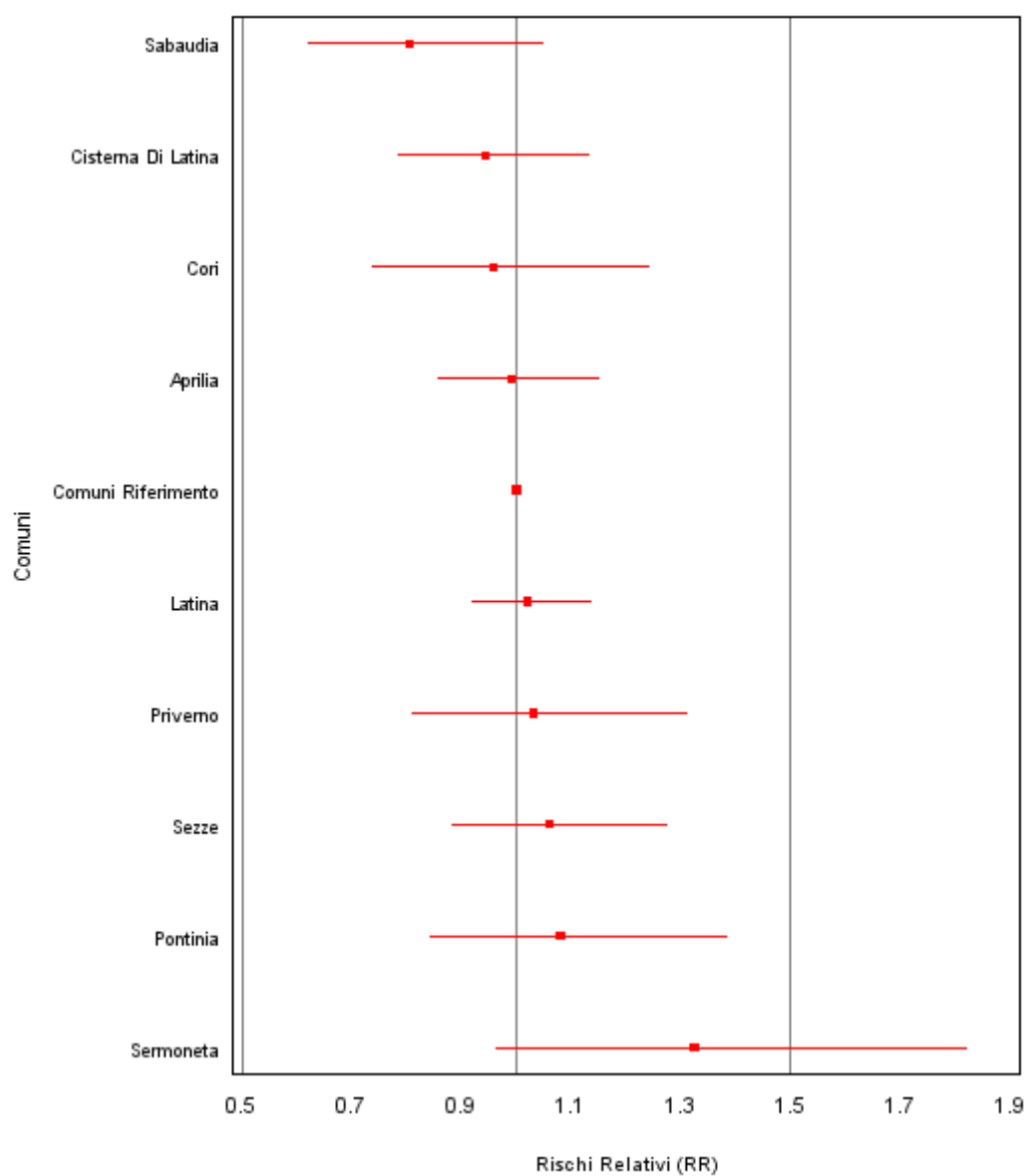
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Ictus (430,431,434,436) Maschi



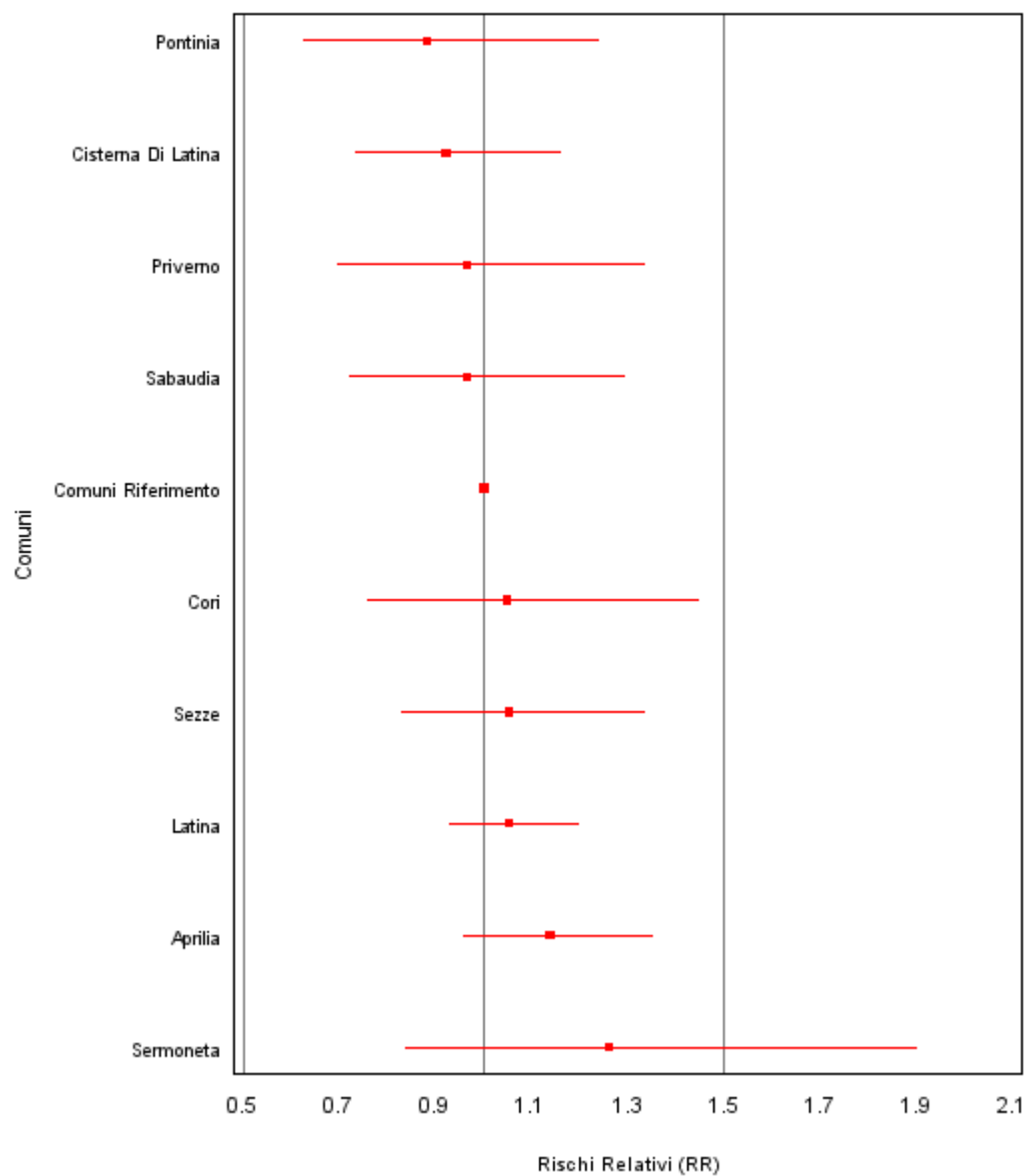
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Ictus (430,431,434,436) Femmine



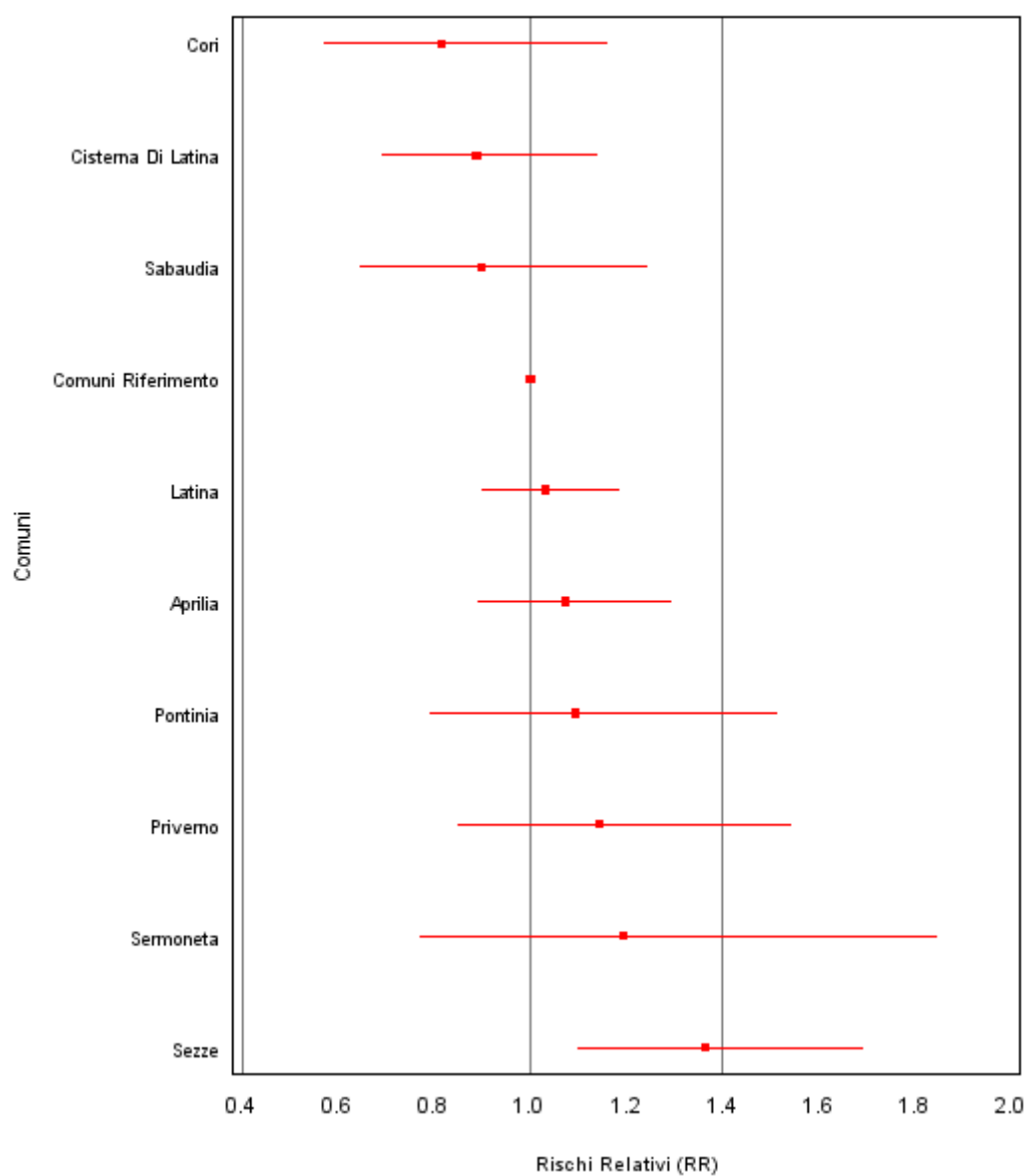
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie dell' apparato respiratorio (460-519) Maschi



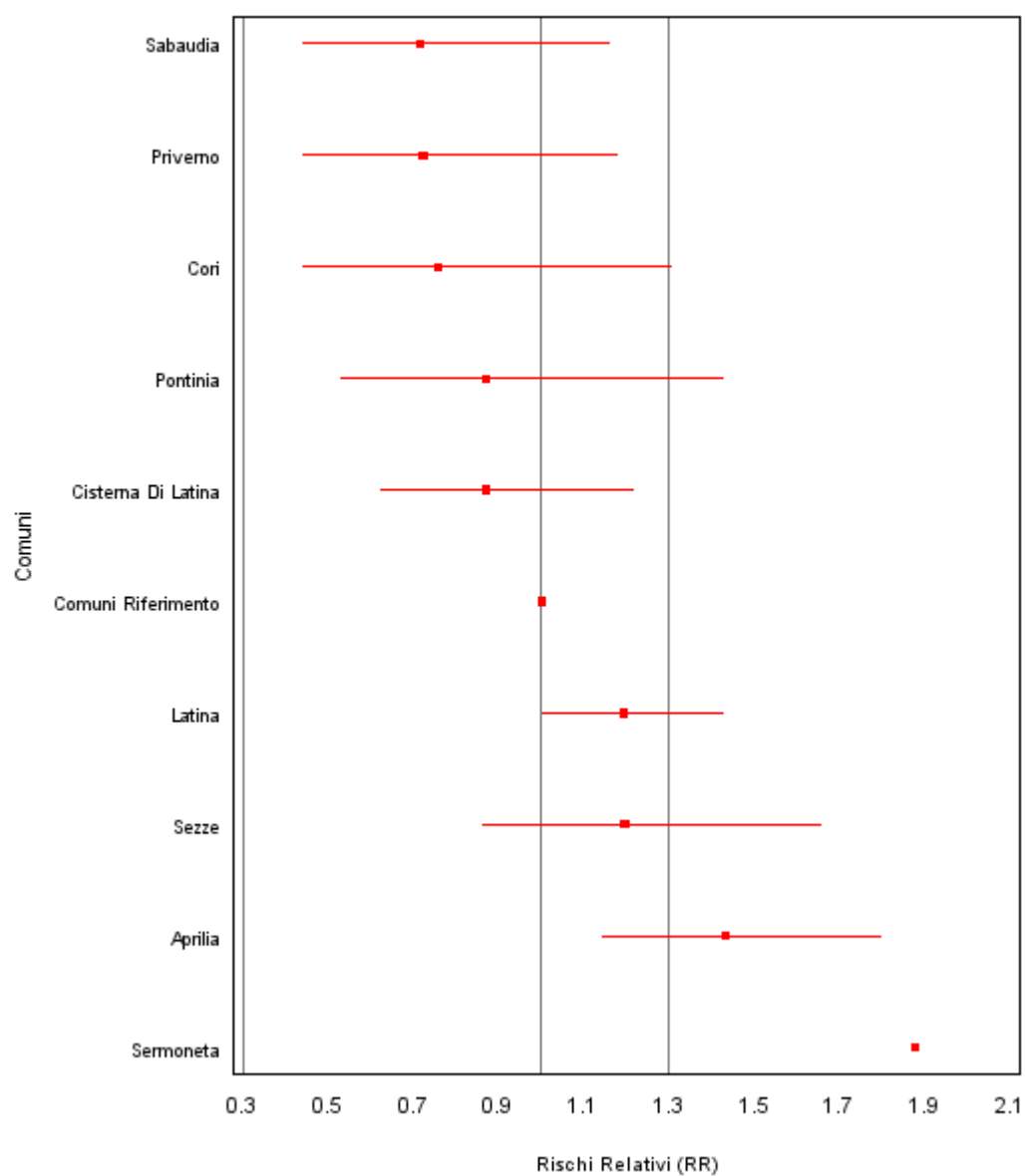
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Malattie dell' apparato respiratorio (460-519) Femmine



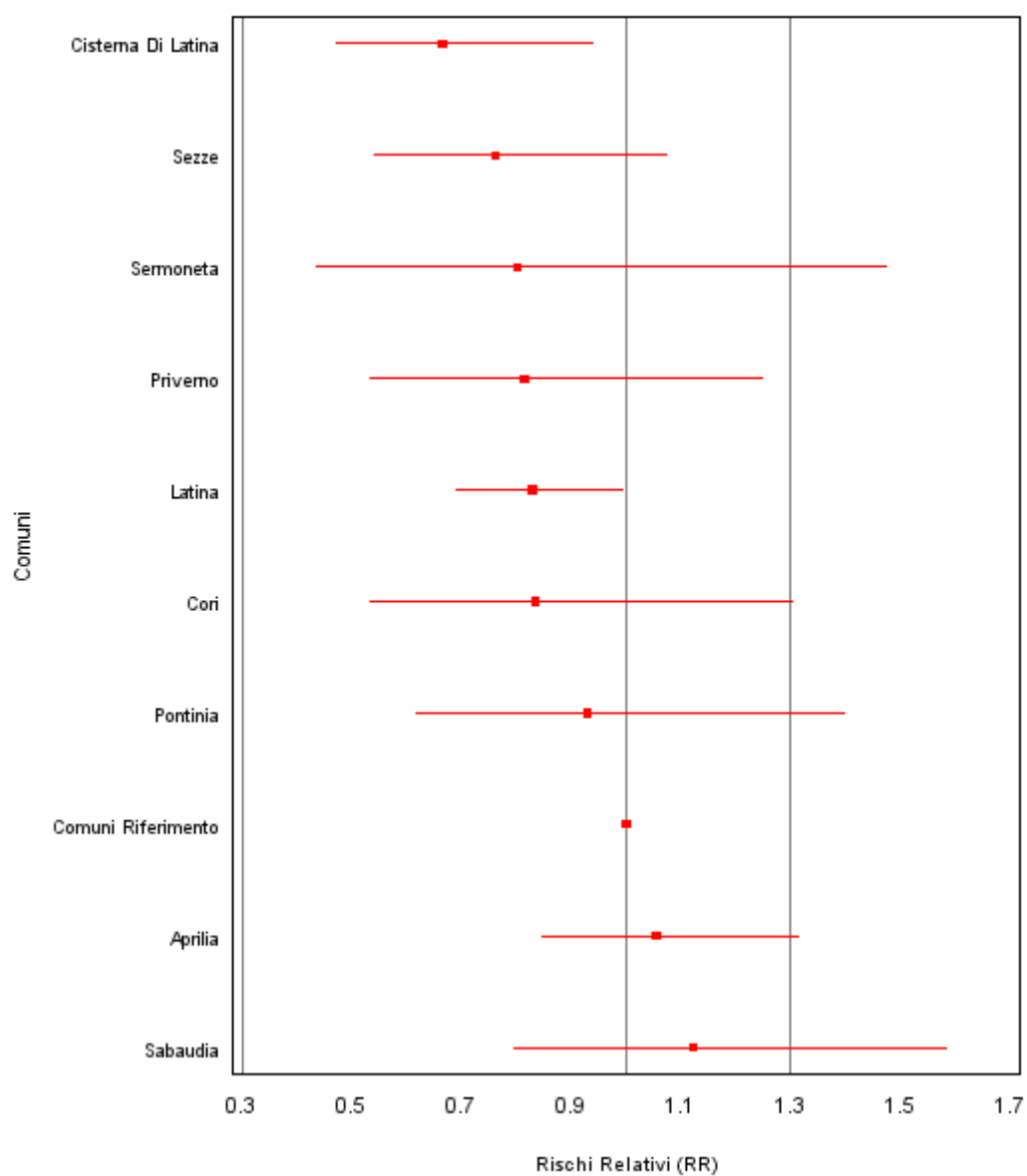
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
BPCO (490-496) Maschi



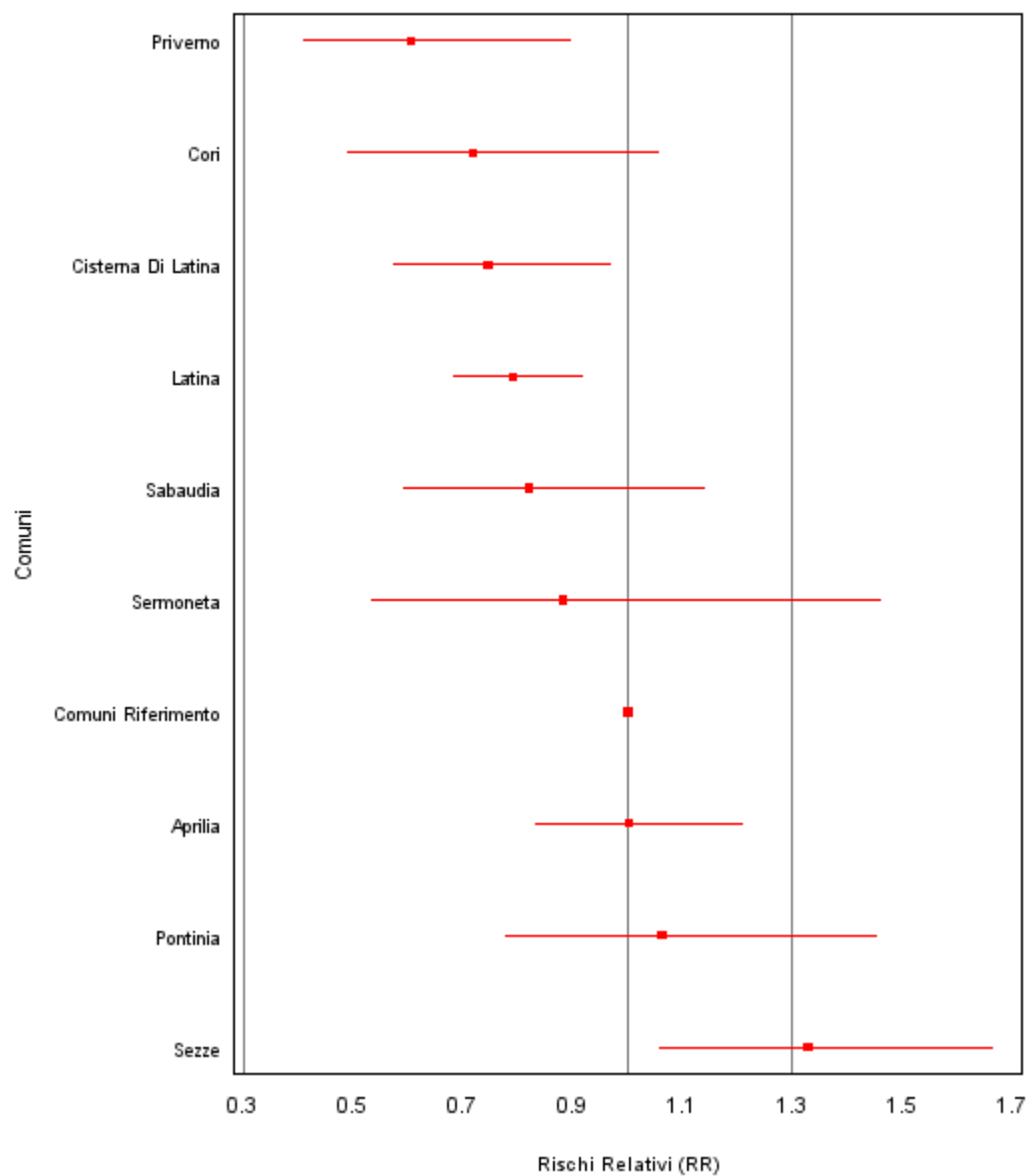
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
BPCO (490-496) Femmine



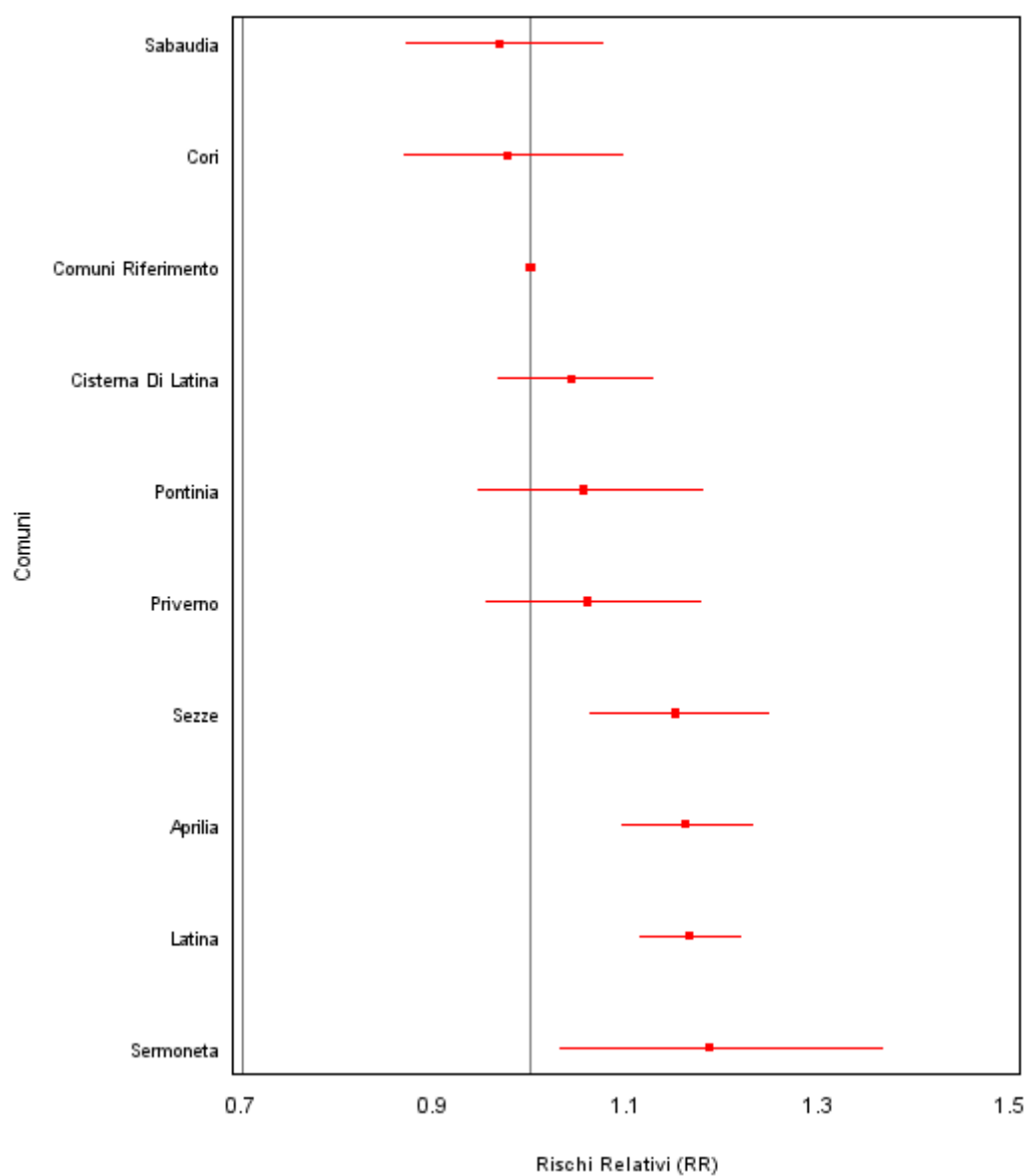
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina Diabete mellito (250) Maschi



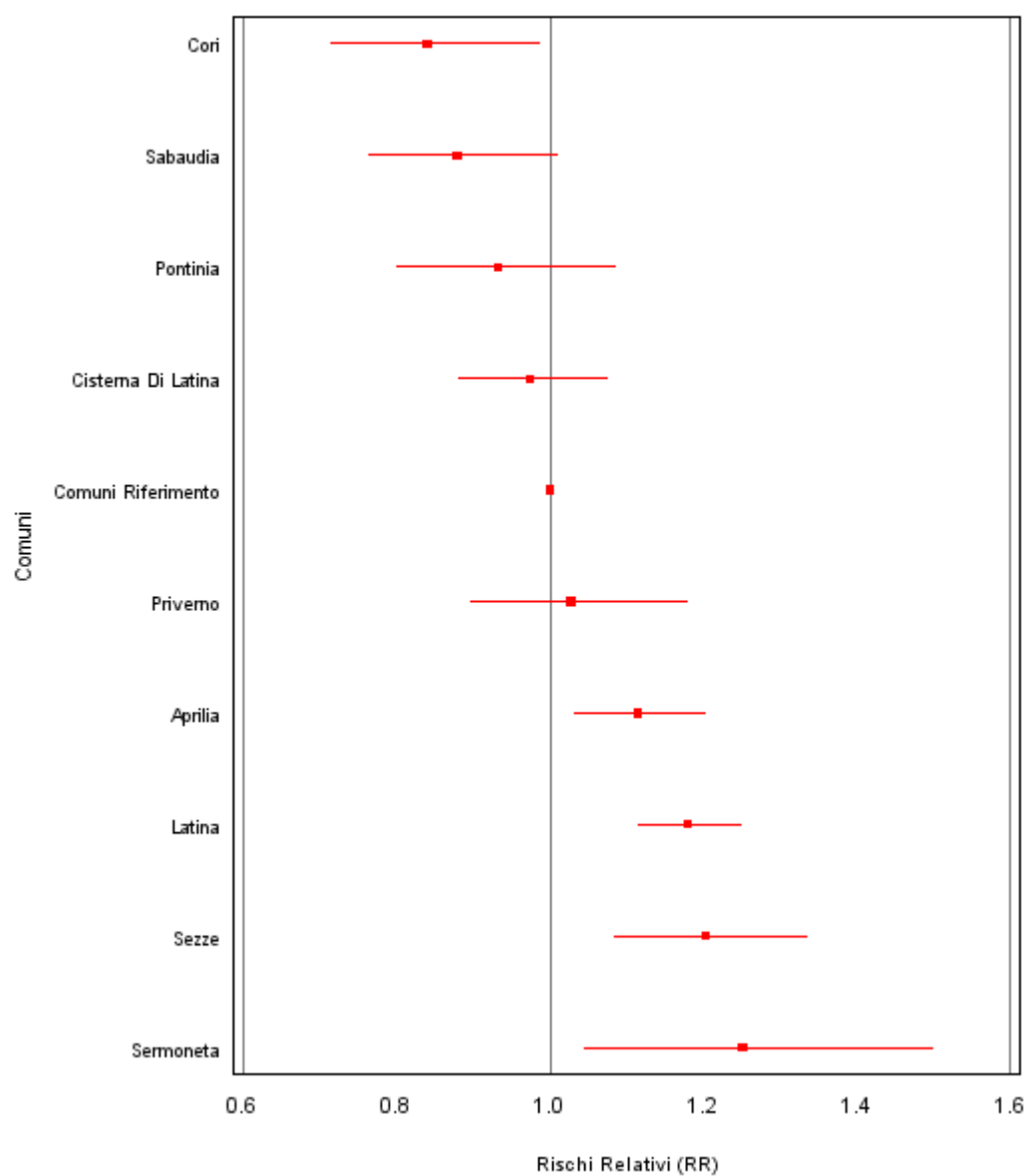
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Diabete mellito (250) Femmine



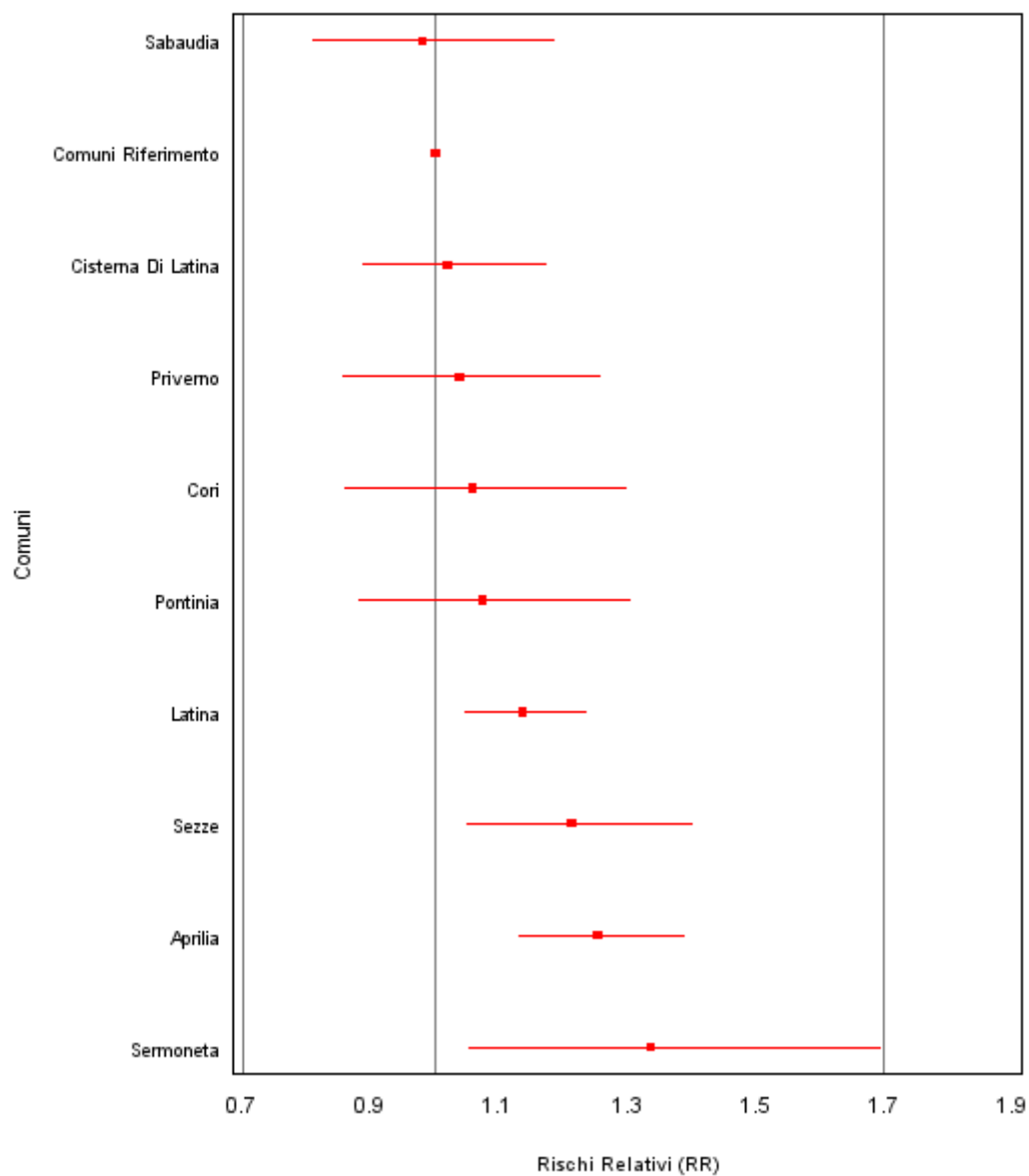
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni (140-208) Maschi



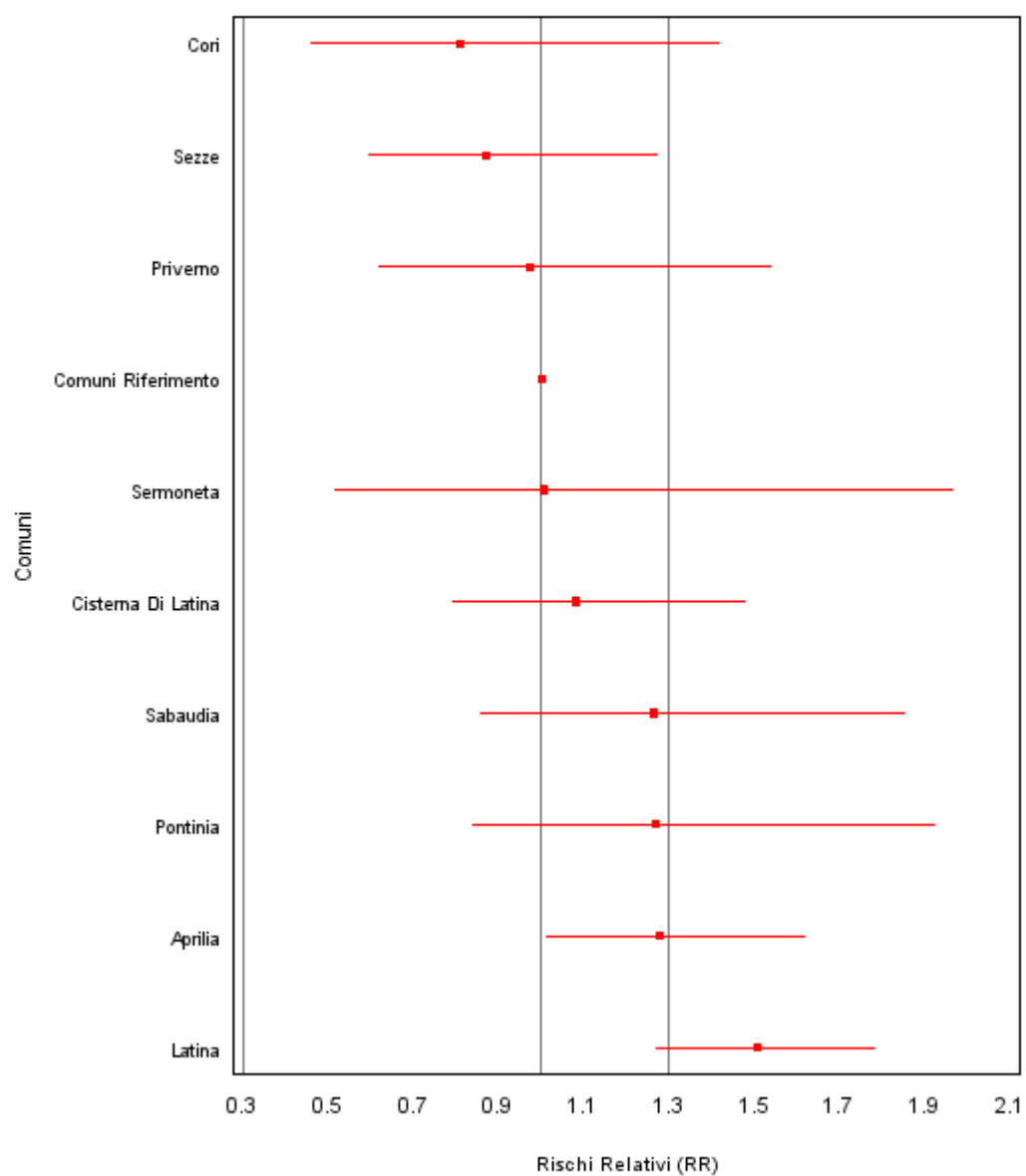
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni (140-208) Femmine



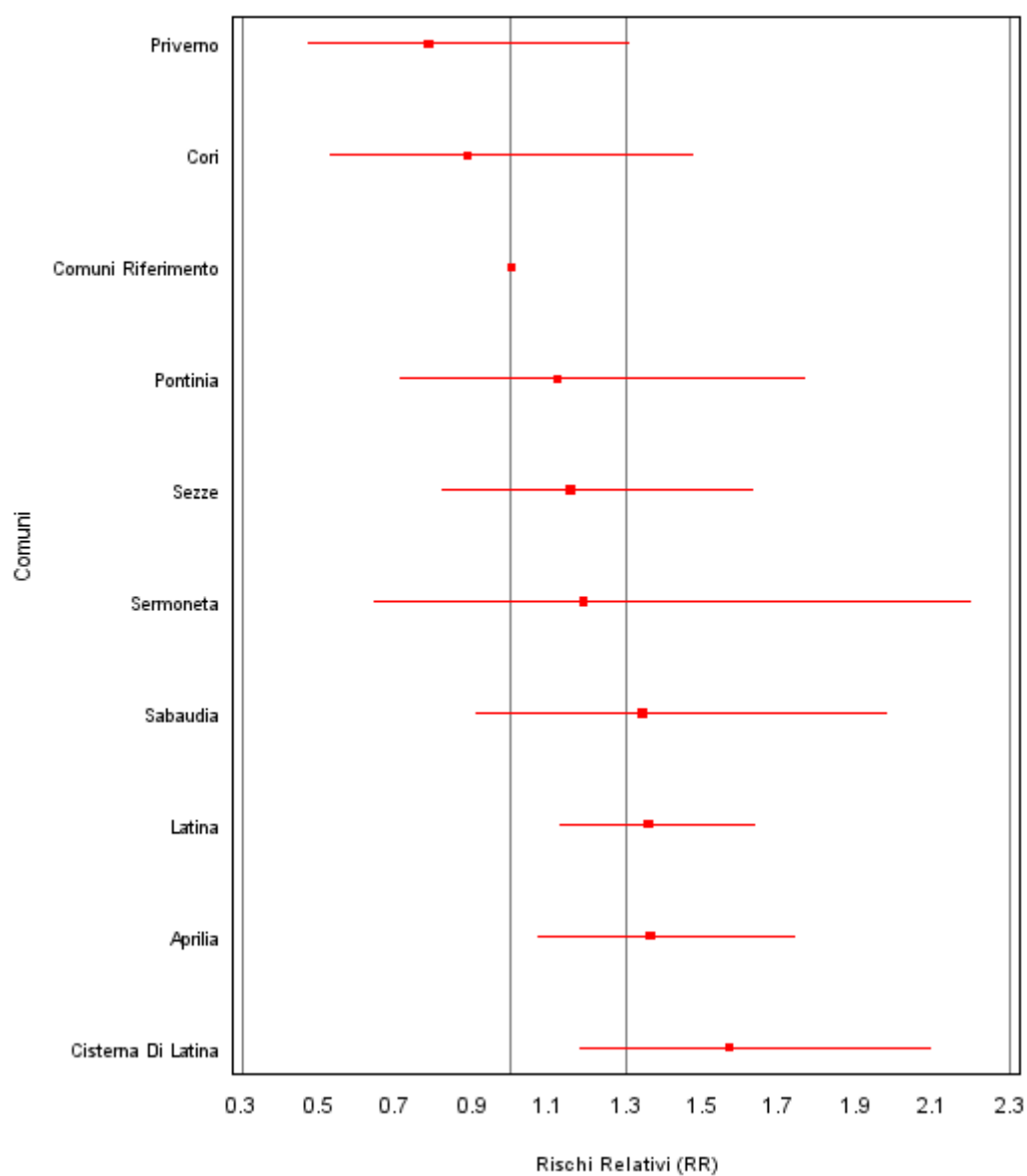
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)Maschi



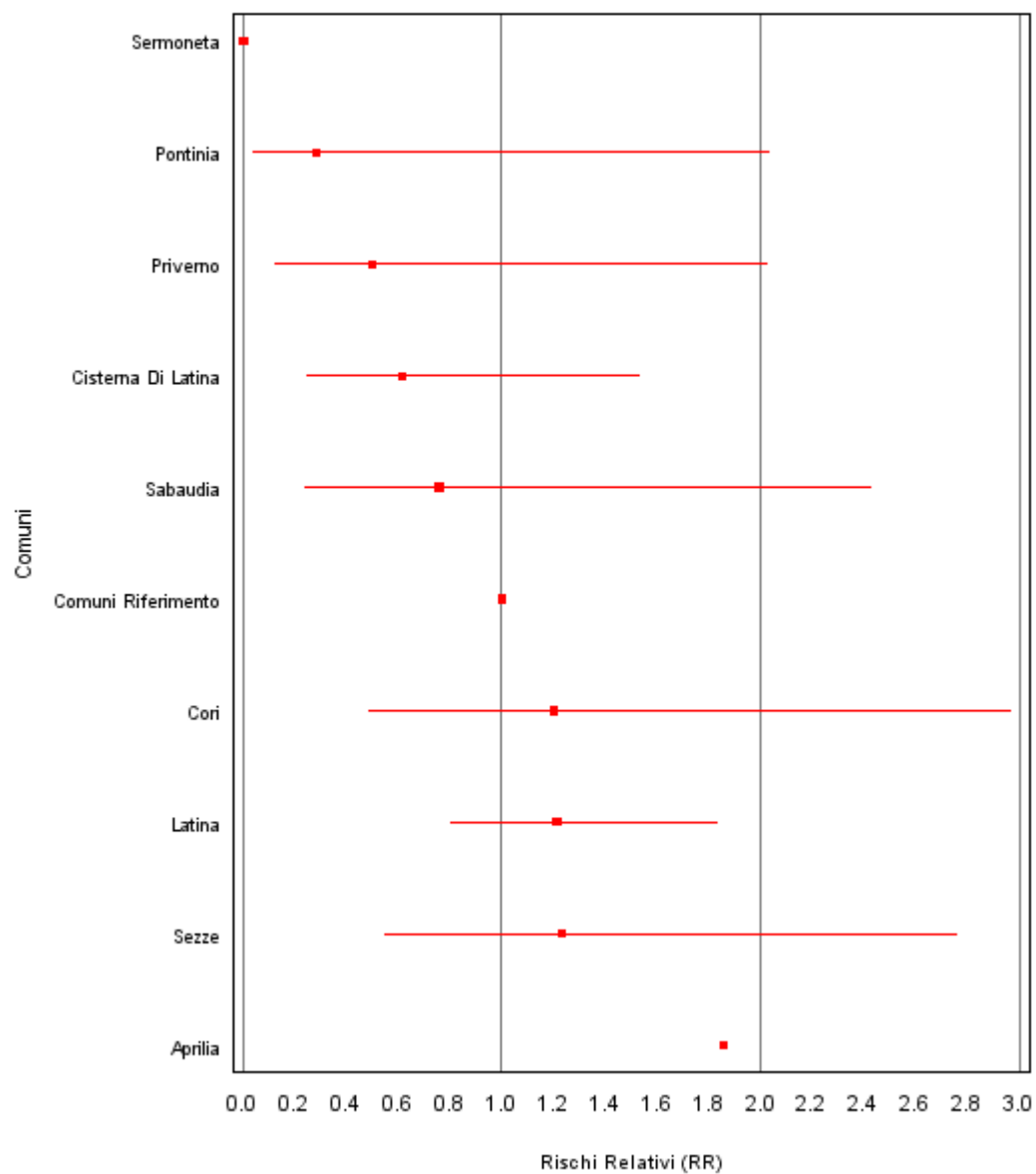
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162) Femmine



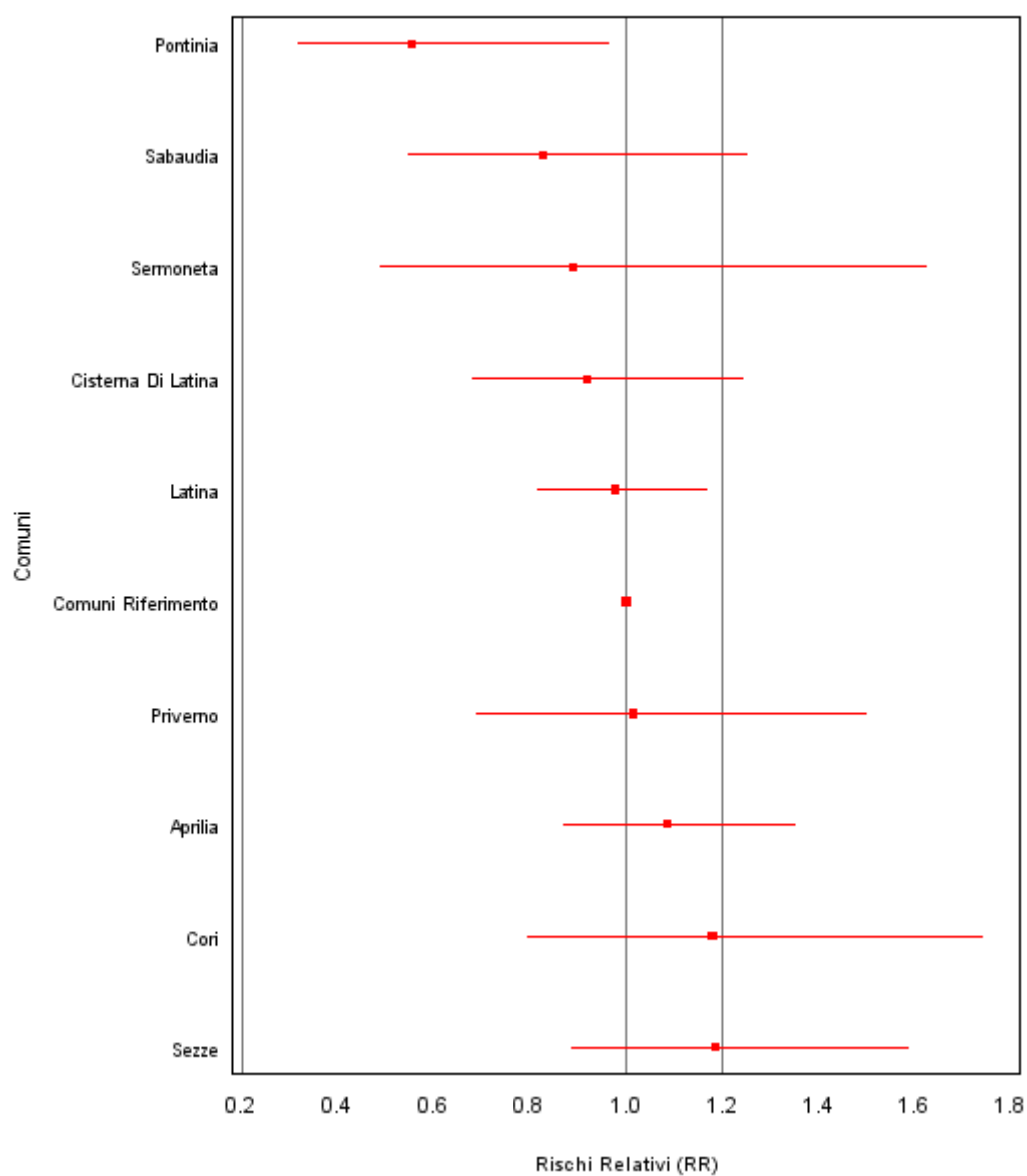
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni della vescica (188) Maschi



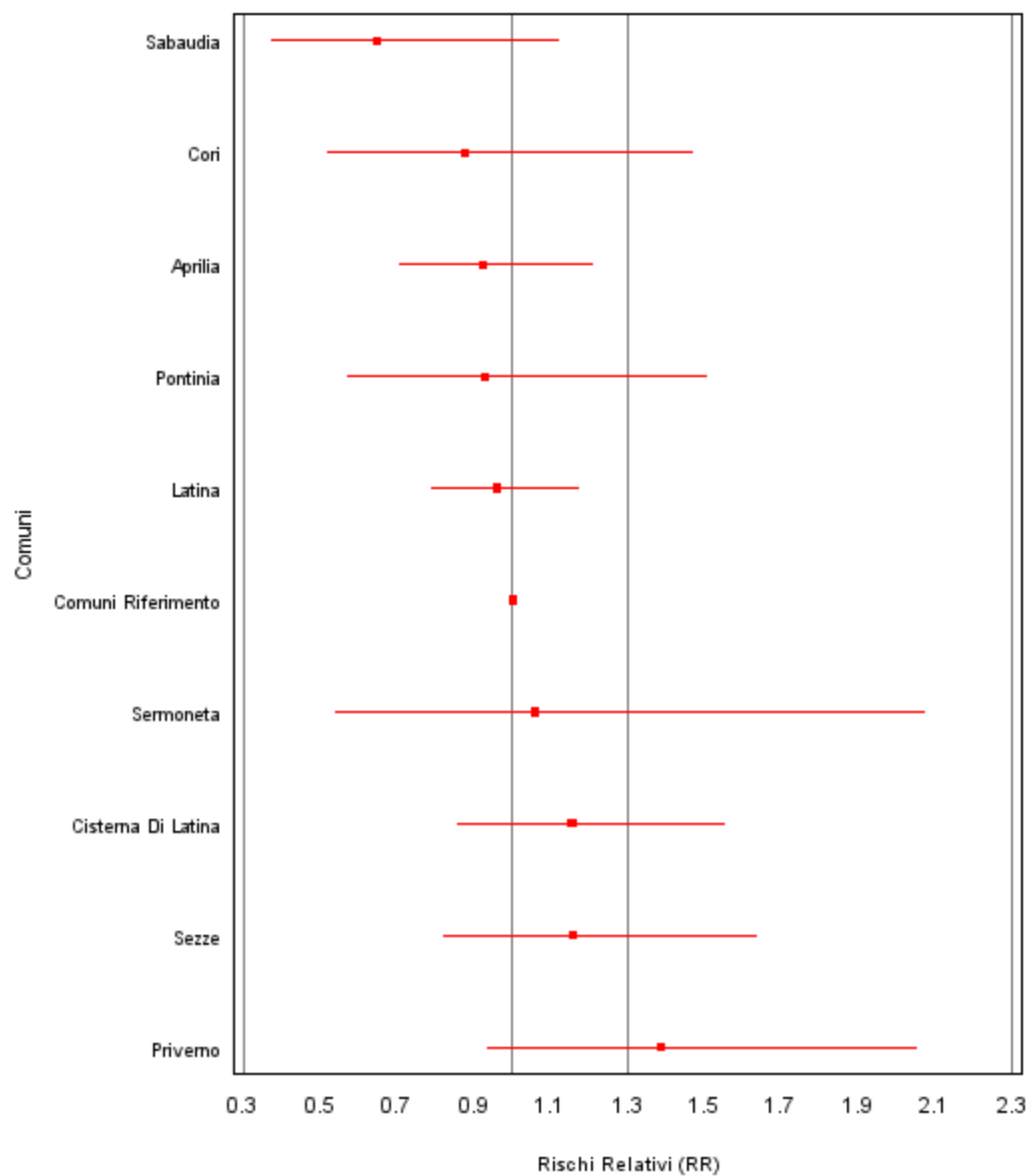
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
 Tumori maligni della vescica (188) Femmine



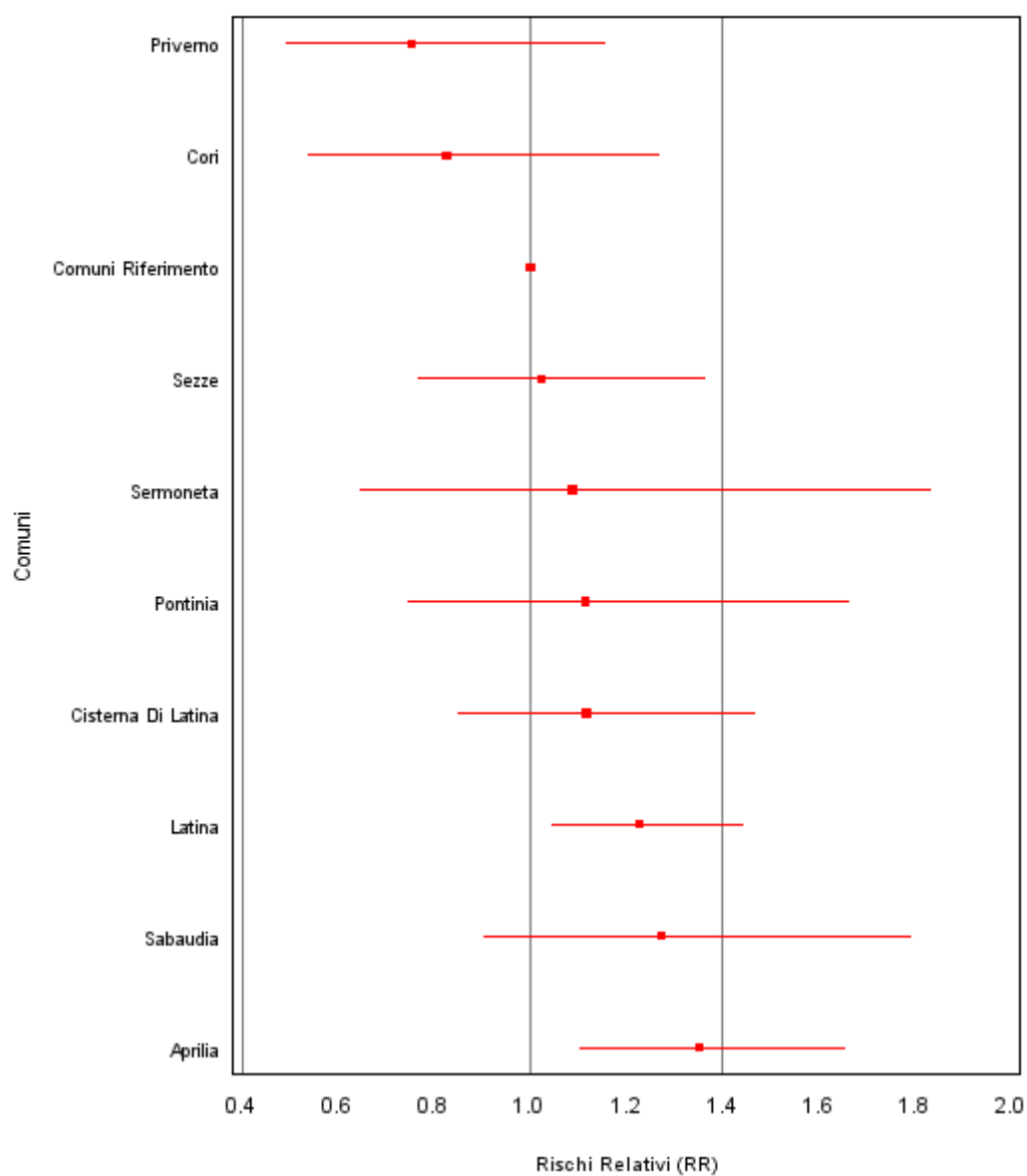
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Maschi



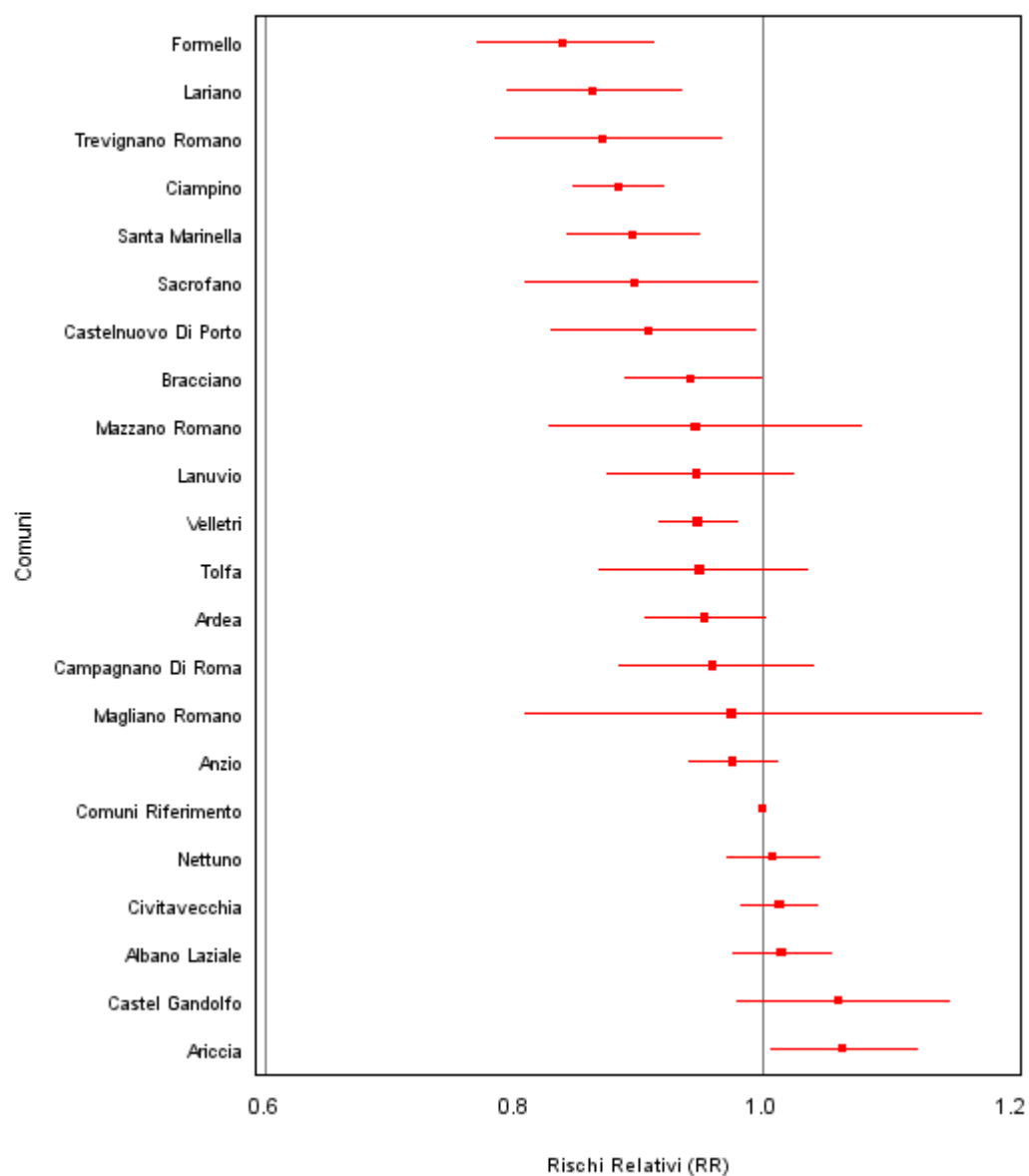
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Femmine



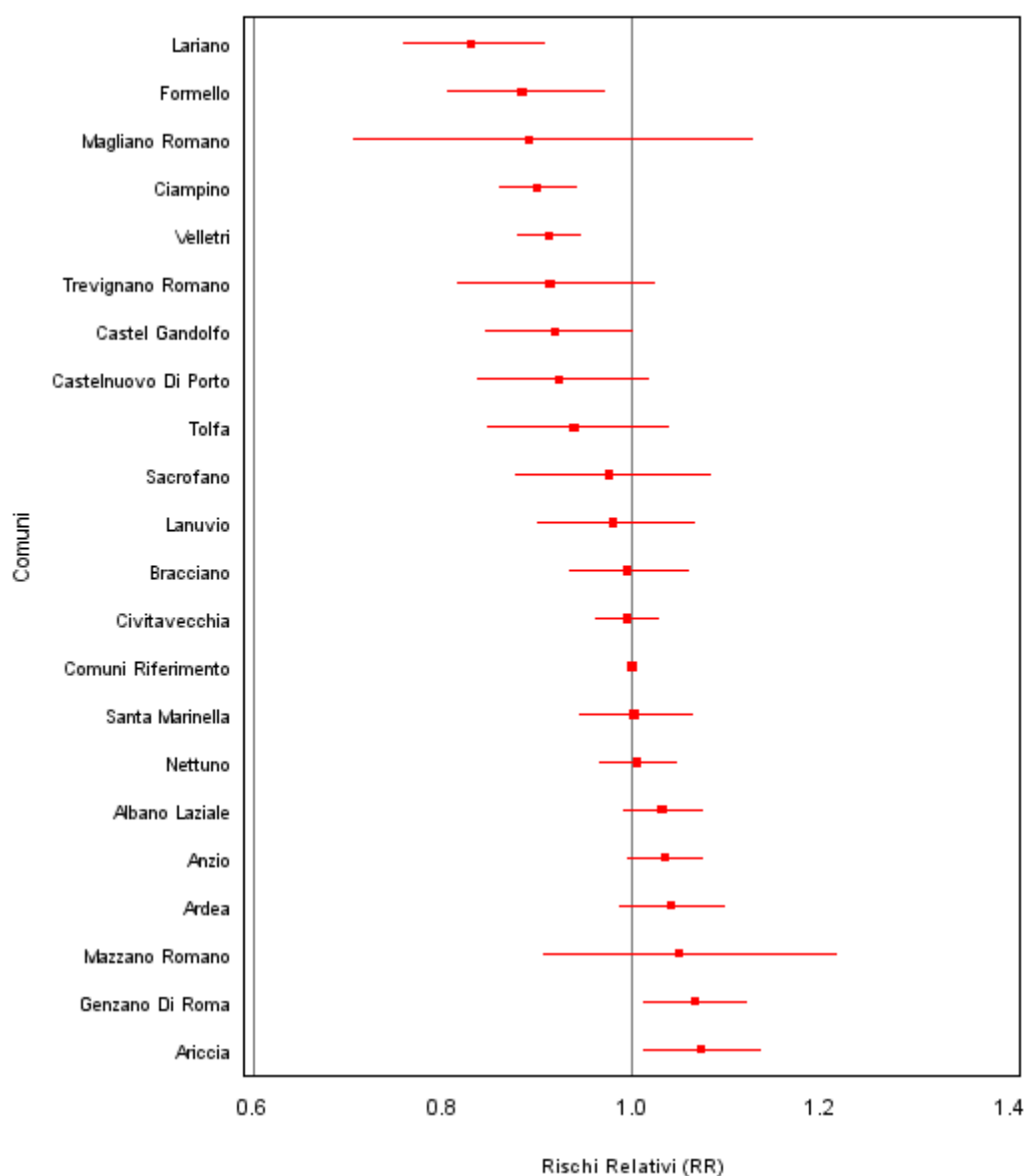
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Latina
Tumori maligni della prostata (185) Maschi



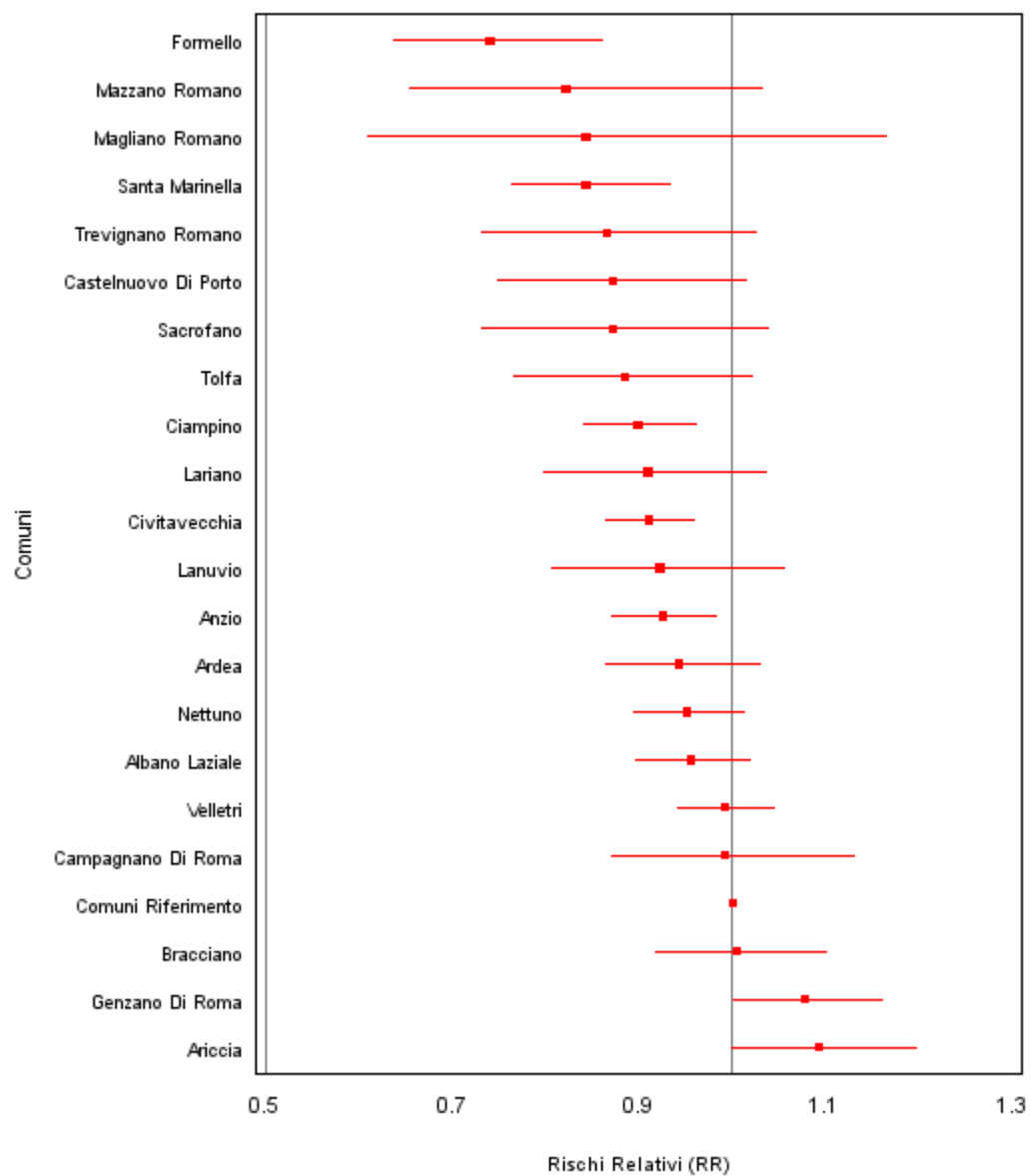
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Tutte le cause (001-999) Maschi



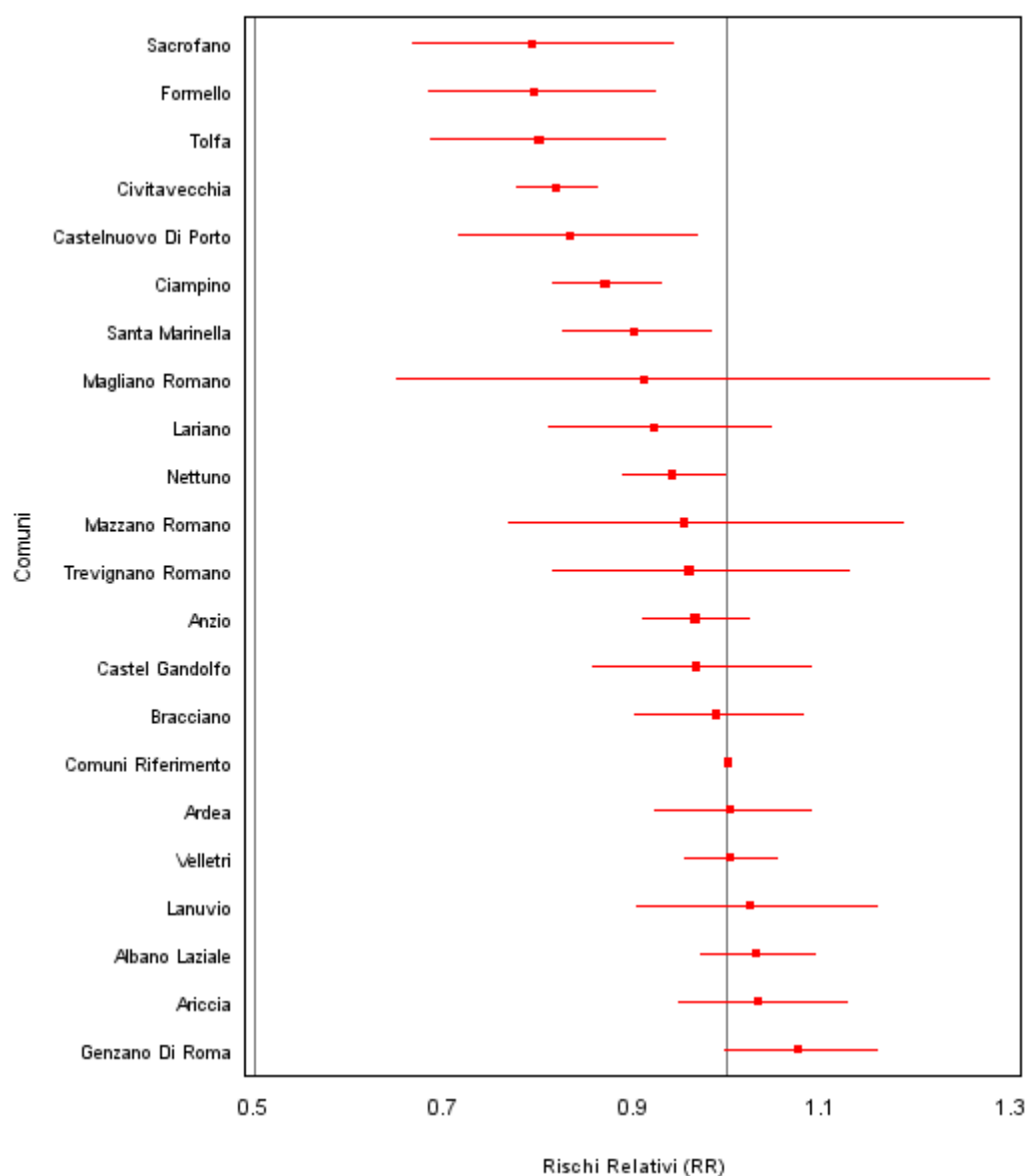
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Tutte le cause (001-999) Femmine



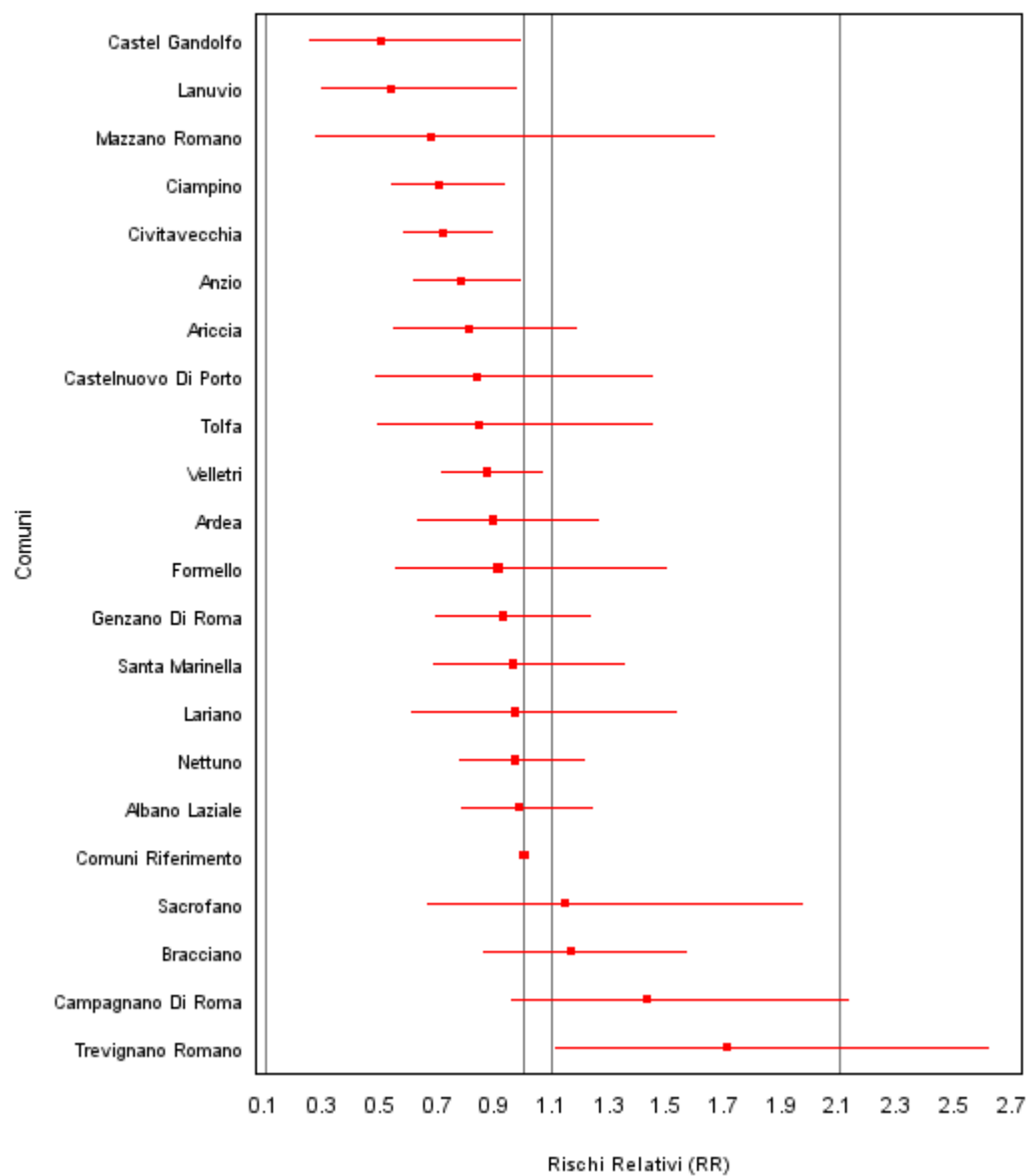
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Malattie del sistema circolatorio (390-459) Maschi



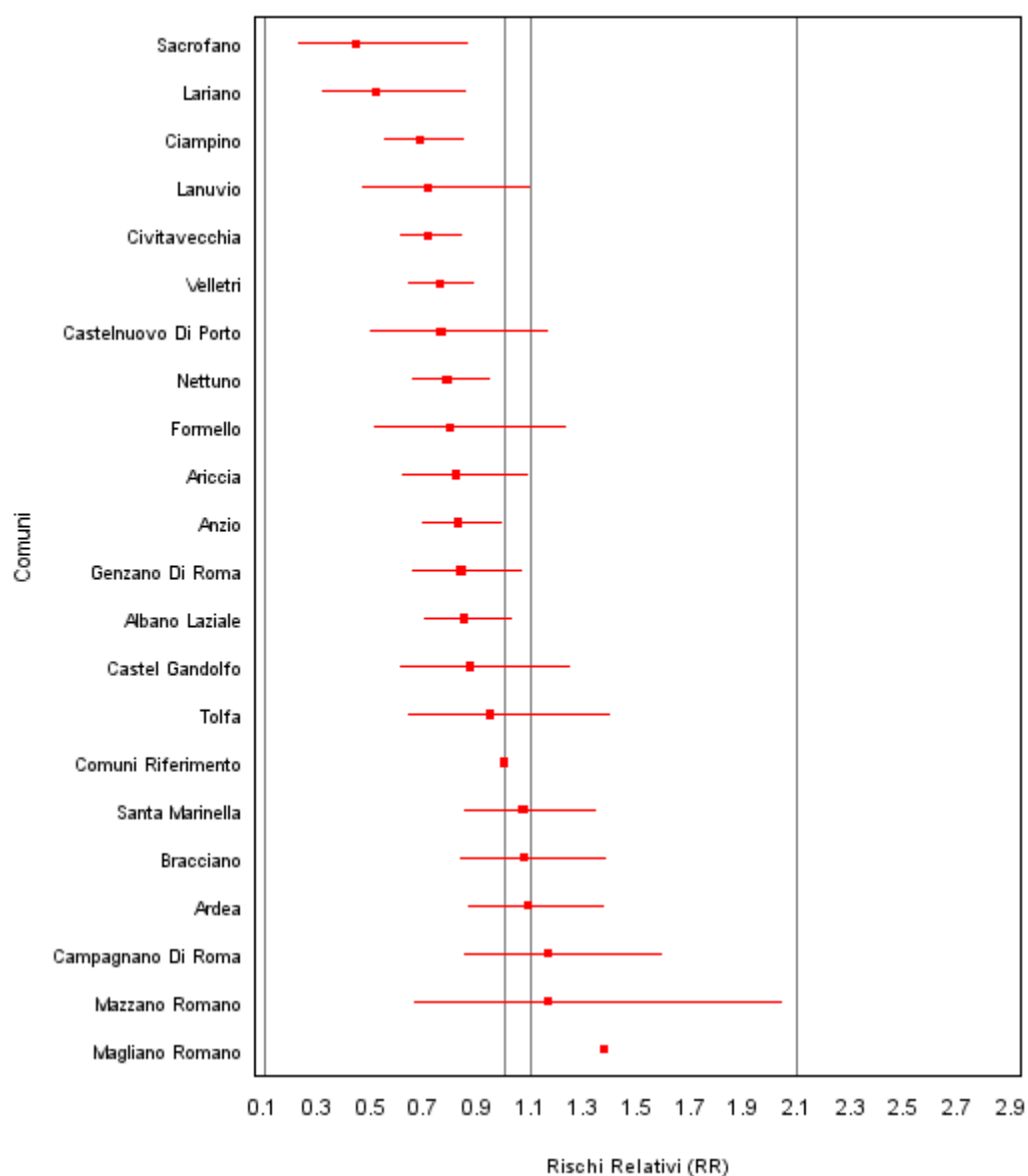
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Malattie del sistema circolatorio (390-459) Femmine



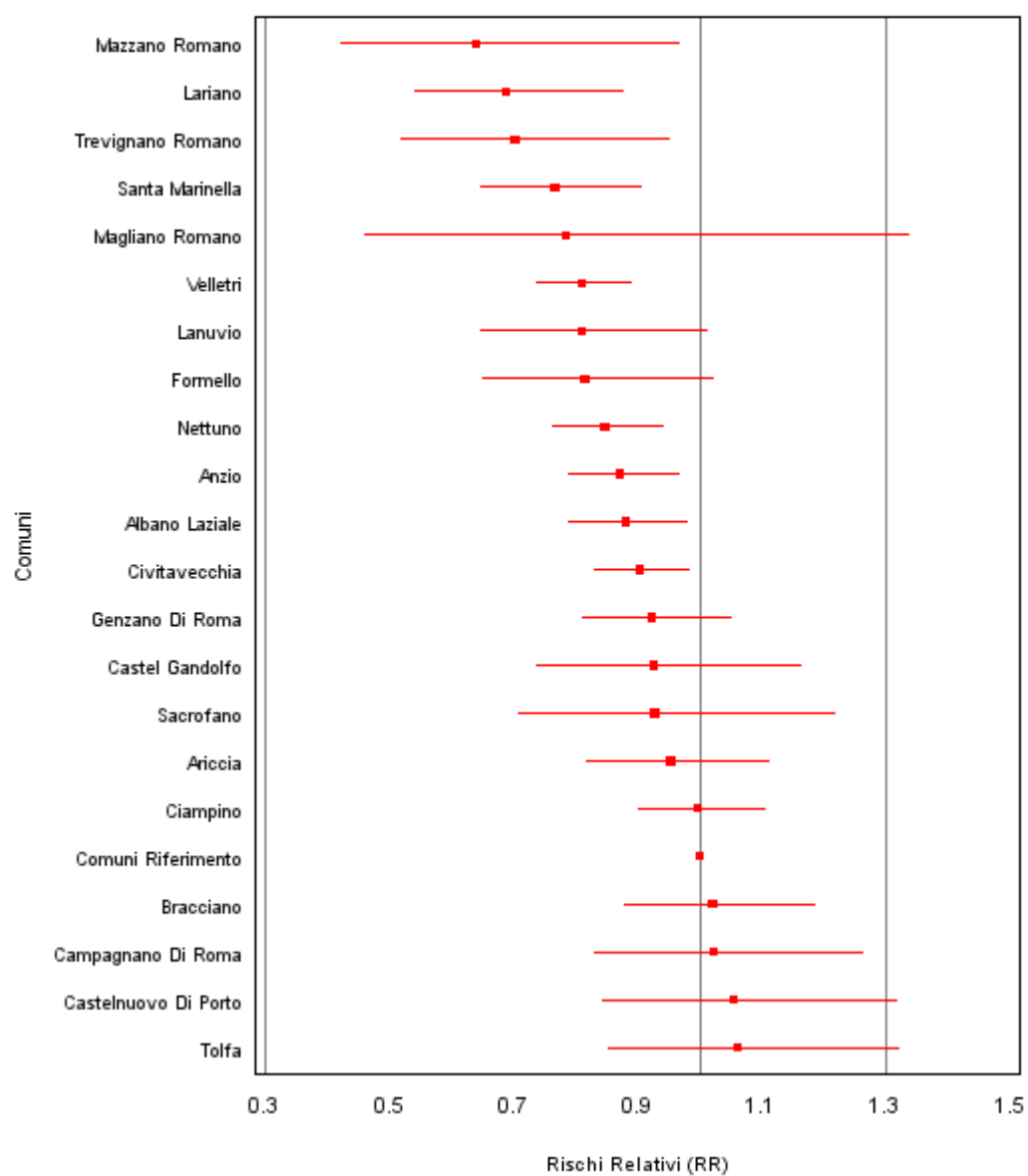
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Ipertensione arteriosa (401-405) Maschi



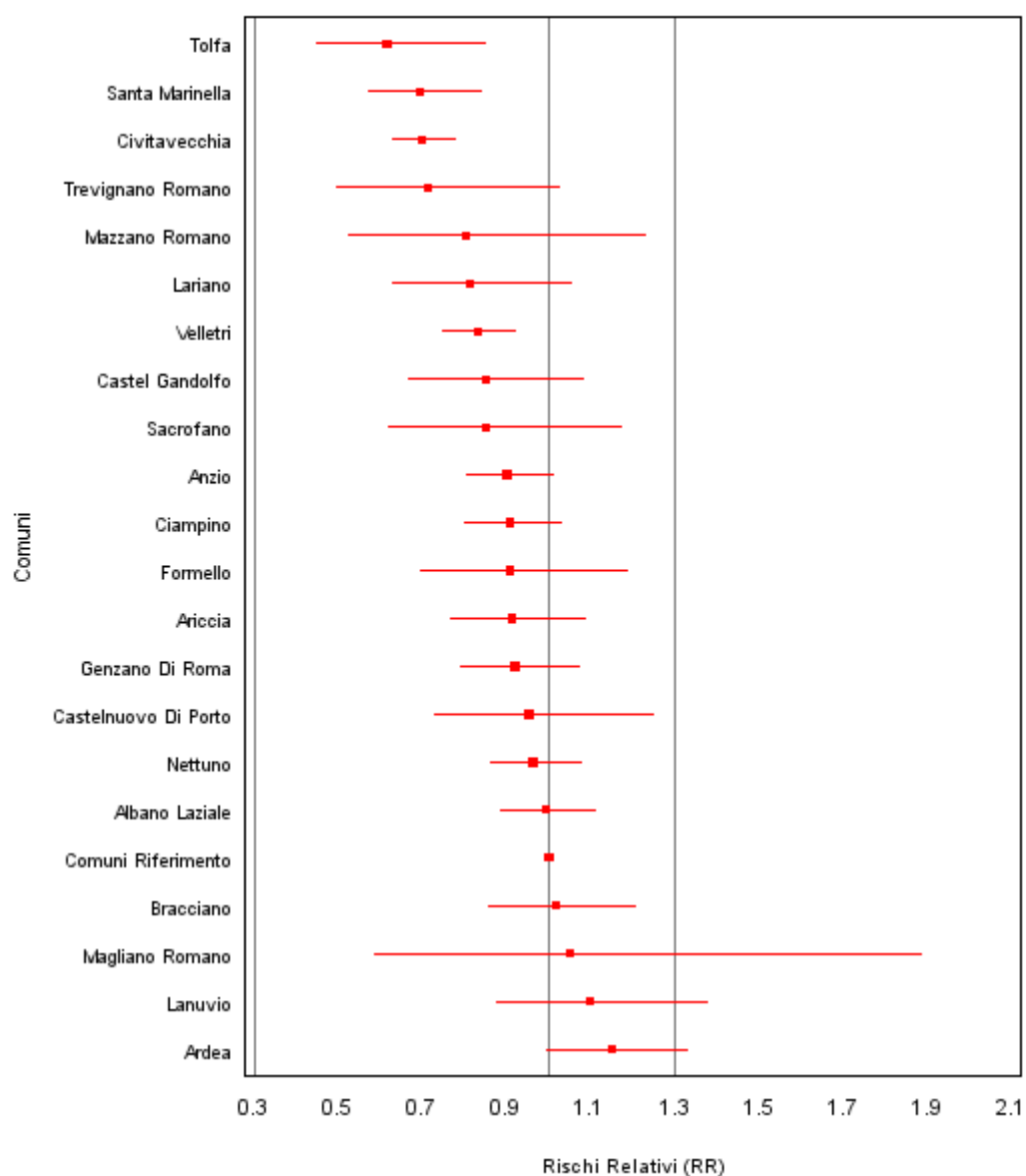
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Ipertensione arteriosa (401-405) Femmine



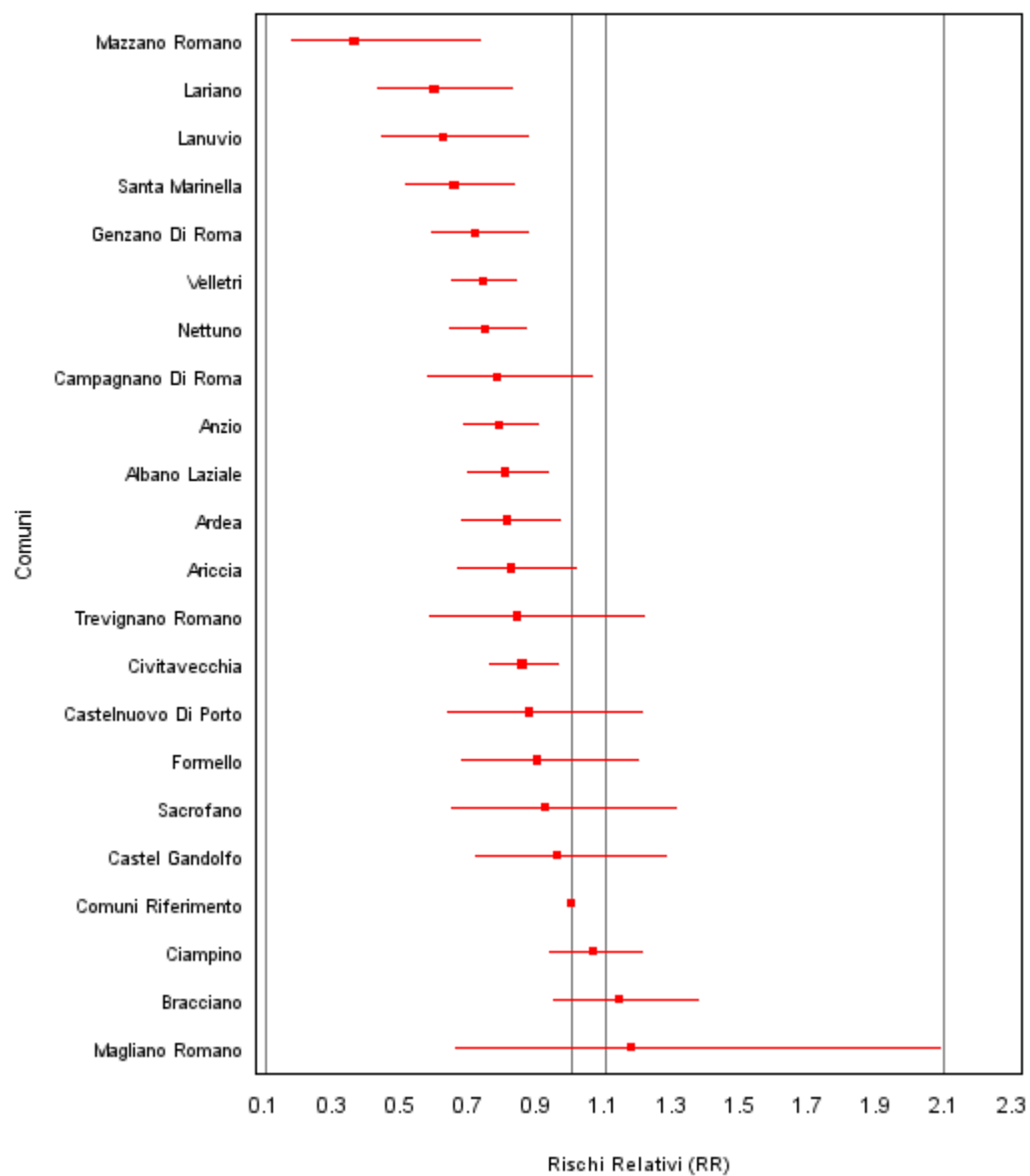
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Malattie ischemiche del cuore (410-414) Maschi



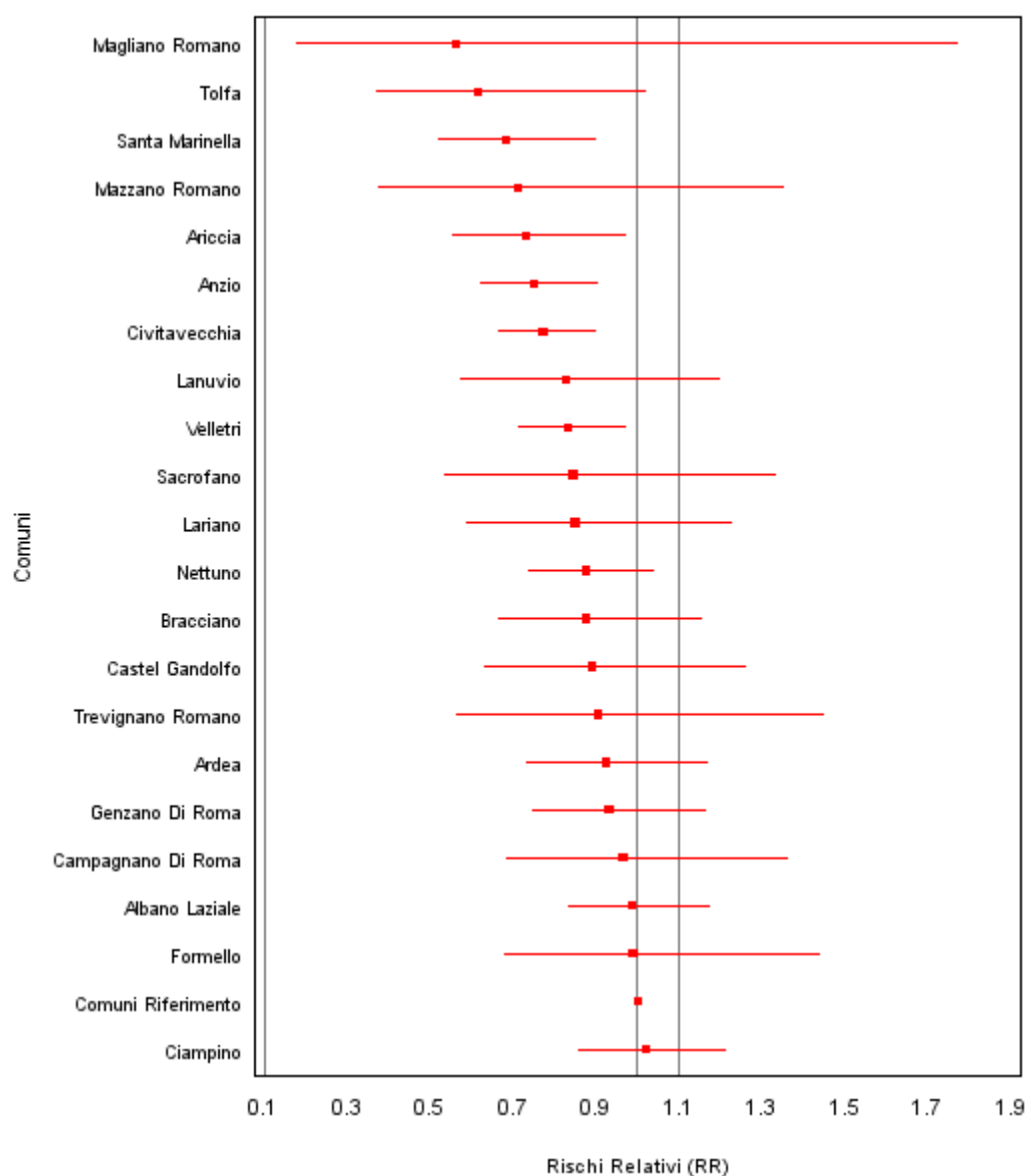
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Malattie ischemiche del cuore (410-414) Femmine



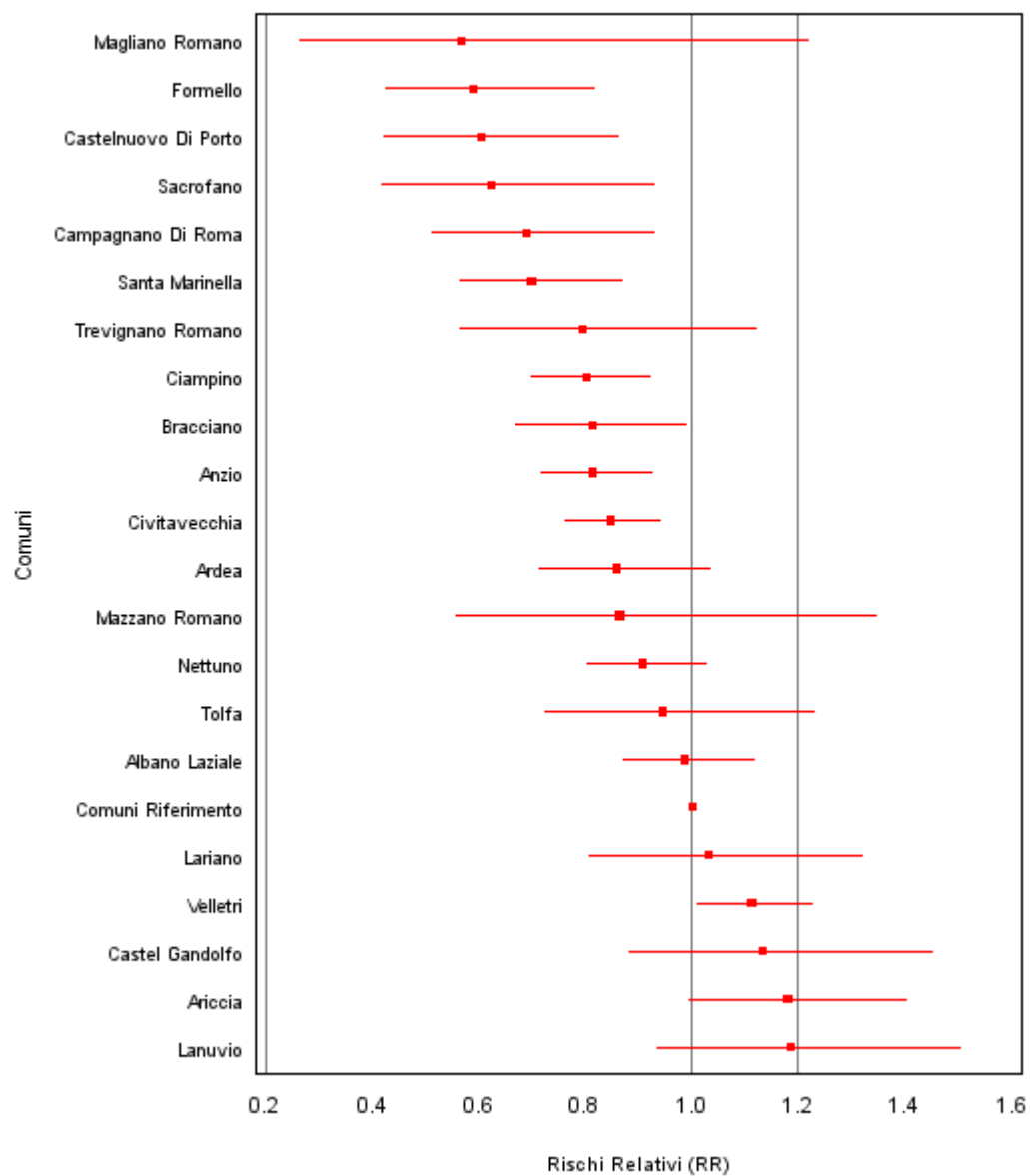
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Infarto (410) Maschi



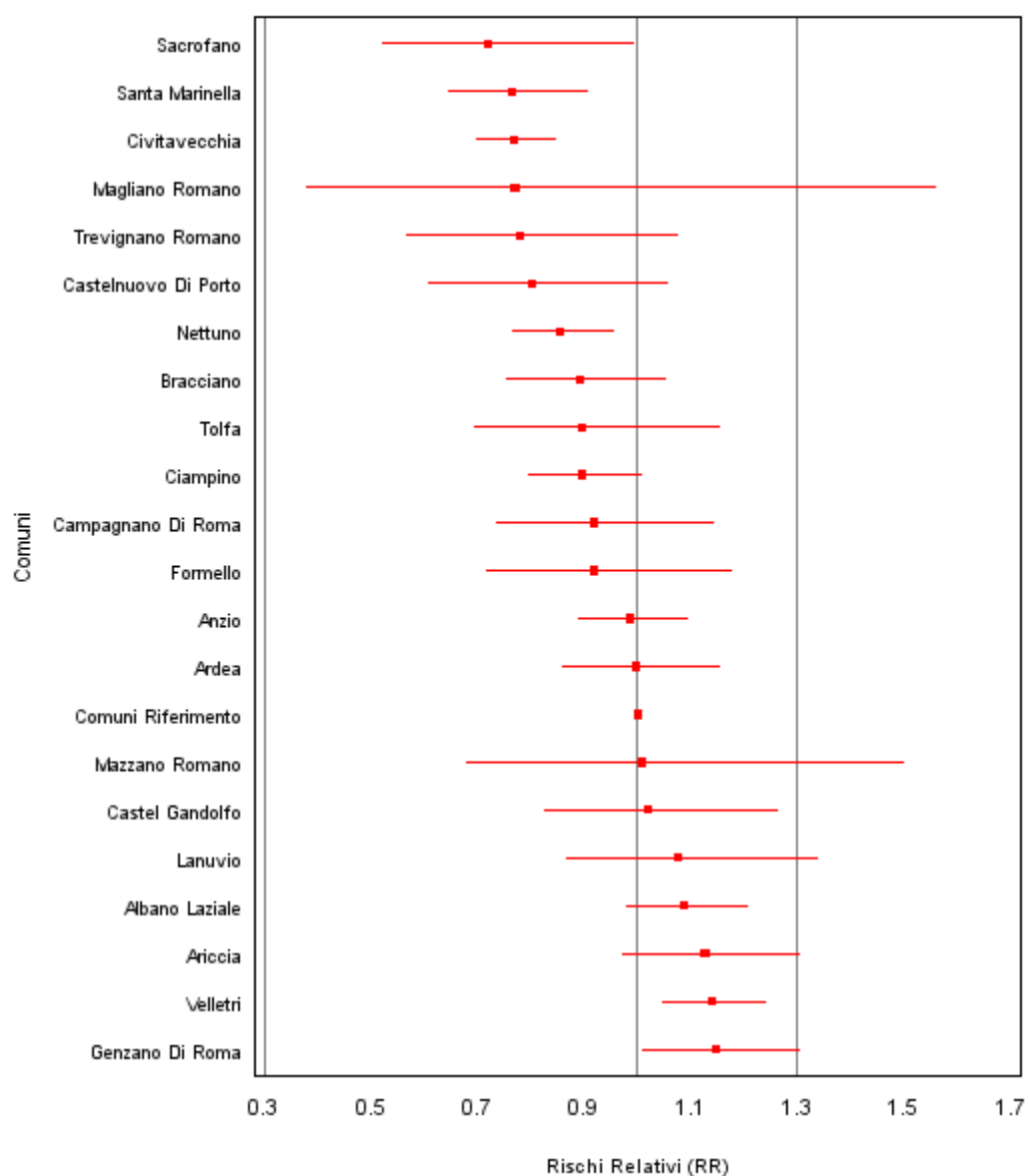
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Infarto (410) Femmine



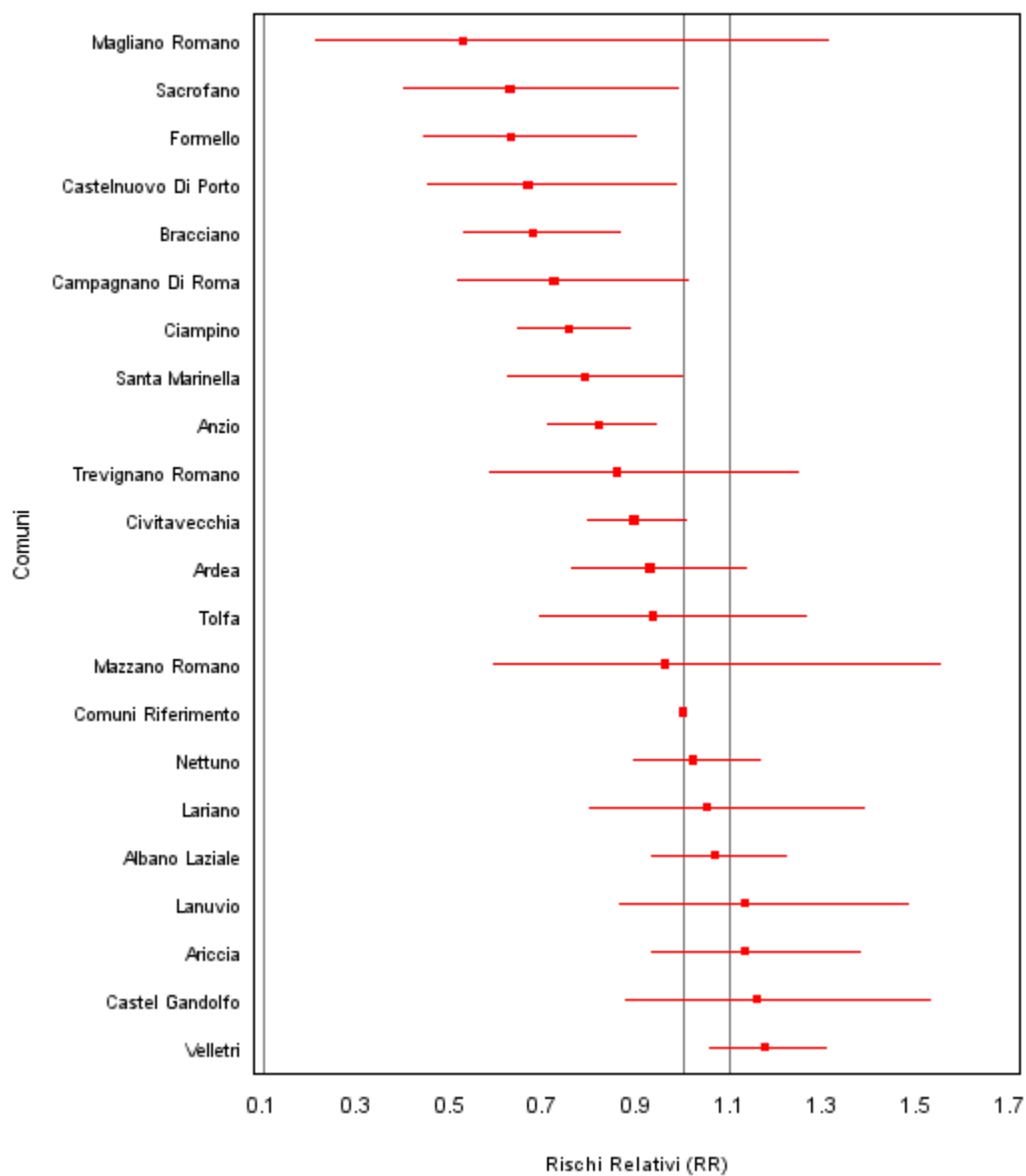
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Maschi



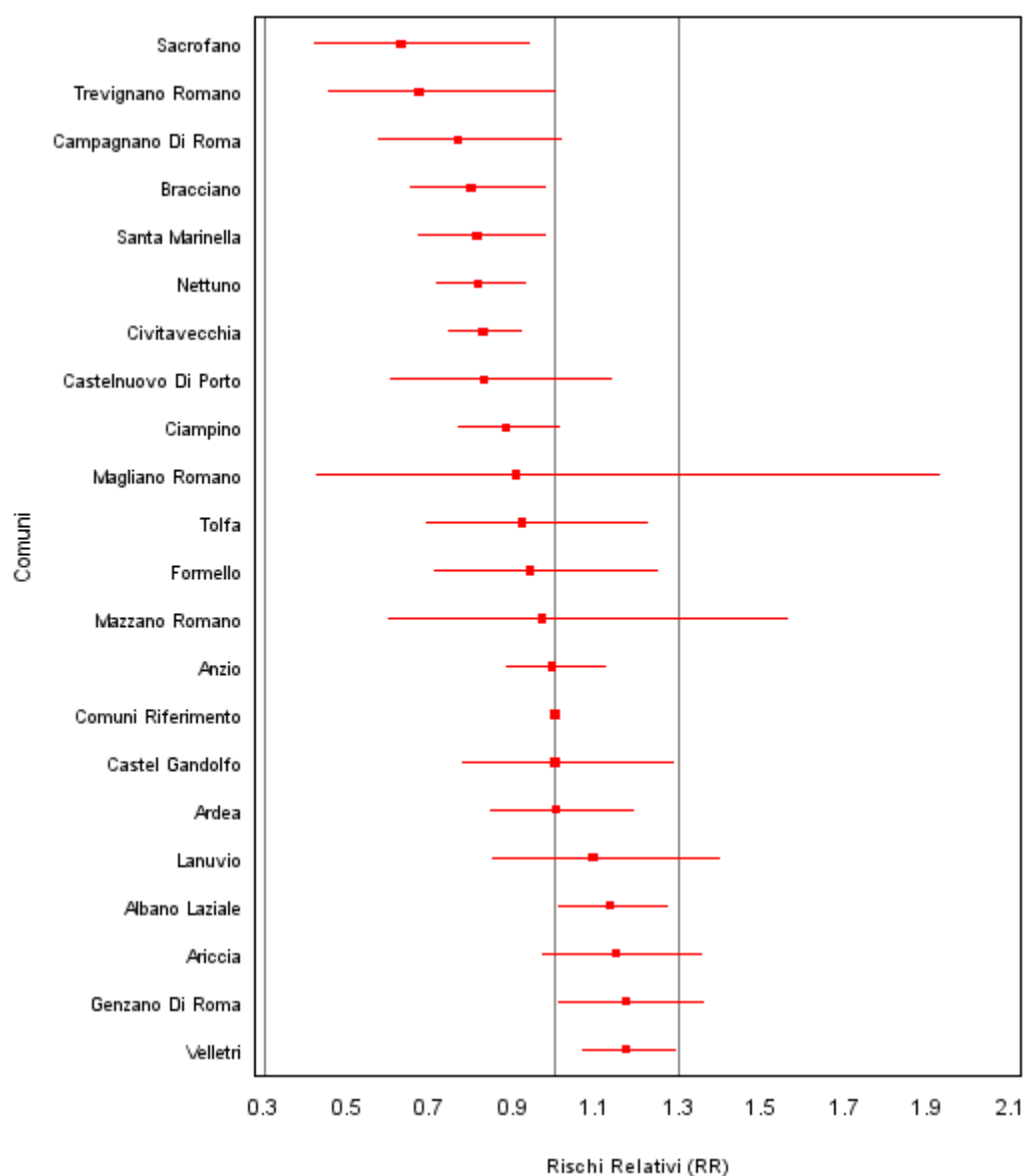
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Disturbi circolatori dell'encefalo (430-438) Femmine



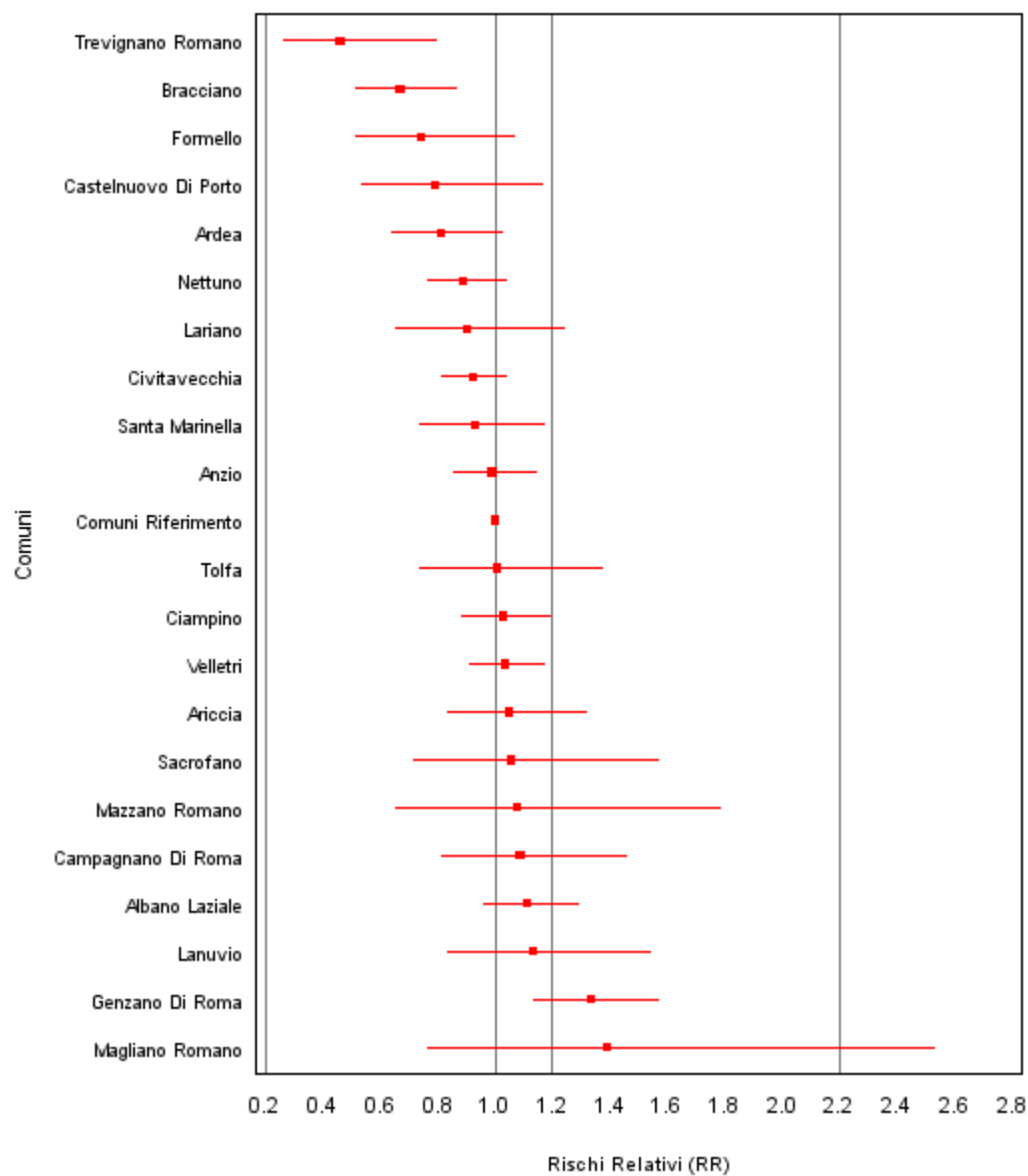
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Ictus (430,431,434,436) Maschi



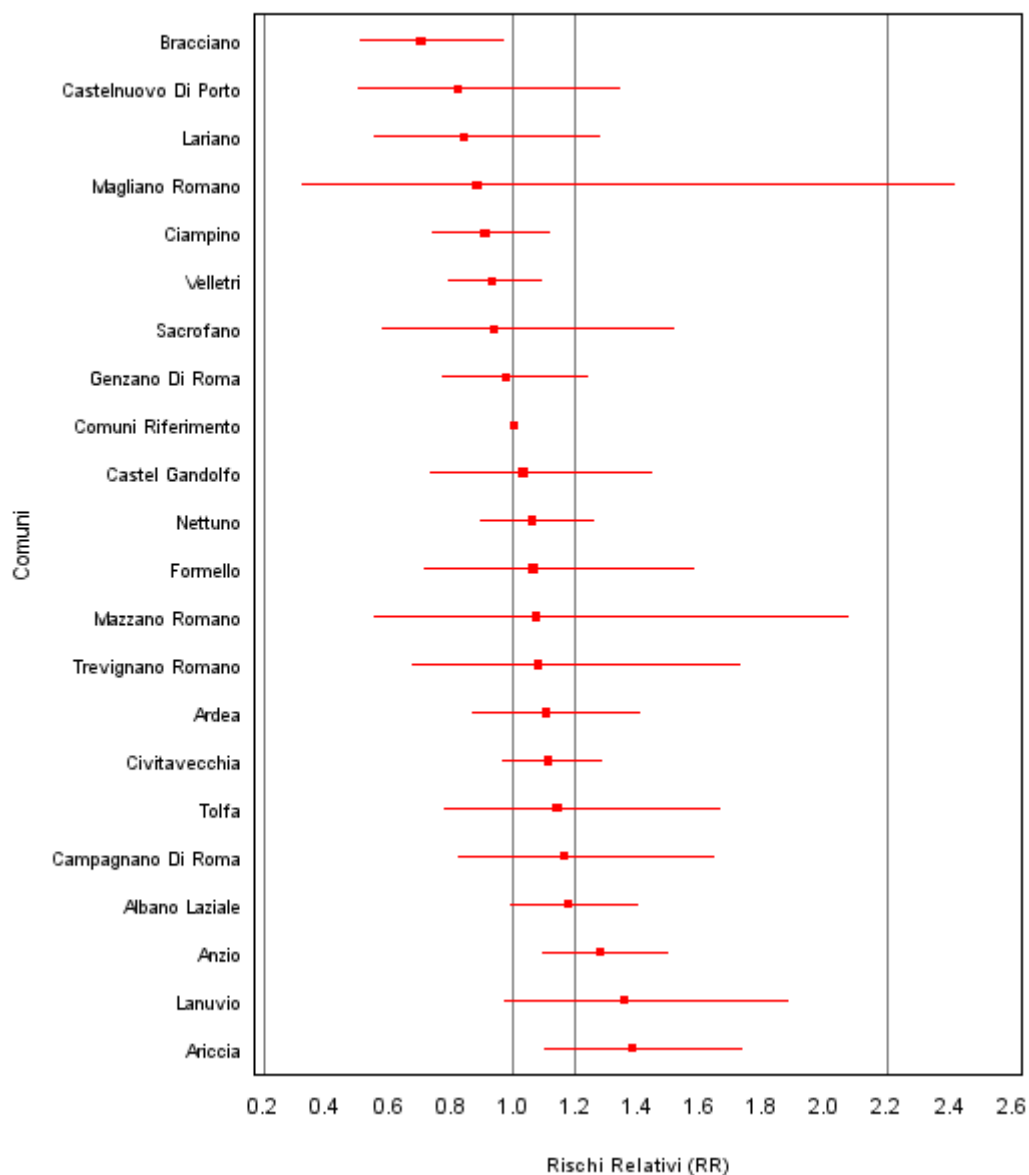
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Ictus (430,431,434,436) Femmine



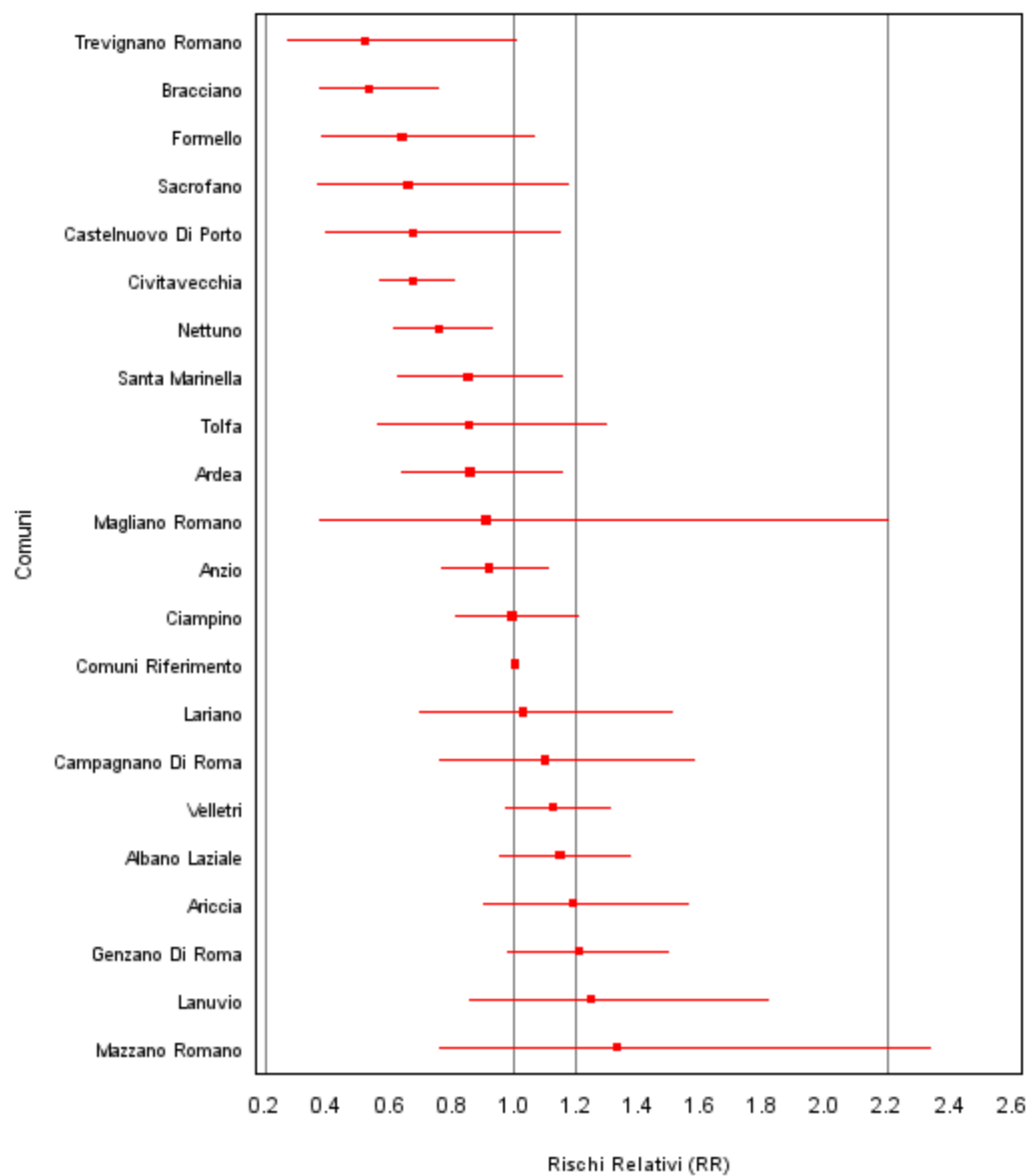
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Malattie dell' apparato respiratorio (460-519) Maschi



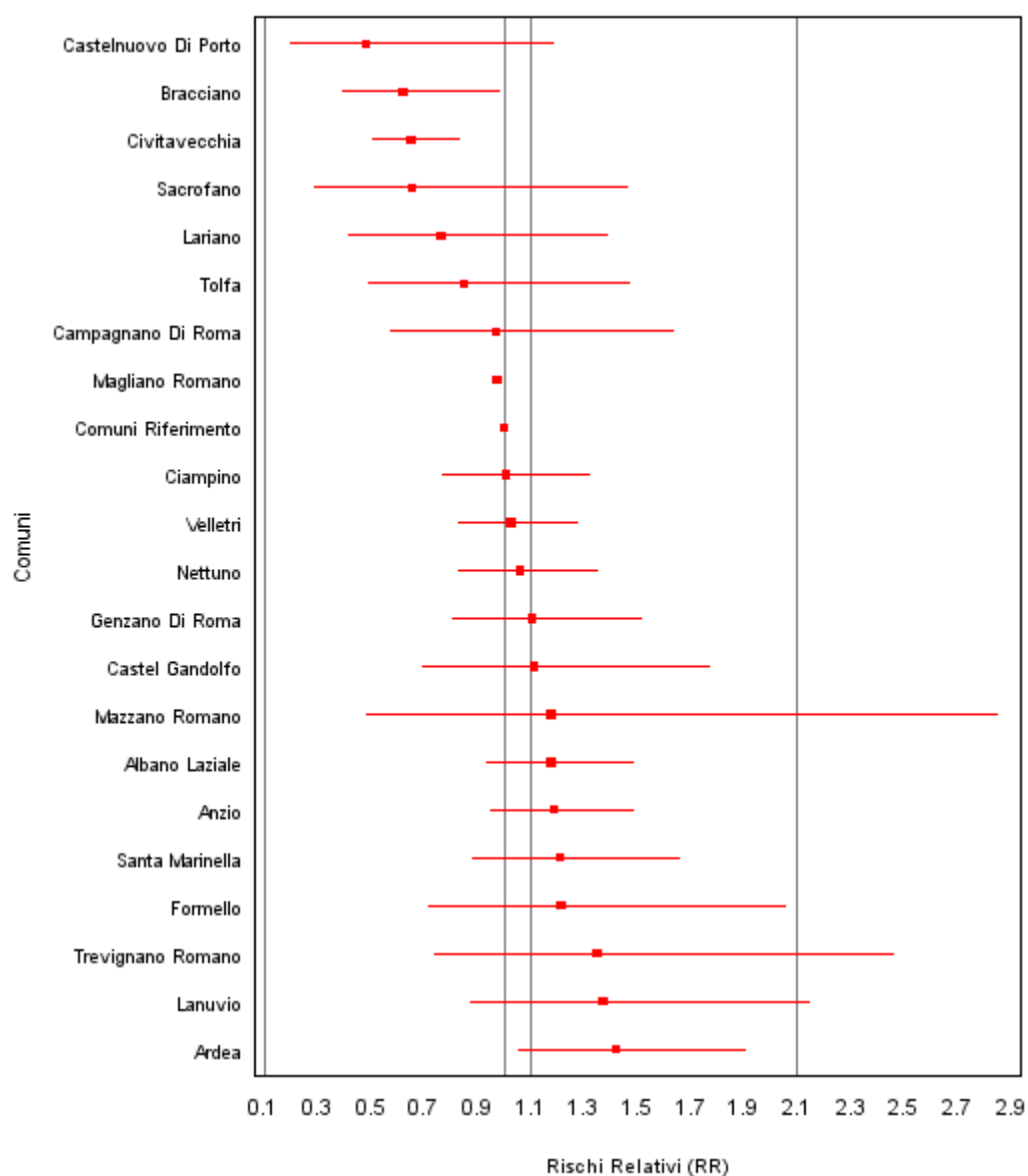
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Malattie dell'apparato respiratorio (460-519) Femmine



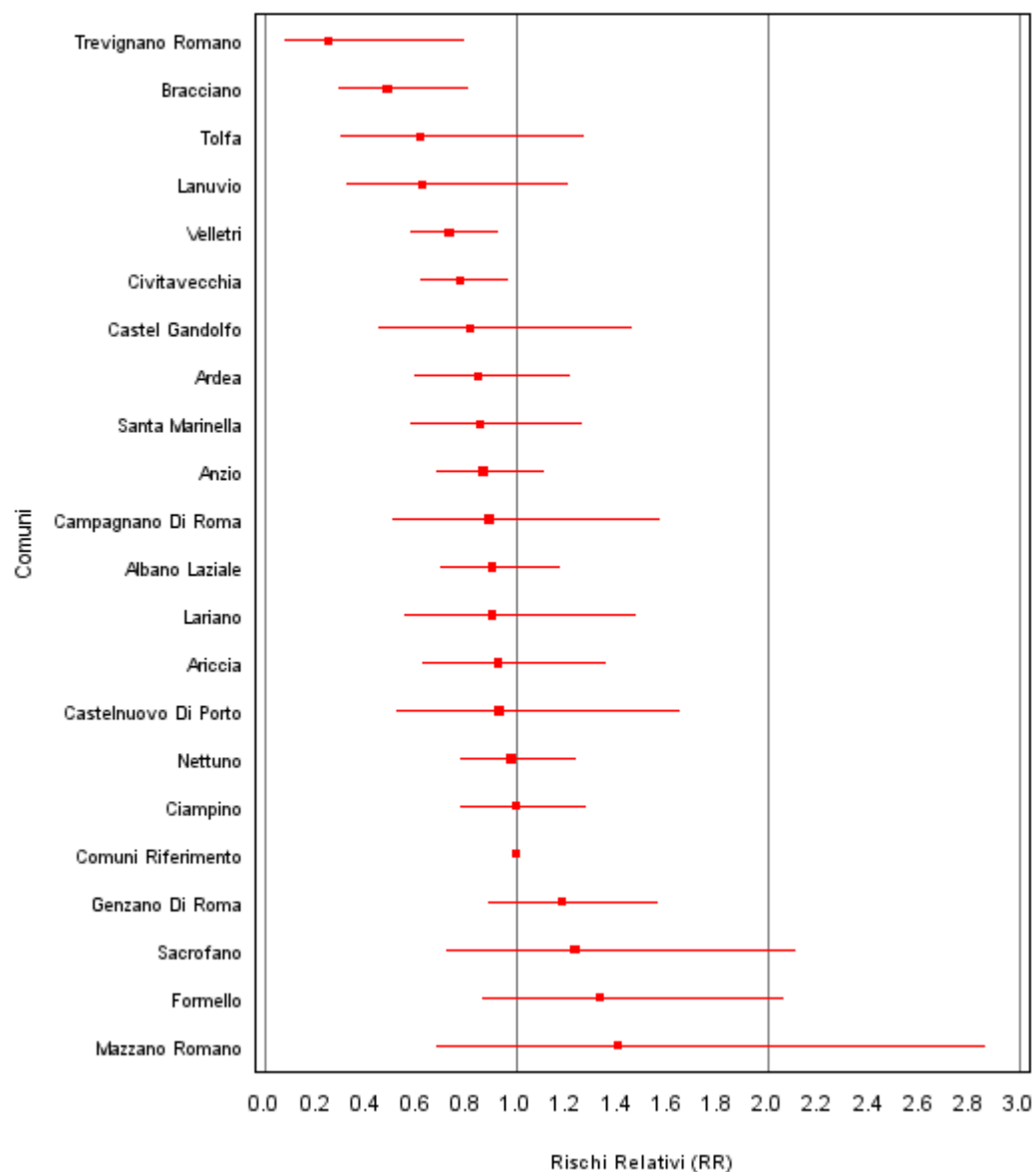
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
BPCO (490-496) Maschi



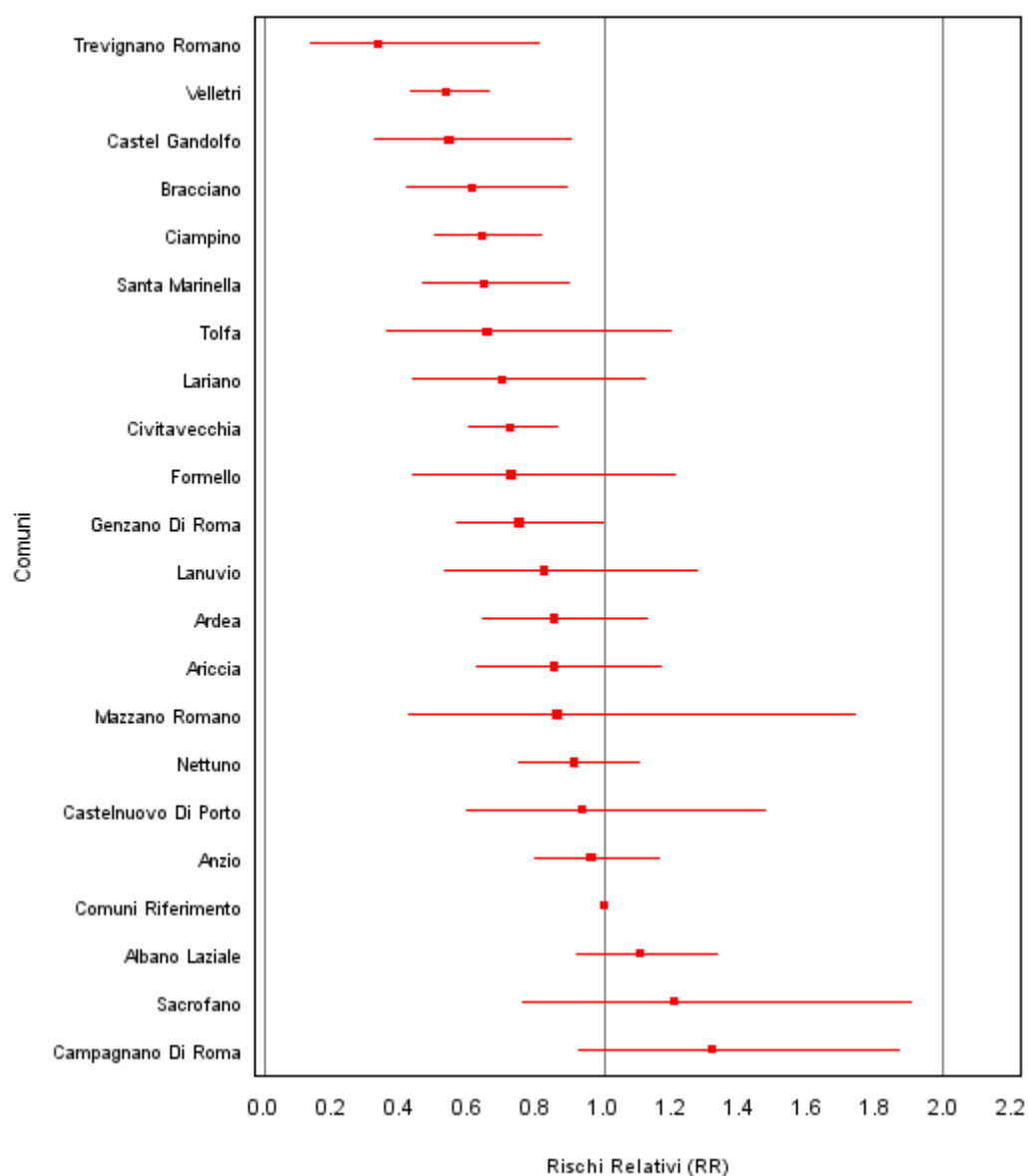
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma BPCO (490-496) Femmine



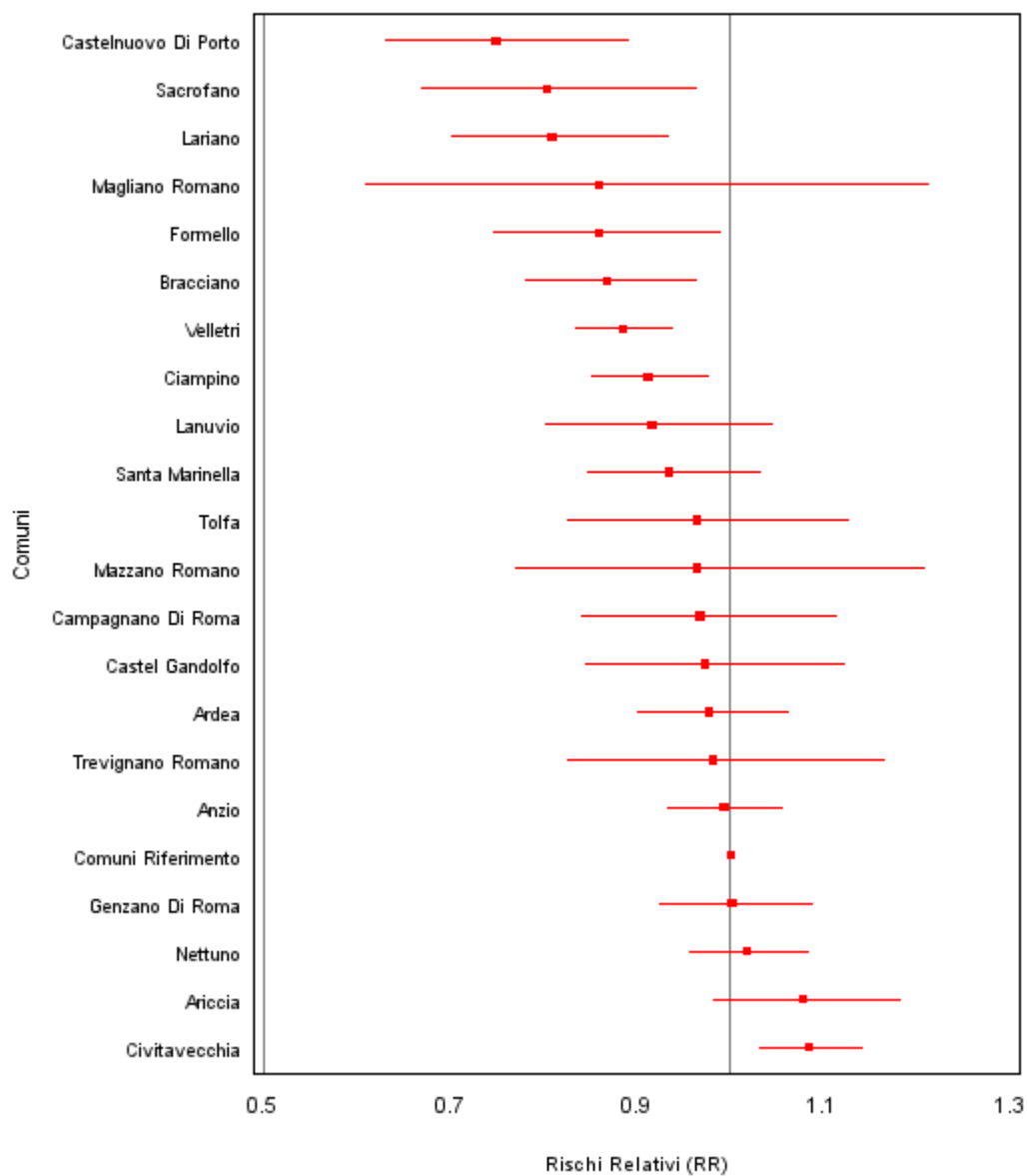
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Diabete mellito (250) Maschi



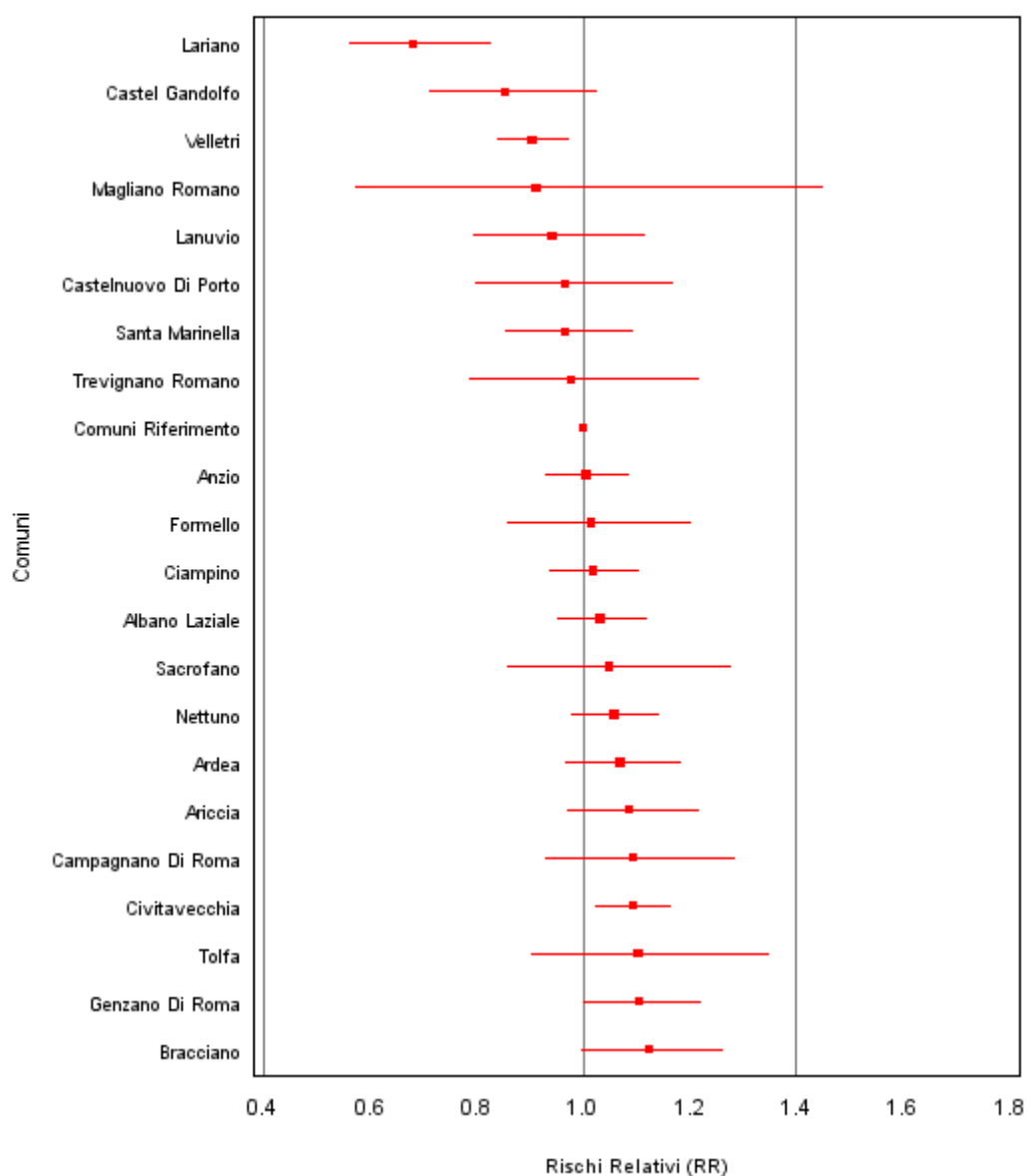
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Diabete mellito (250) Femmine



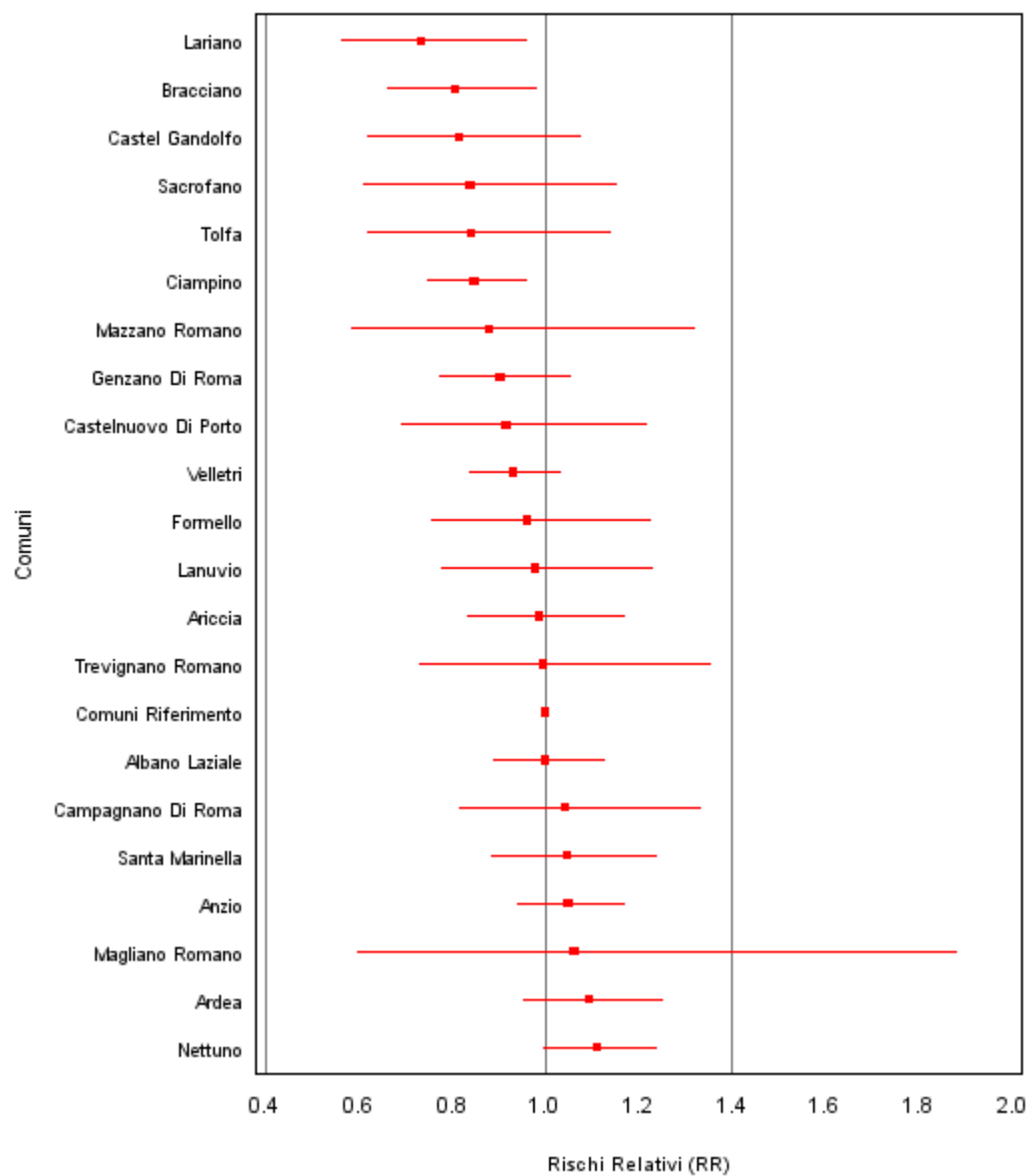
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Tumori maligni (140-208)
 Maschi



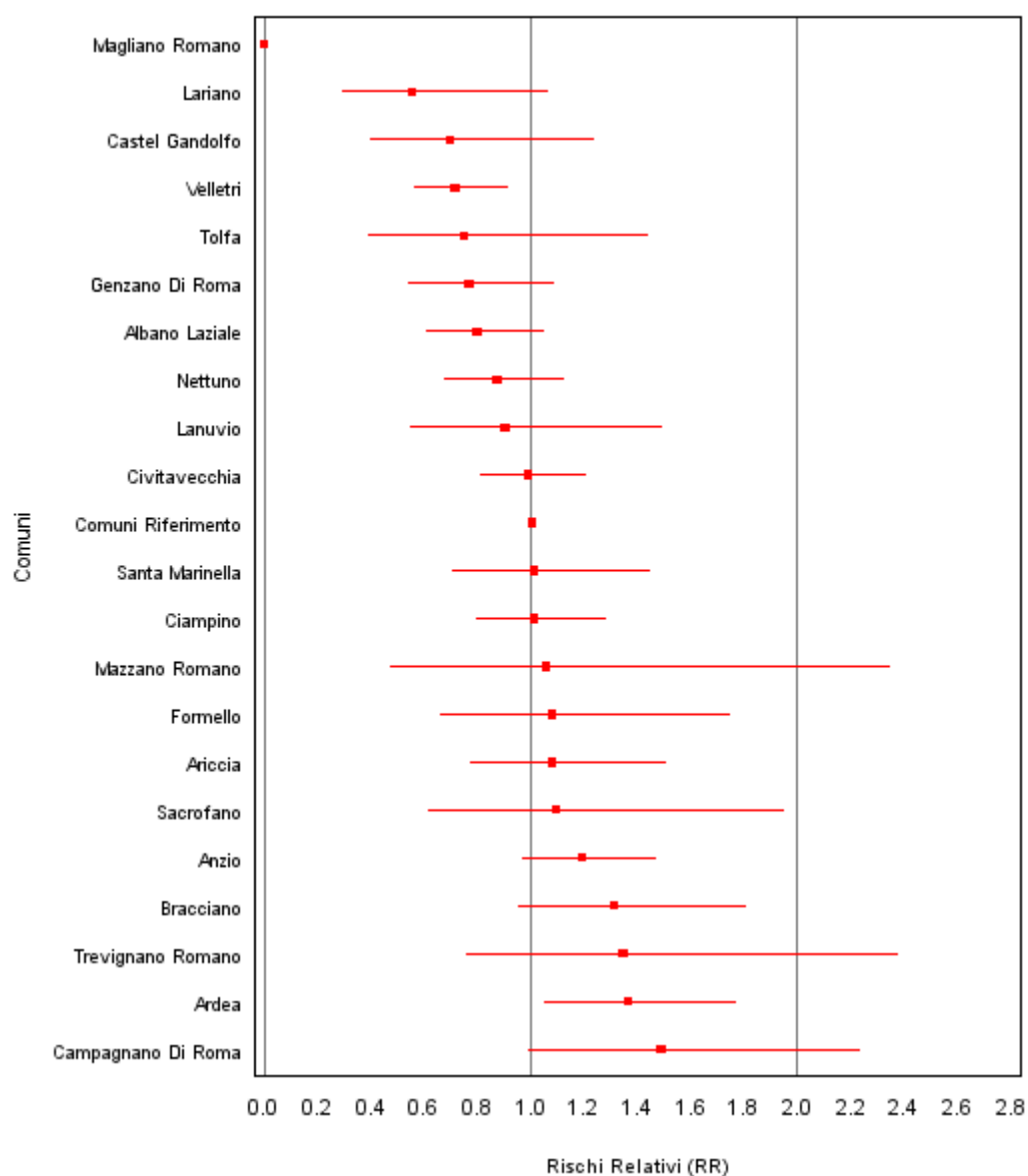
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Tumori maligni (140-208) Femmine



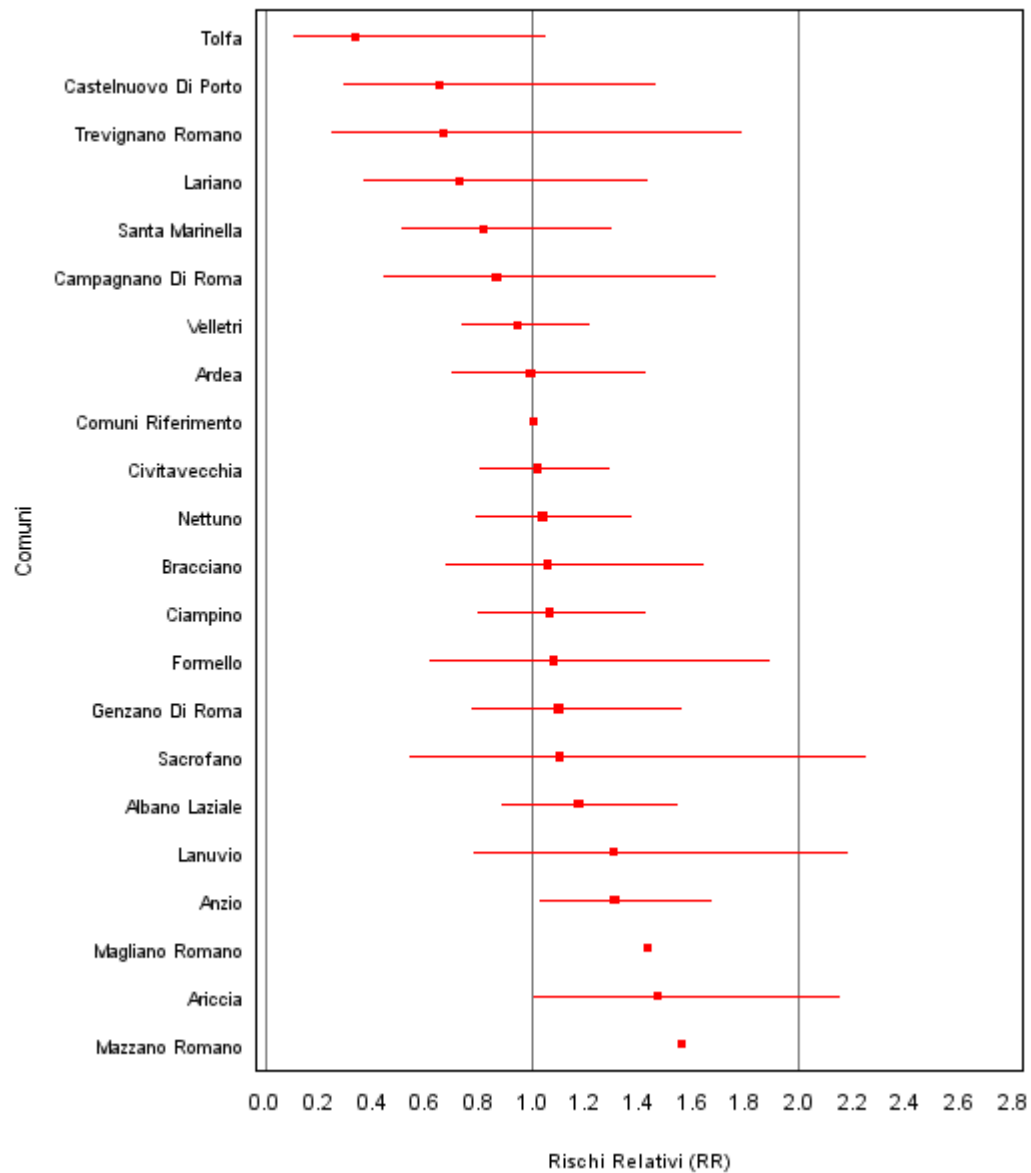
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162)Maschi



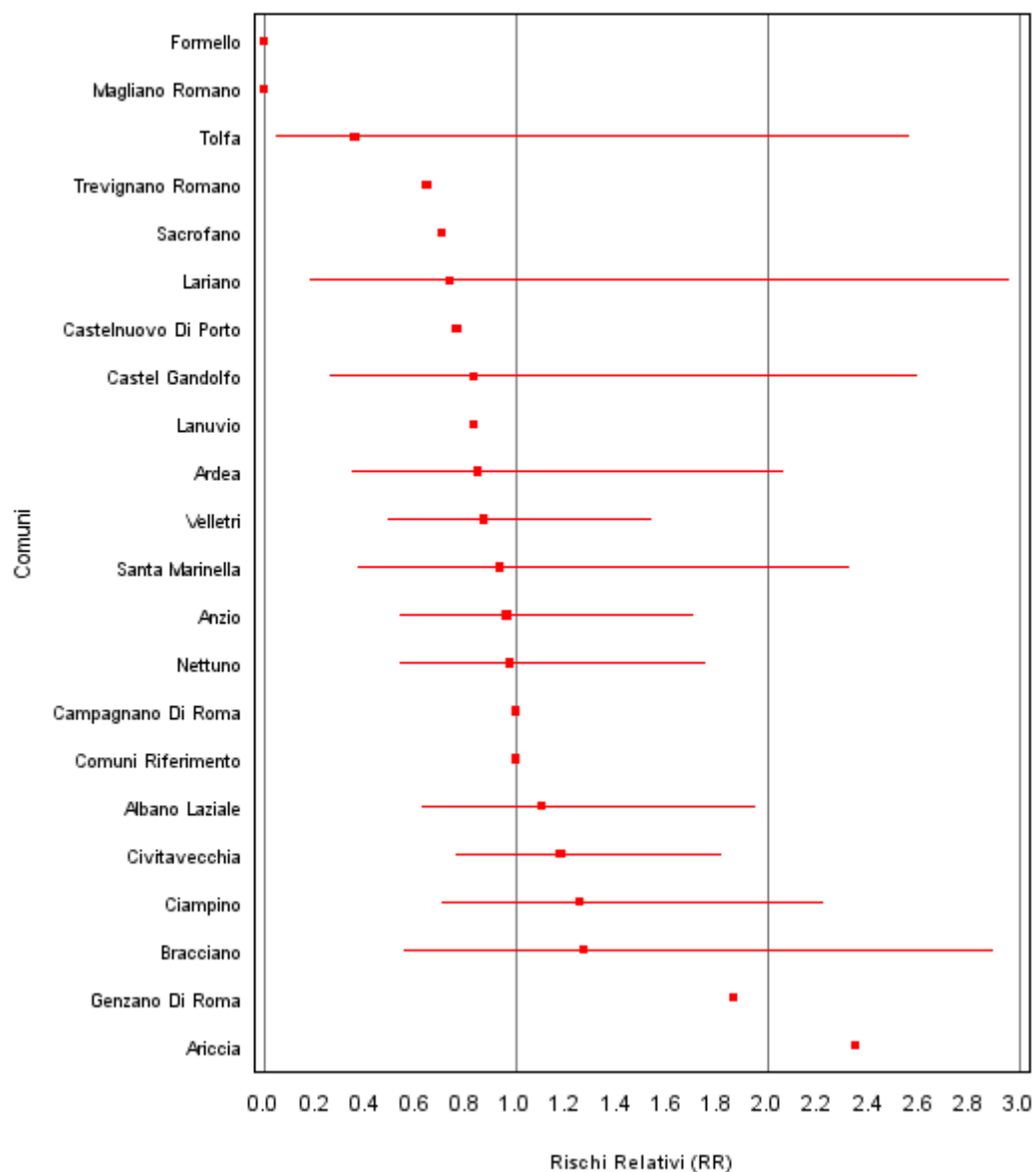
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Tumori maligni della trachea bronchi e polmoni (162) Femmine



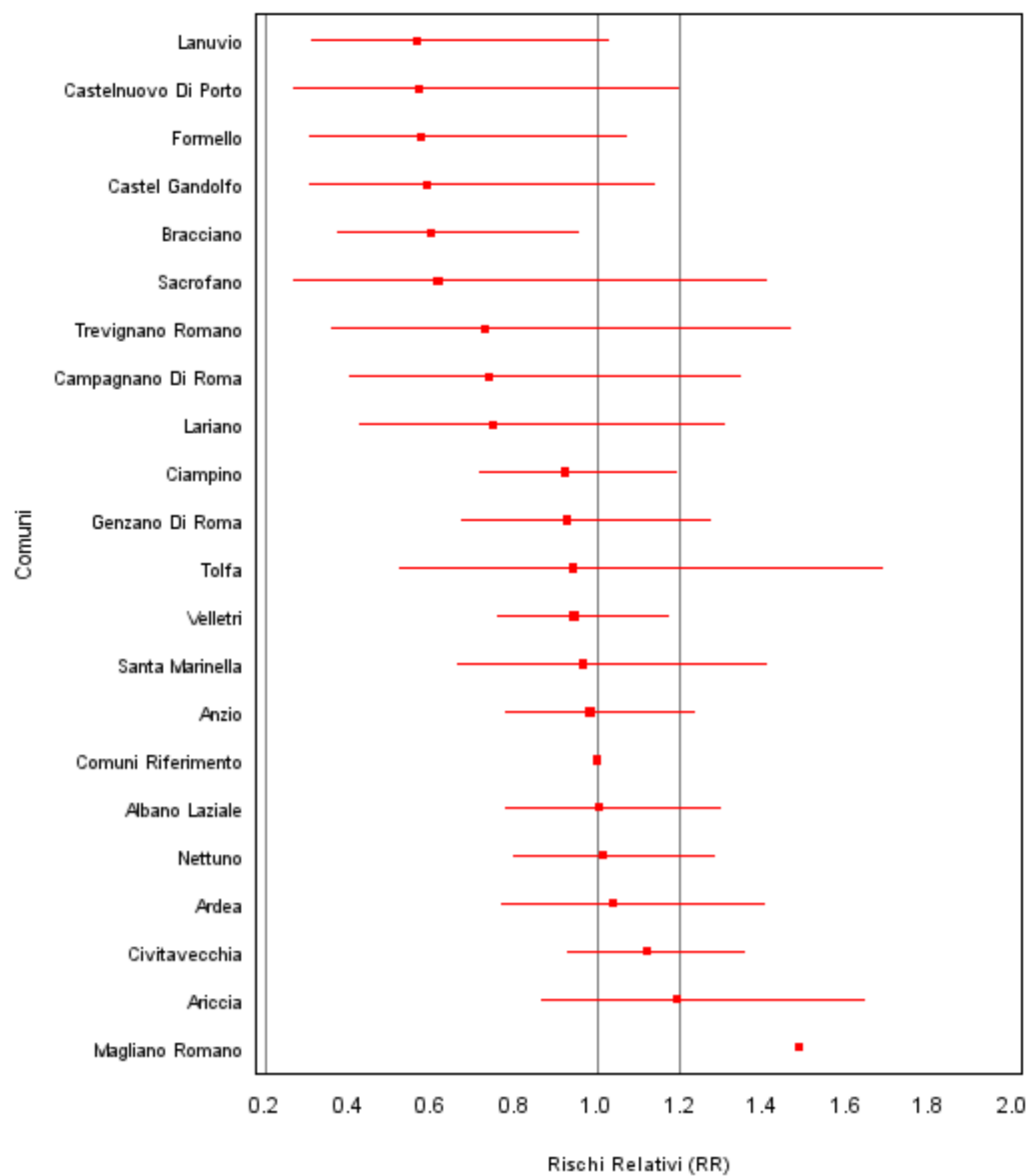
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Tumori maligni della vescica (188) Maschi



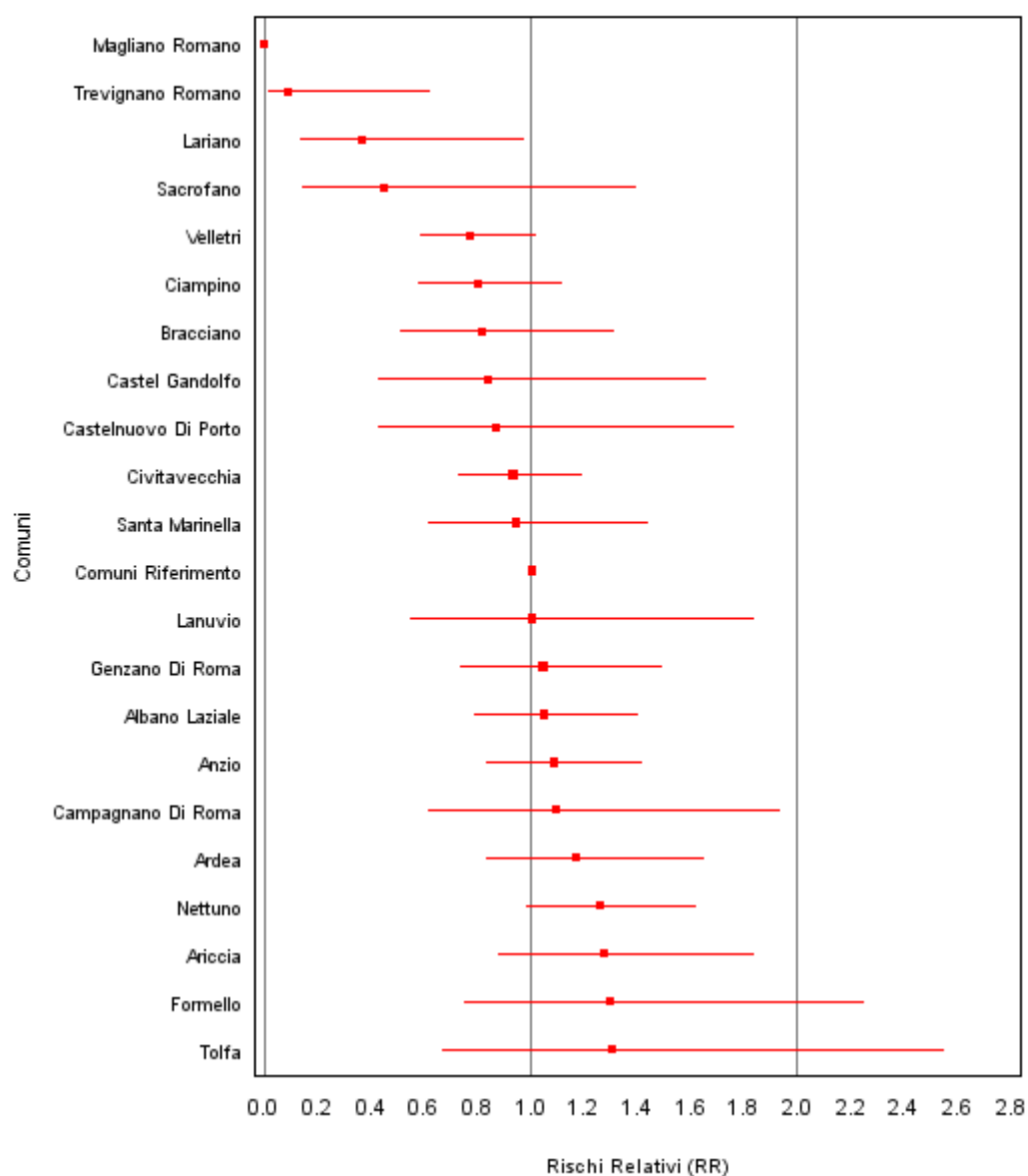
Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma Tumori maligni della vescica (188) Femmine



Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
 Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Maschi



Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Tumori del fegato e vie biliari (155,156) Femmine



Rischi Relativi di mortalità per comune - Provincia di Roma
Tumori maligni della prostata (185) Maschi

