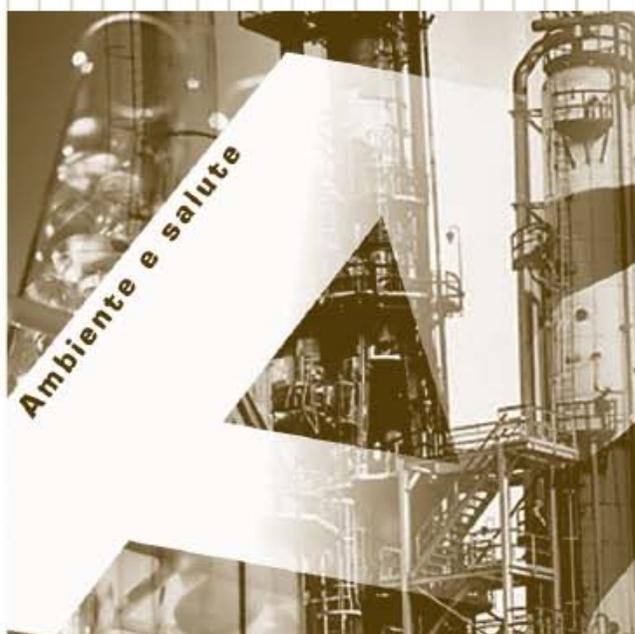




Rapporti ISTISAN

11/9 IT



Programma per il biomonitoraggio
dell'esposizione della popolazione
italiana (PROBE):
dose interna dei metalli



ISSN 1123-3117

A. Alimonti, B. Bocca,
D. Mattei, A. Pino

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Programma per il biomonitoraggio
dell'esposizione della popolazione italiana (PROBE):
dose interna dei metalli**

Alessandro Alimonti, Beatrice Bocca, Daniela Mattei, Anna Pino
Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
11/9 IT

Istituto Superiore di Sanità

Programma per il biomonitoraggio dell'esposizione della popolazione italiana (PROBE): dose interna dei metalli.

Alessandro Alimonti, Beatrice Bocca, Daniela Mattei, Anna Pino

2011, ix, 85 p. Rapporti ISTISAN 11/9 IT

Sono descritti il disegno dello studio e i metodi analitici e statistici utilizzati nel progetto PROBE (PROgramma per il Biomonitoraggio dell'Esposizione della popolazione generale) per la determinazione della dose interna di 20 metalli nella popolazione italiana. I risultati di PROBE sui dati di concentrazione sono presentati separati per metallo e, all'interno di ciascun metallo, per matrice esaminata (sangue e siero). Viene anche fornita una sintesi tossicologica e degli effetti sull'ambiente e sull'uomo per ciascun metallo considerato. Infine, i dati sui metalli sono presentati per sottogruppi della popolazione stratificata per variabili che possono avere influenza sul livello del metallo stesso. Il presente rapporto fornisce una misura aggiornata del dato di esposizione della popolazione italiana ai metalli.

Parole chiave: Esposizione al metallo; Biomonitoraggio; Popolazione italiana; Valori di riferimento

Istituto Superiore di Sanità

Programme for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE): internal dose of metals.

Alessandro Alimonti, Beatrice Bocca, Daniela Mattei, Anna Pino

2011, ix, 85 p. Rapporti ISTISAN 11/9 IT (in Italian)

The study design and the analytical and statistical methods used in PROBE (*PROgramma per il Biomonitoraggio dell'Esposizione della popolazione generale*: PROgramme for Biomonitoring general population Exposure) for the assessment of the internal dose of 20 metals in the Italian population are described. The PROBE results on the concentration data are presented by detected metal and, within each metal, by matrix examined (blood and serum). A summary of the toxicology and effects on the environment and humans for each metal considered is also reported. Finally, data on metals are presented for sub-groups of the population stratified for influencing variables. The present report supplies a contemporary assessment of the human exposure to metals in Italy.

Key words: Metal exposure; Biomonitoring; Italian population; Reference values

Questo documento è la versione italiana del Rapporto ISTISAN 11/9: Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A.

Programme for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE): internal dose of metals. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011.

Si ringrazia il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute per il supporto finanziario (PROBE, 8M/29, 2008-2010) di cui questo rapporto è parte delle attività.

Per informazioni su questo documento scrivere a: alessandro.alimonti@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Per informazioni editoriali scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Citare questo documento come segue:

Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. *Programma per il biomonitoraggio dell'esposizione della popolazione italiana (PROBE): dose interna dei metalli.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/9 IT).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



Progetto PROBE

PROgramma per il Biomonitoraggio dell'Esposizione della popolazione generale

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nel periodo 2008-2010

Responsabili scientifici

Alessandro ALIMONTI

Dipartimento di Ambiente e Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mariano ALESSI

Ufficio IV – Sicurezza Ambientale e Prevenzione Primaria, Ministero della Salute, Roma

Responsabili delle unità operative

Maria Antonietta STAZI

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Marcelo Enrique CONTI, Anna Teresa PALAMARA

Università di Roma “La Sapienza”, Roma

Antonio AMATO

Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie (ANMI) , Roma

Claudio MINOIA

Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Andrea TIEGHI (*Presidente, in carica fino al 2009*)

Associazione Volontari Italiani Sangue (AVIS)

Paolo MARCIANÒ (*Responsabile delle politiche sanitarie, in carica fino al 2009*)

Associazione Volontari Italiani Sangue (AVIS)

AVIS unità locali per il campionamento del sangue:

Calabria

Rosario CREA (Coordinatore)

Fausto CIPOLLA (Unità di Cosenza)

Walter GEREMICCA (Unità di Crotona)

Nicodemo NAPOLI (Unità di Vibo Valentia)

Emilia Romagna

Florio GHINELLI e Federico GAVIOLI (Coordinatori)

Fabio PALMA e Paolo GHINELLI (Unità di Ferrara)

Lazio

Laura FORTE e Ernesto DI NARDO (Coordinatori)

Maria Grazia IACHININOTO e Sonia LUZI (Unità di Roma)

Piemonte

Giovanna OCCHETTI, Tiziana TACCHINI e Lucia ZUCCHINETTI (Coordinatori)

Umbria

Lidia CAMETTI e Andrea CASALE (Coordinatori)

Carla Maria SILVANI e Maria Umbra PANICHI (Unità di Perugia)

INDICE

Acronimi e abbreviazioni	vii
Prefazione	ix
Introduzione	1
1. Obiettivi	3
2. Materiali e metodi	4
2.1. Disegno dello studio.....	4
2.1.1. Campionamento.....	4
2.1.2. Trattamento.....	5
2.1.3. Metodo di analisi.....	5
2.2. Metodi statistici.....	7
3. Risultati	8
3.1. Antimonio (Sb).....	8
3.1.1. Informazioni generali.....	8
3.1.2. Dati di biomonitoraggio.....	8
PROBE – Risultati (Tabella A1, Figura A1).....	9
3.2. Arsenico (As).....	9
3.2.1. Informazioni generali.....	9
3.2.2. Dati di biomonitoraggio.....	9
PROBE – Risultati (Tabella A2, Figura A2).....	10
3.3. Berillio (Be).....	10
3.3.1. Informazioni generali.....	10
3.3.2. Dati di biomonitoraggio.....	10
PROBE - Risultati (Tabella A3, Figura A3).....	11
3.4. Cadmio (Cd).....	11
3.4.1. Informazioni generali.....	11
3.4.2. Dati di biomonitoraggio.....	11
PROBE – Risultati (Tabella A4, Figura A4).....	12
3.5. Cobalto (Co).....	12
3.5.1. Informazioni generali.....	12
3.5.2. Dati di biomonitoraggio.....	12
PROBE - Risultati (Tabella A5, Figura A5).....	13
3.6. Cromo (Cr).....	13
3.6.1. Informazioni generali.....	13
3.6.2. Dati di biomonitoraggio.....	13
PROBE – Risultati (Tabella A6, Figura A6).....	13
3.7. Iridio (Ir).....	14
3.7.1. Informazioni generali.....	14
3.7.2. Dati di biomonitoraggio.....	14
PROBE - Risultati (Tabella A7, Figura A7).....	14
3.8. Manganese (Mn).....	15
3.8.1. Informazioni generali.....	15
3.8.2. Dati di biomonitoraggio.....	15
PROBE – Risultati (Tabella A8, Figura A8).....	15

3.9. Mercurio (Hg)	16
3.9.1. Informazioni generali	16
3.9.2. Dati di biomonitoraggio	16
PROBE – Risultati (Tabella A9, Figura A9)	17
3.10. Molibdeno (Mo)	17
3.10.1. Informazioni generali	17
3.10.2. Dati di biomonitoraggio	17
PROBE – Risultati (Tabella A10, Figura A10)	18
3.11. Nichel (Ni)	18
3.11.1. Informazioni generali	18
3.11.2. Dati di biomonitoraggio	18
PROBE – Risultati (Tabella A11, Figura A11)	19
3.12. Palladio (Pd)	19
3.12.1. Informazioni generali	19
3.12.2. Dati di biomonitoraggio	19
PROBE – Risultati (Tabella A12, Figura A12)	20
3.13. Piombo (Pb)	20
3.13.1. Informazioni generali	20
3.13.2. Dati di biomonitoraggio	20
PROBE – Risultati (Tabella A13, Figura A13)	21
3.14. Platino (Pt)	21
3.14.1. Informazioni generali	21
3.14.2. Dati di biomonitoraggio	21
PROBE – Risultati (Tabella A14, Figura A14)	22
3.15. Rodio (Rh)	22
3.15.1. Informazioni generali	22
3.15.2. Dati di biomonitoraggio	22
PROBE – Risultati (Tabella A15, Figura A15)	23
3.16. Stagno (Sn)	23
3.16.1. Informazioni generali	23
3.16.2. Dati di biomonitoraggio	23
PROBE – Risultati (Tabella A16, Figura A16)	24
3.17. Tallio (Tl)	24
3.17.1. Informazioni generali	24
3.17.2. Dati di biomonitoraggio	24
PROBE – Risultati (Tabella A17, Figura A17)	25
3.18. Tungsteno (W)	25
3.18.1. Informazioni generali	25
3.18.2. Dati di biomonitoraggio	25
PROBE – Risultati (Tabella A18, Figura A18)	26
3.19. Uranio (U)	26
3.19.1. Informazioni generali	26
3.19.2. Dati di biomonitoraggio	26
PROBE – Risultati (Tabella A19, Figura A19)	27
3.20. Vanadio (V)	27
3.20.1. Informazioni generali	27
3.20.2. Dati di biomonitoraggio	27
PROBE – Risultati (Tabella A20, Figura A20)	28

Bibliografia	29
---------------------------	----

Appendice A

Livelli dei metalli nel sangue e siero di soggetti italiani adulti (18-65 anni).....	45
Antimonio (Sb).....	46
Arsenico (As).....	48
Berillio (Be).....	50
Cadmio (Cd).....	52
Cobalto (Co).....	54
Cromo (Cr).....	56
Iridio (Ir).....	58
Manganese (Mn).....	60
Mercurio (Hg).....	62
Molibdeno (Mo).....	64
Nichel (Ni).....	66
Palladio (Pd).....	68
Piombo (Pb).....	70
Platino (Pt).....	72
Rodio (Rh).....	74
Stagno (Sn).....	76
Tallio (Tl).....	78
Tungsteno (W).....	80
Uranio (U).....	82
Vanadio (V).....	84

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

Istituzioni e altre organizzazioni

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ANMI	Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie (<i>National Association against Microcytemia</i>)
ATSDR	Agency of Toxic Substances and Disease Registry
AVIS	Associazione Volontari Italiani Sangue (<i>Italian Blood Volunteer Association</i>)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DHHS	Department of Health and Human Services
CE	European Commission
UE	European Union
GerES	German Environmental Survey
IARC	International Agency for Research on Cancer
IOM	Institute of Medicine
ISS	Istituto Superiore di Sanità
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NTP	National Toxicology Program
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PROBE	PROgramma per il Biomonitoraggio dell'Esposizione della popolazione generale
US EPA	US Environmental Protection Agency
US NRC	US Nuclear Regulatory Commission
WHO	World Health Organization

Termini tecnici

ADI	Acceptable Daily Intake (<i>dose giornaliera accettabile</i>)
AM	Arithmetic Mean (<i>media aritmetica</i>)
As	Arsenico
Be	Berillio
BEI	Biological Effect Index (<i>indice di effetto biologico</i>)
Cd	Cadmio
Co	Cobalto
Cr	Cromo
CI-GM	Confidence Interval-Geometric Mean (<i>intervallo di confidenza-media geometrica</i>)
CSF	CerebroSpinal Fluid (<i>fluido cerebrospinale</i>)
GM	Geometric Mean (<i>media geometrica</i>)
HBM	Human BioMonitoring (<i>biomonitoraggio umano</i>)
Hg	Mercurio
Ir	Iridio
LoD	Limit of Detection (<i>limite di rilevabilità</i>)
MAC	Maximum Allowable Concentration (<i>concentrazione massima permessa</i>)
MAX	Maximum Value (<i>valore massimo</i>)
MCL	Maximum Contaminant Level (<i>livello massimo di contaminante</i>)
Mn	Manganese
Mo	Molibdeno

Ni	Nichel
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen (<i>nicotinammide adenina dinucleotide</i>)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (<i>livello senza effetti avversi osservabili</i>)
Pb	Piombo
Pd	Palladio
PEL	Permissible Exposure Limit (<i>limite di esposizione permesso</i>)
Pt	Platino
Rh	Rodio
Sb	Antimonio
SF-ICP-MS	Sector Field Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (<i>spettrometria di massa a settore magnetico con sorgente a plasma accoppiato induttivamente</i>)
Sn	Stagno
STEL	Short Term Exposure Limit (<i>limite di esposizione a breve termine</i>)
Tl	Tallio
TLV	Threshold Limit Value (<i>valore limite di soglia</i>)
TWA	Time Weighted Average (<i>media ponderata nel tempo</i>)
U	Uranio
V	Vanadio
VR	Valori di Riferimento
W	Tungsteno

PREFAZIONE

L'esposizione della popolazione generale a contaminanti presenti nell'ambiente, nel cibo o in prodotti di consumo, rappresenta uno dei temi di salute pubblica di maggior preoccupazione. I dati ottenuti dal monitoraggio ambientale non sono in grado di fornire una completa caratterizzazione dell'esposizione umana e, quindi, del rischio per la salute. In primo luogo perché per molti inquinanti ambientali non vi è ancora completa conoscenza delle possibili vie di esposizione, della capacità di assorbimento e della suscettibilità individuale; le specifiche caratteristiche dei siti di campionamento ambientale, inoltre, non sempre permettono una generalizzazione e una stima appropriata dell'esposizione della popolazione generale. La valutazione del rischio connesso all'esposizione a xenobiotici diventa maggiormente realistica grazie alla misura della quantità di contaminante effettivamente presente nell'organismo, così come viene realizzato in uno studio di biomonitoraggio umano (*Human BioMonitoring*, HBM). Da decenni negli Stati Uniti viene profuso un grande impegno per la valutazione dell'esposizione della popolazione generale a contaminanti ambientali. Nell'ambito dei programmi dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sono realizzate campagne di biomonitoraggio (come parte del programma di studi NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*) al fine di valutare in termini quantitativi l'esposizione agli agenti inquinanti, di identificare specifiche suscettibilità e di raggruppare la popolazione sulla base del tipo di esposizione.

Il biomonitoraggio umano ha suscitato grande interesse anche in Europa tanto da essere inserito nella legislazione dell'Unione Europea (UE). Una serie di raccomandazioni dell'UE – come la linea guida 98/24/EG pubblicata nel 1998 – ha riassunto i vari aspetti della tutela preventiva della salute e degli effetti delle sostanze pericolose e la centralità della sorveglianza dell'esposizione della popolazione. La Commissione Europea (CE) attraverso la *European Environment and Health Strategy* e l'*Environment and Health Action Plan 2004-2010* ha riconosciuto l'importanza dell'HBM, nonché la necessità di un coordinamento dei programmi di HBM a livello europeo. In questo contesto è stata recentemente pianificato un programma per la raccolta dei dati di HBM prodotti all'interno dell'UE e per l'armonizzazione di tali dati (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*, COPHES; *Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*, DEMOCOPHES).

Gli obiettivi delle attività intraprese nell'ambito dell'HBM dalle diverse istituzioni europee coinvolte sono, quindi, quelli di sostenere e valutare le normative attuali e future, incluse quelle definite ai sensi del regolamento REACH. In questo contesto il progetto PROBE (Programma per il Biomonitoraggio dell'Esposizione della popolazione generale) è una campagna di HBM che rappresenta il primo tentativo di stimare la dose interna della popolazione italiana generale in seguito ad esposizione ambientale ai metalli. Nell'ambito di PROBE – progetto commissionato e finanziato dal Ministero della Salute italiano – sono state sviluppate e armonizzate procedure e protocolli validati con l'obiettivo di definire i valori di riferimento (VR) per 20 metalli per la popolazione generale e sottogruppi di popolazione, di rendere i risultati confrontabili con quelli di analoghe campagne di HBM in Europa e, infine, di fornire informazioni affidabili per sviluppare strategie di prevenzione, inclusa la riduzione dell'esposizione.

Alessandro Alimonti
Istituto Superiore di Sanità,
Dip. Ambiente e Prevenzione Primaria

Mariano Alessi
Ministero della Salute,
Sicurezza Ambientale e Prevenzione Primaria

INTRODUZIONE

Il biomonitoraggio umano, inteso come la misura dell'esposizione a contaminanti ambientali attraverso la loro quantificazione in campioni quali sangue, siero, urine, capelli, ecc., si caratterizza come uno strumento indispensabile per valutare la possibile influenza dei determinanti ambientali sulla salute umana.

Il livello di xenobiotici nei fluidi umani riflette la quantità che effettivamente entra nel corpo attraverso tutte le vie di esposizione (ingestione, inalazione e assorbimento cutaneo). Nonostante la presenza di un contaminante – di un metallo, in questo caso – nell'organismo possa essere indicativo di esposizione, ciò non implica necessariamente un effetto negativo sulla salute né un'associazione con l'insorgenza di una malattia.

I dati di HBM insieme con i risultati di ricerche tossicologiche possono permettere di stabilire quali livelli di esposizione siano sicuri e quali, invece, associabili a rischio di patologia, ossia in pratica di identificare il pericolo, e, di conseguenza, valutare e gestire il rischio correlato.

L'analisi della situazione italiana relativa alle attività di HBM pregresse evidenzia che la valutazione della dose interna dei metalli nella popolazione generale è disponibile solo per alcune aree geografiche. Al 1990 risalgono i dati di esposizione a 20 metalli relativi agli abitanti della regione Lombardia (Minoia *et al.*, 1990) e al 2004 quelli di uno studio su 26 metalli nella regione Lazio (Alimonti *et al.*, 2005a).

Per alcuni metalli manca a tutt'oggi qualunque tipo di informazione per quanto riguarda l'esposizione della popolazione generale italiana e di sottogruppi di popolazione (distinti per sesso, età, abitudine al fumo, ecc.). Il motivo della scarsità di dati su questo argomento risiede nel fatto che la produzione di dati di HBM è un processo laborioso che richiede tempo e conoscenza dei diversi fattori analitici e biologici che potrebbero influire sui risultati finali. Per ottenere dati affidabili è necessario che siano rispettati stringenti criteri di qualità nelle diverse fasi del processo: a) selezione degli individui; b) campionamento; c) controllo della variabilità analitica; e, d) trattamento statistico dei risultati (Nordberg *et al.*, 1992).

Numerose sono le difficoltà che si incontrano nell'attuazione di programmi di controllo di qualità per l'analisi dei metalli in fluidi biologici. Alcuni aspetti critici sono correlati al rischio di contaminazione durante il campionamento (es. l'utilizzo di anticoagulanti) e al rischio di perdite durante la conservazione dei campioni, così come di possibili contaminazioni da parte dell'ambiente di laboratorio (Buratti *et al.*, 1992; Minoia *et al.*, 1992). Altri fattori cruciali da considerare sono relativi alla variabilità delle concentrazioni in funzione della via di assorbimento, della presenza di fonti di inquinamento ambientale nelle stesse aree residenziali, di variabili fisiologiche e stili di vita. Tutti aspetti spesso trascurati o non completamente considerati.

In tale contesto, è stata condotta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Associazione Volontari Italiani Sangue (AVIS), nel periodo 2008-2010, una campagna nazionale per stimare l'esposizione ambientale di individui adulti. In particolare, le interviste per la raccolta dei dati e il prelievo ematico sono stati condotti dai centri AVIS mentre il coordinamento del progetto, così come il trattamento dei campioni, le analisi e la trattazione dei dati sono stati effettuati presso l'ISS (Reparto di Bioelementi e Salute, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria).

Il progetto PROBE è stato finanziato dal Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie e la Prevenzione (CCM) del Ministero della Salute italiano e approvato dal Comitato Etico dell'ISS. PROBE è uno studio di sorveglianza dell'esposizione della popolazione, per il quale sono stati

reclutati ca. 1400 adulti di età compresa tra i 18 e i 65 anni residenti in 5 Regioni, condotto con il fine di misurare 20 metalli nel sangue e nel siero della popolazione generale italiana. I metalli considerati sono: antimonio (Sb), arsenico (As), berillio (Be), cadmio (Cd), cobalto (Co), cromo (Cr), iridio (Ir), manganese (Mn), mercurio (Hg), molibdeno (Mo), nichel (Ni), palladio (Pd), piombo (Pb), platino (Pt), rodio (Rh), stagno (Sn), tallio (Tl), tungsteno (W), uranio (U) e vanadio (V).

In questo Rapporto vengono riportate informazioni circa il disegno sperimentale, i metodi analitici utilizzati per i metalli e la valutazione statistica dei risultati.

I risultati sono riportati per ogni singolo metallo e per entrambi le matrici esaminate (sangue e siero). Una breve introduzione del metallo considerato (tossicologia, origine ambientale e/o antropica e i dati di biomonitoraggio più rilevanti disponibili in letteratura) e i relativi parametri statistici della distribuzione di questi metalli sono riportati nelle tabelle e figure dell'Appendice A.

Il rapporto presenta anche la distribuzione del metallo in specifici sottogruppi; le stratificazioni fanno riferimento a sesso, età, abitudine ad alcol e fumo. Il presente rapporto fornisce, quindi, la prima raccolta di dati di HBM per i metalli in Italia.

1. OBIETTIVI

Obiettivo principale di PROBE è di fornire dati rappresentativi della dose interna dei metalli negli adulti al fine di evidenziare l'impatto ambientale sulla salute della popolazione italiana. Le attività svolte sono state finalizzate a:

- sviluppare, standardizzare e validare protocolli e metodi di campionamento e di analisi dei metalli come fase indispensabile per l'affidabilità, trasferibilità e comparabilità dei risultati;
- stabilire VR per l'esposizione ambientale ai metalli di adulti in buona salute;
- esaminare le possibili influenze di alcune variabili (dati demografici e stili di vita) sui livelli dei metalli negli individui;

I risultati ottenuti con PROBE possono fornire valido supporto alla normativa REACH (Regolamento europeo per la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche) al fine di:

- promuovere ulteriori studi (Regolamento CE n. 1907/2006, Art. 45, comma 5);
- individuare le sostanze con priorità elevata, composti persistenti, bioaccumulabili e tossici o sostanze chimiche equivalenti (Regolamento CE n. 1907/2006, allegato XIV);
- valutare l'efficienza delle misure di mitigazione del rischio o della sostituzione con sostanze alternative (Regolamento CE n. 1907/2006, art. 60, punto 10).

2. MATERIALI E METODI

2.1. Disegno dello studio

Per il raggiungimento degli obiettivi prefissati il progetto è stato articolato nelle seguenti fasi:

- definizione dei criteri di arruolamento;
- formazione rivolta ai centri di prelievo per l'armonizzazione delle procedure di raccolta, conservazione, trasporto e trattamento dei campioni;
- sviluppo e validazione dei metodi di laboratorio per la quantificazione dei metalli;
- determinazione dei livelli di metalli nel sangue e nel siero della popolazione oggetto di studio;
- stratificazione dei risultati per sesso, età, consumo di alcol e abitudine al fumo.

Vengono di seguito descritte brevemente le procedure di campionamento e trattamento dei campioni, nonché i metodi di analisi utilizzati nello studio.

2.1.1. Campionamento

Nella campagna PROBE 2008-2010 sono stati reclutati adulti residenti in zone urbane, di età compresa tra 18-65 anni, escludendo casi di esposizione occupazionale o dovuta a particolari condizioni ambientali.

Inoltre, la numerosità degli individui selezionati era sufficientemente elevata da poter rappresentare la popolazione generale e da permettere una stima reale dell'effetto di possibili fattori influenti i livelli dei metalli (es. età, sesso, alcol, fumo).

La scelta di includere unicamente persone 'in buona salute' è un criterio per limitare ulteriormente l'introduzione di fattori confondenti, essendo noto che alcune patologie, anche in fase iniziale, sono in grado di alterare il contenuto di alcuni metalli nell'organismo. Ad esempio, vari tipi di cancro (cancro al seno, linfomi maligni, tumore ai polmoni e cancro coloretale) (David *et al.*, 2001; Garg *et al.*, 1994; Sharma *et al.*, 1994; Zhao & Han, 1998), patologie neurodegenerative (morbo di Alzheimer e Parkinson), malattie demielinizzanti quali la sclerosi multipla (Alimonti *et al.*, 2007a; Alimonti *et al.*, 2007b; Andersen, 2004; Bocca *et al.*, 2006a; Forte *et al.*, 2005; Ristori *et al.*, 2011; Sayre *et al.*, 2001), e stress ossidativo e produzione di radicali liberi (Sayre *et al.*, 1999; Sayre *et al.*, 2000): tutte patologie caratterizzate anche da effetti sul bilancio interno dei metalli.

Nel progetto PROBE, sono stati selezionati cinque siti urbani situati in altrettante Regioni (Calabria, Lazio, Umbria, Emilia Romagna, Piemonte) come aree rappresentative per il Sud, Centro e Nord Italia. Le sezioni locali dell'AVIS hanno campionato per ciascuna Regione circa 300 campioni di sangue da donatori opportunamente reclutati per lo studio. A ciascun donatore sono state fornite le necessarie informazioni riguardanti gli obiettivi della campagna, il ruolo dei soggetti inclusi e le modalità del trattamento dei dati personali. Ogni donatore, presa visione della scheda informativa, ha firmato il modulo di consenso alla partecipazione allo studio; in mancanza di tale consenso, tutte le informazioni relative al donatore venivano cancellate dal database. Ogni partecipante ha risposto ad una breve intervista sottoforma di questionario, che mirava a raccogliere informazioni su:

- dati generali quali sesso, età, altezza e peso (indice di massa corporea), tipo di residenza e lavoro, anamnesi (patologie acute o croniche, compresa l'età al momento della diagnosi), terapie farmacologiche negli ultimi 60 giorni, amalgami dentali o impianti metallici (tipo, numero, durata);
- stili di vita in termini di consumo di alcol (tipo, quantità), fumo (tipo, quantità), esercizio fisico, traffico automobilistico vicino casa e al lavoro (tipo, intensità), distanza casa/lavoro da potenziali aree industriali e tipologia di impianto;
- dieta (mista, vegetariana), consumo di pesce (frequenza su base settimanale); consumo di latte e prodotti lattiero-caseari;
- uso di integratori ormonali, farmaci contraccettivi, integratori minerali.

Il campionamento è stato condotto secondo criteri armonizzati tra le istituzioni (ISS e AVIS) e nel rispetto dei protocolli sviluppati. Le misure impiegate al fine di controllare possibili contaminazioni esterne hanno compreso l'uso di dispositivi e reagenti quali guanti in lattice senza polvere, provette e aghi specifici per l'analisi dei metalli in tracce per il prelievo ematico (S-Monovette[®], Sarstedt, Nümbrecht, Germania) e provette di polistirene monouso preventivamente decontaminate (15 mL, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA).

I prelievi di sangue sono stati eseguiti a digiuno, tra le 8 e le 10 a.m. La prima aliquota di sangue prelevata veniva destinata alla donazione e alla misurazione dei parametri clinici e l'ultima aliquota all'analisi dei metalli. La standardizzazione dei prelievi secondo tale procedura ha garantito una notevole riduzione della probabilità di contaminazione del sangue. I campioni sono stati conservati a -20°C, trasportati presso i laboratori dell'ISS congelati, e conservati sempre a -20°C fino al momento dell'analisi.

2.1.2. Trattamento

In generale l'intero studio sperimentale è stato progettato prendendo rigorose precauzioni al fine di evitare alterazioni delle informazioni analitiche contenute nei campioni.

Al momento dell'analisi, da ciascun campione, scongelato a T ambiente, è stato prelevato un mL di sangue e trasferito in una provetta di polistirene precedentemente decontaminata con una miscela al 10% v/v di acido nitrico di grado ultrapuro (Carlo Erba, Milano, Italia). Ciascun campione, dopo l'aggiunta di 2 mL di acido nitrico, è stato digerito a temperatura controllata in forno a microonde (Milestone ETHOS MEGA II, FKV, Bergamo, Italy) equipaggiato con un rotore MultiPREP 80 (Bocca *et al.*, 2003a; Bocca *et al.*, 2005) secondo il seguente programma: aumento della temperatura fino a 80°C in un'ora; digestione a 80°C per cinque h. Per controllare le condizioni di digestione è stata posta una sonda per la temperatura in una provetta contenente la stessa miscela di reazione dei campioni. Per quanto riguarda il siero, il giorno dell'analisi, ciascun campione dopo essere stato scongelato a T ambiente è stato semplicemente diluito con acqua deionizzata (EASY Pure system, Barnstead, Dubuque, USA).

2.1.3. Metodo di analisi

Venti metalli – As, Be, Cd, Co, Cr, Ir, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Pd, Pt, Rh, Sb, Sn, Tl, U, V e W – sono stati quantificati nel sangue e nel siero dei partecipanti a PROBE. La scelta dei metalli si è basata su un compromesso tra diverse esigenze:

- rilevanza degli effetti noti o sospetti sulla salute dovuta ad esposizione ambientale al metallo;
- necessità di valutare l'efficacia delle azioni di sanità pubblica intraprese per ridurre l'esposizione generale al metallo;

- disponibilità di adeguate quantità di campione;
- disponibilità di una tecnica analitica multi-elementare con adeguata precisione, sensibilità, specificità ed elevata produttività.

La tecnica analitica utilizzata per la quantificazione dei metalli nel sangue e nel siero è stata spettrometria di massa a settore magnetico con sorgente a plasma accoppiato induttivamente (*Sector Field Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, SF-ICP-MS). Le attività di laboratorio sono state sottoposte a controlli di qualità ivi inclusi limiti di accettabilità per i parametri operativi, validazione del metodo e calcolo dell'incertezza di misura. In accordo con la Decisione della CE 2002/657/CE e la maggior parte delle istituzioni europee e/o internazionali, sono state considerate le seguenti prestazioni per la validazione del metodo: linearità, limite di rilevabilità (*Limit of Detection*, LoD), limite di quantificazione, specificità, accuratezza (esattezza e precisione) e robustezza (AOAC, 1998; CE Decision 2002/657/EC; LGC, 2003; NATA, 2009; Thompson *et al.*, 2002).

Per quanto riguarda la stima dell'incertezza, il concetto di base adottato è stato quello di utilizzare i dati di precisione ed esattezza, in quanto in essi erano già compresi i singoli componenti dell'incertezza del dato. Sulla base di queste informazioni si è, quindi, proceduto al calcolo dell'incertezza totale. Tale approccio è dettagliato in diverse linee guida internazionali e recenti pubblicazioni (Alimonti *et al.*, 2005b; Barwick *et al.*, 2000a; Barwick *et al.*, 2000b; Bocca *et al.*, 2006a; Ellison *et al.*, 1998; Eurolab, 2007; ISO Guide 98, 1995; ISO TS 21748, 2004; Linsinger, 2008; Maroto *et al.*, 1999; Priel, 2009).

I criteri adottati e i risultati ottenuti sulla validazione del metodo e l'incertezza di misura per l'analisi mediante SF-ICP-MS dei 20 metalli nel siero sono riportati in precedenti articoli (Bocca *et al.*, 2010; Bocca *et al.*, 2011). In Tabella 1 vengono riportati i valori dei LoD in matrice e l'incertezza totale per ciascun metallo analizzato in PROBE.

Tabella 1. Limiti di rivelabilità (LoD, in µg/L) e incertezza espansa delle misure (%)^a

Elemento	Sangue		Siero	
	LoD	Incetezza	LoD	Incetezza
As	0,27	21,1	0,15	24,3
Be	0,045	23,4	0,022	19,2
Cd	0,10	26,0	0,015	19,9
Co	0,010	19,8	0,035	24,4
Cr	0,04	21,6	0,015	27,9
Hg	0,29	10,9	0,08	19,8
Ir	5,00 *	19,8	0,50 *	27,4
Mn	0,78	17,3	0,01	17,4
Mo	0,31	16,3	0,050	20,4
Ni	0,35	17,1	0,03	16,3
Pb	1,03	11,9	0,04	23,2
Pd	15,0*	24,9	2,85*	21,8
Pt	5,00*	22,2	0,74*	27,6
Rh	15,0*	21,7	2,05*	19,8
Sb	0,15	26,0	0,012	18,4
Sn	0,095	14,1	0,06	22,2
Tl	0,015	14,6	0,005	18,8
U	0,0015	17,4	-	-
V	0,024	18,7	0,015	19,8
W	0,005	17,4	0,019	16,7

^a per un fattore k pari a 2 (ISO Guide 98, 1995); *= ng/L

2.2. Metodi statistici

La distribuzione dei livelli dei metalli nel sangue e nel siero sono stati descritti tramite i seguenti parametri statistici: dimensione della popolazione oggetto dello studio (N), sottogruppi della popolazione (classi), dimensione del campione in ogni classe (N), percentili (5°: P5, 10°: P10, 25°: P25, 50°: P50, 75°: P75, 90°: P90, 95°: P95), valore massimo (MAX), media aritmetica (*Arithmetic Mean*, AM), media geometrica (*Geometric Mean*, GM) e l'intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica (*95% Confidence Interval for the Geometric Mean*, CI-GM). I percentili e i valori massimi aiutano a descrivere la distribuzione dei campioni. I percentili più alti (P75, P90, P95) sono in grado di fornire utili informazioni sui livelli elevati dei metalli nella popolazione. Il P95, ossia, il limite superiore che determina il VR per ciascun metallo, è utile per confronti con i livelli osservati in altri studi e/o campagne di sorveglianza. La GM è preferita perché tiene conto di tutti i valori misurati e rappresenta la misura "ideale" di tendenza centrale in caso di distribuzione normale logaritmica. La differenza tra AM e GM o mediana può essere considerato come un indicatore di asimmetria della distribuzione. I valori al di sotto del LoD sono stati riportati come LoD/2, e il numero dei valori al di sotto del LoD è riportata nelle Tabelle dell'Appendice A come N<LoD.

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato applicato al set di dati per la verifica della normalità della distribuzione. Tutti gli elementi sono risultati non-normalmente distribuiti anche perché sono stati considerati tutti i valori di concentrazione senza esclusione dei valori estremi. Il contenuto dei metalli non viene fornito solo come data-set totale (adulti 18-65 anni) ma anche per differenti sottogruppi. La definizione di questi sottogruppi si basa sulle seguenti variabili: sesso, età (tre gruppi), alcol e abitudine al fumo (tre gruppi). Per verificare differenze significative nel contenuto dei metalli tra gruppi di persone definite dalla variabile di stratificazione corrispondente, è stato applicato il test di *Mann-Whitney U-test* (per due gruppi da confrontare) o il *Kruskal-Wallis* (per più di due gruppi da confrontare). Tutte le variabili di stratificazione sono riportate graficamente, come CI-GM, nelle figure dell'Appendice A. Se una variabile di stratificazione è contrassegnata da asterischi, si deve presumere che le differenze tra i gruppi di persone siano presenti a livello di $p < 0,001$ (*) o $p < 0,01$ (**). I calcoli statistici sono stati effettuati con il software di statistica SPSS per Windows, versione 17. Il set di dati è aggiornato al 31 dicembre 2010.

3. RISULTATI

I risultati sono presentati per tipologia di metallo, preceduti, per ogni metallo, da una breve panoramica introduttiva sulla classificazione tossicologica, la rilevanza ambientale e la conseguente importanza per la salute. In generale, le informazioni fornite sono state ottenute principalmente da documenti pubblicati da agenzie o organizzazioni nazionali e internazionali, come la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), la *US Environmental Protection Agency* (US EPA), e la *World Health Organization* (WHO). Le Tabelle in Appendice A riportano i risultati dei 20 metalli nel sangue e nel siero di adulti italiani di età compresa tra i 18 e i 65 anni per la popolazione totale e per definiti sottogruppi. Nelle tabelle, i risultati dei test sono contrassegnati da asterischi per mostrare le differenze significative tra i sottogruppi (livelli *p*). I dati ottenuti rappresentano la base per stabilire e aggiornare i VR negli italiani. L'obiettivo della presente sezione è quello di fornire una panoramica rapida e completa dei PROBE – Risultati.

3.1. Antimonio (Sb)

3.1.1. Informazioni generali

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha classificato il triossido di Sb nel gruppo 2B (possibile cancerogeno per l'uomo) e il trisolfuro di Sb nel Gruppo 3 (non classificabile per la cancerogenicità per l'uomo) (IARC, 1989). Più recentemente la CE ha classificato il triossido di Sb in categoria 3 con evidenza limitata di effetti cancerogeni (ESIS, 2009; EURAR, 2008). Limiti di esposizione occupazionale sono stati stabiliti dall'organizzazione governativa statunitense per la sicurezza sul lavoro (*Occupational Safety and Health Administration*, OSHA) e dalla conferenza americana degli igienisti industriali (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, ACGIH); in particolare, è stato stabilito un valore limite di soglia (*Threshold Limit Value*, TLV) di 0,5 mg/m³ come media ponderata nel tempo (TWA) (ACGIH, 1989; OSHA, 1989). Per quanto riguarda le acque destinate al consumo umano, la Direttiva 98/83/CE ha stabilito un limite di 5 µg/L (Dir. 98/83/EC, 1998). La popolazione generale è esposta a Sb principalmente attraverso il cibo, ma anche in parte tramite ingestione di acqua, attraverso l'aria, le polveri atmosferiche o attraverso il contatto cutaneo diretto con i prodotti di consumo contenenti Sb (EURAR, 2008). Tuttavia, i bassi livelli di Sb a cui la popolazione generale è esposta non risultano causa di effetti negativi sulla salute (ATSDR, 1992). L'esposizione professionale cronica a Sb per inalazione può causare danni ai polmoni, una patologia nota come pneumoconiosi, comportando ostruzione delle vie respiratorie, broncospasmo e iperinflazione, nonché irritazione delle vie respiratorie e infiammazione interstiziale (ATSDR, 1992). Le urine e le feci sono le principali vie di escrezione; inoltre è noto che la forma pentavalente di Sb tende ad essere più facilmente escreta nelle urine rispetto alla forma trivalente (Elinder & Friberg, 1986).

3.1.2. Dati di biomonitoraggio

L'antimonio viene comunemente misurato nel sangue e nelle urine, e questo riflette la misura di esposizione a Sb e ai composti dell'Sb, come l'ossido di Sb (ATSDR, 1992). Ha

un'emivita renale di circa 95 h, stimata a seguito di uno studio effettuato su 21 dipendenti di un impianto di produzione di batterie che avevano inalato triossido di Sb e stibina (SbH₃) (Kentner *et al.*, 1995). Nell'ultima campagna di biomonitoraggio condotta negli USA (NHANES) dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) la GM dell'Sb nelle urine e nelle urine corrette per la creatinina era al di sotto del LoD (cioè, <0,07 µg/L), mentre il 50° percentile era pari a 0,08 µg/L o µg/g di creatinina (CDC, 2009). In uno studio condotto nel 2001 nel territorio della città di Québec le medie nelle urine erano rispettivamente pari a 0,04 µg/L e 0,05 µg/g di creatinina, mentre il 50° percentile era pari a 0,05 µg/L (uguale se corretto per la creatinina). Gebel *et al.* riporta, in uno studio condotto su un gruppo di controllo, valori pari a 0,60 µg/24 h nelle urine, 0,48 µg/L nel sangue e 0,026 µg/g nei capelli (Gebel *et al.*, 1998). Nel contesto italiano, a partire dagli anni '90, sono state studiate differenti matrici: nel sangue sono riportati valori medi pari a 0,47 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005a); nel siero ≤0,5 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005a; Minoia *et al.*, 1990); nelle urine ≤0,79 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005b; Minoia *et al.*, 1990); e nel fluido cerebrospinale (CSF) ≤0,44 µg/L (Alimonti *et al.*, 2007a; Sabbioni *et al.*, 1992).

PROBE – Risultati (Tabella A1, Figura A1)

SANGUE: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

SIERO: sono state osservate alcune differenze tra gruppi di difficile interpretazione poiché il siero non rappresenta il biomarcatore più idoneo per l'Sb.

3.2. Arsenico (As)

3.2.1. Informazioni generali

La IARC ha classificato l'As inorganico come cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1) (IARC, 1987), al pari della US EPA. L'arsenico è uno degli elementi più tossici che esistono e l'uomo può essere esposto ad As attraverso cibo, acqua e aria. L'esposizione può anche avvenire attraverso il contatto della pelle con terreno o acqua contenente As. I livelli di As negli alimenti sono ragionevolmente bassi ma i livelli di alcune forme organiche dell'As (arsenobetaina, arsenocolina, ossido di trimetilarsina e arsenozuccheri), seppur piuttosto innocue, possono essere alti in pesci e frutti di mare. Per l'esposizione professionale l'ACGIH ha fornito un indice di effetto biologico (*Biological Effect Index*, BEI) per l'As inorganico e i suoi metaboliti pari a 35 µg/L (ACGIH, 2007). Per quanto riguarda il consumo di acqua potabile la Direttiva 98/83/CE ha stabilito un limite di 10 µg/L per l'As (Council Directive 98/83/EC, 1998). L'As inorganico è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e, in misura minore dall'apparato respiratorio, ma è scarsamente assorbito dalla pelle (WHO-IPCS, 2001). Dopo l'assorbimento, l'As inorganico viene ampiamente distribuito nel corpo.

3.2.2. Dati di biomonitoraggio

L'As urinario è un buon biomarcatore e riflette esposizioni recenti (WHO-IPCS, 2001); rappresenta, inoltre, un predittore di rischio di lesioni cutanee migliore dei livelli di As nell'acqua potabile (Ahsan *et al.*, 2000). Le concentrazioni di As urinario nella popolazione statunitense (NHANES) sono pari a 8,30 µg/L e 8,45 µg/g di creatinina espressi come GM (CDC, 2009). Nel 1998, una campagna di biomonitoraggio tedesca (GerES III) ha evidenziato

come i valori mediani di As urinario variavano in funzione del consumo di frutti di mare, ma i livelli erano inferiori ad una campagna tedesca precedente (1990-1992) e due volte più bassi di quelli riscontrati nella popolazione statunitense (NHANES 2003-2004) (Caldwell *et al.*, 2009; Schulz *et al.*, 2007). Alcuni effetti non cancerogenici (es. cheratosi cutanea, vasospasmo e neuropatia periferica) sono stati associati a livelli urinari pari a 50-100 µg/L nelle popolazioni cronicamente esposte (ACGIH, 2001a; Blom *et al.*, 1985; Tseng *et al.*, 2006; Valenzuela *et al.*, 2005; WHO-IPCS, 2001). In Italia uno studio condotto nel 1990 su 470 soggetti riporta una media di 7,9 µg/L nel sangue (Minoia *et al.*, 1990). Nello stesso studio viene riportato anche un valore medio urinario pari a 16,7 µg/L. Nei capelli, Wolfsperger *et al.* riporta un valore pari a 0,08 µg/g come GM (Wolfsperger *et al.*, 1994). Nel CSF, un'indagine su un numero limitato di soggetti ha riportato una media di 0,21 µg/L (Sabbioni *et al.*, 1992).

PROBE – Risultati (Tabella A2, Figura A2)

SANGUE e SIERO: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

3.3. Berillio (Be)

3.3.1. Informazioni generali

La IARC ha classificato il Be e i suoi composti nel Gruppo 1 (cancerogeno per l'uomo) (IARC, 1993), mentre la US EPA ha classificato il Be come probabile cancerogeno (US EPA, 1998), mentre l'Unione Europea (UE) sostiene che il Be possa provocare il cancro attraverso l'inalazione. Dal momento che il Be è raramente presente a concentrazioni di interesse nelle acque potabili, il WHO non ha ritenuto necessario stabilire un valore guida (WHO, 2001a). Per quanto riguarda l'esposizione professionale l'OSHA ha fissato un limite di 2 µg/m³ (8 h TWA) nonostante studi recenti dimostrino che in realtà un limite per il Be non possa essere sufficiente per prevenire il verificarsi della malattia cronica da berillio in lavoratori esposti, una malattia polmonare invalidante e spesso fatale (ATSDR, 2002). L'esposizione ambientale della popolazione generale a tracce di Be si verifica principalmente attraverso la dieta e il consumo di acqua potabile e, in maniera marginale, attraverso l'aria e l'ingestione accidentale di polvere. Altre fonti di esposizione sono rappresentate dal fumo di sigaretta e dai rifiuti pericolosi (ATSDR, 2002). Effetti sulla salute umana alle basse dosi o ai livelli ambientali di Be non sono ancora noti. L'escrezione è molto lenta e si verifica principalmente attraverso le urine. Il Be non assorbito viene eliminato attraverso le feci (WHO, 2001a).

3.3.2. Dati di biomonitoraggio

L'urina è generalmente riconosciuta come biomarcatore ideale per valutare l'esposizione al Be. Tra gli studi di biomonitoraggio condotti sulla popolazione generale, il Be urinario è stato monitorato a partire dal 1999 nelle campagne statunitensi (CDC, 2009) e i risultati sono stati sempre <LoD (0,013 µg/L). Apostoli e Schaller (Apostoli & Schaller, 2001) riportano valori compresi tra 0,12 e 0,15 µg/L in lavoratori esposti ad una concentrazione di Be pari al TLV (Apostoli & Schaller, 2001). In Italia negli ultimi anni, il Be è stato analizzato in diverse matrici quali sangue, siero, urine e CSF: 0,42 µg/L è la media riscontrata nel sangue (Alimonti *et al.*, 2005a); ≤0,21 µg/L nel siero (Alimonti *et al.*, 2005a; Minoia *et al.*, 1990); 0,4 µg/L nelle urine (Minoia *et al.*, 1990) e 0,7 µg/L nel CSF (Alimonti *et al.*, 2007a).

PROBE - Risultati (Tabella A3, Figura A3)

SANGUE: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

SIERO: non fumatori e fumatori hanno mostrato livelli più alti rispetto agli ex fumatori.

3.4. Cadmio (Cd)

3.4.1. Informazioni generali

Il Cd ha mostrato effetti sulla riproduzione e teratogenicità in studi su animali, tanto da essere classificato dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1) (IARC, 1993). Nel 2002 l'ACGIH ha fissato un TLV-TWA pari a 0,01 mg/ m³ come frazione inalabile e 0,002 mg/ m³ come frazione respirabile per esposizione professionale (ACGIH, 2002). La Direttiva 98/83/CE ha stabilito un limite di 5 µg/L per il Cd nelle acque destinate al consumo umano (Council Directive 98/83/EC, 1998). Per la popolazione generale, escludendo il fumo, la principale fonte di esposizione al Cd è rappresentata dalla dieta (EFSA, 2009a). L'assunzione di Cd attraverso l'acqua potabile rappresenta un contributo minimo all'assunzione totale. L'assorbimento attraverso il contatto dermico può essere considerato trascurabile. Tuttavia, i livelli di Cd possono variare e sono influenzati da fattori quali l'apporto di nutrienti essenziali (ferro, calcio, zinco, rame) e proteine. L'esposizione al Cd è stata associata a nefrotossicità, osteoporosi, neurotossicità, cancerogenicità e genotossicità, teratogenicità, effetti endocrini e riproduttivi. Esposizioni a basse dosi, tuttavia, sono associate ad aumento dei livelli di Cd nelle urine e nel sangue, dove il Cd è legato principalmente ai globuli rossi (>90%) o a proteine ad alto peso molecolare.

3.4.2. Dati di biomonitoraggio

I livelli di Cd nel sangue riflettono esposizioni sia recenti che croniche. Per esposizioni a basse dosi, i livelli di Cd nelle urine sono in grado di riflettere anche l'esposizione a livelli ambientali. Le indagini sulla popolazione generale condotte finora mostrano valori concordi sia nel sangue che nelle urine (Becker *et al.*, 2003; Friedman *et al.*, 2006; Wilhelm *et al.*, 2006). In generale le donne mostrano livelli più elevati di Cd ematici e urinari rispetto agli uomini della stessa età (Horiguchi *et al.*, 2004; Olsson *et al.*, 2002; Wennberg *et al.*, 2006). Nei fumatori i livelli di Cd nel sangue e nelle urine sono generalmente più alti, anche il doppio, rispetto ai livelli nei non fumatori (Becker *et al.*, 2003; Mannino *et al.*, 2004; Olsson *et al.*, 2002). La concentrazione di Cd nel sangue nella popolazione generale varia da circa 0,4 a 1,0 µg/L per i non fumatori e tra 1,4 e 4,0 µg/L per i fumatori (Elinder, 1985). Nell'ultima campagna USA (NHANES) sono state riscontrate nel sangue concentrazioni di Cd pari a 0,304 µg/L come GM e 1,60 µg/L come 95° percentile (CDC, 2009). Esposizioni ambientali possono anche far innalzare la concentrazione ematica di Cd oltre 10 µg/L e lavoratori esposti per inalazione a Cd possono raggiungere livelli ematici fino a 50 µg/L (Roels *et al.*, 1981). Nelle urine la campagna NHANES riporta valori pari a 0,211 µg/L come GM and 1,15 µg/L come 95° percentile e valori molto simili se i dati vengono corretti per la creatinina (CDC, 2009). In Italia, per la popolazione generale, le concentrazioni medie di Cd nel sangue variano da 0,6 µg/L (Minoia *et al.*, 1990) a 1,09 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009); nel siero da 0,07 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009) a 0,2 µg/L (Minoia *et al.*, 1990); e nelle urine valori <1 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990). In uno studio viene riportata una GM pari a 0,05 µg/g nei capelli (Wolfsperger *et al.*, 1994); nel CSF valori medi tra 0,05 e 1,70 µg/L (Alimonti *et al.*,

2007a; Sabbioni *et al.*, 1992); nelle unghie concentrazioni medie $\leq 0,05$ $\mu\text{g/g}$ (Bergomi *et al.*, 2002; Bergomi *et al.*, 2005; Vinceti *et al.*, 2005) e nel latte materno $< 1,0$ $\mu\text{g/L}$ (Coni *et al.*, 1990; Turconi *et al.*, 2004).

PROBE – Risultati (Tabella A4, Figura A4)

SANGUE: sono state osservate concentrazioni significativamente più alte nei fumatori.

SIERO: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

3.5. Cobalto (Co)

3.5.1. Informazioni generali

Sulla base di dati su animali la IARC ha classificato il Co, i composti del Co, il solfato di Co e altri sali solubili del Co (II) come possibili cancerogeni per l'uomo (gruppo 2B) (IARC, 1991). Le forme idrate del dicloruro di Co sono considerate tossiche per la riproduzione e cancerogene (categoria 1B) ai sensi dell'allegato VI del regolamento CE n. 1272/2008 (European Commission, 2008). I cationi del Co (II) sono anche considerati genotossici *in vitro* e *in vivo* (Commission Regulation No. 790/2009; EFSA, 2009b). Il limite di esposizione permesso (PEL) fissato dall'OSHA per il Co metallico è pari a 100 $\mu\text{g/m}^3$ di aria come TWA; un BEI pari a 15 $\mu\text{g/L}$ per il Co inorganico urinario, eccetto gli ossidi di Co insolubili, è stato fissato dall'ACGIH (ACGIH, 2000). Le persone possono essere esposte a Co attraverso l'aria, l'acqua potabile, la dieta e il contatto dermico con suolo, acqua, leghe di Co, o altre sostanze contenenti Co. I bambini possono anche essere esposti a Co attraverso la sporcizia. In generale il cibo è la principale fonte di assunzione di Co. L'esposizione occupazionale a Co, principalmente respirando polveri contenenti Co, comporta effetti dannosi sui polmoni, quali asma, polmonite e dispnea. Dopo l'esposizione il Co viene rapidamente escreto attraverso le feci e la parte restante è distribuita attraverso il sangue in organi e tessuti quali fegato, reni e ossa. Il Co assorbito viene escreto in gran parte attraverso le urine. L'esposizione dermica al Co può verificarsi solo se la pelle è danneggiata (ATSDR, 2004).

3.5.2. Dati di biomonitoraggio

I livelli urinari di Co diminuiscono rapidamente entro 24 h dopo l'esposizione (Alexandersson, 1988), pertanto la determinazione di Co nelle urine riflette principalmente l'esposizione recente. In soggetti non professionalmente esposti, i livelli di Co urinario e sierico sono di solito $< 2,0$ $\mu\text{g/g}$ di creatinina e $0,4$ $\mu\text{g/L}$, rispettivamente (ATSDR, 2004). Nell'ultima campagna NHANES effettuata nel 2003-2004, sono riportati valori urinari di Co pari a $0,316$ $\mu\text{g/L}$ come GM e $1,16$ $\mu\text{g/L}$ come 95° percentile, e valori simili se corretti per la creatinina ($0,314$ $\mu\text{g/g}$ e $1,02$ $\mu\text{g/g}$, rispettivamente) (CDC, 2009). In Italia i valori medi riscontrati nel sangue sono $\leq 0,39$ $\mu\text{g/L}$; nel siero $\leq 0,21$ $\mu\text{g/L}$ (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990); nelle urine $\leq 0,57$ $\mu\text{g/L}$ (Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990); e $0,01$ $\mu\text{g/g}$ nei capelli (Wolfsperger *et al.*, 1994).

PROBE - Risultati (Tabella A5, Figura A5)

SANGUE e SIERO: sono state riscontrate differenze significative in funzione del sesso, con livelli più alti nelle donne.

3.6. Cromo (Cr)

3.6.1. Informazioni generali

Il Cr esavalente, forma tossica di origine antropogenica, è stato classificato come cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1) dalla IARC sulla base di evidenze nell'uomo di un aumentato rischio di tumori dell'apparato respiratorio, in particolare polmonari e naso-faringei (IARC, 1980; IARC, 1990).

Per l'esposizione a polveri di Cr, che rappresenta la principale via di esposizione professionale a Cr, l'ACGIH ha fissato un TLV-TWA di 0,5 mg/m³ come Cr (III); 0,05 mg/m³ come composti solubili del Cr (VI) e 0,01 mg/m³ come composti insolubili del Cr (VI). Invece, sempre per esposizioni di tipo occupazionale l'ACGIH ha fissato un BEI urinario di 10 µg/g di creatinina per l'esposizione delle 8 h del turno di lavoro (ACGIH, 2002). L'esposizione umana a Cr può avvenire attraverso l'acqua potabile ma la principale fonte di esposizione a Cr per la popolazione generale è la dieta (93-98% del totale rispetto all'1,9-7% dell'acqua). Altre fonti di esposizione sono il contatto dermico e il fumo di tabacco.

In studi su animali è stato notato un accumulo di Cr principalmente in fegato, reni, milza e midollo osseo dopo somministrazione orale e parenterale di vari composti del Cr (Janus *et al.*, 1990). Tali studi dimostrano anche che l'urina è la principale via di eliminazione del Cr assorbito (Janus *et al.*, 1990), mentre in minima parte l'escrezione può avvenire attraverso latte materno, sudore, capelli e unghie (ATSDR, 2008). A causa della cancerogenicità del Cr (VI) per inalazione e la sua genotossicità, è stato messo in discussione il valore guida di 50 µg/L di Cr totale stabilito nelle acque potabili (direttiva 98/83/CE del Consiglio, 1998), anche se i dati tossicologici disponibili non supportano la derivazione di un nuovo valore.

3.6.2. Dati di biomonitoraggio

Per la popolazione generale, il *National Research Council* ha stimato un'escrezione urinaria media di Cr pari a 0,22 µg/L (NAS/NRC, 1989). Dati di letteratura per la popolazione italiana generale riportano livelli medi di Cr urinario ≤ 0,61 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009; Apostoli *et al.*, 1997; Minoia *et al.*, 1990). Anche il Cr nel sangue rappresenta un altro biomarcatore di esposizione a Cr per la popolazione generale e in Italia sono stati riportati livelli medi ≤ 0,78 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005a, Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990). I livelli riscontrati in altre matrici biologiche sono: nel siero ≤ 0,17 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990); nei capelli 0,68 µg/g (Wolfsperger *et al.*, 1994), nel CSF ≤ 1,28 µg/L (Bergomi *et al.*, 2002); nelle unghie ≤ 3,23 µg/g (Bergomi *et al.*, 2002; Bergomi *et al.*, 2005; Vinceti *et al.*, 2005); nel latte materno tra 0,027 e 3,0 µg/L come valori medi (Aquilio *et al.*, 1996; Clemente *et al.*, 1982; Coni *et al.*, 1990).

PROBE – Risultati (Tabella A6, Figura A6)

SANGUE e SIERO: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

3.7. Iridio (Ir)

3.7.1. Informazioni generali

L'iridio, insieme a Os, Pd, Pt, Rh e Ru, fa parte dei cosiddetti elementi del gruppo del platino (PGEs). Anche se i PGEs sono relativamente inerti, questi metalli subiscono trasformazioni ambientali in specie più reattive che possono essere maggiormente biodisponibili (Philippeit & Angerer, 2001; Rauch *et al.*, 2001). I dati sulla tossicità dell'Ir sono ancora limitati, per tale motivo non sono stati fissati né limiti occupazionali né limiti per l'acqua potabile né una classificazione da parte della IARC (Stellman, 1998). D'altronde il crescente impiego industriale dell'Ir, specialmente nella produzione di catalizzatori per autoveicoli, può tradursi in una elevata esposizione ad Ir per inalazione in lavoratori esposti al traffico veicolare come anche nella popolazione generale (Botrè *et al.*, 2007).

L'iridio depositato a livello bronchiale e bronchiolare viene poi eliminato dai polmoni, con un tempo di emivita di circa 6 h, mentre le particelle di metallo accumulato nel parenchima polmonare mostrano una *clearance* più lenta, con un tempo di emivita di circa 22-24 giorni. L'iridio rimosso dal polmone passa nel tratto gastrointestinale e viene quindi eliminato con le feci, per circa il 96% della dose assorbita. L'assorbimento gastrointestinale è piuttosto moderato (Casarett & Doull, 1969) come pure la distribuzione ad altri organi e l'escrezione urinaria. Non ci sono molte informazioni sugli effetti sulla salute causati dall'Ir, ad eccezione di alcune segnalazioni di casi di dermatite da contatto professionale (Bergman *et al.*, 1995; Cristaudo *et al.*, 2005; Santucci *et al.*, 2000; Sheard, 1955).

3.7.2. Dati di biomonitoraggio

I dati di biomonitoraggio sull'Ir sono ad oggi piuttosto limitati: lo studio di Becker *et al.* durante la campagna GerES III nel 1998 ha trovato valori medi di Ir urinario di 0,41 ng/g di creatinina (Becker *et al.*, 2003). In Italia uno studio effettuato da Minoia *et al.* su soggetti che vivono nel Nord Italia ha riportato livelli urinari di Ir pari a 18 ng/L (Minoia *et al.*, 1990). Il lavoro di Iavicoli *et al.* (Iavicoli *et al.*, 2008) è stato effettuato al fine di valutare il grado di esposizione di un gruppo di tramvieri e della popolazione generale urbana. Nello studio non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi e i livelli urinari medi di Ir sono stati di 13,4 ng/L (11,2 ng/g di creatinina) per il gruppo di controllo e 13,8 ng/L (9,24 ng/g di creatinina) per il gruppo dei tramvieri.

PROBE - Risultati (Tabella A7, Figura A7)

SANGUE: gli uomini hanno mostrato concentrazioni significativamente più alte delle donne.

SIERO: sono stati osservati livelli significativamente più alti nei soggetti più giovani. Gli astemi mostravano livelli più alti dei bevitori.

3.8. Manganese (Mn)

3.8.1. Informazioni generali

La IARC non ha pubblicato una valutazione sulla cancerogenicità del Mn (ATSDR, 2000). Per l'EPA il Mn non è classificabile come cancerogeno umano (assenza di dati sull'uomo e inadeguatezza di dati su animali, gruppo D) (US EPA, 1996). A causa degli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione professionale la maggior parte dei Paesi industrializzati ha stabilito dei limiti di esposizione professionale per il Mn. L'ACGIH ha fissato un TLV (8 h TWA) di 0,2 mg/m³ (ACGIH, 2007). Il WHO ha stabilito un valore guida nell'acqua potabile di 400 µg/L (WHO, 2004a), mentre un valore di 50 µg/L è il limite stabilito dalla Direttiva Europea 98/83/CE (Council Directive 98/83/EC, 1998). Il Mn è un elemento essenziale per l'uomo ed è coinvolto nella formazione delle ossa, protezione cellulare dai danni da radicali liberi, nel metabolismo di aminoacidi, colesterolo e carboidrati, ma l'esposizione eccessiva al Mn può causare effetti neurologici (come ad esempio il parkinsonismo) (ATSDR, 2000; IOM, 2001). Il cibo è la principale fonte di esposizione al Mn per la popolazione generale e le vie di assorbimento sono quelle respiratorie e gastrointestinali (ATSDR, 2000). La via primaria di escrezione è quella biliare e gran parte dell'elemento viene anche eliminato attraverso le feci (Davis *et al.*, 1993; Malecki *et al.*, 1996).

3.8.2. Dati di biomonitoraggio

La concentrazione nel sangue e nelle urine può essere utilizzata per valutare l'esposizione al Mn. Il sangue intero è preferibile rispetto al plasma o al siero dal momento che i livelli ematici tendono a riflettere il contenuto corporeo totale di Mn. I livelli urinari sono più comunemente usati per esposizioni acute (IOM, 2001). L'intervallo di riferimento per il Mn è di circa 4-14 µg/L nel sangue intero, 0,15-2,65 µg/L nel siero e 0,97-1,07 µg/L nelle urine (ATSDR, 2000). Nella terza campagna NHANES, il valore medio di Mn rilevato in campioni di urina era di 1,19 µg/L (CDC, 2009). Nella regione della città di Québec, la GM e il 90° percentile per il Mn nel sangue sono pari a 9,33 µg/L e 13,74 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). In Italia, il Mn è stato determinato in diversi fluidi e tessuti umani: sono stati riscontrati valori medi tra 7,63 e 8,80 µg/L nel sangue, ≤0,62 µg/L nel siero (Alimonti *et al.*, 2005a, Alimonti *et al.* 2009; Minoia *et al.*, 1990); tra 0,22 e 1,02 µg/ nelle urine (Alimonti *et al.*, 2005a, Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990); 0,28 µg/g nei capelli (Bocca *et al.*, 2006b), 0,95 µg/L nel CSF (Alimonti *et al.*, 2007a) e 0,8 µg/ nelle unghie (Bergomi *et al.*, 2002).

PROBE – Risultati (Tabella A8, Figura A8)

SANGUE: le principali differenze sono state riscontrate in funzione del consumo di alcol e dell'abitudine al fumo (livelli più elevati per i non consumatori di alcol e per i non fumatori).

SIERO: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

3.9. Mercurio (Hg)

3.9.1. Informazioni generali

Il mercurio è noto per essere un elemento tossico per l'uomo e l'ambiente. La IARC ha classificato i composti metilati del Hg come possibili cancerogeni umani (Gruppo 2B) e il Hg metallico e i composti inorganici del Hg sono stati inseriti nel Gruppo 3B, non classificabili per quanto riguarda la loro cancerogenicità (IARC, 1993). Sono stati fissati limiti occupazionali sia per la forma elementare che inorganica: l'ACGIH ha stabilito un TLV-TWA di 0,025 mg/m³, un BEI di 35 µg/g di creatinina per il Hg totale nelle urine e un BEI di 15 µg/L per il Hg inorganico totale nel sangue (ACGIH, 1996). L'UE ha fissato un limite di 1,0 µg/L per il Hg nell'acqua potabile (Council Directive 98/83/EC, 1998). L'esposizione della popolazione generale è primariamente a metil-Hg e avviene attraverso il consumo di pesce e frutti di mare contaminati. In misura molto minore, la popolazione generale è esposta a Hg inorganico attraverso gli amalgami dentali, ma questo tipo di esposizione non è stata associata in maniera conclusiva a effetti neurologici (Bates *et al.*, 2004; Bellinger *et al.*, 2006; DeRouen *et al.*, 2006; Factor-Litvak *et al.*, 2003). Il Hg inorganico rappresenta il 14-26% del Hg totale nel sangue (Kingman *et al.*, 1998). Circa il 95% del Hg organico è assorbito dal tratto gastrointestinale e distribuito a tutti i tessuti, inclusi i capelli, con il più alto accumulo nei reni (ATSDR, 1999a). La maggior parte del Hg nel corpo è escreto con le feci, con una piccola quantità escreta come Hg inorganico nelle urine (ATSDR, 1999a). Gli effetti tossici del Hg dipendono dalla forma e dalle vie di esposizione e comprendono effetti respiratori, cardiovascolari, renali e neurologici.

3.9.2. Dati di biomonitoraggio

L'esposizione umana a Hg è generalmente valutata attraverso la misura dei livelli di Hg nel sangue e nelle urine, ma anche i capelli possono essere utilizzati come biomarcatori di esposizione (ATSDR, 1999a). Tipicamente, i livelli di Hg nel sangue e nelle urine sono riportati come Hg totale, includendo quindi sia forme inorganiche che organiche. La concentrazione di Hg totale nel sangue è ragionevolmente accettata come una misura di esposizione al metil-Hg. La WHO ha stimato che la concentrazione media di Hg totale nel sangue per la popolazione generale è di circa 8 µg/L, tuttavia si possono rilevare concentrazioni ematiche fino a 200 µg/L nel caso di elevato consumo di pesce (ATSDR, 1999a). Tipiche concentrazioni di Hg totale nelle urine variano tra 4 e 5 µg/L. Nella regione della città di Québec, la GM e il 90° percentile del Hg totale ematico erano pari a 0,74 µg/L and 2,01 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). In Germania, la GM del Hg nel sangue è risultata pari a 0,58 µg/L in adulti appartenenti allo studio eseguito nel 1998 (Becker *et al.*, 2002). Per i 1216 donatori di sangue della Repubblica Ceca (1996-98) la concentrazione media di Hg nel sangue è stata di 0,78 µg/L negli adulti e 0,46 µg/L nei bambini (Benes *et al.*, 2000). L'ultima campagna NHANES riporta per il Hg totale una GM di 0,797 µg/L nel sangue e di 0,447 µg/L (0,443 µg/g di creatinina) nelle urine (CDC, 2009). In Italia, per la popolazione generale sono stati riportati intervalli tra 3,49 e 6,36 µg/L nel sangue, 1,32-2,1 µg/L nel siero (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990) e tra 1,15 e 3,5 µg/L nelle urine (Alimonti *et al.*, 2009; Apostoli *et al.*, 2002; Minoia *et al.*, 1990; Soleo *et al.*, 2003). In due studi i livelli massimi di Hg nel CSF sono stati ≤1,05 µg/g (Alimonti *et al.*, 2007; Sabbioni *et al.*, 1992).

PROBE – Risultati (Tabella A9, Figura A9)

SANGUE: gli uomini mostravano livelli di Hg significativamente più elevati delle donne.

SIERO: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

3.10. Molibdeno (Mo)

3.10.1. Informazioni generali

La cancerogenicità del Mo non è stata valutata dalla IARC (US EPA, 1993). Viene considerato un elemento essenziale con un fabbisogno stimato giornaliero di 0,1-0,3 mg per gli adulti (WHO, 1996; WHO, 2003a). La popolazione generale è esposta a Mo prevalentemente attraverso acqua e consumo di alimenti localmente prodotti. Il WHO raccomanda un livello massimo di Mo nell'acqua potabile di 0,07 mg/L (WHO, 2003a). Dopo l'assorbimento gastrointestinale, il Mo viene rapidamente trasportato nel sangue e nella maggior parte degli organi con la più alta concentrazione in fegato, reni e ossa (WHO, 1996; WHO, 2003a). L'escrezione urinaria del Mo è rapida e si verifica in poche ore (IMOA, 2007). Il Mo può anche essere mediamente tossico, e l'esposizione cronica a Mo (lo ione molibdato esavalente è il più tossico) può portare a livelli elevati di acido urico nel siero. Altri sintomi includono gotta, diarrea grave, riduzione della crescita e anemia (US EPA, 1993). Il gruppo di esperti statunitensi sui micronutrienti dell'*Institute of Medicine* (IOM) ha individuato un livello senza effetti avversi osservabili (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) di 0,9 mg/kg/die e ha stabilito un livello di assunzione massimo tollerabile di 0,03 mg/kg/die per l'uomo (IOM, 2001). Un test inalatorio a lungo termine sul triossido di Mo nei topi ha dato "alcune evidenze" di cancerogenicità (NTP, 1997), ma i dati epidemiologici disponibili finora sono scarsi.

3.10.2. Dati di biomonitoraggio

I livelli di Mo in siero, plasma e sangue intero dipendono dall'assunzione dell'elemento (Turnlund & Keyes, 2004). I valori di Mo nel sangue sono leggermente superiori a quelli riportati per il siero, perché questo metallo è saldamente legato alle proteine degli eritrociti e del plasma. In Canada, la GM e il 90° percentile di Mo nel sangue sono stati di 1,14 µg/L and 1,90 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). In Italia, gli intervalli di riferimento stimati per il Mo nel sangue sono tra 1,02 e 6,03 µg/L (media di 3,06 µg/L) (Alimonti *et al.*, 2005a). Analogamente, in donatori di sangue che vivono in Venezuela, la GM di Mo nel sangue era pari a 2,66 µg/L (range, 1,20-4,80 µg/L) (Burguera & Brown, 2007). Questi valori sono del tutto confrontabili con le informazioni disponibili in letteratura, come i risultati riportati da Heitland e Köster (intervallo, 0,06-4,00 µg/L) (Heitland & Köster, 2006) e Iyengar and Woittiez (intervallo, 0,8-3,3 µg/L) (Iyengar *et al.*, 1985; Iyengar & Woittiez, 1998). Nel siero sono stati riscontrati livelli di Mo pari a 0,5-0,6 µg/L nella popolazione generale (Versieck & Cornelis, 1980) e studi successivi hanno suggerito valori leggermente più elevati, circa 0,8 µg/L (Alimonti *et al.*, 2005a). Nelle urine, nella campagna Canadese la GM e il 90° percentile erano pari a 44,25 µg/L e 115,16 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). Negli Stati Uniti, per la popolazione adulta sono stati riportati per il Mo urinario valori di 35,9 e 133 µg/L (36,9 e 118 µg/g di creatinina, rispettivamente) come GM e 95° percentile (CDC, 2009). Questi livelli sono simili a quelli riportati in studi di dimensioni più limitate condotti in Europa. Per esempio, in Danimarca l'intervallo di riferimento per il Mo nelle urine era pari a 10,0-124,0 µg/L (media, 42,5 µg/L) (Iversen *et al.*, 1998); in Italia la media del Mo

urinaria era di 36,9 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009). Nel CSF sono stati riscontrati valori medi di Mo tra 0,45 e 3,3 µg/L (Alimonti *et al.*, 2007; Sabbioni *et al.*, 1992).

PROBE – Risultati (Tabella A10, Figura A10)

SANGUE: sono state trovate differenze significative in funzione del consumo di alcol con valori più elevati nei soggetti che non consumano alcol.

SIERO: gli ex fumatori mostravano livelli più elevati dei non fumatori e fumatori e i soggetti che non consumano alcol valori più alti dei consumatori.

3.11. Nichel (Ni)

3.11.1. Informazioni generali

Nel 1990 la IARC ha classificato tutti i composti del Ni, ad eccezione del Ni metallico, come cancerogeni per l'uomo, inserendoli nel gruppo 2B (IARC, 1990). Una fonte molto importante di esposizione al Ni per la popolazione è rappresentata dalla dieta; inoltre, il Ni è ampiamente usato in leghe e prodotti che entrano in contatto ripetuto con la pelle, per esempio gioielli, bottoni, monete, dispositivi intrauterini, prodotti per la pulizia della casa e cosmetici (ATSDR, 2005a; Basketter *et al.*, 2003; Petrucci *et al.*, 2009). Altre fonti di esposizione al Ni per la popolazione generale sono l'aria, l'acqua potabile, il suolo e la polvere domestica (WHO, 1991). L'ACGIH ha fissato un TLV-TWA di 1,5 mg/m³ per il Ni metallico, 0,1 mg/m³ per i composti solubili e 0,2 mg/m³ per i composti insolubili (ACGIH, 2007). Uno studio Canadese ha concluso che il Ni metallico non rappresenta una preoccupazione per la salute umana ai livelli attuali di esposizione, mentre gli ossidi, i solfuri e i composti solubili del Ni possono trovarsi nell'ambiente in condizioni tali da costituire un pericolo per la salute (Environment Canada and Health Canada, 1994). L'effetto più comune a seguito di esposizione al Ni è l'allergia; in Europa e negli Stati Uniti, infatti, vi è una prevalenza di dermatite allergica da contatto al Ni del 20% (Bocca *et al.*, 2009; ESSCA, 2004). Circa il 20-35% di Ni inalato viene assorbito nel sangue (ATSDR, 2005a), mentre, a seconda della composizione della dieta, solo l'1-10% di Ni ingerito viene assorbito (WHO, 1991). Il Ni è escreto nelle urine e nelle feci, e ha una emivita stimata di 17-48 h (Nieboer & Fletcher, 2001). Il Ni può essere riscontrato anche nel latte materno, nei capelli e in organi come polmoni, tiroide, ghiandole surrenali, reni, cuore, fegato, cervello, milza e pancreas (Sunderman, 1993).

3.11.2. Dati di biomonitoraggio

È stato proposto un VR di 3,0 µg/L per il Ni urinario sulla base di studi effettuati su soggetti adulti in Danimarca, Finlandia, Germania, Italia, Norvegia, Russia e Stati Uniti (German Human Biomonitoring Commission, 2001). In una campagna di HBM su ampia scala condotta nella regione della città di Québec, la GM e il 90° percentile per il Ni urinario erano pari a 1,78 µg/L e 4,46 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). Studi su piccola scala hanno riportato un valore mediano per il Ni urinario di 1,7 µg/L nei cittadini del Regno Unito (White & Sabbioni, 1998) e un contenuto medio di 0,87 µg/L nella popolazione italiana (Alimonti *et al.*, 2009). In Canada i VRs per il Ni nel sangue erano <0,59 µg/L e 0,85 µg/L come GM e 90° percentile (INSPQ, 2004): 0,08 µg/L come GM in Germania (Heitland & Köster, 2006); 0,89 µg/L come media in Italia (Alimonti *et al.*, 2005a). Nel siero è stato proposto un VR per il Ni pari a 0,47

$\mu\text{g/L}$, con un intervallo di 0,23-1,03 $\mu\text{g/L}$ (Bocca *et al.* 2006a). Questi livelli sono abbastanza simili a quelli osservati in altri Paesi, ad esempio negli Stati Uniti (Sunderman, 1984), in Canada (Hopfer *et al.*, 1987), Danimarca (Andersen *et al.*, 1986; Bro *et al.*, 1988; Christensen *et al.*, 1999) e Macedonia (Todorovska *et al.*, 2002). Un aumento dei livelli sierici sono stati trovati nei vigili urbani (Tomei *et al.*, 2004) e in lavoratori in industrie galvaniche (Todorovska *et al.*, 2002). Un lieve ma significativo incremento dei livelli di Ni nel siero è stato osservato in pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca, con concentrazioni massime rilevate di 2,16 $\mu\text{g/L}$ (Dahlstrand *et al.*, 2009).

PROBE – Risultati (Tabella A11, Figura A11)

SANGUE: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

SIERO: i soggetti che non consumano alcol mostravano concentrazioni significativamente più elevate degli astemi.

3.12. Palladio (Pd)

3.12.1. Informazioni generali

La IARC, l'OSHA e la US EPA non riportano nessuna classificazione di cancerogenicità per il Pd. L'utilizzo del Pd è più che raddoppiato negli ultimi dieci anni, in quanto ha trovato un largo impiego nel settore delle leghe, nelle apparecchiature di telecomunicazione, come componente dell'oro bianco, per la realizzazione di corone e ponti in odontoiatria (leghe dentali e oro bianco possono contenere fino al 10% e al 20% di Pd, rispettivamente) e come catalizzatore nelle marmitte catalitiche per automobili (WHO-ICPS, 2002). Di conseguenza molti studi hanno riportato un aumento delle concentrazioni di Pd in aria, suolo, polvere e piante nelle aree urbane caratterizzate da traffico veicolare (Bocca *et al.*, 2003b; Petrucci *et al.*, 2000). Non vi sono evidenze di effetti del Pd emesso dai convertitori catalitici sulla popolazione generale, mentre alcuni effetti sono stati osservati in seguito ad esposizione iatrogena e altre esposizioni. Dal 1990 sono stati registrati numerosi casi di pazienti con reazioni allergiche ai composti solubili del Pd (in particolare al cloruro di Pd), mostrando anche cross-sensibilizzazione ad altri metalli come Co, Cr e Ni (Cristaudo *et al.*, 2005). Sintomi nel cavo orale (mucositi, stomatiti e *lichen planus* orale) sono stati associati all'esposizione a Pd attraverso materiali dentari (Fernández-Redondo *et al.*, 1998). Inoltre, il contatto con gioielli e piercing può provocare infiammazioni cutanee come il granuloma (Thijs *et al.*, 2008).

3.12.2. Dati di biomonitoraggio

Uno studio sulla popolazione generale adulta italiana ha riportato un valore medio di Pd nelle urine pari a 7,7 ng/L (Bocca *et al.*, 2004), mentre in Germania il livello variava tra 13,1-48,3 ng/L (Begerow & Dunemann, 2000). Altri dati per il Pd nelle urine in soggetti sani hanno osservato livelli di 9,5 ng/L e 9,1 ng/L (Benkhedda *et al.*, 2003; Krachler *et al.*, 1998). Per quanto riguarda il sangue, due campagne tedesche hanno riscontrato concentrazioni di Pd pari a 50,2 ng/L (intervallo 32-78 ng/L) e <20 ng/L (intervallo <20-90 ng/L) (Begerow *et al.*, 1997; Heitland & Köster, 2006); simili concentrazioni di Pd nel sangue sono stati trovati in Svezia, in soggetti non esposti (mediana 35 ng/L, intervallo 9-125 ng/L) (Rodushkin *et al.*, 1999). Nel siero in letteratura sono state riportate concentrazioni medie di Pd di 23,1 ng/L e 50 ng/L

(Benkhedda *et al.*, 2003; Rauch *et al.*, 2000). In soggetti professionalmente esposti come odontotecnici, vigili urbani e lavoratori negli stabilimenti di produzione di catalizzatori, i livelli di Pd nelle urine erano superiori a quelli riscontrati nella popolazione generale (Begerow *et al.*, 1999b; Begerow & Dunemann, 2000; Violante *et al.*, 2005).

PROBE – Risultati (Tabella A12, Figura A12)

SANGUE: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

SIERO: sono state osservate differenze significative negli uomini con livelli più elevati; è stato notato un aumento dei livelli con l'aumentare dell'età.

3.13. Piombo (Pb)

3.13.1. Informazioni generali

Il Pb è un elemento tossico e la IARC ha classificato i composti inorganici del Pb nel Gruppo 2A, come probabili cancerogeni (IARC, 2006). Limiti occupazionali e valori guida biologici per l'esposizione a Pb sono stati fissati dall'ACGIH: un TLV-TWA di 0,05 mg/m³ e un BEI di 300 mg/L nel sangue (ACGIH, 2002). La Direttiva Europea 98/83/CE per l'acqua potabile stabilisce per il Pb un limite massimo di 10 µg/L (Council Directive 98/83/EC, 1998). Il Pb entra nell'ambiente attraverso varie sorgenti naturali e antropiche e l'uso storico di carburanti contenenti Pb ha portato ad un'ampia distribuzione ambientale del Pb (WHO, 2000). L'esposizione al Pb si verifica in molte attività industriali soprattutto nella produzione di batterie e radiatori; la popolazione generale è esposta al Pb attraverso il suolo, la polvere domestica, gli alimenti, il consumo di acqua potabile e l'aria. Gli effetti dannosi del Pb sono gli stessi sia per inalazione che per ingestione. Il principale organo target per la tossicità del Pb è il sistema nervoso, sia negli adulti che nei bambini, ma anche in feti e neonati (ATSDR, 2007).

3.13.2. Dati di biomonitoraggio

Il sangue rappresenta la matrice di elezione per valutare l'esposizione umana al Pb; ma possono essere utilizzate anche altre matrici quali urine, ossa, capelli e denti. In Germania in una campagna condotta sulla popolazione generale, viene riportata una GM di 30,7 µg/L di Pb nel sangue (Becker *et al.*, 2002), mentre negli USA l'ultima campagna NHANES riporta una GM di 14,3 µg/L (CDC, 2009). In uno studio condotto nella regione della città di Québec la GM e il 90° percentile per il Pb nel sangue erano pari a 21,5 and 42,1 µg/L, rispettivamente (INSPQ, 2004). In Italia il Pb è stato determinato in diverse matrici biologiche: sono stati trovati livelli medi di 26,4 - 157,7 µg/L nel sangue (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2009; L'Abbate *et al.*, 1991; Minoia *et al.*, 1990); livelli tra 0,24 e 0,54 µg/L nel siero (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990); valori compresi tra 1,80 e 17,0 µg/L nelle urine (Alimonti *et al.*, 2007a; Minoia *et al.*, 1990), mentre lo studio di Wolfsperger *et al.* ha riportato una GM di 1,92 µg/g nei capelli (Wolfsperger *et al.*, 1994). Nel 2007 uno studio ha analizzato il contenuto di Pb nel CSF riscontrando un valore medio di 0,91 µg/L (Alimonti *et al.*, 2007b). Inoltre, in campioni di unghie sono stati riportati valori medi ≤1,22 µg/g (Bergomi *et al.*, 2002; Bergomi *et al.*, 2005; Vinceti *et al.*, 2005) e nel latte materno livelli ≤0,9 µg/L (Coni *et al.*, 1990; Perrone *et al.*, 1994) e ≤126,5 µg/L (Guidi *et al.*, 1992; Turconi *et al.*, 2004).

PROBE – Risultati (Tabella A13, Figura A13)

SANGUE: sono state osservate differenze in tutte le classi; è stato notato un contenuto più alto negli uomini rispetto alle donne; un aumento della concentrazione con l'aumentare dell'età; un aumento nei fumatori ed ex fumatori rispetto ai non fumatori e nei consumatori di alcol rispetto agli astemi.

SIERO: sono stati riscontrati livelli più elevati nei fumatori ed ex fumatori rispetto ai non fumatori.

3.14. Platino (Pt)

3.14.1. Informazioni generali

Alcuni complessi del Pt, utilizzati come agenti antitumorali, sono mutageni e cancerogeni umani sospetti (per esempio, il cisplatino è stato classificato nel Gruppo 2A) (IARC 1981). Il Pt è impiegato nella produzione di elettrodi, gioielli, leghe dentali, calorimetri catalitici a film, come catalizzatore per l'ossidazione nella produzione di prodotti chimici e come farmaco nel trattamento del cancro (per esempio, cisplatino, carboplatino) (WHO, 1991). Cristalli di Pt-Rh e Pt-Pd sono usati come catalizzatori nei convertitori catalitici per automobili per il controllo dell'emissione dei gas di scarico (WHO-ICPS, 2002) e a seguito dell'introduzione di tali catalizzatori è stato anche registrato un aumento delle concentrazioni di Pt in campioni ambientali (Bocca *et al.*, 2003b; Petrucci *et al.*, 2000). Oltre all'esposizione al Pt attraverso l'aria, vi è una non trascurabile esposizione al Pt attraverso la dieta (Vaughan & Firenze, 1992).

La tossicità del Pt è determinata dal tipo di composto; il Pt metallico è biologicamente inerte, mentre i composti solubili del Pt, come i cloruri, possono causare ipersensibilità con sintomi che includono bronchiti e asma dopo esposizione inalatoria e dermatite da contatto dopo esposizione dermica (WHO, 1991). Una volta ingerito o inalato, il Pt metallico e i sali di Pt insolubili sono scarsamente assorbiti (<1%) e vengono eliminati entro una settimana dopo esposizione alla singola dose. I principali siti di accumulo del Pt sono reni e fegato e l'escrezione avviene principalmente attraverso feci e urine. Inoltre, recenti studi *in vitro* hanno suggerito potenziali interazioni del Pt con sistemi enzimatici e con sostanze antiossidanti, in particolare con l'NADH e l'acido ascorbico (Botrè *et al.*, 2007). L'OSHA, l'ACGIH e il *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) hanno fissato dei limiti occupazionali per il Pt, in particolare 1 mg/m³ (espresso come TWA) per il Pt metallico e 0,002 mg/m³ per i sali solubili di Pt (Czerczak & Gromie, 2000).

3.14.2. Dati di biomonitoraggio

In Germania è stato fissato un VR di 10 ng/L per il Pt nelle urine in popolazioni senza protesi dentali costituite da metalli preziosi. Diversi studi hanno dimostrato che nella popolazione generale i livelli di Pt urinari erano generalmente uguali o inferiori a 10 ng/L (Wilhelm *et al.*, 2004; Herr *et al.*, 2003; Iavicoli *et al.*, 2004; Schierl *et al.*, 1998). Nell'ultima campagna statunitense i livelli di Pt nelle urine sono risultati al di sotto del LoD (40 ng/L) (CDC, 2009). In Italia è stato proposto un VR di 5,3 ng/L per il Pt urinario nella popolazione generale (Spezia *et al.*, 2005). I livelli ematici di Pt nella popolazione tedesca variavano tra 0,3 e 1,3 ng/L (Begerow *et al.*, 1997) ed erano simili ai valori riportati da Messerschmidt *et al.* (<0,8-6,9 ng/L) (Messerschmidt *et al.*, 1992). Impianti dentali a base di oro-platino causavano un incremento delle

concentrazioni urinarie di Pt da 5 a 20 volte (Begerow *et al.*, 1999a; Herr *et al.*, 2003; Schierl, 2001). Un altro studio ha trovato differenze nel Pt urinario a seconda del numero di protesi dell'anca (Zeinera *et al.*, 2009). In lavoratori dell'industria del Pt e dei metalli preziosi sono state riscontrate concentrazioni urinarie di Pt di circa 100 volte superiori rispetto alla popolazione generale (Schierl *et al.*, 1998), mentre aumenti della concentrazione urinarie di Pt risultavano modesti (10 volte o meno) nel personale ospedaliero e farmacisti che manipolavano cisplatino e carboplatino (Ensslin *et al.*, 1997; Pethran *et al.*, 2003).

PROBE – Risultati (Tabella A14, Figura A14)

SANGUE: gli uomini mostravano concentrazioni significativamente più alte delle donne e i soggetti consumatori di alcol più elevate dei non bevitori.

SIERO: i soggetti non bevitori mostravano livelli più elevati dei consumatori di alcol.

3.15. Rodio (Rh)

3.15.1. Informazioni generali

Il Rh non è stato classificato come cancerogeno né dalla IARC, né dall'OSHA, né dall'ACGIH. Il crescente utilizzo di Rh nei catalizzatori automobilistici e nella placcatura di gioielli ha provocato un aumento della sua concentrazione nell'ambiente; ad esempio è stato osservato un aumento di Rh in aria di circa 27 volte negli ultimi 10 anni (Zereini *et al.*, 2001). Gli studi sul metabolismo del cloruro di Rh nei ratti hanno rivelato che il Rh è scarsamente assorbito. L'eliminazione iniziale del Rh è rapida e avviene attraverso le urine e successivamente attraverso il tratto gastrointestinale.

Il Rh è principalmente accumulato nei reni e nel fegato, ma in misura minore anche nei tessuti molli (Wiseman & Zereini, 2009). I pochi studi disponibili sulla tossicità del Rh indicano che i sali di Rh sono leggermente tossici per ingestione orale e lievemente irritanti per la pelle (Santucci *et al.*, 2000). Il Rh è stato anche indicato come sensibilizzante in soggetti con protesi dentarie (Vilaplana *et al.*, 1994). Sono state accertate, anche se di gran lunga inferiori a quelle di alcuni complessi del Pt, alcune proprietà citotossiche e mutagene dei Sali di Rh quali pentacloro rodato (III) di potassio ed esacloro rodato (III) di ammonio (Bunger *et al.*, 1996).

3.15.2. Dati di biomonitoraggio

Livelli di Rh pari a 4,52 ng/L sono stati riscontrati in campioni di urine di soggetti sani (Benkhedda *et al.*, 2003). In Italia, i livelli urinari di Rh sono risultati strettamente dipendenti dall'area di residenza, con valori medi di 5,32 ng/L in popolazioni rurali e 15,3 ng/L in popolazioni urbane (Bocca *et al.*, 2004).

Inoltre, nello studio di Iavicoli *et al.* sono state osservate differenze significative nei livelli urinari di Rh tra gruppo di controllo (12,2 ng/L) e tramvieri (21,7 ng/L) (Iavicoli *et al.*, 2007), e questi dati erano di gran lunga inferiori a quelli trovati in lavoratori addetti alla produzione di catalizzatori (range 50-270 ng/L) (Cristaudo *et al.*, 2007). In Germania, i livelli di Rh nel sangue di 130 soggetti sani sono stati: 6 ng/L come GM con un intervallo di 6-9 ng/L (Heitland & Köster, 2006). In Svezia, la concentrazione di Rh nel sangue di individui non esposti era inferiore a 9 ng/L (Rodushkin *et al.*, 1999).

PROBE – Risultati (Tabella A15, Figura A15)

SANGUE: le donne mostravano livelli significativamente più alti degli uomini e i non bevitori concentrazioni più alte dei bevitori.

SIERO: le donne mostravano livelli significativamente più alti degli uomini.

3.16. Stagno (Sn)

3.16.1. Informazioni generali

Il *Department of Health and Human Services* americano (DHHS), la IARC e l'EPA non hanno classificato lo Sn metallico o i composti inorganici dello Sn per la loro cancerogenicità. Lo Sn viene rilasciato nell'ambiente sia da processi naturali che da attività umane, quali attività minerarie, combustione di carbone e petrolio, ma gli alimenti, e in particolare i prodotti in scatola, rappresentano la via principale di esposizione allo Sn (JECFA, 1989). Le stime della dose media giornaliera di Sn variano tra 0,1 e 100 mg (JECFA, 2000; ICPS-WHO, 1980). L'esposizione ad alcuni composti organostannici (ovvero, dibutilstagno, tributilstagno, trifenilstagno) può avvenire mangiando frutti di mare provenienti da acque costiere o dal contatto con prodotti per la casa che contengono composti organostannici (es. alcune materie plastiche) e con biocidi (ATSDR, 2005c). La tossicità dello Sn metallico e dei composti inorganici dello Sn (tranne gli idruri di Sn) per le specie animali è bassa; tuttavia, dosi elevate di Sn inorganico possono avere effetti avversi sul sistema nervoso centrale (WHO-ICPS, 1980). Vomito, diarrea, stanchezza e mal di testa sono stati spesso osservati dopo un eccessivo consumo di prodotti in scatola (JECFA, 1982). I composti organostannici sono risultati più tossici dei composti inorganici dello Sn e possono influenzare il sistema immunitario e quello riproduttivo negli animali (ATSDR, 2005c). Sia lo Sn elementare che i composti inorganici dello Sn sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale (meno del 5%); mentre vengono maggiormente assorbiti i composti alchilici a catena corta e i sali organometallici quali il cloruro tetrilstannico (WHO-ICPS, 1980). Le concentrazioni più elevate di Sn inorganico e organico nei tessuti sono state ritrovate nelle ossa, nei reni e nel fegato. L'escrezione dello Sn inorganico si ha principalmente attraverso le urine per l'85%, mentre le forme organiche possono essere escrete attraverso le urine o la bile, a seconda del tipo di componente organico. L'emivita biologica dello Sn inorganico è di circa 100 giorni, mentre quella dello Sn organico dipende dal tessuto di accumulo (WHO-ICPS, 1980).

3.16.2. Dati di biomonitoraggio

Studi sul contenuto di Sn nei fluidi biologici umani sono carenti. Nel 1980, uno studio aveva riscontrato nel sangue livelli di Sn al di sotto di 2 µg/L (Byrne & Kosta, 1979) e, nel 1990, nel siero sono stati riscontrati valori medi di Sn pari a 0,50 µg/L con un intervallo di 0,40-0,64 µg/L (Versieck & Vanballenberge, 1991). Più recentemente, in donatori sani, gli intervalli di riferimento (5° e 95° percentile) per lo Sn sono stati 0,11-1,75 µg/L (mediana, 1,1 µg/L) nel sangue, 0,05-2,28 µg/L (mediana, 0,32 µg/L) nel siero, 0,007-0,34 µg/L (mediana, 0,05 µg/L) nelle urine (Goullé *et al.*, 2005). Gli stessi percentili sono stati calcolati in una campagna di biomonitoraggio della popolazione adulta italiana: 0,27-1,69 µg/L (mediana, 0,53 µg/L) nel siero e 0,63-2,61 µg/L (mediana, 1,48 µg/L) nel sangue (Alimonti *et al.*,

2005a). In uno studio del 2008, nelle urine di soggetti sani sono stati riportati livelli medi di Sn di 0,90 µg/L (Alimonti *et al.*, 2009).

PROBE – Risultati (Tabella A16, Figura A16)

SANGUE: non sono state riscontrate differenze significative in nessuna classe.

SIERO: è stato notato un maggior contenuto negli uomini. Inoltre, gli ex fumatori hanno mostrato concentrazioni più elevate.

3.17. Tallio (Tl)

3.17.1. Informazioni generali

L'EPA considera inadeguata l'evidenza per la cancerogenicità del Tl e dei suoi composti (US EPA, 2009). L'esposizione al Tl si verifica principalmente attraverso i processi industriali, quali la combustione del carbone e le fonderie. A causa della sua tossicità, il Tl è stato incluso nella lista dei 129 cosiddetti "inquinanti prioritari" fornita dagli Stati Uniti (US EPA, 1992). Se ingerito ad elevate dosi può provocare sintomi gastrointestinali seguiti da insufficienza multi-organo, lesione neurologiche e perfino la morte. Esposizione cronica a dosi elevate è stata associata a perdita di peso, artralgie e polineuropatia (ATSDR, 2005b). L'OSHA e l'ACGIH hanno stabilito standard occupazionali per l'esposizione al Tl: 0,1 mg/m³ come PEL e 0,1 mg/m³ come TLV, rispettivamente. Il NIOSH ha definito che l'esposizione ad una concentrazione di 15 mg/m³ di Tl può essere considerata pericolosa per la salute. L'EPA ha inoltre stabilito un livello massimo di contaminante (*Maximum Contaminant Level*, MCL) pari a 2 µg/L nell'acqua potabile (US EPA, 1992). Dopo l'esposizione il Tl è rapidamente distribuito nel sangue, reni, fegato e muscoli. Infine dopo 4-48 h, il Tl è distribuito nel sistema nervoso centrale. Il Tl può attraversare la placenta e accumularsi nel latte materno. L'escrezione è principalmente attraverso le urine e le feci, ma l'eliminazione è lenta con un'emivita di 3-30 giorni (Blanchardon, 2005); per via di questa lunga fase di eliminazione, il Tl può essere causa di avvelenamento.

3.17.2. Dati di biomonitoraggio

La GM e il 95° percentile del Tl nelle urine della popolazione adulta statunitense (≥ 20 anni) sono risultati uguali a 0,14 µg/L (0,15 µg/g di creatinina) e 0,42 µg/L (0,33 µg/g di creatinina) (CDC, 2009). Altri due studi recenti riportano valori di Tl nelle urine tra 0,049 e 0,43 µg/L (Heitland & Köster, 2006; Rodushkin *et al.*, 2004). Tali livelli urinari sono in linea generale paragonabili a quelli osservati in studi precedenti (Apostoli *et al.*, 1988; Minoia *et al.*, 1990; White & Sabbioni, 1998). Nel sangue, Minoia *et al.* (1990) hanno riportato valori di Tl nell'intervallo 0,1-1,1 µg/L (media 0,39 µg/L), Kemper e Bertram (1991) hanno trovato un intervallo di 0,2-2,0 µg/L, mentre White e Sabbioni (1998) hanno evidenziato valori più bassi (0,01-0,05 µg/L).

Uno studio effettuato in Italia su donatori di sangue ha riportato una media di 0,04 µg/L per il Tl nel siero (5°- 95° percentile, 0,02-0,09 µg/L) e 0,07 µg/L nel sangue (5°-95° percentile, 0,03-0,15 µg/L) (Alimonti *et al.*, 2005a). Per soggetti sani sono stati inoltre proposti alcuni intervalli di riferimento per diverse matrici: 0,011-0,035 µg/L nel sangue, 0,01-0,24 µg/L nel plasma, e 0,07-0,84 µg/L nelle urine (Goullé *et al.*, 2005). In lavoratori esposti le concentrazioni

urinarie di Tl erano 500-volte superiori ai livelli di fondo della popolazione generale, e tali valori corrispondevano a esposizioni lavorative a livello del TLV di 0,1 mg/m³ (Marcus, 1985). In Germania, in una popolazione residente vicino ad un impianto di produzione del cemento che emetteva Tl la concentrazione di Tl nelle urine è stata anche > 1 µg/L (Brockhaus *et al.*, 1981).

PROBE – Risultati (Tabella A17, Figura A17)

SANGUE: sono state osservati livelli più elevati nei soggetti che non consumano alcol.

SIERO: sono state riscontrate differenze in funzione del fumo e dell'alcol con livelli più alti nei soggetti non fumatori e nei non bevitori.

3.18. Tungsteno (W)

3.18.1. Informazioni generali

Il W non è stato classificato rispetto alla sua cancerogenicità né dalla IARC né dal *National Toxicology Program* (NTP). Il W viene rilasciato nell'ambiente, in particolare attraverso la trasformazione e i meccanismi di trasporto di minerali che lo contengono (ATSDR, 2005d; Koutsospyros *et al.*, 2009). L'ingestione di acqua potabile (contenente i sali solubili di W) è la principale via di esposizione al W per la popolazione generale. Si accumula di solito nel fegato, nella milza, nello scheletro e nei reni (Leggett, 1997); concentrazioni più elevate si ritrovano nel fegato perché il W inibisce o sostituisce il Mo in diversi enzimi epatici. Il profilo tossicologico del W rimane piuttosto lacunoso. Da esposizioni di tipo professionale è stato osservato un possibile ruolo del W metallico e del carburo di W nella cosiddetta "malattia da metalli pesanti", una condizione che può essere spesso seguita da fibrosi polmonare (Catalani *et al.*, 2004). Limiti professionali fissati per il W e i suoi composti comprendono un PEL in aria di 1 mg/m³ (TWA) per i composti solubili del W e 5 mg/m³ per i composti insolubili (TWA) e dei limiti di esposizione a breve termine (STEL) di 3 e 10 mg/m³ (NIOSH, 1977). L'ACGIH ha stabilito per i composti insolubili del W un TLV di 5 mg/m³ (TWA) e uno STEL di 10 mg/m³ (ACGIH, 2001b) e per quelli solubili 1 mg/m³ e 3 mg/m³, rispettivamente (ACGIH, 2001b). Nell'ex Unione Sovietica era stata fissata una concentrazione massima ammissibile (MAC) per il W come criterio quantitativo di inquinamento ambientale da W. I valori MAC per il W in acqua potabile e in laghetti di pesca erano di 0,05 e 0,0008 mg/L, rispettivamente (Strigul *et al.*, 2009).

3.18.2. Dati di biomonitoraggio

La GM urinaria del W nella popolazione adulta degli Stati Uniti è pari a 0,063 µg/g di creatinina (o 0,062 µg/L) (CDC, 2009). Uno studio tedesco su adulti non esposti ha riportato valori simili a quelli riscontrati negli Stati Uniti (Schramel *et al.*, 1997). Per la popolazione italiana, sono stati osservati i seguenti intervalli di riferimento (5° e 95° percentile) per il W: 0,015-0,149 µg/L nelle urine; 0,01-0,06 µg/L nel siero, e 0,03-0,14 µg/L nel sangue (Alimonti *et al.*, 2005a; Alimonti *et al.*, 2005b). In Francia, sono stati stimati su individui volontari il 5° e il 95° per il W in diverse matrici: 0,004 e 0,082 µg/L nel sangue; 0,09 e 0,75 µg/L nel plasma, 0,01 e 0,09 µg/L nelle urine (Goullé *et al.*, 2005). In una comunità del Nevada, dove è stato riscontrato un aumento dei livelli di W in acqua potabile, sono stati osservati livelli medi urinari in residenti di 15 volte superiori ai livelli mediani della popolazione USA (CDC, 2003). È stata inoltre dimostrata una associazione tra il contenuto di W nelle urine e l'esposizione di lavoratori

impiegati in industrie del cemento che impiegavano carburo di W (valori medi di 4,12 mg/L nei lavoratori rispetto a 0,06 mg/L nei controlli) (De Palma *et al.*, 2010). Anche l'embolizzazione percutanea con spirali di W ha causato elevati livelli di W nel sangue, urine e capelli dei pazienti (Bachthaler *et al.*, 2004).

PROBE – Risultati (Tabella A18, Figura A18)

SANGUE: gli uomini mostravano livelli più alti delle donne; i soggetti più giovani (18-35 anni) mostravano concentrazioni significativamente più alte.

SIERO: gli uomini mostravano livelli più alti delle donne e livelli più elevati sono stati riscontrati anche nei non bevitori.

3.19. Uranio (U)

3.19.1. Informazioni generali

Non ci sono, ad oggi, evidenze di cancerogenicità umana per l'U (ATSDR, 1999b). La popolazione generale è esposta all'U essenzialmente attraverso gli alimenti (soprattutto vegetali con radice) e l'acqua potabile (WHO, 2003b). La quantità di U nell'aria è di solito minima (Roth, 2001). Le persone che vivono vicino ad impianti di produzione delle armi o che hanno testato armi nucleari, o nei pressi di attività di estrazione dell'U e di arricchimento dei combustibili per reattori, possono essere soggetti ad una maggior esposizione. Circa il 99% dell'U ingerito viene escreto con le feci, la porzione non escreta entra nel circolo sanguigno. La maggior parte dell'U assorbito viene poi escreto per via renale entro le 24 h (ATSDR, 1999b). Una piccola quantità di U presente nel sangue si deposita nelle ossa, dove può rimanere per anni (Li *et al.*, 2005). Particelle contenenti U possono essere inalate e raggiungere i polmoni, dove possono essere assorbite in minima parte (<5%); l'inalazione di U sembra aumentare il rischio di cancro al polmone (ATSDR, 1999b). Inoltre, è stata recentemente documentata nefrotossicità causata da U (Kurtio *et al.*, 2002). Il livello di rischio minimo proposto dall'ATSDR corrisponde ad una assunzione orale di 2 µg/kg/peso corporeo al giorno (ATSDR, 1999b). La WHO ha stabilito una dose giornaliera tollerabile di 0,6 µg/kg di peso corporeo al giorno (WHO, 1998; WHO, 2003b). Il MCL per l'U nell'acqua potabile è di 30 µg/L per l'EPA, e 15 µg/L per la WHO (US EPA 2000, WHO, 2004b). L'OSHA ha stabilito un PEL occupazionale per l'U insolubile pari a 0,25 mg/m³ e per l'U solubile uguale a 0,05 mg/m³. L'ACGIH per composti solubili e insolubili ha fissato TLVs di 0,2 mg/m³ (TWA) e 0,6 mg/m³ (STEL).

3.19.2. Dati di biomonitoraggio

La WHO ha suggerito che i livelli urinari di U nella popolazione generale possono variare tra 0,004 e 0,057 µg/L (WHO, 2001b). L'indagine NHANES riporta una GM per la popolazione totale di 0,008 µg/L nelle urine (95° percentile: 0,031 µg/L o 0,029 µg/g di creatinina) (CDC, 2009). Altri gruppi di popolazione hanno mostrato livelli urinari di U simili a quelli della popolazione degli Stati Uniti. In Giappone in soggetti non esposti l'U urinario variava tra 0,008 e 0,035 µg/L (mediana, 0,004 µg/L) (Tolmachev *et al.*, 2006) Nella popolazione finlandese, il valore medio era pari a 0,016 µg/L (Muikku *et al.*, 2009.) e 0,001-0,011 µg/L nel Regno Unito (Jones *et al.*, 2007). Nelle persone esposte a U naturale tramite acqua di pozzo, l'U nelle urine poteva raggiungere valori medi di 9,55 µg/L (Orloff *et al.*, 2004); valori di 5,65 µg/L sono stati

riscontrati in una popolazione finlandese similmente esposta (Kurttio *et al.*, 2002; Kurttio *et al.*, 2006). La *Nuclear Regulatory Commission* americana (US NRC) ha stabilito un livello di azione di 15 µg/L per l'U urinario per proteggere gli individui professionalmente esposti (US NRC, 1978). I veterani della guerra del Golfo portatori di schegge contenenti U impoverito hanno mostrato livelli di circa 500 volte superiori a quelli dei veterani non esposti (McDiarmid *et al.*, 2005). Nel sangue i livelli tipici di U in soggetti non esposti erano <0,005 µg/L (Byrne & Benedik, 1991) e 0,004 µg/L come mediana (5° e 95° percentile, 0,002 e 0,006 µg/L), e nel siero pari a 0,007 µg/L (5° e 95° percentile, 0,004-0,011 µg/L) (Goullé *et al.*, 2005).

PROBE – Risultati (Tabella A19, Figura A19)

SANGUE: sono stati osservati livelli significativamente più elevati nei soggetti più giovani (18-35 anni).

SIERO: i dati in questa matrice non vengono riportati a causa di problemi di contaminazione durante l'analisi.

3.20. Vanadio (V)

3.20.1. Informazioni generali

Il DHHS, la IARC e l'EPA non hanno classificato il V come cancerogeno umano. Il V è un componente comune di leghe di acciaio duro utilizzato per le parti di automobili, molle e cuscinetti a sfera. Piccole quantità di V sono usati per fare gomma, materie plastiche, ceramica, e altri prodotti chimici (ATSDR, 2009). Sebbene la maggior parte degli alimenti contengano basse concentrazioni di V (<1 ng/g) la dieta è la principale fonte di esposizione a V per la popolazione generale (WHO, 1988). Livelli più alti si trovano nei frutti di mare. I polmoni assorbono bene i composti solubili del V, mentre l'assorbimento dei sali di V da parte del tratto gastrointestinale è scarso. L'escrezione di V attraverso i reni è rapida, con un'emivita biologica di 20-40 h nelle urine (Barceloux, 1999). Il V è probabilmente un oligoelemento essenziale, anche se, negli esseri umani, non è mai stata identificata alcuna patologia associata a carenza di V. In generale la tossicità dei composti del V è bassa; i composti pentavalenti mostrano una maggiore tossicità e in generale si registra un aumento della tossicità all'aumentare della valenza (WHO, 1988). La maggior parte degli effetti tossici dovuti al V comprende irritazione locale degli occhi e del primo tratto respiratorio piuttosto che una tossicità sistemica (WHO, 1988). Altri effetti registrati a seguito dell'esposizione a V sono quelli sulla sintesi del colesterolo, sull'ematopoiesi. Gli effetti cancerogeni o mutageni richiedono ulteriori ricerche, così come l'evidenza di tossicità riproduttiva e dello sviluppo è ancora da corroborare (Cohen *et al.*, 1992; Sabbioni *et al.*, 1991; WHO, 1988).

3.20.2. Dati di biomonitoraggio

In una raccolta di dati sulla concentrazione di V nei fluidi umani sono stati riportati VR di circa 0,51 µg/L o leggermente più bassi nelle urine e circa 0,051 µg/L nel sangue e nel siero (Sabbioni *et al.*, 1996). In due studi singoli eseguiti in Italia, valori medi di V nelle urine di soggetti sani sono stati di 0,8 µg/L e 0,14 µg/L nel 1990 e 2009, rispettivamente (Alimonti *et al.*, 2009; Minoia *et al.*, 1990). Le concentrazioni medie di V nel sangue e nel siero di soggetti sani italiani sono stati 0,09 µg/L e 0,06 µg/L, rispettivamente (Alimonti *et al.*, 2005a). Un altro

studio ha riportato nel sangue di soggetti adulti valori mediani pari a 0,056 µg/L (intervallo 0,032-0,095 µg/L) (Kučeraa *et al.*, 1992). L'inalazione di aria contaminata in ambiente lavorativo, per esempio nella pulizia delle caldaie, nella produzione di pentossido di V e nelle industrie metallurgiche, fanno registrare aumenti significativi dei livelli del metallo nel sangue, nel siero e nelle urine (US EPA 1977; Kučeraa *et al.*, 1992; WHO, 1988). Significativamente più alta, rispetto ai controlli, è la concentrazione di V nel siero in pazienti con depressione nevrotica e malattia maniaco-depressiva (Simmonoff *et al.*, 1987). Elevati livelli sierici di V sono stati riscontrati anche in pazienti con insufficienza renale cronica in terapia di emodialisi cronica (Tsukamoto *et al.*, 1990).

PROBE – Risultati (Tabella A20, Figura A20)

SANGUE: i soggetti giovani hanno mostrato concentrazioni più elevate rispetto ai soggetti più anziani; così come i non fumatori e i non consumatori di alcol.

SIERO: sono state trovate differenze significative in funzione del sesso con i livelli più elevati negli uomini.

BIBLIOGRAFIA

- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Threshold limit values and biological exposure indices for 1989-1990*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 1989.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 1996*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 1996.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Cobalt: 2000 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2000.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Documentation of biological exposure indices*. 7th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001a.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Tungsten and compounds: TLV chemical, substances* 7th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001b.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2002.
- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Industrial Hygienists; 2007.
- Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, Zheng Y, Milton AH, Brandt-Rauf P, van Geen A, Graziano J. Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med* 2000;42(12):1195-205.
- Alexandersson R. Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Arch Env Health* 1988;43(4):299-303.
- Alimonti A, Bocca B, Mannella E, Petrucci F, Zennaro F, Cotichini R, D'Ippolito C, Agresti A, Caimi S, Forte G. Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population. *Ann Ist Super Sanità* 2005a;41(2):181-7.
- Alimonti A, Forte G, Spezia S, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Bocca B, Minoia C. Uncertainty of inductive coupled plasma mass spectrometry based measurements: an application to the analysis of urinary barium, cesium, antimony and tungsten. *Rapid Comm Mass Spectrom* 2005b;19(21):3131-8.
- Alimonti A, Bocca B, Pino A, Ruggieri F, Forte G, Sancesario G. Elemental profile of cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol* 2007a;21:234-41.
- Alimonti A, Ristori G, Giubilei G, Stazi MA, Pino A, Visconti A, Brescianini S, Sepe Monti M, Forte G, Stanzione P, Bocca B, Bomboi G, D'Ippolito C, Annibaldi V, Salvetti M, Sancesario G. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. *Neurotoxicology* 2007b;28:450-6.
- Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Lamazza A, Fiori E, De Masi E, Pino A, Forte G. Composition of essential and non-essential elements in tissues and body fluids of healthy subjects and patients with colorectal polyps. *Int J Environ Health* 2009;3(2):224-37.
- Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med* 2004;10 Suppl:S18-25.

- Andersen JR, Gammelgaard B, Reimert S. Direct determination of nickel in human plasma by Zeeman-corrected atomic absorption spectrometry. *Analyst* 1986;111:721-2.
- AOAC (Association of Official Analytical Chemists). *AOAC Peer Verified Methods Program - Manual on policies and procedures*. Gaithersburg, USA: AOAC International; 1998.
- Apostoli P, Maranelli G, Minoia C, Massola A, Baldi C, Marchiori L. Urinary thallium: critical problems, reference values and preliminary results of an investigation in workers with suspected industrial exposure. *Sci Total Environ* 1988;71:513-8.
- Apostoli P, Maranelli G, Duca PG, Bavazzano A, Cruciatti A, Elia G, Minoia C, Piccinini R, Sabbioni E, Sciarra G, Soave C. Reference value of urinary chromium in Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:173-9.
- Apostoli P, Schaller KH. Urinary beryllium-a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:162-6.
- Apostoli P, Cortesi I, Mangili, Elia G, Drago I, Gagliardi T, Soleo L, Valente T, Sciarra GF, Aprea C, Ronchi A, Minoia C. Assessment of reference values for mercury in urine: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 2002;289(1-3):13-24.
- Aquilio E, Spagnoli R, Seri S, Bottone G, Spennati G. Trace element content in human milk during lactation of preterm newborns. *Biol Trace Element Res* 1996;51:63-9.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for antimony*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1992.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for mercury* Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999a.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for uranium*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999b.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for manganese*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for beryllium* Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2002.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for cobalt*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2004.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for nickel*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005a.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for thallium*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005b.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for tin and compounds (update)*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005c.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for tungsten*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005d.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for lead*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2007.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for chromium*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
- ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological profile for vanadium*. Atlanta, Georgia US: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2009.

- Bachthaler M, Lenhart M, Paetzel C, Feuerbach S, Link J, Manke C. Corrosion of tungsten coils after peripheral vascular embolization therapy: influence on outcome and tungsten load. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:380-4.
- Barceloux DG. Vanadium. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:265-78.
- Barwick VJ, Ellison SLR. The evaluation of measurement uncertainty from method validation studies. Part 1: Description of a laboratory protocol. *Accred Qual Assur* 2000a;5:47-53.
- Barwick VJ, Ellison SLR, Rafferty MJQ, Gill RS. The evaluation of measurement uncertainty from method validation studies. Part 2: The practical application of laboratory protocol. *Accred Qual Assur* 2000b;5:104-13.
- Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis* 49(1):1-7.
- Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004;33:1-9.
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, *et al.* German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, *et al.* German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.
- Begerow J, Turfeld M, Dunemann L. Determination of physiological palladium, platinum, iridium and gold levels in human blood using double focusing sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1997;12:1095-8.
- Begerow J, Neuendorf J, Turfeld M, Raab W, Duneman L. Long-term urinary platinum, palladium, and gold excretion of patients after insertion of noble-metal dental alloys. *Biomarkers* 1999a;4:27-36.
- Begerow J, Sensen U, Wiesmüller GA, Dunemann L. Internal platinum, palladium, and gold exposure in environmentally and occupationally exposed persons. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 1999b;202:411-24.
- Begerow J, Dunemann L. Internal platinum and palladium exposure of the general population with emphasis on the exposure from automobile exhaust and dental restorative alloys. In: Zereini F, Alt F (Ed.). *Anthropogenic platinum-group element emissions. Their impact on man and environment*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2000. p. 227-36.
- Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, McKinlay S. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295(15):1775-1783.
- Benes B, Spevackova V, Smid J, Cejchanova M, Cerna M, Subrt P, Marecek J. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn, and Se in blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2000;8(2):117-119.
- Benkhedda K, Dimitrova B, Goenaga Infante H, Ivanova E, Adams FC. Simultaneous on-line preconcentration and determination of Pt, Rh and Pd in urine, serum and road dust by flow injection combined with inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 2003;18:1019-25.
- Bergman A, Svedberg U, Nilsson E. Contact urticaria with anaphylactic reactions caused by occupational exposure to iridium salt. *Contact Dermatitis* 1995;32:14-7.
- Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Bratter P, Alber A. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002;89:116-23.

- Bergomi M, Pellacani G, Vinceti M, Bassissi S, Malagoli C, D Alber, Sieri S, Vescovi L, Seidenari S, Vivoli R. Trace elements and melanoma. *J Trace Elem Med Biol* 2005;19:69-73.
- Blanchardon E, Challeton-de Vathaire C, Boisson P, Célier D, Martin JC, Cassot S, Herbelet G, Franck D, Jourdain JR, Biau A. Long term retention and excretion of ²⁰¹Tl in a patient after myocardial perfusion imaging. *Radiat Prot Dosim* 2005;113:47-53.
- Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health* 1985;11(4):265-9.
- Bocca B, Alimonti A, Forte G, Petrucci F, Pirola C, Senofonte O, Violante N. High-throughput microwave-digestion procedures to monitor neurotoxic elements in body fluids by means of inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2003a;377:65-70.
- Bocca B, Petrucci F, Alimonti A, Caroli S. Traffic-related platinum and rhodium concentrations in the atmosphere of Rome. *J Environ Monit* 2003b;5:563-8.
- Bocca B, Alimonti A, Cristaudo A, Cristallini E, Petrucci F, Caroli S. Monitoring of the exposure to platinum-group elements for two Italian population groups through urine analysis. *Anal Chim Acta* 2004;512:19-25.
- Bocca B, Forte G, Petrucci F, Senofonte O, Violante N, Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann Ist Super Sanità* 2005;41:165-70.
- Bocca B, Alimonti A, Senofonte O, Pino A, Violante N, Petrucci F, Sancesario G, Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J Neurol Sci* 2006a;248(1-2):23-30.
- Bocca B, Forte G, Ronchi A, Gaggeri R, Alimonti A, Minoia C. Nickel quantification in serum by a validated SF-ICP-MS method: assessment of tentative reference values for an Italian population. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006b;20:3289-94.
- Bocca B, Forte G. The epidemiology of contact allergy to metals in the general population: prevalence and new evidences. *The Open Chem Biomed Methods J* 2009;2:26-349.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Uncertainty evaluation in the analysis of biological samples by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. Part A: measurements of Be, Cd, Hg, Ir, Pb, Pd, Pt, Rh, Sb, U, Tl and W in human serum. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010;24:2363-9.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Uncertainty evaluation in the analysis of biological samples by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. Part B: measurements of As, Co, Cr, Mn, Mo, Ni, Sn and V in human serum. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2011;25:453-8.
- Botrè C, Tosi M, Mazzei F, Bocca B, Petrucci F, Alimonti A. Automotive catalytic converters and environmental pollution: role of the platinum group elements in the redox reactions and free radicals production. *Int J Environ Health* 2007;1:142-52.
- Bro S, Jørgensen PJ, Christensen JM, Hørder MJ. Concentration of nickel and chromium in serum: influence of blood sampling technique. *Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1988;2:31-5.
- Brockhaus A, Dolger R, Ewers U, Kramer U, Soddemann H, Wiegand H. Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting thallium-containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:375-89.
- Bünger J, Stork J, Stahlde K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;69:33-8.
- Buratti M, Xaiz D, Valia C, Colombi A. Inaccuracy quality control in the monitoring of trace metal concentrations in biological fluids. *Sci Total Environ* 1992;120:81-3.
- Burguera JL, Brown S (Ed.). *Prenatal care: reaching mothers, reaching infants*. Washington (DC): Institute of Medicine/National Academy Press; 1988. M. Molybdenum in human whole blood of adult residents of the Merida State (Venezuela). *J Trace Elem Med Biol* 2007;21:178-83.

- Byrne R, Kosta L. On the vanadium and tin contents of diet and human blood. *Sci Total Environ* 1979;13:87-90.
- Byrne AR, Benedik L. Urinary content of blood, urine and hair of exposed and non-exposed persons determined by radiochemical neutron activation analysis, with emphasis on quality control. *Sci Total Environ* 1991;107:143-57.
- Caldwell KL, Jones RL, Verdon CP, Jarrett JM, Caudill SP, Osterloh JD. Levels of urinary total and speciated arsenic in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19(1):59-68.
- Casarett LJ, Doull J (Ed.). *Toxicology, the basic science of poisons*. New York: Macmillan; 1969.
- Catalani S, De Palma G, Manini P, Acampa O, Corradi M, Bergonzi R, Apostoli P, Mutti A. Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environ Health Perspect* 2004;112:1293-8.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). *Cancer clusters: Fallon cancer study: Follow-up study: Exposure to tungsten in three Nevada Communities*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2003. Available from: <http://www.cdc.gov/nceh/clusters/fallon/followup.htm>; last visited 31/03/11.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>; last visited 31/03/2011.
- Christensen JM, Kristiansen J, Nielsen NH, Menne T, Byrialsen K. Nickel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema. *Toxicol Lett* 1999;108:185-9.
- Clemente GF, Ingrao G, Santaroni GP. The concentration of some trace elements in human milk from Italy. *Sci Total Environ* 1982;24:255-65.
- Cohen MD, Klein CB, Costa M. Forward mutations and DNA-protein crosslinks induced by ammonium metavanadate in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1992;269:141-8.
- Coni E, Falconieri P, Ferrante E, Semeraro P, Beccaloni E, Stacchini A, Caroli S. Reference values for essential and toxic elements in human milk. *Ann Ist Super Sanità* 1990;26(2):119-30.
- Cristaudo A, Sera F, Severino V, De Rocco M, Di Lella E, Picardo M. Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the secondary industry. *Allergy* 2005;60:159-64.
- Cristaudo A, Petrucci F, Sera F, Forte G, Violante N, Senofonte O, Alimonti A, Picardo M. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. *Anal Lett* 2007;40:1-17.
- Czerczak S, Gromiec JP. Nickel, ruthenium, rhodium, palladium, osmium, and platinum. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH (Ed.). *Patty's toxicology*. 5th ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons; 2000. p. 289-380. Vol. 3.
- Dahlstrand H, Stark A, Anissian L, Hailer NP. Elevated serum concentrations of cobalt, chromium, nickel, and manganese after metal-on-metal alloarthroplasty of the hip: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2009;24:937-45.
- David M, Ondrer N, Vaclan S. Serum levels of selenium, manganese, copper and iron in colorectal cancer patients. *Biol Trace Element Res* 2001;79:107-14.
- Davis CD, Zech L, Greger JL. Manganese metabolism in rats: An improved methodology for assessing gut endogenous losses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;202:103-8.
- De Palma G, Manini P, Sarnico M, Molinari S, Apostoli P. Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of a hard metal alloy industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:173-81.

- DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, Castro-Caldas A, Luis H, Bernardo M, Rosenbaum G, Martins IP. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295(15):1784-92.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *The EFSA Journal* 2009a;980:1-139.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. *The EFSA Journal* 2009b;7(12):1383.
- Elinder CG. Normal values for cadmium in human tissue, blood and urine in different countries. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Nordberg GF (Ed.). *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol I. Exposure, dose and metabolism. Effects and response*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985. p. 81-102
- Elinder CG, Friberg, L. Antimony. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (Ed.). *Handbook on the toxicology of metals*. 2nd ed. New York: Elsevier; 1986. p. 26-42.
- Ellison SLR, Barwick VJ. Using validation data for ISO measurement uncertainty estimation. Part 1. Principles of an approach using cause and effect analysis. *Analyst* 1998;123:1387-92.
- Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt S, Kulka U, Fruhmann G. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:205-8.
- Environment Canada and Health Canada. *Canadian Environmental Protection Act priority substances list assessment: nickel and its compounds*. Ottawa: Environment Canada, Health Canada; 1994. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/compounds_nickel_composes/index-eng.php; last visited 31/03/11.
- ESIS (European Chemical Substances Information System). *Diantimony trioxide CAS#: 1309-64-4*. Brussels: European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection; 2009. Available from: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>; last visited 22/02/11.
- ESSCA (European Surveillance System of Contact Allergies) Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* 2008;22:174-81.
- EURAR (European Union Risk Assessment Report). *CAS: 1309-64-4: Diantimony Trioxide*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. Available from: <http://www.ecb.jrc.ec.europa.eu/risk-assessment/>; last visited 31/03/11.
- Eurolab. *Measurement uncertainty revisited: alternative approaches to uncertainty evaluation. Technical Report No. 1/2007*. Paris, France: EUROLAB Technical Secretariat; 2007.
- European Commission. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002. Implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. *Off J Eu Com* 2002; L221.
- European Commission. Commission Regulation (EC) No 1907/2006 of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC.
- European Commission. Commission Regulation (EC) No 790/2009 of 10 August 2009 amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. *Official Journal of the European Union*, L 235/1, 5.9.2009.
- European Commission. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. *Official Journal of the European Communities* L 330/32, 5.12.1998.

- European Commission. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. *Official Journal of the European Union* L 353/1, 31.12.2008.
- Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, Begg M, Kline J, Geier J, Mervish N, Shoenholtz S, Graziano J. Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspect* 2003;111:719-23.
- Fernández-Redondo V, Gomez-Centeno P, Toribio J. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact Dermatitis* 1998;38:178-9.
- Forte G, Visconti A, Santucci S, Ghazaryan A, Figà-Talamanca L, Cannoni S, Bocca B, Pino A, Violante N, Alimonti A, Salvetti M, Ristori G. Quantification of chemical elements in blood of patients affected by multiple sclerosis. *Ann Ist Super Sanità* 2005;41(2):213-6.
- Friedman LS, Lukyanova EM, Kundiev YT, Shkiryak-Nizhnyk ZA, Chislovska NV, Mucha A, Zvinchuck AV, Oliynyk I, Hryhorczuk D. Anthropometric, environmental, and dietary predictors of elevated blood cadmium levels in Ukrainian children: Ukraine ELSPAC group. *Environ Res* 2006;102:83-9.
- Garg AN, Singh V, Weiginwar RG, Agdeo VN. An elemental correlation study in neoplastic and normal breast tissue with successive clinical stages by neutron activation analysis. *Biol Trace Element Res* 1994;46:185-202.
- German Human Biomonitoring Commission (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes). Nickel. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44(12):1243-8.
- Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Sci Int* 2005;153:39-44.
- Guidi B, Ronchi S, Ori E, Varni PF, Cassinandri T, Tripodi A, Borghi A, Mattei F, Demaria F, Galavotti E, Benatti C. Concentrazione del piombo nel latte materno di donne residenti in aree urbane rispetto a donne residenti in aree rurali. *Ped Med Chir* 1992;14:611-6.
- Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol* 2006;20:253-62.
- Herr CE, Jankofsky M, Angerer J, Kuster W, Stilianakis NI, Gieler U, Eikmann T. Influences on human internal exposure to environmental platinum. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 2003;13:24-30.
- Hopfer SM, Sunderman FW Jr, Fay WP. Nickel concentrations in body fluids of healthy adults and hemodialysis patients in Sudbury, Ontario, Canada. In: *Trace Elements in Health and Disease, Extended Abstracts of the Nordic Symposium*. Copenhagen, Denmark: WHO; 1987. p. 74-7.
- Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M and Kayama F. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196(1):114-23.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Some metals and metallic compounds*. Lyon, FR: IARC; 1980. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 23).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon, FR: IARC; 1981. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 26).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Arsenic and arsenic compounds. In: *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, France: IARC; 1987. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Supplement 7).

- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Summary of data reported and evaluation*. Lyon, FR: IARC; 1989. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 47).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Chromium, nickel and welding*. Lyon, FR: IARC; 1990. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 49).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Cobalt and cobalt compounds (Group 2B). In: *Chlorinate drinking-water; chlorination by-products, some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, FR: IARC; 1991. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 52). p. 363-472.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry*. Lyon, FR: IARC; 1993. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 58).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Inorganic and organic lead compounds*. Lyon, France: IARC; 2006. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 87).
- Iavicoli I, Bocca B, Petrucci F, Senofonte O, Carelli G, Alimonti A, Caroli S. Biomonitoring of traffic police officers exposed to airborne platinum. *Occup Environ Med* 2004;61:636-9.
- Iavicoli I, Bocca B, Carelli G, Caroli S, Caimi S, Alimonti A, Fontana L. Biomonitoring of tram drivers exposed to airborne platinum, rhodium and palladium. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81:109-14.
- Iavicoli I, Carelli G, Bocca B, Caimi S, Fontana L, Alimonti A. Environmental and biological monitoring of iridium in the city of Rome. *Chemosphere* 2008;71:568-73.
- IMO (International Molybdenum Association). *Molybdenum in human health*. London, UK: International Molybdenum Association; 2007. Available from: http://www.imoa.info/HSE/environmental_data/human_health/molybdenum_uptake.html; last visited 31/03/11.
- INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). *Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec*. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2004.
- IOM (Institute of Medicine). *Manganese. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. A Report of the Panel on Micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and uses of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes*. Washington, DC: Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy Press; 2001.
- ISO Guide 98. *Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)*. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 1995.
- ISO TS 21748. *Guide to the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation*. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2004.
- Iversen BS, Menné C, White MA, Kristiansen J, Christensen JM, Sabbioni E. Inductively coupled plasma mass spectrometric determination of molybdenum in urine from a Danish population. *Analyst* 1998;123:81-5.
- Iyengar GV. *Concentrations of 15 trace elements in some selected adult human tissues and body fluids of clinical interest from several countries: results from a pilot study for the establishment of reference values. Report July-1975*. Juelich, F.R.G.: Nuclear Research Center; 1985.
- Iyengar GV, J Woittiez. Trace elements in human clinical specimen: evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem* 1988;34:474-81.

- Janus JA, Krajnc EI. *Integrated criteria document chromium: effects. Appendix*. Bilthoven, Netherlands: National Institute of Public Health and Environmental Protection; 1990.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *Tin and stannous chloride*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1982. (WHO Food Additives Series No. 17). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je32.htm>; last visited 31/03/11.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *Tin*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1989. (WHO Food Additives Series No. 24). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je13.htm>; last visited 31/03/11.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *Tin (addendum)*. Geneva, Switzerland: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; 2000. (WHO Food Additives Series No. 46). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je12.htm>; last visited 31/03/11.
- Jones AD, Miller BG, Walker SW, Anderson J, Colvin AP, Hutchison PA, Soutar CA. A normative value pilot study: Levels of uranium in urine samples from UK civilians. *Environ Res* 2007;104:216-23.
- Kemper FH, Bertram HP. Thallium. In: Merian E (Ed.). *Metals and their compounds in the environment*. Weinheim, Germany: Verlag Chemie; 1991. p. 1227-41.
- Kentner M, Leinemann M, Schaller KH, Weltle D, Lenert G. External and internal antimony exposure in starter battery production. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:119-23.
- Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. *J Dent Res* 1998;77(3):461-7.
- Koutsospyros A, Strigul NS, Braida WJ, Christodoulatos C. Tungsten: environmental pollution and health effects. In: Nriagu J (Ed.). *Encyclopedia of environmental health*. Oxford, UK: Elsevier; 2009.
- Krachler M, Alimonti A, Petrucci F, Irgolic KJ, Forastiere F, Caroli S. Analytical problems in the determination of platinum-group metals in urine by quadrupole and magnetic sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 1998;363:1-10.
- Kučera J, Byrne AR, Mravcovac A, Lenec J. Vanadium levels in hair and blood of normal and exposed persons. *Sci Total Environ* 1992;115:191-205.
- Kurtio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makalainen I, Vaisanen SB, Penttila IM, Komulainen H. Renal effects of uranium in drinking water. *Environ Health Perspect* 2002;110:337-42.
- Kurtio P, Harmionen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, Auvinen A. Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. *Am J Kidney Dis* 2006;47:972-82.
- L'Abbate N, Cassano F, Rana F, Gagliardi T, Giacomantonio A. Blood lead and erythrocyte protoporphyrin levels in the general population of an area in southern Italy. *Med Lav* 1991;82(4):336-40.
- Leggett RW. A model of the distribution and retention of tungsten in the human body. *Sci Total Environ* 1997;206:147-65.
- LGC (Laboratory of the Government Chemist). *In-House method validation – a guide for chemical laboratories*. Teddington, UK: LGC; 2003.
- Li WB, Roth P, Wahl W, Oeh U, Hollriegl V, Paretzke HG. Biokinetic modeling of uranium in man after injection and ingestion. *Radiat Environ Biophys* 2005;44:29-40.
- Linsinger TPJ. Use of recovery and bias information in analytical chemistry and estimation of its uncertainty contribution. *TrAC* 2008;27:916-23.
- Malecki EA, Radzanowski GM, Radzanowski TJ, Gallaher DD, Greger JL. Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not by dietary fat. *J Nutr* 1996;126:489-98.

- Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax* 2004;59:194-8.
- Marcus RL. Investigation of a working population exposed to thallium. *J Soc Occup Med* 1985;35:4-9.
- Maroto A, Riu J, Boqué R, Rius FX. Estimative uncertainties of analytical results using information from the validation process. *Anal Chim Acta* 1999;391:173-85.
- McDiarmid MA, Englehardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini RJ, Gudi R, Jacobson-Kram D, Thorne CD, Squibb KS. Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;79:11-21.
- Messerschmidt J, Alt F, Tölg G, Angerer J, Schaller KH. Adsorptive voltammetric procedure for the determination of platinum base-line levels in human body fluids. *Fresenius J Anal Chem* 1992;343:391-4.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89-105.
- Minoia C, Pietra R, Sabbioni E, Ronchi A, Gatti A, Cavalleri A, Manzo L. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. III. The control of preanalytical factors in the biomonitoring of trace elements in biological fluids. *Sci Total Environ* 1992;120:63-79.
- Muikku M, Puhakainen M, Heikkinen T, Ilus T. The mean concentration of uranium in drinking water, urine, and hair of the occupationally unexposed Finnish working population. *Health Phys* 2009;96:646-54.
- NAS/NRC (National Academy of Sciences/National Research Council). *Biologic markers in reproductive toxicology*. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- NATA (National Association of Testing Authorities). *Technical Note 17. Guidelines for the validation and verification of chemical test methods*. Sidney, Australia: NATA; 2009.
- Nieboer E, Fletcher GG. *Toxicological profile and related health issues: nickel (for physicians)*. Thorold, Canada: Regional Niagara Public Health Department; 2001.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to tungsten and cemented tungsten carbide*. Washington, DC: DHEW (NIOSH) Publication No. 77-127; 1977.
- Nordberg G, Brune D, Gerhardsson L, Grandjean P, Vesterberg O, Wester PO. The ICOH and IUPAC international programme for establishing reference values of metals. *Sci Total Environ* 1992;120:17-21.
- NTP (National Toxicology Program). *Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies)*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1997. (NTP TR 462; NIH Publication No. 97-3378). Available from: <http://www.ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=070A72C6-E9C1-AE67-4BFAB97AD0F427E8>; last visited 31/03/11.
- Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine – impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking – association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002;110:1185-1190.
- Orloff KG, Mistry K, Sharp P, Metcalf S, Marino R, Shelly T, Melaro E, Donohoe AM, Jones RL. Human exposure to uranium in groundwater. *Env Res* 2004;94:319-26.

- OSHA (Occupational Safety and Health Administration). *OSHA occupational standards permissible exposure limits*. U.S. Department of Labor, Federal Register 54:2924; 1989.
- Perrone L., Di Palma L, Di Toro R, Gialanella G, Moro R. Interaction of trace elements in longitudinal study of human milk from full-term and preterm mothers. *Biol Trace Element Res* 1994;41:321-30.
- Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part 1: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:5-10.
- Petrucci F, Bocca B, Alimonti A, Caroli S. Determination of Pd, Pt and Rh in airborne particulate and road dust by high-resolution ICP-MS: a preliminary investigation of the emission from automotive catalysts in the urban area of Rome. *J Anal At Spectrom* 2000;15:525-8.
- Petrucci F, Bocca B, Forte G, Caimi S, Cristaudo A. Role of diet in nickel dermatitis. *The Open Chem Biomed Methods J* 2009;2:55-7.
- Philippeit G, Angerer J. Determination of palladium in human urine by high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection after ultraviolet and selective solid-phase extraction. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 2001;760:237-45.
- Priel M. From GUM to alternative methods for measurement uncertainty evaluation. *Accred Qual Assur* 2009;14:235-41.
- Rauch S, Motelica-Heino M, Morrison GM, Donard OFX. Critical assessment of platinum group element determination in road and urban river sediments using ultrasonic nebulisation and high resolution ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 2000;15:329-34.
- Rauch S, Lu M, Morrison GM. Heterogeneity of platinum group metals in airborne particles. *Environ Sci Technol* 2001;35:595-9.
- Ristori G, Brescianini S, Pino A, Visconti A, Vittori D, Coarelli G, Cotichini R, Bocca B, Forte G, Pozzilli C, Pestalozza I, Stazi MA, Alimonti A, Salvetti M. Serum elements and oxidative status in clinically isolated syndromes: imbalance and predictivity. *Neurology* 2011;76(6):549-55.
- Rodushkin I, Ödman F, Branth S. Multielement analysis of whole blood by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius J Anal Chem* 1999;364:338-46.
- Rodushkin I, Engstrom E, Stenberg A, Baxter DC. Determination of low-abundance elements at ultra-trace levels in urine and serum by inductively coupled plasma-sector field mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2004;380:247-57.
- Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC, Al-Haddad IK. *In vivo* measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: Its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ Res* 1981;26:217-240.
- Roth P, Werner E, Paretzke HG. Untersuchungen zur Uranausscheidung im Urin. In: *GSF-Bericht 03/01*; Neuherberg, Germany: GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit; 2001.
- Sabbioni E, Pozzi G, Pintar A, Cassela L, Garattini S. Cellular retention, cytotoxicity and morphological transformation by vanadium (IV) in BALB/3T3 cell lines. *Carcinogenesis* 1991;12:47-52.
- Sabbioni E, Minoia C, Pietra R, Fortaner S, Gallorini M, Saltelli A. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. II. Examples of strategy adopted and trace element analysis of blood, lymph nodes and cerebrospinal fluid of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1992;120:39-62.
- Sabbioni E, Kuèera J, Pietra R, Vesterberg O. A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum, and urine. *Sci Total Environ* 1996;188:49-58.
- Santucci B, Valenzano C, De Rocco M, Cristaudo A. Platinum in the environment: frequency of reactions to platinum-group elements in patients with dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis* 2000;43:333-8.

- Sayre LM, Perry G, Smith MA. Redox metals and neurodegenerative disease. *Curr Opin Chem Biol* 1999;3(2):220-5.
- Sayre LM, Perry G, Atwood CS, Smith MA. The role of metals in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Biol* 2000;46(4):731-41.
- Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem* 2001;8(7):721-38.
- Schierl R, Fries HG, van de Weyer C, Fruhmam G. Urinary excretion of platinum from platinum-industry workers. *Occup Environ Med* 1998;55:138-40.
- Schierl R. Urinary platinum levels associated with dental gold alloys. *Arch Environ Health* 2001;56:283-6.
- Schramel P, Wendler I, Angerer J. The determination of metals (antimony, bismuth, lead, cadmium, mercury, palladium, platinum, tellurium, thallium, tin and tungsten) in urine samples by inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:219-23.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(3-4):271-97.
- Sharma K, Mittal DK, Kesarwani RC, Kamboj VP. Diagnostic and prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sci* 1994;48:227-32.
- Sheard C. Contact dermatitis from platinum and related metals. *AMA Arch Derm* 1955;71:357-60.
- Shiwen C, Lin Y, Zhineng H, Xianzu Z, Zhaolu Y, Huidong X, Yuanrong L, Rongdi J, Wenhua Z, Fangyuan Z. Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ* 1990;90:67-73.
- Simonoff M, Llabador Y, Hamon C, Berdeu B, Simmonoff G, Conri C, Fleury B, Couzigou P, Lucena A. Vanadium in depression and cirrhosis. *J Radioanal Nucl Chem* 1987;113:107-17.
- Soleo L, Elia G, Russo A, Schiavulli N, Lasorsa G, Mangili A, Gilberti E, Ronchi A, Balducci C, Minoia C, Aprea C, Sciarra GF, Valente T, Fenga C. Valori di riferimento del mercurio urinario nella popolazione italiana. *G Ital Med Lav Erg* 2003;25(1):107-13.
- Spezia S, Bocca B, Forte G, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Alimonti A, Minoia C. Comparison of inductively coupled plasma mass spectrometry techniques in the determination of platinum in urine: quadrupole vs. sector field. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005;19:1551-6.
- Stellman JM (Ed.). *Encyclopedia of occupational health and safety*. 4 ed. Geneva: International Labour Office; 1998.
- Strigul NS, Koutsospyros A, Christodoulatos C. Tungsten in the former Soviet Union: review of environmental regulations and related research. *J Land Contam Reclam* 2009;17:189-215.
- Sunderman FW Jr, Crisostomo MC, Reid MC, Hopfer SM, Nomoto S. Rapid analysis of nickel in serum and whole blood by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Ann Clin Lab Sci* 1984;14:232-41.
- Sunderman FW Jr. Biological monitoring of nickel in humans. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:34-8.
- Thijs L, Deraedt K, Goossens A. Granuloma possibly induced by palladium after ear piercing. *Dermatitis* 2008;19:E26-9.
- Thompson M, Ellison SLR, Wood R. Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis. *Pure Appl Chem* 2002;74:835-55.
- Todorovska N, Karadjova I, Stafilov T. ETAAS determination of nickel in blood serum and urine. *Anal Bioanal Chem* 2002;373:310-3.

- Tolmachev S, Kuwabara J, Noguchi H. Concentration and daily excretion of uranium in urine of Japanese. *Health Phys* 2006;91:144-53.
- Tomei F, Rosati MV, Ciarrocca M, Marchetti MR, Baccolo TP, Anzelmo V, Tomao E. Urban pollution and nickel concentration in serum. *Int J Environ Health Res* 2004;14:65-74.
- Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ, *et al.* Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206(3):299-308. Erratum in: *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;211(2):175.
- Tsukamoto Y, Saka S, Kumano K, Iwanami S, Ishida O, Marumo F. Abnormal accumulation of vanadium in patients on chronic hemodialysis therapy. *Nephron* 1990;56:368-73.
- Turconi G, Guarcello M, Livieri C, Comizzoli S, Maccarini L, Castellazzi AM, Pietri A, Piva G, Roggi C. Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn: An epidemiological survey in Lombardy (Northern Italy). *Eur J Nutr* 2004;43:191-79.
- Turnlund JR, Keyes WR. Plasma molybdenum reflects dietary molybdenum intake. *J Nutr Biochem* 2004;15:90-5.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Scientific and technical assessment report on vanadium*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1977. (STAR series, EPA-600/6-77-002).
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Drinking water criteria document for thallium*. Washington, DC: Environmental Protection Agency, Office of Water; 1992.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Molybdenum (CASRN 7439-98-7)*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1993. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0425.htm>; last visited 31/03/11.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Manganese (CASRN 7439-96-5)*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1996. Available from: www.epa.gov/iris/subst/0373.htm; last visited 31/03/11.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Beryllium and compounds (CASRN 7440-41-7)*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1998. Available from: www.epa.gov/iris/subst/0012.htm; last visited 31/03/11.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Rule on radionuclides in drinking water*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2000.
- US EPA (Environmental Protection Agency). *Thallium oxide (CASRN 1314-32-5)*. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 2009. Available from: www.epa.gov/iris/subst/0110.htm; last visited 31/03/11.
- US NRC (Nuclear Regulatory Commission). *Guide 8.22-Bioassay at uranium mills*. Washington, DC: Nuclear Regulatory Commission; 1978.
- Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES, *et al.* Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2005;113(3):250-254.
- Vaughan GT, Florence MT. Platinum in the human diet, blood, hair and excreta. *Sci Total Environ* 1992;11:47-58.
- Versieck J, Cornelis R. Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. *Anal Chim Acta* 1980;116:217-54.
- Versieck J, Vanballenberghe L. Determination of Tin in Human Blood Serum by Radiochemical Neutron Activation Analysis. *Anal Chem* 1991;63:1143-6.
- Vilaplana J, Romaguera C, Cornellana F. Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 1994;30:80-4.

- Vinceti M, Bassissi S, Malagoli C, Pellacani G, Alber D, Bergomi M, Seidenari S. Environmental exposure to trace elements and risk of cutaneous melanoma. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15:458-62.
- Violante N, Petrucci F, Senofonte O, Cristaudo A, Di Gregorio M, Forte G, Alimonti A. Assessment of workers' exposure to palladium in a catalyst production plant. *J Environ Monit* 2005;7:463-8.
- Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Gallmans G, Jansson J-H, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Res* 2006;100:330-338.
- White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ* 1998;216:253-70.
- WHO (World Health Organization). *Environmental Health Criteria: 108. Nickel*. Geneva: World Health Organization; 1991.
- WHO (World Health Organization). *Guidelines for drinking water quality. Volume 2 – Health criteria and other supporting information*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html; last visited 31/03/11.
- WHO (World Health Organization). *Guidelines for drinking water quality. Addendum to Volume 2: Health criteria and other supporting information*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1998.
- WHO (World Health Organization). *Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Office for Europe*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2000. Available from: http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20010910_6; last visited 31/03/11.
- WHO (World Health Organization). *Beryllium and beryllium compounds*. Geneva: Concise International Chemical Assessment Document 32, World Health Organization; 2001a.
- WHO (World Health Organization). *Depleted uranium: sources, exposure and health effects*. Geneva: World Health Organization; 2001c.
- WHO (World Health Organization). *Molybdenum in drinking-water. Background document for development of guidelines for drinking-water quality*. Geneva: World Health Organization; 2003a. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/molibdenum/en/, last visited 31/03/11.
- WHO (World Health Organization). *Depleted uranium*. Geneva: World Health Organization; 2003b. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs257/en/>; last visited 31/03/11.
- WHO (World Health Organization). *Manganese in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality*. Geneva: World Health Organization; 2004a. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/manganese.pdf; last visited 31/03/11.
- WHO (World Health Organization). *Uranium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality*. Geneva: World Health Organization; 2004b.
- WHO-IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 15: tin and organotin compounds — a preliminary review*. Geneva: WHO-IPCS; 1980. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc015.htm>; last visited 31/03/11.
- WHO-IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 81: vanadium*. Geneva: World Health Organization/ International Programme on Chemical Safety; 1988. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc81.htm>; last visited 31/03/11.

- WHO-IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 125: platinum*. Geneva: WHO-IPCS; 1991. Available at URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc125.htm>; last visited 31/03/11.
- WHO-IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 224: arsenic and arsenic compounds*. Geneva: WHO-IPCS; 2001. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>; last visited 31/03/11.
- WHO-IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 226: palladium*. Geneva: WHO-IPCS; 2002. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc226.htm>; last visited 31/03/11.
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207:69-73.
- Wilhelm M, Schultz C, Schwenk M. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:301-305.
- Wiseman CL, Zereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: a review of recent evidence. *Sci total Environ*. 2009, 407(8):2493-500.
- Wolfsperger M, Hauser G, Gößler W, Schalagenhoufen C. Heavy metals in human hair samples from Austria and Italy: influence of sex and smoking habits. *Sci Total Environ* 1994; 156:235-242.
- Zeinera M, Ovarib M, Zaray G, Steffana I. A study of the exposure of various population groups to platinum in Vienna (Austria) through urine analysis by inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Microchem J* 2009;93:22-4.
- Zereini F, Wiseman C, Alt F, Messerschmidt J, Muller J, Urban H. Platinum and rhodium concentrations in airborne particulate matter in Germany from 1988 to 1998. *Environ Sci Technol* 2001;35:1996-2000.
- Zhao XW, Han CZ. Relationship of serum trace elements to lung cancer and clinical application. *Chin J Epidemiol* 1998;19:286-90.

APPENDICE A
Livelli dei metalli nel sangue e siero
di soggetti italiani adulti (18-65 anni)

ANTIMONIO (Sb)**Tabella A1. Antimonio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,15, N<LoD: 74)											
Totale (1423)	<LoD	0,17	0,22	0,32	0,44	0,61	0,72	10,9	0,37	0,31	0,30-0,32
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,15	0,17	0,22	0,32	0,43	0,60	0,70	3,38	0,36	0,31	0,30-0,32
Donne (470)	<LoD	0,17	0,22	0,31	0,45	0,64	0,73	10,9	0,38	0,31	0,29-0,33
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	0,17	0,23	0,32	0,44	0,63	0,73	10,9	0,39	0,32	0,30-0,33
36-50 (582)	0,15	0,17	0,22	0,32	0,43	0,60	0,70	3,38	0,36	0,31	0,30-0,33
51-65 (325)	<LoD	0,16	0,21	0,30	0,43	0,60	0,71	1,41	0,35	0,30	0,28-0,31
Fumo (1389)											
No (831)	0,15	0,17	0,22	0,32	0,43	0,60	0,71	10,9	0,37	0,31	0,30-0,32
Sì (315)	<LoD	0,17	0,22	0,31	0,43	0,61	0,72	1,95	0,36	0,31	0,29-0,33
Ex (243)	<LoD	0,15	0,24	0,35	0,46	0,67	0,76	1,22	0,37	0,32	0,29-0,34
Alcol (1384)											
No (617)	<LoD	0,16	0,22	0,31	0,42	0,56	0,64	10,9	0,36	0,30	0,29-0,31
Sì (767)	<LoD	0,17	0,23	0,33	0,45	0,65	0,78	3,38	0,38	0,32	0,31-0,33
SIERO (LoD 0,012, N<LoD: 8)											
Totale (1334)	0,026	0,033	0,051	0,082	0,126	0,190	0,265	1,11	0,106	0,081	0,077-0,084
Sesso (1334)											
Uomini (890)	0,027	0,035	0,053	0,085	0,130	0,193	0,263	1,11	0,107	0,083	0,080-0,087
Donne (454)	0,024	0,029	0,046	0,075	0,120	0,183	0,282	0,76	0,102	0,075	0,070-0,080
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,028	0,035	0,056	0,087	0,130	0,195	0,340	1,11	0,116	0,087	0,081-0,093
36-50 (558)	0,026	0,034	0,051	0,083	0,127	0,190	0,255	0,69	0,103	0,080	0,076-0,085
51-65 (307)	0,022	0,029	0,047	0,073	0,111	0,178	0,241	0,62	0,094	0,072	0,066-0,078
Fumo (1319)											
No (783)	0,026	0,034	0,052	0,085	0,128	0,191	0,264	1,11	0,107	0,082	0,078-0,086
Sì (300)	0,029	0,034	0,055	0,081	0,137	0,200	0,351	0,79	0,116	0,087	0,080-0,094
Ex (236)	0,024	0,029	0,049	0,074	0,114	0,165	0,205	0,63	0,092	0,072	0,066-0,079
Alcol (1315)											
No (572)	0,028	0,035	0,055	0,085	0,132	0,205	0,294	1,11	0,114	0,087	0,082-0,092
Sì (743)	0,025	0,031	0,049	0,079	0,125	0,178	0,250	0,79	0,100	0,077	0,073-0,081

N: numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

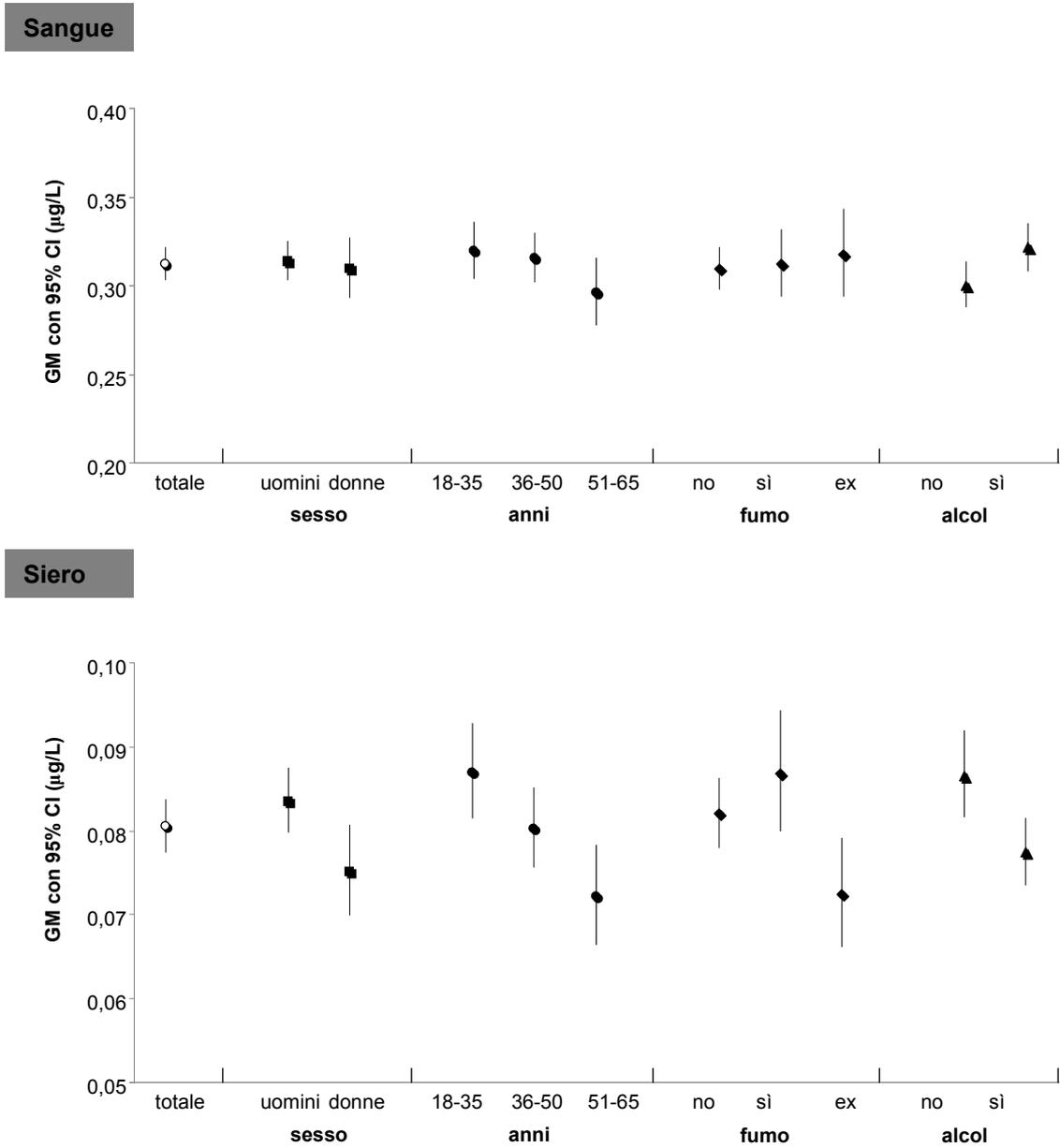


Figura A1. Antimonio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

ARSENICO (As)**Tabella A2. Arsenico: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,27, N<LoD: 63)											
Totale (1423)	0,28	0,38	0,64	1,16	2,01	3,70	5,32	15,5	1,70	1,14	1,09-1,20
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,29	0,38	0,67	1,16	2,08	3,63	5,33	13,5	1,71	1,16	1,09-1,23
Donne (470)	<LoD	0,36	0,62	1,12	1,92	3,82	5,32	15,5	1,66	1,10	1,01-1,20
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	0,39	0,63	1,19	1,96	3,78	5,32	11,6	1,67	1,13	1,04-1,22
36-50 (582)	0,30	0,39	0,64	1,14	2,03	3,55	4,99	11,4	1,64	1,14	1,06-1,23
51-65 (325)	<LoD	0,34	0,66	1,14	2,13	4,23	5,78	15,5	1,84	1,16	1,04-1,29
Fumo (1389)											
No (831)	0,27	0,36	0,63	1,14	2,00	3,61	5,39	15,5	1,69	1,12	1,06-1,20
Sì (315)	<LoD	0,33	0,59	1,08	1,90	3,65	5,23	8,33	1,59	1,06	0,96-1,18
Ex (243)	0,35	0,44	0,72	1,25	2,20	4,09	5,88	9,82	1,80	1,26	1,13-1,41
Alcol (1384)											
No (617)	<LoD	0,35	0,63	1,13	2,03	3,36	4,97	15,5	1,65	1,11	1,03-1,19
Sì (767)	0,29	0,39	0,64	1,17	1,98	3,86	5,41	12,0	1,71	1,15	1,08-1,23
SIERO (LoD 0,15, N<LoD: 88)^a											
Totale (892)	<LoD	0,15	0,28	0,51	1,08	2,00	3,12	27,11	0,96	0,53	0,49-0,57
Sesso (892)											
Uomini (575)	<LoD	0,16	0,28	0,52	1,12	1,97	2,98	11,8	0,92	0,54	0,49-0,58
Donne (317)	<LoD	<LoD	0,26	0,48	1,02	2,14	3,21	27,1	1,02	0,51	0,46-0,58
Età, anni (892)											
18-35 (297)	<LoD	<LoD	0,25	0,50	1,01	1,85	2,80	11,8	0,88	0,48	0,42-0,54
36-50 (379)	<LoD	0,17	0,29	0,51	1,11	1,97	2,85	7,92	0,91	0,55	0,49-0,60
51-65 (216)	<LoD	0,16	0,28	0,52	1,11	2,16	3,72	27,1	1,15	0,57	0,49-0,66
Fumo (869)											
No (499)	<LoD	<LoD	0,28	0,51	1,05	2,00	3,33	14,6	0,93	0,53	0,48-0,58
Sì (202)	<LoD	<LoD	0,24	0,47	1,05	2,00	2,74	9,11	0,87	0,50	0,43-0,58
Ex (168)	<LoD	0,16	0,29	0,53	1,11	2,25	3,92	27,1	1,13	0,56	0,47-0,66
Alcol (869)											
No (314)	<LoD	<LoD	0,25	0,48	0,97	1,92	2,46	14,6	0,82	0,49	0,44-0,55
Sì (555)	<LoD	<LoD	0,28	0,51	1,11	2,16	3,75	27,1	1,03	0,55	0,50-0,60

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

^a Le analisi per questo elemento non sono state condotte sull'intero campione

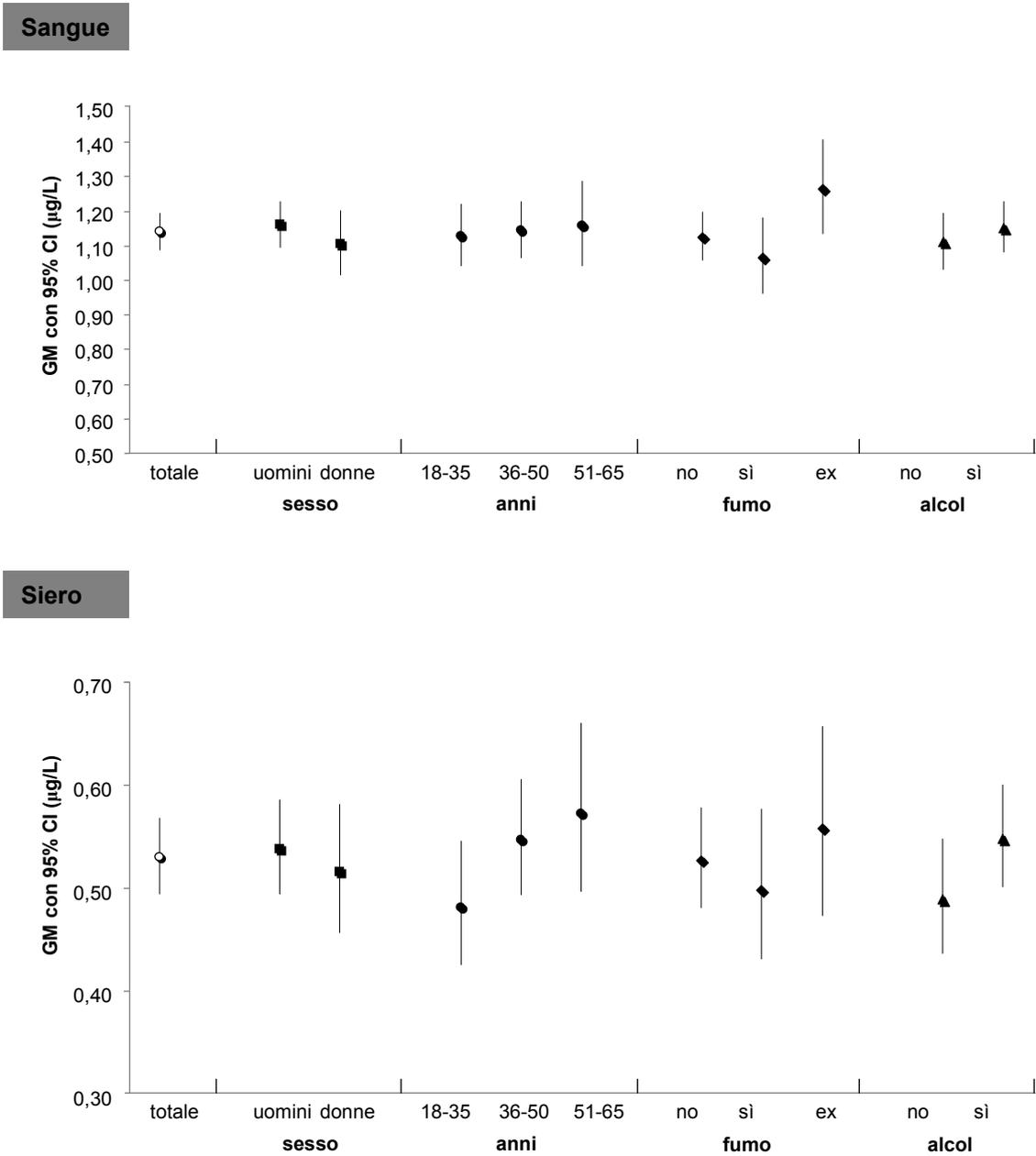


Figura A2. Arsenico: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

BERILLIO (Be)**Tabella A3. Berillio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,045, N<LoD: 89)											
Totale (1423)	<LoD	0,048	0,063	0,090	0,120	0,156	0,184	0,39	0,097	0,085	0,083-0,087
Sesso (1423)											
Uomini (953)	<LoD	0,048	0,062	0,089	0,119	0,156	0,185	0,39	0,096	0,084	0,081-0,087
Donne (470)	<LoD	0,048	0,066	0,090	0,120	0,159	0,182	0,39	0,098	0,087	0,083-0,091
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	0,045	0,062	0,088	0,118	0,150	0,176	0,38	0,095	0,083	0,080-0,087
36-50 (582)	<LoD	0,049	0,064	0,090	0,120	0,158	0,186	0,39	0,098	0,087	0,083-0,090
51-65 (325)	<LoD	0,047	0,062	0,090	0,120	0,173	0,189	0,39	0,098	0,085	0,080-0,090
Fumo (1389)											
No (831)	<LoD	0,048	0,063	0,090	0,119	0,153	0,180	0,38	0,096	0,084	0,081-0,087
Sì (315)	<LoD	0,046	0,060	0,088	0,121	0,164	0,193	0,39	0,098	0,086	0,081-0,091
Ex (243)	<LoD	0,046	0,062	0,090	0,112	0,153	0,182	0,39	0,094	0,083	0,077-0,088
Alcol (1384)											
No (617)	<LoD	0,050	0,066	0,091	0,121	0,156	0,180	0,37	0,097	0,087	0,083-0,090
Sì (767)	<LoD	0,046	0,061	0,087	0,117	0,154	0,184	0,39	0,095	0,083	0,080-0,086
SIERO (LoD 0,022, N<LoD: 84)^a											
Totale (1067)	<LoD	0,023	0,030	0,046	0,068	0,082	0,089	0,20	0,049	0,043	0,041-0,044
Sesso (1067)											
Uomini (869)	<LoD	0,022	0,028	0,040	0,063	0,079	0,086	0,20	0,046	0,040	0,038-0,041
Donne (378)	<LoD	0,024	0,036	0,055	0,073	0,085	0,091	0,20	0,056	0,049	0,046-0,052
Età, anni (1067)											
18-35 (364)	<LoD	0,024	0,032	0,050	0,068	0,081	0,086	0,14	0,051	0,045	0,042-0,047
36-50 (446)	<LoD	<LoD	0,029	0,046	0,070	0,083	0,090	0,20	0,049	0,042	0,039-0,044
51-65 (257)	<LoD	0,024	0,029	0,042	0,062	0,079	0,087	0,20	0,047	0,041	0,039-0,044
Fumo (1042)**											
No (609)	<LoD	0,023	0,031	0,047	0,069	0,084	0,091	0,20	0,051	0,043	0,041-0,045
Sì (240)	<LoD	0,025	0,030	0,047	0,064	0,078	0,083	0,09	0,048	0,043	0,041-0,046
Ex (193)	<LoD	<LoD	0,027	0,037	0,061	0,074	0,084	0,20	0,044	0,038	0,035-0,041
Alcol (1040)											
No (419)	<LoD	0,022	0,030	0,050	0,069	0,082	0,089	0,20	0,051	0,044	0,041-0,046
Sì (621)	<LoD	0,024	0,029	0,042	0,065	0,081	0,088	0,20	0,048	0,042	0,040-0,043

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

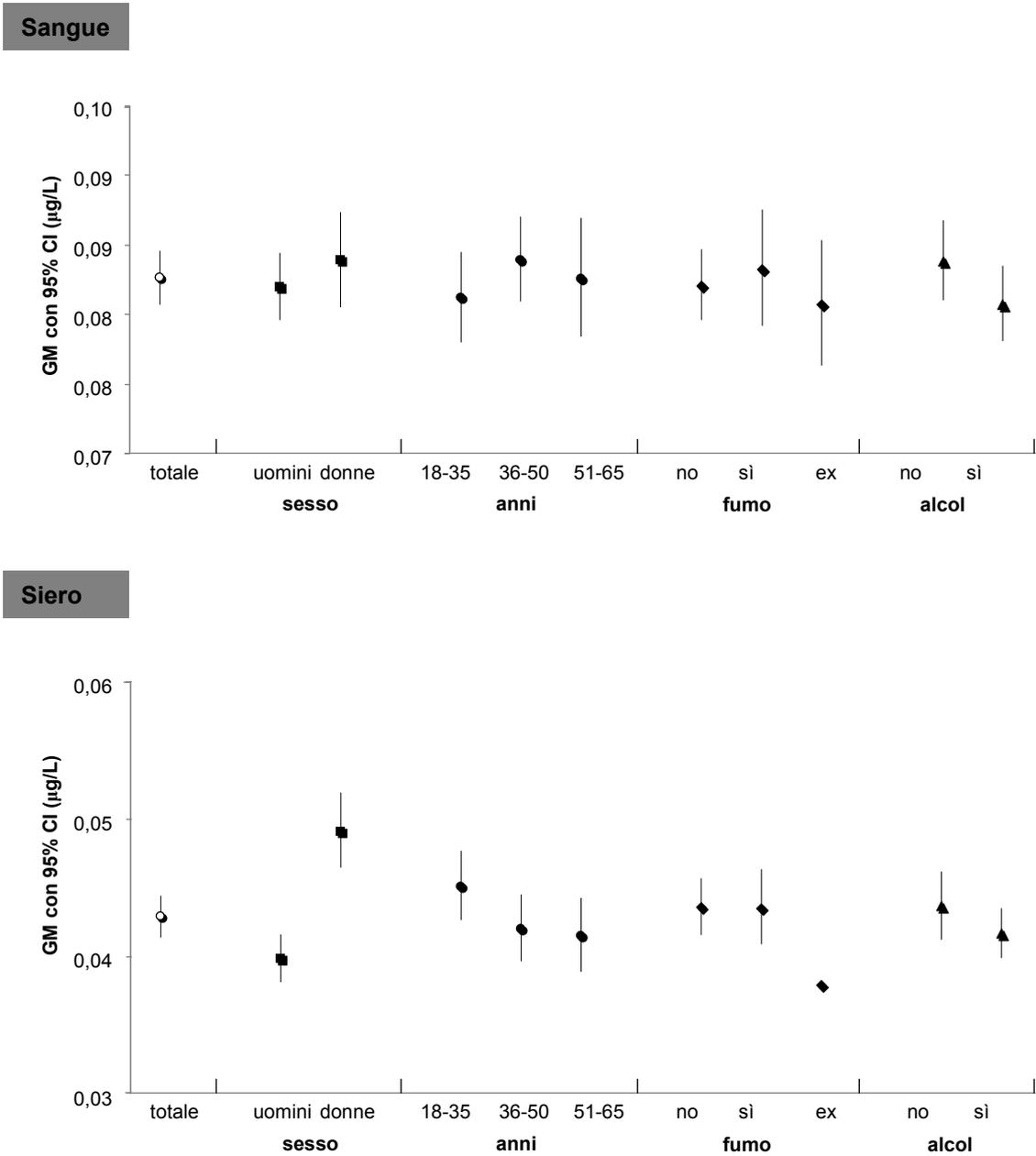


Figura A3. Berillio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

CADMIO (Cd)**Tabella A4. Cadmio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,10, N<LoD: 16)											
Totale (1423)	0,23	0,28	0,37	0,52	0,76	1,11	1,42	3,87	0,63	0,53	0,51-0,55
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,22	0,28	0,37	0,52	0,78	1,13	1,40	3,87	0,63	0,53	0,51-0,55
Donne (470)	0,24	0,28	0,37	0,52	0,74	1,04	1,47	2,21	0,62	0,53	0,50-0,56
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,22	0,28	0,36	0,52	0,78	1,23	1,53	2,37	0,64	0,54	0,51-0,57
36-50 (582)	0,22	0,28	0,37	0,50	0,73	1,02	1,24	3,87	0,60	0,51	0,49-0,53
51-65 (325)	0,24	0,30	0,39	0,56	0,82	1,13	1,47	2,36	0,65	0,56	0,53-0,59
Fumo (1389)*											
No (831)	0,21	0,27	0,34	0,47	0,65	0,88	1,08	2,58	0,54	0,47	0,45-0,49
Sì (315)	0,28	0,34	0,51	0,76	1,12	1,52	1,94	2,60	0,86	0,74	0,70-0,79
Ex (243)	0,23	0,29	0,38	0,53	0,75	1,07	1,34	3,87	0,62	0,53	0,49-0,57
Alcol (1384)											
No (617)	0,21	0,28	0,36	0,52	0,74	1,04	1,41	3,87	0,61	0,52	0,49-0,54
Sì (767)	0,23	0,28	0,37	0,52	0,79	1,17	1,46	2,60	0,64	0,54	0,52-0,56
SIERO (LoD 0,015, N<LoD: 11)											
Totale (1344)	0,036	0,048	0,070	0,103	0,150	0,215	0,269	1,830	0,124	0,101	0,098-0,105
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,033	0,047	0,068	0,099	0,150	0,214	0,266	1,250	0,122	0,099	0,095-0,103
Donne (454)	0,038	0,051	0,073	0,108	0,151	0,216	0,275	1,830	0,128	0,105	0,099-0,111
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,032	0,043	0,068	0,099	0,155	0,218	0,272	0,610	0,119	0,098	0,092-0,104
36-50 (558)	0,038	0,052	0,071	0,105	0,151	0,214	0,265	1,250	0,127	0,105	0,099-0,110
51-65 (307)	0,032	0,047	0,068	0,106	0,141	0,213	0,278	1,830	0,126	0,099	0,092-0,107
Fumo (1319)											
No (783)	0,037	0,048	0,068	0,099	0,147	0,218	0,275	0,760	0,122	0,100	0,095-0,104
Sì (300)	0,033	0,048	0,075	0,110	0,155	0,210	0,270	1,250	0,127	0,105	0,098-0,113
Ex (236)	0,037	0,048	0,068	0,104	0,152	0,215	0,247	1,830	0,130	0,102	0,094-0,111
Alcol (1315)											
No (572)	0,038	0,050	0,070	0,106	0,152	0,218	0,289	1,830	0,130	0,105	0,099-0,110
Sì (743)	0,033	0,046	0,069	0,103	0,150	0,213	0,258	0,760	0,121	0,099	0,095-0,104

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica,

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

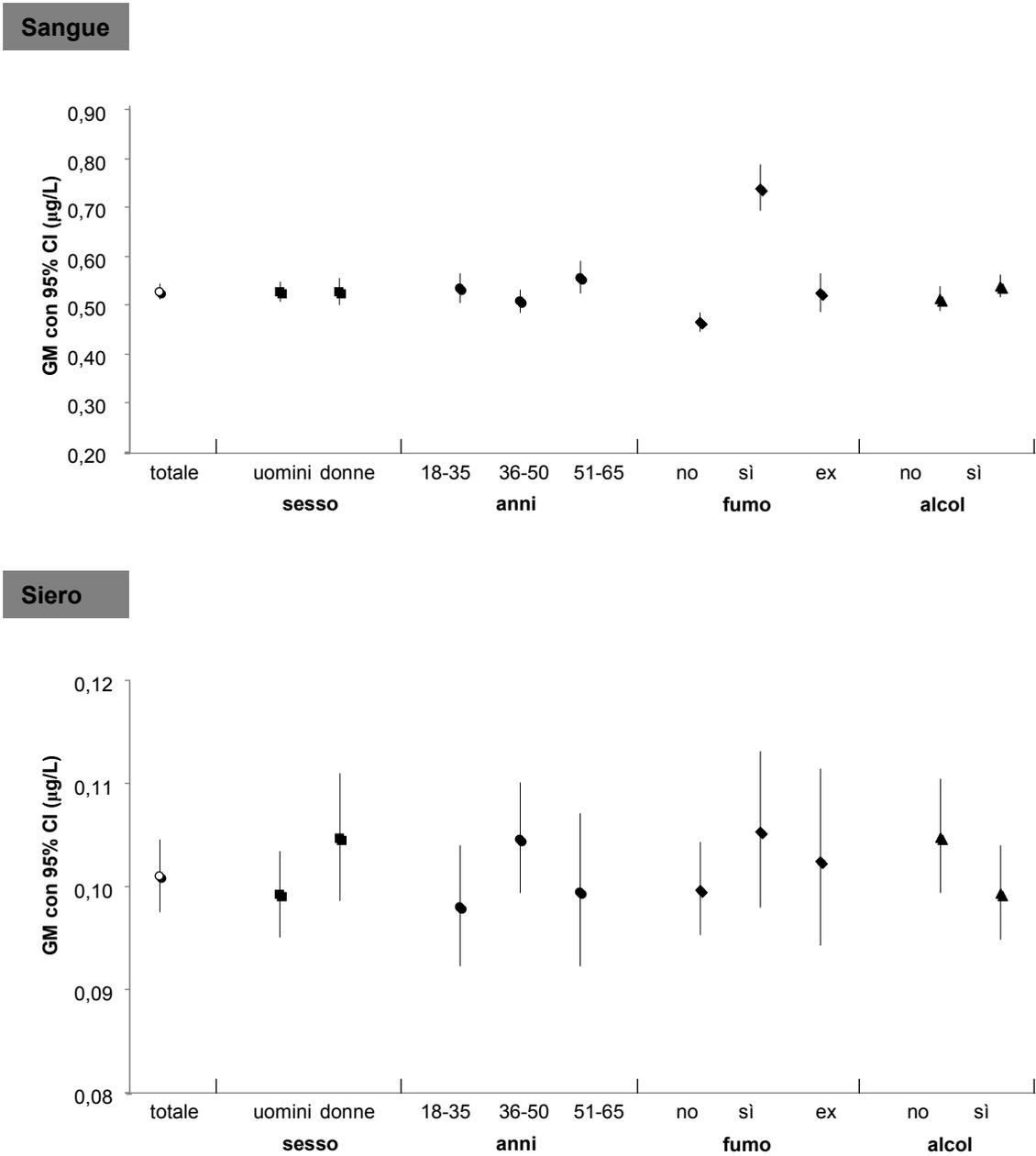


Figura A4. Cadmio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

COBALTO (Co)**Tabella A5. Cobalto: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,010, N<LoD: 2)											
Totale (1423)	0,055	0,066	0,096	0,138	0,225	0,338	0,443	7,47	0,192	0,147	0,142-0,152
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	0,053	0,063	0,090	0,129	0,198	0,317	0,420	7,47	0,179	0,137	0,131-0,143
Donne (470)	0,060	0,077	0,110	0,168	0,263	0,389	0,505	4,61	0,216	0,169	0,159-0,180
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,051	0,063	0,091	0,132	0,198	0,300	0,388	7,47	0,193	0,136	0,128-0,144
36-50 (582)	0,058	0,068	0,103	0,147	0,237	0,357	0,467	1,33	0,191	0,154	0,146-0,162
51-65 (325)	0,060	0,069	0,095	0,141	0,235	0,357	0,466	1,25	0,191	0,152	0,142-0,164
Fumo (1389)											
No (831)	0,056	0,068	0,100	0,139	0,228	0,338	0,450	7,47	0,197	0,149	0,143-0,156
Sì (315)	0,056	0,064	0,090	0,138	0,218	0,317	0,394	1,00	0,171	0,140	0,130-0,150
Ex (243)	0,052	0,065	0,097	0,143	0,225	0,380	0,504	4,61	0,207	0,151	0,138-0,165
Alcol (1384)											
No (617)	0,058	0,069	0,101	0,146	0,240	0,360	0,474	1,33	0,192	0,153	0,145-0,161
Sì (767)	0,054	0,065	0,093	0,135	0,212	0,317	0,435	7,47	0,193	0,143	0,136-0,150
SIERO (LoD 0,035, N<LoD: 5)											
Totale (1343)	0,083	0,104	0,15	0,229	0,333	0,458	0,607	15,10	0,277	0,223	0,216-0,230
Sesso (1343)*											
Uomini (889)	0,078	0,101	0,145	0,217	0,320	0,448	0,572	15,10	0,275	0,215	0,207-0,224
Donne (454)	0,085	0,107	0,160	0,243	0,352	0,481	0,629	1,190	0,280	0,238	0,226-0,251
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	0,074	0,096	0,146	0,217	0,304	0,406	0,485	15,10	0,278	0,210	0,199-0,222
36-50 (558)	0,085	0,110	0,153	0,238	0,350	0,489	0,628	1,300	0,276	0,231	0,219-0,243
51-65 (306)	0,088	0,101	0,151	0,236	0,337	0,490	0,643	1,190	0,276	0,229	0,214-0,245
Fumo (1318)											
No (782)	0,080	0,104	0,150	0,226	0,334	0,456	0,587	2,790	0,266	0,222	0,213-0,232
Yes (300)	0,081	0,100	0,146	0,238	0,325	0,435	0,563	15,10	0,307	0,219	0,203-0,237
Ex (236)	0,093	0,116	0,159	0,241	0,349	0,516	0,684	1,300	0,284	0,238	0,221-0,257
Alcol (1314)											
No (572)	0,088	0,111	0,157	0,230	0,330	0,484	0,619	1,080	0,271	0,231	0,220-0,242
Sì (742)	0,078	0,099	0,146	0,229	0,336	0,454	0,601	15,10	0,285	0,220	0,210-0,230

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

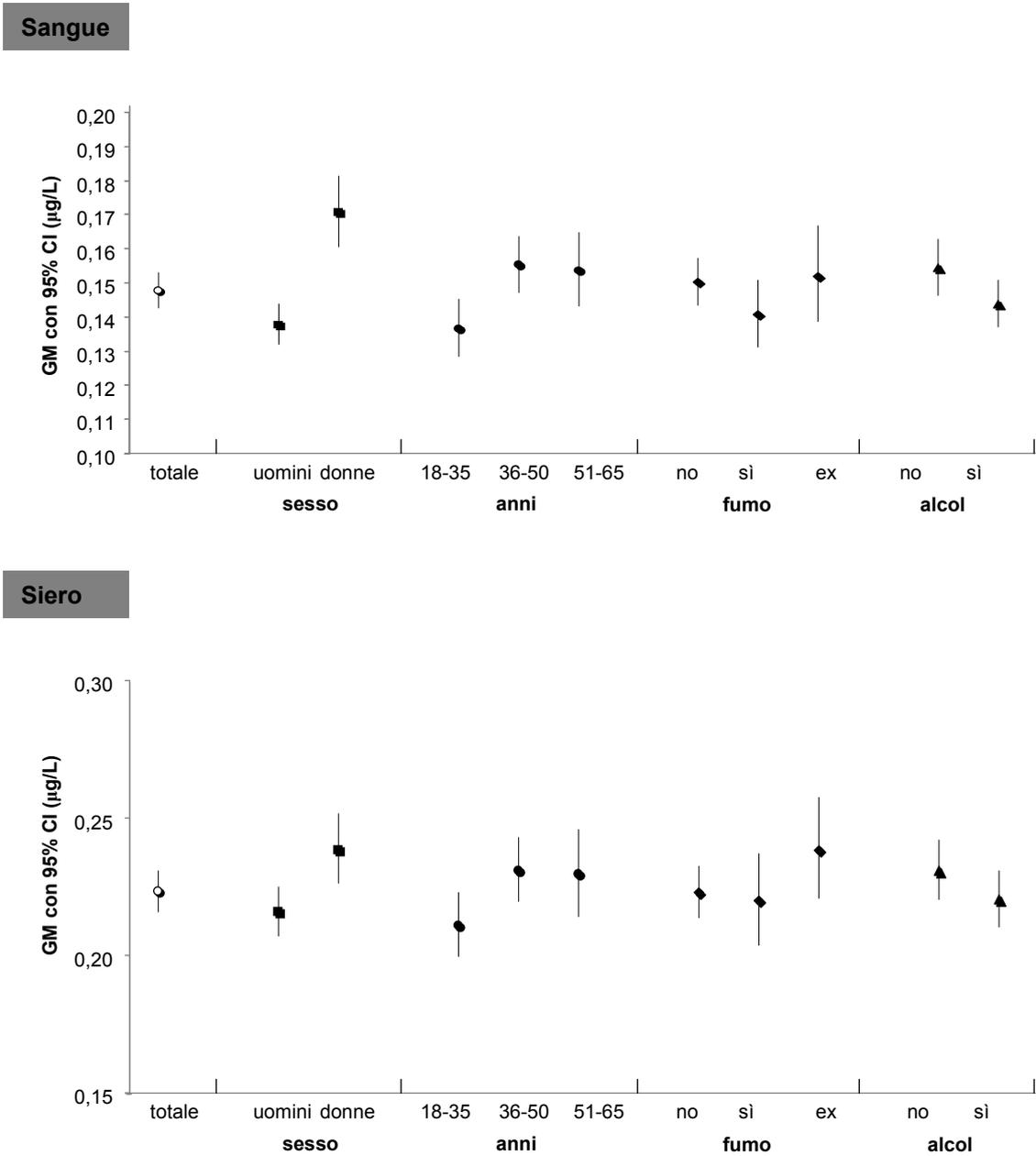


Figura A5. Cobalto: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

CROMO (Cr)**Tabella A6. Cromo: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,04, N<LoD: 18)											
Totale (1423)	0,06	0,09	0,14	0,23	0,41	0,75	1,09	11,8	0,38	0,24	0,23-0,25
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,06	0,09	0,14	0,22	0,41	0,75	1,11	11,8	0,37	0,24	0,23-0,25
Donne (470)	0,07	0,09	0,14	0,24	0,40	0,73	1,09	5,37	0,38	0,25	0,23-0,27
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,07	0,09	0,15	0,24	0,41	0,80	1,07	3,69	0,36	0,25	0,23-0,27
36-50 (582)	0,06	0,09	0,14	0,21	0,41	0,77	1,14	11,8	0,39	0,24	0,22-0,26
51-65 (325)	0,06	0,09	0,14	0,22	0,39	0,67	1,13	5,37	0,38	0,24	0,21-0,26
Fumo (1389)											
No (831)	0,06	0,09	0,14	0,22	0,40	0,79	1,14	5,37	0,37	0,24	0,23-0,26
Sì (315)	0,06	0,09	0,14	0,23	0,39	0,69	0,90	4,77	0,34	0,23	0,21-0,25
Ex (243)	0,07	0,10	0,15	0,25	0,45	0,80	1,30	11,8	0,45	0,27	0,24-0,30
Alcol (1384)											
No (617)	0,07	0,09	0,14	0,23	0,38	0,66	0,87	11,8	0,34	0,23	0,22-0,25
Sì (767)	0,06	0,09	0,15	0,23	0,44	0,85	1,28	5,84	0,41	0,25	0,24-0,27
SIERO (LoD 0,015, N<LoD: 1)											
Totale (1343)	0,051	0,060	0,083	0,113	0,163	0,230	0,294	2,410	0,141	0,117	0,113-0,120
Sesso (1343)											
Uomini (889)	0,050	0,060	0,080	0,110	0,161	0,227	0,296	2,410	0,140	0,115	0,111-0,120
Donne (454)	0,051	0,063	0,086	0,115	0,166	0,237	0,286	1,590	0,142	0,119	0,113-0,126
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	0,054	0,060	0,080	0,113	0,162	0,231	0,292	1,380	0,139	0,116	0,111-0,122
36-50 (558)	0,049	0,063	0,084	0,112	0,163	0,227	0,302	2,410	0,141	0,117	0,111-0,123
51-65 (306)	0,047	0,056	0,082	0,111	0,165	0,233	0,280	1,590	0,143	0,116	0,109-0,124
Fumo (1318)											
No (782)	0,054	0,061	0,081	0,110	0,158	0,233	0,294	2,410	0,139	0,116	0,111-0,120
Sì (300)	0,053	0,062	0,088	0,121	0,171	0,232	0,311	0,950	0,147	0,124	0,116-0,131
Ex (236)	0,045	0,055	0,081	0,110	0,164	0,217	0,263	1,590	0,139	0,114	0,106-0,123
Alcol (1314)											
No (572)	0,053	0,065	0,085	0,115	0,169	0,249	0,337	2,410	0,150	0,122	0,1116-0,128
Sì (742)	0,050	0,059	0,080	0,110	0,160	0,218	0,268	0,950	0,134	0,114	0,109-0,118

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

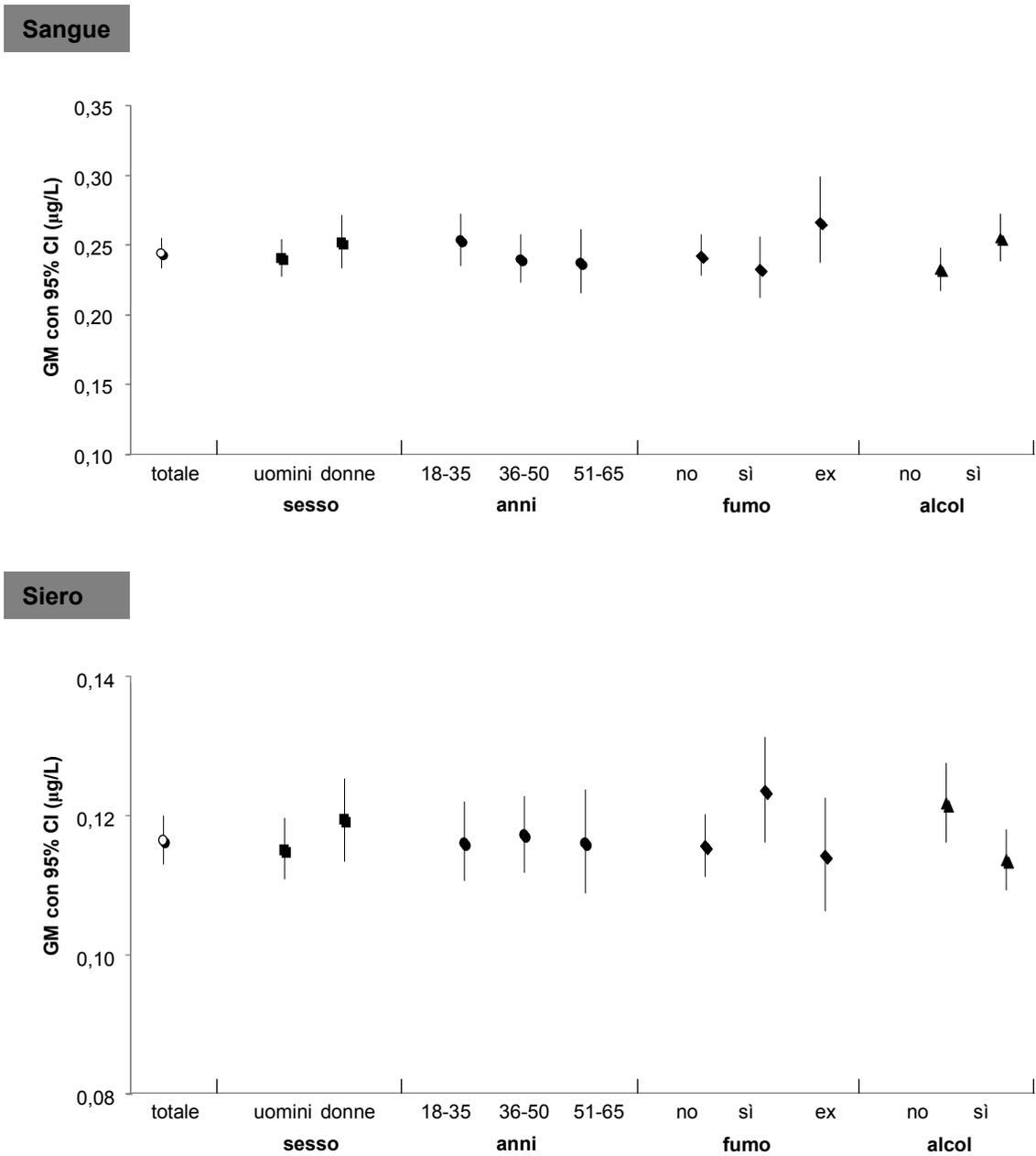


Figura A6. Cromo: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

IRIDIO (Ir)**Tabella A7. Iridio: concentrazioni (ng/L) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 5,00, N<LoD: 91)											
Totale (1423)	<LoD	5,48	6,80	9,09	12,5	17,0	20,4	36,9	10,2	9,02	8,78-9,26
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	<LoD	5,62	6,95	9,38	13,3	18,1	22,2	36,9	10,7	9,45	9,15-9,76
Donne (470)	<LoD	5,27	6,46	8,52	10,9	15,5	18,0	26,6	9,18	8,20	7,84-8,58
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	5,68	7,13	9,32	13,2	18,2	22,2	36,9	10,8	9,56	9,16-9,98
36-50 (582)	<LoD	5,38	6,58	8,80	12,1	16,5	19,3	31,9	9,88	8,74	8,39-9,12
51-65 (325)	<LoD	5,21	6,50	8,93	12,3	16,5	20,1	32,9	9,93	8,68	8,19-9,21
Fumo (1389)											
No (831)	<LoD	5,48	6,79	9,25	12,5	16,9	19,8	36,9	10,2	9,03	8,72-9,34
Sì (315)	<LoD	5,50	6,71	8,70	12,4	17,0	21,8	32,9	10,1	8,90	8,41-9,42
Ex (243)	<LoD	5,46	6,92	9,13	13,3	18,2	22,0	31,9	10,6	9,30	8,69-9,95
Alcol (1384)											
No (617)	<LoD	5,57	6,80	9,14	12,1	15,8	18,2	33,9	9,86	8,86	8,52-9,20
Sì (767)	<LoD	5,40	6,81	9,04	12,8	18,7	22,3	36,9	10,5	9,20	8,86-9,56
SIERO (LoD 0,50, N<LoD: 20)											
Totale (1344)	0,70	0,97	1,59	2,63	4,04	5,83	7,05	14,0	3,08	2,46	2,37-2,56
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,70	0,98	1,68	2,65	4,04	5,83	6,97	14,0	3,10	2,48	2,37-2,61
Donne (454)	0,68	0,95	1,49	2,57	4,02	5,78	7,29	11,8	3,03	2,41	2,26-2,58
Età, anni (1344) **											
18-35 (479)	0,73	0,92	1,58	2,76	4,18	5,75	7,18	14,0	3,15	2,53	2,38-2,70
36-50 (558)	0,80	1,03	1,74	2,65	4,15	6,00	7,06	12,1	3,17	2,55	2,40-2,71
51-65 (307)	0,60	0,90	1,49	2,43	3,52	5,33	7,23	11,8	2,80	2,20	2,01-2,40
Fumo (1319)											
No (783)	0,74	1,01	1,67	2,75	4,23	5,99	7,39	12,1	3,21	2,59	2,46-2,71
Sì (300)	0,60	0,90	1,56	2,69	3,89	5,82	7,06	14,0	3,00	2,39	2,19-2,60
Ex (236)	0,61	0,94	1,39	2,42	3,73	5,51	6,67	11,8	2,84	2,21	2,00-2,45
Alcol (1315)*											
No (572)	0,81	1,12	1,84	2,84	4,35	6,30	7,51	11,9	3,35	2,71	2,55-2,87
Sì (743)	0,63	0,90	1,44	2,47	3,85	5,45	6,80	14,0	2,90	2,30	2,18-2,42

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* p≤0,001, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

** p≤0,01, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

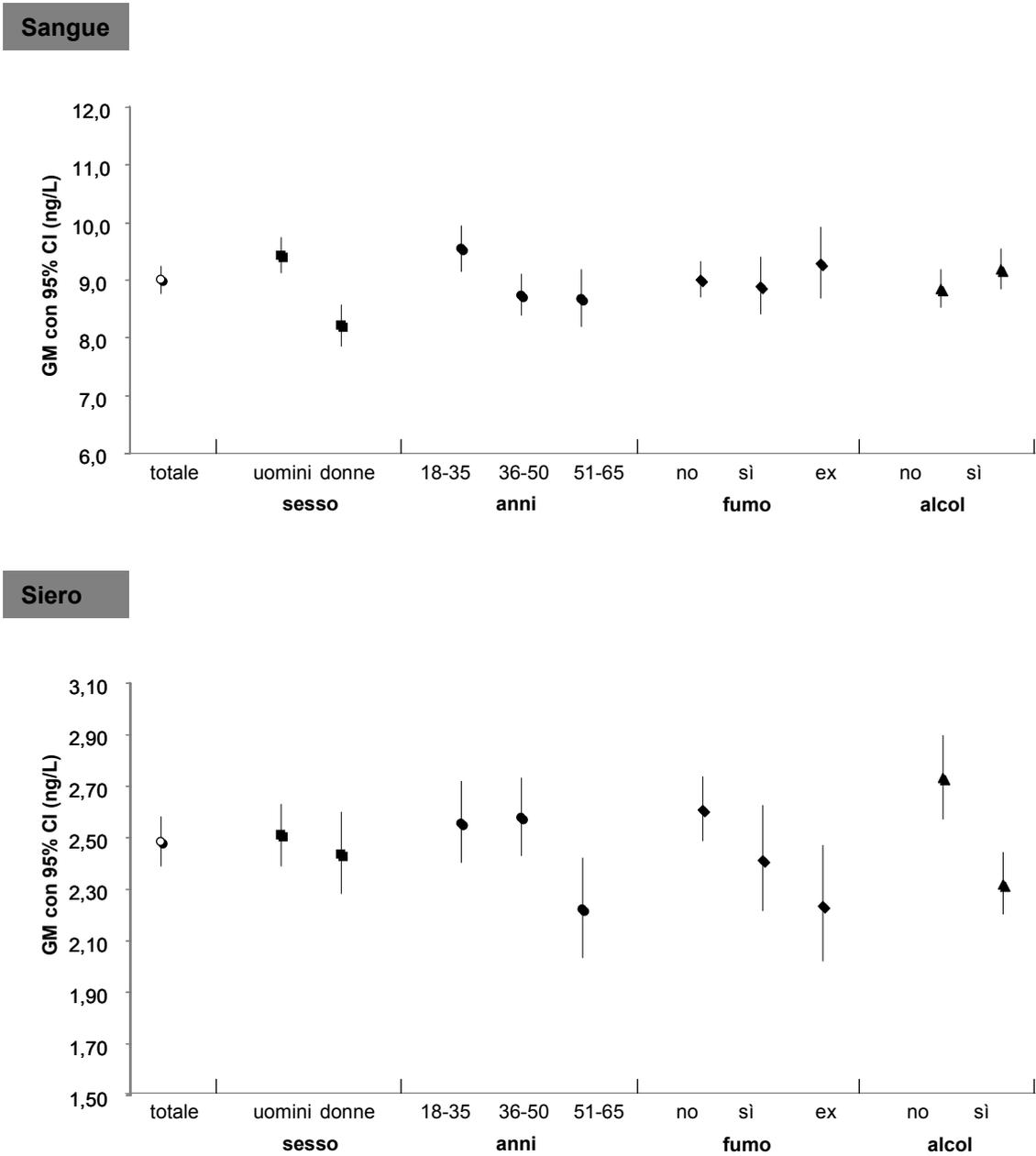


Figura A7. Iridio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

MANGANESE (Mn)**Tabella A8. Manganese: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,78, N<LoD: 0)											
Totale (1423)	4,41	5,19	6,56	8,30	10,4	12,8	14,5	53,4	8,74	8,19	8,04-8,35
Sesso (1423)											
Uomini (953)	4,34	5,18	6,50	8,23	10,2	12,6	14,1	19,1	8,56	8,06	7,88-8,24
Donne (470)	4,46	5,20	6,68	8,60	11,0	13,4	14,8	53,4	9,09	8,46	8,17-8,76
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	4,33	5,23	6,57	8,34	10,4	12,9	14,7	18,7	8,72	8,19	7,94-8,45
36-50 (582)	4,44	5,28	6,68	8,35	10,8	12,9	14,5	53,4	8,92	8,32	8,08-8,58
51-65 (325)	4,17	4,98	6,36	8,08	10,2	12,7	13,8	17,8	8,45	7,95	7,65-8,27
Fumo (1389)**											
No (831)	4,52	5,29	6,72	8,51	10,7	13,3	14,8	53,4	9,00	8,43	8,22-8,64
Sì (315)	4,42	5,19	6,36	7,92	9,84	12,1	13,1	19,1	8,27	7,82	7,53-8,12
Ex (243)	4,11	4,86	6,41	8,08	10,6	13,0	14,9	18,6	8,67	8,09	7,70-8,49
Alcol (1384)*											
No (617)	4,58	5,46	6,81	8,59	10,9	13,0	14,7	19,5	9,02	8,50	8,27-8,74
Sì (767)	4,32	5,01	6,38	8,06	10,2	12,6	14,6	53,4	8,57	8,00	7,80-8,22
SIERO (LoD 0,01, N<LoD: 0)											
Totale (1343)	0,48	0,57	0,71	0,89	1,05	1,25	1,41	2,33	0,90	0,85	0,84-0,87
Sesso (1343)											
Uomini (889)	0,51	0,58	0,71	0,89	1,07	1,27	1,44	2,26	0,91	0,87	0,85-0,88
Donne (454)	0,44	0,52	0,70	0,88	1,02	1,23	1,37	2,33	0,88	0,83	0,81-0,86
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	0,47	0,55	0,69	0,88	1,03	1,24	1,38	2,20	0,88	0,84	0,82-0,87
36-50 (558)	0,51	0,59	0,72	0,88	1,05	1,23	1,38	2,33	0,90	0,86	0,84-0,88
51-65 (306)	0,46	0,52	0,71	0,91	1,12	1,31	1,47	2,26	0,92	0,86	0,83-0,90
Fumo (1318)											
No (782)	0,48	0,57	0,70	0,87	1,03	1,22	1,39	2,24	0,89	0,85	0,83-0,86
Sì (300)	0,51	0,59	0,75	0,92	1,08	1,28	1,45	2,33	0,93	0,88	0,85-0,92
Ex (236)	0,47	0,56	0,71	0,89	1,10	1,30	1,42	2,26	0,91	0,87	0,83-0,90
Alcol (1314)											
No (572)	0,51	0,58	0,71	0,87	1,03	1,27	1,46	2,33	0,90	0,85	0,83-0,88
Sì (742)	0,47	0,56	0,71	0,90	1,06	1,25	1,39	2,26	0,91	0,86	0,84-0,88

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

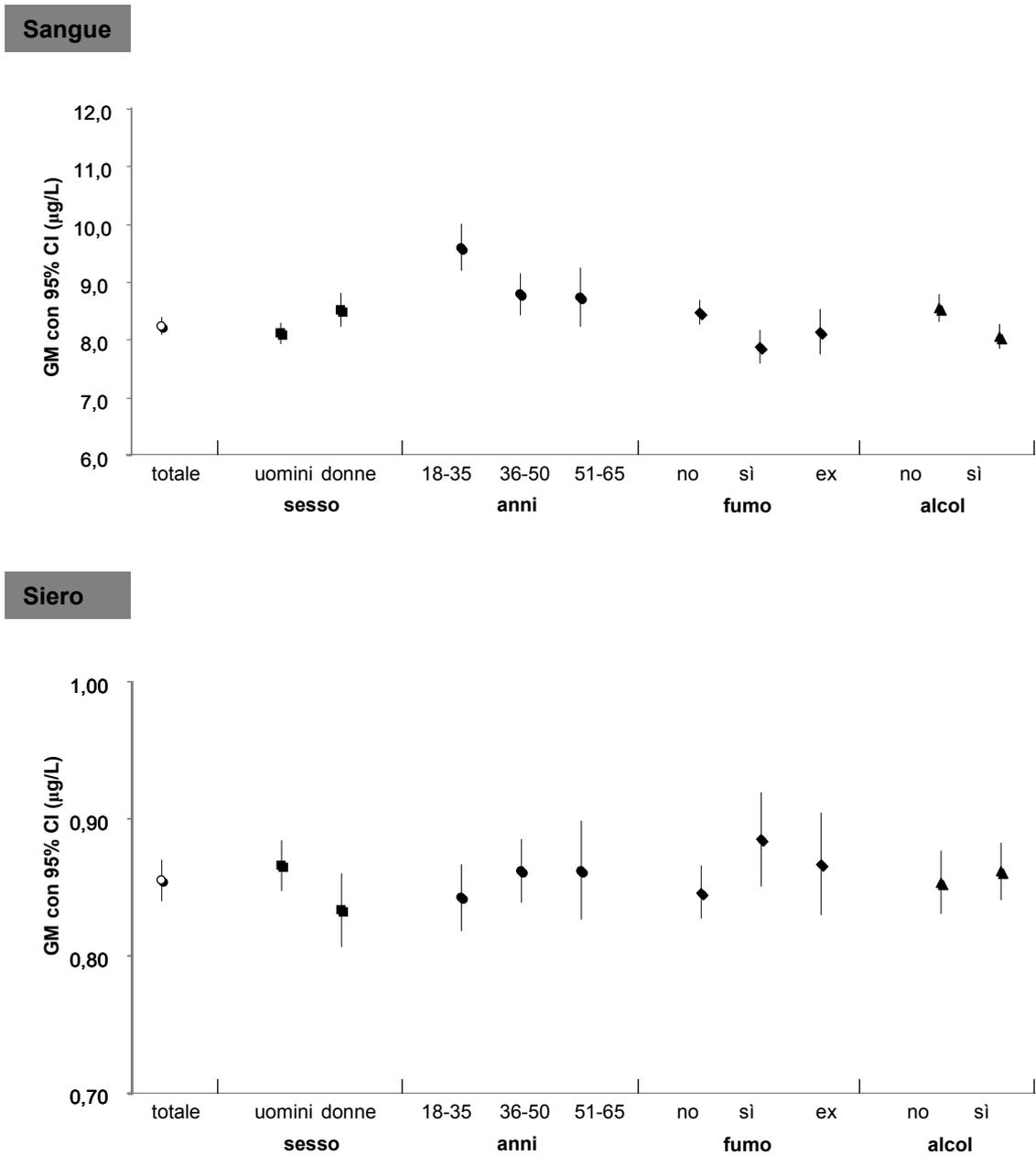


Figura A8. Manganese: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

MERCURIO (Hg)**Tabella A9. Mercurio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,29, N<LoD: 37)											
Totale (1423)	0,35	0,47	0,72	1,15	1,95	3,40	5,16	15,0	1,68	1,19	1,15-1,25
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	0,36	0,48	0,76	1,25	2,15	3,71	5,50	15,0	1,81	1,27	1,21-1,34
Donne (470)	0,34	0,45	0,65	1,00	1,67	2,60	3,71	11,3	1,41	1,05	0,98-1,12
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,35	0,49	0,71	1,15	1,75	3,13	4,52	13,8	1,58	1,15	1,08-1,23
36-50 (582)	0,36	0,45	0,71	1,13	2,11	3,53	5,22	15,0	1,72	1,20	1,12-1,28
51-65 (325)	0,34	0,47	0,76	1,24	2,14	3,60	5,19	11,3	1,76	1,25	1,14-1,37
Fumo (1389)											
No (831)	0,35	0,48	0,73	1,18	1,97	3,49	5,28	13,6	1,69	1,20	1,14-1,27
Sì (315)	0,34	0,45	0,71	1,09	1,76	2,85	3,95	13,8	1,52	1,10	1,00-1,20
Ex (243)	0,36	0,45	0,71	1,24	2,18	4,09	5,94	15,0	1,88	1,28	1,15-1,43
Alcol (1384)											
No (617)	0,36	0,46	0,71	1,13	1,81	2,93	4,28	10,5	1,52	1,14	1,07-1,21
Sì (767)	0,34	0,47	0,73	1,18	2,03	3,76	5,73	15,0	1,81	1,23	1,16-1,31
SIERO (LoD 0,08, N<LoD: 33)											
Totale (1344)	0,13	0,20	0,35	0,60	0,95	1,51	1,89	7,38	0,76	0,56	0,53-0,58
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,12	0,19	0,35	0,61	1,02	1,58	2,07	7,38	0,79	0,56	0,53-0,60
Donne (454)	0,15	0,22	0,36	0,58	0,90	1,31	1,63	5,22	0,70	0,55	0,51-0,58
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,14	0,21	0,39	0,60	0,93	1,50	1,88	5,22	0,76	0,57	0,53-0,61
36-50 (558)	0,14	0,19	0,36	0,61	0,98	1,53	1,95	7,38	0,79	0,57	0,53-0,61
51-65 (307)	0,11	0,18	0,31	0,57	0,95	1,44	1,72	3,15	0,71	0,53	0,48-0,58
Fumo (1319)											
No (783)	0,15	0,22	0,37	0,60	0,94	1,48	1,82	5,13	0,75	0,57	0,54-0,60
Sì (300)	0,08	0,16	0,30	0,56	0,90	1,46	1,65	3,67	0,69	0,49	0,44-0,55
Ex (236)	0,16	0,23	0,37	0,63	1,04	1,69	2,33	7,38	0,85	0,61	0,55-0,68
Alcol (1315)											
No (572)	0,15	0,20	0,35	0,58	0,91	1,44	1,76	7,38	0,73	0,55	0,51-0,59
Sì (743)	0,13	0,19	0,35	0,61	1,00	1,56	2,00	5,13	0,78	0,56	0,53-0,60

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

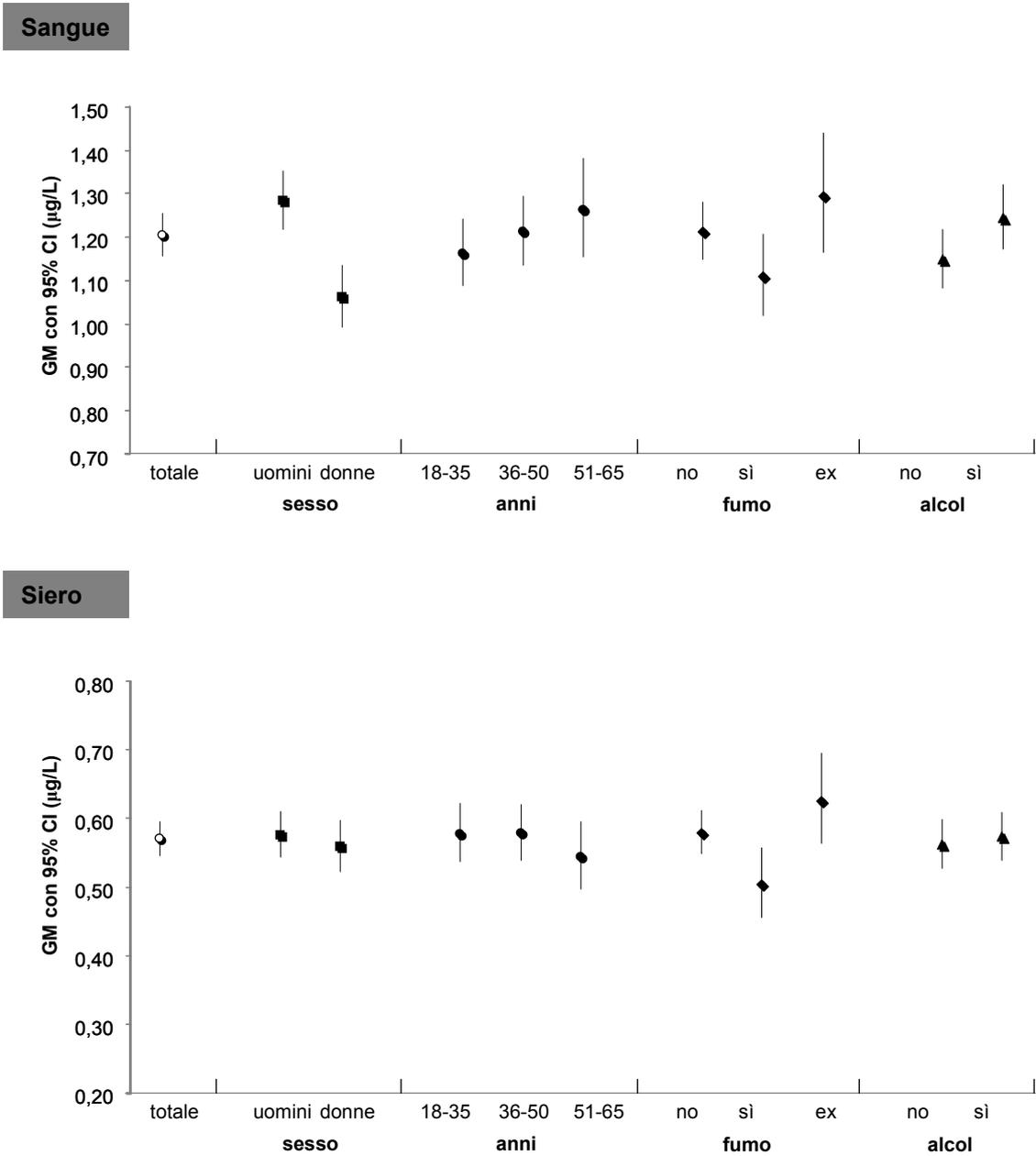


Figura A9. Mercurio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

MOLIBDENO (Mo)**Tabella A10. Molibdeno: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,31, N<LoD: 0)											
Totale (1423)	0,69	0,79	0,99	1,22	1,52	1,79	2,05	5,13	1,28	1,21	1,19-1,23
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,70	0,80	0,99	1,24	1,53	1,78	2,04	4,02	1,29	1,22	1,19-1,24
Donne (470)	0,67	0,78	0,97	1,21	1,51	1,81	2,08	5,13	1,27	1,20	1,16-1,24
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,70	0,80	0,98	1,23	1,56	1,86	2,10	4,02	1,31	1,23	1,20-1,27
36-50 (582)	0,71	0,78	1,00	1,25	1,52	1,75	1,96	3,63	1,72	1,21	1,18-1,24
51-65 (325)	0,63	0,78	0,97	1,19	1,46	1,75	2,06	5,13	1,25	1,18	1,14-1,22
Fumo (1389)											
No (831)	0,69	0,81	1,01	1,25	1,54	1,82	2,05	5,13	1,30	1,23	1,20-1,26
Sì (315)	0,67	0,77	0,96	1,20	1,46	1,72	2,09	2,90	1,25	1,18	1,14-1,23
Ex (243)	0,70	0,78	0,95	1,20	1,51	1,78	1,94	3,20	1,25	1,19	1,14-1,24
Alcol (1384)*											
No (617)	0,71	0,83	1,04	1,26	1,54	1,79	2,03	3,63	1,31	1,24	1,21-1,28
Sì (767)	0,68	0,78	0,95	1,19	1,49	1,78	2,09	5,13	1,26	1,19	1,16-1,22
SIERO (LoD 0,05, N<LoD: 0)											
Totale (1344)	0,43	0,53	0,68	0,90	1,17	1,48	1,83	9,21	0,90	0,89	0,87-0,91
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,42	0,51	0,66	0,89	1,16	1,48	1,86	7,13	0,97	0,88	0,85-0,90
Donne (454)	0,48	0,56	0,71	0,93	1,19	1,49	1,77	9,21	1,01	0,92	0,89-0,96
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,49	0,56	0,70	0,92	1,15	1,48	1,85	2,90	0,99	0,91	0,88-0,95
36-50 (558)	0,45	0,54	0,69	0,90	1,19	1,49	1,81	9,21	1,01	0,91	0,87-0,94
51-65 (307)	0,37	0,45	0,63	0,84	1,15	1,47	1,83	7,13	0,94	0,83	0,79-0,88
Fumo (1319)**											
No (783)	0,46	0,54	0,70	0,91	1,19	1,49	1,87	9,21	1,01	0,92	0,89-0,94
Sì (300)	0,48	0,57	0,69	0,90	1,15	1,49	1,78	7,13	1,00	0,90	0,86-0,94
Ex (236)	0,33	0,43	0,61	0,83	1,10	1,38	1,53	3,91	0,89	0,80	0,75-0,85
Alcol (1315)*											
No (572)	0,49	0,58	0,73	0,96	1,21	1,51	1,85	9,21	1,04	0,95	0,92-0,98
Sì (743)	0,40	0,49	0,65	0,85	1,10	1,42	1,80	7,13	0,94	0,85	0,82-0,87

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

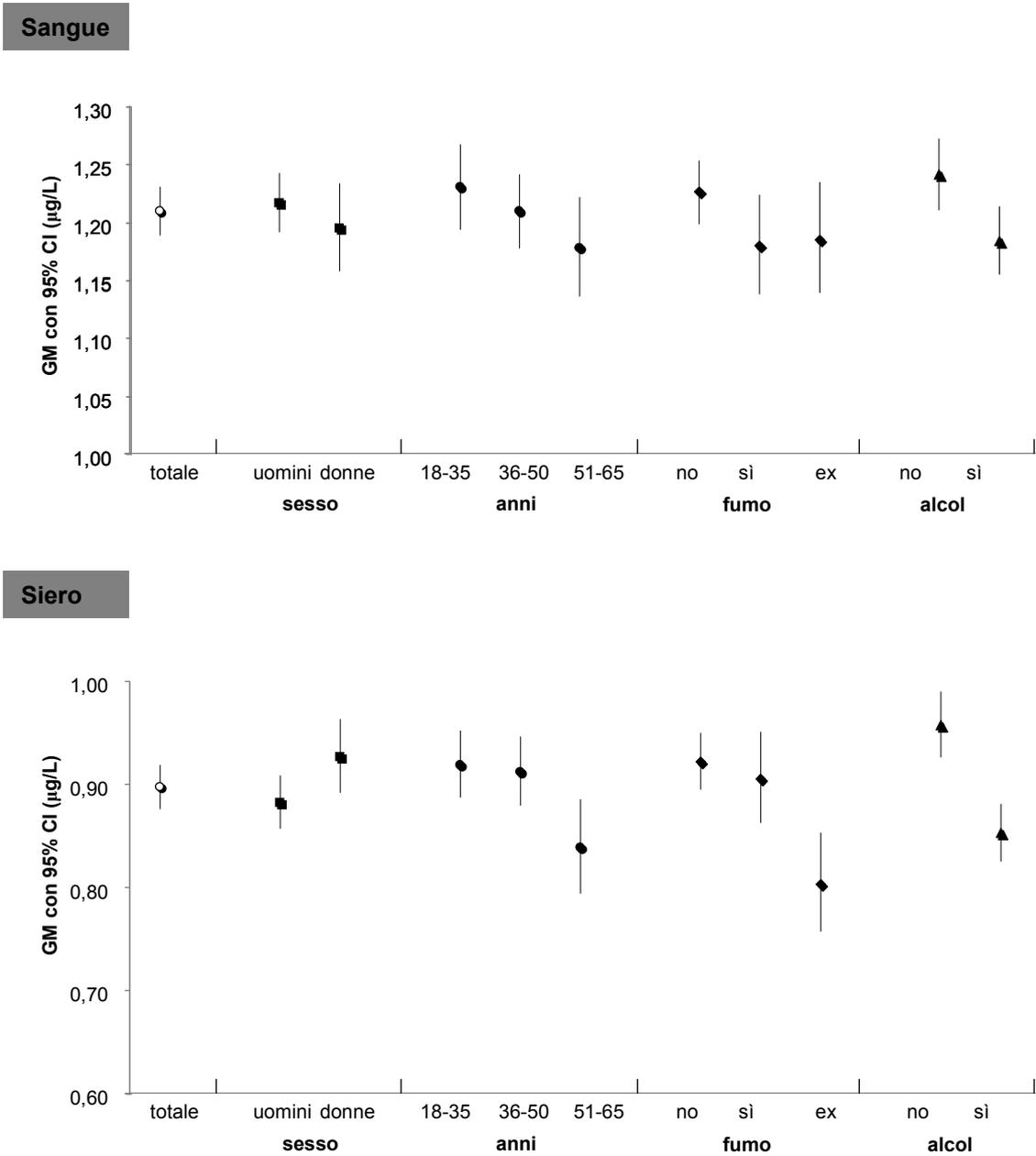


Figura A10. Molibdeno: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

NICHEL (Ni)**Tabella A11. Nichel: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,35, N<LoD: 80)											
Totale (1422)	<LoD	0,41	0,58	0,90	1,38	1,95	2,62	50,5	1,23	0,89	0,86-0,92
Sesso (1422)											
Uomini (952)	<LoD	0,41	0,58	0,90	1,38	2,02	2,61	50,5	1,27	0,89	0,85-0,94
Donne (470)	<LoD	0,42	0,57	0,89	1,39	1,86	2,65	36,6	1,16	0,88	0,83-0,94
Età, anni (1422)											
18-35 (516)	<LoD	0,42	0,60	0,90	1,36	1,88	2,46	32,8	1,13	0,88	0,84-0,94
36-50 (581)	0,35	0,42	0,56	0,86	1,34	1,89	2,73	47,8	1,21	0,88	0,83-0,93
51-65 (325)	<LoD	0,38	0,55	0,93	1,45	2,38	3,01	50,5	1,43	0,91	0,84-1,00
Fumo (1388)											
No (830)	<LoD	0,41	0,58	0,91	1,40	1,97	2,72	50,5	1,32	0,90	0,86-0,95
Sì (315)	<LoD	0,39	0,55	0,89	1,32	1,81	2,51	7,07	1,07	0,85	0,79-0,92
Ex (243)	0,36	0,43	0,61	0,89	1,43	2,15	2,78	10,1	1,15	0,90	0,83-0,95
Alcohol (1383)											
No (617)	0,37	0,43	0,56	0,90	1,35	1,77	2,46	36,6	1,12	0,88	0,84-0,92
Sì (766)	<LoD	0,39	0,58	0,89	1,41	2,30	3,01	50,5	1,33	0,90	0,85-0,95
SIERO (LoD 0,03, N<LoD: 19)											
Totale (1343)	0,09	0,14	0,27	0,39	0,58	0,82	0,94	10,5	0,45	0,35	0,34-0,37
Sesso (1343)											
Uomini (889)	0,07	0,12	0,26	0,39	0,55	0,82	0,95	10,5	0,45	0,34	0,33-0,36
Donne (454)	0,09	0,17	0,28	0,39	0,61	0,81	0,90	1,56	0,45	0,37	0,35-0,40
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	0,09	0,15	0,26	0,38	0,57	0,81	0,95	10,5	0,46	0,35	0,33-0,38
36-50 (558)	0,08	0,13	0,27	0,39	0,58	0,84	0,98	9,74	0,46	0,35	0,33-0,38
51-65 (306)	0,09	0,17	0,27	0,40	0,58	0,79	0,85	2,03	0,44	0,36	0,34-0,39
Fumo (1318)											
No (782)	0,09	0,14	0,27	0,39	0,57	0,82	0,95	10,5	0,45	0,35	0,34-0,37
Sì (300)	0,08	0,13	0,27	0,40	0,62	0,83	0,95	9,74	0,48	0,36	0,33-0,40
Ex (236)	0,07	0,14	0,26	0,39	0,56	0,76	0,88	1,33	0,42	0,34	0,31-0,38
Alcol (1314)*											
No (572)	0,13	0,18	0,29	0,41	0,60	0,82	0,99	9,74	0,48	0,39	0,37-0,41
Sì (742)	0,07	0,11	0,25	0,38	0,55	0,81	0,90	10,5	0,44	0,33	0,31-0,35

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

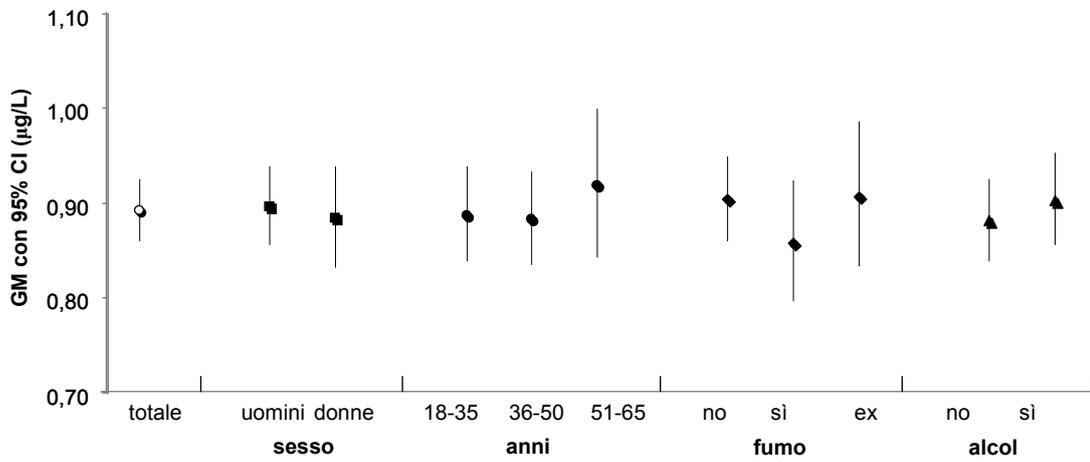
AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

Sangue



Siero

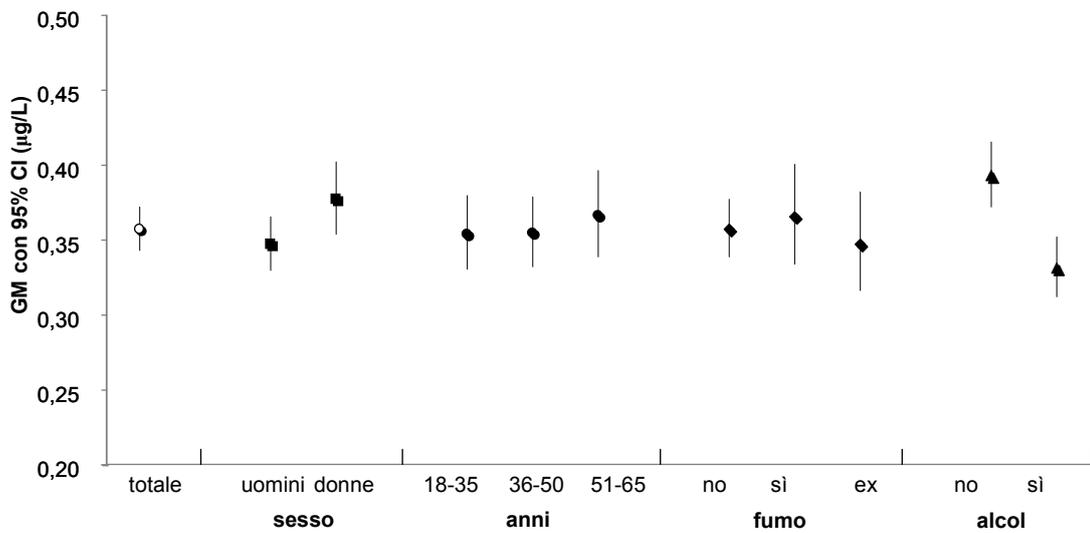


Figura A11. Nichel: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

PALLADIO (Pd)**Tabella A12. Palladio: concentrazioni (ng/L) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 15,0, N<LoD: 125)											
Totale (1423)	<LoD	15,5	19,4	25,2	32,2	40,7	47,6	390	26,9	24,0	23,4-24,6
Sesso (1423)											
Uomini (953)	<LoD	15,6	19,8	25,4	32,4	41,0	49,1	390	27,4	24,4	23,6-25,2
Donne (470)	<LoD	15,2	18,7	24,7	31,5	39,6	45,3	79,0	25,7	23,2	22,2-24,2
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	15,4	19,2	25,5	32,2	40,0	46,4	111	26,6	24,0	22,9-25,0
36-50 (582)	<LoD	15,5	19,9	25,1	32,2	40,8	49,7	207	26,9	24,1	23,2-25,1
51-65 (325)	<LoD	15,6	18,9	25,0	32,1	41,2	47,3	390	27,2	23,8	22,6-25,1
Fumo (1389)											
No (831)	<LoD	15,5	19,7	25,3	32,4	40,6	47,5	207	26,8	24,1	23,3-24,9
Sì (315)	<LoD	16,3	19,1	24,6	31,3	40,9	47,3	75,7	26,3	24,1	22,9-25,3
Ex (243)	<LoD	<LoD	19,4	25,6	34,2	41,1	51,3	390	28,2	23,9	22,3-25,7
Alcol (1384)											
No (617)	<LoD	15,4	19,3	25,4	31,9	40,2	44,4	207	26,4	23,8	22,9-24,7
Sì (767)	<LoD	15,7	19,6	25,2	32,6	41,3	50,7	390	27,4	24,3	23,5-25,2
SIERO (LoD 2,85, N<LoD: 40)											
Totale (1343)	3,69	5,00	7,32	11,2	16,0	22,5	29,4	130,5	12,9	10,6	10,2-10,9
Sesso (1343)*											
Uomini (889)	4,05	5,15	7,89	11,7	17,0	24,4	31,5	64,8	13,7	11,2	10,8-11,8
Donne (454)	3,07	4,30	6,44	9,70	14,6	19,3	24,2	130,5	11,4	9,36	8,81-9,95
Età, anni (1343)*											
18-35 (479)	3,18	4,59	6,65	10,0	15,0	20,3	25,5	64,8	11,7	9,68	9,13-10,3
36-50 (558)	4,34	5,52	7,79	11,6	16,7	24,4	30,6	63,9	13,6	11,2	10,6-11,8
51-65 (306)	3,02	4,69	7,75	11,9	17,1	23,4	30,2	130,5	13,6	10,9	10,1-11,8
Fumo (1318)											
No (782)	3,77	5,02	7,32	10,8	15,8	21,7	29,0	64,8	12,7	10,5	10,0-10,9
Sì (300)	3,93	5,04	7,26	10,9	15,6	21,0	26,3	50,1	12,4	10,3	9,64-11,1
Ex (236)	<LoD	4,87	7,97	12,5	18,5	27,4	36,0	130,5	14,8	11,5	10,5-12,7
Alcol (1314)											
No (572)	4,24	5,60	7,80	11,3	16,0	22,2	28,9	130,5	13,2	11,0	10,2-11,5
Sì (742)	3,13	4,65	7,16	11,1	16,3	23,1	30,1	64,8	12,8	10,4	9,86-10,9

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

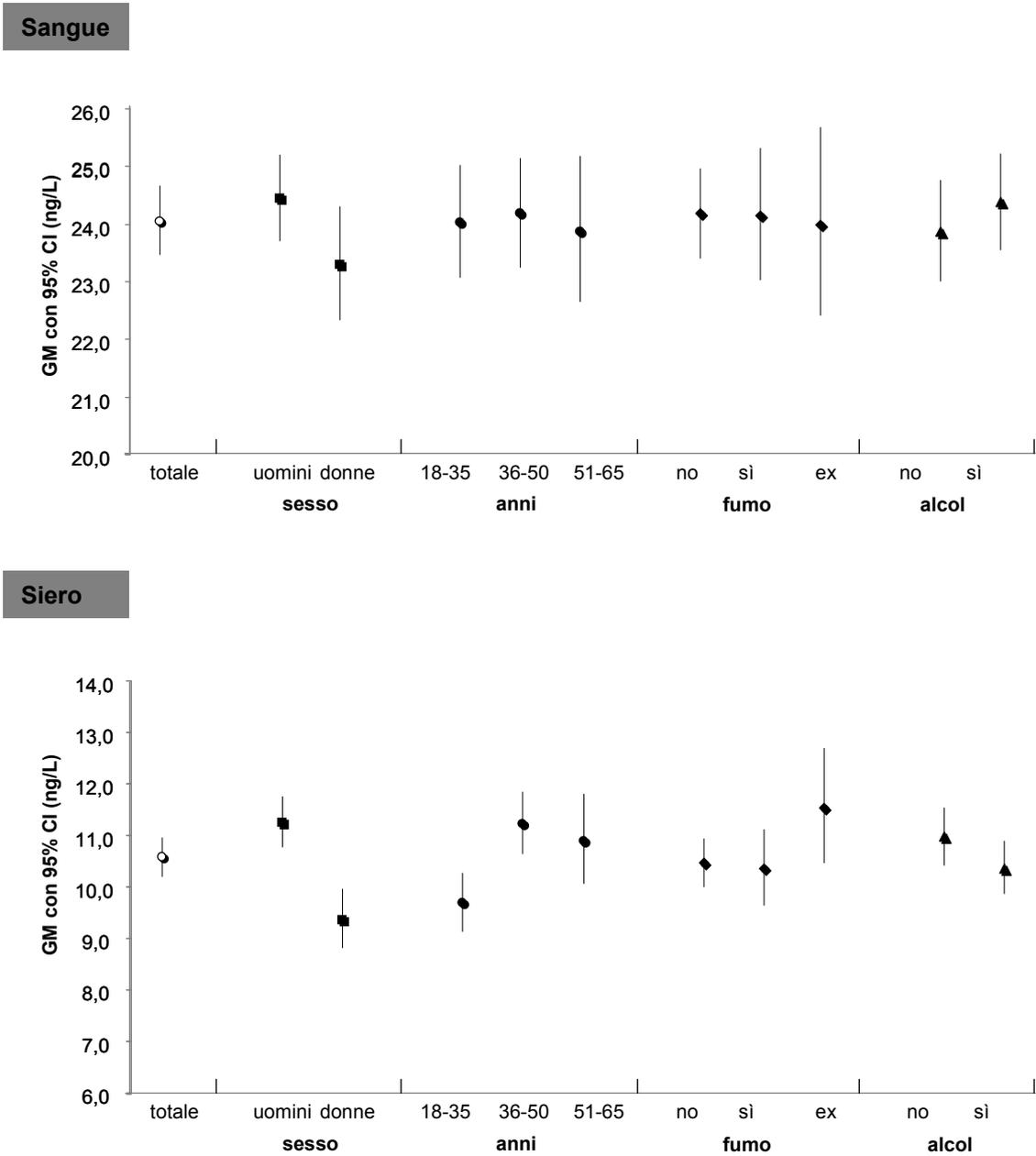


Figura A12. Palladio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

PIOMBO (Pb)**Tabella A13. Piombo: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 1,03, N<LoD: 1)											
Totale (1423)	7,38	9,04	13,0	20,2	30,9	43,4	51,7	215	24,0	19,9	19,2-20,5
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	8,73	10,4	15,1	22,8	33,0	45,6	53,9	209	26,2	22,2	21,4-23,0
Donne (470)	6,21	7,49	10,3	15,1	24,1	38,1	44,9	215	19,6	15,9	15,0-16,9
Età, anni (1423)*											
18-35 (516)	6,37	7,67	10,4	15,1	22,9	32,9	41,7	215	18,9	15,6	14,8-16,5
36-50 (582)	8,11	10,2	14,2	20,5	30,3	43,1	50,2	209	24,3	20,6	19,7-21,6
51-65 (325)	9,05	12,7	20,5	28,7	39,4	52,3	62,2	192	31,7	27,2	25,5-28,9
Fumo (1389)*											
No (831)	6,88	8,49	12,1	18,7	28,6	41,7	49,7	215	22,5	18,5	17,8-19,3
Sì (315)	7,90	9,41	13,3	21,0	32,0	44,1	50,1	192	24,8	20,8	19,5-22,2
Ex (243)	8,95	11,6	15,5	24,3	34,7	50,3	61,3	209	28,8	23,9	22,2-25,8
Alcol (1384)*											
No (617)	6,67	8,30	11,9	17,9	28,6	40,7	50,3	215	22,2	18,1	17,2-19,0
Sì (767)	8,16	9,79	14,2	22,1	31,9	45,6	53,9	192	25,6	21,5	20,6-22,4
SIERO (LoD 0,04, N<LoD: 19)											
Totale (1344)	0,05	0,07	0,11	0,17	0,27	0,44	0,60	29,3	0,26	0,17	0,17-0,18
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,05	0,07	0,11	0,17	0,26	0,43	0,59	29,3	0,26	0,17	0,16-0,18
Donne (454)	0,06	0,08	0,12	0,17	0,28	0,45	0,63	12,6	0,28	0,18	0,17-0,19
Età, anni 1344)											
18-35 (479)	0,05	0,07	0,11	0,16	0,26	0,46	0,68	3,35	0,23	0,17	0,15-0,18
36-50 (558)	0,05	0,07	0,12	0,17	0,27	0,41	0,50	6,09	0,23	0,17	0,16-0,18
51-65 (307)	0,05	0,07	0,11	0,17	0,28	0,45	0,69	29,3	0,38	0,18	0,16-0,20
Fumo (1319)**											
No (783)	0,05	0,07	0,11	0,16	0,25	0,39	0,50	1,46	0,21	0,16	0,15-0,17
Sì (300)	0,05	0,07	0,11	0,17	0,26	0,46	0,68	6,09	0,25	0,18	0,16-0,19
Ex (236)	0,05	0,08	0,12	0,19	0,31	0,62	0,96	29,3	0,47	0,20	0,18-0,23
Alcol (1315)											
No (572)	0,05	0,08	0,11	0,17	0,27	0,42	0,52	6,09	0,23	0,17	0,16-0,18
Sì (743)	0,05	0,07	0,11	0,17	0,27	0,46	0,65	29,3	0,29	0,17	0,16-0,18

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

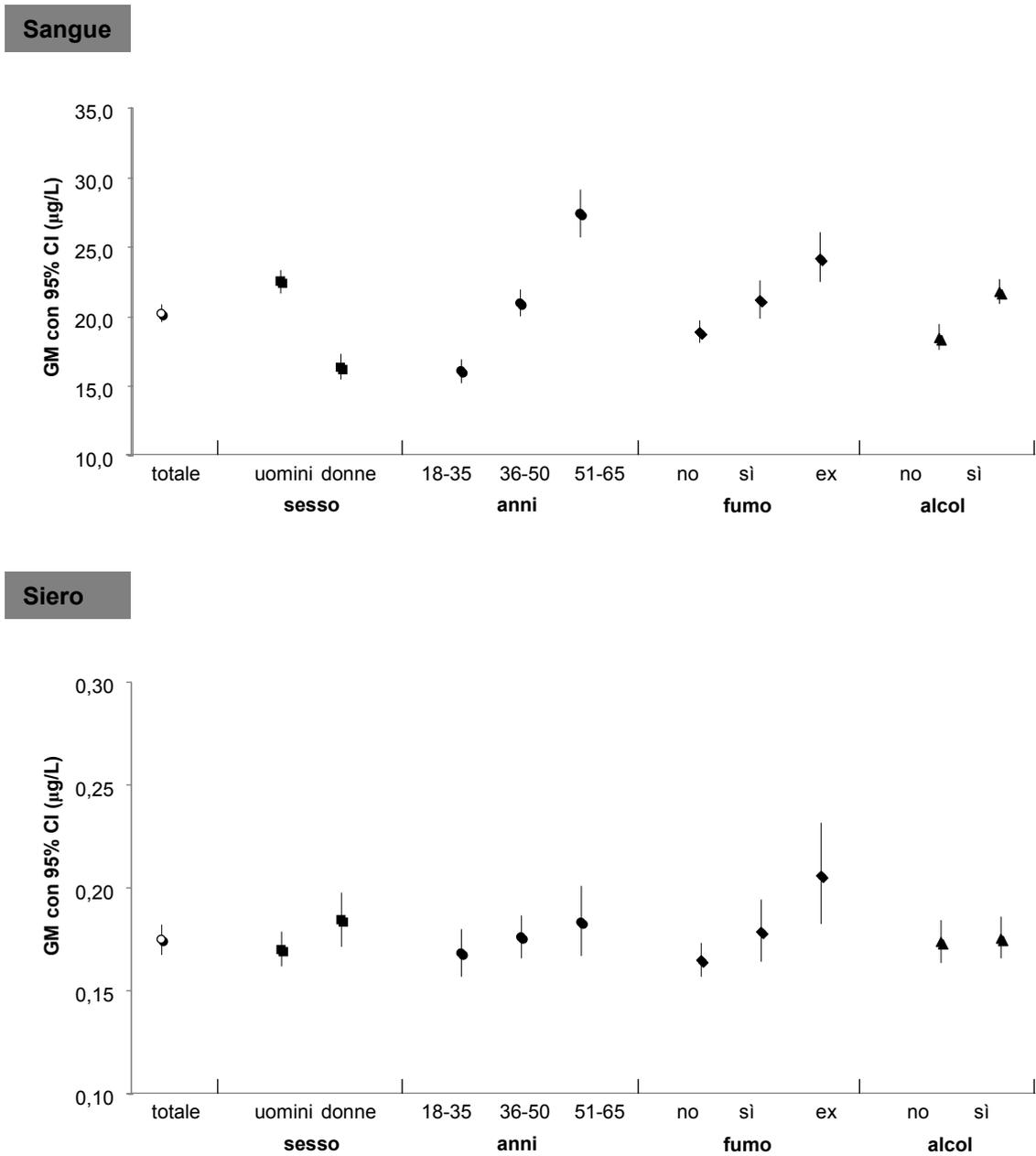


Figura A13. Piombo: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

PLATINO (Pt)**Tabella A14. Platino: concentrazioni (ng/L) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 5,00, N<LoD: 59)											
Totale (1423)	5,28	6,88	10,2	15,1	20,6	27,3	31,6	95,0	16,4	14,1	13,6-14,5
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	5,56	7,49	10,8	16,0	21,7	28,7	35,1	95,0	17,5	14,9	14,4-15,5
Donne (470)	<LoD	6,49	9,26	13,9	18,9	23,4	28,3	57,7	14,5	12,5	11,8-13,2
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	7,50	15,4	19,2	25,5	32,2	40,0	46,4	95,0	17,2	14,7	14,0-15,5
36-50 (582)	7,50	15,5	19,9	25,1	32,2	40,8	49,7	56,8	16,2	14,1	13,5-14,8
51-65 (325)	7,50	15,6	18,9	25,0	32,1	41,2	47,3	75,5	15,5	12,9	12,0-13,8
Fumo (1389)											
No (831)	5,33	6,86	10,2	15,1	20,3	26,3	30,2	75,5	16,1	13,9	13,4-14,5
Sì (315)	<LoD	7,32	10,2	14,8	20,1	27,7	33,8	95,0	16,4	14,0	13,1-14,9
Ex (243)	5,13	6,23	9,62	15,6	21,8	30,2	37,9	74,6	17,2	14,3	13,2-15,5
Alcol (1384)**											
No (617)	5,06	6,64	9,86	14,5	19,5	24,4	28,6	74,6	15,3	13,3	12,7-13,9
Sì (767)	5,27	7,13	10,3	15,6	21,8	29,6	35,5	95,0	17,2	14,6	14,0-15,2
SIERO (LoD 0,74, N<LoD: 6)											
Totale (1344)	1,64	2,21	3,62	5,64	7,97	10,8	13,3	475	6,79	5,23	5,04-5,42
Sesso (1344)											
Uomini (890)	1,58	2,14	3,44	5,50	7,94	10,8	13,7	475	6,94	5,14	4,91-5,38
Donne (454)	1,74	2,30	3,93	5,87	8,12	10,8	12,5	60,6	6,50	5,41	5,10-5,73
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	1,63	2,31	3,77	5,66	8,52	11,6	14,1	60,6	6,76	5,40	5,08-5,75
36-50 (558)	1,51	2,17	3,60	5,85	8,03	10,6	13,0	475	7,15	5,23	4,94-5,54
51-65 (307)	1,74	2,19	3,35	5,13	7,41	9,69	12,6	121	6,19	4,96	4,62-5,31
Fumo (1319)											
No (783)	1,70	2,30	3,75	5,79	8,30	11,0	13,5	475	7,14	5,38	5,13-5,64
Sì (300)	1,83	2,42	3,73	5,81	7,89	10,4	12,4	32,4	6,40	5,32	4,95-5,72
Ex (236)	1,32	1,78	2,88	5,18	7,87	10,6	13,3	121	6,28	4,66	4,24-5,13
Alcol (1315)*											
No (572)	2,00	2,56	4,27	6,15	8,67	11,6	14,4	60,6	7,05	5,88	5,60-6,19
Sì (743)	1,43	1,96	3,22	5,09	7,55	10,4	12,5	475	6,62	4,77	4,53-5,02

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* p≤0,001, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

** p≤0,01, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

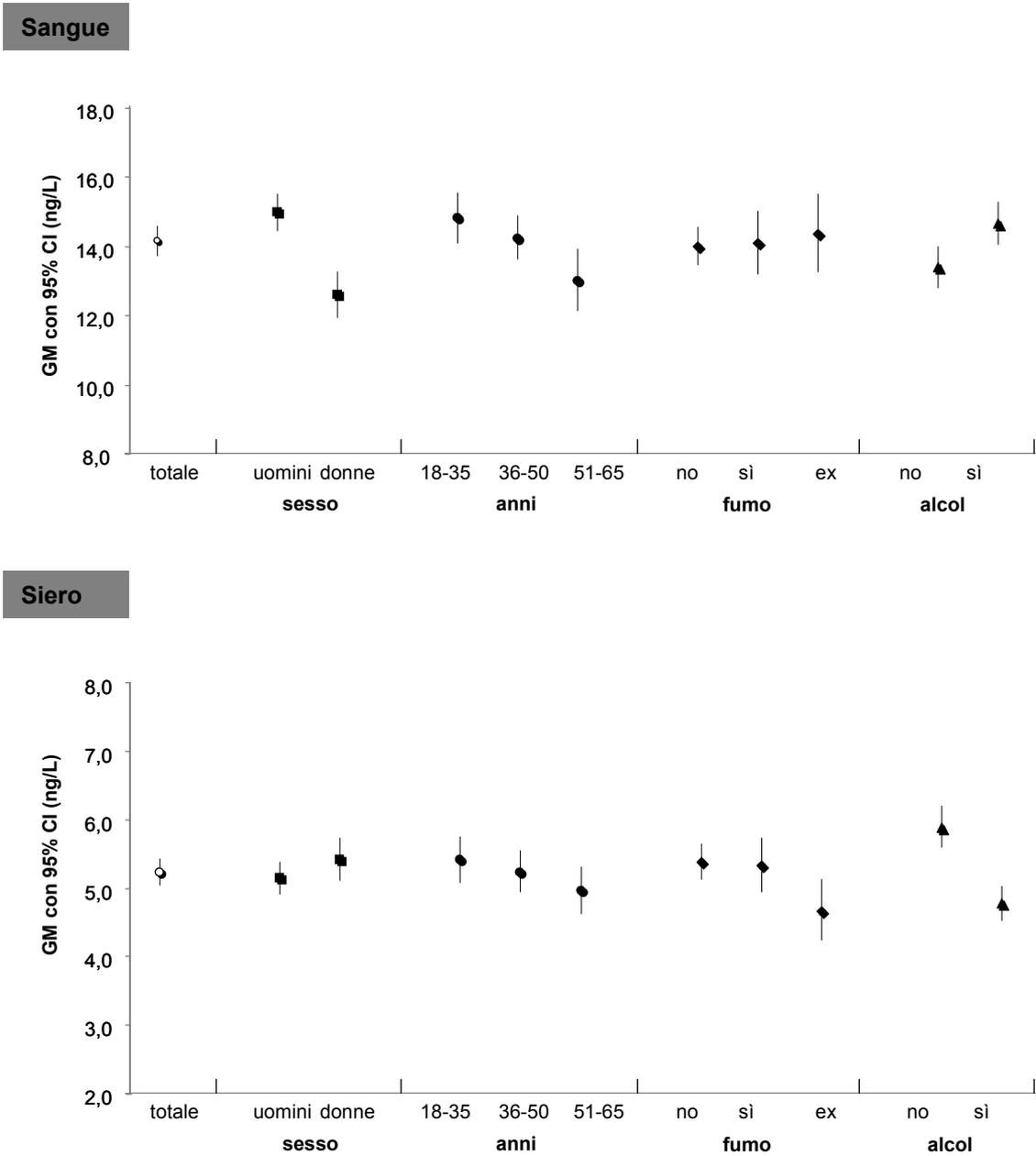


Figura A14. Platino: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

RODIO (Rh)**Tabella A15. Rodio: concentrazioni (ng/L) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 15,0, N<LoD: 220)											
Totale (1423)	<LoD	<LoD	16,2	18,9	24,0	28,8	32,2	59,3	19,6	18,0	17,6-18,4
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	<LoD	<LoD	15,8	18,5	22,9	28,3	31,0	46,0	18,9	17,3	16,8-17,8
Donne (470)	<LoD	<LoD	16,7	19,8	25,5	30,5	33,6	59,3	21,0	19,5	18,8-20,2
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	<LoD	<LoD	16,3	19,3	24,7	30,3	33,8	59,3	20,3	18,7	18,0-19,4
36-50 (582)	<LoD	<LoD	16,1	18,8	24,0	29,0	31,8	51,9	19,4	17,8	17,2-18,4
51-65 (325)	<LoD	<LoD	15,9	18,3	22,8	27,0	29,6	38,7	18,7	17,3	16,6-18,2
Fumo (1389)											
No (831)	<LoD	<LoD	16,2	19,2	24,4	29,6	32,4	59,3	19,9	18,3	17,8-18,9
Sì (315)	<LoD	<LoD	15,9	18,5	22,9	27,0	29,8	40,7	18,8	17,4	16,6-18,2
Ex (243)	<LoD	<LoD	16,0	18,2	23,1	28,6	32,2	51,9	19,0	17,4	16,4-18,4
Alcol (1384)*											
No (617)	<LoD	<LoD	16,5	19,7	25,0	29,9	33,1	59,3	20,4	18,9	18,3-19,5
Sì (767)	<LoD	<LoD	15,8	18,3	22,6	28,3	30,8	59,2	18,8	17,2	16,7-17,7
SIERO (LoD 2,05, N<LoD: 32)											
Totale (1343)	3,21	4,29	6,56	10,2	14,1	18,8	23,1	56,4	11,1	9,28	8,97-9,60
Sesso (1343)*											
Uomini (889)	2,98	3,98	6,17	9,73	13,2	16,9	19,7	56,4	10,3	8,73	8,38-9,10
Donne (454)	3,86	4,86	7,36	11,0	15,6	22,9	27,3	43,0	12,5	10,4	9,84-11,1
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	2,81	3,97	6,31	10,0	14,4	19,3	25,0	56,4	11,1	9,07	8,52-9,66
36-50 (558)	3,36	4,32	6,73	10,1	13,8	18,8	21,8	43,0	11,0	9,34	8,89-9,82
51-65 (306)	3,60	4,63	6,79	10,6	14,0	18,4	21,7	47,8	11,1	9,48	8,85-10,2
Fumo (1318)											
No (782)	2,95	4,20	6,55	10,3	14,0	19,0	24,5	56,4	11,2	9,27	8,85-9,71
Sì (300)	3,35	4,42	6,47	10,2	14,7	18,5	21,3	33,7	11,0	9,32	8,68-10,0
Ex (236)	3,34	4,26	6,88	9,74	13,2	18,9	21,3	47,8	10,8	9,28	8,61-10,0
Alcol (1314)											
No (572)	3,33	4,24	6,57	10,2	14,3	19,3	24,2	56,4	11,2	9,33	8,85-9,84
Sì (742)	3,16	4,30	6,50	10,2	13,9	18,4	21,8	47,8	11,0	9,23	8,82-9,67

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

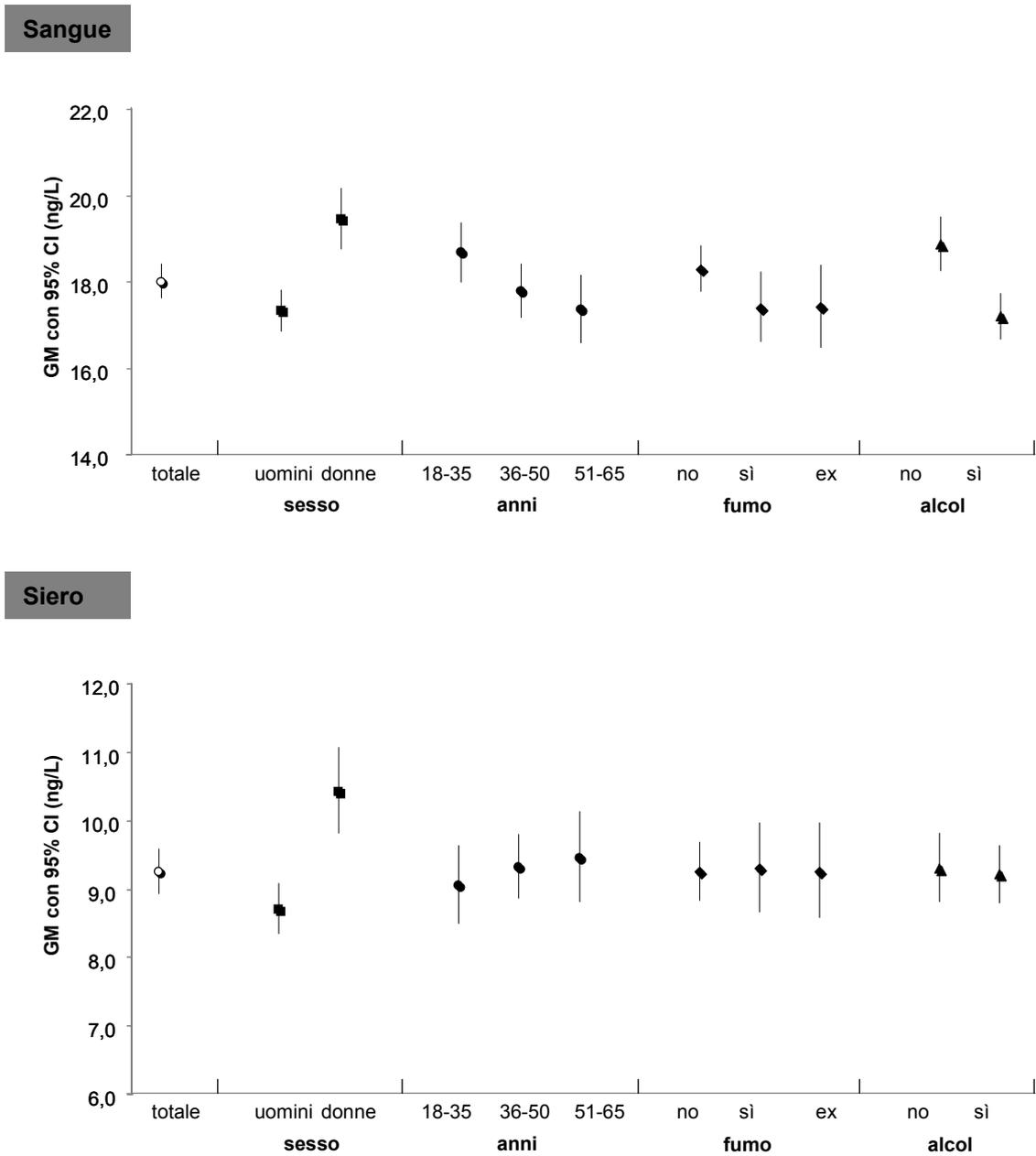


Figura A15. Rodio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

STAGNO (Sn)**Tabella A16. Stagno: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,095, N<LoD: 32)											
Totale (1423)	0,124	0,169	0,289	0,501	0,975	1,754	2,250	86,5	1,261	0,539	0,512-0,568
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,130	0,172	0,286	0,524	0,976	1,825	2,255	86,5	1,305	0,552	0,518-0,588
Donne (470)	0,109	0,164	0,296	0,476	0,963	1,725	2,164	57,1	1,172	0,514	0,469-0,563
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,129	0,171	0,292	0,489	0,997	1,667	2,218	70,3	1,019	0,527	0,486-0,571
36-50 (582)	0,116	0,158	0,280	0,504	0,926	1,725	2,145	42,8	0,912	0,506	0,468-0,547
51-65 (325)	0,142	0,184	0,299	0,511	1,111	1,992	3,206	86,5	2,270	0,625	0,552-0,708
Fumo (1389)											
No (831)	0,130	0,181	0,291	0,496	0,948	1,696	2,222	86,5	1,240	0,534	0,500-0,570
Sì (315)	0,109	0,145	0,272	0,458	0,866	1,705	2,089	48,0	1,102	0,488	0,437-0,546
Ex (243)	0,132	0,176	0,299	0,557	1,305	2,067	3,075	43,5	1,514	0,610	0,531-0,700
Alcol (1384)											
No (617)	0,129	0,164	0,272	0,473	0,893	1,650	2,107	78,1	1,183	0,507	0,469-0,547
Sì (767)	0,120	0,177	0,299	0,521	1,012	1,920	2,292	86,5	1,320	0,561	0,522-0,603
SIERO (LoD 0,06, N<LoD: 23)											
Totale (1344)	0,11	0,14	0,21	0,34	0,51	0,85	1,27	5,19	0,46	0,34	0,32-0,35
Sesso (1344)*											
Uomini (890)	0,11	0,15	0,23	0,36	0,56	0,94	1,37	5,19	0,49	0,36	0,34-0,38
Donne (454)	0,10	0,13	0,19	0,30	0,46	0,75	1,15	3,37	0,40	0,30	0,28-0,32
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,11	0,14	0,21	0,32	0,48	0,75	1,20	4,28	0,43	0,32	0,30-0,34
36-50 (558)	0,11	0,14	0,21	0,34	0,51	0,82	1,14	5,19	0,45	0,34	0,32-0,36
51-65 (307)	0,09	0,14	0,23	0,36	0,62	1,07	1,52	4,72	0,53	0,37	0,33-0,41
Fumo (1319)**											
No (783)	0,11	0,14	0,21	0,32	0,49	0,85	1,19	5,19	0,44	0,33	0,31-0,34
Sì (300)	0,11	0,13	0,21	0,33	0,52	0,80	1,21	4,28	0,44	0,34	0,31-0,36
Ex (236)	0,10	0,16	0,25	0,39	0,60	0,93	1,48	3,79	0,52	0,38	0,34-0,42
Alcol (1315)											
No (572)	0,11	0,14	0,21	0,32	0,46	0,75	1,10	3,11	0,41	0,32	0,30-0,34
Sì (743)	0,11	0,14	0,21	0,35	0,57	0,94	1,40	5,19	0,49	0,35	0,33-0,37

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

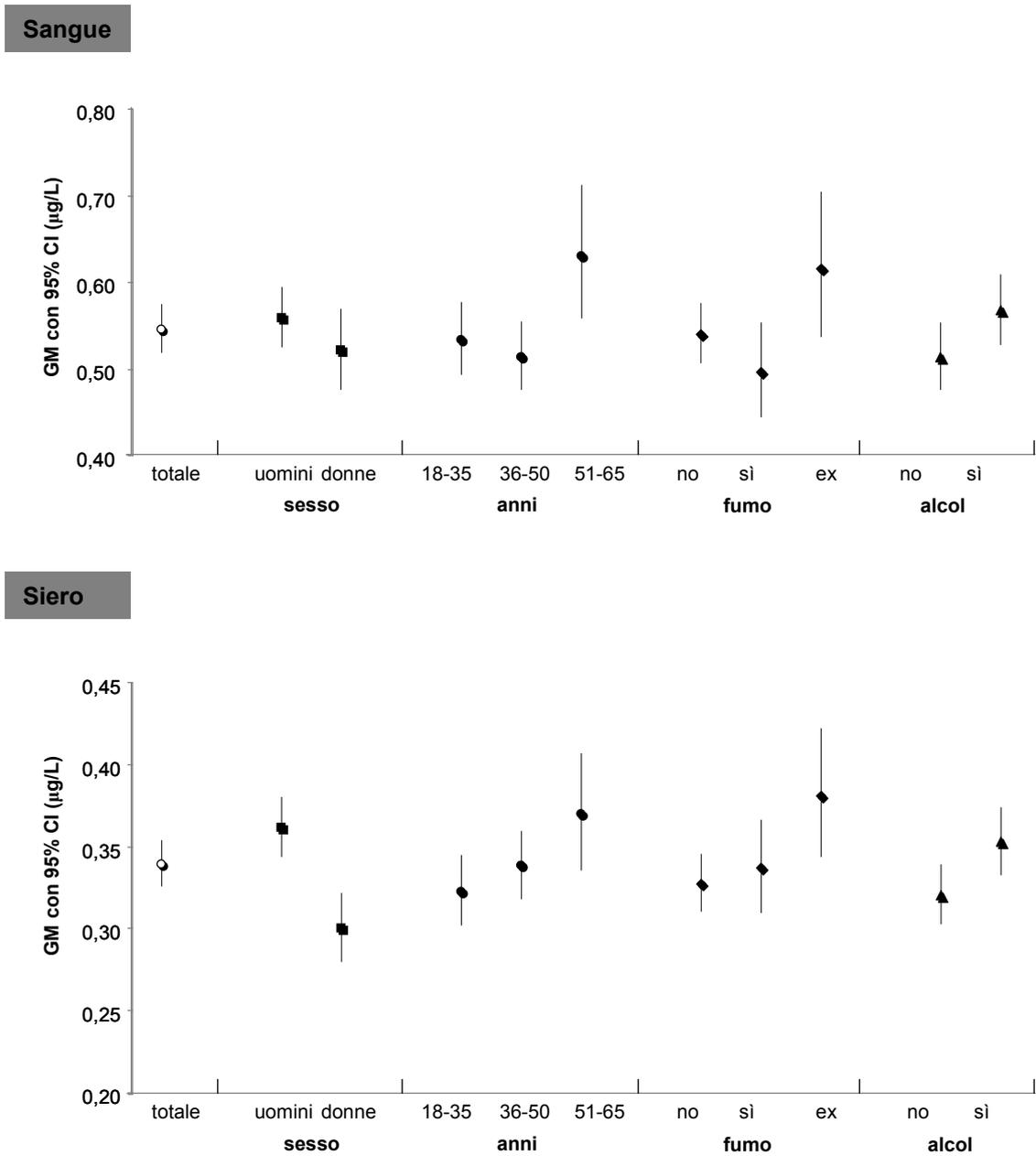


Figura A16. Stagno: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

TALLIO (TI)**Tabella A17. Tallio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,015, N<LoD: 21)											
Totale (1423)	0,018	0,020	0,026	0,034	0,048	0,074	0,098	0,74	0,045	0,037	0,035-0,038
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,017	0,020	0,026	0,034	0,048	0,073	0,095	0,47	0,043	0,036	0,035-0,037
Donne (470)	0,018	0,021	0,025	0,033	0,049	0,077	0,121	0,74	0,049	0,037	0,035-0,039
Età, anni (1423)											
18-35 (516)	0,018	0,021	0,026	0,034	0,050	0,079	0,106	0,74	0,048	0,038	0,036-0,040
36-50 (582)	0,018	0,020	0,026	0,034	0,048	0,073	0,093	0,47	0,043	0,036	0,035-0,038
51-65 (325)	0,017	0,019	0,024	0,033	0,048	0,073	0,113	0,37	0,043	0,035	0,033-0,037
Fumo (1389)											
No (831)	0,017	0,020	0,026	0,035	0,050	0,077	0,097	0,62	0,045	0,037	0,036-0,038
Sì (315)	0,018	0,020	0,025	0,032	0,045	0,073	0,105	0,69	0,045	0,035	0,033-0,038
Ex (243)	0,017	0,020	0,025	0,030	0,043	0,070	0,094	0,74	0,043	0,034	0,032-0,037
Alcol (1384)*											
No (617)	0,018	0,020	0,026	0,036	0,056	0,080	0,103	0,69	0,049	0,039	0,037-0,040
Sì (767)	0,017	0,020	0,025	0,031	0,044	0,065	0,092	0,74	0,041	0,034	0,033-0,036
SIERO (LoD 0,005, N<LoD: 1)											
Totale (1344)	0,012	0,014	0,018	0,024	0,034	0,050	0,071	1,79	0,034	0,026	0,025-0,026
Sesso (1344)											
Uomini (890)	0,012	0,014	0,018	0,024	0,034	0,049	0,066	1,79	0,031	0,025	0,024-0,026
Donne (454)	0,013	0,014	0,019	0,024	0,035	0,057	0,090	1,51	0,038	0,027	0,025-0,028
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,013	0,014	0,018	0,024	0,035	0,050	0,072	1,79	0,035	0,026	0,025-0,027
36-50 (558)	0,012	0,014	0,018	0,024	0,034	0,050	0,065	1,51	0,032	0,026	0,024-0,027
51-65 (307)	0,010	0,013	0,017	0,023	0,033	0,052	0,085	0,62	0,034	0,025	0,023-0,027
Fumo (1319)*											
No (783)	0,012	0,014	0,019	0,025	0,036	0,055	0,072	0,62	0,032	0,027	0,025-0,028
Sì (300)	0,010	0,014	0,017	0,023	0,030	0,046	0,084	1,79	0,036	0,024	0,023-0,026
Ex (236)	0,012	0,014	0,017	0,021	0,030	0,046	0,065	1,51	0,034	0,024	0,022-0,026
Alcol (1315)*											
No (572)	0,012	0,014	0,019	0,026	0,039	0,056	0,078	1,51	0,036	0,028	0,026-0,029
Sì (743)	0,012	0,014	0,017	0,022	0,030	0,047	0,066	1,79	0,031	0,024	0,023-0,025

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

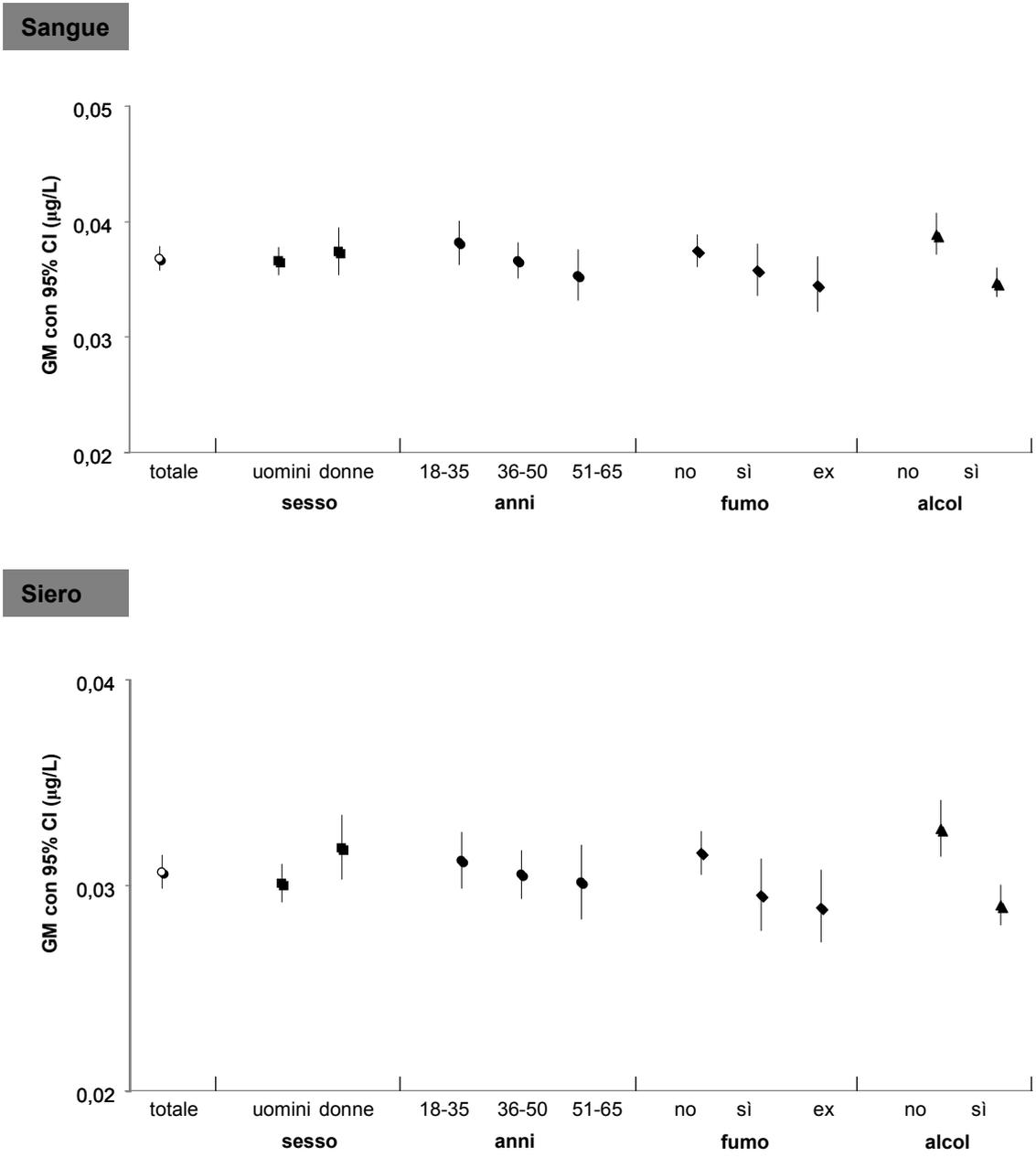


Figura A17. Tallio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

TUNGSTENO (W)**Tabella A18. Tungsteno: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,005, N<LoD: 1)											
Totale (1423)	0,011	0,014	0,019	0,027	0,039	0,059	0,075	5,14	0,038	0,028	0,027-0,029
Sesso (1423)*											
Uomini (953)	0,012	0,014	0,019	0,028	0,041	0,063	0,082	0,63	0,036	0,029	0,028-0,030
Donne (470)	0,010	0,013	0,018	0,025	0,035	0,053	0,066	5,14	0,044	0,026	0,025-0,028
Età, anni (1423)*											
18-35 (516)	0,012	0,015	0,021	0,030	0,043	0,065	0,085	5,14	0,047	0,031	0,029-0,033
36-50 (582)	0,012	0,014	0,018	0,026	0,037	0,057	0,072	0,93	0,034	0,027	0,026-0,028
51-65 (325)	0,010	0,013	0,017	0,025	0,037	0,055	0,066	0,29	0,031	0,025	0,024-0,027
Fumo (1389)											
No (831)	0,011	0,014	0,019	0,027	0,038	0,058	0,070	0,93	0,036	0,028	0,027-0,029
Sì (315)	0,011	0,014	0,018	0,026	0,040	0,067	0,076	0,14	0,033	0,028	0,026-0,029
Ex (243)	0,011	0,014	0,019	0,028	0,043	0,063	0,084	5,14	0,056	0,030	0,027-0,032
Alcol (1384)											
No (617)	0,012	0,014	0,020	0,027	0,037	0,058	0,069	0,39	0,033	0,028	0,026-0,029
Sì (767)	0,011	0,014	0,018	0,027	0,041	0,062	0,082	5,14	0,043	0,290	0,027-0,030
SIERO (LoD 0,019, N<LoD: 2)											
Totale (1344)	0,055	0,064	0,079	0,102	0,138	0,190	0,235	0,570	0,117	0,106	0,103-0,108
Sesso (1344)**											
Uomini (890)	0,057	0,066	0,079	0,104	0,142	0,200	0,247	0,570	0,121	0,109	0,106-0,112
Donne (454)	0,052	0,061	0,079	0,098	0,132	0,175	0,195	0,370	0,109	0,100	0,096-0,104
Età, anni (1344)											
18-35 (479)	0,055	0,063	0,080	0,107	0,145	0,191	0,216	0,350	0,118	0,108	0,104-0,112
36-50 (558)	0,057	0,066	0,079	0,101	0,138	0,192	0,250	0,570	0,119	0,107	0,103-0,111
51-65 (307)	0,049	0,061	0,074	0,099	0,127	0,186	0,243	0,420	0,113	0,101	0,096-0,106
Fumo (1319)											
No (783)	0,057	0,066	0,081	0,103	0,139	0,191	0,232	0,490	0,118	0,108	0,104-0,111
Sì (300)	0,056	0,064	0,079	0,105	0,142	0,196	0,240	0,570	0,121	0,108	0,102-0,114
Ex (236)	0,049	0,058	0,074	0,099	0,131	0,175	0,219	0,420	0,111	0,100	0,094-0,105
Alcol (1315)*											
No (572)	0,057	0,067	0,085	0,110	0,146	0,198	0,250	0,570	0,125	0,114	0,109-0,117
Sì (743)	0,053	0,064	0,076	0,098	0,130	0,181	0,216	0,490	0,111	0,101	0,097-0,104

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

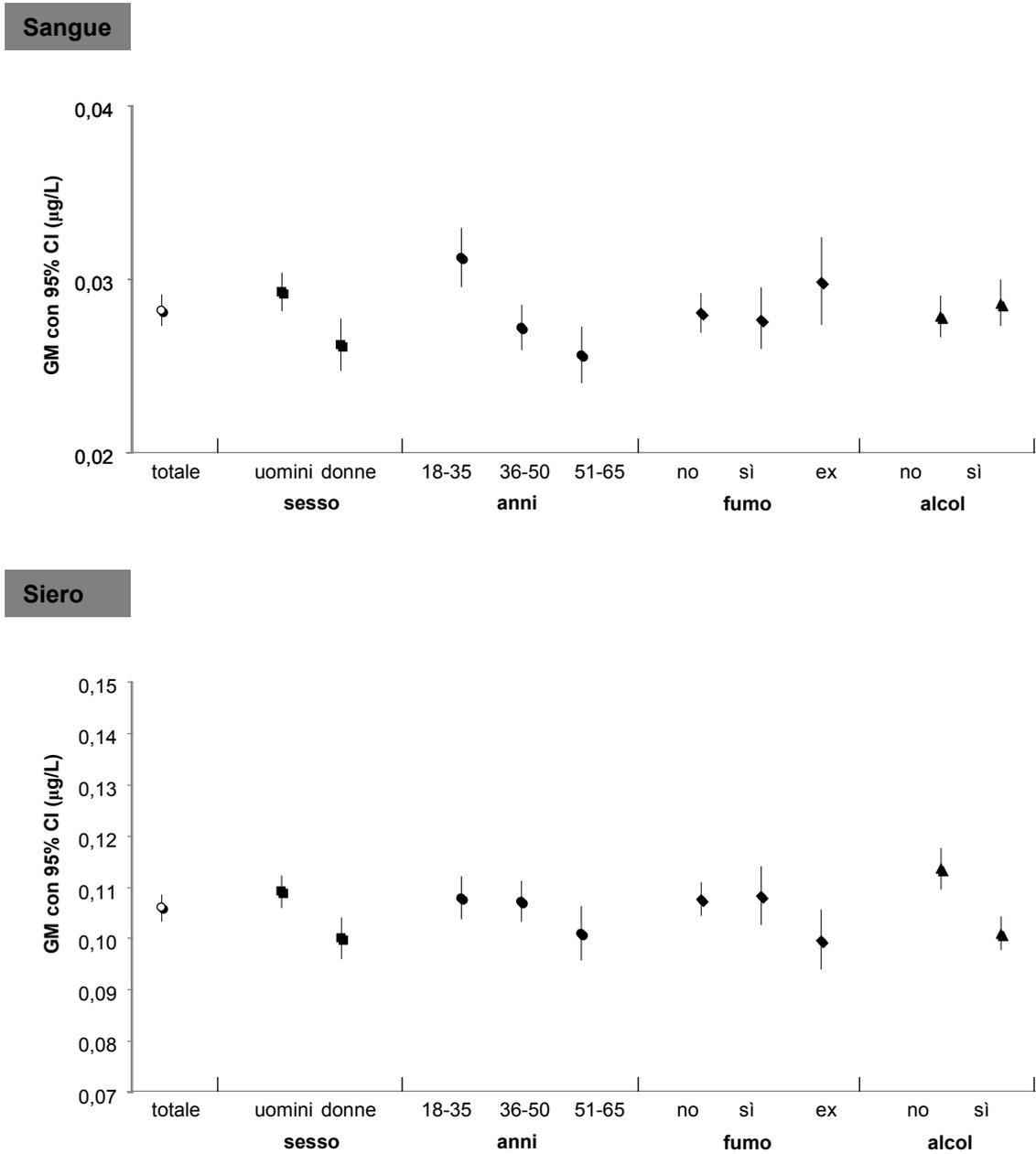


Figura A18. Tungsteno: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

URANIO (U)**Tabella A19. Uranio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,0015, N<LoD: 32)											
Totale (1423)	0,0018	0,0026	0,0042	0,0059	0,0083	0,0115	0,0140	0,0898	0,0068	0,0057	0,0055-0,0058
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,0017	0,0024	0,0040	0,0058	0,0084	0,0117	0,0142	0,0436	0,0067	0,0056	0,0053-0,0058
Donne (470)	0,0021	0,0032	0,0046	0,0061	0,0080	0,0108	0,0138	0,0898	0,0069	0,0059	0,0056-0,0062
Età, anni (1423)*											
18-35 (516)	0,0020	0,0030	0,0048	0,0064	0,0083	0,0116	0,0142	0,0898	0,0072	0,0061	0,0057-0,0064
36-50 (582)	0,0020	0,0025	0,0041	0,0059	0,0084	0,0113	0,0139	0,0436	0,0066	0,0056	0,0053-0,0059
51-65 (325)	0,0016	0,0022	0,0037	0,0053	0,0081	0,0118	0,0139	0,0420	0,0063	0,0052	0,0048-0,0055
Fumo (1389)											
No (831)	0,0020	0,0029	0,0046	0,0061	0,0083	0,0113	0,0139	0,0898	0,0070	0,0059	0,0057-0,0061
Sì (315)	0,0016	0,0026	0,0040	0,0059	0,0083	0,0115	0,0148	0,0242	0,0065	0,0055	0,0051-0,0059
Ex (243)	0,0016	0,0021	0,0034	0,0054	0,0083	0,0125	0,0152	0,0436	0,0066	0,0052	0,0047-0,0057
Alcol (1384)											
No (617)	0,0023	0,0033	0,0046	0,0061	0,0083	0,0113	0,0138	0,0898	0,0070	0,0060	0,0057-0,0063
Sì (767)	0,0017	0,0022	0,0039	0,0058	0,0083	0,0120	0,0145	0,0436	0,0066	0,0054	0,0052-0,0057

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

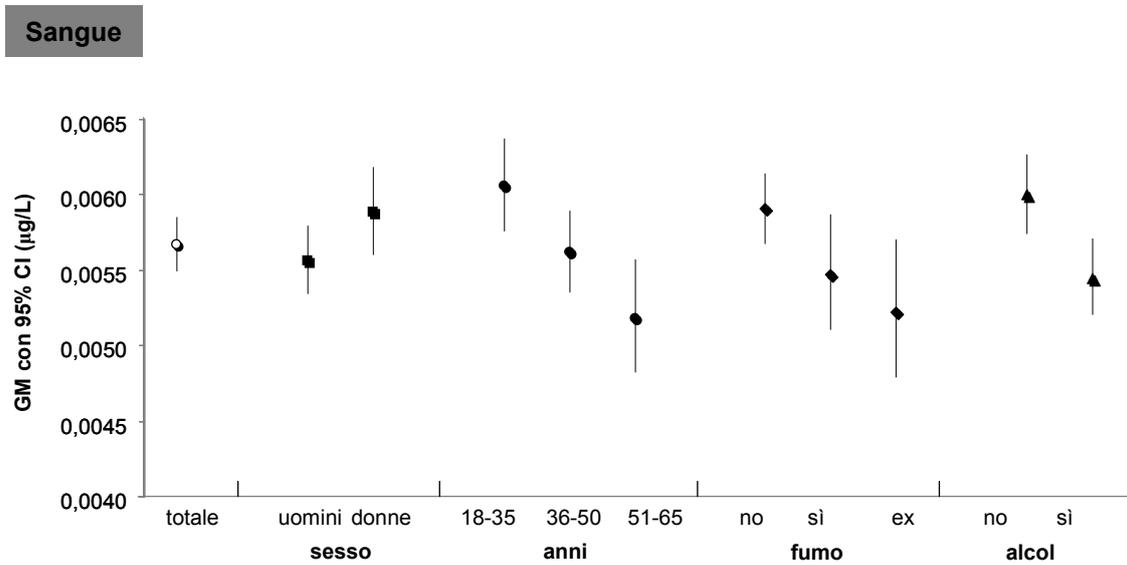


Figura A19. Uranio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

VANADIO (V)**Tabella A20. Vanadio: concentrazioni ($\mu\text{g/L}$) in adulti (18-65 anni) in Italia**

Classe (numerosità)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	MAX	AM	GM	CI-GM
SANGUE (LoD 0,024, N<LoD: 28)											
Totale (1423)	0,027	0,030	0,045	0,067	0,092	0,120	0,146	1,41	0,076	0,064	0,062-0,066
Sesso (1423)											
Uomini (953)	0,026	0,030	0,043	0,067	0,093	0,123	0,146	1,22	0,075	0,063	0,061-0,066
Donne (470)	0,027	0,031	0,047	0,069	0,090	0,114	0,145	1,41	0,080	0,065	0,062-0,069
Età, anni (1423)**											
18-35 (516)	0,028	0,032	0,050	0,072	0,092	0,118	0,151	1,41	0,082	0,068	0,064-0,071
36-50 (582)	0,025	0,030	0,043	0,065	0,093	0,120	0,138	1,06	0,074	0,062	0,059-0,065
51-65 (325)	0,027	0,030	0,041	0,061	0,087	0,121	0,167	0,55	0,072	0,061	0,058-0,065
Fumo (1389)*											
No (831)	0,027	0,031	0,046	0,069	0,094	0,124	0,152	1,22	0,080	0,066	0,063-0,069
Sì (315)	0,027	0,030	0,043	0,063	0,088	0,117	0,133	0,38	0,070	0,062	0,058-0,065
Ex (243)	0,025	0,029	0,039	0,060	0,082	0,105	0,137	1,41	0,070	0,058	0,054-0,062
Alcol (1384)*											
No (617)	0,028	0,034	0,050	0,073	0,096	0,127	0,151	1,22	0,082	0,069	0,066-0,072
Sì (767)	0,026	0,030	0,040	0,060	0,086	0,112	0,140	1,410	0,071	0,059	0,057-0,062
SIERO (LoD 0,015, N<LoD: 4)											
Totale (1343)	0,019	0,022	0,032	0,043	0,059	0,085	0,115	0,78	0,052	0,044	0,043-0,045
Sesso (1343)*											
Uomini (889)	0,020	0,023	0,033	0,045	0,060	0,091	0,131	0,34	0,053	0,046	0,044-0,047
Donne (454)	0,018	0,021	0,030	0,040	0,052	0,078	0,095	0,78	0,048	0,040	0,038-0,042
Età, anni (1343)											
18-35 (479)	0,020	0,023	0,033	0,044	0,059	0,085	0,115	0,78	0,053	0,044	0,042-0,046
36-50 (558)	0,020	0,024	0,033	0,044	0,060	0,081	0,110	0,31	0,051	0,044	0,042-0,046
51-65 (306)	0,015	0,020	0,029	0,042	0,059	0,091	0,137	0,43	0,052	0,042	0,039-0,045
Fumo (1318)											
No (782)	0,020	0,023	0,032	0,042	0,055	0,077	0,100	0,78	0,050	0,043	0,041-0,044
Sì (300)	0,017	0,020	0,034	0,045	0,062	0,095	0,125	0,31	0,054	0,046	0,043-0,049
Ex (236)	0,015	0,020	0,030	0,045	0,061	0,106	0,148	0,43	0,056	0,046	0,042-0,049
Alcol (1314)											
No (572)	0,020	0,025	0,033	0,045	0,060	0,082	0,106	0,78	0,053	0,045	0,043-0,047
Sì (742)	0,017	0,020	0,030	0,043	0,059	0,090	0,129	0,44	0,051	0,043	0,041-0,045

N = numero di casi;

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = percentili;

MAX = valore massimo;

AM = media aritmetica;

GM = media geometrica;

CI-GM = intervallo di confidenza al 95% per la media geometrica.

* $p \leq 0,001$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis** $p \leq 0,01$, test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis

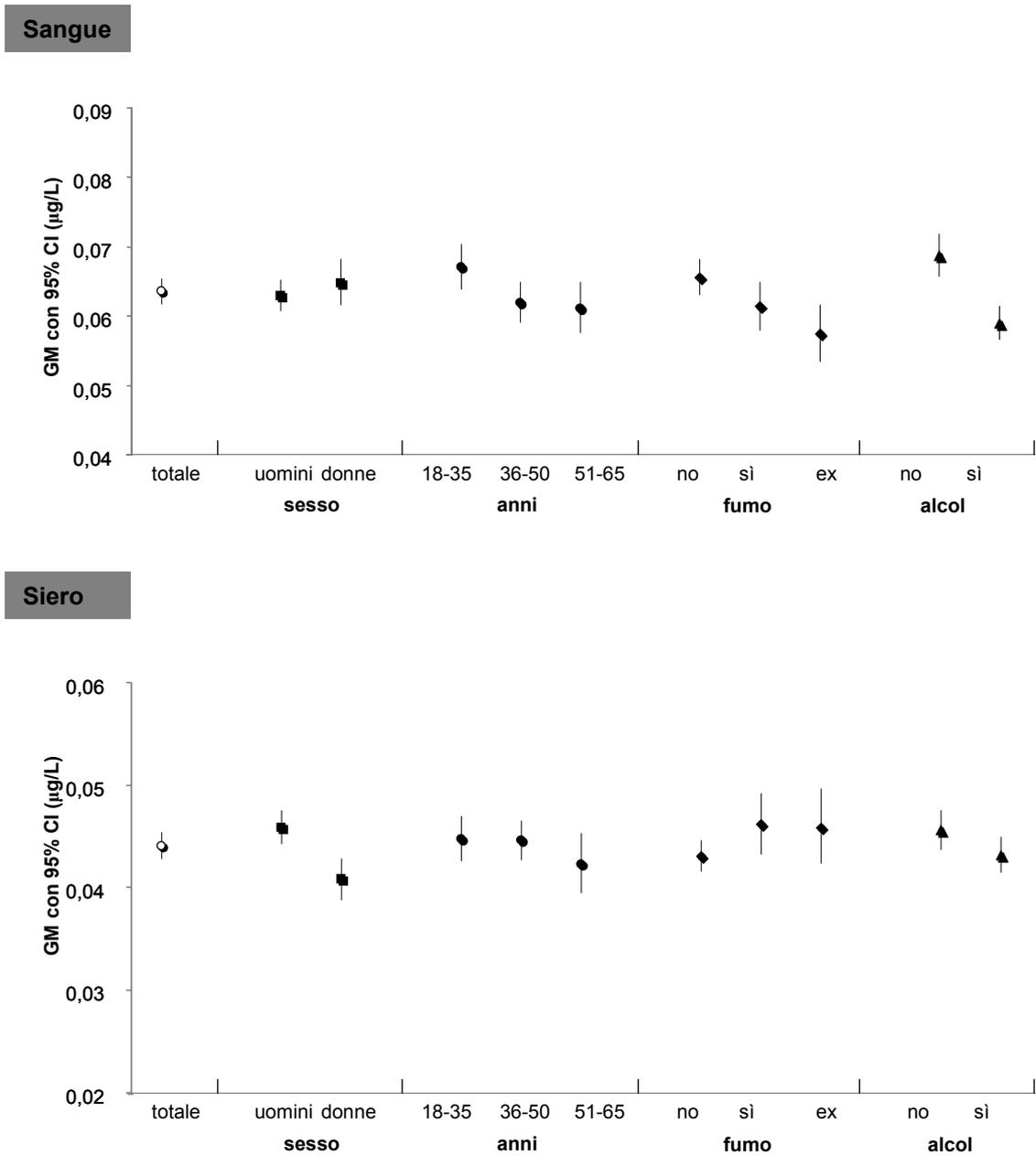


Figura A20. Vanadio: concentrazioni espresse come GM nelle diverse classi

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, luglio-settembre 2011 (n. 3) 6° Suppl.