



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Valutazione del rischio e valore guida

Cromo

www.salute.gov.it

Attività biologica e profilo tossicologico del cromo

Assorbimento e distribuzione

I composti del cromo trivalente, Cr(III), presentano in generale un basso assorbimento per via orale. Nell'uomo l'assorbimento orale stimato è dello 0.4 %. L'assorbimento e la distribuzione del cromo esavalente, Cr(VI), dipende dal tasso e dall'estensione di riduzione nel tratto gastrointestinale. I dati disponibili indicano che questo processo nell'uomo è molto efficiente nella saliva, nei succhi gastrici e da parte della flora intestinale riducendo così l'assorbimento del Cr(VI). Tuttavia non si può escludere che anche a basse dosi una piccola percentuale di Cr(VI) possa sfuggire alla riduzione a Cr(III) nel tratto gastrointestinale (EFSA, 2014).

Metabolismo e meccanismo d'azione

Una volta assorbito nella cellula, il Cr(VI) subisce una serie di reazioni di riduzione che lo trasformano in Cr(III). Questo processo non richiede enzimi ma coinvolge il trasferimento diretto di elettroni dall'ascorbato e dai tioli come il glutatione e la cisteina. In vivo l'ascorbato è il riducente principale del Cr(VI) e insieme al glutatione e alla cisteina è responsabile di più del 95% del metabolismo del Cr(VI). La riduzione del Cr(VI) a Cr(III) produce come intermedi di reazione il Cr(V), il Cr(IV) e radicali organici in varie quantità dipendentemente dall'agente riducente e dal rapporto dei reagenti stessi. Il Cr(V) e il Cr(IV) possono indurre rotture del DNA attraverso l'ossidazione del DNA agendo come catalizzatori di reazioni di Fenton con il perossido d'idrogeno che producono radicali idrossilici. Una volta il Cr(VI) è ridotto a Cr(III) si possono anche formare addotti con il DNA tra i quali i maggiori sono: glutatione-Cr-DNA, cisteina-Cr-DNA, istidina-Cr-DNA e ascorbato-Cr-DNA. Questi addotti sono la principale causa degli effetti genotossici del Cr(VI). I dati di letteratura indicano pertanto due possibili meccanismi d'azione per gli effetti cancerogeni del Cr(VI) una volta assorbito nel tratto gastrointestinale ed entrato nelle cellule: 1) riduzione intracellulare del Cr(VI) a Cr(III) che a sua volta è in grado di formare addotti covalenti con il DNA (meccanismo d'azione genotossico); 2) riduzione del Cr(VI) ad intermedi con valenza più bassa, associata alla formazione di specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) con induzione quindi indiretta di danno al DNA (meccanismo d'azione non genotossico). Entrambi i meccanismi possono verificarsi in vivo contribuendo all'attività cancerogena del Cr(VI) (EFSA, 2014).

Studi di tossicità

I composti del Cr(III) sono caratterizzati da bassa tossicità orale in animali di laboratorio. I

composti del Cr(III) possono reagire con il DNA in sistemi acellulari, tuttavia la loro bassa biodisponibilità e la difficoltà a passare la membrana cellulare impedisce che ci siano effetti genotossici. Il Cr(III) non è cancerogeno in studi di cancerogenesi nel topo e nel ratto condotti dall’NTP (National Toxicology Program) dopo somministrazione per via orale (NTP, 2010). Dati contrastanti indicano potenziali effetti tossici del Cr(III) per lo sviluppo e la riproduzione in roditori.

I composti del Cr(VI) presentano come organi bersaglio, dopo somministrazione per via orale, il sistema ematologico, il fegato, i reni e il tratto gastrointestinale. Inoltre inducono effetti avversi sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo. Il Cr(VI) è in grado di passare la barriera della placenta e accumula nei tessuti fetali. I composti del Cr(VI) sono genotossici sia in saggi condotti in cellule batteriche che di mammifero. I dati sugli effetti genotossici in vivo dopo somministrazione per via orale non sono consistenti mentre chiari effetti genotossici sono stati osservati dopo somministrazione per via intraperitoneale indicando che la capacità riducente del tratto gastrointestinale è un importante modulatore dell’attività genotossica in vivo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine in roditori, condotto dall’NTP (NTP, 2007, 2008; Stout et al., 2009), ha evidenziato che la somministrazione del Cr(VI) per via orale è associato ad un’aumentata incidenza di tumori della cavità orale nel ratto e dell’intestino tenue nel topo in entrambi i sessi.

Osservazioni nell’uomo

Non ci sono studi epidemiologici prospettici in cui siano stati esaminati gli effetti dell’assunzione per via orale di composti del Cr(III) o Cr(VI). A dosi molto elevate dopo intossicazione accidentale o intenzionale il Cr(VI) causa effetti acuti sulla salute nei sistemi respiratorio, ematologico, epatico e renale e nel tratto gastrointestinale mentre non ci sono dati relativamente all’assunzione di Cr(III). Il Cr(III) è stato classificato dalla IARC nel Gruppo 3 (non classificabile come cancerogeno per l’uomo) (IARC, 2012). Il Cr(VI) è stato classificato nel Gruppo 1 (cancerogeno per l’uomo) sulla base di studi epidemiologici che hanno dimostrato associazione tra esposizione per via inalatoria al Cr(VI) e cancro del polmone. I dati sull’esposizione orale a composti del Cr(VI) sono limitati e non forniscono alcuna evidenza di effetti sulla salute incluso il cancro.

Valori limite nelle acque destinate al consumo umano

Poiché il profilo tossicologico e gli associati effetti sulla salute sono sostanzialmente determinati dallo stato di ossidazione del cromo dovrebbero essere definiti differenti valori di riferimento per il Cr(III) e il Cr(VI). D'altra parte, la difficoltà di disporre di metodi specifici per le analisi di speciazione nelle matrici acquose e la variabilità osservata nella speciazione del metallo nelle acque, non permettono allo stato attuale di definire un valore guida riferito alla concentrazione delle due specie.

L'OMS, pur osservando che il valore guida corrente di 0,050 mg/litro è oggetto di discussione in considerazione della cancerogenicità del Cr(VI) per inalazione e della sua genotossicità, rileva che, allo stato, non sono disponibili dati tossicologici che presiedano a derivazione di un diverso valore soglia e che il valore guida di 0,050 mg/litro, definito per la concentrazione totale del metallo, sebbene provvisorio in considerazione delle incertezze nella base dati tossicologica, risulta sufficientemente protettivo per la salute (WHO, 2012). Tale assunzione non è attualmente superata dalla analisi di rischio elaborata in sede EFSA (EFSA 2014) che seleziona come effetto critico l'induzione di tumori dell'intestino tenue nel topo esposto al Cr(VI) per via orale (NTP, 2007, 2008; Stout et al., 2009) derivando un BMDL10 of 1.0 mg Cr(VI)/kg b.w./giorno, e mostra che, per alcune fasce d'età delle popolazione, il margine di esposizione (Margin Of Exposure, MOE) di 10.000, considerato protettivo per sostanze con attività genotossica e cancerogena, non viene rispettato (MOE<10000). Sulla base di questo approccio, l'EFSA rileva un potenziale rischio di effetti neoplastici associato agli attuali livelli di esposizione al Cr(VI) presente nelle acque potabili ed imbottigliate, soprattutto per le fasce d'età più giovani (bambini fino a 10 anni). È tuttavia da evidenziare che l'EFSA, nelle sue conclusioni, richiama anche l'esistenza di importanti e molteplici elementi d'incertezza inerenti alla valutazione del rischio. In particolare, sottolinea che ci sono delle differenze nell'anatomia e proprietà funzionali dello stomaco dei roditori rispetto all'uomo che potrebbero avere un impatto rilevante sull'efficienza di riduzione del Cr(VI) e quindi sulla sua probabilità di trasporto all'interno delle cellule e successiva induzione di effetti genotossici/cancerogeni. Nei roditori, infatti, il pH gastrico più elevato rispetto a quello dell'uomo così come l'assenza del picco di secrezione di succhi gastrici dopo i pasti dovrebbe diminuire significativamente la capacità di riduzione del Cr(VI) rendendo i sistemi murini un modello "worst case" di cancerogenesi, come definito dall'EFSA. In assenza di dati sperimentali sulla riduzione del Cr(VI) da parte dei succhi gastrici nei roditori queste diffe-

erenze aumentano l'incertezza associata all'uso di dati relativi a tumori indotti nei roditori per stimare il rischio per l'uomo.

La definizione di un limite per il cromo totale nelle acque potabili è contemplata anche nella vigente normativa USA, che, sulla base delle indicazioni della U.S. Environmental Protection Agency (EPA, 2013), stabilisce un Maximum Contaminant Level (MCL) di 0.1 mg/litro, pari al doppio del valore definito dall'OMS. Si fa presente che l'EPA sta attualmente completando la valutazione del rischio per la salute umana del Cr(VI) e in base alle conclusioni deciderà se sia necessario ridefinire lo standard di riferimento del cromo per l'acqua potabile. In tale contesto, l'EPA ha anche raccomandato un programma di monitoraggio del cromo esavalente nelle acque potabili.

Modelli farmacocinetici basati fisiologicamente (Physiologically Based Pharmacokinetics, PBPK), disegnati per estrapolare i dati ottenuti in modelli murini all'uomo (Kirman et al, 2012, 2013), sono stati utilizzati recentemente (Thompson et al., 2014) per derivare una dose di riferimento per esposizione orale a Cr(VI) protettiva sia per gli effetti tossici che cancerogeni del Cr(VI). Utilizzando come effetto critico l'induzione di iperplasia epiteliale diffusa nel topo (studio di cancerogenesi del NTP) e facendo una serie di assunzioni sulla somiglianza nei livelli di assorbimento del Cr(VI) tra roditori e uomo (modelli PBPK) e introducendo fattori d'incertezza è stata calcolata una dose orale di riferimento "oral reference dose", RfD, di 0.006 mg di Cr(VI)/kg bw/giorno. Questa dose di riferimento, che è basata su un meccanismo d'azione non-genotossico per il Cr(VI), è stata oggetto di considerazione da parte di alcuni referenti dell'OMS (documento di lavoro in "Convegno Nazionale Acque potabili, 2015 Ministero della Salute http://www.iss.it/binary/aqua/cont/WHO_Guidelines_plus.pdf) come base per derivare un valore guida per il cromo totale di 36 µg/L per le acque destinate al consumo umano (calcolato come 20% della dose di riferimento, per un peso corporeo di 60 kg e assunzione giornaliera di acqua di 2L). Inoltre, sulla base di questi stessi studi, secondo alcune proposte di rivalutazione dei rischi in corso da parte delle Autorità sanitarie Canadesi, ad oggi da confermare, non si determinerebbe necessità di definire valori guida specifici su base sanitaria per il cromo VI nelle acque potabili e viene considerata protettiva per la salute una concentrazione massima accettabile (MAC, maximum acceptable concentration) di 100 µg/L per il cromo totale.

Il Drinking Water Inspectorate inglese nella sua recente valutazione (DWI 2015) ha proposto una concentrazione di 10 µg/L come valore guida basandosi sul Minimal Risk Level (MRL) cronico di 0.9 µg Cr(VI)/kg bw/giorno stabilito dall'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2012) in base all'incidenza di iperplasia epiteliale diffusa nello stu-

dio di cancerogenesi sul topo del NTP. Questo valore guida porterebbe a un margine di sicurezza (Margin Of Safety, MOS) 1 se si assegna l'80% al consumo di acqua (più realistico considerando che l'assunzione di Cr(VI) con la dieta è principalmente dovuto all'acqua di consumo). Un MOS >1 indica assenza di effetti per la salute in seguito ad esposizione cronica ad una determinata sostanza.

A livello nazionale il valore guida di 0,050 mg/litro per il cromo totale stabilito dall'OMS come protettivo per la salute umana rispetto all'esposizione alle diverse forme di cromo, è il limite indicato sia nella direttiva europea 98/83/CE che nel decreto nazionale di trasposizione, D.Lgs. 31/2001 e s.m.i., sulla qualità delle acque destinate al consumo umano. La valutazione sull'adozione di un valore limite specifico per il Cr(VI) nelle acque potabili, ancorché non esistano indicazioni in merito da parte degli organismi internazionali di riferimento ed in sede di CE, è all'attenzione dell'Autorità sanitaria italiana come possibile misura di prevenzione del rischio rispetto all'esposizione in specifiche circostanze territoriali e per fasce sensibili di popolazione.

Il valore limite di cromo definito per le acque destinate al consumo umano è integrato con le misure ambientali di protezione delle risorse idriche dalla contaminazione chimica contenute nel Decreto Legislativo 152/2006. Ai sensi di tale norma sono previsti diversi valori soglia nei corpi idrici sotterranei per Cr(VI) e Cr totale, rispettivamente di 0,005 mg/litro e 0,050 mg/litro. Tali limiti sono funzionali al campo di applicazione del decreto, finalizzato alla tutela ambientale e, pertanto, impostato sulla definizione di valori soglia ai fini della valutazione del buono stato chimico; in tale contesto, il superamento della soglia consente infatti di identificare precocemente il rischio di una contaminazione in grado di pregiudicare le condizioni di buono stato chimico delle acque sotterranee.

Allo stato attuale delle conoscenze, il valore limite di 0,050 mg/litro, per la concentrazione totale di cromo nell'acqua potabile è sufficientemente protettivo per la salute umana.

Biografia

EFSA Journal 2014; 12(3): 3595. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3595.pdf>

NTP (US National Toxicology Programme), 2010. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chromium Picolinate Monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N

Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Department of Health and Human Services. Research Triangle Park, North Carolina. NTP Technical Report Series, No. 556. Available online:

http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/TR556.pdf

NTP (US National Toxicology Programme), 2007. NTP technical report on the toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. Washington, DC: National Toxicology Program. Toxicity Report Series Number 72.

NTP (US National Toxicology Programme), 2008. Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Dichromate Dihydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 546. NIH Publication No. 07-5887, National Toxicology Program, Research Triangle Park, North Carolina. Available online: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr546.pdf.

Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Collins BJ, Travlos GS, Witt KL, Melnick RL, Abdo KM, Malarkey DE and Hooth MJ, 2009. Hexavalent chromium is carcinogenic to F344/N rats and B6C3F1 mice after chronic oral exposure. *Environmental Health Perspectives*, 117, 716-722.

IARC (International Agency for Research on Cancer), 2012. Arsenic, metals, fibres, and dusts volume 100 C A review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Lyon, France. International Agency for Research on Cancer, 147-164.

WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 4th Edition, Geneva 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf?ua=1.

EPA (2013). Basic Information about Chromium in Drinking Water. [Website]. Last updated 12/13/2013. Washington DC: United States Environmental Protection Agency (EPA), Office of Water. <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/chromium.cfm>

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2012. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services. Available online: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7.pdf>

Kirman CR, Hays SM, Aylward LL, Suh M and Harris MA, Thompson CM, Haws LC and Proctor DM, 2012. Physiologically based pharmacokinetic model for rats and mice orally exposed to chromium. *Chemico-Biological Interactions*, 200, 45-64.

Kirman CR, Aylward LL, Suh M, Harris MA, Thompson CM, Haws LC, Proctor DM, Lin SS, Parker W, Hays SM, 2013. Physiologically based pharmacokinetic model for humans orally exposed to chromium. *Chemico-Biological Interaction* 204, 13-27.

Thompson CM, Kirman CR, Proctor DM, Haws LC, Suh M, Hays SM, Hixon JG, Harris MA. A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J Appl Toxicol*. 2014 May;34(5):525-36. doi: 10.1002/jat.2907. Epub 2013 Aug 14.

Drinking water Inspectorate, Understanding the Significance of Chromium in Drinking Water by ENVIRAS, Report Reference: Defra-8930.04 March 2015

Chromium in Drinking Water Document for Public Consultation Prepared by the Federal Provincial-Territorial Committee on Drinking Water. (Draft for comments) <http://www.healthycanadians.gc.ca/health-system-systeme-sante/consultations/chromiumchrome/alt/chromium-chrome-eng.pdf>