



DIEP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

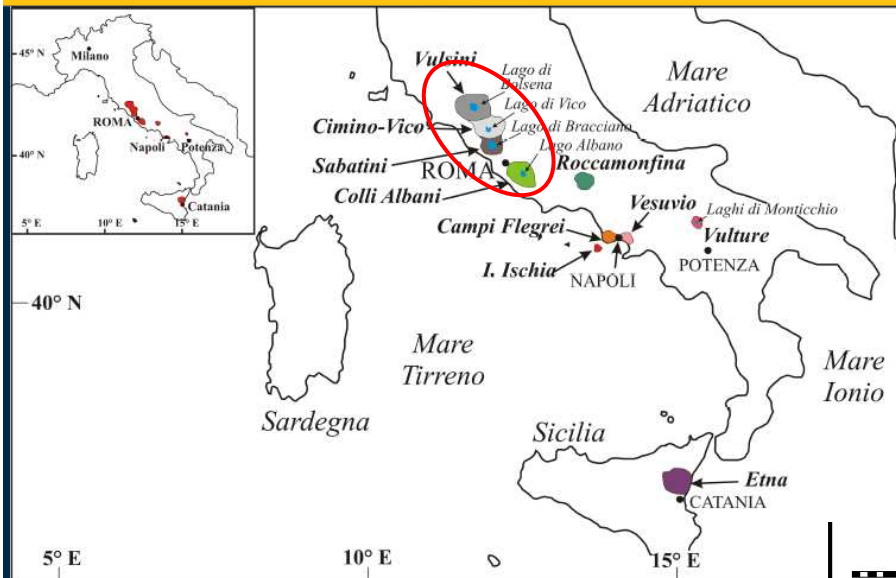
Arsenico nelle acque potabili e salute riproduttiva in 91 comuni del Lazio

Santelli E, D'Ippoliti D, Davoli M, Michelozzi P.

Bari *XXXVI* congresso - *Associazione Italiana di Epidemiologia*,
29-30-31 Novembre 2012



Il problema dell'arsenico nella Regione Lazio



1998 Direttiva Unione Europea (DWD) 98/83/CE
As <10 µg/L , recepita D.Lgs. 31/2001

2001- 2009 Italia ottiene 3 deroghe As <50 µg/L

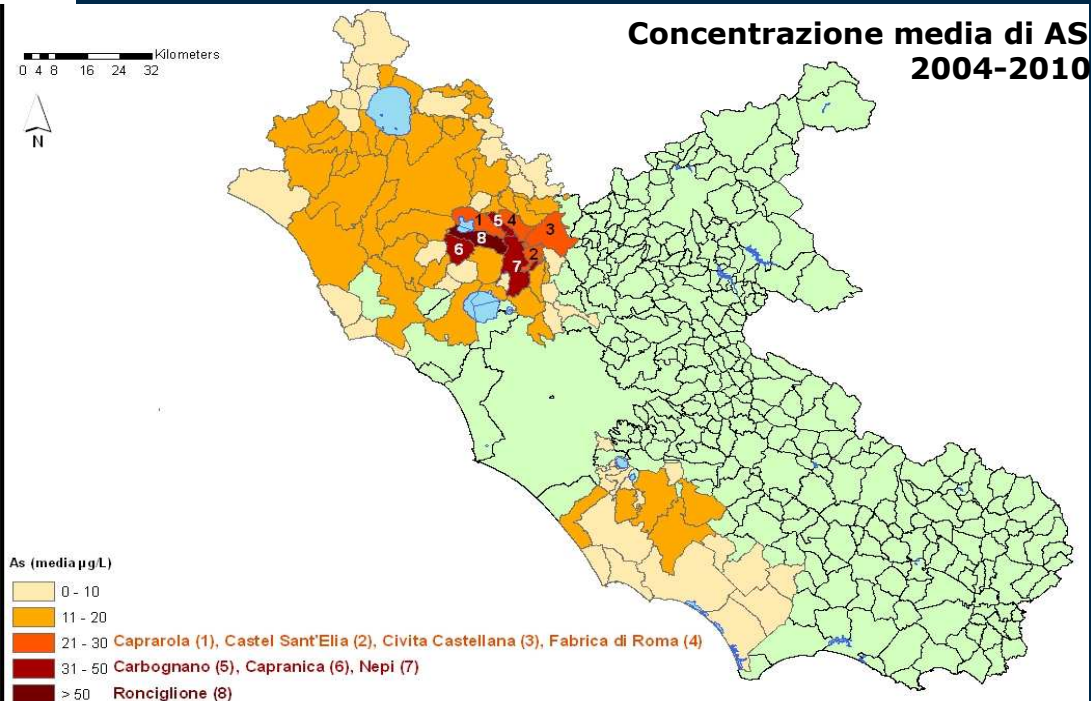
2010, Febbraio Italia chiede 4° deroga

2010, Ottobre CE rifiuta deroga fino a 50 µg/L,
concede deroghe fino a 20 µg/L

**As >10 µg/L
in 91 comuni stato di
emergenza**

(1.060.391 abitanti)

60 nella provincia di Viterbo
22 nella provincia di Roma
9 nella provincia di Latina



L'Assessorato all'Ambiente della Regione Lazio ha chiesto al Dipartimento di Epidemiologia di svolgere un'indagine per valutare lo stato di salute della popolazione nei 91 comuni del Lazio in cui è stato dichiarato lo stato di emergenza

Indagine epidemiologica in 3 fasi

1. Studio ecologico

- analisi mortalità, prevalenza e incidenza patologie associate ad esposizione ad As
- *analisi esiti della salute riproduttiva*

2. Studio di coorte

- ricostruzione dell'esposizione individuale con analisi geografica

3. Studio di biomonitoraggio

- biomarcatori (sangue e urine) per stimare esposizione individuale e danno pre-clinico cardiovascolare



Background: Arsenico e salute riproduttiva

In diversi studi epidemiologici è stata valutata l'associazione tra esposizione materna ad arsenico (As), attraverso il consumo di acqua potabile, ed effetti sulla salute riproduttiva

MECCANISMO BIOLOGICO

- ❖ Aumento dello stress ossidativo, alti livelli di citochine infiammatorie e leptina nella placenta e cordone ombelicale, riduzione delle cellule T placentari
 ➔ alterazione equilibrio immunitario (*Ahmed et al., 2011*)

- ❖ Stress ossidativo della placenta, incremento livelli omocisteina e riduzione gluatatione (processo infiammatorio)
 ➔ rischio di pre-eclampsia (*Cindrova-Davies et al. 2007*)

- ❖ Cambiamenti nell'espressione genica del feto
 ➔ alterazione della programmazione fetale (*Kile et al., 2012*)
 ➔ aumento suscettibilità a varie malattie dopo la nascita (*Jansson et al., 2007*) e nel corso della vita, anche a decenni di distanza dall'esposizione materna (*Smith et al., 2006, Yuan et al. 2007, Lindberg et al. 2008, Raqib et al., 2009*)

Autore, anno	Paese	Disegno di studio	Concentrazione arsenico	Outcome	Rischio
Hopenhayan-Rich et al., 2000	Cile	Ecologico	50-860 µg/l vs ≤ 0 µg/l	Nati morti Mortalità neonatale Mortalità post neonatale	RR=1.7 (1.5-1.9) RR=1.5 (1.4-1.7) RR=1.3 (1.2-1.3)
Ahmad et al, 2001	Bangladesh	Ecologico	>50 µg/l vs ≤ 20 µg/l	Nati morti	RR=2.5 (p-value=0.046)
Yang et al., 2002	Taiwan	Ecologico	>140 µg/l vs ≤ 1 µg/l	Nati pretermine Peso alla nascita (var. continua)	OR=1.10 (0.91-1.33) Beta=-29.05 gr. (-44.55, -13.55)
Chakraborti et al., 2003	India	Ecologico	>174 µg/l vs ≤ 40 µg/l	Nati morti	RR=0.89
Chakraborti et al., 2004	West Bengala, India	Ecologico	>400 µg/l vs ≤ 400 µg/l	Nati morti	RR=0.35 (p-value<0.05)
Milton et al., 2005	Bangladesh	Ecologico	≥50 µg/l vs < 50 µg/l	Nati morti Mortalità neonatale	RR=2.5 (1.3-4.9) RR=1.8 (0.9-3.6)
Kwok et al., 2006	Bangladesh	Ecologico	>200 µg/l vs < 10 µg/l	Nati morti Peso alla nascita (<2500 gr. Vs ≥ 2500 gr.)	OR=0.99 (0.99-1.00) OR=1.00 (0.99-1.01)
Von Ehrenstein et al., 2006	West Bengala, India	Ecologico	>200 µg/l vs ≤ 50 µg/l	Nati morti Mortalità neonatale Mortalità infantile	OR=6.07 (1.54-24.0) OR=2.81 (0.73-10.8) OR=1.33 (0.43-4.04)
Rahman et al., 2007	Bangladesh	Coorte	≥50 µg/l vs < 50 µg/l	Nati morti Mortalità infantile	RR=1.15 (1.05-1.26) RR=1.17 (1.03-1.32)
Rahman et al., 2008	Bangladesh	Coorte	>100 µg/l vs < 100 µg/l	Peso alla nascita (var. continua)	Beta=-82.42 gr. (p-value=0.058)
Cherry et al., 2008	Bangladesh	Ecologico	10-50 µg/l vs <10 µg/l >50 µg/l vs <10 µg/l	Nati morti Nati morti	OR=1.23 (0.87-1.74) OR=1.80 (1.14-2.86)
Myers et al., 2010	Mongolia, Cina	Ecologico	≥50 µg/l vs < 50 µg/l	Nati morti Nascite pretermine Mortalità neonatale	OR=1.18 (0.55-2.51) OR=1.02 (0.72-1.44) OR=2.01 (1.12-3.59)
Rahman et al., 2010	Bangladesh	Coorte	2° quintile (39-67 µg/l) vs 1° quintile (<38 µg/l) 3° quintile (68-133 µg/l) vs 1° quintile (<38 µg/l) 4° quintile (134-267 µg/l) vs 1° quintile (<38 µg/l) 5° quintile (268-2019 µg/l) vs 1° quintile (<38 µg/l) 2° quintile vs 1° quintile 3° quintile vs 1° quintile 4° quintile vs 1° quintile 5° quintile vs 1° quintile	Nati morti Mortalità infantile	OR=2.06 (0.51-8.38) OR=2.36 (0.60-9.23) OR=3.41 (0.92-12.33) OR=2.02 (0.50-8.24) HR=1.78 (0.44-7.16) HR=1.83 (0.45-7.35) HR=2.29 (0.58-9.05) HR=5.01 (1.41-17.84)



Obiettivo

Valutare gli esiti della salute riproduttiva nei 91 comuni del Lazio nel periodo 2001-2010

Gli esiti includono:

alterazione del rapporto tra i sessi (sex ratio)
natalità pre-termine
parti gemellari
basso peso alla nascita
Small for Gestional Age (SGA)
mortalità infantile



Metodi

Popolazione in studio	Gravidanze da donne residenti nei 91 comuni del Lazio con livelli di As > 10 µg/L periodo 2001-2010
Esposizione	VT: ≤ 10 µg/L, 10-20 µg/L, > 20µg/L LT, RM: Esposti vs Non esposti <i>Fonte: ARPA 2005-2010</i>
Misure di esito	Rapporto dei sessi alla nascita <i>Fonte: CeDAP</i>
	Nascite pretermine (nati da parti singoli tra 22° e 36°sett. + 6 giorni) Parti gemellari (parti avvenuti dopo 22° sett. di gestazione) Nati con basso peso alla nascita (nati dopo 22° sett. <2500 grammi) SGA (nati dopo 37° sett. con peso <2500) <i>Fonte: CeDAP</i>
	Mortalità infantile (decessi avvenuti entro il 1° anno di vita) <i>Fonte: ReNCaM</i>
Analisi statistica	Test binomiale: Sex ratio vs valore atteso (106 maschi/100 femmine)
	Modello Multilevel con regressione di Poisson Stime dei RR e IC 95% Variabili di confondimento: età della madre, spesa pro-capite per tabacco, SEP



DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE – i nati

	Lazio		Provincia di Viterbo		Provincia di Latina		Provincia di Roma	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sesso del neonato								
Maschio	129005	51.7	10862	52.1	25301	51.4	67062	51.6
Femmina	120563	48.3	9988	47.9	23969	48.6	62851	48.4
Peso alla nascita (gr.)								
<2500	15956	6.4	1258	6.0	3068	6.2	8615	6.6
2500-3999	218541	87.6	18226	87.4	42931	87.1	113887	87.7
≥4000	14939	6.0	1360	6.5	3253	6.6	7339	5.6
Media (DS)	3246 (527)		3272 (523)		3267 (532)		3234 (525)	
Mediana	3270		3300		3300		3250	
SGA								
No	225305	97.9	18984	98.0	44800	97.9	116721	97.8
Sì	4911	2.1	391	2.0	956	2.1	2616	2.2

	Lazio		Provincia di Viterbo		Provincia di Latina		Provincia di Roma	
	No.	‰	No.	‰	No.	‰	No.	‰
Mortalità								
Neonatale	659	2.6	47	2.3	130	2.6	355	2.7
Infantile	843	3.4	61	2.9	167	3.4	449	3.5



RISULTATI – Rapporto dei sessi alla nascita

Provincia di Viterbo

	Nati		Sex Ratio
	Maschi	Femmine	
Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)			
5.2 < As \leq 10	1612	1479	108.99
10 < As \leq 80.4	9249	8505	108.75*
Totale Provincia	10861	9984	108.78*

Provincia di Latina

	Nati		Sex Ratio
	Maschi	Femmine	
Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)			
Riferimento	9879	9346	105.7
1.6 \leq As \leq 19.8	15414	14604	105.55
Totale Provincia	25293	23950	105.61

Provincia di Roma

	Nati		Sex Ratio
	Maschi	Femmine	
Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)			
Riferimento	43670	40704	107.29
3.3 \leq As \leq 18.5	23382	22094	105.83
Totale Provincia	67052	62798	106.77



RISULTATI – nati pretermine

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	212	1.00	1.00	.	.
$10 < \text{As} \leq 20$	808	0.95	0.98	0.82	1.18
$20 < \text{As} \leq 80.4$	321	0.98	1.07	0.89	1.29

Provincia di Viterbo

Provincia di Latina

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1109	1.00	1.00	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	2026	1.15	1.03	0.92	1.14

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	6363	1.00	1.00	.	.
$3.3 \leq \text{As} \leq 18.5$	3257	0.95	0.95	0.91	0.99

Provincia di Roma



RISULTATI – parti gemellari

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	30	1.00	1.00	.	.
$10 < \text{As} \leq 20$	179	1.41	1.50	0.96	2.35
$20 < \text{As} \leq 80.4$	49	1.11	1.10	0.67	1.78

Provincia di Viterbo

Provincia di Latina

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	228	1.00	1.00	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	423	1.19	1.13	0.90	1.41

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1143	1.00	1.00	.	.
$3.3 \leq \text{As} \leq 18.5$	596	0.97	0.96	0.90	1.06

Provincia di Roma



RISULTATI – basso peso alla nascita

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	168	1.00	1.00	.	.
$10 < \text{As} \leq 20$	573	0.81	0.77	0.62	0.94
$20 < \text{As} \leq 80.4$	238	0.93	0.92	0.74	1.15

Provincia di Viterbo

Provincia di Latina

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	858	1.00	1.00	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	1448	1.09	1.01	0.89	1.14

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	4241	1.00	1.00	.	.
$3.3 \leq \text{As} \leq 18.5$	2303	1	0.99	0.94	1.05

Provincia di Roma



RISULTATI – SGA (Small Gestational Age)

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	68	1.00	1.00	.	.
$10 < \text{As} \leq 20$	239	0.83	0.78	0.57	1.09
$20 < \text{As} \leq 80.4$	84	0.81	0.80	0.56	1.12

Provincia di Viterbo

Provincia di Latina

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	405	1.00	1.00	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	551	0.88	0.93	0.77	1.12

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	1672	1.00	1.00	.	.
$3.3 \leq \text{As} \leq 18.5$	944	1.04	1.03	0.94	1.12

Provincia di Roma



RISULTATI – la mortalità infantile

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
$5.2 \leq \text{As} \leq 10$	9	1.00	1.00	.	.
$10 < \text{As} \leq 20$	40	1.05	0.82	0.33	2.03
$20 < \text{As} \leq 80.4$	12	0.88	0.87	0.34	2.21

Provincia di Viterbo

Provincia di Latina

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	58	1.00	1.00	.	.
$1.6 \leq \text{As} \leq 19.8$	109	1.2	0.91	0.57	1.44

Concentrazione media di As ($\mu\text{g/L}$)	N.	RR grezzo	RR agg.	IC 95%	
Riferimento	278	1.00	1.00	.	.
$3.3 \leq \text{As} \leq 18.5$	171	1.15	1.16	0.94	1.44

Provincia di Roma



Conclusioni

- ❖ Studio ecologico su esiti della gravidanza ed effetti su mortalità, incidenza e prevalenza di patologie tra i residenti del Lazio esposto a moderate concentrazioni di As
- ❖ L'analisi sugli esiti della salute riproduttiva non mette in evidenza effetti significativi ad eccezione del Sex ratio più alto nella provincia di Viterbo e incrementi non significativi per parti gemellari e nati pre-termine (Viterbo e Latina)
- ❖ Limite principale dello studio: analisi a livello comunale → non sono disponibili dati a livello individuale su esposizione e fattori di confondimento
- ❖ E' in corso la definizione di coorti di residenti che consentono di valutare l'esposizione a livello individuale



Bibliografia (1)

Wu J, Chen G, Liao Y, Song X, Pei L, Wang J, et al. Arsenic levels in the soil and risk of birth defects: a population-based case-control study using GIS Technology. *J Environmental Health* 2011;74:20–26.

Bloom MS, Fitzgerald EF, Kim K, Neamtiu I, Gurzau ES. Spontaneous pregnancy loss in humans and exposure to arsenic in drinking water. *Environ. Health* 2010;213:401–413.

Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, et al. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in Inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:325–329.

Rahamatullah M, Ara KZG, Sultana T, Jahan R. Effects of drinking water on spontaneous abortion and neonatal mortality. *Am-Eurasian Network Scientific Information* 2010;4:152–154.

Rahman A, Persson LA, Nermell B, Arifeen SE, Ekstrom EC, et al. Arsenic and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality. *Epidemiology* 2010;21:797–804.

SCHER, 2010 http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_120.pdf

Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am. J. Epidemiol* 2009;169:304–312.

Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu. Rev. Nutr.* 2009;29:381–399.

Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bulletin World Health Organization* 2008;86:172–177.

Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *JOEM* 2007;49:1097–1104.



Bibliografia (2)

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]

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]

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]

WHO, 2006: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html

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]

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]

Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ. Res* 2003;91:29–34. [PubMed: 12550085]

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]

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/

Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Herz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, et al. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ. Health Perspect* 2000;108:667–673.

Esposizione ad AS nei comuni del Lazio. Dati ARPA, 2005-2010

Comuni della provincia di Viterbo	n. prelievi	Concentrazione AS (μL)		
		Media	Min	Max
Graffignano	16	5.18	3	11
Bassano In Teverina	7	5.36	4	7
Orte	36	5.74	2	11
Bomarzo	11	6.86	6	9
Onano	7	7	5	10
Latera	8	7.03	5.7	8.5
Montalto Di Castro	41	7.41	1	22
Faleria	13	7.64	4.27	13
Gradoli	8	7.79	5.3	11
Acquapendente	33	8.12	1	25
Proceno	14	8.21	6.5	13
Canepina	16	8.27	5	14
Bassano Romano	10	8.49	4	14
Barbarano Romano	5	8.89	5	11
Grotte Di Castro	14	9.09	3	14
Monterosi	15	9.27	6.3	11.4
Vasanello	44	9.43	4	20
Valentano	14	9.52	4.3	27
Oriolo Romano	5	9.8	7	13
Bagnoregio	15	9.89	3	22
Cellere	14	10.16	6.5	21
Vejano	7	10.43	8	16
San Lorenzo Nuovo	28	10.46	1	24
Tarquinia	55	10.86	1	26
Gallese	15	10.9	6.46	20
Arlena Di Castro	15	11.07	2	20
Calcata	44	11.6	6.5	42
Blera	9	11.68	5	16
Vallerano	29	11.77	6.5	21
Piansano	12	11.89	7	19
Soriano Nel Cimino	50	12.02	3	30
Lubriano	11	12.2	6.5	19
Vignanello	45	12.57	5.1	27.5
Monte Romano	16	12.61	7.4	19
Corchiano	25	12.91	6.5	25
Bolsena	17	13.09	6.5	29
Montefiascone	78	13.46	3	23
Vitorchiano	18	13.54	1.2	24
Ischia Di Castro	10	13.81	4	36
Celleno	13	14.38	10	19
Tuscania	36	15.25	1	28
Canino	50	15.33	6.5	38
Tessennano	10	15.4	6	27
Viterbo	241	15.45	1	66
Castiglione In Teverina	11	15.66	4.2	22
Sutri	28	16.1	1	64
Vetralla	105	16.18	1	62
Civitella D'Agliano	18	16.7	2.6	23
Capodimonte	13	17.42	3.6	27
Marta	14	17.5	6.5	23
Villa San Giovanni In Tuscia	10	18.7	12	29
Farnese	44	19.42	6.5	47
Caprarola	15	24.59	3	60
Fabrica Di Roma	63	26.79	6.5	66
Castel Sant'Elia	61	28.53	1	70
Civita Castellana	127	29.51	2.5	72
Carbognano	12	30.02	13.7	51
Nepi	103	30.8	1	62
Capranica	69	31.71	6.5	250
Ronciiglione	50	80.38	3	350

Comuni della provincia di Latina	n. prelievi	Concentrazione AS (μL)		
		Media	Min	Max
Priverno	46	1.57	1	3
Sezze	267	3.89	1	19.5
Sermoneta	107	4.58	1	15
Sabaudia	44	4.65	1.5	10
Pontinia	36	4.83	1.5	10
Latina	271	6.16	1	22
Aprilia	447	8.59	1	20
Cori	351	15.02	1	52
Cisterna Di Latina	700	19.77	1	143

Comuni della provincia di Roma	n. prelievi	Concentrazione AS (μL)		
		Media	Min	Max
Santa Marinella	71	3.3	1	12
Ciampino	121	4.07	1	14
Castel Gandolfo	9	6.44	3	13
Castelnuovo Di Porto	34	6.91	1	19
Civitavecchia	278	7.14	1	18
Magliano Romano	19	8.26	5	10
Albano Laziale	35	8.27	1	21
Genzano Di Roma	12	8.75	1	23
Anzio	74	8.85	1	14
Lariano	57	9.04	1	27
Ariccia	23	9.67	1	24
Sacrofano	24	9.85	1	27
Nettuno	45	9.87	1	34
Ardea	52	10.14	1	23
Formello	28	10.77	1	30
Tolfa	90	12.43	1	19
Velletri	285	13.84	1	96
Lanuvio	26	14.31	1	22
Bracciano	97	17.42	3	51
Campagnano Di Roma	28	17.46	1	41
Mazzano Romano	12	17.75	10	23
Trevignano Romano	31	18.52	6	30