

# *Arsenico nelle acque ad uso potabile: Quando a preoccupare sono le esposizione croniche a dosi entro e al di sotto del parametro di legge*

*Antonella Litta, Giovanni Ghirga, Mauro Mocci*

ISDE (International Society of Doctors for the Environment) - Italia  
Associazione medici per l'ambiente - Coordinamento dell'Alto Lazio

*Ricevuto in Redazione il 19 dicembre 2024*

**Parole chiave:** Arsenico nelle acque destinate ad uso umano, dose-risposta, rischio sanitario, esposizione ambientale.

**Key Words:** Arsenic drinking water, risk dose-response, health risk, environmental chronic exposure.

## **RIASSUNTO**

*L'Arsenico è un cancerogeno certo di classe 1 e la sua presenza nelle acque potabili rappresenta una seria preoccupazione sanitaria. Negli ultimi decenni, grazie a crescenti evidenze scientifiche, i limiti normativi sono stati progressivamente ridotti da 50 µg/l agli attuali 10 µg/l, un valore considerato comunque provvisorio.*

*L'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) continua infatti a raccomandare una riduzione della concentrazione di Arsenico a livelli compresi tra 0 e 5 µg/l, con l'obiettivo ideale prossimo allo zero, per garantire la massima protezione della salute pubblica.*

*Questo articolo analizza l'impatto ambientale e sanitario dell'Arsenico in Italia, con particolare attenzione all'esposizione cronica a basse dosi, la quale può comportare rischi significativi anche a livelli entro i limiti di legge. Inoltre, si esplorano le evidenze scientifiche e le soluzioni tecnologiche disponibili per ridurre l'esposizione, sottolineando l'urgenza di una revisione normativa.*

## **SUMMARY**

*Arsenic is a definite class 1 carcinogen and its presence in drinking water is a serious health concern. In recent decades, thanks to growing scientific evidences, regulatory limits have been progressively reduced from 50 µg/l to the current 10 µg/l, a value that is nevertheless considered provisional.*

*In fact, the World Health Organisation (WHO) is still recommending a reduction in Arsenic concentration to levels between 0 and 5 µg/l, with the ideal goal close to zero, to ensure maximum public health protection.*

*This article analyses the environmental and health impact of Arsenic in Italy, with a focus on chronic low-dose exposure, which can carry significant risks even at levels within legal limits. It also explores the scientific evidence and technological solutions available to reduce exposure, highlighting the urgency of a regulatory review.*

## **INTRODUZIONE**

L'Arsenico (simbolo chimico As) è un elemento ampiamente diffuso nella crosta terrestre, classificato come semimetallo o metalloide per le sue proprietà intermedie tra quelle dei metalli e dei non metalli.

Storicamente noto per il suo potere tossico, l'Arsenico è stato utilizzato in diversi ambiti come componente di leghe metalliche e nella produzione del vetro, nella realizzazione di semiconduttori e nei trattamenti del legno; un impiego che è proseguito fino a tempi relativamente recenti.

In ambito medico, l'Arsenico è stato usato in passato per il trattamento di alcune malattie, come la sifilide, e per altre preparazioni farmaceutiche, fino all'introduzione degli antibiotici.

Negli ultimi 150 anni, le attività industriali hanno significativamente aumentato la presenza dell'Arsenico nell'ambiente, rendendola una delle principali fonti di inquinamento. Tra le attività responsabili si annoverano: centrali elettriche alimentate a carbone (ad es. la centrale di Civitavecchia nell'Alto Lazio), a gas, ad olio combustibile e a biomasse; fonderie, acciaierie (ad es. l'ex ILVA di Taranto) e cementifici; traffico veicolare, navale ed aereo (se alimentato da carburanti di origine fossile); incenerimento di rifiuti; pesticidi e fitofarmaci contenenti Arsenico, il cui uso in agricoltura era ammesso fino a qualche decennio fa.

A queste si aggiungono fenomeni di inquinamento illegale, come: sversamenti di rifiuti tossici e contaminazione di corpi idrici tramite percolato proveniente da discariche abusive e/o non a norma; l'impiego storico e attuale di Arsenico nella produzione di armi chimiche, una pratica che, sebbene ora più limitata, persiste in alcuni contesti.

Questa diffusa immissione di Arsenico nell'ambiente contamina terreni, falde acquifere ed ecosistemi, diffondendosi attraverso l'intera catena alimentare e rappresentando una seria minaccia per la salute pubblica<sup>(1)</sup>.

L'impatto sanitario di questa contaminazione richiede un monitoraggio costante e l'adozione di misure rigorose per prevenire ulteriori esposizioni<sup>(2)</sup>.

## **Arsenico e meccanismi di patogenesi**

Gli esseri umani possono essere esposti all'Arsenico principalmente tramite l'assunzione di acqua contaminata, nella quale si trova in forma inorganica, come Arsenico trivalente (As III) e Arsenico pentavalente (As V). Tuttavia, l'esposizione può avvenire anche attraverso: aria, bevande e alimenti (pesce, molluschi, crostacei, carne, pollame, alghe,

cereali, riso e verdure) e attività quotidiane, come il lavarsi o il nuotare, per assorbimento transcutaneo.

Le problematiche sanitarie legate all'Arsenico sono note da tempo, spaziando dalle intossicazioni acute e letali fino agli effetti delle esposizioni croniche a dosi medie e basse, anche entro i limiti delle normative vigenti.

Una analisi preliminare su PubMed utilizzando la parola chiave "*arsenic drinking water*" restituisce, al dicembre 2024, oltre 4.824 pubblicazioni scientifiche, a dimostrazione del vasto interesse e dell'importanza del tema.

### Cancerogenicità dell'Arsenico

L'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC), classifica l'Arsenico come cancerogeno certo di classe 1 e lo associa a diverse patologie oncologiche, tra cui il tumore del polmone, della vescica, del rene e della cute. Associazioni positive anche con i tumori del fegato e del colon derivanti dall'esposizione tramite acqua ad uso potabile<sup>(3)</sup>.

La cancerogenicità dell'Arsenico è attribuita a molteplici meccanismi tra cui: effetti sull'epigenoma cellulare che spiegano come anche dosi molto basse possano avere effetti negativi sulla salute; produzione di Radicali Liberi (ROS) e stress ossidativo che danneggiano il DNA favorendo processi neoplastici; ipometilazione del DNA, causata dalla deplezione di gruppi metilici necessari per il metabolismo dell'Arsenico<sup>(4,5)</sup>. L'esposizione cronica a quantità minimali di Arsenico può indurre stress genomico persistente e flogosi cronica, con attivazione di specifiche vie cellulari "pathways" che favoriscono la trasformazione neoplastica.

### Suscettibilità individuale e polimorfismi genetici

La suscettibilità individuale all'Arsenico rappresenta un fattore chiave nel rischio di malattia, poiché varia in base ai polimorfismi genetici che codificano enzimi coinvolti nella metilazione di questo elemento. Questo processo, essenziale per la detossificazione, può essere meno efficiente in individui con specifici polimorfismi genetici, aumentando il rischio di effetti nocivi. La variazione genetica non solo influisce sulla capacità di eliminare l'Arsenico, ma può anche amplificare l'impatto delle esposizioni croniche, rendendo alcune persone particolarmente vulnerabili ai suoi effetti tossici.

### Effetti sanitari da esposizione cronica

L'esposizione cronica all'Arsenico è associata a un ampio spettro di patologie anche non neoplastiche: malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus cerebri, coronaropatie e ipertensione arteriosa); malattia del piede nero, così denominata a causa causata dalla compromissione della vascolarizzazione periferica; patologie neurologiche e neurocomportamentali; diabete di tipo 2; lesioni cutanee (iperpigmentazione, ipopigmentazione, cheratosi, melanosì); disturbi respiratori e patologie della sfera riproduttiva<sup>(6,7)</sup>.

Questi effetti evidenziano l'importanza di limitare sempre più l'esposizione cronica all'Arsenico, con particolare attenzione alle popolazioni più vulnerabili, come bambini e donne in gravidanza.

### L'Arsenico come interferente endocrino

Un aspetto emergente e sempre più studiato della tossicità dell'Arsenico è quello relativo alla sua azione quale Endocrine Disruptor (EDCs), termine corrispondente all'italiano Interferente Endocrino (IE).

Gli Interferenti Endocrini (IE) sono un gruppo eterogeneo di sostanze e miscele di sostanze chimiche - tra cui anche i pesticidi, il bisfenolo A, ftalati, le Pfas (sostanze perfluoroalchiliche) - che interferiscono sul normale funzionamento del sistema endocrino umano e su quello di molteplici organismi quali: pesci, foche, uccelli, rettili, anfibi, primati e persino invertebrati.

L'Arsenico, come altri IE può aumentare o ridurre la produzione di ormoni da parte di apparati ghiandolari e interferire direttamente o indirettamente nel legame tra l'ormone e i suoi recettori, compromettendo la funzionalità del sistema endocrino<sup>(8)</sup>.

Gli effetti mimetici ormonali dell'Arsenico consentono l'interazione con i recettori di membrana e recettori nucleari e i cofattori di trascrizione, alterando l'espressione genica e, a lungo termine, l'assetto epigenetico di cellule e tessuti<sup>(9)</sup>.

L'esposizione cronica all'Arsenico inorganico è stata associata in particolare al diabete di tipo 2.

Studi sperimentali hanno evidenziato che l'Arsenico può inibire la produzione e la secrezione di insulina, alterare la tolleranza al glucosio e modificare l'attività del recettore nucleare dei glucocorticoidi, interferendo con il metabolismo degli zuccheri<sup>(10)</sup>.

Questi risultati sottolineano il ruolo dell'Arsenico nel contribuire a disturbi endocrini e metabolici, con impatti significativi sulla salute pubblica anche in termini di numero di malati.

L'Arsenico e altre sostanze tossiche possono attraversare la barriera placentare e la barriera emato-encefalica, interferendo con lo sviluppo fetale, soprattutto delle strutture cerebrali.

Il feto e il bambino, poiché in rapida crescita, sono particolarmente vulnerabili a interferenze durante le fasi critiche del loro sviluppo. Qualsiasi alterazione di questo processo - causata da infezioni, dismetabolismi, esposizione a metalli pesanti, pesticidi o microplastiche - può predisporre a gravi patologie nell'infanzia e in età adulta<sup>(11)</sup>.

La letteratura scientifica evidenzia un legame tra l'esposizione cronica all'Arsenico durante la gravidanza e i Disturbi del Neurosviluppo (NDD) comprendenti il disturbo dello spettro autistico, il disturbo dell'attenzione associato ad iperattività, la riduzione del quoziente intellettivo. Evidenziata anche l'associazione con patologie respiratorie, perdita fetale e aumento della mortalità infantile e neoplasie pediatriche<sup>(12,13)</sup>.

Da tenere poi presente che i parametri di legge per l'Arsenico nelle acque ad uso potabile, come per altri contaminanti, vengono calcolati su individui adulti, in buona salute e di circa 70 kg di peso corporeo, non tenendo in considerazione il fatto che questi parametri non dovrebbero essere applicati, per ovvie e intuibili ragioni, alle acque bevute dai bambini o dalle donne in gravidanza.

### **Arsenico ed effetto cocktail**

L'Arsenico, in combinazione con altre sostanze tossiche e cancerogene, può produrre un effetto detto *cocktail*, amplificando così il rischio sanitario. Tra i contaminanti comunemente presenti nelle acque ad uso potabile si annoverano: Vanadio, Selenio, Fluoro, PFAS, pesticidi, diossine, microplastiche, batteri, virus, parassiti e tossine prodotte da alghe, in particolare dai Cianobatteri, e sottoprodotti derivanti dalla disinfezione dell'acqua con il Cloro.

Questi contaminanti, agendo in sinergia, possono potenziare i danni tossici rispetto a quelli prodotti singolarmente ed attivare nuovi meccanismi di tossicità e cancerogenesi non prevedibili, rendendo la gestione sanitaria una sfida sempre più complessa<sup>(14)(1)</sup>.

### **Limiti di legge e adeguamenti normativi**

Il Decreto legislativo n. 31 del 2 febbraio 2001, modificato dal D.Lgs. 27/2002, recepisce la Direttiva europea 98/83/CE per garantire salubrità e pulizia delle acque destinate al consumo umano. Dal dicembre 2003, ha ridotto il limite di Arsenico nelle acque potabili da 50 µg/l a 10 µg/l, riconoscendo la cancerogenicità del composto e il rischio per la salute umana.

La Direttiva europea 2020/2184 ha confermato questo valore, mantenendo il limite a 10 µg/l. Diverse regioni italiane, tra cui Lazio, Toscana, Campania, Lombardia e Trentino-Alto Adige, presentano aree interessate da questa problematica ambientale.

### *Ricorso alle deroghe*

Dal 2003, le suddette Regioni hanno utilizzato l'Istituto della Deroga, che ha temporaneamente innalzato i limiti per l'Arsenico fino a 50 µg/l e i limiti anche per altri elementi come Fluoro, Vanadio e Selenio.

Le Deroghe concesse fino al 2010, hanno reso potabili acque che in realtà superavano i limiti di sicurezza, esponendo le popolazioni, in alcune zone (come nell'Alto Lazio), a concentrazioni di Arsenico fino a 5 volte il valore legale.

Con una terza e ultima deroga, fino al 2012, è stato consentito un livello massimo di 20 µg/l.

Le deroghe erano giustificate dalla necessità per i gestori di adottare tecnologie di trattamento e individuare nuove risorse idriche. Tuttavia, la comunicazione alle popolazioni circa i rischi sanitari, almeno come constatato nell'Alto Lazio, non è sempre stata adeguata.

### *Interventi della Commissione Europea*

La Commissione Europea, con i documenti C 7605 del 28 ottobre 2010 e C 2014 del 22 marzo 2011, ha ribadito che il contenuto massimo di Arsenico nelle acque destinate al consumo umano non poteva superare i 10 µg/l, come stabilito dal D. Lgs. 31/2001.

Tali documenti hanno imposto misure vincolanti: alle donne in gravidanza e ai bambini fino a 3 anni non dovevano

essere somministrate acque con valori di Arsenico superiore a 10 µg/l e per le industrie alimentari vi era l'obbligo di utilizzare acque con un contenuto di Arsenico pari o inferiore a questo limite.

### *Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)*

L'OMS continua a fornire indicazioni chiare sulla tossicità dell'Arsenico nelle acque ad uso potabile. Considera accettabili, ma solo in via transitoria, valori tra 1 e 10 µg/l, auspicando come obiettivo realistico per la tutela della salute livelli compresi tra 0 e 5 µg/l<sup>(15)</sup>.

### *Deferimento dell'Italia alla Corte di Giustizia da parte della Commissione Europea*

Il 9 giugno 2021 la Commissione Europea ha deferito l'Italia alla Corte di Giustizia per il mancato rispetto della Direttiva sull'acqua potabile (Direttiva 98/83/CE).

La Direttiva richiede agli Stati membri di garantire che le acque destinate al consumo umano siano salubri e pulite, senza microrganismi, parassiti o sostanze pericolose per la salute umana.

Nella comunicazione ufficiale si legge: "... La Commissione deferisce l'Italia alla Corte di Giustizia poiché da molto tempo, in alcune zone della provincia di Viterbo (Lazio), i livelli di Arsenico e Fluoruro nell'acqua potabile superano i valori parametrici stabiliti dalla direttiva sull'acqua potabile: ciò può danneggiare la salute umana, in particolare quella dei bambini."

### *Iter della procedura d'infrazione*

A maggio 2014 la Commissione invia all'Italia una lettera di costituzione in mora.

A gennaio 2019 segue un parere motivato riguardante 16 zone di approvvigionamento idrico nella provincia di Viterbo.

Esito: solo 10 zone raggiungono la conformità alla Direttiva; 6 restano non conformi. Vengono segnalati quindi sei Comuni in provincia di Viterbo dove i livelli di Arsenico restano superiori alle soglie di sicurezza e sono: Bagnoregio, Civitella d'Agliano, Fabrica di Roma, Farnese, Ronciglione e Tuscania.

Inoltre, nelle zone di Bagnoregio e Fabrica di Roma, si registra il superamento dei limiti anche per il Fluoro.

Nonostante l'adozione di misure da parte dell'Italia per vietare o limitare l'uso dell'acqua nelle zone interessate e per informare i consumatori, la Commissione ha ritenuto insufficiente il rispetto della Direttiva, deferendo quindi l'Italia alla Corte di Giustizia<sup>(2)</sup>.

### **La questione cruciale dell'esposizione cronica a dosi medio-basse di Arsenico**

Come ribadito dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) e dall'OMS, non esistono livelli

1 <https://www.eea.europa.eu/highlights/more-action-needed-to-tackle>

2 [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/ip\\_21\\_1545](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/ip_21_1545)

di sicurezza per le esposizioni a sostanze cancerogene certe come l'Arsenico.

Ricerche scientifiche, incluse indagini sperimentali e di laboratorio, si concentrano da tempo sull'esposizione cronica a dosi medio-basse di Arsenico presente nelle acque potabili. È sempre più evidente la correlazione con una vasta gamma di patologie, tra cui: malattie cardiovascolari (ischemie cerebrali, cardiopatia ischemica, aterosclerosi, ipertensione arteriosa); neurotossicità; malattie della sfera riproduttiva; malattie dismetaboliche e respiratorie e lesioni cutanee<sup>(16,17)</sup>.

### Alcuni rilevanti studi italiani

Numerosi studi italiani hanno dato un contributo significativo circa le evidenze scientifiche riguardanti gli effetti dell'esposizione a dosi medio-basse ad Arsenico inorganico.

Questi studi evidenziano anche come il rischio di mortalità e malattia aumenti anche per concentrazioni inferiori all'attuale limite di legge di 10 µg/l:

- "Valutazione Epidemiologica degli effetti sulla salute in relazione alla contaminazione da arsenico nelle acque potabili: studio di coorte nella popolazione residente nella provincia di Viterbo, 1990-2010"<sup>(18)</sup>
- "Long-term exposure to low-level arsenic in drinking water is associated with cause-specific mortality and hospitalization in the Mt. Amiata area (Tuscany, Italy)", effettuato nell'area del Monte Amiata in Toscana<sup>(19)</sup>
- "Studio SEpiAs (Sorveglianza Epidemiologica in aree interessate da inquinamento ambientale da Arsenico)", realizzato dall'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche. In questo ultimo studio, i partecipanti sono stati sottoposti a biomonitoraggio con analisi delle urine per identificare specie organiche e inorganiche di Arsenico. Sono stati inoltre misurati parametri di rischio cardiovascolare mediante ecocolordoppler carotideo e cardiaco, biomarcatori di suscettibilità genetica e di danno al DNA<sup>(20)</sup>.

Queste ricerche, oltre a confermare i rischi per la salute, sottolineavano l'urgenza di interventi istituzionali per ridurre sempre più l'esposizione cronica all'Arsenico.

### Evidenze internazionali

Anche gli studi internazionali, ormai decennali, confermano la correlazione tra l'esposizione a lungo termine all'Arsenico e un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, persino per livelli inferiori agli attuali limiti normativi<sup>(21,22,23,24)</sup>.

Un esempio rilevante è il recente studio "Long-Term Exposure to Arsenic in Community Water Supplies and Risk of Cardiovascular Disease among Women in the California Teachers Study", il quale ha esaminato l'associazione tra esposizione cronica all'Arsenico e malattie cardiovascolari. I risultati principali evidenziano che i soggetti esposti a concentrazioni di Arsenico tra 5,00 e 9,99 µg/l per circa 10 anni mostrano un aumento del rischio relativo di cardiopatia ischemica del 18-20% rispetto a quelli esposti a meno di 1

µg/l. Il rischio relativo sale al 42% per esposizioni uguali o superiori a 10 µg/l.

Questo studio, tra i primi negli Stati Uniti, evidenzia la necessità di rivalutare i limiti normativi per l'Arsenico, ponendo la domanda se l'attuale soglia sia sufficiente a proteggere la salute umana<sup>(25)</sup>.

I risultati di questa ricerca confermano, dunque, quanto già emerso in studi precedenti<sup>(26,27)</sup>. Vale a dire che è essenziale ridurre l'esposizione all'Arsenico, così come a tutte le sostanze tossiche e cancerogene, incluse le loro miscele. Studi recenti e precedenti confermano che non esistono soglie di sicurezza per l'Arsenico a tutela della salute e l'attuale limite normativo di 10 µg/l appare non sufficientemente protettivo<sup>(28,29)</sup>.

Le esperienze dei gestori delle reti degli acquedotti dimostrano che è possibile, grazie a tecnologie adeguate, ridurre i livelli di Arsenico fino a 5 µg/l e anche meno, come raccomandato dalle principali agenzie internazionali per la salute, tra le quali l'OMS.

Alcuni esempi:

- New Jersey: il limite è stato fissato a 5 µg/l già nel 2006<sup>(30)</sup>
- Danimarca: dal 2017 il livello massimo è pari a 5 µg/l<sup>(31)</sup>
- New Hampshire: dal 2021 il limite massimo è stato abbassato a 5 µg/l<sup>(32)</sup>
- Paesi Bassi: gli enti di gestione idrica mirano a livelli inferiori a 1 µg/l<sup>(33)</sup>.

Questi esempi dimostrano che nei Paesi ad alto reddito, i quali investono in tecnologie avanzate, è possibile raggiungere livelli di Arsenico significativamente più bassi, persino inferiori a 1 µg/l<sup>(34)</sup>.

### Interventi a tutela della salute delle popolazioni esposte

Alla luce delle evidenze scientifiche risulta necessario ridurre sempre più l'esposizione all'Arsenico come d'altra parte ad ogni sostanza tossica e cancerogena e alle loro miscele.

Per le popolazioni che vivono in territori con livelli di Arsenico superiori ai limiti normativi o agli obiettivi di qualità, è necessario implementare il monitoraggio sanitario periodico, gli esami clinici regolari (con raccolta anamnestica e test strumentali) e le analisi di sangue, urine, capelli e unghie per valutare i livelli di Arsenico e dei suoi metaboliti.

Risulta altresì fondamentale pianificare programmi di diagnosi precoce per le patologie neurotossiche legate all'Arsenico ovvero progetti di screening mirati per i bambini, in considerazione dei rischi per il neurosviluppo e le peculiarità metaboliche dei bambini.

Sebbene i test possano quantificare l'esposizione all'Arsenico, non sono ancora in grado di prevedere con precisione gli effetti sulla salute individuale, poiché la suscettibilità ai processi di disintossicazione varia notevolmente da persona a persona. Tuttavia, tali interventi rappresentano almeno una forma di *risarcimento etico-sanitario* per le popolazioni esposte.

## CONCLUSIONI

La massima latina *Ex aqua salus* sottolinea l'importanza dell'acqua per la salute. Tuttavia, la presenza di Arsenico e altre sostanze tossiche nelle acque potabili rappresenta un rischio inaccettabile.

Per garantire il diritto alla salute e alla vita è dunque necessario: utilizzare le migliori tecnologie disponibili per ridurre i contaminanti<sup>(35,36,37)</sup>; adottare politiche rigorose per trasformare e controllare le attività che rilasciano Arsenico e altre sostanze tossiche nell'ambiente; rivedere i limiti normativi per l'Arsenico, come già fatto in alcuni Stati americani ed europei, in conformità con le raccomandazioni dell'OMS<sup>(3)</sup> e del Principio di Precauzione<sup>(38)</sup>.

La comunità scientifica ormai concorda sull'urgenza di ridurre sempre più l'esposizione all'Arsenico e invita le istituzioni competenti ad agire di conseguenza e tempestivamente<sup>(39)</sup>.

Questo articolo intende contribuire a porre la questione al centro dell'attenzione nazionale e internazionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, Reshi MS: *Arsenic toxicity: sources, pathophysiology and mechanism*. Review Toxicol Res (Camb), 2023 Dec 8; 13(1): t fad111
2. Kuo CC, Moon KA, Wang SL, Silbergeld E, Navas-Acien A: *The Association of Arsenic Metabolism with Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence*. Environ Health Perspect, 2017 Aug 1; 125(8): 087001. doi: 10.1289/EHP577.PMID: 28796632
3. IARC (International Agency for Research on Cancer): *A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts*. Lyon, France: IARC, 2012
4. Saintilnord WN, Fondufe-Mittendorf Y: *Arsenic-induced epigenetic changes in cancer development*. Semin Cancer Biol, 2021 Nov; 76: 195-205
5. Chakraborty A, Ghosh S, Biswas B et al.: *Epigenetic modifications from arsenic exposure: A comprehensive review*. Review Sci Total Environ, 2022 Mar 1; 810: 151218. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151218. Epub 2021 Oct 27
6. Vergara-Gerónimo CA, Del Río AL, Rodríguez-Dorantes M, Ostrosky-Wegman P, Salazar AM: *Arsenic-protein interactions as a mechanism of arsenic toxicity*. Review Toxicol Appl Pharmacol, 2021 Nov 1; 431: 115738. doi: 10.1016/j.taap.2021.115738. Epub 2021 Oct 4
7. Susko ML, Bloom MS, Neamtui IA et al.: *Low-level arsenic exposure via drinking water consumption and female fecundity - A preliminary investigation*. Environ Res, 2017; 154: 120-125. doi: 10.1016/j.envres.2016.12.030. Epub 2017 Jan 3
8. Yilmaz BH, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F: *Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention Review*. Rev Endocr Metab Disord, 2020 Mar; 21(1): 127-147
9. Dongling L, Qianhan S, Cuiqing L, Qinghua S, Xiang Z: *Effects of Endocrine-Disrupting Heavy Metals on Human Health*. Toxics, 2023 Mar 29; 11(4): 322
10. Castriota F, Rieswijk L, Dahlberg S, La Merrill MA, et al.: *A State-of-the-Science Review of Arsenic's Effects on Glucose Homeostasis in Experimental Models*. Environ Health Perspect, 2020 Jan; 128(1): 16001. doi: 10.1289/EHP4517. Epub 2020 Jan 3
11. Renu K, Chakraborty R, Myakala H, Koti R et al.: *Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - A review*. Chemosphere, 2021 May; 271: 129735. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735. Epub 2021 Jan 30
12. Xavier MX, Roman SD, Aitken RJ, Nixon B: *Trans-generational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health*. Hum Reprod Update, 2019 Sep 11; 25(5): 518-540. doi: 10.1093/humupd/dmz017
13. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM et al.: *Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children*. Environ Int, 2021 Jul; 152: 106468. doi: 10.1016/j.envint.2021.106468. Epub 2021 Mar 22
14. Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z, Liuqing Yang L: *A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment*. Review Environ Sci Pollut Res Int, 2016 May; 23(9): 8244-59
15. WHO (World Health Organization): *Arsenic in Drinking-Water; Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality*. Geneva, Switzerland, 2011
16. Chen Y, Parvez F, Gamble M, Islam T, Ahmed A, Argos M, Graziano JH, Ahsan H: *Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: review of recent findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) in Bangladesh*. Toxicol Appl Pharmacol, 2009 Sep 1; 239(2): 184-92. Epub 2009 Jan 27
17. Simeonova PP, Luster MI: *Arsenic and atherosclerosis*. Toxicol Appl Pharmacol, 2004; 198(3): 444-449 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276425/>, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.10.018>
18. D'Ippoliti D, Santelli E, De Sario M, Scortichini M, Davoli M, Michelozzi P: *Arsenic in Drinking Water and Mortality for Cancer and Chronic Diseases in Central Italy, 1990-2010*. PLoS ONE, 2015; 10: e0138182. doi: 10.1371/journal.pone.0138182

3 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>

19. Nuvolone D, Stoppa G, Petri D, Voller F: *Long-term exposure to low-level arsenic in drinking water is associated with cause-specific mortality and hospitalization in the Mt. Amiata area (Tuscany, Italy)*. BMC Public Health, 2023 Jan 10; 23(1): 71. doi:10.1186/s12889-022-14818-x
20. Bustaffa E, Bianchi F: *Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAs. Epidemiological studies on population exposed to low-to-moderate arsenic concentration in drinking water*. Epidemiol Prev, 2014 May-Aug; 38(3-4 Suppl 1): 14-24
21. Farzan SF, Chen Y, Rees JR, Zens MS, Karagas MR: *Risk of death from cardiovascular disease associated with low-level arsenic exposure among long-term smokers in a US population-based study*. Toxicol Appl Pharmacol, 2015 Sep 1; 287(2): 93-97
22. Lamas GA, Bhatnagar A, Jones MR, Mann KK, Nasir K, Tellez-Plaza M et al.: *Contaminant metals as cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association*. J Am Heart Assoc 2023. 12(13): e029852  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37306302/>,  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029852>
23. Jiang JY, Liu ML, Parvez F, Wang BH, Wu F, Eunus M, Bangalore S, Newman JD, Ahmed A, Islam T, et al.: *Association between Arsenic Exposure from Drinking Water and Longitudinal Change in Blood Pressure among HEALS Cohort Participants*. Environ. Health Perspect, 2015; 123: 806–812
24. Nigra AE, Moon KA, Jones MR, Sanchez TR, Navas-Acien A: *Urinary arsenic and heart disease mortality in NHANES 2003-2014 Meta-Analysis*. Environ Res, 2021 Sep; 200: 111387 doi: 10.1016/j.envres.2021.111387. Epub 2021 Jun 6
25. Medgyesi DN, Bangia K, Spielfogel ES, et al.: *Long-Term Exposure to Arsenic in Community Water Supplies and Risk of Cardiovascular Disease among Women in the California Teachers Study*. Environmental Health Perspect, 2024; 132(10): 107006. DOI: 10.1289/EHP14410
26. Moon KA, Guallar E, Umans JG, Devereux RB, Best LG, Francesconi KA et al.: *Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study*. Ann Intern Med, 2013 Nov 19; 159(10): 649-59
27. James KA, Byers T, Hokanson JE, Meliker JR, Zerbe GO, Marshall JA: *Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents*. Environ Health Perspect, 2015 Feb; 123(2): 128-34
28. Meliker J, Gopang M: *Invited Perspective: Is It Time to Revisit the Allowable Maximum Contaminant Limit for Arsenic in Public Drinking Water?* Environ Health Perspect, 2024 Oct; 132(10): 101303. doi: 10.1289/EHP16196. Epub 2024 Oct 23
29. Xu L, Mondal D, Polya DA: *Positive Association of Cardiovascular Disease (CVD) with Chronic Exposure to Drinking Water Arsenic (As) at Concentrations below the WHO Provisional Guideline Value: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2020 Apr 7; 17(7): 2536
30. NJDEP New Jersey Department of Environmental Protection: *A home owner's guide to arsenic in drinking water*. 2018; available at <https://www.state.nj.us/dep/dsr/arsenic/guide.htm>
31. Ersboll AK et al.: *Low-level exposure to arsenic in drinking water and incidence rate of stroke: a cohort study in Denmark*. Environment International, 2018; 120: 72-80
32. Ahmad A, Cornelissen E, Van de Wetering S, Van Dijk T, Van Genuchten C et al.: *Arsenite removal in groundwater treatment plants by sequential Permanganate—Ferric treatment*. Journal of Water Process Engineering 2018; 26: 221–229
33. Ahmad A, Bhattacharya P: *Environmental Arsenic in a Changing World — Report on The 7th International Congress on Arsenic in the Environment, 1–7 July 2018 Beijing, China*. Groundwater for Sustainable Development, 2018
34. Ramsay L, Petersen MM, Hansen B, Schullehner J, Van der Wens P, Voutchkova D, Kristiansen SM: *Drinking Water Criteria for Arsenic in High-Income, Low-Dose Countries: The Effect of Legislation on Public Health*. Environ Sci Technol, 2021; Vol 55(6): 3483-3493
35. Galiano F, Mancuso R., Guazzelli L., Pomelli C.S., Bundschuh J., J Rinklebe J., Wang S.L., Apollaro C., Palumbo F., Chiappe C., Figoli A. e Gabriele B., *Arsenic water decontamination by a bioinspired As-sequestering porous membrane*. Nature Water, 2024; 2: 350–359
36. Asif A, Zulfiqar R: Review. *Arsenic removal approaches: A focus on chitosan biosorption to conserve the water sources*. Int J Biol Macromol, 2021 Dec 1; 192: 1196-1216  
doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.050. Epub 2021 Oct 14
37. Xiaoxia Y, Qi Guo, Xingman L, Jing-Xin M: *Integrated Solution for As(III) Contamination in Water Based on Crystalline Porous Organic Salts*. Adv Sci (Weinh), 2024 Aug; 11(32): e2403539. doi: 10.1002/adv.202403539. Epub 2024 Jun 25
38. De Smedt K, Cos E: *The Application of the Precautionary Principle in the EU*. In The Responsibility of Science. Editors: Harald A. Mieg, 2022; pag. 163-87. Available at [https://www.researchgate.net/publication/361602846\\_The\\_Application\\_of\\_the\\_Precautionary\\_Principle\\_in\\_the\\_EU](https://www.researchgate.net/publication/361602846_The_Application_of_the_Precautionary_Principle_in_the_EU)
39. Frisbie SH, Mitchell EJ: *Arsenic in drinking water: An analysis of global drinking water regulations and recommendations for updates to protect public health*. PLoS One, 2022 Apr 6; 17(4): e0263505. doi: 10.1371/journal.pone.0263505.

Indirizzo per corrispondenza:

**ISDE Viterbo**

isde.viterbo@gmail.com