

PARERE SCIENTIFICO

Parere scientifico sull'arsenico negli alimenti¹ Gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sui contaminanti nella catena alimentare (CONTAM)^{2,3}

Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), Parma, Italia

SINTESI

L'arsenico è un metalloide presente nell'ambiente in varie forme organiche ed inorganiche, di origine sia naturale che antropogenica. Le forme inorganiche dell'arsenico sono più tossiche di quelle organiche, ma finora quasi tutti i dati sulla presenza di arsenico negli alimenti, raccolti nel quadro dei controlli ufficiali sui generi alimentari, riportano solo l'arsenico totale, senza distinzioni tra le varie specie di arsenico. Poiché numerose ricerche hanno dimostrato che – soprattutto nei frutti di mare – l'arsenico è in genere presente in forme organiche, meno tossiche, sono evidentemente necessari dati di speciazione. Una valutazione del rischio che non tenesse conto delle diverse specie, ma considerasse l'arsenico presente come se fosse esclusivamente arsenico inorganico, condurrebbe a sovrastimare notevolmente il rischio per la salute derivante dall'esposizione alimentare ad arsenico.

In seguito ad un invito a presentare dati, 15 paesi europei hanno fornito i risultati di più di 100.000 determinazioni della concentrazione di arsenico in svariati prodotti alimentari. Due terzi dei campioni erano al di sotto del limite di rilevazione; il 98 % circa dei risultati riportava l'arsenico totale e solo poche analisi distinguevano tra le varie specie di arsenico. I livelli più alti di arsenico totale sono stati riscontrati nei seguenti prodotti alimentari: pesce e frutti di mare, prodotti o integratori alimentari a

1 Su richiesta della Commissione europea, domanda n. EFSA-Q-2008-425, adottato il 12 ottobre 2009.

2 Membri del gruppo di esperti: Jan Alexander, Diane Benford, Alan Boobis, Sandra Ceccatelli, Jean-Pierre Cravedi, Alessandro Di Domenico, Daniel Doerge, Eugenia Dogliotti, Lutz Edler, Peter Farmer, Metka Filipič, Johanna Fink-Gremmels, Peter Fürst, Thierry Guerin, Helle Katrine Knutsen, Miroslav Machala, Antonio Mutti, Josef Schlatter, Rolaf van Leeuwen e Philippe Verger.

Corrispondenza: contam@efsa.europa.eu

3 Ringraziamenti: il gruppo di esperti scientifici ringrazia i membri del gruppo di lavoro sull'arsenico per la preparazione del presente parere: Diane Benford, Jean-Pierre Cravedi, Eugenia Dogliotti, Kevin Francesconi, Peter Fürst, Niklas Johansson, Kåre Julshamn, Margaret Karagas, Tanja Schwerdtle, Marie Vahter, Philippe Verger e Bert van der Voet e i membri del personale dell'EFSA: Mari Eskola, Jean Lou Dorne, Elena Scaravelli, Stefan Fabiansson per il sostegno fornito a questo prodotto dell'EFSA. Il gruppo di esperti scientifici ringrazia altresì tutti gli Stati membri che hanno fornito dati relativamente alla presenza di arsenico negli alimenti e nell'acqua potabile e hanno collaborato alla raccolta di dati sul consumo per la Banca dati sintetica sul consumo di alimenti in Europa, Elena Dellatte del dipartimento Ambiente e prevenzione primaria dell'Istituto Superiore di Sanità (Italia) per l'invio di informazioni sul consumo e del calcolo dell'esposizione, i partner del progetto dell'EFSA su "Dati sul consumo individuale di alimenti e sull'esposizione" coordinati dall'Università di Gand (Dipartimento di sanità pubblica, Ospedale universitario, Università di Gand, Belgio) e RIKILT (Istituto per la sicurezza alimentare, Wageningen, Paesi bassi) per l'accessibilità agli strumenti di valutazione dell'esposizione.

Per le citazioni: Gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sui contaminanti nella catena alimentare (CONTAM), ; Parere scientifico sull'arsenico negli alimenti

Arsenic in Food on request from the European Commission. Sintesi: EFSA Journal 2009; 7(10):1351. [198 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1351. Available online: www.efsa.europa.eu

base di alghe (specialmente *hijiki*), nonché cereali e prodotti a base di cereali (con concentrazioni particolarmente alte nel riso in grani e nei prodotti a base di riso) e infine nella crusca e nel germe. La concentrazione totale di arsenico e le varie specie dell'arsenico possono variare secondo il tempo, la temperatura ed il tipo di lavorazione degli alimenti. Il contenuto di arsenico nell'acqua di cottura può rivelarsi particolarmente importante, poiché può determinare, una concentrazione di arsenico più alta o più bassa negli alimenti preparati rispetto al prodotto crudo.

A causa della carenza di dati di speciazione rappresentativi, il gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sui contaminanti nella catena alimentare (gruppo CONTAM) non è stato in grado di individuare una proporzione tipica dell'arsenico organico od inorganico nei vari gruppi di prodotti alimentari. Di conseguenza, il gruppo CONTAM ha dovuto formulare una serie di ipotesi, per giungere ad una stima dell'apporto dell'arsenico inorganico all'arsenico totale, in una valutazione dell'esposizione basata sui pochi dati forniti, per l'arsenico inorganico, dai paesi europei che hanno risposto all'invito, oltre che sui dati essenziali reperibili in letteratura. Si è quindi ipotizzato che la proporzione di arsenico inorganico variasse dal 50 al 100 % dell'arsenico totale segnalato per prodotti alimentari diversi dal pesce e dai frutti di mare, indicando nel 70 % il dato che riflette nella maniera più accurata la media complessiva. Nel pesce e nei frutti di mare la proporzione relativa di arsenico inorganico è ridotta, e tende a diminuire con l'incremento del contenuto di arsenico totale; il rapporto può variare a seconda del tipo di frutti di mare. Sulla base quantità del numero limitato di concernenti valori relativi all'arsenico inorganico presente nei dati attualmente raccolti, nonché nei dati pubblicati, per calcolare l'esposizione alimentare dell'uomo sono stati considerati realistici valori fissi di arsenico inorganico equivalenti a 0,03 mg/kg nel pesce e 0,1 mg/kg nei frutti di mare.

Sulla base di tali ipotesi, si è stimato che le esposizioni nazionali all'arsenico inorganico – derivanti dall'acqua e dagli alimenti – in 19 paesi europei, calcolate facendo uso di concentrazioni di limite superiore (*upper bound*) e di limite inferiore (*lower bound*), potessero variare da 0,13 a 0,56 µg/kg di peso corporeo al giorno per i consumatori medi, e da 0,37 a 1,22 µg/kg di peso corporeo al giorno per i consumatori collocati sul novantacinquesimo percentile. L'esposizione alimentare minima e massima varia, tra i 19 paesi europei, secondo una proporzione da 2 a 3, a seconda delle diverse abitudini alimentari, piuttosto che di differenti dati reali relativi alla presenza dell'elemento. Estrapolando dalle principali categorie alimentari della banca dati sintetica dell'EFSA sul consumo alimentare in Europa, si sono individuate nelle sottoclassi alimentari dei cereali in grani e dei prodotti a base di cereali, seguite da alimenti dietetici, acqua in bottiglia, caffè e birra, riso in grani e prodotti a base di riso, pesce e verdure, quelle che contribuiscono in larga misura all'esposizione giornaliera all'arsenico inorganico del complesso della popolazione europea.

Si stima che in Europa i forti consumatori di riso – come per esempio alcuni gruppi etnici – subiscano un'esposizione alimentare giornaliera all'arsenico inorganico pari a circa 1 µg/kg di peso corporeo al giorno, mentre i forti consumatori di prodotti a base di alghe possono giungere a un'esposizione alimentare giornaliera all'arsenico pari a circa 4 µg/kg di peso corporeo al giorno. Gli scarsi dati disponibili non consentono di affermare che i vegetariani subiscano un'esposizione alimentare differente da quella della popolazione nel suo complesso, a meno che non consumino forti quantità di prodotti a base di alghe.

I bambini di età inferiore a tre anni sono i più esposti all'arsenico inorganico. Le stime sull'esposizione presentate da due studi differenti mostrano un'assunzione di arsenico inorganico oscillante fra 0,50 e 2,66 µg/kg di peso corporeo al giorno. Per i bambini di età inferiore ai tre anni si stima che l'esposizione alimentare ad arsenico inorganico, compresa quella derivante da alimenti a base di riso, sia due o tre volte maggiore di quella subita dagli adulti. Tali stime non tengono conto dei bambini intolleranti al latte, che consumano bevande a base di riso anziché latte artificiale o latte vaccino.

Rispetto all'esposizione alimentare, l'esposizione extra-alimentare ad arsenico ha probabilmente effetti meno rilevanti sulla popolazione complessiva dell'Unione europea (UE).

Per il metabolismo dell'arsenico e la tossico cinetica, è stata segnalata una forte variabilità fra specie, popolazioni e individui. Dal momento che gli animali da laboratorio sono notevolmente diversi dagli esseri umani per quanto riguarda il metabolismo dell'arsenico e altri aspetti della tossicocinetica, i risultati degli studi di tossicità condotti sugli animali non costituiscono una base adeguata per la caratterizzazione dei rischi.

Negli esseri umani, l'arsenico inorganico solubile viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo l'ingestione. L'assorbimento dei diversi composti di arsenico organico supera generalmente il 70 %. Una volta assorbito, l'arsenico si distribuisce a quasi tutti gli organi e supera agevolmente la barriera placentare. La biotrasformazione dell'arsenico inorganico nei mammiferi comprende la riduzione dell'arsenico pentavalente in arsenico trivalente e la metilazione dell'arsenico trivalente.

Il gruppo CONTAM nota che – successivamente alla definizione, da parte del Comitato misto FAO/OMS di esperti sugli additivi alimentari (JECFA), della dose settimanale tollerabile provvisoria (PTWI) di 15 µg/kg di peso corporeo – nuovi dati hanno dimostrato che l'arsenico inorganico provoca tumore ai polmoni e alle vie urinarie, oltre che alla cute; inoltre, è stata osservata una serie di effetti nocivi a livelli di esposizione inferiori a quelli esaminati dal JECFA. Il gruppo CONTAM conclude quindi che il PTWI di 15 µg/kg di peso corporeo non è più adeguato e, nella propria valutazione, esamina con particolare attenzione i dati più recenti che segnalano effetti a dosi di arsenico inorganico più basse di quelle considerate dal JECFA.

I principali effetti nocivi segnalati, che si associano all'ingestione a lungo termine di arsenico inorganico da parte di esseri umani, sono lesioni cutanee, tumori, effetti tossici sullo sviluppo, neurotossicità, malattie cardiovascolari, anormale metabolismo del glucosio e diabete. La neurotossicità si osserva principalmente nei casi di esposizione acuta causata da avvelenamento volontario o suicidio, oppure da elevate concentrazioni nell'acqua potabile. I dati relativi alle patologie cardiovascolari (malattia del piede nero, patologia vascolare periferica, cardiopatia coronarica, infarto miocardico e ictus) e al diabete, in zone in cui i livelli di esposizione ad arsenico inorganico sono relativamente bassi, non permettono di formulare conclusioni. Si fanno più frequenti i dati che segnalano impatti negativi sullo sviluppo fetale e infantile, soprattutto con la riduzione del peso alla nascita; occorre poi raccogliere dati ulteriori in merito alla relazione dose-risposta ed ai tempi di esposizione critici per il verificarsi di tali effetti.

Il gruppo CONTAM ritiene che i dati concernenti i tumori alla vescica, ai polmoni e alla pelle (legati da un nesso causale all'esposizione orale all'arsenico inorganico) nonché le lesioni cutanee, possano fornire un punto di riferimento adeguato. Un limite di tutti gli studi disponibili sta nel fatto che non è stata misurata l'esposizione alimentare totale ad arsenico inorganico. In quasi tutti gli studi, come indice di esposizione è stata usata la concentrazione di arsenico nell'acqua potabile; l'arsenico presente nelle urine o nelle unghie dei piedi è stato usato in un numero minore di studi. Per formulare un parere sui rischi per la salute correlati alla presenza di arsenico inorganico nei generi alimentari, è necessario effettuare stime dell'esposizione alimentare totale delle popolazioni di cui sono stati studiati i rispettivi *endpoint* sanitari. Il gruppo CONTAM osserva che, qualora nel presente parere si prendesse in considerazione l'esposizione alimentare totale dei paesi dell'Unione europea, la sottostima dell'esposizione alimentare totale nella popolazione studiata condurrebbe ad una sottostima del punto di riferimento e, di conseguenza, ad una sovrastima del rischio, e viceversa; conclude che sarebbe opportuno individuare un ventaglio di possibili esposizioni alimentari negli studi epidemiologici fondamentali.

Il gruppo CONTAM ha modellato i dati dose-risposta sulla base dei principali studi epidemiologici, tenendo anche conto dei risultati di altri modelli dose-risposta pubblicati. È stata scelta una risposta di riferimento pari ad un eccesso di rischio dell'1 %, in quanto tale risposta rientrava nell'intervallo osservato. A causa delle incertezze che, in materia di esposizione, si riscontrano nei principali studi epidemiologici, il gruppo CONTAM ha individuato una gamma di valori per il limite fiduciale inferiore del 95 % della dose di riferimento equivalente a un rischio supplementare dell'1 % (BMDL₀₁) per ciascun *endpoint*. I valori minimi BMDL₀₁ riguardano il tumore ai polmoni. Tali dati

provengono da uno studio relativamente piccolo, che ha però il vantaggio di essere stato effettuato su una popolazione il cui background nutrizionale e genetico è probabilmente più simile a quello delle popolazioni dell'Unione europea, rispetto alle popolazioni rurali asiatiche cui si riferisce gran parte dei dati epidemiologici disponibili. All'opposto, i dati concernenti le lesioni cutanee provengono da popolazioni più vaste e rivelano un'elevata coerenza fra uno studio e l'altro. L'esposizione all'arsenico viene considerata una causa necessaria ma non sufficiente delle lesioni cutanee, e poiché i casi osservati di lesioni cutanee si riferiscono per lo più a comunità rurali asiatiche che utilizzano acqua con elevati livelli di arsenico, è possibile che sui risultati abbiano influito altri fattori, come lo status nutrizionale. Il gruppo CONTAM conclude quindi che, nella caratterizzazione dei rischi per l'arsenico inorganico, sarebbe opportuno impiegare l'intera gamma dei valori $BMDL_{01}$, da 0,3 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso corporeo, anziché limitarsi ad un unico valore di riferimento.

Il gruppo CONTAM nota che l'arsenico inorganico non reagisce direttamente col DNA; sono stati proposti diversi meccanismi di cancerogenicità, come il danno ossidativo, gli effetti epigenetici e l'interferenza con la riparazione dei danni al DNA, e per ciascuno di tali meccanismi si potrebbe postulare una soglia. Tuttavia, tenendo presente l'incertezza che contraddistingue la relazione dose-risposta, non si è ritenuto opportuno definire, sulla base dei dati umani, una dose di arsenico inorganico che non presenti rischi apprezzabili per la salute, ossia una dose tollerabile giornaliera o settimanale. Occorrerà quindi valutare i margini di esposizione (MOE) tra i punti di riferimento ricavati dai dati umani e l'esposizione alimentare ad arsenico inorganico stimata per la popolazione europea.

Le esposizioni alimentari ad arsenico inorganico stimate per i consumatori di medio e alto livello in Europa rientrano nell'intervallo dei valori di $BMDL_{01}$ individuati dal gruppo CONTAM; i MOE sono perciò minimi o nulli e non si può escludere un possibile rischio per alcuni consumatori. Tra i gruppi di consumatori che subiscono un rischio di esposizione più elevato si annoverano i forti consumatori di riso, come per esempio alcuni gruppi etnici, e i forti consumatori di prodotti a base di alghe; le esposizioni alimentari stimate di tali gruppi rientrano anch'esse nell'intervallo dei valori di $BMDL_{01}$. I bambini di età inferiore ai sei mesi allattati esclusivamente al seno, o nutriti con latte artificiale di origine vaccina, ricostituito con acqua contenente arsenico al livello di concentrazione medio europeo, hanno un'esposizione alimentare stimata ad arsenico inorganico minima. Le esposizioni alimentari stimate dei bambini sono più elevate di quelle degli adulti, poiché rispetto al proprio peso corporeo essi consumano una quantità di cibo maggiore. Ciò tuttavia non significa necessariamente che i bambini siano esposti a rischi più gravi, in quanto gli effetti derivano da un'esposizione cronica e le stime di esposizione rientrano a loro volta nell'intervallo dei valori di $BMDL_{01}$.

Per quanto riguarda le forme organiche di arsenico, è opinione generale che l'arsenobetaina, la forma più diffusa nel pesce e nella maggior parte dei frutti di mare, non desti preoccupazione alcuna dal punto di vista tossicologico. Negli esseri umani, gli arsenozuccheri e gli arsenolipidi vengono generalmente metabolizzati in dimetilarsinato, ma non disponiamo di informazioni specifiche sulla loro tossicità. Per altri composti organici dell'arsenico non vi sono dati concernenti la tossicità umana; a causa della carenza di dati, non è stato possibile includere arsenozuccheri, arsenolipidi, metilarsonato e dimetilarsinato nella caratterizzazione del rischio.

Il gruppo CONTAM raccomanda di ridurre l'esposizione alimentare all'arsenico inorganico. Per affinare la valutazione del rischio derivante dall'arsenico inorganico, è necessario produrre dati di speciazione per i differenti prodotti alimentari, a sostegno della valutazione dell'esposizione alimentare, nonché dati relativi alla curva dose-risposta in merito ai possibili effetti sulla salute.

PAROLE CHIAVE

Arsenico totale, arsenico inorganico, arsenico organico, analisi, alimenti, presenza, esposizione alimentare, valutazione del rischio, tossicità, dose di riferimento (BMD), margine di esposizione (MOE).