



# ***Biomonitoraggio dell'arsenico urinario organico ed inorganico in quattro diverse aree inquinate in Italia***

*Fabrizio Minichilli<sup>1</sup>, Elisa Bustaffa<sup>1</sup>, Alessio Coi<sup>1</sup>, Liliana Cori<sup>1</sup>, Fabrizio Bianchi<sup>1</sup> e  
Gruppo di lavoro SEpiAs*

*<sup>1</sup> Unità di Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia - Istituto di Fisiologia Clinica - CNR– Pisa*



# Ricerca - Salute Pubblica

- Interesse agli effetti sulla salute umana associati ad **esposizioni a livelli medio-bassi di Arsenico** (Bustaffa et. al. (2014))
- **definizione marcatori** di esposizione per la sorveglianza in aree inquinate



## SEpiAs

Sorveglianza **E**pidemiologica in aree interessate da inquinamento da **A**rsenico  
 (finanziato dal Ministero della Salute – CCM 2010)



Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAs". *Epidemiol Prev* 2014; 38 (3-4).





## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio epidemiologico osservazionale multicentrico basato su:

- biomonitoraggio umano (BMU)
- intervista tramite somministrazione questionario

## **OBIETTIVI GENERALI**

- Valutare relazione tra esposizione umana ad As e marcatori di esposizione, di effetto biologico precoce e di rischio per la salute
- Definire indicatori per un sistema avanzato di sorveglianza ambiente-salute

## **OBIETTIVI DELLA VALUTAZIONE DELLE VIE DI ESPOSIZIONE AD As**

- Descrizione intra/tra aree dell'As nelle varie forme arsenicali
- Identificazione di soggetti con As superiore a valori di riferimento
- Valutare associazioni significative tra fattori di esposizione (autodichiarati), di suscettibilità genetica e concentrazione di As inorganico e Asi+MMA+DMA



# MATERIALI

## 4 aree italiane:

- **Viterbese e Amiata con inquinamento da As di origine naturale:**
  - nel viterbese As nell'acqua potabile superiore a  $10 \mu\text{g/L}$ ;
  - nell'amiatino fluidi geotermici e suolo con presenza di As;
- **Taranto e Gela dichiarati SIN con inquinamento da As di origine antropica**

## Partecipanti:

- **290 soggetti** reclutati con randomizzazione stratificata per sesso e classi di età (20-29, 30-39, 40-44 anni) come stabilito dal protocollo di studio
- **271/290 soggetti (93,4%)** hanno effettuato il prelievo di urine → Misurazione dell'As

Area	Gender and age classes											
	M				F				Total			
	20-29	30-39	40-44	Total	20-29	30-39	40-44	Total	20-29	30-39	40-44	Total
Amiata	10	12	6	<b>28</b>	11	11	8	<b>30</b>	21	23	14	<b>58</b>
Viterbese	15	11	6	<b>32</b>	16	15	9	<b>40</b>	31	26	15	<b>72</b>
Taranto	11	9	4	<b>24</b>	11	10	5	<b>26</b>	22	19	9	<b>50</b>
Gela	14	20	14	<b>48</b>	24	11	8	<b>43</b>	38	31	22	<b>91</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>52</b>	<b>30</b>	<b>132</b>	<b>62</b>	<b>47</b>	<b>30</b>	<b>139</b>	<b>112</b>	<b>99</b>	<b>60</b>	<b>271</b>



## **MATERIALI**

Per ogni soggetto reclutato:

**questionario standardizzato**



**informazioni a livello individuale**

(storia residenziale, stato socio-economico, esposizione ambientale e occupazionale, stile di vita e abitudini alimentari)

**prelievo campione di sangue**



**Marcatori di suscettibilità genetica**

coinvolti nel metabolismo dell'arsenico e nei processi di detossificazione (AS3MT, hOGG1 GST-M, GST-T)

**prelievo campione di urina**



**speciazione As**

arsenico inorganico ( $As_i$ ),  
specie monometilate (MMA)  
e dimetilate (DMA)



## **METODI**

### ***Valori di riferimento per As per identificazione soggetti outlier***

- SIVR:  $As_i$  da 0,1 a **1,5  $\mu\text{g/L}$** ;  $As_i + MMA + DMA$  da 2 a **15  $\mu\text{g/L}$**
- Priorità per la sorveglianza epidemiologica (Hays, 2010):  $As_i > 3,86 \mu\text{g/L}$
- 95° percentile della distribuzione dell' $As_i$  pari a **25  $\mu\text{g/L}$**

### ***Fattori di esposizione all'As in studio (rilevati da questionario)***

- *Consumo e uso di acqua dell'acquedotto*
- *Occupazionali*
- *Dieta (consumo di latticini, pasta, pane, cereali, carne, pesce)*
- *Consumo di prodotti locali o di produzione propria*



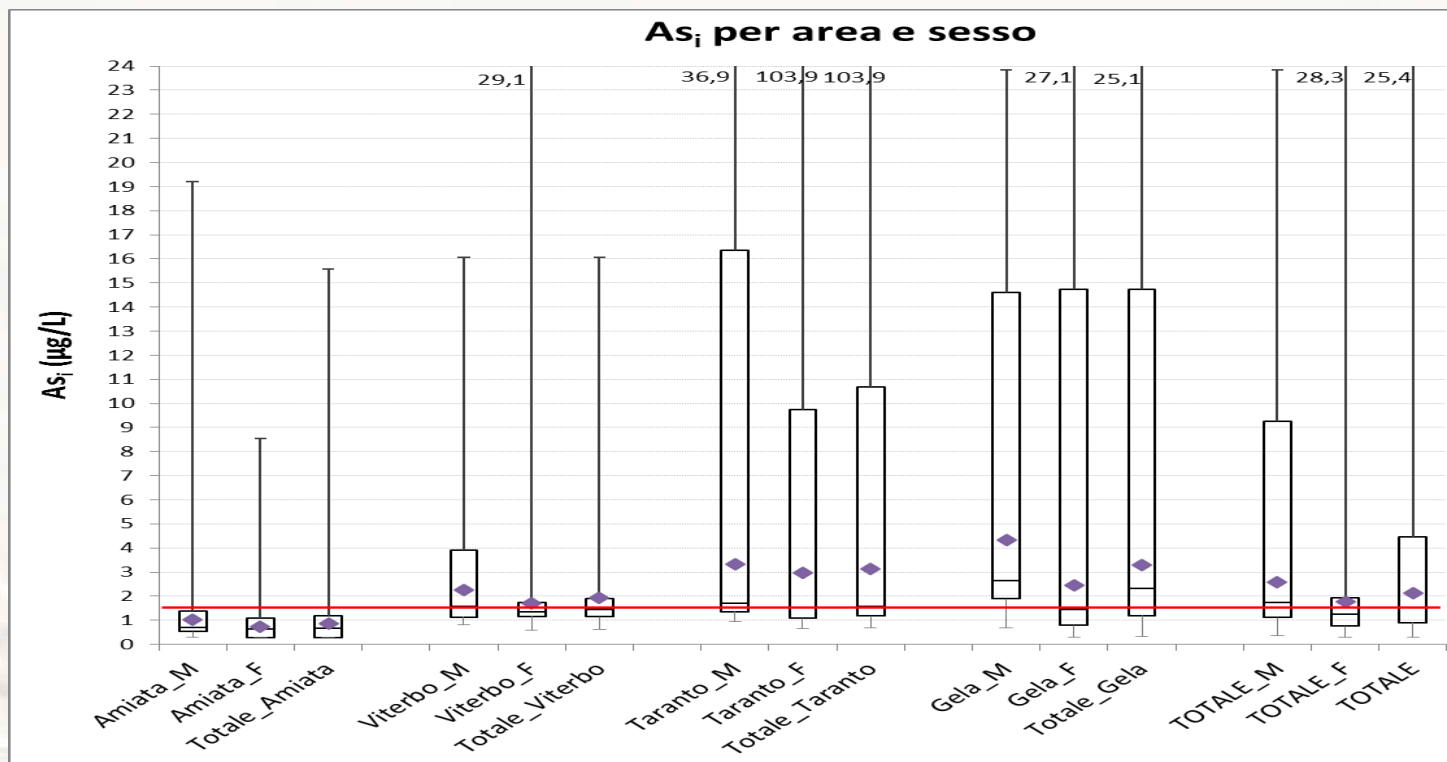
## **METODI STATISTICI**

**Modello di regressione lineare multivariato** per il calcolo di rapporti tra Medie Geometriche (**RMG**) di Asi e Asi + MMA + DMA per ogni fattore di esposizione:

- **RMG = MG esposti/MG non esposti aggiustati per classi di età, consumo pesce 3 gg precedenti al prelievo e fattori di suscettibilità genetica**
- L'esposizione è stata definita come dicotomica (consumo abituale/non consumo, esposizione occupazionale si/no)
- Le analisi di regressione sono state svolte su tutto il campione e stratificate per area e per sesso
- **La stratificazione ha permesso di identificare quali fattori potessero essere specifici per area e per sesso in modo da valutare le differenze delle vie di esposizione tra aree**



# RISULTATI – DISTRIBUZIONE DI ASI



- I campioni di Taranto e Gela mostrano alta variabilità della distribuzione dell'Asi
- Tra aree si osserva alta eterogeneità con valori di MG e 75p più elevati a Gela e Taranto (Gela: GM=3.3 µg/L, 75p=14.7 µg/L; Taranto: GM=3.1 µg/L, 75p=10.7 µg/L) in particolare nei maschi (Taranto: GM= 3.32 µg/L, 75p=19.0; Gela: GM=4.3 µg/L, 75p=14.6 µg/L)
- Considerazioni simili per Asi + MMA + DMA





# RISULTATI – soggetti con Asi superiore ai cutoff

Soggetti e percentuale sul totale del campione per area e sesso con valore di Asi superiore al Cutoff di 1,5 µg/l suggerito dalla SIVR

	Amiata n(%)	Viterbese n(%)	Taranto n(%)	Gela n(%)	Totale n(%)
Maschi	7(25,0)	18(56,3)	15(62,5)	41 (85,4)	81(61,4)
Femmine	5(16,7)	17(42,5)	14(53,8)	20(46,5)	56(40,3)
<b>Totale</b>	<b>12(20,7)</b>	<b>35(48,6)</b>	<b>29(58,0)</b>	<b>61(67,0)</b>	<b>137(50,6)</b>

Soggetti e percentuale sul totale del campione per area e sesso con valore di Asi+MMA+DMA superiori al cutoff di 15 µg/l suggerito dalla SIVR

	Amiata n(%)	Viterbese n(%)	Taranto n(%)	Gela n(%)	Totale n(%)
Maschi	4(14,3)	7(21,9)	8(33,3)	21(43,8)	40(30,3)
Femmine	3(10,0)	3(7,5)	7(26,9)	15(34,9)	28(20,1)
<b>Totale</b>	<b>7(12,1)</b>	<b>10(13,9)</b>	<b>15(30,0)</b>	<b>36(39,6)</b>	<b>68(25,1)</b>

Soggetti e percentuale sul totale del campione per area e sesso con valore di Asi superiori al cutoff di 3,86 µg/l suggerito da Hays et al. (2010)

	Amiata n(%)	Viterbese n(%)	Taranto n(%)	Gela n(%)	Totale n(%)
Maschi	4(14,3)	8 (25,0)	8(33,3)	21(43,8)	41(31,1)
Femmine	3(10,0)	3(7,5)	7(26,9)	15(34,9)	28(20,1)
<b>Totale</b>	<b>7(12,1)</b>	<b>11(15,3)</b>	<b>15(30,0)</b>	<b>36(39,6)</b>	<b>69(25,5)</b>



# RISULTATI RILEVANTI – Analisi di associazione

## Campione Amiata

Variabile del questionario	Sesso	risposta	n	%	MG Asi	RMG	p	IC95%
Consumo di latte intero di produzione propria o locale	M+F	NO	51	87.9	0.73			
		SI	7	12.1	2.96	<b>4.13</b>	<b>0.001</b>	<b>1,86-9,17</b>
	M	NO	24	85.7	0.83			
		SI	4	14.3	3.40	<b>4.40</b>	<b>0.026</b>	<b>1,21-16,05</b>
	F	NO	27	90.0	0.65			
		SI	3	10.0	2.46	<b>3.67</b>	<b>0.024</b>	<b>1,21-11,15</b>
Consumo di maiale di produzione propria o locale	M+F	NO	47	81.0	0.80			
		SI	11	19.0	1.19	<b>1.85</b>	<b>0.094</b>	<b>0,9-3,81</b>
	M	NO	23	82.1	0.84			
		SI	5	17.9	2.39	<b>2.94</b>	<b>0.094</b>	<b>0,82-10,54</b>
Consumo di pasta/pane di produzione propria o locale	M	NO	23	82.1	0.87			
		SI	5	17.9	2.07	2.40	0.178	0,65-8,86

Un cluster di pochi soggetti che consumano alimenti di produzione propria/locale



# RISULTATI RILEVANTI – Analisi di associazione

## Campione Viterbese

Variabile del questionario	Sesso	risposta	n	%	MG Asi	RMG	p	IC95%
Beve acqua di acquedotto pubblico?	M+F	NO	68	94.4	1.83			
		SI	4	5.6	4.61	1.65	0.259	0,68-4,01
Beve acqua imbottigliata?	M+F	NO	6	8.3	6.72			
		SI	66	91.7	1.72	0.54	0.124	0,24-1,19
Cucina con acqua di acquedotto pubblico?	M+F	NO	34	47.2	1.38			
		SI	38	52.8	2.60	<b>1.50</b>	<b>0.050</b>	<b>1-2,26</b>
Consuma latte intero almeno una volta alla settimana?	F	NO	30	75.0	1.60			
		SI	10	25.0	2.01	<b>2.40</b>	<b>0.020</b>	<b>1,16-4,96</b>
Consuma verdura fresca di produzione propria o locale?	F	NO	36	90.0	1.52			
		SI	4	10.0	4.39	<b>2.52</b>	<b>0.066</b>	<b>0,94-6,79</b>

- Aumento di Asi con l'uso e consumo di acqua di acquedotto;
- Aumento di Asi con il consumo di latte intero e di verdura di produzione propria.



# RISULTATI RILEVANTI – Analisi di associazione

## Campione Taranto

Variabile del questionario	Sesso	risposta	n	%	MG Asi	RMG	p	IC95%
E' mai stato esposto a polveri, sostanza chimiche, gas o radiazioni?	M+F	NO	28	56.0	2.26			
		SI	22	44.0	4.73	2.12	0.103	0,85-5,29
	M	NO	11	45.8	2.16			
		SI	13	54.2	4.78	2.26	0.229	0,57-8,94
	F	NO	17	65.4	2.33			
		SI	9	34.6	4.67	2.72	0.153	0,67-11,05
E' mai stato esposto per 1 anno o più a silice, lana di vetro?	M	NO	16	66.7	2.32			
		SI	8	33.3	6.83	<b>3.57</b>	<b>0.085</b>	<b>0,83-15,43</b>
E' mai stato esposto per 1 anno o più a asbesto o amianto?	M	NO	18	75.0	2.37			
		SI	6	25.0	9.20	<b>4.69</b>	<b>0.053</b>	<b>0,98-22,4</b>
E' mai stato esposto per 1 anno o più a solventi organici, tinture, acidi?	M+F	NO	36	72.0	2.62			
		SI	14	28.0	4.96	2.31	0.107	0,83-6,45
	M	NO	16	66.7	2.82			
		SI	8	33.3	4.62	1.68	0.491	0,36-7,83
	F	NO	20	76.9	2.46			
		SI	6	23.1	5.45	<b>4.23</b>	<b>0.092</b>	<b>0,78-23,1</b>
Consuma latte intero almeno una volta alla settimana?	M+F	NO	40	80.0	2.53			
		SI	10	20.0	7.35	<b>3.21</b>	<b>0.049</b>	<b>1,01-10,25</b>
Consuma Pesce di provenienza locale?	M+F	NO	10	20.0	1.35			
		SI	40	80.0	3.86	<b>3.02</b>	<b>0.071</b>	<b>0,9-10,06</b>
Consuma verdura fresca di produzione propria o locale?	M+F	NO	12	24.0	1.70			
		SI	38	76.0	3.79	2.22	0.142	0,76-6,51

- Indicazioni rilevanti in associazione a diverse esposizioni occupazionali
- Indicazioni di interesse per l'aumento di Asi con il consumo di latte intero;
- Di interesse l'aumento di Asi con il consumo di verdura e di pesce di provenienza locale.



# RISULTATI RILEVANTI – Analisi di associazione

## Campione Gela

Variabile del questionario	Sesso	risposta	n	%	MG Asi	RMG	p	IC95%
E' mai stato esposto per 1 anno o più a derivati del petrolio?	M	NO	23	50.0	3.53			
		SI	23	50.0	6.05	<b>1.73</b>	<b>0.082</b>	<b>0,93-3,24</b>
Ha mai lavorato in un'industria di prodotti chimici?	M	NO	29	63.0	3.24			
		SI	17	37.0	8.48	<b>2.45</b>	<b>0.005</b>	<b>1,33-4,54</b>
Consuma latte intero almeno una volta alla settimana?	F	NO	36	87.8	2.05			
		SI	5	12.2	8.61	<b>3.44</b>	<b>0.071</b>	<b>0,9-13,21</b>
Consuma pesce almeno una volta alla settimana?	M+F	NO	26	29.9	2.45			
		SI	61	70.1	3.94	<b>1.71</b>	<b>0.090</b>	<b>0,92-3,19</b>
	M	NO	13	28.3	2.35			
		SI	33	71.7	6.03	<b>2.44</b>	<b>0.010</b>	<b>1,26-4,73</b>
Consuma frutta almeno una volta alla settimana?	M	NO	5	10.9	1.97			
		SI	41	89.1	5.13	2.28	0.125	0,79-6,57

- Indicazioni rilevanti per gli uomini in associazione a diverse esposizioni occupazionali;
- Indicazioni di interesse per l'aumento di Asi con il consumo di latte intero nelle femmine;
- Di interesse l'aumento di Asi con il consumo di pesce e frutta in particolare nei maschi.



# RISULTATI RILEVANTI – Analisi di associazione

## Campione totale – 4 aree

Variabile del questionario	Sesso	risposta	n	%	MG Asi	RMG	p	IC95%
E' mai stato esposto per 1 anno o più a solventi organici, tinture, acidi?	M+F	NO	216	80.9	1.86			
		SI	51	19.1	3.87	<b>1.55</b>	<b>0.037</b>	<b>1,03-2,33</b>
	M	NO	97	74.6	2.25			
		SI	33	25.4	4.20	1.31	0.308	0,78-2,21
F	NO	119	86.9	1.59				
	SI	18	13.1	3.32	<b>2.02</b>	<b>0.042</b>	<b>1,03-3,98</b>	
E' mai stato esposto per 1 anno o più a derivati del petrolio?	M	NO	97	74.6	2.11			
		SI	33	25.4	5.05	1.50	0.153	0,86-2,61
Ha mai lavorato in un'industria di prodotti chimici?	M	NO	109	83.8	2.17			
		SI	21	16.2	7.25	<b>2.33</b>	<b>0.008</b>	<b>1,25-4,35</b>
Consuma latte intero almeno una volta alla settimana?	M+F	NO	202	75.7	2.01			
		SI	65	24.3	2.57	1.54	<b>0.018</b>	<b>1,08-2,21</b>
	F	NO	108	78.8	1.50			
		SI	29	21.2	3.10	<b>2.53</b>	<b>0.000</b>	<b>1,51-4,23</b>
Consuma pesce almeno una volta alla settimana?	M+F	NO	62	23.2	1.60			
		SI	205	76.8	2.33	<b>1.51</b>	<b>0.027</b>	<b>1,05-2,17</b>
	M	NO	27	20.8	1.62			
		SI	103	79.2	3.00	<b>2.05</b>	<b>0.007</b>	<b>1,22-3,43</b>
Consuma Pesce di provenienza locale?	M+F	NO	212	79.4	1.95			
		SI	55	20.6	3.07	1.56	0.105	0,91-2,67
	M	NO	100	76.9	2.37			
		SI	30	23.1	3.73	<b>2.47</b>	<b>0.046</b>	<b>1,01-6</b>
Consuma verdura fresca di produzione propria o locale?	F	NO	100	73.0	1.49			
		SI	37	27.0	2.71	<b>1.86</b>	<b>0.026</b>	<b>1,08-3,22</b>
Consuma frutta di produzione propria o locale?	M	NO	94	72.3	2.38			
		SI	36	27.7	3.44	<b>2.04</b>	<b>0.027</b>	<b>1,09-3,83</b>
Consuma pane/pasta di produzione propria o locale?	M	NO	118	90.8	2.49			
		SI	12	9.2	4.63	<b>2.91</b>	<b>0.006</b>	<b>1,36-6,24</b>

- Aumenti di Asi per diverse esposizioni occupazionali auto-dichiarate, in particolare per i maschi
- Significativi gli aumenti di MG di Asi per il consumo di latte intero e pesce
- Aumenti di Asi per il consumo di pesce, verdura fresca, frutta e pane/pasta di produzione propria/locale



## CONCLUSIONI

- I risultati mostrano medie di Asi e Asi+MMA+DMA più elevate in aree caratterizzate da presenza di As di origine antropica (Gela e Taranto)
- I risultati mostrano differenti vie di esposizione ad As tra aree
- Le principali vie di esposizione appaiono essere occupazionali e relative al consumo di pesce, frutta e verdura a Taranto e Gela
- Per Viterbo è significativa l'associazione con il consumo di acqua dell'acquedotto
- **I risultati sono rilevanti per identificare soggetti con valori di Asi elevati e per intraprendere misure di prevenzione allo scopo di diminuire i livelli di As nelle popolazioni esposte agendo sulle vie di esposizione specifiche per area**



# Grazie per l'attenzione