



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Valutazione del rischio e valore guida

Nichel

www.salute.gov.it

Attività biologica e profilo tossicologico del tallio

Assorbimento e distribuzione

In seguito ad esposizione per via orale la biodisponibilità del nichel può variare dall'1% al 40%. I fattori che ne determinano la biodisponibilità sono la solubilità del composto somministrato, il veicolo di somministrazione e lo stato di digiuno del soggetto. La biodisponibilità è più bassa quando l'esposizione avviene attraverso il cibo rispetto all'assunzione solo in acqua e quando il soggetto non è a digiuno. Il nichel assorbito si lega alle proteine del siero ed è quindi distribuito in tutto l'organismo. Il nichel è trasferito attivamente attraverso la barriera sangue-placenta al feto che è particolarmente sensibile ai suoi effetti tossici. Il nichel assorbito viene escreto principalmente attraverso le urine.

Meccanismo d'azione

Il nichel può fare legami crociati tra DNA e amminoacidi, portare alla formazione di specie radicaliche dell'ossigeno e mimare l'ipossia. Queste caratteristiche possono essere responsabili dell'attivazione di meccanismi di segnalazione e alterazione dell'espressione genica e del metabolismo cellulare. Il nichel induce effetti tossici direttamente sull'embrione/ feto essendo in grado di attraversare la placenta e indirettamente alterando l'equilibrio ormonale materno. I composti solubili del nichel sono genotossici attraverso vari meccanismi quali l'interferenza con la regolazione del potenziale redox della cellula e conseguente induzione di stress ossidativo, l'inibizione dei sistemi di riparazione del DNA, l'alterazione dei meccanismi di segnalazione e infine inducendo cambiamenti epigenetici.

L'ipersensibilità al nichel è dovuta alle caratteristiche allergeniche di questo metallo che può legarsi a proteine circolanti o tissutali dando origine a nuovi antigeni o, alternativamente, interferire con la fase di riconoscimento dell'antigene nella risposta immunitaria portando all'attivazione di cellule T specifiche per il nichel.

Studi di tossicità

I maggiori effetti tossici del nichel osservati in studi di tossicità cronica in roditori sono a livello del sistema mieloide. Studi di tossicità riproduttiva nel topo mostrano un aumento della mortalità alla nascita o perinatale dopo somministrazione di composti del nichel per via orale. Inoltre il nichel induce effetti teratogeni. Nonostante il nichel induca danno al DNA sia in saggi in vitro che in vivo i composti solubili del nichel non sono mutageni in cellule batteriche e mostrano deboli effetti mutageni in cellule di mammifero. Effetti cromosomici sono stati descritti in cellule di mammifero in vitro ma l'evidenza in vivo è inconsisten-

te. I composti del nickel inducono tumori in animali di laboratorio se somministrati per via inalatoria e al sito di iniezione. Non sono stati riscontrati tumori in seguito a somministrazione per via orale.

Osservazioni nell'uomo

La popolazione generale è soprattutto esposta al nichel attraverso la dieta e attraverso il consumo di acqua mentre l'esposizione per via inalatoria e l'assorbimento percutaneo sono in genere sorgenti minori di esposizione. Il nichel e i composti del nichel sono stati classificati dallo IARC come cancerogeni per l'uomo poiché causano cancro dei polmoni, della cavità nasale e dei seni paranasali dopo inalazione (IARC, 2012). Non ci sono dati epidemiologici che mostrino che il nichel causi cancro in altri siti o per via di esposizione diverse da quella inalatoria. Inoltre, esperimenti a lungo termine di cancerogenesi nei roditori hanno mostrato assenza di tumori in seguito a somministrazione per via orale. Gli effetti acuti descritti dopo avvelenamento sono a carico del tratto gastrointestinale (vomito, crampi, diarrea) e sintomi neurologici (capogiro, mal di testa e affaticamento). I soggetti con ipersensibilità al nichel sono una popolazione a rischio in seguito ad assunzione per via orale di nichel perché possono sviluppare la sindrome allergica sistemica (SNAS). I sintomi della SNAS includono sintomi extra-cutanei e cutanei. I sintomi extracutanei possono essere: sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea, dolori addominali, gonfiore e tensione addominale, stipsi, pirosi), sintomi respiratori (rinite e asma), sintomi neurologici (cefalea), sintomi generali (febbre, fibromialgie, artralgie, sindrome da stanchezza cronica). I sintomi cutanei sono rappresentati dalla dermatite sistemica da contatto (DSC) che consiste in lesioni cutanee non circoscritte ai siti di contatto con il metallo.

Valori guida del nichel nelle acque destinate al consumo umano

Il profilo tossicologico del nichel è stato valutato da diverse organizzazioni incluse l'OMS e l'EFSA per derivare valori guida protettivi per la salute. L'OMS nel 2005 (WHO, 2005) ha derivato un valore guida per il nichel nelle acque da consumo umano di 70 µg/L usando il LOAEL di 12 µg/kg pc definito come comparsa di reazioni allergiche cutanee dopo la somministrazione di nichel in acqua a pazienti a digiuno (quindi massimizzando le condizioni di assorbimento). Questo valore è stato ottenuto assegnando il 20% dell'intake giornaliero al consumo di acqua potabile e assumendo che un adulto di 60 kg di peso corporeo consumi 2 litri di acqua al giorno ($12 \mu\text{g}/\text{kg pc} \times 60 \text{ kg pc} \times 0.2$): $2\text{L}=72$ circa 70 µg).

L'EFSA, in una recente valutazione del rischio (EFSA, 2015) ha selezionato lo stesso effetto critico derivando un BMDL10 di 1.1 µg Ni/kg bw da studi di induzione di reazioni allergiche cutanee in seguito ad esposizione al nichel per via orale in soggetti sensibili al nichel. Un MOE di 10 è stato considerato come indicativo di basso rischio per la salute. Anche sulla base di questa valutazione più conservativa rispetto a quella dell'OMS, poiché il contributo proveniente dall'acqua potabile all'esposizione è sostanzialmente trascurabile, il valore limite di 20 µg Ni/L può essere considerato protettivo sia per i possibili effetti cronici che per gli effetti di sensibilizzazione del nichel. Va riportato che studi condotti in Italia rilevano valori di nichel nelle acque per consumo umano trascurabile (generalmente inferiori di uno o due ordini di grandezza rispetto ai valori limite) ma sussistono sporadici casi di contaminazione importante, a causa di utilizzo di materiali inadeguati nella rete di distribuzione idropotabile domestica.

Bibliografia

IARC (International Agency for Research on Cancer), 2012. Nickel and Nickel compounds. IARC Monographs 100 C. World Health Organization, Lyon
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>

WHO (World Health Organization) 2005. Nickel in drinking water, WHO/SDE/WSH/05.08/55 Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality.
http://www.who.int/water_sanitation_health/gdwqrevision/nickel2005.pdf

EFSA Journal 2015; 13(2): 4002. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal>

Rapporti ISTISAN 09/34, 2009. Cessione di elementi dalle reti acquedottistiche nell'acqua destinata al consumo umano: evidenze sperimentali per modelli gestionali innovativi di controllo igienico-sanitario. ISS 1123-3117. www.mrgspa.com/iss.pdf