



## Studi epidemiologici su popolazioni umane esposte a basse e moderate concentrazioni di arsenico nelle acque potabili

### Epidemiological studies on population exposed to low-to-moderate arsenic concentration in drinking water

Elisa Bustaffa, Fabrizio Bianchi

Istituto di fisiologia clinica del CNR, Unità di epidemiologia ambientale e registri di patologia, Pisa

**Corrispondenza:** Elisa Bustaffa; e-mail: [elisa.bustaffa@ifc.cnr.it](mailto:elisa.bustaffa@ifc.cnr.it)

#### Riassunto

L'arsenico e i suoi composti inorganici sono classificati come cancerogeni certi per l'uomo. Molti studi epidemiologici condotti in aree del mondo caratterizzate da elevate concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, anche fino a 3.000 µg/l, riportano associazioni tra l'esposizione ad arsenico e cancro della pelle, della vescica, del polmone, del fegato e dei reni, così come malattie cardiovascolari, diabete ed effetti sia sulla riproduzione sia sullo sviluppo.

La popolazione generale non è solitamente esposta a queste concentrazioni di arsenico e negli ultimi anni sta crescendo sempre più la preoccupazione che anche moderate o basse concentrazioni di arsenico nelle acque potabili (10-150 µg/l) possano indurre esiti dannosi sulla salute umana. L'Organizzazione mondiale della sanità raccomanda per l'arsenico nelle acque potabili il valore massimo di 10 µg/l.

Quasi tutti gli studi epidemiologici condotti su popolazioni esposte a concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, da basse a moderate, sono limitati a causa dei problemi derivanti sia dalla valutazione dell'esposizione individuale sia dalla bassa numerosità delle popolazioni in studio.

Lo scopo di questa rassegna è raccogliere ciò che è presente in letteratura per quanto riguarda gli effetti sulla salute associati all'esposizione a concentrazioni di arsenico, da basse a moderate, nelle acque destinate al consumo umano (10-150 µg/l) in modo da cercare di ottenere un quadro globale degli esiti che tale esposizione può avere sulla popolazione generale.

*Epidemiol Prev* 2014; 38 (3-4) suppl 1: 14-24

**Parole chiave:** arsenico, acque destinate al consumo umano, concentrazioni da basse a moderate, effetti sulla salute

#### Abstract

*Arsenic and its inorganic compounds are classified as human carcinogens. Several epidemiological studies conducted in areas of the world characterized by high arsenic concentration in drinking water, even up to 3,000 µg/l, report associations between arsenic exposure and skin, bladder, lung, liver and kidney cancer as well as cardiovascular diseases, diabetes and reproductive and developmental effects. Since general population is not exposed to these high arsenic concentrations in the last years attention focused on adverse health effects that low-to-moderate arsenic concentrations (0-150 µg/l) in drinking water could induce. The World Health Organization recommends a maximum limit of 10 µg/l for arsenic in drinking water.*

*Almost all epidemiological studies conducted on populations exposed to low-to-moderate arsenic concentrations in drinking water are limited due to problems arising from both individual exposure assessment and low subjects number.*

*The aim of the present review is to collect literature-based evidences regarding adverse health effects associated with exposure to low-to-moderate arsenic concentrations in drinking water (10-150 µg/l) in order to obtain a comprehensive picture of the health outcomes that such exposure can have on general population.*

*Epidemiol Prev* 2014; 38 (3-4) suppl 1: 14-24

**Key words:** arsenic, drinking water, low to moderate concentrations, health outcomes

E' ormai noto che l'International Agency for Research on Cancer (IARC) classifica l'arsenico (As) e i suoi composti inorganici come appartenenti al Gruppo 1 e quindi sicuramente cancerogeni per l'uomo.<sup>1</sup> Studi epidemiologici hanno infatti osservato che l'esposizione a elevate concentrazioni di arsenico inorganico nelle acque potabili è associata a un aumento del rischio di cancro della vescica,<sup>2-5</sup> del polmone,<sup>5-12</sup> della pelle,<sup>13-16</sup> dei reni, della prostata e del fegato,<sup>16-24</sup> così come un aumento di rischio per malattie cardiovascolari, diabete ed effetti sia sullo sviluppo sia sulla riproduzione.<sup>25,26</sup>

Questi studi sono condotti in aree del mondo caratterizzate da elevate concentrazioni di arsenico nelle acque potabili che in alcuni casi sfiorano i 3.000 µg/l, come per esempio Taiwan, Bangladesh e Cile. Solitamente, però, la popolazione generale non è esposta a livelli così elevati di arsenico nelle acque potabili e negli ultimi anni sta crescendo sempre più la preoccupazione che anche moderati o bassi livelli di arsenico nelle acque potabili possano indurre esiti dannosi sulla salute umana. La valutazione dei rischi per la salute dovuti a esposizioni a concentrazioni relativamente elevate di arsenico (10-150 µg/l) è diventata, infatti, oggetto di un considerevole interesse nel campo sia della legislatura sia della salute pubblica. Il National Council of Research (NRC) degli Stati Uniti ha affermato chiaramente che «*additional epidemiologic evaluations are needed to characterize the dose-response relationship for arsenic-associated cancer and non cancer endpoints, especially at low doses*» e allo stesso tempo conclude che la linea guida di «*50 µg/l does not achieve... public health protection, and therefore, requires downward revision as promptly as possible*».<sup>27</sup> Come conseguenza, l'Organizzazione mondiale della sanità (World Health Organization – WHO) raccomanda per l'arsenico nelle acque potabili il valore massimo di 10 µg/l.<sup>28</sup>

Quasi tutti gli studi epidemiologici condotti su popolazioni esposte a concentrazioni di arsenico da basse a moderate nelle acque potabili sono limitati a causa del problema relativo alla valutazione dell'esposizione individuale. Il grado con il quale le stime di rischio di questi studi riflettono il «vero» rischio dipendono, infatti, dall'accuratezza delle stime e dall'appropriata identificazione del periodo di esposizione rilevante, che nel caso dell'arsenico può essere anche di decine di anni precedenti la diagnosi.<sup>29</sup> Commettere errori relativamente piccoli durante i periodi di esposizione può avere serie conseguenze sul rischio osservato. Alcuni errori nella stima dell'esposizione pregressa sono inevitabili e quando è presente un vero rischio e la misclassificazione dell'esposizione è di tipo non-differenziale, si crea un *bias* nella stima del rischio, che tende a zero. Tale misclassificazione, cioè, genera una sottostima del vero rischio. L'errore nella stima delle esposizioni, quindi, può diventare talmente grande da rendere problematica l'individuazione di un piccolo aumento nell'eccesso di rischio. Un altro problema riscontrato è che molti di questi studi hanno una bassa numerosità e ciò limita la loro potenza statistica nell'individuare livelli di rischio più bassi.

A fronte delle limitazioni sopra descritte riguardanti gli studi epidemiologici che non valutano l'esposizione individuale all'arsenico, la totalità degli studi concorda sulla necessità di effettuare studi di coorte prospettici che prevedano una valutazione dell'esposizione di tipo individuale in modo da poter stabilire la cau-

salità delle associazioni evidenziate. E' quindi necessario uno sforzo per stimare in modo accurato l'esposizione pregressa ad arsenico a livello individuale attraverso studi statistici robusti e con grande numerosità con l'obiettivo di ottenere risultati attendibili.

Lo scopo di questa rassegna è raccogliere ciò che è presente in letteratura per quanto riguarda gli effetti sulla salute associati all'esposizione a basse e moderate concentrazioni di arsenico nelle acque destinate al consumo umano (10-150 µg/l) in modo da ottenere una descrizione del quadro globale degli esiti che tale esposizione può avere sulla popolazione generale, e capire in quale direzione si sta muovendo il reperimento delle conoscenze. Gli articoli sono stati estratti da PubMed fino al 2013; sono stati esclusi sia quegli articoli che riportavano come misura dell'esposizione individuale la concentrazione di arsenico nelle urine e nel sangue, sia gli articoli che riportavano esposizioni a concentrazioni di arsenico nelle acque superiori a 150 µg/l.

Nelle tabelle il campo «esposizione» si riferisce all'esposizione dei soggetti all'arsenico nelle acque e il campo «Area in studio - conc. As» riporta la concentrazione di arsenico nelle acque dell'area dove è stato effettuato lo studio.

La rassegna è suddivisa in due sezioni: la prima relativa agli effetti cancerogeni, la seconda agli effetti non cancerogeni. All'interno di ogni sezione vi è una suddivisione in paragrafi relativi ai vari organi bersaglio. Alla fine di ogni paragrafo si riportano a confronto, se esistenti, i risultati degli studi di coorte prospettici effettuati sull'organo bersaglio in questione. Quando nel testo viene riportata la dizione «concentrazioni di arsenico» il riferimento è alle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili.

## EFFETTI CANCEROGENI

### Cancro della pelle

Lo studio caso-controllo ASHRAM (Arsenic Health Risk Assessment and Molecular Epidemiology) condotto in Europa tra Ungheria, Romania e Slovacchia su 529 casi e 540 controlli, è il primo studio a riportare un'associazione tra il carcinoma basocellulare e l'esposizione a concentrazioni di arsenico inferiori a 50 µg/l.<sup>30</sup>

Uno studio di coorte prospettico effettuato a Copenhagen, Danimarca, dove le concentrazioni medie di arsenico sono comprese tra 0,05 e 25,3 µg/l, non riscontra invece alcuna associazione tra l'esposizione ad arsenico e cancro del polmone, della vescica, dei reni, del fegato, della prostata, del colon-retto, melanoma della pelle.<sup>31</sup> In particolare, gli autori osservano un'associazione inversa tra basse concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e rischio di cancro della pelle, ma al contempo dichiarano di interpretare tale risultato con molta cautela.<sup>31</sup>

### Cancro della vescica

Due studi caso-controllo condotti negli Stati Uniti non riportano alcuna associazione tra il rischio di cancro della vescica e l'esposizione a concentrazioni di arsenico comprese tra 10 e 50 µg/l<sup>32</sup> e >10 µg/l.<sup>33</sup>

Associazioni statisticamente significative tra concentrazioni di arsenico e cancro della vescica sono invece rilevate in uno studio ecologico in Argentina (concentrazioni di arsenico 40-178 µg/l)<sup>34</sup> e in uno studio caso-controllo in Finlandia (concentrazioni di arsenico >0,5 µg/l).<sup>35</sup>

Nella zona nordorientale di Taiwan uno studio di coorte riporta un'associazione statisticamente significativa tra il carcinoma delle cellule transizionali (TCC) e concentrazioni di arsenico superiori a 100 µg/l<sup>20</sup> mentre un altro studio di coorte effettuato sulla stessa coorte ma con un periodo di follow-up più lungo riporta un rischio di TCC elevato ma non statisticamente significativo per il gruppo esposto a concentrazioni inferiori a 100 µg/l.<sup>36</sup>

### Cancro del polmone

In Belgio uno studio ecologico riporta un aumento di mortalità per cancro del polmone solo tra la popolazione maschile residente nei pressi di una fonderia di zinco (concentrazioni di arsenico 20-50 µg/l). Gli autori riportano che l'aumento di mortalità potrebbe essere dovuto o ad attività lavorative pregresse o al fumo di sigaretta.<sup>37</sup>

Nello studio ecologico condotto da Lewis et al. nella Contea Millard si rilevano difetti di mortalità statisticamente significativi per il tumore del sistema respiratorio in entrambe i generi in un'area

dove le concentrazioni di arsenico sono comprese tra 14 e 166 µg/l,<sup>20</sup> facendo quasi pensare a un'esposizione protettiva.

In America Latina, uno studio ecologico condotto in Argentina riporta una relazione dose-risposta tra esposizione ad arsenico (40-178 µg/l) e cancro del polmone<sup>16</sup> e uno studio caso-controllo condotto in Cile evidenzia un trend marcato per il cancro del polmone a crescenti concentrazioni di arsenico (da 10 a 50 µg/l).<sup>6</sup>

Uno studio ecologico in Idaho, invece, non riscontra alcun aumento di rischio di cancro del polmone per esposizioni a concentrazioni di arsenico <10 µg/l, ma solo un tasso di incidenza significativamente più elevato tra i maschi nelle contee con esposizioni a concentrazioni di arsenico comprese tra 2 e 10 µg/l e >10 µg/l e un tasso più elevato, ma non significativo, tra le femmine per le stesse classi di concentrazione.<sup>38</sup>

Le evidenze finora riscontrate sono insufficienti per concludere che esiste un'associazione tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <150 µg/l e cancro della pelle, della vescica e del polmone (tabella 1).

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC 95%)	Esposizione (µg/l)	Rif.
<b>CANCRO DELLA PELLE</b>				
Ungheria, Romania, Slovacchia <100 µg/l	caso-controllo 529 casi, 540 controlli	OR=1,18 (1,08-1,28)	<50	[30]
Danimarca	coorte prospettico ('93-'97) 57.053 soggetti	IRR=0,88 (0,84-0,94) p=0,0004	0,05-25,3 vs <0,05	[31]
<b>CANCRO DELLA VESCICA</b>				
US 0,5-160 µg/l	caso-controllo	NESSUNA associazione	10-50 vs <10	[32]
US - Michigan 0-100 µg/l	caso-controllo 411 casi, 566 controlli	NESSUNA associazione	>10 vs <1	[33]
Argentina - Cordoba 100-2000 µg/l	ecologico 2.750.000 abitanti	SMR <sub>M</sub> =0,80 (0,66-0,96); SMR <sub>F</sub> =1,21 (0,85-1,64) SMR <sub>M</sub> =1,42 (1,14-1,74); SMR <sub>F</sub> =1,58 (1,01-2,35) SMR <sub>M</sub> =2,14 (1,78-2,53); SMR <sub>F</sub> =1,82 (1,19-2,64) P <sub>trendM</sub> =0,001; P <sub>trendF</sub> =0,04	Low vs <40 Medium vs <40 High vs 40	[34]
Finlandia <0,05-64 µg/l Mediana 0,14 µg/l	coorte (1967-1980) 61 casi, 275 soggetti riferim.	RR=1,53 (0,75-3,09) RR=2,44 (1,11-5,37)	0,1-0,5 vs <0,1 ≥0,5 vs <0,1	[35]
Taiwan nordorientale <0,15-3000 µg/l	coorte 8.086 soggetti	Carcinoma cellule transizionali (TCC) RR=1,9 (0,1-32,5) RR=8,2 (0,7-99,1) RR=15,3 (1,7-139,9) p <0,05	10,1-50 vs ≤10 50,1-100 vs ≤10 >100 vs ≤10	[2]
Taiwan nordorientale <0,15-3000 µg/L	coorte 8.086 soggetti	Ass. non signif. tra conc. As e TCC	<100 vs ≤10	[36]
<b>CANCRO DEL POLMONE</b>				
Belgio 20-50 µg/l	ecologico	SMR <sub>M</sub> =1,05 (0,94-1,18)	20-50 vs <20	[37]
US - Millard County 3,5-620 µg/l	ecologico 2.203 soggetti	SMR <sub>M</sub> =0,57 (0,38-0,82) SMR <sub>F</sub> =0,44 (0,16-0,95) p <0,05	14-166 vs <14	[20]
Argentina 100-2.000 µg/l	ecologico 2.750.000 abitanti	SMR <sub>M</sub> =0,92 (0,85-0,98) SMR <sub>F</sub> =1,24 (1,06-1,42) SMR <sub>M</sub> =1,54 (1,44-1,64) SMR <sub>F</sub> =1,34 (1,12-1,58) SMR <sub>M</sub> =1,77 (1,63-1,90) SMR <sub>F</sub> =2,16 (1,83-2,52) P <sub>trendM</sub> <0,001; P <sub>trendF</sub> <0,001	Low vs <40 Medium vs <40 High vs >40	[16]
Cile fino a 860 µg/l (1958-1970) <40 µg/l nel 2000	caso-controllo 152 casi, 419 controlli	OR=1,6 (0,5-5,3) OR=3,9 (1,2-12,3)	10-29 vs <10 30-49 vs <10	[6]
US-Idaho 0,1-950 µg/l	ecologico 44 contee	IR <sub>M</sub> =74,0 (71,2-76,8) vs IR <sub>M</sub> =65,0 (61,7-68,4) IR <sub>M</sub> =80,0 (75,5-84,8) vs IR <sub>M</sub> =65,0 (61,7-68,4) IR <sub>F</sub> =45,2 (43,2-47,2) vs IR <sub>F</sub> =38,3 (36,0-40,8)	2-10 vs <2 ≥10 vs <2 2-10 vs <2	[38]
RR: Rischio relativo; OR: Odds Ratio; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; M: maschi; F: femmine; TCC: carcinoma delle cellule transizionali; IR: tasso di incidenza; IRR: rapporto dei tassi di incidenza. RR: Relative Risk; OR: Odds Ratio; SMR: Standardized Mortality Ratio; M: males; F: females; TCC: Transitional Cell Carcinoma; IR: Incidence Rate; IRR: Incidence Rate Ratio.				

Tabella 1. Esposizioni a concentrazioni di As da basse a moderate in acque destinate al consumo umano e cancro.

Table 1. Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and cancer.

## EFFETTI NON CANCEROGENI

### Lesioni cutanee

Studi epidemiologici in diverse regioni del mondo hanno dimostrato una marcata associazione tra ingestione di arsenico inorganico a lungo termine e lesioni cutanee, di solito in forma di ipercheratosi, iperpigmentazione o ipopigmentazione. Osservazioni di lesioni della pelle in seguito a esposizione cronica a basse dosi di arsenico inorganico hanno suggerito che gli effetti sulla pelle possono fornire indicazioni sensibili rispetto agli effetti tossici da arsenico inorganico.<sup>39</sup>

Nel Bengala occidentale uno studio trasversale su 7.683 soggetti riporta un'associazione tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <100 µg/l e prevalenza di cheratosi e di iperpigmentazione in entrambi i generi.<sup>40</sup> Uno studio caso-controllo condotto su 504 casi e 2.201 controlli in Matlab, Bangladesh, riporta una relazione dose-risposta con un trend significativo ( $p < 0,001$ ) tra l'esposizione media ad arsenico (10-150 µg/l) e lesioni cutanee, in entrambi i generi. I maschi presentano, comunque, un rischio più elevato per lesioni cutanee rispetto alle femmine.<sup>41</sup> Sempre in Bangladesh, lo stesso gruppo di ricerca ha condotto uno studio ecologico di prevalenza tra 13.705 donne di età superiore ai 18 anni in 53 villaggi e uno studio caso-controllo su 176 coppie caso-controllo, sempre di sole donne. Lo studio ecologico riporta una bassa prevalenza di lesioni cutanee per esposizioni a concentrazioni medie di arsenico <5 µg/l e prevalenze più elevate per concentrazioni medie di arsenico tra 6 e 50 µg/l e >81 µg/l. Lo studio caso-controllo riporta un aumento della prevalenza di lesioni cutanee, pari a tre volte rispetto al riferimento, per esposizioni a concentrazioni di arsenico <50 µg/l ( $p < 0,05$ ) e alcune indicazioni di un aumento di prevalenza per concentrazioni superiori a 10 µg/l.<sup>42</sup>

Uno studio di coorte effettuato in Mongolia riporta una relazione dose-risposta tra l'esposizione ad arsenico e lesioni cutanee e un'elevata prevalenza tra i residenti esposti a concentrazioni di arsenico comprese tra 5 e 10 µg/l.<sup>43</sup>

Lo studio di coorte prospettico HEALS (Health Effects of Arsenic Longitudinal Study) ha esaminato, nel periodo 2000-2002, 12.000 tra uomini e donne residenti ad Arai-hazar, Bangladesh, con lo scopo di studiare gli effetti sulla salute indotti da esposizioni a concentrazioni di arsenico da molto elevate a molto basse, utilizzando livelli individuali di esposizione.<sup>44</sup> I risultati di tale studio riportano un aumento di rischio di lesioni cutanee e un aumento dell'incidenza di lesioni cutanee in individui esposti a concentrazioni di arsenico <100 µg/l.<sup>45-47</sup>

A fronte delle evidenze riscontrate si rileva la possibile esistenza di un'associazione tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <150 µg/l e lesioni cutanee come cheratosi e iperpigmentazione. Si osserva anche una bassa prevalenza di lesioni cutanee tra sole donne per concentrazioni di arsenico <5 µg/l e prevalenze più elevate per concentrazioni di arsenico comprese tra 6 e 50 µg/l e >81 µg/l. Un solo studio riporta una relazione dose-risposta tra esposizione a concentrazioni di arsenico comprese tra 5 e 10 µg/l e lesioni cutanee.

Gli studi di coorte prospettici riportano aumenti sia di rischio sia di incidenza di lesioni cutanee per esposizioni a concentrazioni di arsenico <100 µg/l (tabella 2).

### Sistema cardiovascolare

Uno studio ecologico condotto su 30 contee negli Stati Uniti riporta SMR (*standardized mortality ratio*) statisticamente significativi per malattie delle arterie, delle arteriole e dei capillari per concentrazioni di arsenico >20 µg/l.<sup>48</sup> Un altro studio ecologico condotto cinque anni dopo non riscontra SMR statisticamente significativi ma eccessi di mortalità per tutte le malattie cardiache, ipertensive e ischemiche del cuore in entrambe i generi, per le malattie cerebrovascolari solo nei maschi e per tutte le altre malattie cardiache tra le sole femmine (concentrazioni di arsenico 14-166 µg/l).<sup>20</sup>

Uno studio trasversale condotto in Wisconsin riporta un'associazione tra l'esposizione a concentrazioni di arsenico >10 µg/l e patologie cardiache come attacchi di cuore, elevata pressione sanguigna e problemi circolatori.<sup>49</sup>

Un altro studio trasversale effettuato in Mongolia mostra un aumento nella prevalenza dell'ipertensione per una popolazione caratterizzata da un'esposizione a lungo termine (fino a più di 50 anni) a concentrazioni relativamente basse di arsenico (<50 µg/l).<sup>50</sup>

Recentemente uno studio ecologico dimostra per la prima volta che l'esposizione a concentrazioni da basse a moderate di arsenico (>10 µg/l) aumenta l'iperreattività della pressione sanguigna indotta dallo stress, fattore di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione.<sup>51</sup>

In Michigan uno studio ecologico riporta elevati tassi di mortalità per tutte le malattie del sistema circolatorio e per le malattie cerebrovascolari (concentrazione media di As 11 µg/l).<sup>52</sup> Tali eccessi di mortalità si riscontrano anche nella sola Contea Genesee (concentrazione media di As 10,42 µg/l) dove si aggiunge anche l'eccesso per le malattie ischemiche.<sup>52</sup> In Michigan e nella Contea Genesee, inoltre, i livelli di concentrazione di arsenico (0,94-3,75 µg/l) vengono associati all'ospedalizzazione per infarto.<sup>53</sup>

In Spagna, in uno studio ecologico, concentrazioni di arsenico >10 µg/l vengono associate a un aumento della mortalità per malattie cardiovascolari e coronariche in entrambi i generi per concentrazioni di arsenico comprese tra 1 e 10 µg/l.<sup>54</sup>

Uno studio trasversale condotto in Bangladesh associa l'esposizione a concentrazioni di arsenico comprese tra 23 e 32 µg/l a una elevata pressione del polso. Si osserva anche una relazione dose-risposta tra l'esposizione ad arsenico e l'aumento della pressione del polso, ma nessuna associazione tra l'esposizione cronica ad arsenico e l'ipertensione sistolica e diastolica o con l'ipertensione sistolica e diastolica prese singolarmente.<sup>55</sup>

Nella zona nordorientale di Taiwan uno studio caso-controllo riporta una relazione dose-risposta tra concentrazioni di arsenico (10-50 µg/l; >50 µg/l) e aterosclerosi carotidea.<sup>56</sup>

Per quanto riguarda gli studi di coorte prospettici, utilizzando i dati dello studio HEALS Chen et al. osservano una relazione dose-risposta tra concentrazioni di arsenico (<12-148 µg/l), malattie ischemiche del cuore e altre malattie cardiache.<sup>57</sup> In Texas uno studio dimostra che le patologie coronariche sono associate con l'aumento dell'esposizione a bassi livelli di arsenico nelle acque (massima concentrazione: 15,3 µg/l). Lo studio mette in evidenza che anche l'ipertensione è associata a una più elevata esposizione a basse concentrazioni di arsenico.<sup>58</sup>

Lo studio di coorte prospettico «The Strong Heart Study» prende in esame tra il 1989 e il 1991 e fino al 2008, 3.575 indiani d'America di età tra i 45 e i 74 anni con lo scopo di valutare un'eventuale associazione tra l'esposizione a lungo termine

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC95%)	Esposizione (µg/l)	Rif.
Bengala occidentale fino a 3.000 µg/l	trasversale 7.683 soggetti	<b>Cheratosi</b> p <0,001 PR <sub>M</sub> =1,5% vs PR <sub>M</sub> =0,2% PR <sub>F</sub> =0,4% vs PR <sub>F</sub> =0,0% PR <sub>M</sub> =1,6% vs PR <sub>M</sub> =0,2% PR <sub>F</sub> =1,2% vs PR <sub>F</sub> =0,0% <b>Iperpigmentosi</b> p <0,001 PR <sub>M</sub> =3,2% vs PR <sub>M</sub> =0,4% PR <sub>F</sub> =0,8% vs PR <sub>F</sub> =0,3% PR <sub>M</sub> =11,0% vs PR <sub>M</sub> = 0,4% PR <sub>F</sub> =5,7% vs PR <sub>F</sub> =0,3%	50-99 vs <50  100-149 vs <50  50-99 vs <50  100-149 vs <50	[40]
Bangladesh fino a 3.000 µg/l	caso-controllo 504 casi, 2.201 controlli	OR <sub>M</sub> =3,25 (1,43-7,38) OR <sub>F</sub> =1,66 (0,65-4,24) OR <sub>M</sub> =2,28 (1,04-4,98) OR <sub>F</sub> =3,06 (1,39-6,74) p <0,001	10-49 vs <10 50-149 vs <10	[41]
Bangladesh fino a 3.000 µg/l	ecologico 13.705 donne  caso-controllo 176 coppie caso controllo	PR=0,37% PR=0,63% PR=6,84%  OR=1,33 (0,77-2,28) OR=2,96 (1,02-8,59)	<5 6-50 81  11-50 vs 0-10 >51 vs 0-10	[42]
Mongolia 0-≥300 µg/l	coorte 11.416 soggetti	PR=3,80% OR=2,52 (1,47-4,30) PR=4,20% OR=2,83 (1,77-4,53) PR=6,90% OR=3,94 (2,78-5,59) PR=8,30% OR=6,03 (4,05-8,97) (p <sub>trend</sub> <0,01)	5,1-10 vs <5 10,1-20 vs <5 20,1-50 vs <5 50,1-100 vs <5	[43]
Bangladesh-Araihazar 0,3-864 µg/l	coorte prospettico (HEALS) 11.746 soggetti	POR <sub>M</sub> =6,88 (3,09-15,32) vs POR <sub>M</sub> =3,61 (1,79-7,28) POR <sub>F</sub> =1,59 (0,65-3,89) vs POR <sub>F</sub> =1,00 POR <sub>M</sub> =11,30 (5,11-24,99) vs POR <sub>M</sub> =3,61 (1,79-7,28) POR <sub>F</sub> =2,82 (1,20-6,61) vs POR <sub>F</sub> =1,00 p<0,05	8,1-40 vs <0,1-8,0  40,1-90 vs <0,1-8,0	[45]
Bangladesh-Araihazar 0,3-864 µg/L	coorte prospettico (HEALS) 11.746 soggetti	RR=0,92 (0,50-1,67) RR=1,27 (0,73-2,20)	8-38 vs <8 39-94 vs <8	[46]
Bangladesh-Araihazar 0,3-864 µg/l	coorte prospettico (HEALS) 11.746 soggetti	HR=1,17 (0,92-1,49) HR=1,69 (1,33-2,14) (p <sub>trend</sub> =0,0001)	10,1-50 vs <10 50,1-100 vs <10	[47]

M: maschi; F: femmine; PR: tasso di prevalenza; OR: rapporto tra gli odds; POR: rapporto tra gli odds di prevalenza; RR: rischio relativo; HR: rapporto tra i rischi; HEALS: studio longitudinale sugli effetti sulla salute indotti da arsenico.  
M: males; F: females; PR: Prevalence Rate; OR: Odds Ratio; POR: Prevalence Odds Ratio; RR: Relative Risk; HR: Hazard Ratio; HEALS: Health Effects of Arsenic Longitudinal Study.

**Tabella 2.** Esposizioni a concentrazioni di As da basse a moderate in acque destinate al consumo umano e lesioni cutanee.  
**Table 2.** Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and cutaneous lesions.

a concentrazioni da basse a moderate di arsenico e le malattie cardiovascolari. Tale studio dimostra che esposizioni a lungo termine a concentrazioni di arsenico da basse a moderate sono associate all'incidenza e alla mortalità per malattie cardiovascolari.<sup>59</sup>

Le evidenze sopra riportate portano ad affermare che esiste un'associazione tra l'esposizione a concentrazioni di arsenico comprese tra 0 e 50 µg/l e: malattie del sistema cardiovascolare e cerebrovascolari; malattie delle arterie, delle arteriole e dei capillari; elevata pressione sanguigna e del polso; infarto e ospedalizzazione per infarto. Per concentrazioni di arsenico >50 µg/l si riscontra un'associazione con l'aterosclerosi carotidea. Un solo studio riporta l'esistenza di un'associazione tra concentrazioni di arsenico >10 µg/l e l'aumento dell'iperreattività della pressione del sangue indotta dallo stress.

Gli studi prospettici riportano una relazione dose-risposta tra concentrazioni di arsenico comprese tra 12 e 148 µg/l, malattie ischemiche e altre malattie cardiache, e un'associazione tra malattie coronariche e ipertensione e concentrazioni di arsenico comprese tra 2,2 e 15,3 µg/l (tabella 3).

### Diabete

Due studi ecologici condotti negli Stati Uniti calcolano gli SMR per il diabete mellito per entrambi i generi: lo studio condotto nella Contea di Millard su oltre 2.000 individui riporta SMR statisticamente non significativi<sup>20</sup> al contrario dello studio condotto in Michigan su 23 soggetti che riporta, invece, eccessi di mortalità per diabete sia sul complesso delle 6 contee sia per la sola Contea Genesee.<sup>52</sup>

Quattro studi utilizzano i dati dello studio NHANES (National Health and Nutrition and Examination Survey), un'indagine epidemiologica trasversale condotta in continuo dai vari CDC (Centers for Disease Control) statunitensi che rileva le caratteristiche sanitarie e nutrizionali della popolazione generale nordamericana. Anche se tale studio rileva la quantità di arsenico nelle urine, i soggetti considerati sono però esposti a concentrazioni di arsenico da basse a moderate. Due dei quattro studi riscontrano la presenza di un'associazione tra l'arsenico totale nelle urine e la prevalenza di diabete mellito di tipo 2,<sup>60,61</sup> gli altri due studi invece non riscontrano rischi per il diabete.<sup>62,63</sup>

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC95%)	Esposizione (µg/l)	Rif.
US - 30 contee 5,4-91,5 µg/l	ecologico	malattie delle arterie, delle arteriole e dei capillari SMR <sub>M</sub> =1,6 (1,5-1,8) SMR <sub>F</sub> =1,9 (1,7-2,1)	>20	[48]
US - Millard County 3,5-620 µg/l	ecologico 2.203 soggetti	patologie cerebrovascolari SMR <sub>M</sub> =0,79 (0,62-0,99) tutte le patologie cardiache SMR <sub>M</sub> =0,80 (0,73-0,88) SMR <sub>F</sub> =0,81 (0,72-0,91) malattie ischemiche SMR <sub>M</sub> =0,76 (0,67-0,85) SMR <sub>F</sub> =0,64 (0,53-0,76) malattie ipertensive SMR <sub>M</sub> =2,20 (1,36-3,36) SMR <sub>F</sub> =1,73 (1,11-2,58) tutte le altre patologie cardiache SMR <sub>F</sub> =1,43 (1,11-1,80)	14-166	[20]
US - Wisconsin 0-2.389 µg/l	trasversale 1.185 soggetti	attacchi di cuore OR=2,08 (1,10-4,31) elevata pressione sanguigna OR=1,68 (1,13-2,49) problemi circolatori OR=2,64 (1,17-5,95) p < 0,05	>10 vs <2	[49]
Mongolia - Contea Wuyuan <50 µg/l	trasversale 405 soggetti	per esposizioni di 30-50 anni vs <30 anni ipertensione OR=1,54 (0,63-3,35) PP anomala OR=1,06 (0,24-4,66) MAP anomala OR=0,87 (0,36-2,14) per esposizioni di oltre 50 anni vs <30 anni ipertensione OR=2,95 (1,31-6,67) PP anomala OR=2,46 (0,87-6,97) MAP anomala OR=3,75 (1,61-8,71)	<50	[50]
Romania - Contea di Arad 0,8-70,6 µg/l	ecologico 25 soggetti	maggior probabilità di avere iperreattività pressoria con anticipatory stress (47,4 vs 12,5%; p=0,035) o con cold stress (73,7 vs 37,5%; p=0,044)	>10 vs <2	[51]
US - Michigan (6 contee + Genesee) 10-100 µg/l	ecologico 23 soggetti	sei contee (p < 0,01) tutte le malattie del sistema circolatorio SMR <sub>M</sub> =1,11 (IC99%:1,09-1,13) SMR <sub>F</sub> =1,15 (IC99%:1,13-1,17) contea Genesee (p < 0,01) tutte le malattie del sistema circolatorio SMR <sub>M</sub> =1,14 (IC99%:1,12-1,17) SMR <sub>F</sub> =1,16 (IC99%:1,14-1,19) malattie ischemiche SMR <sub>M</sub> =1,05 (IC99%:1,02-1,08) SMR <sub>F</sub> =1,16 (IC99%:1,02-1,08) malattie cerebrovascolari SMR <sub>M</sub> =1,15 (IC99%:1,08-1,22) SMR <sub>F</sub> =1,14 (IC99%:1,09-1,20)	media 11 mediana 7,58  media 10,42 mediana 8,48	[52]
US - Michigan 0-100 µg/l US - Michigan (Contea Genesee) 0-100 µg/l	ecologico 83 soggetti ecologico 23 soggetti	infarto RR=1,011 (1,002-1,019) p < 0,001 infarto RR=1,031 (1,011-1,051) p=0,002	0,94-3,75 mediana 1,83 2,00-15,3 mediana 7,78	[53]
Spagna <1-118 µg/l	ecologico 361.750 soggetti	malattie cardiovascolari p <sub>trend</sub> =0,032 IM <sub>R</sub> = 2,2 (-0,9-5,5) IM <sub>R</sub> =2,6 (-200-7,5) malattie coronariche p <sub>trend</sub> =0,091 IM <sub>R</sub> =5,2 (0,8-9,8) IM <sub>R</sub> =1,5 (-4,5-7,9)	1-10 vs <1 >10 vs <1  1-10 vs <1 >10 vs <1	[54]
Bangladesh >50 µg/l	trasversale 1.682 soggetti	aumento di PP (p < 0,01) OR=3,87 (1,22-12,20) OR=4,32 (1,23-15,11)	23-32 vs 10-22 33-261 vs 10-22	[55]
Taiwan nordorientale oltre 3.000 µg/l	caso-controllo 863 soggetti	aterosclerosi (p <sub>trend</sub> =0,04) OR=1,53 (0,67-3,50) OR=2,01 (1,05-3,85)	10,1-50,0 VS ≤10 >50,1 VS ≤10	[56]
Bangladesh - Araihaaz 0,3-864 µg/l	coorte (HEALS) 11.746 partecipanti	malattie ischemiche e altre malattie cardiache (p <sub>trend</sub> =0,0019) HR=1,22 (0,65-2,32) HR=1,33 (0,71-2,57)	12,1-62,0 vs <12 62,1-148,0 vs <12	[57]
US - Texas conc. non riportata	coorte 499 soggetti	malattie coronariche OR=1,10 (1,00-1,21) p=0,0467 ipertensione OR=1,10 (1,03-1,17) p=0,0074	2,2-15,3 media 6,2	[58]
US - Arizona, Oklaoma e Sud Dakota da basse a moderate	coorte 3.575 partecipanti	HR=1,32 (1,09-1,59) malattie cardiovascolari HR=1,30 (1,04-1,62) malattie coronariche HR=1,47 (0,97-2,21) mortalità per infarto	>15,7 vs <5,8 µg/g creatinina	[59]

M: maschi; F: femmine; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; OR: rapporto tra gli odds; RR: rischio relativo; PP: pressione sanguigna; MAP: pressione arteriosa; HR: rapporto tra i rischi; IMR: aumento del tasso di mortalità.  
M: males; F: females; SMR: Standardized Mortality Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; PP: Pulse Pressure; MAP: arterial blood pressure; HR: Hazard Ratio; IMR: Increased of Mortality Rates.

**Tabella 3.** Esposizioni a basse concentrazioni di As nelle acque destinate al consumo umano ed effetti sul sistema cardiovascolare.

**Table 3.** Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and effects on cardiovascular system.

Se si considera il Centro America, in Messico uno studio trasversale riporta un'associazione tra l'esposizione ad arsenico (media: 42,9 µg/l) e il diabete.<sup>64</sup>

In Serbia un altro studio trasversale osserva *odds ratio* più elevati nella popolazione esposta ad arsenico (media: 56 µg/l) rispetto a quella non esposta (media: 2 µg/l) nel periodo 2006-2009.<sup>65</sup>

Sono stati effettuati due studi di coorte prospettici: quello condotto in Bangladesh, che riprende i dati dello HEALS, non riporta alcuna associazione tra l'esposizione a moderate concentrazioni di arsenico (<100 µg/l) e diabete mellito<sup>66</sup> mentre l'altro, effettuato negli Stati Uniti, evidenzia, per concentrazioni pari a 15 µg/l, un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione ad arsenico e il rischio di diabete mellito.<sup>67</sup>

A fronte di questi studi le evidenze sono insufficienti per concludere che il diabete negli individui esposti sia associato a concentrazioni di arsenico nell'acqua inferiori a 150 µg/l (**tabella 4**)<sup>68</sup>.

### Effetti respiratori

Lo studio ecologico condotto in Michigan su 23 soggetti riporta tassi di mortalità statisticamente significativi per tutte le malattie del sistema respiratorio solo tra i maschi, ma per malattie respiratorie croniche ostruttive in entrambi i sessi, nel complesso delle sei contee. Considerando solo la Contea Genesee si osservano gli

stessi eccessi ma con l'aggiunta dell'eccesso per malattie del sistema respiratorio anche per le femmine.<sup>52</sup>

Nel 2010 viene effettuato uno studio ecologico nel Bengala occidentale per valutare gli effetti respiratori per diverse concentrazioni di arsenico nelle acque (≤50 µg/l, 50-150 µg/l, >150 µg/l). Lo studio mette in evidenza un aumento dell'insufficienza polmonare di tipo restrittivo all'aumentare delle concentrazioni di arsenico nelle acque solo tra i maschi.<sup>69</sup>

Utilizzando i dati dello studio di coorte prospettico HEALS, Parvez et al. osservano un'associazione positiva tra l'esposizione ad arsenico e sintomi respiratori.<sup>70</sup> Si riscontrano effetti statisticamente significativi anche a dosi di arsenico comprese tra 7 e 40 µg/l, suggerendo quindi la possibilità che un'ampia parte della popolazione possa sviluppare malattie polmonari in un prossimo futuro.<sup>70</sup> I pochi studi a disposizione mettono in evidenza un'associazione tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <150 µg/l, <100 µg/l per lo studio prospettico, ed effetti sul sistema respiratorio (**tabella 5**).

### Eventi sfavorevoli della riproduzione

Secondo uno studio trasversale condotto in Bangladesh, le donne esposte a concentrazioni di arsenico maggiori di 50 µg/l sono 2,2 volte più soggette ad aborto spontaneo (p=0,008) e 2,5 volte più soggette ad avere bambini nati morti (p=0,046) rispetto alle donne espo-

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC95%)	Esposizione (µg/l)	Rif.
US - Millard County 3,5-620 µg/l	ecologico 2.204 soggetti	SMR <sub>M</sub> =0,79 (0,48-1,22) (ns) SMR <sub>F</sub> =1,23 (0,86-1,71) (ns)	14-166 vs <14	[20]
US - Michigan (6 contee, compresa la Genesee) 10-100 µg/l	ecologico 23 soggetti	<b>6 contee</b> (p <0,01) SMR <sub>M</sub> =1,28 (IC99%:1,18-1,37) SMR <sub>F</sub> =1,27 (IC99%:1,19-1,35) <b>Contea Genesee</b> (p <0,01) SMR <sub>M</sub> =1,20 (IC99%:1,18-1,43) SMR <sub>F</sub> =1,28 (IC99%:1,17-1,38)	media 11 mediana 7,58  media 10,42 mediana 8,48	[52]
US	trasversale (NHANES 2003-2004) 788 partecipanti	OR=3,58 (1,18-10,83) p=0,03	18(≥P80) vs 3,5 (≤P20) nelle urine	[60]
US	trasversale (NHANES 2003-2006) 1.279 partecipanti	OR=2,6 (1,12-6,03)	7,4(≥P80) vs 1,6 (≤P20) nelle urine	[61]
US	trasversale (NHANES 2003-2006) 795 partecipanti	NESSUNA associazione OR=1,15 (0,53-2,50)	12(≥P80) vs 2,7 (≤P20) nelle urine non aggiustato per la creatinina	[62]
US	trasversale (NHANES) 280 partecipanti	NESSUNA associazione OR=1,03 (0,38-2,80)	(≥P80) vs (≤P20) nelle urine non aggiustato per la creatinina	[63]
Messico - Zimpana e Lagunera 3-215 µg/l media 42,9 µg/l	trasversale 258 soggetti	OR=1,13 (1,05-1,22) p <0,001	10	[64]
Serbia - Banato 1.349 µg/l	trasversale 95.325 esposti 650.877 non esposti	OR più elevate nella popolazione esposta rispetto a quella non esposta	media 56 (esposti) media 2 (non esposti)	[65]
Bangladesh - Araihasar 0-864 µg/l	coorte (HEALS) 11.319 partecipanti	NESSUNA associazione OR=1,35 (0,90-2,02) OR=1,24 (0,82-1,87)	8-41(Q2) vs 0,1-8(Q1) 41-92(Q3) vs 0,1-8(Q1)	[66]
US - Saint Louis Valley 0-752 µg/l media 39 µg/l	coorte 141 soggetti	HR=1,27 (1,01-1,59) p=0,07	15	[67]

M: maschi; F: femmine; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; HR: rapporto tra i rischi; OR: rapporto tra gli odds; ns: non statisticamente significativo.  
M: males; F: females; SMR: Standardized Mortality Ratio; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; ns: not statistically significant.

**Tabella 4.** Esposizioni a basse concentrazioni di As nelle acque destinate al consumo umano e diabete.

**Table 4.** Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and diabetes.

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC95%)	Esposizione (µg/l)	Rif.
US - Michigan (6 contee, compresa la Genesee) 0-100 µg/l	ecologico 23 soggetti	<b>6 contee</b> (p <0,01) malattie del sistema respiratorio SMR <sub>M</sub> =1,05 (IC99%:1,01-1,09) malattie cronico-ostruttive SMR <sub>M</sub> =1,16 (IC99%:1,09-1,24) SMR <sub>F</sub> =1,14 (IC99%:1,05-1,23) <b>Contea Genesee</b> (p <0,01) malattie del sistema respiratorio SMR <sub>M</sub> =1,08 (IC99%:1,03-1,14) SMR <sub>F</sub> =1,11 (IC99%:1,05-1,17) malattie croniche ostruttive SMR <sub>M</sub> =1,23 (IC99%:1,14-1,34) SMR <sub>F</sub> =1,27 (IC99%:1,16-1,40)	media 11 mediana 7,58  media 10,42 mediana 8,48	[52]
Bengala occidentale fino a 3.000 µg/l	ecologico 112 soggetti	insufficienza polmonare di tipo restrittivo PR <sub>M</sub> =15,78% PR <sub>F</sub> =4,54% PR <sub>M</sub> =29,41% PR <sub>F</sub> =5,00%	≤50 50-150	[69]
Bangladesh - Araihaazar 0,3-864 µg/l	coorte (HEALS) 11.746 soggetti	effetti respiratori HR=1,27 (1,09-1,48) HR=1,39 (1,19-1,63) HR=1,43 (1,23-1,68)	7-40 vs ≤7 40-90 vs ≤7 90-178 vs ≤7	[70]

M: maschi; F: femmine; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; PR: tasso di prevalenza; HR: rapporto tra i rischi.  
M: males; F: females; SMR: Standardized Mortality Ratio; PR: Prevalence Rate; HR: Hazard Ratio.

**Tabella 5.** Esposizione a basse concentrazioni di As nelle acque destinate al consumo umano ed effetti sul sistema respiratorio.

**Table 5.** Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and effects on respiratory system.

ste a concentrazioni di arsenico <20 µg/l.<sup>71</sup> Anche in un altro studio di prevalenza l'aumento degli aborti spontanei, dei nati morti e delle morti neonatali è associato alla dose e alla durata dell'esposizione ad arsenico.<sup>72</sup> Lo studio riporta, infatti, un aumento degli *odds* di 2,5 volte sia per gli aborti spontanei sia per i nati morti per esposizioni ad arsenico ≥50 µg/l rispetto a esposizioni <50 µg/l.<sup>72</sup>

Uno studio ecologico riscontra un aumento del tasso di prevalenza di nati morti tra le donne esposte a concentrazioni di arsenico comprese tra 10 e 50 µg/l rispetto a concentrazioni <10 µg/l e a concentrazioni di arsenico ≥50 µg/l rispetto a concentrazioni <10 µg/l.<sup>73</sup>

Uno studio trasversale riporta un incremento degli *odds*, anche se non statisticamente significativo, per l'aborto spontaneo tra 224 donne mongole che risiedono in villaggi con concentrazioni di arsenico >50 µg/l, rispetto a 99 donne che risiedono in villaggi con concentrazioni di arsenico <50 µg/l e un incremento statisticamente significativo del rischio di aborto spontaneo tra le donne che presentano dermatosi da arsenico rispetto alle donne che risiedono in villaggi con concentrazioni di arsenico <50 µg/l.<sup>74</sup>

Un altro studio di prevalenza sempre condotto in Mongolia riporta un'associazione tra concentrazioni di arsenico >50 µg/l e aumento del rischio di morte neonatale.<sup>75</sup>

Solo uno studio epidemiologico caso-controllo condotto in Massachusetts prende in considerazione una popolazione esposta principalmente a concentrazioni di arsenico <10 µg/l.<sup>76</sup> Tra 286 casi di aborti spontanei, si osserva un aumento degli *odds* per le donne esposte a un range di concentrazione di arsenico di 0,8-1,3 µg/l o di 1,4-1,9 µg/l rispetto a donne esposte a concentrazioni di arsenico <0,8 µg/l.

Uno studio di coorte prospettico riporta un aumento del rischio di interruzioni spontanee di gravidanza del 14% tra le donne esposte a concentrazioni di arsenico >50 µg/l rispetto a quelle esposte a concentrazioni di arsenico <50 µg/l.<sup>77</sup>

A fronte delle evidenze sopra riportate si osserva un'associazione tra esposizioni ad arsenico >50 µg/l ed effetti sulla riproduzione, prin-

cipalmente aborto spontaneo e morte neonatale. Solo lo studio caso-controllo, effettuato nel 1989, riporta un'associazione tra aborto spontaneo e concentrazioni di arsenico <10 µg/l (tabella 6).

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'insieme delle evidenze su esposizioni a concentrazioni da basse a moderate di arsenico nelle acque potabili (0-150 µg/l), non è dimostrativo di un'associazione con il cancro della pelle, della vescica e del sistema respiratorio.

Per quanto riguarda invece gli effetti non cancerogeni, le evidenze riportano associazioni tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <150 µg/l e lesioni cutanee.

Per quanto concerne invece le malattie cardiovascolari, gli studi riportati mettono in evidenza qualche associazione tra concentrazioni di arsenico comprese tra 0 e 50 µg/l e le malattie del sistema cardiovascolare, le malattie cerebrovascolari e l'infarto e tra concentrazioni di arsenico >50 µg/l e l'aterosclerosi carotidea, anche se, nel complesso, viste le limitazioni metodologiche di tali studi discusse nell'introduzione, le evidenze sono insufficienti per affermare l'esistenza di un'associazione tra patologie cardiovascolari e concentrazioni relativamente basse di arsenico nelle acque.<sup>78</sup>

Si osservano anche associazioni tra esposizioni a concentrazioni >50 µg/l e aborti spontanei e nati morti; solo uno studio riporta un'associazione tra gli stessi outcome e concentrazioni di arsenico <10 µg/l. I pochi studi disponibili riportano associazioni tra esposizioni a concentrazioni di arsenico <150 µg/l ed effetti sul sistema respiratorio.

Le evidenze sono invece insufficienti per concludere che vi sia una qualche associazione tra diabete ed esposizione a concentrazioni di arsenico <150 µg/l.

A fronte della finalità di questa rassegna, cioè quella di mirare all'identificazione di una direzione delle prove fino a oggi acquisite, il limite principale è legato alla rilevante eterogeneità degli studi presi in esame, la maggior parte dei quali non era dedicata in modo

Area in studio - conc. As	Disegno	Risultati principali - Misura (IC95%)	Esposizione ( $\mu\text{g/l}$ )	Rif.
Bangladesh fino a 1.371 $\mu\text{g/l}$	trasversale 192 donne	aborto spontaneo OR=2,2 p=0,008 nati morti OR=2,5 p=0,046	>50 vs $\leq$ 20	[71]
Bangladesh fino a 1.710 $\mu\text{g/l}$	trasversale 533 donne	aborto spontaneo OR=2,5 (1,5-4,3) nati morti OR=2,5 (1,3-4,9) morte neonatale OR=1,8 (0,9-3,5)	$\geq$ 50 vs <50	[72]
Bangladesh concentrazione As nell'area non definita	ecologico 30.984 gravidanze ed esiti	nati morti OR=1,23 (0,87-1,74) OR=1,80(1,14-2,86)	10-50 vs <10 $\geq$ 50 vs <10	[73]
Mongolia	trasversale 431 residenti	aborto spontaneo (villaggi contaminati da As vs villaggi non contaminati da As) OR=2,7 (0,8-8,4) vs OR=1,7 (0,5-6,1) Aborto spontaneo (soggetti con dermatosi vs villaggi non contaminati da As) OR=3,8 (1,2-12,7) vs OR=1,7 (0,5-6,1)	>50 vs <50	[74]
Mongolia	trasversale 9.890 parti	morte neonatale OR=2,01 (1,12-3,59)	>50 vs <50	[75]
US - Massachusetts	caso-controllo 286 casi 1.391 controlli	aborto spontaneo OR=1,1 (0,6-1,8) OR=1,5 (0,4-4,7)	0,8-1,3 vs <0,8 1,4-1,9 vs <0,8	[76]
Bangladesh	coorte 29.134 gravidanze	interruzioni spontanee di gravidanza RR=1,14 (1,04-1,25)	>50 vs <50	[77]

OR: rapporto tra gli odds; RR: rischio relativo; ns: non statisticamente significativo.  
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ns: not statistically significant.

**Tabella 6.** Esposizione a basse concentrazioni di As nelle acque destinate al consumo umano ed effetti avversi della riproduzione.

**Table 6.** Exposure to low-to-moderate As concentrations in drinking water and adverse reproductive effects.

specifico alle basse concentrazioni, o non faceva riferimento alla concentrazione di arsenico nelle acque. Questo elemento ha comportato una evidente difficoltà nello svolgere un confronto standardizzato e di ciò ha indubbiamente risentito il giudizio sui limiti del complesso di questi studi.

A fronte delle limitazioni sopra descritte e riportate anche nell'introduzione, riguardanti soprattutto gli studi epidemiologici che non valutano l'esposizione individuale all'arsenico, vi è comunque una discreta coerenza tra i vari studi per quanto riguarda l'interazione positiva tra esposizione ad arsenico e i vari outcome descritti.

Inoltre, nonostante l'eterogeneità delle evidenze riscontrate, la totalità degli studi concorda sulla necessità di effettuare studi di coorte prospettici che prevedano una valutazione dell'esposizione di tipo individuale in modo da poter stabilire la causalità delle associazioni evidenziate.

E' quindi necessario uno sforzo per stimare in modo accurato l'esposizione pregressa ad arsenico a livello individuale attraverso studi statistici robusti e con grande numerosità con lo scopo di ottenere risultati scientifici affidabili da parte degli operatori di sanità pubblica.

## Bibliografia/References

- IARC (2012). Arsenic and arsenic compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum; 100C: 41-93.
- Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 411-418.
- Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinamus C, Smith A. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 381-389.
- Chen Y, Ahsan H. Cancer burden of arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health* 2004; 94: 741-744.
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 920-928.
- Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000; 11: 673-679.
- Nakadaira H, Endoh K, Katagiri M, Yamamoto M. Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 291-299.
- Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, cigarette smoking and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004; 292(24): 2984-2990.
- Chiu HF, Ho SC, Yang CY. Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer* 2004; 46: 265-270.
- Guo HR. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 171-177.
- Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, Duell EJ. Lung cancer in a U.S population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1718-1723.
- Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res* 2010; 110: 455-462.
- Tseng WP. Effects and dose response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 109-119.
- Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985; 45: 5895-5899.
- Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y,

- Aoyama H. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 198-209.
16. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 561-569.
  17. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Etherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 452-460.
  18. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989; 130:1123-1132.
  19. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990; 50: 5470-5474.
  20. Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rensch J, Calderon RJ. Drinking water arsenic in Utah: a cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 359-365.
  21. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999; 54: 186-193.
  22. Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Liaw J, Bates M, Smith AH. Kidney cancer mortality: fifty-year latency patterns related to arsenic exposure. *Epidemiology* 2004; 21: 103-108.
  23. 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: 1982-1987.
  24. Wadhwa SK, Kazi TG, Chandio AA, Afridi HI, Kolachi NF, Khan S, Kandhro GA, Nasreen S, Shah AQ, Baig JA. Comparative study of liver cancer patients in arsenic exposed and non-exposed areas of Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 86-96.
  25. Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, Guallar E. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11): 1037-1049.
  26. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Stretter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 2006; 114(5): 641-648.
  27. National Research Council (NRC). *Arsenic in Drinking Water*. Washington, DC: National Academy of Sciences Press; 1999.
  28. WHO 2011. *Arsenic in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*.
  29. Cantor KP, Lubin JH. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low-level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222(3): 252-257.
  30. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, Hough R, Koppova K, Kumar R, Rudnai P, Surdu S, Fletcher T. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect* 2012; 120(5): 721-726.
  31. Bastrup R, Sørensen M, Balstrøm T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect* 2008; 116(2): 231-237.
  32. Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995; 141(6): 523-530.
  33. Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA, Schottenfeld D, Jacquez GM, Wilson ML, Goovaerts P, Franzblau A, Nriagu JO. Lifetime arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a population-based case-control study in Michigan, USA. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 745-757.
  34. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, Smith AH. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996; 7(2): 117-124.
  35. Kurtio P, Pukkala E, Kahelin A, Auvinen A, Pekkanen J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 705-710.
  36. Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Wang YH, Chen CJ. Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from North-eastern Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 101-110.
  37. Buchet JP, Lison D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71(2): 125-30.
  38. Han YY, Weissfeld JL, Davis DL, Talbott EO. Arsenic levels in ground water and cancer incidence in Idaho: an ecologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82(7): 843-849.
  39. WHO/FAO (2011) *Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives. Series N° 63. FAO JECFA Monograph 8*.
  40. Guha Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborty D, Smith AH. Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 1998; 27(5): 871-877.
  41. Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, Ekström EC, Persson LA. Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based case-referent study in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2006; 114(12): 1847-1852.
  42. 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(9): 668-673.
  43. Xia Y, Wade TJ, Wu K, Li Y, Ning Z, Le XC, He X, Chen B, Feng Y, Mumford JL. Well water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(3): 1010-1025.
  44. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Argos M, Hussain AI, Momotaj H, Levy D, van Geen A, Howe G, Graziano J. Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS): description of a multidisciplinary epidemiologic investigation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006; 16(2): 191-205.
  45. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, Momotaj H, Levy D, Cheng Z, Slavkovich V, van Geen A, Howe GR, Graziano JH. 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: 1138-1148.
  46. Hall M, Chen Y, Ahsan H, Slavkovich V, van Geen A, Parvez F, Graziano JH. Blood arsenic as a biomarker of arsenic exposure: results from a prospective study. *Toxicology* 2006; 225: 225-233.
  47. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, Ahmed A, Hasan R, Hasan K, Sarwar G, Levy D, Slavkovich V, Graziano JH, Rathouz PJ, Ahsan H. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2011; 174(2): 185-194.
  48. Engel RR, Smith AH. Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch Environ Health* 1994; 49(5): 418-427.
  49. Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. Prevalence of chronic diseases in adults exposed to arsenic-contaminated drinking water. *Am J Public Health* 2004; 94(11): 1936-1937.
  50. Zhang C, Mao G, He S, Yang Z, Yang W, Zhang X, Qiu W, Ta N, Cao L, Yang H, Guo X. Relationship between long-term exposure to low-level arsenic in drinking water and the prevalence of abnormal blood pressure. *J Hazard Mater* 2012. doi:10.1016/j.jhazmat.2012.09.045.
  51. Kunrath J, Gurzau E, Gurzau E, Goessler W, Gelmann ER, Thach TT, Mccarty KM, Yeckel CW. Blood pressure hyperreactivity: an early cardiovascular risk in normotensive men exposed to low-to-moderate inorganic arsenic in drinking water. *J Hypertens* 2013; 31(2): 361-369.
  52. 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. *Environmental Health* 2007; 6: 4.
  53. Lisabeth LD, Ahn HJ, Chen JJ, Sealy-Jefferson S, Burke JF, Meliker JR. Arsenic in Drinking Water and Stroke Hospitalizations in Michigan. *Stroke* 2010; 41: 2499-2504.
  54. Medrano MJ, Boix R, Barriuso RP, Palau M, Damia'n J, Ramis R, delBarrio JL, Navas-Acien A. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environmental Research* 2010; 110: 448-454.
  55. Islam MR, Khan I, Attia J, Hassan SM, McEvoy M, D'Este C, Azim S, Akhter A, Akter S, Shahidullah SM, Milton AH. Association between hypertension and chronic arsenic exposure in drinking water: a cross-sectional study in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9(12): 4522-4536.
  56. Hsieh YC, Lien LM, Chung WT, Hsieh FI, Hsieh PF, Wu MM, Tseng HP, Chiou HY, Chen CJ. Significantly increased risk of carotid atherosclerosis with arsenic exposure and polymorphisms in arsenic metabolism genes. *Environ Res* 2011; 111(6): 804-810.
  57. Chen Y, Graziano JH, Parvez F, Liu M, Slavkovich V, Kalra T, Argos M, Islam T, Ahmed A, Rakibuz-Zaman M, Hasan R, Sarwar G, Levy D, van Geen A, Ahsan

- H. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2431.
58. Gong G, O'Bryant E. Low-level arsenic exposure, AS3MT genepolymorphism and cardiovascular diseases in rural Texas counties. *Environ Res* 2012; 113: 52-57.
  59. Moon KA, Guallar E, Umans JG, Devereux RB, Best LG, Francesconi KA, Goessler W, Pollak J, Silbergeld EK, Howard BV, Navas-Acien A. Association between exposure to low to moderate arsenic level and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2013. doi:10.7326/0003-4819-159-10-2012311190-00719
  60. 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.
  61. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Rejoinder. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes: updated findings from the National Health Nutrition and Examination Survey, 2003-2006. (rejoinder). *Epidemiology* 2009; 20(6): 816-820.
  62. Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. Low-level population exposure to inorganic arsenic in the United States and diabetes mellitus: a reanalysis. *Epidemiology* 2009; 20(6): 807-815.
  63. Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. On arsenic, diabetes, creatinine, and multiple regression modeling: a response to the commentaries on our reanalysis. *Epidemiology* 2009; 20(6): e1-e2.
  64. Del Razo LM, García-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos EH, Sánchez-Peña LC, Currier JM, Drobná Z, Loomis D, Stýblo M. Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico. *Environ Health* 2011; 10: 73.
  65. Jovanović D, Rasić-Milutinović Z, Paunović K, Jakovljević B, Plavšić S, Milosević J. Low levels of arsenic in drinking water and type 2 diabetes in Middle Banat region, Serbia. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216(1): 50-55.
  66. Chen Y, Ahsan H, Slavkovich V, Peltier GL, Gluskin RT, Parvez F, Liu X, Graziano JH. No association between arsenic exposure from drinking water and diabetes mellitus: a cross-sectional study in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2010; 118(9): 1299-1305.
  67. James KA, Marshall JA, Hokanson JE, Meliker JR, Zerbe GO, Byers TE. A case-cohort study examining lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and diabetes mellitus. *Environ Res*. 2013; 123: 33-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.02.005>
  68. Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, Silbergeld EK, Styblo M, Tseng CH, Thayer KA, Loomis D. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012; 120(12): 1658-1670.
  69. Chattopadhyay BP, Mukherjee AK, Gangopadhyay PK, Alam J, Roychowdhury A. Respiratory effect related to exposure of different concentrations of arsenic in drinking water in West Bengal, India. *J Environ Sci Eng* 2010; 52(2): 147-154.
  70. Parvez F, Chen Y, Brandt-Rauf PW, Slavkovich V, Islam T, Ahmed A, Argos M, Hassan R, Yunus M, Haque SE, Balac O, Graziano JH, Ahsan H. A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). *Thorax* 2010; 65(6): 528-533.
  71. Ahmad SA, Salim Ullah Sayed MH, Barua S, Haque Khan M, Faruquee MH, Jalil A, Abdul Hadi S, Kabir Talukder H. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 629-631.
  72. Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* 2005; 16: 82-86.
  73. Cherry N, Shaik K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 172-177.
  74. Guo X, Fujino Y, Chagi J, Wu K, Xia Y, Li Y, Sun Z, Yoshimura T. The prevalence of subjective symptoms after exposure to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China. *J Epidemiol* 2003; 211-215.
  75. Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, Kwok RK, Mumford JL, Mendola P. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64(4): 325-329. doi: 10.1136/jech.2008.084392
  76. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health* 1989; 44: 283-290.
  77. Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam Mustafa AHM, Wahed MA, Yunus M, Persson LÅ. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1389-1396.
  78. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(6): 542-555. doi: 10.1007/s11883-012-0280-x