



PER



**Portovesme s.r.l.**  
GLENCORE

PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE DEL NUOVO IMPIANTO DIMOSTRATIVO PER LA  
PRODUZIONE DI CARBONATO DI LITIO E OSSIDI DI METALLI MISTI DAL TRATTAMENTO  
DELLA BLACK MASS

---

STUDIO PRELIMINARE AMBIENTALE

ALLEGATO 5 – EFFETTI SULLA SALUTE UMANA DELLE SOSTANZE ASSOCIATE  
AGLI IMPIANTI DI TRATTAMENTO DELLA BLACK MASS

---

Maggio 2023



CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE  
PER L'INGEGNERIA DELLE GEORISORSE

Palazzo Baleani, Corso Vittorio Emanuele II, 244 - 00186 Roma ISO 9001:2008 N.31055/14/S

Prof. Ing. Battista Grosso  
Dott. Ing. Marco Cigagna  
Dott. Ing. Cristina Levanti



# **Valutazione dell'impatto sanitario associato all'esercizio dell'impianto di estrazione del litio ed altri sottoprodotti da black mass.**

## **Prof. Pierluigi Cocco**

*Specialista in Medicina del Lavoro*

*Epidemiologia dei Tumori Professionali ed Ambientali*

*Già Professore Ordinario di Medicina del Lavoro*

*presso l'Università di Cagliari*

*Centre of Occupational and Environmental Health*

*Division of Population Health, University of Manchester,*

*United Kingdom*

## 1. EMISSIONI PRODOTTE DAL TRATTAMENTO DELLA BLACK MASS

Le emissioni prodotte dai processi produttivi degli impianti di estrazione del carbonato di litio da black mass, potenzialmente in grado di determinare effetti avversi sulla salute degli addetti e della popolazione circostante, sono costituite da: 1) il particolato disperso in atmosfera da sorgenti convogliate; 2) i metalli, principalmente manganese, cobalto, nichel e litio, contenuti in forma di ossidi nella materia prima e nelle acque avviate all'esterno; 3) i vapori acidi emessi dagli impianti di lisciviazione della black mass; e 4) il rumore prodotto particolarmente nelle fasi di alimentazione della black mass e dalle tramogge di scarico della grafite, dei metalli misti e del carbonato di litio.

### 1.1 Emissioni in atmosfera

Per quanto riguarda le emissioni in atmosfera, queste sono caratterizzate dalle polveri della black mass in ingresso nel processo produttivo e dai vapori di acido solforico prodotti nella lisciviazione della black mass nelle prime fasi della lavorazione. La cosiddetta "*black mass*" deriva dalla frantumazione e macinazione delle batterie esauste fino alla formazione di un particolato fine, costituito per il 95% da granuli di diametro aerodinamico di 0,1 mm, contenente grafite (carbonio puro) per circa il 40% e, per il resto, ossido di litio (< 5%), ossido di cobalto (in quantità compresa tra 5 e 25%), ossido di nichel (2-20%), ossido di manganese (<10%) ed alluminio (<10%). Altri metalli, che possono essere presenti in proporzioni varie, in relazione alla provenienza della materia prima, sono rame, ferro, e cadmio. Anch potassio e fluoro possono essere presenti nella matrice corpuscolata. L'apertura e lo svuotamento dei sacconi che contengono la *black mass*, ciascuno del peso di una tonnellata, avviene in un impianto costituito da un sistema chiuso collegato all'unità centralizzata di depolverazione d'impianto, dotata di filtri in polipropilene capaci di trattenere oltre il 99 % della polvere con una granulometria > 3  $\mu$  di diametro aerodinamico, che previene emissioni localizzate di polveri in atmosfera. E' previsto che sia installato sotto una tettoia fissa per prevenire la formazione di inclusioni di *black mass* nel percolato in occasione di piogge. Altri sistemi di captazione delle polveri a circuito chiuso sono previsti nelle varie fasi di lavorazione. Il solido residuo del filtraggio del primo stadio di lisciviazione è miscelato con acqua e riavviato al serbatoio di lisciviazione con acido solforico, acqua ossigenata e aria per solubilizzare i metalli rimanenti. E' previsto che la quantità totale di *black mass* lavorata quotidianamente ammonti a 32,67 tonnellate. Non sono stati reperiti dati sulle emissioni di polveri in atmosfera da parte di simili impianti in funzione altrove nel mondo.

La American Conference degli Igienisti Industriali Governativi (ACGIH) degli Stati Uniti ha stabilito un valore limite di tolleranza pesato nel tempo (TLV-TWA) di 2 mg/m<sup>3</sup> per la grafite in forma di polvere respirabile con esclusione delle fibre di grafite (1). La Occupational Safety and Health Administration (OSHA) ha stabilito un limite di esposizione permissibile (PEL)-TWA di 3 mg/m<sup>3</sup> per la grafite di origine naturale qualora la frazione respirabile contenga quarzo in misura inferiore all'1%. Il PEL-TWA per la grafite sintetica è 15 mg/m<sup>3</sup> per le polveri totali e 5 mg/m<sup>3</sup> per la frazione respirabile (2).

Il National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ha raccomandato un limite di esposizione (REL)-TWA di 2,5 mg/m<sup>3</sup> per le polveri respirabili di grafite naturale, mentre non ha definito alcun limite per la grafite sintetica (3).

Il processo di lisciviazione prevede l'utilizzo quotidiano di circa 27 tonnellate di acido solforico al 98% proveniente da altri impianti dello stesso stabilimento, che generano l'emissione di 50 Kg/ora o 1,2 tonnellate/giorno di vapori acidi all'interno dei due reattori di lisciviazione, contenenti tracce di metalli misti (soprattutto cobalto, nichel e manganese), complessivamente pari a meno del 2% della massa totale, che sono captati dal sistema di filtraggio e riavviati al serbatoio di lisciviazione.

Sempre nel processo di lisciviazione, all'interno dell'impianto, la reazione tra l'acido solforico e la *black mass* produce l'emissione di idrogeno molecolare (H<sub>2</sub>) prodotto dalla solubilizzazione dei metalli in forma di solfati. Anche questo è captato dal sistema di filtraggio e riavviato al serbatoio di lisciviazione.

Non sono stati reperiti dati sulle emissioni di vapori acidi in atmosfera da parte di simili impianti in funzione altrove nel mondo. In otto fabbriche di fertilizzanti della Florida la concentrazione massima di solfati (PM10) risultò essere  $181 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (4). Concentrazioni medie geometriche di acido solforico nell'ambiente variabili tra 34,7 e  $2133,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  furono misurate in cinque fabbriche di anodi Brasiliane, mentre il range delle medie geometriche dei campionamenti personali era  $12,7 - 396,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (5). Nella industria dell'acciaio Americana, l'acido solforico era il più utilizzato per le operazioni di decapaggio fino agli anni '60, con concentrazioni medie ambientali di  $290 \mu\text{g}/\text{m}^3$  e di  $190 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nei campionamenti personali (6), mentre in analoghi impianti della Gran Bretagna, nei quali era presente anche esposizione ad amianto, piombo, antimonio e pece, le concentrazioni di acido solforico nell'aria si aggiravano tra 100 e  $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (7).

### 1.2. Emissioni idrauliche

La portata della corrente liquida, in uscita dalla sezione del carbonato di litio e dalle vasche di contenimento delle torri di lavaggio delle due sezioni di lisciviazione e destinata all'impianto di trattamento effluenti di stabilimento, è prevista nella quantità di 50 kg/h, di cui circa 0,5 kg/h dovuti alla fanghiglia, costituita da grafite, e metalli misti in concentrazioni varie, per un totale quotidiano di 12 tonnellate in caso di funzionamento a ciclo continuo sulle 24 ore. Nella fanghiglia, sono contenuti in media 414 mg di litio ( $16 \text{ mg}/\text{L}$ ), 518 mg di nichel ( $2 \text{ mg}/\text{L}$ ) e quantità inferiori degli altri metalli, variabili in relazione alla provenienza della *black mass* lavorata. Le acque contengono inoltre concentrazioni significative di carbonio in forma di grafite ( $1,73 \text{ g}/\text{L}$ ), sodio ( $54,36 \text{ g}/\text{L}$ ), zolfo ( $35,09 \text{ g}/\text{L}$ ), cloro ( $62 \text{ mg}/\text{L}$ ), fluoro ( $58 \text{ mg}/\text{L}$ ) e potassio ( $6 \text{ mg}/\text{L}$ ). Le acque in uscita dall'impianto di trattamento dei reflui sono avviate all'esterno. E' ipotizzabile che la composizione delle acque trattate non si discosti significativamente da quella delle acque in ingresso allo stesso impianto di trattamento.

Per quanto riguarda la qualità delle acque di balneazione, il Decreto Legislativo N. 116 del 30 Maggio 2008 ha recepito la normativa 2006/7/CE che la classifica in eccellente, buona, sufficiente o scarsa, in relazione a parametri microbiologici (8). La possibilità di effetti sanitari associati alla contaminazione chimica delle acque di balneazione è solitamente considerata trascurabile grazie alla diluizione da parte della grande quantità di acqua nel bacino di accoglimento (9), alla presenza di correnti, all'adsorbimento da parte dei sedimenti ed alla scarsa solubilità o alla degradazione variabile tra un agente chimico e l'altro. Nelle acque interne, tuttavia, e particolarmente in prossimità di scarichi e acque stagnanti, o in acque costiere in prossimità della foce di un fiume di vasta portata, la presenza di sostanze irritanti potrebbe generare disturbi oculari, cutanei o respiratori. La qualità delle acque di balneazione può inoltre deteriorarsi dopo forti piogge in relazione al dilavamento dei suoli, che può veicolare inquinanti microbiologici e chimici verso l'area adibita alla balneazione. In caso di fonti di contaminazione chimica nella vicinanza di acque in cui vengono svolte attività di balneazione, le Autorità competenti hanno il compito di condurre le necessarie attività di monitoraggio e valutazione dei rischi e di prendere le misure adeguate a salvaguardare la salute dei bagnanti.

Per quanto riguarda le acque potabili, la Direttiva 2020/2184/CE sostituisce ed abroga la precedente direttiva Direttiva 98/83/CE e le successive modifiche a partire dal 12 gennaio 2023. In alcuni casi, in considerazione delle caratteristiche delle risorse idro-potabili del territorio nazionale, sono stati inseriti parametri sussidiari rispetto a quelli riportati nelle Direttive Europee del 1998 e del 2020, ad esempio per il vanadio, i cloriti, il disinfettante residuo e la durezza dell'acqua.

Non risultano previsti limiti specifici per il litio. Utilizzando una dose di riferimento di  $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{giorno}$ , provvisoriamente indicata dall'Environmental Protection Agency degli Stati Uniti, è stato stimato un limite tollerabile di  $0,70 \text{ mg}/\text{L}$  nell'acqua potabile (10). La American Conference of Governmental Industrial Hygienists ha raccomandato, per gli ambienti di lavoro, un limite di esposizione pesato sulle 8 ore lavorative giornaliere (TLV-TWA) di  $25 \text{ mg}/\text{m}^3$  di idruro di litio nelle polveri respirabili o nei fumi (11).

Tabella 1. Valore limite per la definizione della qualità dell'acqua potabile riportato nella Direttiva 2020/2184/CE

<i>Elemento/parametro</i>	<i>Valore</i>
Alluminio	200 µg/L
Cadmio	5 µg/L
Clorato, Clorito o ione Cloruro	0.25 mg/L
Cromo (fino al 12 Gennaio 2036)	50 µg/L
Cromo (dal 13 Gennaio 2036)	25 µg/L
Rame	2 mg/L
Ferro	200 µg/L
Fluoruro	1.5 mg/L
Manganese	50 µg/L
Nichel	20 µg/L
pH	6.5 – 9.5
Solfato	250 mg/L
Sodio	200 mg/L

## 2. EVIDENZE TOSSICOLOGICHE LEGATE AI PRINCIPALI CONTAMINANTI EMESSI

### 2.1. Polveri di grafite

Le valutazioni PBT (*persistent, bioaccumulative, and toxic*) e vPvB (*very persistent, very bioaccumulative*), ai sensi della normativa della Comunità Europea in materia di sostanze chimiche, non si applicano alle polveri di grafite. Essendo un allotropo di carbonio in forma cristallina, la grafite è biologicamente inerte e non dà luogo a sintomatologia né effetti acuti o ritardati per inalazione o contatto cutaneo. Secondo Driver CJ et al. (12), il particolato inalato, depositatosi in profondità nel tessuto polmonare, può essere rimosso dai macrofagi per fagocitosi o passaggio diretto nel torrente ematico o linfatico. Il lavaggio della cute o una doccia in caso di contatto cutaneo o del sacco congiuntivale in caso di contatto con l'occhio, o lo sciacquo della bocca in caso di ingestione, è sufficiente per rimuovere i residui. In tali evenienze, non esiste alcuna necessità di intervento medico o trattamenti speciali (13).

La pneumoconiosi da inalazione cronica di polveri di grafite è stata descritta in alcuni lavoratori addetti alla estrazione e lavorazione della grafite. In questi pazienti, alla diagnostica per immagini, il tessuto polmonare ha mostrato quadri di interstiziopatia fibrotica, caratterizzata microscopicamente da una reazione granulomatosa, con aree di fibrosi interstiziale, enfisema perifocale, necrosi e severa sclerosi vascolare che, occasionalmente, può evolvere in formazioni cavitare. Formazioni superficialmente somiglianti ai corpuscoli ferruginosi presenti negli esposti ad asbesto possono essere dispersi nel tessuto polmonare e ritrovarsi nell'espettorato. Seppure non possa escludersi che la grafite pura possa causare lesioni polmonari croniche, la maggior parte dei ricercatori è del parere che sia la contaminazione da parte della silice ad essere responsabile dello sviluppo della fibrosi polmonare. Non mancano, tuttavia, alcune descrizioni di casi di pneumoconiosi successivamente all'esposizione a grafite di origine sintetica, priva di sostanziale contaminazione da parte della silice (14).

Negli animali da esperimento, l'inalazione acuta di grafite ha dato luogo a transitorie reazioni infiammatorie lungo il tratto respiratorio. Anche l'esposizione ripetuta nei ratti maschi F344 ha prodotto minimi effetti (riduzione delle difese polmonari, lieve proteinosi alveolare, aumento della fosfatasi alcalina, della  $\beta$ -glicuronidasi e della lattato deidrogenasi) del tutto transitori nell'arco di due settimane o di tre mesi per inalazioni più prolungate alle concentrazioni più elevate. E' stato inoltre osservato il passaggio di leucociti polimorfonucleati nel liquido di lavaggio bronchiale e la presenza di minuscole lesioni focali di iperplasia dei pneumociti di tipo II dell'endotelio alveolare (14).

I test in vivo ed in vitro non hanno evidenziato effetti cancerogeni, mutageni o tossici per l'apparato riproduttivo o lo sviluppo fetale (14).

## 2.2. Vapori acidi

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica l'esposizione occupazionale a vapori acidi come un cancerogeno umano certo (Gruppo 1) con la laringe ed il polmone quali organi bersaglio, seppure in assenza di evidenza sull'induzione di danni al DNA o altri meccanismi quali cause delle associazioni osservate. E' tuttavia biologicamente plausibile che l'inalazione di vapori acidi possa dar luogo alla presenza di basso pH in alcune aree, nelle quali diventi possibile il danneggiamento del DNA ed il conseguente aumento della probabilità di comparsa di neoplasie (15).

La deposizione dei vapori acidi lungo il tratto respiratorio è in relazione alle dimensioni dell'aerosol; le goccioline più fini sono in grado di penetrare più profondamente nel polmone (16). L'anidride solforosa e i vapori di acido solforico causano irritazione respiratoria, bronchite e quadri fatali di edema polmonare acuto, sono corrosivi ed irritanti e causano effetti locali sulla cute, gli occhi e le mucose (17). Il muco delle vie aeree ha un'elevata capacità di neutralizzare il pH e proteggere in questo modo le membrane delle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio. La sua viscosità dipende dal pH ed aumenta in condizioni di pH acido generando alterazioni della funzionalità respiratoria. L'Environmental Protection Agency degli Stati Uniti ha calcolato che l'esposizione a concentrazioni di acido solforico di 1300 mg/m<sup>3</sup> per 30 minuti ad un tasso di ventilazione di 20 litri al minuto per particolati di aerosol del diametro di 2  $\mu$  ridurrebbe il pH della regione tracheo-bronchiale approssimativamente di una unità (18). Conseguentemente, l'esposizione a livelli relativamente elevati può dar luogo ad episodi di broncocostrizione, che, tuttavia, non sono stati osservati per livelli di vapori acidi inferiori a 500  $\mu$ g/m<sup>3</sup> con un ampio ambito di diametri. Tuttavia, a tali livelli di esposizione, in corso di esercizio fisico, sono stati rilevati effetti ritardati, quale leggera irritazione faringea e aumentata reattività al test di broncocostrizione aspecifica (19). Pertanto, le persone con infezioni o infiammazioni polmonari o asma, caratterizzate dalla presenza di abbondante muco acido a bassa concentrazione proteica, sono a rischio elevato qualora esposti all'inalazione di vapori acidi (17).

In uno studio di coorte di operai dell'industria dei fosfati in Florida, tra gli effetti dell'esposizione cronica, è stato segnalato un aumento della mortalità per enfisema polmonare, senza peraltro un evidente trend in relazione con gli anni trascorsi dall'inizio dell'attività lavorativa (20). Un altro effetto cronico descritto come conseguenza dell'esposizione lavorativa a vapori acidi è l'erosione dello smalto dentale, osservata soprattutto tra gli addetti al montaggio delle batterie per auto, sebbene non fossero disponibili misurazioni del livello di esposizione (21) e nel 90% degli addetti al decapaggio in un impianto galvanico nel quale il valore limite dell'acido cloridrico (7 mg/m<sup>3</sup>) era superato per il 27% dell'orario lavorativo (22).

## 2.3. Litio

Il litio metallico manifesta una moderata tossicità a seguito di ingestione, in primo luogo nei confronti del sistema nervoso centrale (23). Questo tropismo, indirizzato nei confronti delle proteine addette al trasporto di membrana, permette il suo utilizzo terapeutico nel trattamento della depressione maniacale. Un altro organo bersaglio della tossicità del litio è il rene, con comparsa di sclerosi dei glomeruli e danno tubulare con conseguente incapacità di concentrare le urine. Il litio compete con sodio, potassio, magnesio

e calcio, spiazzandoli dai siti intracellulari e dalle ossa (24). L'assorbimento avviene attraverso il tratto gastrointestinale e l'escrezione attraverso le vie urinarie entro 24 ore (25). Nel sangue, il litio viaggia libero da legami con le proteine e le concentrazioni ematiche raggiungono il picco dopo circa 30 minuti dall'assunzione orale; segue un plateau della durata oscillante tra 12 e 24 ore.

La dose letale di cloruro di litio (LiCl) nei ratti è 526–840 mg/kg di peso corporeo. Negli uomini, 5 g di LiCl possono risultare fatali. In terapia psichiatrica, si utilizzano dosi vicine alla dose massima consentita. Moderati segni di intossicazione compaiono a livelli ematici di 10 mg/L; a livelli di 15 mg/L compare confusione e difficoltà nell'articolazione della parola, ed a 20 mg/L è possibile l'esito fatale. Le dosi terapeutiche possono comportare danni a carico del sistema nervoso centrale e del rene.

L'organismo umano ne contiene approssimativamente 7 mg e, sebbene non sia un elemento essenziale può influenzare il metabolismo. Gli ioni litio attraversano lentamente le membrane, il che rende conto sia della sua prolungata escrezione che del ritardo nell'ottenere una completa risposta terapeutica al trattamento.

Normalmente, l'introduzione di litio da parte di un adulto del peso di 70 Kg si aggira tra 0,65 e 3,1 mg/giorno (26); il minimo apporto quotidiano raccomandato è di 1 mg/L. Il litio proviene dalla dieta principalmente da cereali e verdure (0,5–3,4 mg Li/kg), prodotti lattiero-caseari (0,5 mg Li/kg) e carne (0,012 mg Li/kg) (27). In Cile, le cui saline possono contenerne fino a 1500 mg/L, l'introduzione totale quotidiana di litio può raggiungere 10 mg/giorno senza evidenza di segni di effetti avversi nella popolazione generale. I livelli ematici possono innalzarsi a seguito dell'esercizio fisico, in certe patologie e nei pazienti sottoposti a dialisi.

La somministrazione terapeutica del litio manifesta effetti sullo sviluppo embrionale, sulla sintesi del glicogeno e sull'ematopoiesi nonché sintomi gastrointestinali, edemi e tremori alle mani (28). In uno studio ecologico in ambito internazionale, è stata osservata una correlazione geografica inversa tra il contenuto di litio nell'acqua potabile ed il tasso di criminalità, di suicidi e di arresti per reati legati al consumo di droghe (29).

Le stesse alterazioni sono state evidenziate negli animali da esperimento. Gli studi sperimentali non hanno dimostrato una significativa genotossicità, mentre studi su colture batteriche hanno suggerito una dubbia mutagenicità. Non è stata osservata teratogenicità. Tuttavia, la somministrazione intraperitoneale di dosi di carbonato di litio pari a 300 mg/kg nei topi CD-1 ha mostrato la comparsa di apoptosi a livello del neuro epitelio, indicativi di possibili danni allo sviluppo vascolare e del tubo neurale (30). Non risultano informazioni su possibili effetti cancerogeni (31). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro non ha mai preso in considerazione la valutazione del litio nelle sue Monografie sui cancerogeni umani.

Il litio è normalmente presente in basse concentrazioni nelle acque e nei suoli. Nelle acque di falda si possono rilevare livelli pari a 0,07 – 40 µg/L; nell'acqua di mare tali livelli di fondo sono superiori e raggiungono 170-190 µg/L. I valori nei sedimenti si aggirano sui 56 mg/kg. I livelli nel suolo sono intorno a 3-350 mg/kg e quelli in atmosfera intorno a 2 ng/m<sup>3</sup> (31). Una indagine condotta in Danimarca nel 2001 rilevò livelli di litio in tutti i campioni ambientali prelevati, ed in particolare nel compost, nelle acque luride, nella melma fognaria e nei sedimenti nella canale di raccolta delle acque dai fondi stradali. In ogni caso, i livelli erano bassi e non tali da comportare tossicità acuta per gli organismi acquatici (23).

## 2.4. Cobalto

Gli ioni di cobalto sono naturalmente presenti in tracce ubiquitariamente. Nell'organismo, essi adempiono a varie funzioni fisiologiche, quali il funzionamento del sistema immunitario, la regolazione dell'espressione genica, le difese antiossidanti e la prevenzione di patologie croniche. Il cobalto è un componente della vitamina B12, o cianocobalamina. Esposizioni elevate ad alcuni composti possono tuttavia comportare effetti tossici per l'organismo umano e l'ambiente (32). L'assunzione di cobalto nella popolazione generale



avviene per via inalatoria, soprattutto in ambiente lavorativo, e per ingestione di cibi ed acqua che lo contengono. In ambiente lavorativo, è stato inoltre dimostrato anche un certo grado di assorbimento cutaneo. Inoltre, sono noti usi terapeutici del cobalto, quali il trattamento per l'iperestrogenismo, la costruzione e l'impianto di protesi dell'anca in lega tungsteno - cobalto e la terapia di alcune forme di anemia. Alcuni di questi trattamenti sono stati abbandonati nel corso degli anni (32).

I livelli atmosferici di cobalto in siti non contaminati sono solitamente inferiori a  $2 \text{ ng/m}^3$  e, negli Stati Uniti, la concentrazione media al suolo è pari a  $7,2 \text{ mg/kg}$  (range  $1\text{-}40 \text{ mg/kg}$ ). Il cobalto è raramente reperibile nell'acqua potabile e, nei casi in cui lo fosse, le concentrazioni sono molto basse (range  $0,1\text{-}5 \text{ µg/L}$ ). Nelle acque di superficie e nella falda può essere presente in tracce ed in mare aperto le concentrazioni sono stimate intorno a  $0,3 \text{ µg/L}$ . Il cobalto è stato rinvenuto nelle ceneri disperse negli ambienti circostanti gli impianti di riciclaggio di rifiuti elettronici e nelle acque di falda in prossimità di inceneritori di rifiuti urbani sono stati riportate inferiori a  $0,01 \text{ mg/L}$  (32). Intorno ad attività minerarie nello Stato dell'Idaho (Stati Uniti), sono state rilevate concentrazioni di cobalto di  $12 \text{ µg/g}$  nel suolo e  $0,12 \text{ µg/L}$  nell'acqua; in Congo, sono state misurate concentrazioni di  $20 \text{ µg/g}$  nel suolo,  $<0,001 \text{ µg/L}$  nell'acqua potabile e  $11 \text{ µg/g}$  nelle polveri indoor ed in ambiente esterno. L'Environmental Protection Agency degli Stati Uniti ha stabilito un obiettivo di  $80 \text{ µg/g}$  e  $86 \text{ µg/L}$  nei sedimenti e nell'acquapotabile, rispettivamente.

Concentrazioni ambientali tra  $0,001$  and  $8 \text{ mg/m}^3$  sono state misurate in uno stabilimento metallurgico Austriaco tra il 1985 ed il 2012 (33). Tuttavia, livelli inferiori sono stati rilevati in vari altri stabilimenti e quelli misurati negli anni più recenti sono inferiori al limite di esposizione occupazionale (OEL) di  $0,1 \text{ mg/m}^3$ . Altre agenzie internazionali hanno stabilito limiti variabili tra  $0,02$  (Austrian Occupational Safety and Health Administration e Swedish Work Environment Authority) e  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (National Institute for Occupational Safety and Health). In edilizia, l'esposizione a cobalto può avvenire anche per via cutanea attraverso il cemento e dar luogo alla manifestazione di dermatiti allergiche. Tuttavia, le manifestazioni reattive isolate nei confronti del cobalto sono rare, mentre sono più frequenti quelle in relazione al cromo (32).

I lavoratori addetti al riciclo di apparecchiature elettroniche possono essere esposti per inalazione, contatto cutaneo ed ingestione, in misura varia in relazione alla maggiore o minore implementazione di misure di prevenzione e protezione. Altre esposizioni possono verificarsi nella lucidatura dei diamanti con dischi la cui superficie è costituita da microdiamanti cementati da una polvere ultrafine di cobalto, oppure nell'uso di vernici o pitture per porcellane, nelle quali il cobalto svolge la funzione di essiccatore.

Per quanto riguarda l'assorbimento attraverso la cute, esperimenti in vitro hanno dimostrato l'ossidazione delle polveri di cobalto da parte del sudore che gli conferisce la proprietà di permeare la cute, facilitata peraltro dalle lesioni cutanee e dalle dimensioni nanometriche dei particolati (34). Tali particolati si accumulerebbero in profondità nello strato corneo, causando, pertanto, reazioni locali del tipo osservato nella dermatite allergica da contatto. Il piercing può invece consentire la penetrazione della barriera epidermica generando lesioni più importanti.

Tra gli alimenti che contribuiscono all'assunzione di cobalto sono comprese le verdure, i cereali ed il pesce. Nelle aree inquinate da cobalto, l'introduzione con la dieta e di polveri contaminate sono le principali fonti di esposizione umana. Nonostante i regolamenti Europei lo vietino, cobalto può essere presente in prodotti cosmetici, almeno come impurità.

L'escrezione avviene piuttosto rapidamente con le urine raggiungendo il livello di picco entro tre ore dall'esposizione. Le concentrazioni ematiche appaiono ben correlate con quelle urinarie e con i livelli di esposizione. L'ACGIH ha stabilito un indice biologico di esposizione (BEI) di  $15 \text{ µg/L}$  per il Cobalto urinario e  $1 \text{ µg/L}$  per quello ematico da misurarsi alla fine della settimana lavorativa, corrispondenti ad un livello atmosferico TLV-TWA di  $0,02 \text{ mg/m}^3$ . In ambito lavorativo sono stati misurati, in epoca recente (2014), livelli ematici variabili tra  $0,081$  e  $0,67 \text{ µg/L}$  in impianti per il riciclaggio di materiali elettronici nei quali

erano attive adeguate misure di prevenzione e protezione, mentre, negli anni 80, i livelli misurati in industrie metallurgiche erano notevolmente superiori (3,3-18,7 µg/L) (32).

Le reazioni dell'organismo all'esposizione a cobalto dipendono in primo luogo dalla sua specie chimica: nelle esposizioni occupazionali o ambientali si tratta in prevalenza di particolato di cobalto metallico; nelle esposizioni successive agli usi terapeutici si tratta di nanoparticoli ed ioni. Le risposte ai particolati sono immuno-mediate ed inducono risposte locali, come la reazione da corpo estraneo o la reazione allergica, tipicamente la dermatite da contatto. Tuttavia, non è facile distinguere il ruolo del cobalto nel determinismo delle reazioni locali da quello degli altri metalli cui è solitamente associato (32).

Reazioni sistemiche dovute agli ioni liberi presenti in circolo sono dovute alla liberazione di radicali ossidanti con ossidazione dei lipidi, interruzione della funzione mitocondriale, alterazioni dell'equilibrio del calcio e del ferro, dell'eritropoiesi e dell'assunzione dello iodio da parte della tiroide ed effetti genotossici per possibile perturbazione dei processi riparativi del DNA. Le manifestazioni sistemiche della tossicità del cobalto sono caratterizzate da quadri variabili cardiologici, neurologici ed endocrinologici, che dipendono dal livello di cobalto nel circolo ematico. Concentrazioni intorno a 300 µg/L sono state associate ad effetti ematologici ed endocrinologici reversibili, mentre manifestazioni più gravi, neurologiche e cardiologiche, sono state osservate in relazione a concentrazioni ematiche intorno a 700 µg/L. Gli effetti rilevanti dal punto di vista sanitario sono descritti di seguito in dettaglio (32).

Alterazioni cardiologiche. In lavoratori metallurgici ed in pazienti portatori di protesi dell'anca sono stati osservati casi di miocardiopatia con aumentata presenza di cobalto nel miocardio, con ipertensione e disturbi del ritmo, quali tachicardia parossistica e fibrillazione atriale.

Alterazioni neurologiche centrali e periferiche. La capacità del cobalto di attraversare la barriera emato-encefalica è alla base della comparsa di disturbi dell'udito di tipo percettivo, disturbi dell'equilibrio, riduzione della vista da danno neuropatico e retinico, alterazioni cognitive (difficoltà di concentrazione, deficit della memoria, riduzione dell'attenzione e disorientamento) e polineuropatia sensitivo-motoria, con tremori, difficoltà a coordinare i movimenti, parestesie e cefalea. I disturbi del sistema nervoso periferico sono in gran parte reversibili a seguito della cessazione dell'esposizione, mentre, in alcuni casi, è stata osservata la persistenza di quelli visivi ed uditivi.

Alterazioni endocrinologiche. Sono stati osservati quadri di tiroidite cronica, alterazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei in senso ipofunzionante e riduzione del volume della ghiandola. In pazienti trattati con dosi quotidiane tra 0,5 e 10 mg/kg è stata osservata la comparsa di gozzo con riduzione dell'assorbimento di iodio da parte della ghiandola.

Alterazioni ematologiche. Il ruolo di stimolo dell'eritropoiesi da parte del cobalto potrebbe essere alla base dei casi di policitemia, aumento dell'ematocrito e dell'emoglobina osservati a seguito di trattamento con dosi di cloruro di cobalto di 150 mg per 22 giorni. Il ristabilimento dei valori normali sarebbe avvenuto dopo 22 giorni. Tuttavia, simili alterazioni non sono state riportate in lavoratori esposti. Un caso di policitemia è stato descritto in un paziente portatore di protesi d'anca.

Alterazioni respiratorie. L'inalazione di polvere di metalli duri è associata a tre patologie a carico dell'apparato respiratorio: asma bronchiale, alveolite allergica o polmonite da ipersensibilizzazione e interstiziopatia. Quest'ultima può presentarsi in due forme: una tipica polmonite a cellule giganti o una forma desquamativa, priva di cellule giganti. La prima si accompagna a sintomi quali tosse secca, dispnea, astenia, perdita di peso, dolore toracico, fischi e rantoli a termine dell'espiazione. L'evoluzione verso la fibrosi è accompagnata dalla comparsa dei classici segni di insufficienza respiratoria: cianosi, ipertensione polmonare, dita a bacchetta di tamburo, segni di insufficienza cardiaca destra e cuore polmonare cronico. Le alterazioni funzionali possono essere di tipo ostruttivo o restrittivo e, in un limitato numero di casi, è

stata osservata la comparsa di pneumotorace. Esiste generale consenso sull'attribuzione di questi quadri patologici al cobalto anche nei casi di esposizione a polveri generiche di metalli duri.

Alterazioni cutanee. Il contatto cutaneo ripetuto con cobalto o oggetti che lo contengono, anche per brevi durate, può dar luogo alla comparsa di quadri di dermatite allergica da contatto, come per cromo e nichel. In particolare, il cobalto sarebbe stato responsabile del 4% dei casi di dermatite allergica. La maggior parte dei casi si sviluppa per contatto con il cemento ed in concomitanza con la sensibilizzazione multipla a tutti e tre i metalli o almeno due in maniera contemporanea o in epoche successive. Le mani e le parti esposte, e meno frequentemente anche quelle coperte, sono interessate dalla comparsa di lesioni eritemato-desquamative. Casi particolarmente gravi sono stati descritti in relazione a trattamenti cosmetici, all'uso di bigiotteria o al contatto con pelli trattate al cobalto.

L'assunzione orale di cobalto può inoltre dar luogo alla comparsa di acne, rash cutanei ed arrossamenti cutanei, il più delle volte temporanei e di modesto rilievo clinico.

Alterazioni neuropsichiatriche. Depressione, irritabilità, affaticabilità estrema, mancanza di energia ed ansia sono stati descritti in relazione all'esposizione a cobalto. Tuttavia il legame eziologico con il cobalto è alquanto incerto.

Effetti cancerogeni. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro considera il cobalto come un probabile cancerogeno umano (Gruppo 2A) con il polmone come organo bersaglio. Il rischio sarebbe più elevato in combinazione con il carburo di tungsteno ed aumenta in relazione alla durata di esposizione ed all'esposizione cumulativa, ma non alle stime di intensità di esposizione. Gli studi di coorti di esposti isolatamente a cobalto non hanno fornito risultati concordi (35). Gli studi di follow-up dei pazienti sottoposti a trapianto di protesi d'anca, tuttavia, non hanno dimostrato un aumento del rischio neoplastico.

## 2.5. *Nichel*

Due terzi del nichel è utilizzato nella fabbricazione dell'acciaio inox, intorno al 12% nella produzione di superleghe ed il resto (23%) nella produzione di altri tipi di acciaio, batterie ricaricabili, catalizzatori e altri prodotti chimici, conio, prodotti per fonderia e placcature.

Il nichel è presente naturalmente nell'ambiente e nel fumo di sigaretta. Le concentrazioni nell'acqua potabile sono solitamente basse, mentre livelli fino a centinaia di µg/L possono essere rilevabili in acque contaminate da fonti naturali o industriali o dal rilascio da parte delle strutture cromate dei rubinetti. Concentrazioni fino a 1000 µg/L sono state misurate nella prima acqua lasciata scorrere al mattino dopo che essere stata ferma per tutta la notte. La dieta costituisce la fonte principale di esposizione dopo il fumo di sigaretta e le esposizioni lavorative. Gli alimenti che contengono nichel includono il cacao, la cioccolata, la soia, i legumi, le noccioline, la farina d'avena ed il grano saraceno. Una modesta quota di nichel può anche essere rilasciata dagli utensili da cucina. Il contributo dell'acqua potabile e dell'aria atmosferica assume rilievo solo in caso di inquinamento o contatto prolungato con materiale cromato.

Valori di nichel nelle acque destinate al consumo umano. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito nel 2005 un valore guida per il nichel nelle acque per consumo umano pari a 70 µg/L, sulla base del livello più basso associato all'osservazione di effetti avversi (LOAEL) di 12 µg/kg, associato alla comparsa di reazioni allergiche cutanee dopo la somministrazione di nichel in acqua a digiuno per massimizzare l'assorbimento (36). Utilizzando lo stesso metodo, l'European Food Safety Authority (EFSA) ha definito un livello inferiore della dose ammissibile (BMDL), associato alla comparsa dell'effetto (BMR) nel 10% dei soggetti (BMDL10), di 1.1 µg/kg, derivandolo da studi di induzione di reazioni allergiche cutanee in seguito ad esposizione al nichel per via orale in soggetti sensibili al nichel (37). L'EFSA considera un margine di esposizione (MOE) di 10, inteso come rapporto tra il BMR ed il livello di esposizione, come indicativo di basso rischio per la salute. La Direttiva 98/83CE, recepita con il Decreto Legislativo 31/2001 e s.m.i, hanno

fissato un valore di parametro di 20 µg/L, considerato di adeguato a prevenire gli effetti cronici e la sensibilizzazione nei confronti del nichel.

Assorbimento e distribuzione. L'assunzione per via orale genera una biodisponibilità del nichel variabile tra 1 e 40%, in relazione alla solubilità del composto somministrato, al veicolo di somministrazione e lo stato di alimentazione del soggetto. I livelli più bassi di biodisponibilità avvengono se l'assunzione avviene durante l'alimentazione o quando il soggetto non è a digiuno. Il nichel assorbito attraverso l'apparato digerente, viaggia nel sangue legato alle proteine del siero e si distribuisce soprattutto ai reni, polmoni e fegato. La formazione di complessi lipofili può favorire una maggior penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica ed il passaggio nell'encefalo. Il nichel attraversa la barriera placentare per trasporto attivo e può giungere al feto, il cui organismo è particolarmente sensibile ai suoi effetti tossici. L'emivita nel siero è di 60 ore e l'eliminazione avviene prevalentemente con le urine.

Meccanismo d'azione. Il nichel può stabilire legami con DNA ed amminoacidi e contribuire alla formazione di radicali ossidanti, cui può conseguire l'attivazione di segnali ed alterazioni dell'espressione genica e del metabolismo cellulare. I composti solubili del nichel sono genotossici, inducono stress ossidativo, inibiscono i sistemi di riparazione del DNA, alterano i meccanismi dei segnali intercellulari ed inducono cambiamenti epigenetici. L'ipersensibilità cutanea al nichel è dovuta alle sue caratteristiche allergeniche ed alla generazione di nuovi antigeni attraverso il legame con proteine circolanti o tissutali o alla sua interferenza con il riconoscimento dell'antigene nella risposta immunitaria, che conduce all'attivazione di cellule T specifiche.

Tossicità. Negli animali da esperimento, dopo somministrazione per via orale, gli ossidi di nichel tendono a concentrarsi nel tessuto polmonare e nei linfonodi parailari, il solfato nel rene ed il cloruro pressoché ubiquitariamente. L'assorbimento cutaneo è lento, con passaggio nel sangue e quindi nelle urine dopo quattro ore dal contatto. L'eliminazione avviene prevalentemente per via urinaria ed in minor misura per via fecale. La somministrazione di nichel carbonile per inalazione è seguita dalla sua distribuzione nel tratto respiratorio, nell'encefalo e midollo spinale, nella corteccia surrenale e nel cuore, diaframma, rene e vescica. A livello endocellulare, tende a concentrarsi nella frazione microsomiale e nei mitocondri. Dopo 24 ore, il 72% della dose è eliminata per via urinaria, mentre il resto è ossidato a ione nichel ed ossido di carbonio (38). Gli effetti acuti successivi all'ingestione di dosi elevate di nichel sono a livello gastrointestinale (vomito, diarrea e dolori addominali) e neurologico (capogiro, cefalea, vertigini ed astenia). I soggetti con ipersensibilità al nichel possono sviluppare la sindrome allergica sistemica (SNAS), costituita da manifestazioni extracutanee gastrointestinali (vomito, diarrea, dolori addominali, meteorismo, stipsi, pirosi), respiratorie (rinite e asma), neurologiche (cefalea) e generali (febbre, fibromialgie, artralgie, sindrome da stanchezza cronica). Le manifestazioni cutanee sono costituite dalla dermatite da contatto sistemica, con la comparsa di lesioni cutanee anche in sedi non in contatto con il metallo. Il quadro successivo all'inalazione acuta di fumi di nichel è contraddistinto dalla reazione infiammatoria polmonare con perivasculite ed evoluzione fibrotica, e emorragie focali ed atrofia renale. Gli effetti successivi all'assunzione cronica sono stati rilevati soprattutto negli animali da esperimento, e mostrano danni a livello del midollo emopoietico, aumento della mortalità alla nascita o perinatale dopo somministrazione di composti del nichel per via orale nel topo. Inoltre il nichel induce effetti teratogeni. In colture cellulari umane, i composti del nichel non hanno mostrato una maggiore capacità di indurre scambi tra cromatidi fratelli, mentre in alcuni studi è stato rilevato un aumento delle aberrazioni cromosomiche ed esiste evidenza di un'azione mutagena in cellule di mammiferi, ma non in colture batteriche (38).

Cancerogenesi. I composti del nickel inducono tumori polmonari in animali di laboratorio, se somministrati per via inalatoria, e sarcomi al sito di iniezione, mesoteliomi per iniezione intraperitoneale, tumori renali per iniezione nell'organo e vari tipi di neoplasie locali per instillazione intraoculare.

Nella popolazione generale, l'esposizione a nichel avviene prevalentemente per via orale, attraverso la dieta e l'acqua potabile. Negli animali da esperimento, non sono stati riscontrati tumori in seguito a somministrazione per via orale.

I nichel e i composti del nichel sono stati classificati dallo IARC come cancerogeni per l'uomo a seguito della comparsa di tumori dei polmoni, della cavità nasale e dei seni paranasali per inalazione (39). Al momento, non esistono evidenze epidemiologiche che associno l'esposizione a nichel in altri organi o per vie di esposizione diverse da quella inalatoria.

## 2.6. Rame

Il rame è largamente utilizzato nella produzione ed utilizzo dell'energia elettrica, nell'impiantistica idrotermosanitaria, nella rubinetteria, in edilizia (tetti, grondaie, ed altri elementi di lattoneria), nelle attrezzature per la nautica, nell'elettrotecnica ed elettronica, nel conio delle monete, nell'artigianato e nell'oggettistica, in edilizia ed in vari altri settori manifatturieri. Il solfato pentaidrato di rame può essere utilizzato per il trattamento delle acque superficiali contro la crescita di alghe e funghi. In Europa, oltre il 40% del rame utilizzato proviene da attività di riciclo. Il rame è un componente nutrizionale essenziale ma anche un contaminante dell'acqua potabile. La dieta, e soprattutto le carni di vitello, maiale, ovini e fegato, la cioccolata, il tè, il caffè e l'acqua sono le principali fonti di assunzione di rame nei paesi sviluppati. La concentrazione di rame nell'acqua potabile varia in relazione alla sua durezza, pH, concentrazione di anioni, concentrazione di ossigeno, temperatura e dalle condizioni del sistema di distribuzione: una fonte importante di contaminazione è, infatti, la corrosione delle tubature rivestite di rame, che si verifica soprattutto in sistemi in cui l'acqua ha un pH acido o alti livelli di carbonato.

Nell'adulto, il rame è normalmente presente a concentrazioni di 1-2 mg/Kg, mentre nei neonati il contenuto è di 4-5 mg/Kg. Nei neonati, il 90% del rame è depositato nel fegato, quasi 10 volte più che nell'adulto. La concentrazione media plasmatica è tra 0,9-1,3 mg/L, il 5-10% trasportato dall'albumina ed il 90-95% dalla ceruloplasmina. Nel fegato, si lega alla metallotioneina e ad altri enzimi specifici; il glutathione previene l'accumulo degli ioni liberi, che possono essere tossici. Il rame è un elemento essenziale ed un coenzima per il funzionamento di circa 30 diverse funzioni vitali. Una volta ingerito, è rapidamente assorbito attraverso lo stomaco ed il primo tratto dell'intestino in misura varia tra il 25 e il 65% del totale ingerito; il tasso di assorbimento ed accumulo è in funzione del livello di assunzione giornaliera. Nel sangue, è veicolato dalla ceruloplasmina; la carenza dell'ATPasi che incorpora il rame nella ceruloplasmina, geneticamente determinata, è causa della malattia di Wilson, caratterizzata da accumulo di rame nel fegato, nell'encefalo ed in vari altri tessuti. In condizioni normali, il metallo si concentra nel fegato e, da qui, si distribuisce a tutti i tessuti. Il rame svolge un ruolo importante nella sintesi della mielina, la guaina protettiva delle fibre nervose motorie, interviene nella sintesi di alcuni mediatori chimici dell'impulso nervoso e, attraverso l'enzima superossido dismutasi, contribuisce alla neutralizzazione dei radicali ossidanti e previene i processi di ossidazione cellulare. Il rame, attraverso l'enzima tirosinasi, catalizza la formazione della melanina, il pigmento cutaneo, e, attraverso la lisil-ossidasi, presiede alla sintesi del collagene, la cui carenza determina alterazioni cutanee e dello scheletro. La carenza di rame ha conseguenze nella funzionalità del sistema immunitario, per la riduzione dell'attività dei macrofagi e dei granulociti neutrofili. Altri effetti della carenza di rame sono l'ingrossamento cardiaco, la degenerazione della muscolatura liscia delle arterie e la comparsa di aneurismi alle arterie coronariche ed ipertensione, l'aumento del colesterolo LDL ed alterazioni del metabolismo del glucosio.

Durante la gravidanza, il fabbisogno di rame da parte del feto è soddisfatto dall'apporto materno attraverso la placenta. Il feto accumula il rame nel fegato e nel sistema nervoso centrale. Dopo la nascita, lo assorbe attraverso il latte materno o artificiale.

La quantità ottimale giornaliera è di pochi milligrammi (non più di 2-3). L'escrezione avviene principalmente con le feci ed in misura inferiore con le urine.

L'esposizione per via inalatoria è rara a causa delle elevate temperature necessarie per volatilizzare il rame. Tuttavia, in alcune circostanze sono stati segnalati episodi di febbre da metalli, il che suggerisce un certo grado di assorbimento attraverso l'apparato respiratorio. Livelli eccessivi di rame sarebbero in grado di inibire gli enzimi glucosio-6-fosfatasi e glutazione reduttasi, con conseguente generazione di radicali ossidanti ed emolisi. Altre conseguenze dell'intossicazione acuta da rame comprendono l'erosione dell'epitelio gastrointestinale, necrosi centro-lobulare del fegato e necrosi tubulare acuta a livello renale. Né la IARC né il Toxicology Program del National Cancer Institute degli Stati Uniti elencano il rame tra gli agenti sospetti di azione cancerogena per l'uomo o l'animale da esperimento. L'aumentata incidenza di neoplasie polmonari tra i lavoratori di raffinerie del rame è da attribuirsi probabilmente alla contaminazione del minerale cuprifero da parte dell'arsenico (40).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito un valore guida di 2 mg/L, analogo a quello fissato dalla Direttiva 98/83CE, mentre il recepimento con il Decreto Legislativo 31/2001 e s.m.i ha stabilito un valore pari ad 1 mg/L. Esistono ancora incertezze per quanto riguarda gli effetti a lungo termine del rame sulle fasce di popolazione più sensibili, come i portatori del gene della malattia di Wilson ed altri disordini metabolici dell'omeostasi del rame.

Il rame non è facilmente rimovibile mediante i trattamenti convenzionali.

## 2.7. Fluoruri

In natura, a causa della sua reattività, il fluoro non si trova allo stato elementare, ma sotto forma di fluoruri nelle acque e soprattutto in quelle profonde. I composti del fluoro inorganico sono usati nella produzione di alluminio (criolite), nell'industria dell'acciaio e delle fibre di vetro, nella produzione di fertilizzanti a base di fosfato, nella fabbricazione di materiali refrattari e di ceramiche. L'acido fluorosilicico è utilizzato per la fluorizzazione delle acque destinate al consumo umano, pratica non adottata in Italia. Il fluoruro è inoltre utilizzato nei preparati medici odontoiatrici per combattere le carie, e, in alcuni paesi, è aggiunto al sale da tavola o all'acqua potabile allo stesso scopo. Fluoruri sono presenti in tutti i vegetali, ed in particolare nei cavoli, oltre che nel pesce e nel tè. L'esposizione giornaliera può variare in relazione alla concentrazione nell'acqua potabile e negli alimenti e all'uso di preparazioni odontoiatriche.

Il fluoro è un alogeno e l'esposizione ad emissioni atmosferiche, prevalentemente tra i lavoratori di fabbriche di alluminio o nelle immediate vicinanze a tali impianti, può causare irritazioni congiuntivali, dell'epitelio nasale, del faringe, delle vie respiratorie superiori e profonde e della cute. Negli animali da esperimento, l'inalazione acuta ha comportato danni polmonari, epatici e renali. L'intossicazione acuta per via orale nell'uomo può dar luogo a convulsioni ed alterazioni del ritmo cardiaco (41).

A seguito di assunzione orale o inalazione, i fluoruri sono rapidamente assorbiti, trasportati in circolo e fissati nei denti e nelle ossa. L'eliminazione avviene attraverso le urine, le feci ed il sudore.

Studi sperimentali ed epidemiologici sulle conseguenze a lungo termine dell'esposizione a fluoruri hanno evidenziato alterazioni a carico delle ossa e dei denti (fluorosi), mentre basse concentrazioni sono protettive contro la carie dentaria, specialmente in età infantile. La fluorosi scheletrica, caratterizzata da alterazioni della struttura ossea, può insorgere per concentrazioni di 3-6 mg/L nell'acqua potabile, con possibilità di comparsa di deformità scheletriche per livelli superiori a 10 mg/L. Non esistono, allo stato attuale, evidenze di una possibile azione cancerogena prodotta dall'esposizione a fluoruri per ingestione (42, 43), mentre, in uno studio di coorte condotto in lavoratori di un impianto Danese per la produzione di criolite, è stato rilevato un aumento del rischio di neoplasie polmonari in relazione all'esposizione occupazionale per via inalatoria (44). Tuttavia, tali risultati non sono stati successivamente replicati in ulteriori studi successivi.

L'OMS ha stabilito un valore guida di 1,5 mg/L nelle acque per consumo umano. La Direttiva 98/83CE ed il suo recepimento con il Decreto Legislativo 31/2001 e s.m.i hanno fissato un valore di parametro analogo. L'OSHA degli Stati Uniti ha stabilito un valore limite permesso (PEL) di 2,5 mg/m<sup>3</sup> nell'atmosfera dei luoghi di lavoro (45).

## 2.8. Ferro

Il ferro costituisce il 5% della crosta terrestre ed è un costituente naturale di tutti gli organismi viventi. E' utilizzato come materiale da costruzione, per strutture meccaniche, impianti industriali, tubature per la condotta dell'acqua. Gli ossidi di ferro sono pigmenti per coloranti di plastiche ed alimenti e farmaci per il trattamento delle anemie da carenza di ferro, mentre alcuni sali sono utilizzati nel trattamento delle acque. Il ferro è naturalmente presente nell'acqua a concentrazioni che, in genere, non sono superiori a 0,3 mg/L. Il fegato, il pesce, i vegetali verdi, la carne rossa e le uova sono tra gli alimenti più ricchi di ferro e costituiscono la principale fonte di assunzione nell'uomo; l'esposizione per via inalatoria è minima.

Il ferro è un elemento essenziale nella nutrizione umana. E' parte di diverse metalloproteine e particolarmente dell'emoglobina, dei citocromi e della mioglobina, attraverso le quali svolge funzioni quali il trasporto dell'ossigeno ai tessuti, il trasferimento di elettroni ed catalisi in diverse reazioni chimiche. La stessa funzione di intervento nelle reazioni di ossidoriduzione attraverso il trasferimento di elettroni diventa potenzialmente rilevante dal punto di vista tossicologico in condizioni aerobiche, per la capacità di dar luogo alla formazione di specie reattive dell'ossigeno, attraverso la sua incompleta riduzione nei mitocondri (46). Il Ferro, oltre che nei globuli rossi, è immagazzinato nei tessuti e trasportato in circolo come ferritina ed emosiderina (prodotto di degradazione della ferritina) nella milza, nel fegato, nel midollo osseo e nei muscoli striati. In condizioni normali, solo il 30% della transferrina circolante è legata al ferro. In condizioni di sovraccarico, ad esempio a seguito di importante emolisi, il ferro può saturare la capacità legante della transferrina e trasferirsi ai tessuti, danneggiandoli.

L'apporto di ferro avviene attraverso la dieta attraverso l'assorbimento di 1-2 mg/die dei 15 contenuti in una alimentazione regolare; un'analoga quantità è eliminata attraverso la desquamazione cutanea. L'eritropoiesi consuma 30 mg di ferro al giorno, che proviene del riciclo, attraverso i macrofagi del sistema reticoloendoteliale, di quello contenuto nei globuli rossi, regolarmente rimossi dalla milza in funzione della loro età.

L'assunzione orale acuta di 200-250 mg/Kg di ferro può causare necrosi emorragica della mucosa intestinale con esito fatale. L'eccesso cronico causa l'emocromatosi, dovuta all'accumulo di ferro nel fegato, pancreas, ipofisi, cuore, articolazioni e cute, e conseguente comparsa di cirrosi epatica, diabete, iper ed ipotiroidismo, impotenza nell'uomo, alterazioni mestruali nella donna e sterilità in entrambi, scompenso cardiaco e aritmie, artropatie e osteoporosi. Tale patologia può essere ereditaria, trasmessa per via autosomica recessiva, o in relazione a gravi malattie emolitiche, come la talassemia, e le frequenti trasfusioni ricevute associate al ridotto consumo di ferro da parte del midollo emopoietico. Alcune patologie neurodegenerative sono state associate ad alterazioni del metabolismo del ferro, ma è tuttora controverso se queste siano causa o effetto delle alterazioni osservate.

Il ferro, di per sé, non interviene nel processo cancerogenetico, ma circa il 30% dei pazienti con emocromatosi sviluppano un carcinoma epatico, e, tra loro, è stato osservato un elevato rischio di altre neoplasie, quali carcinoma dell'esofago, melanoma cutaneo e leucemia mieloide (46).

L'inalazione di polveri di minerali ferrosi avviene prevalentemente in ambiente minerario o metallurgico, dove si accompagna a vari altre polveri minerali, quali la silice, o fibre, quali l'amianto, che rendono difficile la distinzione di effetti specifici. In particolare, i lavoratori di miniere di ematite della Svezia hanno mostrato un persistente stato infiammatorio delle vie aeree, in relazione all'esposizione a polveri totali, in presenza

di particolato diesel e concentrazioni non misurate di silice (47). La somministrazione per inalazione ed impianto intrapleurico delle polveri di una miniera di ferro australiana diede luogo alla comparsa di reazioni infiammatorie a livello bronchiale e polmonare con quadri di interstiziopatia, bronchiectasie, enfisema, e neoplasie polmonari fino a due anni dopo l'esperimento, ma non oltre (48). Una simile reazione, seppure meno rilevante, è stata osservata dopo somministrazione per via inalatoria di polveri di ossido di ferro (magnetite) in ratti Wistar (49). I risultati degli studi epidemiologici in fonditori di ferro ed acciaio sono concordi nel dimostrare un aumentato rischio di tumore polmonare tra questi lavoratori, ma il ruolo svolto dal ferro e dai suoi composti è difficilmente interpretabile, a causa del riscontro contemporaneo di elevati livelli di altri metalli nel loro siero, tra cui manganese, cadmio, piombo, cobalto, nichel e tallio, oltre alla documentata esposizione a silice, idrocarburi aromatici policiclici ed amianto (50). Non appare verosimile che l'assorbimento di minerali ferrosi per via inalatoria possa dar luogo all'accumulo sistemico del metallo, a livello tale da generare patologie emocromatosiche.

La Direttiva 98/83 CE, recepita a livello nazionale con il Decreto Legislativo 31/2001, ha stabilito un valore di parametro di 0,2 mg/L nell'acqua potabile (51).

## 2.9. *Potassio*

Il potassio è presente in quantità elevate nell'organismo, che, in un individuo adulto, ne contiene circa 180 grammi. È un elemento indispensabile per la crescita delle piante, presente nella maggior parte dei tipi di suolo ed in tutti gli alimenti, e particolarmente nella frutta fresca e secca, verdura fresca, ed in maggior misura nelle verdure a foglia verde, pomodori, cetrioli, zucchine, melanzane, zucca, patate e carote, e nei legumi, in particolare i fagioli. Anche i latticini, la carne rossa, il pollame ed il pesce lo contengono, seppure in quantità inferiore.

Il fabbisogno giornaliero di potassio è stato calcolato in 2,3 g nelle donne e 3 g negli uomini. All'interno dell'organismo, il potassio è presente in grande quantità come ione positivo e come tale è un componente della pompa degli ioni sodio/potassio, il cui flusso attraverso le membrane regola la trasmissione degli impulsi nervosi, la contrazione muscolare, ed in particolare quella del miocardio, l'equilibrio idro-elettrolitico all'interno e all'esterno delle cellule, contrasta gli effetti ipertensivi del sodio, e riduce la formazione di calcoli renali ricorrenti e la perdita di tessuto osseo con l'avanzare dell'età. La presenza degli ioni potassio nel sangue circolante è strettamente regolata all'interno di uno stretto ambito, compreso tra 0,35 e 0,5  $\mu\text{mol/L}$ , mentre all'interno delle cellule è di circa 100  $\mu\text{mol/L}$ .

La sua carenza può determinare riduzione della forza muscolare, alterazioni del ritmo cardiaco, cambiamenti dell'umore, nausea e/o vomito. L'aumento dei livelli ematici di potassio (iperkaliemia) può verificarsi in caso di insufficienza renale o a seguito dell'assunzione di alcuni farmaci con comparsa di astenia, bradicardia ed aritmie cardiache.

Il cloruro di potassio è utilizzato nel sale da cucina a basso tenore di sodio ma anche in cardiocirurgia, per bloccare il battito cardiaco nel corso di interventi a cuore aperto, e nelle esecuzioni capitali attraverso iniezione letale. Altri sali hanno usi industriali, quali fertilizzanti in agricoltura (solfato di potassio), polvere da sparo (nitrato di potassio) o nella fabbricazione del vetro (carbonato di potassio). In presenza di umidità o per frizione il potassio può facilmente produrre fiamme ed i suoi fumi sono fortemente irritanti per gli occhi, la cute e le mucose delle vie respiratorie (52). A parte la possibilità di ulcerazioni delle mucose nasali ed infiammazioni bronchiali, non sono note alterazioni prodotte dall'esposizione cronica a sali di potassio in ambiente di lavoro. In particolare, non sono note evidenze di effetti riproduttivi, mutageni o cancerogeni. Non sono previsti limiti di esposizione in ambito lavorativo, anche se ciò non significa che non debbano essere adottate precauzioni allo scopo di prevenire gli effetti irritativi dell'esposizione acuta (53).

## 2.10. *Manganese*



Il manganese è il dodicesimo elemento più abbondante nella crosta terrestre, con concentrazioni al suolo che oscillano tra 40 e 900 mg/Kg. E' presente naturalmente in molte fonti d'acqua superficiali e profonde a concentrazioni comprese tra 0,001 e 0,6 mg/L, ed a livelli più elevati in caso di contaminazione. E' utilizzato per la produzione di leghe di ferro e acciaio, per la confezione di batterie, pigmenti per vetro, ceramiche e fuochi d'artificio, e alimenti per animali, per il trattamento dell'acqua potabile, e come permanganato di potassio per la pulizia, decolorazione e disinfezione. Il manganese è un elemento essenziale, introdotto principalmente attraverso la dieta (carni, pesce, uova, ortaggi, cereali, noci, tè) che contribuisce con 2-20 mg/giorno e l'acqua minerale. L'inalazione di quote sospese nell'atmosfera offre un contributo di minore rilevanza. Il fabbisogno medio giornaliero è stimato in 2-5 mg per un adulto sano e 2,5-25 µg/Kg nei neonati fino a sei mesi di vita (54).

Il manganese è presente in tutti i tessuti dell'organismo, e soprattutto nel fegato, rene, pancreas e ghiandole surrenali e, nella popolazione infantile, tende ad accumularsi in alcune zone del sistema nervoso centrale e nei capelli. E' un costituente di enzimi, tra cui alcuni fondamentali per la gluconeogenesi, la neutralizzazione dei radicali ossidanti all'interno dei mitocondri e la sintesi della glutamina a partire dal glutamato nel sistema nervoso centrale. Sia la carenza che l'apporto eccessivo di manganese possono comportare conseguenze patologiche. Nel primo caso, piuttosto raro data l'ubiquità del metallo, è stata suggerita un'associazione con la comparsa di anemia e modificazioni delle ossa in età infantile. L'ingestione prolungata di acque contaminate o l'inalazione cronica di manganese in ambienti lavorativi possono comportare l'accumulo di manganese nei gangli basali dell'encefalo, interferendo con il sistema dei neurotrasmettitori e dando luogo a disturbi cognitivi e movimenti involontari simili al Parkinsonismo (54).

L'U.S. EPA ha fissato valori soglia di 0,05 mg/L nelle acque potabili e 0,2 mg/m<sup>3</sup> per l'aria atmosferica negli ambienti di lavoro. Analogo valore di parametro è stato stabilito dalla Direttiva 98/83 CE recepita in Italia con il Decreto Legislativo 31/2001, nelle acque potabili. Nonostante l'applicazione di tali limiti, casi di neurotossicità da accumulo di manganese sono tuttora segnalati per l'uso del metallo nelle saldature e nelle fabbriche di accumulatori e per la sua presenza nelle fonderie. Inoltre, casi di deficit cognitivo sono stati segnalati nella popolazione infantile di aree che utilizzano acque non filtrate provenienti da pozzi contaminati (54).

### 2.11. Zinco

Lo zinco è uno degli elementi più comuni nella crosta terrestre ed è ubiquitario. Gli usi industriali prevalenti sono nella galvanizzazione dell'acciaio, ferro ed altri metalli per prevenirne l'ossidazione, nella formazione di leghe, quali l'ottone (con il rame) ed il bronzo (con rame e stagno) utilizzate anche nel conio di monete e nella fabbricazione di batterie.

Lo zinco forma vari composti con cloro, ossigeno e zolfo, che sono presenti naturalmente nell'ambiente e possono esserlo nei depositi di rifiuti. Alcuni sono utilizzati per la fabbricazione di pitture bianche, ceramiche, gomma, nel trattamento del legno e nella fabbricazione e colorazione di tessuti, nella produzione di alcuni medicinali, di schermi solari, creme emollienti, deodoranti, preparazioni contro l'acne e shampoo antiforfora (55).

La gran parte delle emissioni di zinco nell'ambiente atmosferico e nelle acque è il risultato dell'attività di estrazione e raffinazione dei minerali di zinco, piombo e cadmio, della produzione di acciaio, e della combustione di carbone e rifiuti. Il livello di zinco nel suolo è in relazione agli scarichi dei rifiuti da industrie metallurgiche, alle ceneri delle centrali elettriche a carbone ed all'uso di fertilizzanti che lo contengono. Nell'aria, lo zinco è presente in forma di particolato fine, che tende a depositarsi nel suolo e nell'acqua, per l'azione dilavante della pioggia e della neve. Nei laghi, gran parte dello zinco si deposita sul fondo, ma una piccola parte resta sospesa nell'acqua, in misura maggiore proporzionalmente alla sua acidità, e tende a concentrarsi nei pesci. In relazione al tipo di terreno, può penetrare e contaminare le acque di falda,

soprattutto in prossimità di discariche di rifiuti pericolosi, e, attraverso questa, può essere assorbito dalla fauna (55).

Anche lo zinco è un elemento essenziale, necessario, in piccole quantità, a tutti gli organismi. Il suo apporto, in condizioni normali, è prevalentemente dietetico in quantità compresa tra 5,2 e 16,2 mg. Le maggiori fonti di zinco sono le verdure a foglia larga, le carni, il pesce ed il pollame. Le acque potabili possono contenerne una grande quantità, soprattutto se scorrono in tubazioni trattate con zinco per prevenire l'ossidazione o conservate in contenitori metallici.

In generale, i livelli di zinco nell'atmosfera sono piuttosto stabili ed in media inferiori ad  $1 \text{ mg/m}^3$ , con un range tra  $0,1$  e  $1,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  nelle aree urbane e livelli più elevati nelle zone industriali. L'esposizione occupazionale a zinco comporta livelli di assorbimento particolarmente elevati nelle miniere e fonderie di zinco tra i saldatori, nella fabbricazione delle leghe di ottone, bronzo ed altre, nelle celle galvaniche, nella fabbricazione di parti meccaniche, gomma, pitture e coloranti, batterie, alcuni tipi di vetro e ceramiche. Lavoratori dell'edilizia, meccanici ed imbianchini possono essere ugualmente esposti a zinco (55).

Lo zinco penetra nell'organismo attraverso il tratto digerente o per inalazione, mentre la quota assorbita per via cutanea è relativamente piccola. In prossimità di discariche, la via di assunzione più probabile è attraverso l'acqua contaminata da quantità elevate di zinco. A seguito dell'esposizione, lo zinco aumenta rapidamente nel sangue e nel tessuto osseo, dove resta depositato per molti giorni. L'escrezione avviene attraverso le urine e le feci.

L'inalazione di fumi e polveri di zinco in concentrazioni elevate può causare una patologia polmonare febbrile di breve durata, tipicamente reversibile, nota come febbre da metalli, le cui conseguenze a lungo termine non sono ben note.

Anche l'eccessiva introduzione di zinco per via orale, con l'acqua, la dieta o supplementi dietetici, può causare effetti avversi qualora i livelli di assunzione superino la dose raccomandata (recommended dose allowance, RDA) di 11 mg/giorno negli uomini e 8 mg/giorno nelle donne. Dosi 10–15 volte più elevate della RDA assunte per via orale, anche per tempi brevi, possono causare crampi allo stomaco, nausea e vomito. Se l'assunzione dovesse protrarsi per alcuni mesi, sarebbe possibile la comparsa di anemia, danno pancreatico e diminuzione del colesterolo HDL. Dosi fino a 1000 volte superiori al RDA, somministrate sperimentalmente in ratti, topi e furetti per alcuni mesi, hanno causato anemia, danni pancreatici e renali, infertilità e ridotto peso alla nascita. Il contatto cutaneo con piccole dosi di alcuni composti dello zinco in conigli, criceti e topi ha causato irritazione locale. Lo stesso effetto potrebbe manifestarsi nell'uomo.

L'U.S. EPA ha stabilito che lo zinco non è classificabile riguardo alla sua cancerogenicità nell'uomo per mancanza di studi adeguati (55).

Anche un ridotto apporto di zinco ha conseguenze avverse sulle condizioni di salute, quali perdita dell'appetito, riduzione dell'olfatto e del gusto, riduzione delle difese immunitarie, ritardo nella guarigione delle ferite ed ulcerazioni cutanee. Una carenza di zinco in adolescenza può ritardare la crescita e lo sviluppo degli organi sessuali nei maschi, mentre nelle donne gravide può comportare la comparsa di anomalie congenite e basso peso alla nascita.

L'U.S. EPA ha stabilito che il contenuto di zinco nell'acqua per consumo umano non può contenere più di 5 mg/L di zinco, limite definito sulla base della comparsa del sapore metallico. La National Academy of Sciences degli Stati Uniti ha stimato un valore di RDA di 11 mg/giorno nell'uomo, corrispondenti a  $0,16 \text{ mg/kg}$  per un maschio adulto del peso di 70 kg, e di 8 mg/giorno per una donna adulta, corrispondenti a  $0,13 \text{ mg/kg}$  per un peso di 60 kg. Apporti inferiori sono stati raccomandati per la popolazione infantile (2–3 mg/giorno) e per i bambini in età scolare (5–9 mg/giorno). Il limite TLV-TWA stabilito dall'OSHA negli

ambienti di lavoro è di 1 mg/m<sup>3</sup> per i fumi di cloruro di zinco e 5 mg/m<sup>3</sup> per l'ossido di zinco. Lo stesso limite è proposto dal NIOSH (55).

## 2.12. *Alluminio*

L'alluminio è naturalmente presente nell'acqua in conseguenza del dilavamento del suolo e del trasporto degli elementi solubili verso gli strati più profondi a concentrazioni comprese tra 0,01 e 0,15 mg/L, ma può occasionalmente raggiungere livelli di 40 mg/L. L'utilizzo del solfato di alluminio come agente coagulante nel processo di depurazione delle acque per ridurre il contenuto organico, la torbidità e la contaminazione batterica, tuttavia, può comportare aumento del suo contenuto nelle acque potabili, così come accade a seguito dell'estrazione della bauxite e della produzione di alluminio metallico e suoi composti. Nelle falde circostanti questi stabilimenti, infatti, può determinarsi inquinamento delle acque superficiali e delle falde e, quindi, contaminazione dell'acqua potabile. Il contributo dell'acqua potabile alla quantità totale di alluminio introdotta per via orale è inferiore al 5%, in conseguenza della sua presenza nel tè e nei cibi cui sono aggiunti composti dell'alluminio come conservanti, coloranti ed emulsionanti. Un'altra via di assunzione orale del metallo è attraverso farmaci contenenti alluminio, come antiacidi e analgesici, che lo contengono in quantità decisamente elevate, dell'ordine di grammi. Tuttavia, solo una quota minima, pari allo 0,1%, è assorbita attraverso l'apparato digerente, anche se ciò non impedisce che gli assuntori cronici di antiacidi a base di alluminio presentino valori ematici di gran lunga superiori alla popolazione generale (56). La gran parte dell'alluminio assorbito è rapidamente escreto per via urinaria per il 95%; la quota restante tende ad accumularsi nel tessuto osseo.

Si stima che, quotidianamente, 4,4 µg di alluminio posano essere introdotti per via respiratoria, anche se la quota depositata a livello alveolare potrebbe essere molto inferiore per via delle dimensioni del particolato che contiene il metallo. Tuttavia, la quota non inglobata dai macrofagi alveolari, costituita da particolati eccessivamente voluminosi, che sono ingeriti con il muco, o nanoparticole, che filtrano attraverso le membrane, potrebbe contribuire all'assorbimento in misura maggiore rispetto alla quota dietetica.

Esistono scarse indicazioni sull'insorgenza di tossicità acuta nell'uomo per assunzione orale di alluminio. Sulla base dei risultati di alcuni studi di correlazione geografica condotti sull'incidenza e mortalità per sindrome di Alzheimer in relazione al contenuto di alluminio nelle acque potabili nell'area, è stato ipotizzato che il metallo costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo del morbo di Alzheimer nell'uomo, soprattutto se il suo contenuto si associa ad un basso contenuto di fluoruri, che ne riducono la biodisponibilità. I risultati degli studi epidemiologici al riguardo sono, tuttavia, alquanto contraddittori. Quelli in ambiente lavorativo hanno suggerito una relazione tra il livello di esposizione ad alluminio e la comparsa di disturbi cognitivi e del coordinamento motorio, in misura peraltro inferiore rispetto al piombo o al manganese, ma senza alcuna evidenza che tali segni di neurotossicità evolvessero verso quadri di demenza o di Alzheimer (56). Le stesse conclusioni sono state raggiunte attraverso gli studi condotti sui consumatori abituali di farmaci antiacidi a base di alluminio.

La Direttiva 98/83 CE recepita con il Decreto Legislativo 31/2001, ha fissato un valore di parametro di 0.2 mg/L di alluminio nelle acque potabili.

## 2.13. *Cadmio*

Il cadmio è un elemento piuttosto raro che non esiste libero in natura ma si trova associato ai minerali di zinco. E' impiegato nell'industria per la produzione di acciaio e plastiche e suoi composti sono utilizzati nella produzione di batterie, componenti elettronici, reattori nucleari, pigmenti per vari materiali e per la copertura galvanica di varie superfici metalliche (ferro, acciaio ed alluminio), cui conferisce lucentezza e maggiore resistenza alla corrosione da parte degli agenti atmosferici. Altri usi sono come stabilizzante nell'industria chimica ed in varie leghe metalliche.

Il cadmio è rilasciato nell'ambiente con gli scarichi atmosferici, eruzioni vulcaniche, incendi di foreste e le acque reflue industriali, ed attraverso l'uso di fertilizzanti che lo contengono. In ambienti indoor, i livelli di cadmio possono aumentare per effetto del fumo di sigaretta. La sua presenza come impurità dello zinco in condutture galvanizzate o nelle saldature degli impianti di riscaldamento e di raffreddamento dell'acqua e nei rubinetti può contaminare l'acqua destinata al consumo umano. La dieta è la fonte principale di esposizione ambientale a cadmio, contenuto soprattutto nei molluschi, nelle verdure a foglia larga, funghi, patate, cereali, noci e semi, con un contributo quotidiano di 10-35 µg, mentre l'acqua contribuisce solitamente per meno di 2 µg/die, ed il fumo di sigaretta per circa 2-4 µg (per 20 sigarette fumate). L'assorbimento settimanale medio per via orale in Europa si aggira tra 1,9 – 3 µg/Kg (media 2,3), con valori più elevati nei vegetariani, consumatori di funghi e di molluschi (5,4, 4,6 e 4,3 µg/Kg, rispettivamente). Le principali fonti di emissione antropogenica sono la produzione di metalli non ferrosi, l'incenerimento dei rifiuti e la produzione del cemento. Il cadmio rimane inalterato nell'atmosfera, anche se le sue concentrazioni hanno mostrato una tendenza a diminuire in Nord America ed in Europa. L'esposizione attraverso l'aria atmosferica nel 1980-88 era fino a 5 ng/L in aree rurali, fino a 10 ng/L nelle aree urbane e fino a 20 ng/L in aree industriali, con livelli fino a 100 ng/L in prossimità delle emissioni (39).

In ambito lavorativo, l'esposizione avviene prevalentemente attraverso l'apparato respiratorio, anche se non può essere esclusa l'ingestione attraverso il muco, il cibo o il contatto con le mani. Nel 1986-1992, la concentrazione di cadmio nell'ambiente di lavoro di una fabbrica di batterie Cinese ha mostrato livelli medi geometrici di 2,17 mg/m<sup>3</sup> (range 0,1 – 32,8 mg/m<sup>3</sup>), a fronte di escrezioni urinarie medie geometriche del metallo pari a 12,8 µg/g di creatinina (range 4 – 21,4). In un impianto analogo del Regno Unito, il monitoraggio ambientale nel corso del 1947-2000 mostrò livelli progressivamente decrescenti sia con i campionatori statici (da 0,35 – 1,29 mg/m<sup>3</sup> nel 1954-63 a 0,002 a 0,03 nel 1989-92), che in quelli personali (da 0,88 – 3,99 mg/m<sup>3</sup> nel 1969-73 a 0,024 – 0,12 mg/m<sup>3</sup> nel 1989-92) (39).

L'assorbimento attraverso l'apparato digerente dipende dalla solubilità dei composti di cadmio. In condizioni normali, è assorbito il 3-7% del cadmio ingerito; questa quota può arrivare al 15-20% nelle persone con carenza di ferro. Una volta assorbito, il cadmio passa nel circolo ematico, dove si lega alla metallothioneina, la proteina che veicola diversi metalli, ed è quindi filtrato attraverso i glomeruli ed escreto per via urinaria. Se la quantità di cadmio eccede la disponibilità di metallothioneina, si può verificare un danno ai tubuli prossimali del rene, con conseguente proteinuria a basso peso molecolare. Il cadmio tende ad accumularsi con un'emivita che, nell'uomo, può variare tra 10-35 anni. Per questo motivo, la concentrazione di cadmio nei tessuti tende ad aumentare con l'età. Gli organi di deposito sono prevalentemente i reni ed il fegato. L'eliminazione urinaria giornaliera ammonta a circa lo 0,007% del contenuto totale corporeo.

Studi su animali di laboratorio hanno evidenziato che la somministrazione a lungo termine per via orale di cloruro di cadmio, ma non di altri composti, causa lesioni ai tubuli prossimali renali con proteinuria a basso peso molecolare, osteoporosi e danni epatici, al sistema emopoietico ed a quello immunitario e tumori a carico del sistema emolinfopoietico, della prostata e del testicolo in ratti Wistar. Per inalazione ed instillazione intratracheale, tutti i composti di cadmio causano tumori polmonari nei ratti e nei criceti. Non sono noti effetti teratogeni, ma negli animali da esperimento è stata rilevata riduzione del peso alla nascita, malformazioni scheletriche e ritardo nello sviluppo neurologico, sia per inalazione che per somministrazione orale. Sebbene gli studi siano in numero limitato, è stata inoltre rilevata riduzione della fertilità, danno testicolare e riduzioni della conta spermatica. Il cadmio causa stress ossidativo, è co-mutageno per effetto inibitorio sugli enzimi addetti al riparo del DNA, interferisce con la regolazione della proliferazione cellulare e della sua soppressione ed esercita effetti epigenetici potenzialmente rilevanti nel processo cancerogenetico (58).

Nell'uomo, l'esposizione acuta a dosi molto elevate può essere letale. A seguito di esposizione cronica per via orale, compare il danno tubulare a carico del rene da cui derivano alterazioni nello scambio di fosfato e

calcio che possono causare riassorbimento osseo, con conseguente osteomalacia e vari gradi di osteoporosi. La IARC ha classificato il cadmio come cancerogeno umano certo (Gruppo 1) per la comparsa di tumori del polmone, del rene e della prostata a seguito dell'esposizione prolungata in ambienti di lavoro (39).

L'OMS ha stabilito un valore guida di 3 µg/L nelle acque potabili. Il Decreto Legislativo 31/2001 ha invece fissato un valore di parametro di 5 µg/L. Negli ambienti di lavoro l'ACGIH degli Stati Uniti ha proposto un TLV di 0,002 mg/m<sup>3</sup> nelle polveri respirabili e di 0,01 mg/m<sup>3</sup> nelle polveri totali; i rispettivi limiti stabiliti dall'OSHA sono 0,1 e 0,2 mg/m<sup>3</sup> nei fumi e nelle polveri, rispettivamente. La dose di riferimento (RfD) quotidiana nell'acqua potabile è 0,5 µg/kg e quella per l'assunzione dietetica è di 1 µg/kg. In entrambi i casi, i valori sono basati sull'insorgenza di una significativa proteinuria nell'uomo (41).

### 3. BIBLIOGRAFIA

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th Ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991.
2. U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Standards. Air Contaminants. Code of Federal Regulations, Title 29, Part 1910, Section 1910.1000. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1997.
3. National Institute for Occupational Safety and Health. Graphite (natural). Cincinnati, Ohio: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer, 1996. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/13463677.html>.
4. Hsu Y-M et al. Size resolved sulfuric acid mist concentrations at phosphate fertilizer manufacturing facilities in Florida. *Ann Occup Hyg* 2007;51: 81–89.
5. Grasel SS et al. Clinical and histopathological changes of the nasal mucosa induced by occupational exposure to sulphuric acid mists. *Occup Environ Med* 2003;60:395–402.
6. Steenland K. Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists (United States). *Cancer Causes & Control* 1997;8:34–38.
7. Coggon D et al. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med* 1996;53:445–449.
8. Decreto Legislativo 30 maggio 2008, n. 116. Attuazione della direttiva 2006/7/CE relativa alla gestione della qualità delle acque di balneazione e abrogazione della direttiva 76/160/CEE. Allegato II. *Gazz Uff* 155, 04/07/2008.
9. Istituto Superiore di Sanità. Acque di Balneazione. Roma: ISS, 2018. In: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/acque-di-balneazione#effetti-sulla-salute> (accesso del 22/02/2023).
10. Water Quality Association. Know your H<sub>2</sub>O. Lithium. In: <https://www.knowyourh2o.com/indoor-6/lithium> (Accesso del 22/02/2023).
11. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold limit values and biological exposure indices for 1992–1993. Cincinnati, OH: ACGIH, 1992.
12. Driver, C.J., et al. Environmental and Health Effects Review for Obscurant Graphite Flakes. Aberdeen Proving Ground, Edgewood, Md: Edgewood Research, Development and Engineering Center, U.S. Army Armament, Munitions and Chemical Command, 1993 (ERDEC-TR-056).
13. Informazioni di sicurezza volontarie conformi al formato della scheda dati di sicurezza ai sensi del Regolamento CE 1907/2006 (REACH). In: <https://www.carloth.com/medias/SDB-7614-IT-T.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGFOYXNoZWV0c3wyMzI3MTJ8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGFOYXNoZWV0cy9oOTUvaGFmLzkwNjE4NDk2OTQyMzgucGRmfDVmOTNIYWQzMjliNlTVkNjc1NGU4YjIIOGE1YzNjNzFkNmEyNTY5YjFhNjlkOTJmMGVmMjc3MzJjZWE4NzI1ZDM> (accesso del 22/02/2023).
14. National Research Council (US) Subcommittee on Military Smokes and Obscurants. Toxicity of Military Smokes and Obscurants: Volume 2. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.

15. International Agency for the Research on Cancer. Mists from Strong Inorganic Acids. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Chemical Agents and related occupations Volume 100F. Lyon, France: IARC, 2012, pp 487-495.
16. Lippmann M et al. Basis for a particle size-selective TLV for sulfuric acid aerosols. *Appl Ind Hyg* 1987;2: 188-199.
17. International Agency for the Research on Cancer. Occupational exposure to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids and other industrial chemicals. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Volume 54. Lyon, France: IARC, 1992, pp 13-310.
18. U.S. Environmental Protection Agency. An Acid Aerosols Issue Paper: Health Effects and Aerometrics. Washington DC, Office of Health and Environmental Assessment, 1989 (EPA Report No. EPA-60/8-88-005F).
19. Utell MJ. Effects of inhaled acid aerosols on lung mechanics: an analysis of human exposure studies. *Environ Health Perspect* 1985;63:39-44.
20. Checkoway H et al. Mortality among workers in the Florida phosphate industry. 1. Industry-wide cause-specific mortality patterns. *J Occup Med* 1985;27: 885-892.
21. Bruggen Cate HJT. Dental erosion in industry. *Br J Ind Med* 1968;25:249-266.
22. Remijn et al. Zinc chloride, zinc oxide, hydrochloric acid exposure and dental erosion in a zinc galvanizing plant in the Netherlands. *Ann Occup Hyg* 1982;25:299-307.
23. Kjølholt et al. The Elements in the Second Rank—Lithium. Miljøministeriet, Copenhagen, Denmark, 2003. In: [http://www2.mst.dk/common/Udgivramme/Frame.asp?pg=http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2003/87-7972-491-4/html/bill08\\_eng.htm](http://www2.mst.dk/common/Udgivramme/Frame.asp?pg=http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2003/87-7972-491-4/html/bill08_eng.htm) (accessed 24/02/2023).
24. Chmielnicka J, Nasiadek M. The trace elements in response to lithium intoxication in renal failure. *Ecotoxicol Environ Safety* 2003;55:178–183.
25. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med* 2006;119:478–481.
26. Schrauzer GN. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr* 2002;21(1): 14–21.
27. Weiner ML. Overview of lithium toxicology. In: Schrauzer GN, Klippel KF (eds). *Lithium in Biology and Medicine. Hydrogen Substitution in Lithium-Aluminosilicates*. Weinheim, Germany: VCH Verlag, 1991, pp 83–99.
28. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:789–813.
29. Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidence of crimes, suicides and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res* 1990;25:105–114.
30. Giles JJ, Bannigan JG. The effects of lithium on neurulation stage mouse embryos. *Arch Toxicol* 1997;71:519–528.
31. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment—A literature review *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2008;70:349–356.
32. Leyssens L et al. Cobalt toxicity in humans. A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology* 2017;387:43-56.
33. Hutter et al. Dust and Cobalt Levels in the Austrian Tungsten Industry: Workplace and Human Biomonitoring Data. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(9):931.
34. Larese Filon F, et al. In vitro absorption of metal powders through intact and damaged human skin. *Toxicol In Vitro* 2009;23(4):574-579.
35. International Agency for the Research on Cancer. Mists from Strong Inorganic Acids. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide Volume 86. Lyon, France: IARC, 2006, pp 37-158.
36. World Health Organization. Nickel in drinking water, WHO/SDE/WSH/05.08/55 Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 2005. In: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/gdwqrevision/nickel2005.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/gdwqrevision/nickel2005.pdf) (accessed 24/02/2023).
37. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 2015; 13(2): 4002.
38. International Agency for Research on Cancer. Chromium, Nickel and welding. IARC Monographs N. 49. World Health Organization, Lyon, 1990.

39. International Agency for Research on Cancer. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC, Monograph N. 100C. World Health Organization, Lyon, 2012.
40. Barceloux DG. Copper. Clin Toxicol 1999;37(2):217–230.
41. U.S. Environmental Protection Agency. Hydrogen Fluoride (Hydrofluoric Acid). National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC, 2016.
42. Kinlen L, Doll R. Fluoridation of water and cancer mortality in the US. Lancet 1977;1 (8025):1300-1302.
43. Cantor KP. Drinking water and cancer. Cancer Causes Control 1997;8(3):292-308.
44. Grandjean P et al. Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. J Natl Cancer Inst 1992;84(24):1903-1909.
45. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Safety and Health Standards, Toxic and Hazardous Substances. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.1000. 1998.
46. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2005;202:199-211.
47. Adelroth E et al. Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust. Eur. Resp J 2006;27:714-719.
48. Keast D et al. Some Biological Properties of Respirable Iron Ore Dust. Environ Res 1987;42:455-468.
49. Pauluhn J. Subchronic inhalation toxicity of iron oxide (magnetite, Fe(3) O(4) ) in rats: pulmonary toxicity is determined by the particle kinetics typical of poorly soluble particles. J Appl Toxicol 2012;32(7):488-504.
50. International Agency for the Research on Cancer. Mists from Strong Inorganic Acids. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Chemical Agents and related occupations Volume 100F. Lyon, France: IARC, 2012, pp 497-507.
51. Ministero della Salute. I parametri di qualità delle acque. In: [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=4464&area=acque\\_potabili&menu=controlli](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=4464&area=acque_potabili&menu=controlli) (Accesso del 24/02/2023).
52. Garrett DE. Potash: deposits, processing, properties and uses. Birmingham, AL: Springer Nature, 1996.
53. New Jersey Department of Health and Senior Services. Potassium Hazardous Substance Fact Sheet. 2003. In: <https://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1555.pdf> (accesso del 24/02/2023).
54. Erikson KM, Aschner M. Manganese: its role in disease and health. In: Sigel A, Freisinger E, Sigel RKO, Carver P eds. Metal ions in life sciences. Berlin, Germany: Walter De Gruyter GmbH publisher, 2019, pp 253-266.
55. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for zinc. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005.
56. Doll R. Review: Alzheimer's Disease and Environmental Aluminium. Age & Ageing 1993;22:138-153.
57. International Agency for the Research on Cancer. Occupational exposures during aluminium production. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Chemical Agents and related occupations Volume 100F. Lyon, France: IARC, 2012, pp 215-223.
58. U.S. Environmental Protection Agency. Cadmium compounds. 2016. In: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/cadmium-compounds.pdf> (accesso del 25/02/2023).

Prof. Pierluigi Cocco

Cagliari, 1 Aprile 2023.