

Aggiornamenti in tema di tossicocinetica e tossicodinamica delle diverse specie del cromo: necessità di riferimenti chiari per una corretta interpretazione di recenti direttive comunitarie

Prof. Pietro Apostoli

Pietro Apostoli è Professore Ordinario di Medicina del Lavoro presso Università degli Studi di Brescia, Direttore dell'Unità Operativa Igiene Tossicologia e Prevenzione Occupazionale dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. Si è interessato soprattutto di indicatori ambientali e biologici di esposizione e di effetto precoce di xenobiotici quali metalli, solventi, IPA, PCB. E' tra i maggiori esperti nazionali ed internazionali di speciazione di elementi metallici in matrici biologiche. E' Presidente della Società Italiana Valori di Riferimento e dell'Associazione Lombarda di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Fa parte del Metals Committee dell'International Commission on Occupational Health. E' autore di più di 590 pubblicazioni scientifiche su diversi argomenti riguardanti Medicina del Lavoro, Igiene Tossicologia Occupazionale ed Ambientale

Commento di Pietro Luigi Cavallotti

La bella analisi del prof. Apostoli sulla tossicologia del cromo nelle sue diverse specie, chiarisce molto bene tutti gli aspetti dell'assorbimento del cromo e dei suoi derivati sulla salute umana. L'analisi è di particolare utilità perché elimina ogni possibile confusione da erronee interpretazioni delle recenti direttive europee, che limitano l'impiego della passivazione cromica, un trattamento che produce uno strato superficiale in cui il cromo resta presente nella sua forma esavalente, ma non pongono alcuna limitazione all'impiego di rivestimenti decorativi e funzionali di cromo metallico (zerovalente). Il cromo allo stato di metallo, infatti, è molto passivo e non dà luogo a cessioni pericolose per la salute umana, tanto da essere raccomandato come materiale o rivestimento per macchine e impianti per la lavorazione di alimenti.

*L'analisi fornisce elementi importanti e utili anche per orientare la valutazione dei rischi connessi con l'esercizio di processi industriali, per questo scopo tuttavia non esaurisce il problema, per questa valutazione, infatti, è sempre necessario procedere ad un'approfondita **analisi di rischio**.*

"Il rischio è definito come la probabilità della minaccia posta da un azzardo che sta avvenendo realmente", come è riportato nell'articolo inglese sui rischi da cianuri da noi pubblicato. Un rischio di inquinamento da azzardo tossicologico deve essere valutato nelle sue conseguenze accertate.

La riconosciuta cancerogenicità del cromo esavalente non ha dato effetti conclamati di casi reali di cancro negli operatori dell'industria galvanica, mentre è molto meglio accertata in altre industrie.

Nel caso dei cianuri viene spesso assunto che il fatto stesso di usarli sia da vietare per la loro velenosità, e non viene fatta alcuna analisi di rischio nell'industria che li usa (nell'industria galvanica praticamente zero).

La perseguibilità non può derivare solo dal fatto che una sostanza sia pericolosa, ma dal fatto che generi un rischio effettivo per le persone che vengono a contatto con il processo produttivo o con i suoi prodotti.

Per la determinazione del rischio dei processi galvanici la nostra Associazione è aperta a contribuire a qualsiasi valutazione che si basi su un'analisi di rischio tecnologico fatta scientificamente, ma non gradisce gli attacchi indiscriminati basati solo sulla tossicologia e non sul rischio effettivo conseguente.

1) Premessa

L'Associazione Italiana Finitura dei Metalli (AIFM) in data 24/04/2004, per fornire corretti elementi di orientamento sui rischi per la salute umana correlati con esposizione assorbimento del cromo, ha richiesto la preparazione del documento: "Il problema cromo: un riferimento chiaro sulla sua tossicità nelle sue diverse forme, per una corretta interpretazione delle recenti direttive comunitarie relative al cromo esavalente" - "Tossicocinetica e tossicodinamica nell'uomo del cromo 0, 3 e 6, rilasciato da oggetti rivestiti con cromo decorativo e cromo duro a spessore".

Uno stimolo particolare a questa iniziativa è venuto dall'approvazione di alcune Direttive Europee, come la Direttiva 2002/95/CE del 27 gennaio 2003 su macchine elettriche, elettroniche e accessori di automobili a "fine vita", Direttiva che ha dato luogo ad interpretazioni a volte arbitrarie. Per esempio un fornitore di lame per macchine affettatrici ha distribuito una circolare a tutti gli utilizzatori finali, in cui si affermava che le lame rivestite con cromo duro sarebbero state bandite perché nocive per la salute. La risposta di un produttore di lame cromate invece di chiarire la problematica ha contribuito forse ad aumentare la confusione sull'argomento, affermando che il cromo duro applicato sulle lame di propria produzione era ottenuto da bagni di cromo trivalente e era quindi esente da cromo esavalente.

Va sottolineato che questa Direttiva restringe l'uso di ioni cromo esavalente sui particolari finiti, tipo rivestimenti protettivi dalla corrosione, mentre non lo fa per gli ioni cromo trivalente e per gli elettrodepositi di cromo metallico, neppure nel suo uso a contatto con la pelle umana. Inoltre all'articolo 2 precisa che "si applica alle apparecchiature elettriche ed elettroniche che rientrano nelle categorie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 dell'allegato 1A della direttiva

2002/96/CE (RAEE) nonché alle lampade ad incandescenza e ai lampadari delle abitazioni, fermo restando la normativa comunitaria in materia di sicurezza e di salute e quella specifica sulla gestione dei rifiuti. Non si applica a pezzi di ricambio per le riparazioni delle apparecchiature elettriche ed elettroniche né al reimpiego delle apparecchiature elettriche ed elettroniche immesse sul mercato prima del 1° gennaio 2006”.

L'articolo 6 precisa infine che “a partire dal 1° luglio 2006 gli stati membri provvederanno affinché le apparecchiature elettriche ed elettroniche nuove immesse sul mercato non contengano piombo, mercurio, cadmio, cromo esavalente, bifenili polibromurati (PBB) o etere difenile polibromurato (PBDE). Fino al 1° luglio 2006 è possibile mantenere le misure nazionali volte a limitare l'uso di dette sostanze nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche adottate per ottemperare alla normativa comunitaria prima dell'adozione della Direttiva medesima.

Al di là delle interpretazioni sui campi e sui tempi di applicazione, si pongono problemi che attengono, come già detto, ad una adeguata e corretta valutazione dei rischi per la salute umana da cromo. E' questo il principale obiettivo del presente documento, cioè acquisire e diffondere conoscenze tossicologiche atte a chiarire la natura dei rischi per la salute umana, la diversità tra cromo esavalente, trivalente e zerovalente e fornire informazioni corrette su tali rischi, in sintonia con quanto elaborato sulla cromatura dura e a spessore dall'Associazione Tedesca di Galvanotecnica (ZVO).

2) Caratteristiche chimico-fisiche del cromo

Per le sue caratteristiche chimico-fisiche, il cromo (Cr) (numero atomico 24, peso atomico 51,99, densità 7,19 g/cm³, punto di fusione 1850-1900 °C, punto di ebollizione 2672 ± 20 °C, pressione di vapore 1 Torr a 1616 °C) è solubile in HNO₃, insolubile in acqua, diluibile in HCl e H₂SO₄ e si lega facilmente ad altri metalli.

Esiste in alcuni stati di ossidazione stabili (0, +3, +6) ed altri meno stabili (+2, +4, +5).

Nell'ambiente naturale in presenza di acqua ed ossigeno vi è equilibrio tra specie tri ed esavalenti. Tutti i composti del cromo trivalente sono facilmente ossidabili a composti del cromo esavalente in ambiente alcalino, mentre in ambiente acido tende ad avvenire il processo opposto. Queste caratteristiche appaiono fondamentali ai fini dell'assorbimento.

Il cromo esavalente esiste in soluzione come ione idrocromato (HCrO₄⁻), cromato (CrO₄²⁻) e bicromato (Cr₂O₇²⁻), la cui solubilità, pH dipendente, è però molto variabile, da virtualmente insolubile ad altamente solubile. (Shupack, 1991).

3) Fonti ambientali ed alimentari del cromo

3.1 Suolo

La concentrazione di cromo nel suolo risulta estremamente variabile (compresa tra pochi mg/kg e alcune centinaia di mg/kg), con una variazione dipendente dalle caratteristiche geologiche dei terreni, dalla eventuale contaminazione di origine industriale, dall'impiego di fertilizzanti contenenti cromo, in particolare fosfati (Rodia et al., 1979).

La mobilità geochimica del cromo esavalente è particolarmente elevata, tendendo alla riduzione allo stato trivalente può passare nella fase acquosa. Al contrario il cromo trivalente è dotato di ridottissima mobilità in quanto tende a formare composti insolubili. In presenza di ossidi di manganese è stata osservata la ossidazione a cromo esavalente del cromo trivalente addizionato al terreno (Sequi, 1980).

Va sottolineato che la sua presenza nei terreni in concentrazione superiore ai 500 mg/kg non determina effetti tossici e che il cromo trivalente non è considerato tossico per la vita vegetale.

3.2 Acque

Le acque dolci superficiali (fiumi e laghi) contengono cromo in quantità variabili tra 1 e 10 µg/l, mentre in quelle marine sono state determinate concentrazioni del metallo sensibilmente inferiori (da 0,1 a 5 µg/l).

In genere le acque campionate da pozzi presentano valori superiori a quelli ottenuti da acque superficiali.

In 96 campioni di acque minerali si sono rinvenute concentrazioni di cromo comprese tra 0,1 e 11,9 µg/l (Minoia et al., 1989).

Il D. Lgs 31/01 fissa per le acque destinate al consumo umano un limite (valore di parametro) per il cromo di 50 µg/l.

In indagini condotte dal nostro Istituto i livelli di cromo nelle acque potabili della provincia di Brescia sono risultati oscillare tra qualche 0,05 e 2-3 µg/l, con valori di 30-60 µg/l in falde prossime a zone con insediamenti galvanici.

3.3 Aria

I livelli di cromo aereodisperso variano sensibilmente nelle aree urbane e industriali, anche se in quelle rurali risultano mediamente sempre inferiori. Dati del 2003-2004 derivati da numerosi campionamenti condotti nella città di Brescia hanno evidenziato valori compresi tra 0,2 e 2,8 µg/m³ (valore mediano 0,9).

3.4 Alimenti

I valori relativi al contenuto di cromo negli alimenti risultano di difficile confronto a causa di una standardizzazione poco accurata dei metodi di preparazione ed analisi. I valori di cromo più elevati sono stati determinati nel rosso d'uovo (3,84 µg/g), nel fegato di vitello e di manzo (1,77 µg/g, 1,66 µg/g), nel lievito di

birra (1,17 µg/g). I dati sono espressi in µg/g di alimento essiccato (Toeper et al., 1973). I cibi lavorati e/o raffinati sono quasi completamente privi di cromo.

3.5 Cromo originato da oggetti cromati

Il cromo trivalente e il cromo esavalente nei bagni galvanici sono per lo più presenti in forma ionica mentre nei solidi lo sono soprattutto come composti.

Nella tecnica galvanica il cromo esavalente viene tipicamente ottenuto dal triossido di cromo, comunemente chiamato acido cromico (o anidride cromica).

I trattamenti superficiali relativi al cromo comprendono le seguenti finiture:

- passivazione cromica esavalente, applicata su rivestimenti di zinco e su alluminio, rispettivamente per migliorarne il comportamento a corrosione e l'adesione di successivi rivestimenti organici (vernici). Lo strato di passivazione contiene cromo nella forma esavalente.
- Passivazione con cromo trivalente, applicata su rivestimenti di zinco, come alternativa alla passivazione cromica esavalente. Lo strato di passivazione contiene principalmente cromo nella forma trivalente, ma non si può escludere la presenza della forma esavalente, in equilibrio con quella trivalente.
- Cromo metallico zerovalente, applicato come finitura decorativa (spessore inferiore a 1 micron) o come finitura tecnico-funzionale (cromo duro a spessore – spessore di alcune decine e fino alle centinaia di micron). Il cromo decorativo si può ottenere indifferentemente da bagni di cromo esavalente e trivalente, il cromo duro si ottiene solo da cromo esavalente. Gli elettrodepositi di cromo, indifferentemente dal tipo di bagno utilizzato, sono costituiti da cromo metallico solido.

In situazioni come quelle che hanno stimolato la redazione di questo documento, appare comunque utile una prova di cessione del metallo da oggetti cromati, come nel caso richiamato, da una lama cromata per affettatrice.

Un laboratorio qualificato ha condotto una prova su un campione di lama integra, mediante test di migrazione globale con successiva determinazione di cromo nel liquido simulante, seguendo le indicazioni del DM 22/07/1998 n. 338 (rec. Direttiva n. 97/48/CE).

Si è così potuto dimostrare che nel liquido simulante (olio di girasole) usato nel test si era avuta una migrazione globale di 1,4 mg/dm², con un limite consentito 10 mg/dm² secondo il DM 26/04/01993 n. 220 (rec. Direttiva n. 82/711/CEE).

Il liquido simulante è stato poi sottoposto ad analisi mediante spettrometria in assorbimento atomico per l'analisi del cromo totale (rif. DM 26/11/1963, supplemento n. 1): la concentrazione del metallo è risultata pari a 0,07 mg/dm². La quantità è stata giudicata dal laboratorio di prova " assai modesta e largamente tollerata dall'uomo".

4) Tossicocinetica

4.1 Assorbimento

Assorbimento gastroenterico

La via digerente rappresenta la via fisiologica di assorbimento del cromo come elemento essenziale. L'entità dell'assorbimento dipende da numerose variabili quali la valenza, l'idrosolubilità, l'acidità gastrica, il tempo di transito gastroduodenale (De Flora et al., 1987). L'entità di assorbimento varia dallo 0,1% al 4,5% ed è maggiore per i composti di cromo esavalente rispetto a quelli di cromo trivalente. Occorre rilevare che, nelle quantità presenti nella normale dieta, lo stomaco riduce il cromo esavalente a cromo trivalente. Il digiuno e l'achilia incrementano la quota di metallo assorbita per via gastroenterica.

Assorbimento cutaneo

L'assorbimento cutaneo è influenzato dal tipo di composto (maggiore per cromo esavalente), dalla sua concentrazione nella soluzione e dal tempo di contatto. Condizioni favorevoli alla penetrazione del Cromo esavalente attraverso la cute sono: l'aumento del pH cutaneo, le flogosi, le soluzioni di continuità, l'utilizzo di tensioattivi.

Assorbimento respiratorio

La via inalatoria rappresenta la più importante via di assorbimento nell'esposizione professionale, sia per il cromo trivalente che per quello (VI) (Baranowska-Dutkiewicz, 1981). Mentre l'inalazione di composti idrosolubili è caratterizzata da un rapido assorbimento a tutti i livelli, comprese le vie aeree profonde, la dinamica dell'assorbimento delle particelle meno solubili è poco nota.

Fino al 97% delle particelle contenenti cromo trivalente di dimensioni inferiori a 5 µm vengono trattenute nei polmoni. I composti molto solubili del cromo esavalente possono essere invece assorbiti anche in corrispondenza delle prime vie aeree (Foà et al., 1988).

4.2 Distribuzione

Nel sangue, i composti di cromo trivalente si legano prevalentemente a proteine plasmatiche. I composti esavalenti possono essere trasferiti all'interno degli eritrociti e lì essere ridotti allo stato trivalente (Langard, 1982).

La distribuzione del cromo nell'organismo dipende dalla sua valenza e dalla permeabilità delle membrane ai diversi composti. Una volta nella cellula, il cromo esavalente viene in parte ridotto allo stato trivalente ed in piccola percentuale rimane allo stato esavalente.

L'anione cromato attraversa facilmente le membrane cellulari e viene ridotto all'interno delle cellule, attraverso meccanismi complessi che coinvolgono il contributo di sistemi riducenti (ascorbato, glutazione,

cisteina, acqua ossigenata) e di attività enzimatiche (citocromo P-450, aldeide ossidasi e NADP(H): chinone-ossidoreduttasi o DT-diaforasi) (Aiyar et al., 1992).

La riduzione del cromo esavalente a cromo trivalente, facilita la formazione di legami al DNA. La riduzione metabolica del cromo rappresenta quindi un meccanismo di soglia limitante per gli effetti biologici in vivo (Petrilli e De Flora, 1988).

Nei soggetti non professionalmente esposti, la concentrazione di cromo nei vari tessuti è estremamente bassa; fenomeni di accumulo delle specie assunte si verificano in polmoni, milza, reni e fegato, senza chiare relazioni con l'età. Nei soggetti professionalmente esposti, il polmone rappresenta il più importante sito di accumulo di cromo, come è stato evidenziato in saldatori (Aitio e Jarvisalo, 1986).

4.3 Escrezione

Dopo l'assorbimento e l'interazione con i diversi componenti biologici, il cromo si ritrova esclusivamente nella forma trivalente e come tale viene escreto. L'escrezione, in forma di cromo trivalente, si verifica principalmente per via renale e, in minor misura, per via gastro-enterica, rilevante soprattutto per i cromati con bassa solubilità in acqua (Langard, 1982).

L'escrezione di cromo varia nei singoli individui. La ragione principale di questa variabilità biologica è rappresentata dal metabolismo renale del metallo il quale, una volta filtrato, viene riassorbito dai tubuli renali (Mutti et al., 1979).

Il cromo urinario, per la rapidità di eliminazione di una quota rilevante del metallo assorbito, rappresenta l'indicatore di dose che meglio riflette l'esposizione corrente.

4.4 Cromo ematico ed urinario

Il cromo nel sangue (CrB) di soggetti appartenenti alla popolazione generale presenta valori medi di 0,23 µg/l (Apostoli et al., 1990). I valori medi delle concentrazioni di cromo nel siero di soggetti non professionalmente esposti risulta compresa fra 0,1-1 µg/l.

In un'indagine multicentrica nazionale italiana la media geometrica di cromo urinario di soggetti non professionalmente esposti è risultata 0,08 µg/l, con un range di concentrazioni comprese fra "non determinabile" e 0,34 µg/l (Apostoli et al., 1997).

5) Essenzialità

Il cromo trivalente è un elemento essenziale necessario per numerose funzioni, in particolare è stato dimostrato un ruolo attivo nella sintesi del fattore inducente tolleranza al glucosio, necessario per l'azione periferica dell'insulina.

L'introduzione alimentare giornaliera necessaria è dell'ordine dei 60-70 microgrammi, quantità garantita, senza alcun problema, dalle normali diete.

6) Tossicità

6.1 Irritativa ed allergica

Il cromo metallico, come tutti i metalli, ha carica neutra e scarsa o nulla reattività biologica. Non si hanno evidenze di effetti negativi sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente.

Il cromo trivalente, stabile e poco reattivo, non può attraversare le membrane. Questa è la ragione che ha spinto a classificare il cromo trivalente come privo di pericolosità per tessuti e DNA. Allo stato attuale delle conoscenze non causa allergie.

Il cromo esavalente è altamente reattivo e con un potenziale ossidativo elevato. Attraversa facilmente le membrane ed ha proprietà fortemente irritanti-corrosive, sensibilizzanti, mutagene e cancerogene.

La patologia da cromo esavalente è essenzialmente cronica e da esposizione professionale. Le manifestazioni sono generalmente localizzate e riguardano principalmente la cute e l'apparato respiratorio (Barceloux, 1999).

Le alterazioni cutanee comprendono dermatiti irritative da contatto ed ulcere croniche dovute all'azione ossidante del cromo esavalente, e dermatiti allergiche conseguenti all'azione sensibilizzante (Bock et al., 2003).

L'apparato respiratorio costituisce il bersaglio dell'azione ossidante e corrosiva del metallo, con riscontro di bronchite cronica per l'esposizione professionale a composti di cromo esavalente (Langard, 1980). I composti contenenti cromo esavalente sono sensibilizzanti polmonari che, in lavoratori sensibilizzati, possono causare broncospasmo (Olaguibel e Basomba, 1989).

La nefrotossicità del cromo si estrinseca come tubulopatia lieve, è da attribuirsi principalmente ad assorbimenti elevati ed appare transitoria (Franchini e Mutti, 1988).

Non esistono studi conclusivi circa gli effetti del cromo sull'apparato digerente o sul fegato (ATSDR, 2000).

6.2 Genotossicità

L'esposizione a cromo esavalente è in grado di indurre una serie di alterazioni a carico del DNA, quali mutazioni puntiformi ed aberrazioni cromosomiche (DNA strand breaks, DNA interstrand cross-links, DNA-protein cross-links con formazione di addotti) e modificazioni alle macromolecole provocate dalla produzione di specie ossigeno reattive, nonché fenomeni di perossidazione lipidica con conseguente danno strutturale e funzionale alle membrane (Dayan e Paine, 2001).

I dati sperimentali disponibili indicano l'importanza della riduzione del cromo esavalente a cromo trivalente all'interno dell'organismo. La reazione di riduzione alla quale possono andare incontro i composti esavalenti, così come l'interazione con altri bersagli molecolari, soprattutto rappresentati dagli acidi nucleici, costituirebbe la base per gli effetti genotossici. Il prodotto finale di questa reazione è rappresentato dal cromo trivalente. Nel corso della riduzione a cromo trivalente si formerebbero dei legami molto stabili con il DNA e le proteine, quali l'actina, e gli aminoacidi cisteina, istidina, serina, treonina e tirosina. (Costa, 1993). I cromati a valenza intermedia possono comportarsi da co-cancerogeni per composti che causano danno ossidativo tramite generazione di 8-oxo-Guanina (Sugden et al., 2002).

De Flora (2000) ha riconsiderato i risultati di circa 650 studi riportati in letteratura impiegando 32 differenti composti di cromo in saggi di genotossicità a breve termine con diversi bersagli od end-points genetici. La grande maggioranza degli studi positivi sono stati ottenuti con composti di cromo esavalente. I composti di cromo trivalente, benché maggiormente reattivi con gli acidi nucleici purificati, non indurrebbero effetti genotossici nella maggior parte degli studi condotti su cellule intatte mentre produrrebbero una varietà di effetti su bersagli subcellulari ed in sistemi acellulari.

6.3 Cancerogenicità

Numerosi studi epidemiologici indicano un'associazione tra attività lavorativa in settori industriali che utilizzano cromo e l'insorgenza di neoplasie, a carico dell'apparato respiratorio. La metodologia ed i risultati ottenuti da vari studi di mortalità sono stati raccolti in una rassegna della letteratura effettuata da Langard (1990).

Esiste una forte evidenza di associazione fra rischio di cancro al polmone, alle fosse nasali ed ai seni paranasali e produzione di cromati e bicromati esavalenti, produzione di pigmenti, cromatura galvanica. Il fatto che l'induzione di tumori dell'apparato respiratorio da parte del cromo esavalente sia documentato solo in tre situazioni occupazionali, nonostante il grandissimo numero di individui esposti in varie attività lavorative, potrebbe dipendere dalla necessità di dosi molto elevate di cromo esavalente per indurre tumori (De Flora, 2000).

Non vi sono evidenze adeguate circa il rischio di cancro derivante dall'esposizione ad aerosols contenenti cromo metallico (Gruppo 3) o composti di cromo trivalente (IARC, 2000); non esistono infatti attualmente in letteratura casi riportati o studi epidemiologici che confortino l'ipotesi che i composti del cromo trivalente rappresentino un rischio di cancro per l'uomo, fatta eccezione per i composti di cromo trivalente insolubile.

L'Agenzia Internazionale sulla Ricerca sul Cancro (IARC) ha tratto le seguenti valutazioni finali:

- esiste una sufficiente evidenza (Gruppo I) di cancerogenicità per i composti di cromo esavalente, utilizzati nella produzione di cromati, nella produzione di pigmenti e nella cromatura galvanica.
- esiste una evidenza inadeguata di cancerogenicità per il cromo metallico ed i composti di cromo trivalente.
- nell'animale, esiste una sufficiente evidenza per la cancerogenicità dei cromati di calcio, di zinco, di stronzio e di piombo ed una evidenza limitata per la cancerogenicità dell'acido cromico e del sodio bicromato. L'evidenza è inadeguata per la cancerogenicità del cromo metallico, e dei composti di cromo trivalente.
- pertanto, il cromo metallico ed i composti di cromo trivalente non sono classificabili come cancerogeni per l'uomo (Gruppo 3).

7) Conclusioni

Alla luce di quanto sopra riportato si possono trarre le seguenti conclusioni di carattere generale

1. Il cromo è un elemento essenziale ubiquitario, il cui assorbimento gastroenterico con acqua e cibi è regolato da meccanismi omeostatici
2. Il cromo è stato dimostrato come tossico soprattutto nelle sue specie stabili esavalenti o in quelle labili (penta e tetra) che si formano nel processo di riduzione da cromo esavalente a cromo trivalente.
3. Il cromo è tossico per contatto cutaneo o per inalazione. Tale tossicità è stata dimostrata soprattutto (per le patologie cutanee) o esclusivamente (per quelle cancerogene) in alcune attività lavorative.
4. Gli oggetti elettroprivestiti rilasciano modeste quantità di cromo nella sua specie metallica, cioè in una specie non attiva dal punto di vista tossicologico
5. Qualora si verificasse nei cibi la presenza di cromo esavalente, ad esempio per contaminazione accidentale, una volta assorbito, con meccanismo di regolazione omeostatica, per via gastroenterica si ridurrebbe rapidamente e interamente a cromo trivalente.

6. Il modesto rilascio di cromo, qualora dimostrato, da oggetti cromati di uso alimentare non rappresenta in alcun modo fonte di rischio per la salute umana.

8) Bibliografia

- Aitio A, Jarvisalo J. Levels of welding fume components in tissue and body fluids. In: R.M Stern, A. Berlin, A.C. Flethcher, J. Jarvisalo (eds.) Health hazards and biological effects of welding fumes and gases. Excerpta Medica, International Congress Series 676, Amsterdam, 1986, pp. 169-179.
- Aiyar, J., De Flora, S., Wetterhahn, K.E. (1992). Reduction of chromium(VI) to chromium(V) by rat liver cytosolic and microsomal fractions: is DT-diaphorase involved? *Carcinogenesis*, 13(7): 1159-1166.
- Apostoli, P., Maranelli, G., Duca, P.G., Bavazzano, P., Bortoli, A., Cruciatti, A., Elia, G., Minoia, C., Piccinini, R., Sabbioni, E., Sciarra, G., Soave, C. (1997). Reference values of urinary chromium in Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70: 173-179.
- Apostoli, P., Porru, S., Brunelli, E., Alessio, L. (1997). Multiple exposure to metals in eight types of welding. *G. Ital. Med. Lav. Erg.* 19(2): 8-14.
- ATSDR Toxicology Profile for Chromium US Department of Health and Human Services. Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Diseases Registry 2000.
- Baranowska - Dutkiewicz, B. (1981). Absorption of hexavalent chromium by skin in man. *Arch. Toxicol.*, 47: 46-50.
- Barceloux D.G. (1999). Chromium. *Clinical Toxicology*, 37 :173-194
- Becker, N., Claude, J., Frentzel-Beyme, R. (1985). Cancer risk of arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. *Scand. J. Work Environ. Health*, 11: 75-82.
- Bock, M., Schmidt, A., Bruckner, T., Diepgen, T.L. (2003). Occupational skin diseases in the construction industry. *Br. J. Dermatol.* 149: 1165-1171.
- Costa, M. (1993). Molecular targets of nickel and chromium in human and experimental systems. *Scand. J. Work Environ. Health*, 19(1): 71-74.
- Dayan, A.D., Paine, A.J. (2001). Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of literature from 1985 to 2000. *Hum. Exp. Toxicol.*, 20(9): 439-451.
- De Flora, S., Badolati, G.S., Serra, D., Picciotto, A., Magnolia, M.R., Savarino, V. (1987). Circadian reduction of chromium in the gastric environment. *Mutat. Res.*, 192(3): 169-174.
- De Flora S (2000) Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis . *Carcinogenesis* ,21(4):533-541
- Foà, V., Riboldi, L., Patroni, M., Zocchetti, C., Sbrana, C., Mutti, A. (1988). Effects derived from long-term low-level chromium exposure in ferro-alloy metallurgy. Study of absorption and renal function in workers. *Sci. Tot. Environ.*, 71: 389-396.
- Franchini, I., Mutti, A. (1988). Selected toxicological aspects of chromium(VI) compounds. *Sci. Tot. Environ.*, 71: 379-387.
- IARC, Vol. 74, 2000 (NON trovato)
- Langard, S. (1980). A survey of respiratory symptoms and lung function in ferro-chromium and ferrosilicon workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 46: 1-9.
- Langard, S. (1982). Absorption, transport and excretion of chromium in man and animals. In: Langård S (ed) *Biological and Environmental Aspects of Chromium*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, pp. 149-169.
- Langard, S. (1990). One hundred years of chromium and cancer: A review of epidemiological evidence and case reports. *Am. J. Ind. Med.*, 17: 189-215.
- Minoia, C., Vescovi, L., Canedoli, S., Ronchi A., Apostoli, P., Pozzoli, L., Sabbioni, E., Manzo, L. (1989) Determinazione diretta di elementi in traccia in acqua minerali mediante analisi in ETA-ASS Zeeman. Ed. Libreria cortina Padova, Vol. 1 °.
- Mutti A, Cavatorta A, Così A, Lucertini S, Olivetti G, Franchini I (1979) Atteinte tubulaire rénale après intoxication expérimentale par le chrome. *Arch. Hyg. Rada Toksicol.*, 30: 289-296.
- Olaguibel, J.M., Basomba, A. (1989). Occupational asthma induced by chromium salts. *Allergol. Immunopatol.*, 17: 133-136.
- Parent, M.E., Hua, Y., Semiatycki, J. (2000). Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am. J. Ind. Med.*, 38(6): 609-618.
- Petrilli, F.L., De Flora, S. (1988). Metabolic reduction of chromium as a threshold mechanism limiting its in vivo activity. *Sci Total Environ.*, 71(3): 357-364.
- Rodia, D. (1979) Sources and levels of human exposure to chromium and nickel. *Trace Metals: exposure and metal effects*. Ed. Ferrante, Pergamon Press, 117-134
- Sequi, P. (1980) Il comportamento del cromo e del mercurio nel terreno. Rischi e tossicità dell'inquinamento da metalli: cromo e mercurio. Ed. Di-Esse-Ti 24-50
- Shupack, S.I. (1991). The chemistry of chromium and some resulting analytical problems. *Environ. Health Perspect.*, 92: 7-11.
- Sugden, K.D., Martin, B.D. (2002). Guanine and 7,8-dihydro-8-oxo-guanine-specific oxidation in DNA by chromium (V). *EHP Supplement*, vol. 110(supplement 5) October 2002.

- Toeper, EW., Mertz, W., Roginsky, EE., Polansky, MM. (1973) Chromium in food in relation to biological activity. *J Agr Food Chem*, 21:69
- Weiderpass, E., Vainio, H., Kauppinen, T., Vasama-Nauvonen, K., Partanen, T., Pukkala, E. (2003). Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J. Occup. Environ. Med.*, 45(3): 305-315.