

Fattori che modulano la vulnerabilità in popolazioni residenti in aree ad elevata presenza ambientale di arsenico

**Francesco Cubadda, Marilena D'Amato,
Francesca Romana Mancini, Federica Aureli,
Andrea Raggi, Luca Busani, Alberto Mantovani**

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Istituto Superiore di Sanità
Roma



Convegno
Arsenico nelle catene alimentari
Roma 4-5 giugno 2015



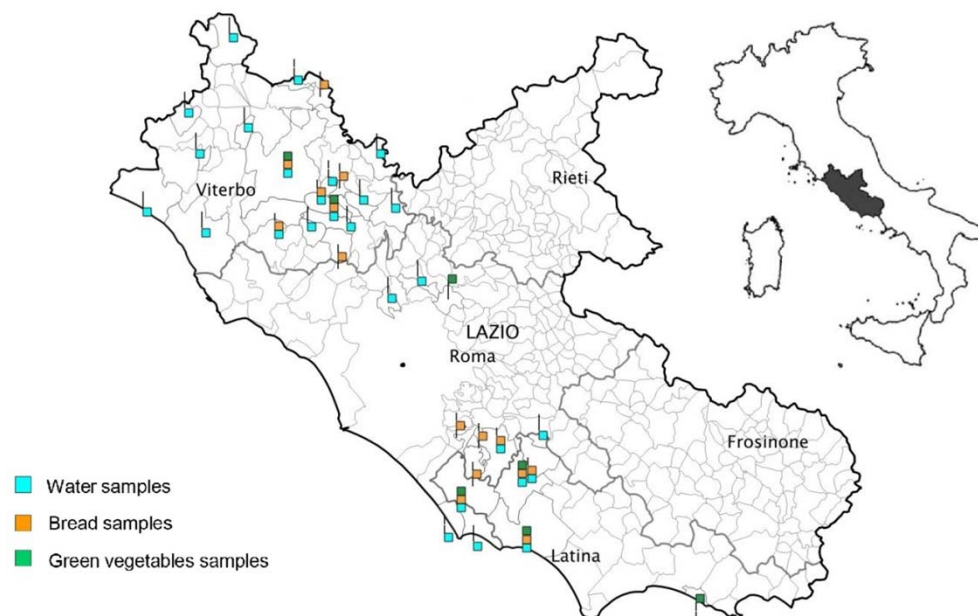
Lo studio e il suo background



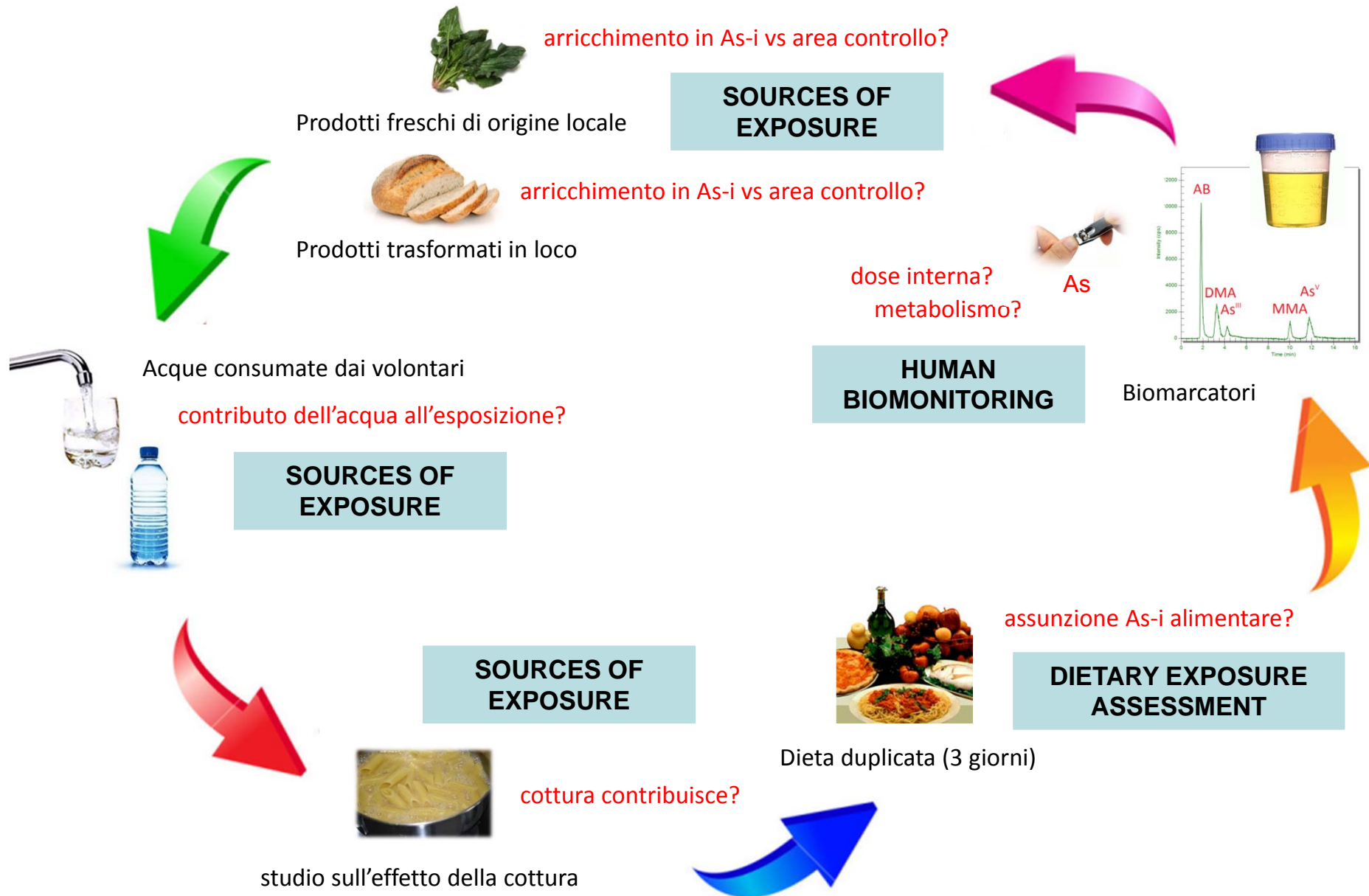
- ❑ Il regime delle deroghe
- ❑ La mancanza di informazione della popolazione
- ❑ L'assenza di informazione sull'esposizione 'storica'
- ❑ La richiesta del Garante dell'acqua di intervento del Reparto Toss.Alim.Vet.

Studio per valutare l'esposizione alimentare all'arsenico in popolazioni residenti nelle aree del Lazio caratterizzate dalla presenza di arsenico di origine geologica nelle acque destinate al consumo umano

- Studio trasversale su 269 residenti (età 1-88 anni) di 27 comuni nelle province di Viterbo, Roma e Latina
- Novembre 2010-marzo 2011



Lo metodologia: un approccio integrato



NEWSLETTER

NUMERO 1 – Novembre 2011

Studio per valutare l'esposizione alimentare all'arsenico in popolazioni residenti nelle aree del Lazio caratterizzate dalla presenza di arsenico di origine geologica nelle acque destinate al consumo umano



In alcune aree del Lazio le acque sotterranee, incluse quelle destinate al consumo umano, sono caratterizzate da abbondanza di arsenico di origine naturale, cioè derivante dalla tipologia delle formazioni geologiche presenti. L'acqua di rete e degli approvvigionamenti autonomi, venga essa utilizzata come acqua da bere o per la preparazione e cottura degli alimenti, può determinare in queste aree un'esposizione all'arsenico che va ad aggiungersi a quella "di fondo" derivante dalle piccole quantità inevitabilmente presenti negli alimenti. D'altra parte l'uso delle acque sotterranee a scopo irriguo e la naturale abbondanza di arsenico in alcuni suoli agricoli può ulteriormente aumentare in queste aree l'ingresso di arsenico nella catena alimentare, determinando una maggiore presenza di arsenico negli alimenti prodotti in loco. L'arsenico è presente in natura in varie specie che hanno tossicità molto diverse: l'arsenico importante in termini di valutazione del rischio per la salute è l'arsenico inorganico, la forma realmente tossica.

Nell'ambito delle proprie attività di ricerca per la sicurezza degli alimenti e a tutela della salute pubblica, l'Istituto Superiore di Sanità svolge studi a carattere conoscitivo per valutare l'esposizione a potenziali fattori di rischio. Lo studio, lanciato nel novembre 2010 dal Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, mira ad accertare l'esposizione alimentare all'arsenico inorganico della popolazione residente in aree del Lazio caratterizzate dalla presenza di arsenico di origine geologica nelle acque destinate al consumo umano. Nel dettaglio lo studio si propone di:

- Valutare l'esposizione a lungo termine all'arsenico inorganico
- Identificare le fonti e gli scenari di esposizione
- Accertare l'effetto della cottura degli alimenti con acque aventi contenuti definiti di arsenico
- Studiare l'efficienza del metabolismo dell'arsenico inorganico nella popolazione in esame
- Caratterizzare il rischio per la popolazione.

L'esposizione è stata stimata integrando informazioni ricavate attraverso l'utilizzo di marcatori biologici (biomarcatori) e di dati sull'acqua e sulla dieta consumate. I volontari, reclutati sulla base di requisiti specifici (stato di buona salute generale, residenza nel comune d'interesse da almeno 2 mesi, utilizzo dell'acqua della rete di distribuzione per uso potabile e/o per la cottura degli alimenti), previa visione della lettera informativa e sottoscrizione del consenso informato, hanno compilato un questionario, fornito uno o più campioni di acqua (quella/e che utilizzavano quotidianamente per gli scopi menzionati), un campione di urine totali del mattino e un campione di unghie. Per i soggetti che hanno dato disponibilità è stata campionata la dieta di 3 giorni consecutivi (studio di dieta duplicata).

LA METODOLOGIA DELLO STUDIO

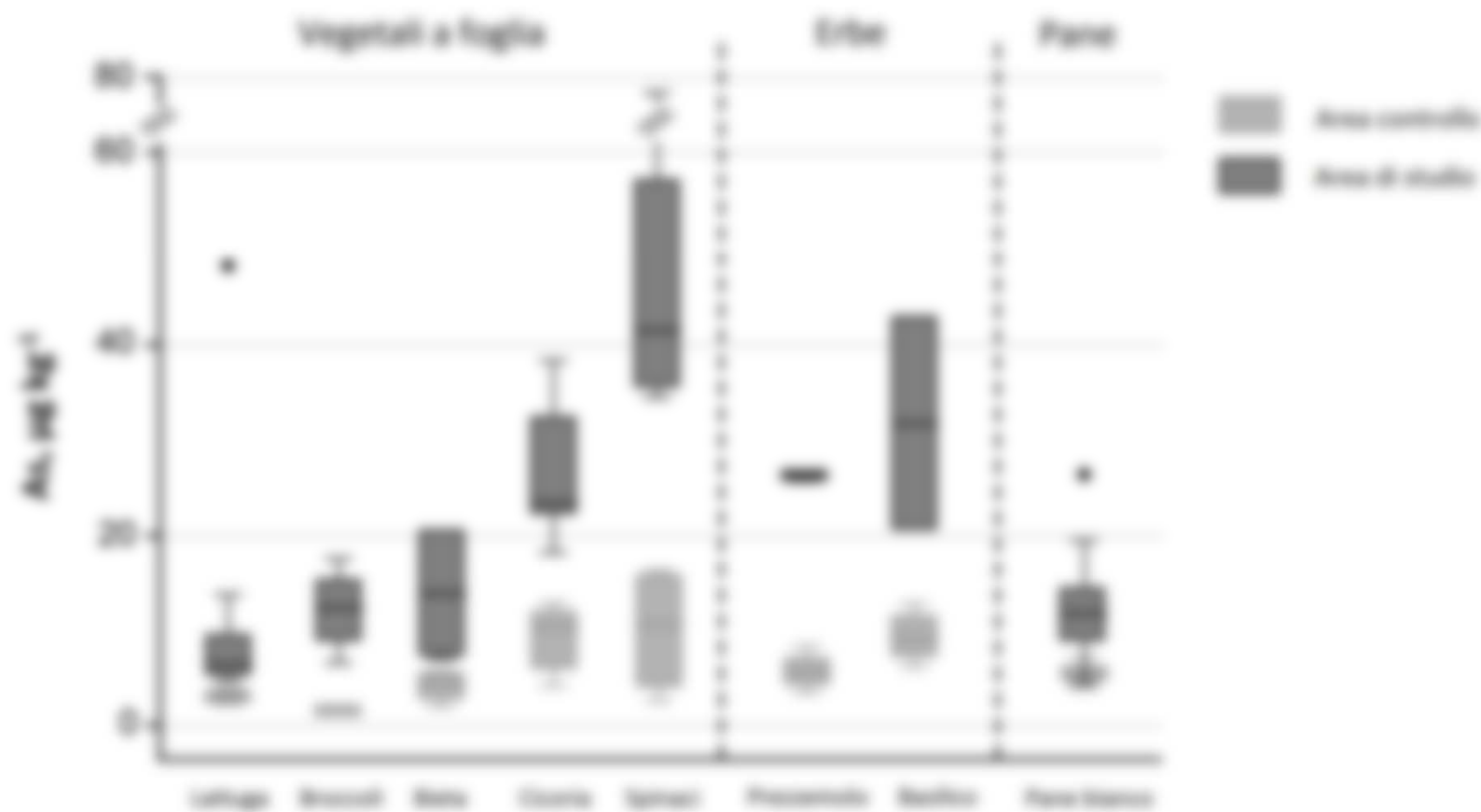
Il contenuto di arsenico nelle unghie è un biomarcatore dell'esposizione a lungo termine (alcuni mesi) all'arsenico inorganico. Mediante il confronto con un gruppo di controllo consente di valutare se il carico corporeo del soggetto è superiore a quello di fondo. La determinazione

accertare se vi è o meno arricchimento degli alimenti in arsenico inorganico quando si utilizzano acque con contenuti definiti di arsenico.

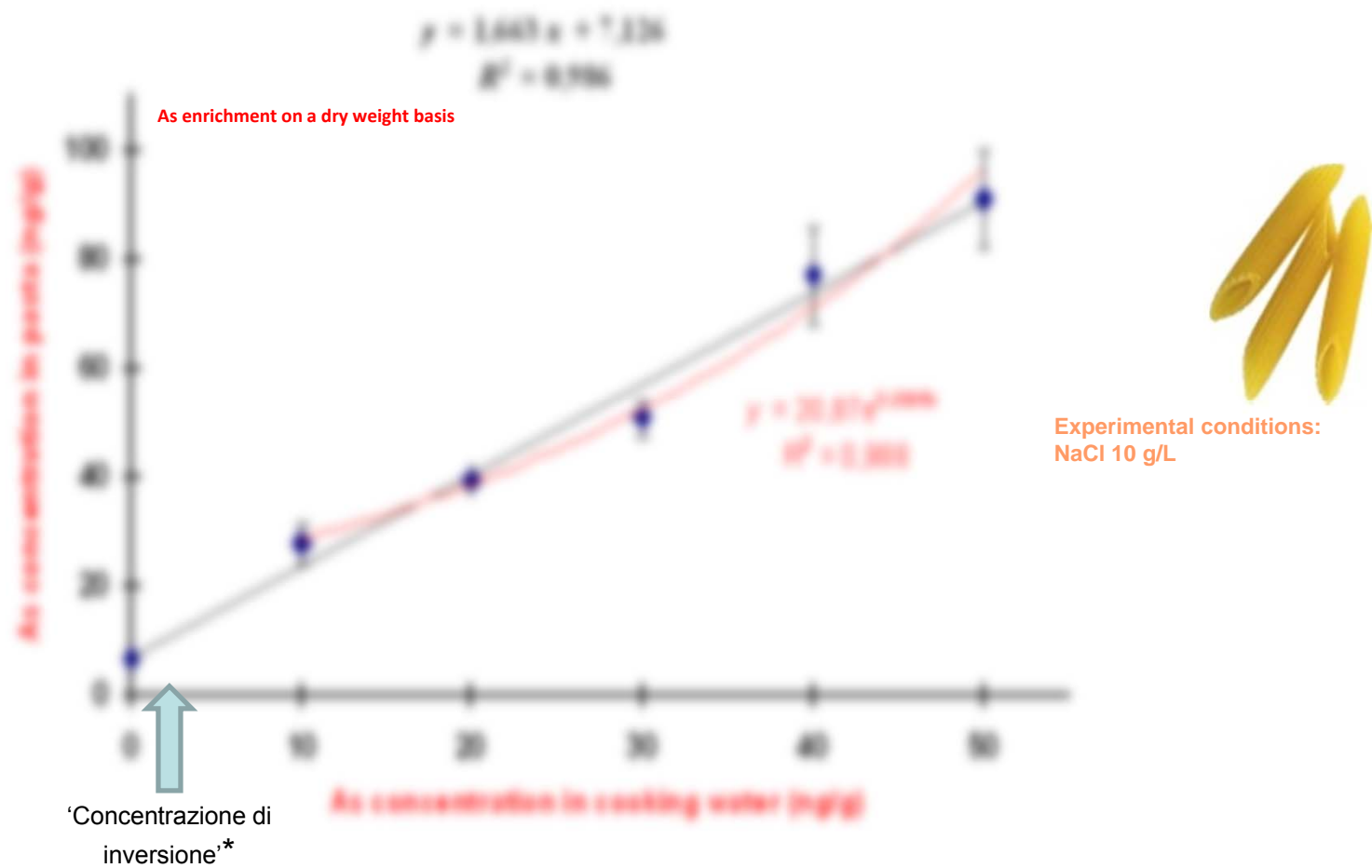
I NUMERI DELLO STUDIO

Hanno aderito allo studio 269 volontari (56% femmine, 44% maschi) di età compresa fra 1 e 88

Risultati: vegetali locali e prodotti trasformati localmente

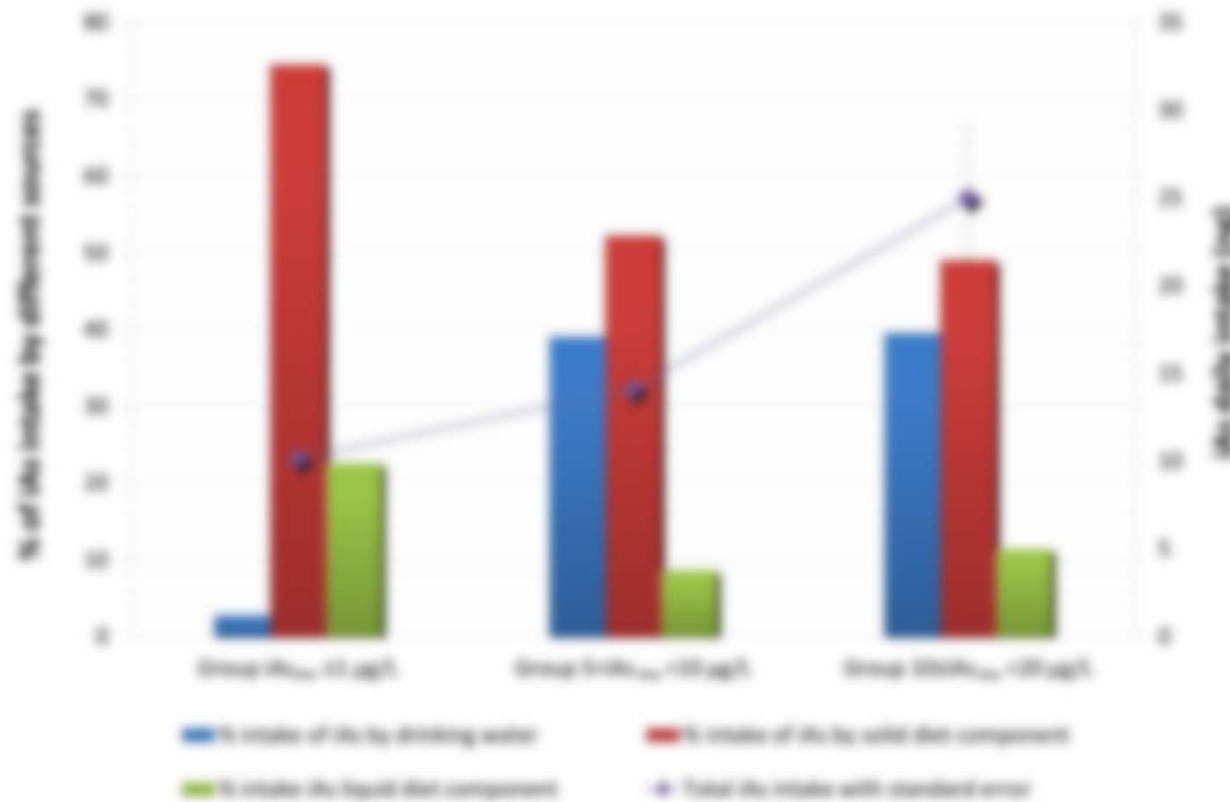


Risultati: effetto del processo di cottura



* La pasta smette di cedere l'As-i endogeno all'acqua di cottura e comincia ad assorbire As-i dal mezzo arricchendosi

Risultati: studio di dieta duplicata

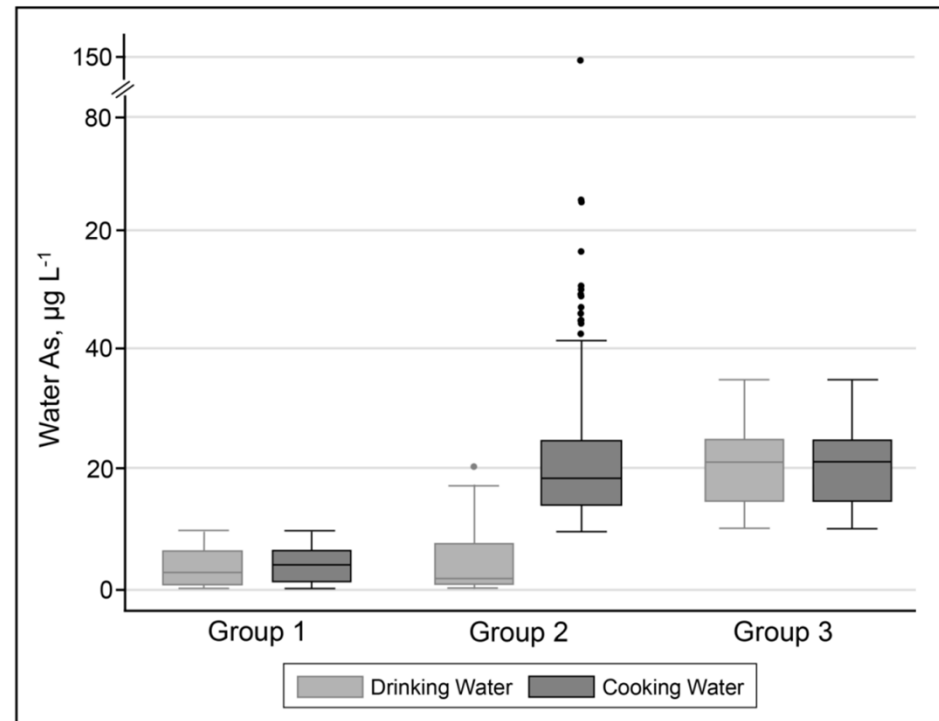


- Lo studio di dieta duplicata ha evidenziato il contributo prevalente degli alimenti solidi nell'assunzione alimentare di As-i per concentrazioni di arsenico nell'acqua <20 µg/L.
- Nei soggetti del Gruppo 3, l'assunzione alimentare è risultata essere in media pari a 8.5 µg/kg p.c./giorno, con valori fino a 10 µg/kg p.c./giorno.

Risultati: acqua

Arsenic concentration in the water supplied to households

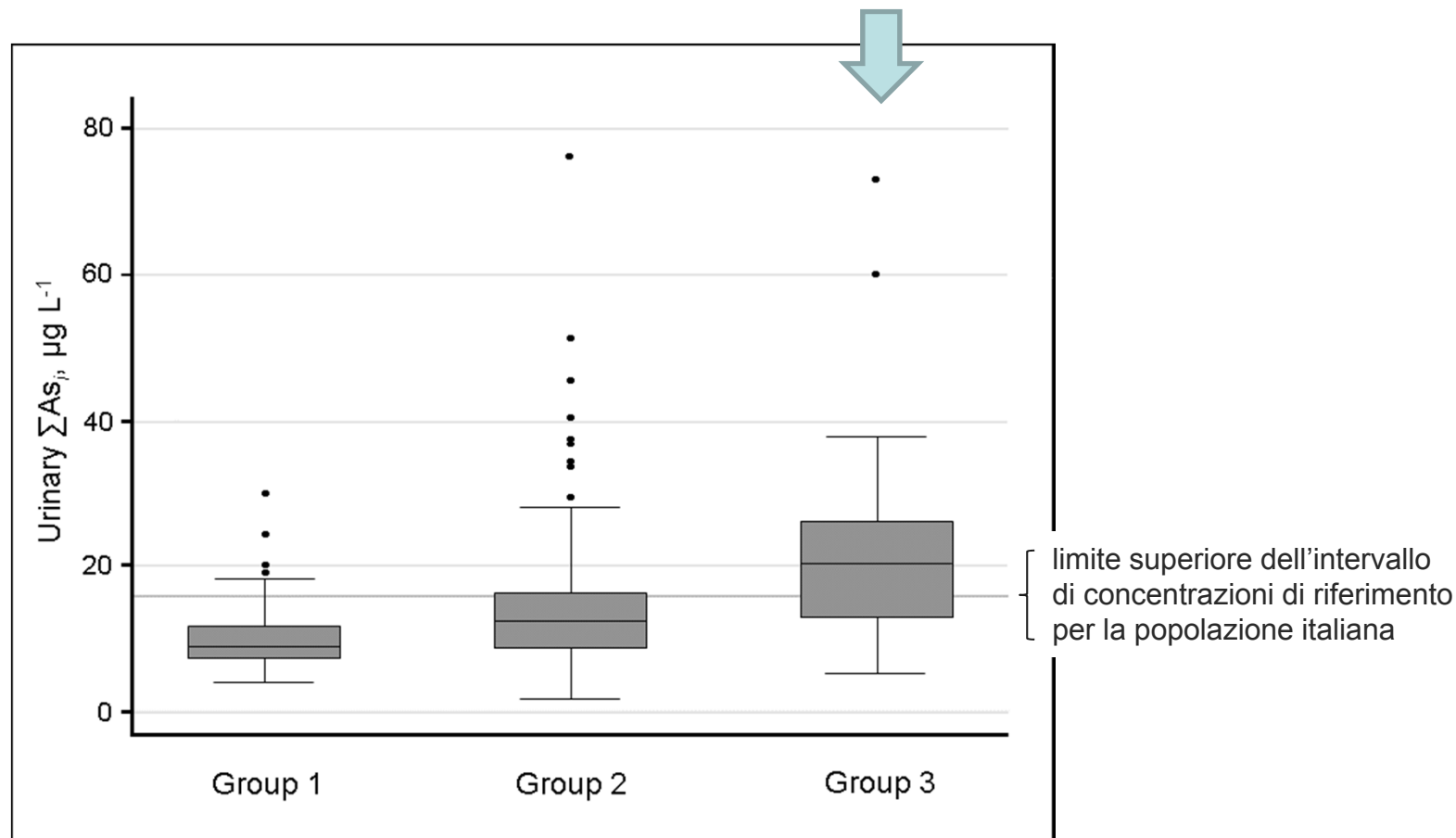
Area	Arsenic in tap water ($\mu\text{g/L}$)			
	Median (min-max)	Mean (S.D)	% samples $>5 \mu\text{g/L}$	% samples $>10 \mu\text{g/L}$
Viterbo province	26.6 (0.4 - 56.5)	21.2 (14.0)	87.5%	77.7%
Latina and Rome provinces	14.1 (0.3 - 148.9)	16.0 (16.6)	86.2%	73.4%



Gruppo 1: uso di acqua imbottigliata o ricorso al trattamento dell'acqua al fine di diminuire il contenuto di arsenico al di sotto dei $10 \mu\text{g/L}$
Gruppo 2: acqua imbottigliata come acqua da bere e uso di acqua di rubinetto con un contenuto di As $>10 \mu\text{g/L}$ solo per cucinare
Gruppo 3: uso acqua di rubinetto con un contenuto di As $>10 \mu\text{g/L}$ sia per bere che per cucinare

Risultati: biomarcatore di esposizione recente

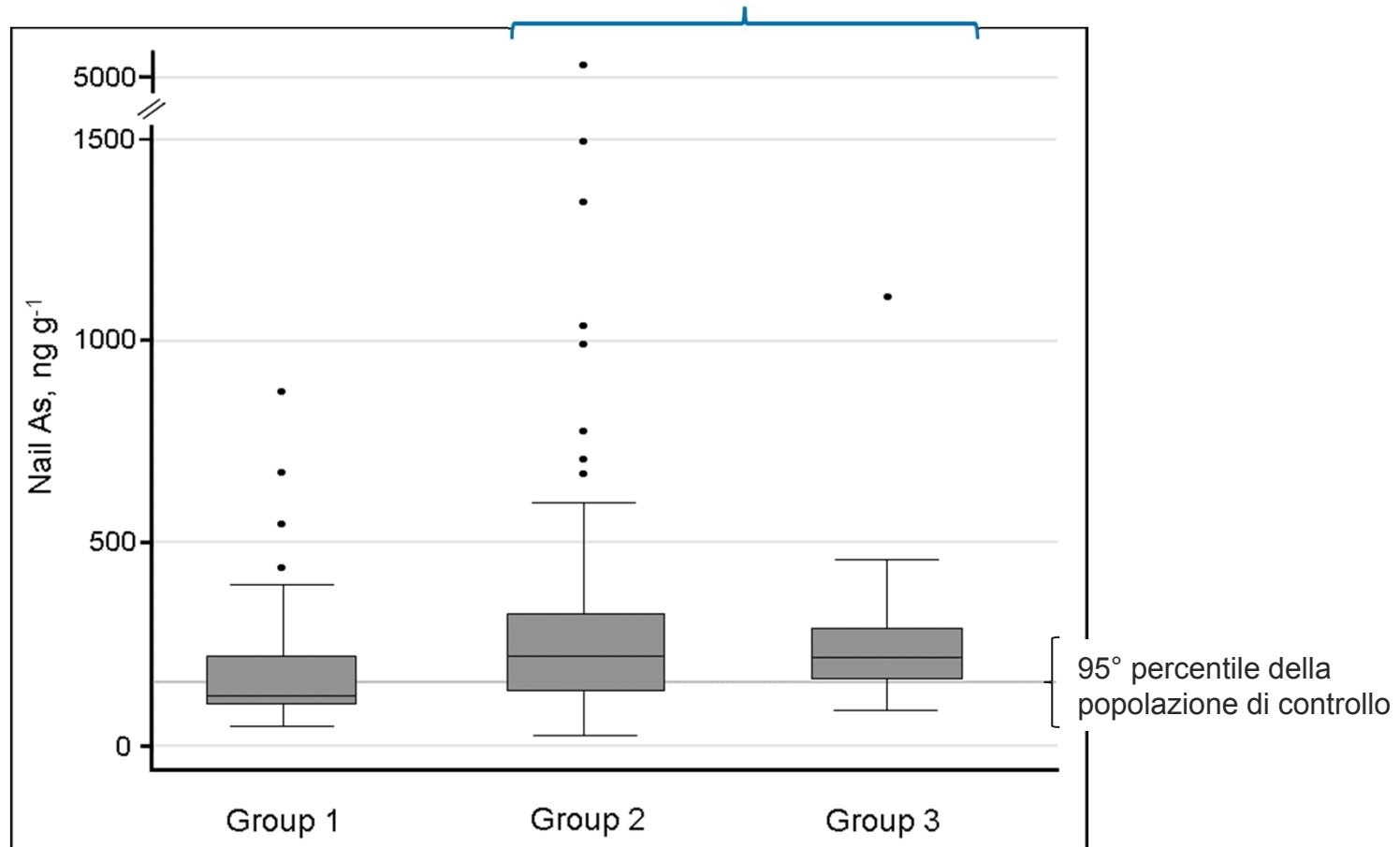
Esposizione continua ad essere elevata per l'uso di acqua di rete sia per bere che per cucinare



- Gruppo 1: uso di acqua imbottigliata o ricorso al trattamento dell'acqua al fine di diminuire il contenuto di arsenico al di sotto dei 10 μg/L
- Gruppo 2: acqua imbottigliata come acqua da bere e uso di acqua di rubinetto con un contenuto di As >10 μg/L solo per cucinare
- Gruppo 3: uso acqua di rubinetto con un contenuto di As >10 μg/L sia per bere che per cucinare

Risultati: biomarcatore di esposizione remota

Stessa esposizione pregressa indipendentemente delle variazioni recenti dovute a cambiamenti nell'uso dell'acqua (Gruppo 2): As_{unghie} consente di ricostruire l'esposizione 'storica'



Gruppo 1: uso di acqua imbottigliata o ricorso al trattamento dell'acqua al fine di diminuire il contenuto di arsenico al di sotto dei 10 $\mu\text{g/L}$
Gruppo 2: acqua imbottigliata come acqua da bere e uso di acqua di rubinetto con un contenuto di $As > 10 \mu\text{g/L}$ solo per cucinare
Gruppo 3: uso acqua di rubinetto con un contenuto di $As > 10 \mu\text{g/L}$ sia per bere che per cucinare

Variabilità nelle proporzioni dei metaboliti e indici di metilazione



□ Proporzioni dei metaboliti

Specie	Media	DS	Min	Max
As _i				
MMA				
DMA				



□ Indici di metilazione

Indici di metilazione	Media	DS	Min	Max
Primario (MMA/As _i)				
Secondario (DMA/MMA)				

Variabilità marcata se raffrontata con quella di altri studi analoghi

❑ Pratiche che influenzano l'esposizione alimentare

- Consumo regolare di acque di rubinetto e di sorgente ricche in arsenico
- Consumo di alimenti trasformati con impiego di acqua locale (es. pane)
- Consumo di alimenti vegetali prodotti localmente

EFFETTI

❑ Aumento dell'intensità dell'esposizione



❑ Modulazione della capacità di metabolizzazione e quindi detossificazione dell'organismo

☐ Marcatori urinari

- %DMA su somma (As-i + MMA + DMA)
- DMA/MMA (indice di metilazione secondario)

	%As _i	%MMA	%DMA	MMA/As _i	DMA/MMA
	Mean (standard deviation)				
Type of water used					

Test di Kruskal-Wallis

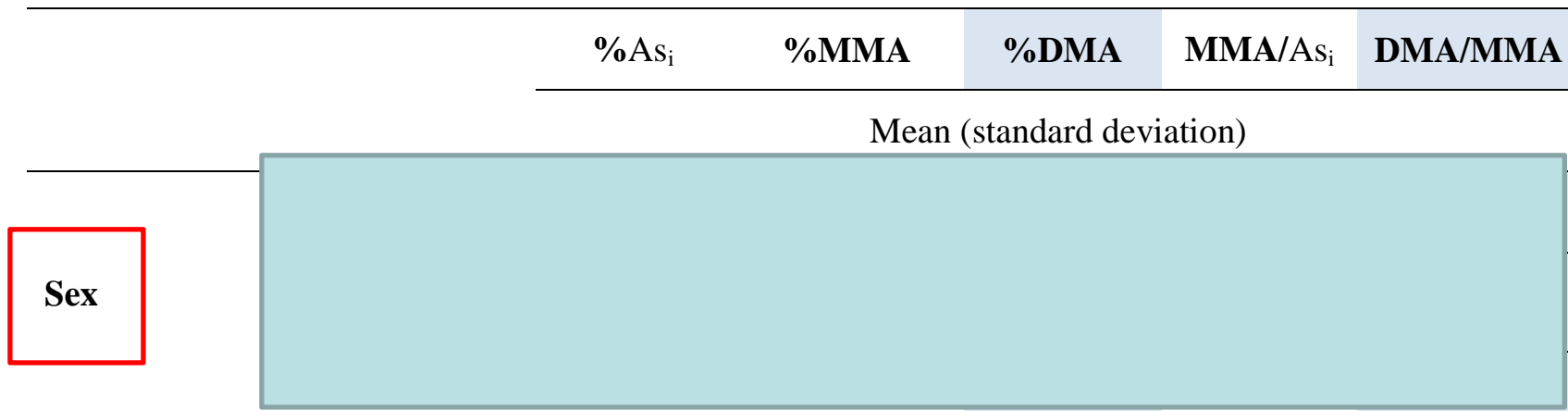
Elevata esposizione inibisce metiltransferasi coinvolte nella metilazione

Differente efficienza di metilazione fra sessi



☐ Marcatori urinari

- %DMA su somma (As-i + MMA + DMA)
- DMA/MMA (indice di metilazione secondario)



Test di Wilcoxon-Mann-Whitney

Conferma il più efficiente metabolismo dell'arsenico inorganico nel genere femminile emerso in altri studi

□ Marcatori urinari

- %DMA su somma (As-i + MMA + DMA)
- DMA/MMA (indice di metilazione secondario)

	%As _i	%MMA	%DMA	MMA/As _i	DMA/MMA
	Mean (standard deviation)				
BMI					

Test di Kruskal-Wallis

Altra associazione negativa è quella tra %DMA e consumo di bevande alcoliche

Relazioni fra variabili: modelli di regressione lineare



Results of univariate and multivariate analysis of the correlation between the various independent variables and the percentage and ratios of metabolites in the urine of Asi considered as dependent variables

Le variabili con $p < 0.05$ sono state inserite in un modello di regressione multivariato

Var indipendenti	Var dipendenti	% As _i		% MMA		% DMA		MMA/As _i		DMA/MMA	
		univariata	multivar.	univariata	Multivar.	univariata	Multivar.	univariata	Multivar.	univariata	Multivar.
As _i nell'acqua per cucinare											
As _i nell'acqua da bere											
femmine											
età											
BMI											
<10 sigarette al dì											
>10 sigarette al dì											
Consumo saltuario di alcol											
Consumo frequente di alcol											

* valori in **grassetto** sono statisticamente significativi ($p < 0.05$)

Conclusioni



- ❑ La popolazione studiata ha mostrato una **considerevole variabilità interindividuale nell'efficienza del metabolismo** dell'arsenico inorganico
- ❑ Questa variabilità viene ascritta alla presenza di **polimorfismi genetici** nella regolazione degli enzimi coinvolti nella biotrasformazione dell'arsenico inorganico
- ❑ Tuttavia **altri fattori** influenzano la capacità di metilazione e devono essere presi in considerazione quali **determinanti della vulnerabilità individuale in popolazioni esposte all'arsenico inorganico**
- ❑ In questo studio, nonostante la ridotta dimensione del campione, **associazioni negative** tra DMA% e DMA/MMA sono state osservate con **l'intensità dell'esposizione, il sesso maschile, l'IMC e il consumo di alcol**, mentre un'**associazione positiva** è stata osservata col **sesso femminile**
- ❑ La variabilità interindividuale nell'efficienza metabolica indica che **sottogruppi della popolazione sono più suscettibili agli effetti tossici dell'arsenico inorganico** a causa di un'inferiore capacità di metilazione e questo è un **elemento chiave la cui importanza va considerata nella valutazione e gestione del rischio**