

Datum

18 juni 2019

Onze referentie

180618 1009

Blad

2/7

Inleiding

Op verzoek van Tata Steel – Nederland, Wenckebachstraat 1, 1951 JZ Velsen-Noord, Nederland (hierna gerefereerd als TataSteel), heeft TNO – Innovation for Life (hierna gerefereerd als TNO) onderzocht in hoeverre de opname van de metalen mangaan, vanadium en lood in het lichaam na orale inname wordt beïnvloed door de chemische vorm waarin het metaal verkeerde bij inname.

Hierbij is getracht de volgende vragen van TataSteel te beantwoorden:

- 1) *Maakt het voor de orale opname in het menselijk lichaam uit in welke vorm de genoemde metalen voorkomen, bijvoorbeeld als oxide, in silicaatvorm of als sulfide. En zo ja, in welke mate worden ze meer of minder opneembaar?*
- 2) *Is het genoemde onder 1) essentiële informatie om over de toxiciteit conclusies te trekken?*
- 3) *Als je niet hebt onderzocht welke vorm van het metaal is ingenomen, zijn dan de conclusies over de mogelijk schadelijk gevolgen van deze inname nog valide?*

Gezien de korte termijn waarop de vragen moesten worden beantwoord heeft TNO er in overleg met TataSteel voor gekozen zich te baseren op de meest recente, uitgebreide toxiciteitsprofielen van mangaan, vanadium en lood van de “Agency for Toxic Substances and Disease Registry” (hierna gerefereerd als ATSDR) uit de Verenigde Staten heeft gepubliceerd. De ATSDR is een instelling van de Amerikaanse overheid die belast is met de bescherming van de algemene bevolking tegen schadelijke gezondheidseffecten door blootstelling aan natuurlijke en door de mens geproduceerde gevaarlijke stoffen¹. Eén van de middelen die de ATSDR daartoe inzet is de publicatie op hun website van toxiciteitsprofielen van een selectie van gevaarlijke stoffen of groepen van stoffen. Elk van deze profielen bevat een verzameling van de beschikbare toxicologische en epidemiologische gegevensliteratuurgegevens over een bepaalde stof (of groep van stoffen). Deze informatie wordt uitgebreid samengevat, geëvalueerd en geïnterpreteerd door experts. Ieder profiel wordt collegiaal getoetst en daarna nog onderworpen aan een publieke commentaarronde alvorens het definitief wordt gepubliceerd. Twee van de hier gebruikte toxiciteitsprofielen, dat van mangaan (ATSDR, 2012a) en van vanadium (ATSDR, 2012b), zijn definitieve profielen. Voor lood is het conceptprofiel (ATSDR, 2019) gebruikt, omdat dat de meest recente toxicologische informatie over lood bevat.

In het onderstaande zullen de vragen van TataSteel per metaal worden beantwoord na een korte samenvatting van wat de ATSDR heeft gemeld over de toxiciteit van (verschillende vormen van) het metaal na orale inname en een langere samenvatting van wat uit het toxiciteitsprofiel van de ATSDR naar voren komt over de orale opname van de verschillende vormen van het metaal.

¹ Zie de website van de ATSDR: <https://www.atsdr.cdc.gov/>

Mangaan

Orale toxiciteit

In de eerste plaats dient te worden opgemerkt dat mangaan een essentieel voedingsbestanddeel (spore-element) is, dat wil zeggen dat we het in kleine hoeveelheden via ons dieet moeten binnenkrijgen voor het goed functioneren van ons lichaam. Als we het in grote hoeveelheden via de mond binnenkrijgen, kunnen we daarvan nadelige gezondheidseffecten ondervinden, een conclusie gebaseerd op dierstudies². Relatief hoge orale doses aan mangaan veroorzaakten verminderde vruchtbaarheid in mannelijke en vrouwelijke proefdieren, neurologische problemen en aandoeningen van de nieren en urinewegen (o.a. ontstekingen en nierstenen). Volgens de ATSDR wordt het belangrijkste effect van mangaan, neurotoxiciteit, waarschijnlijk veroorzaakt door het Mn²⁺-ion, hoewel de exacte rol van de oxidatiestatus van het ion niet bekend is (het mangaanion kan ook als 3+, 4+ en 7+ voorkomen).

Orale opname

Volgens de ATSDR is er weinig onderzoek gedaan naar het verschil in absorptie tussen de verschillende vormen van mangaan, maar op basis van dierproeven is vastgesteld dat de absorptie van relatief oplosbare vormen van mangaan groter is dan van relatief onoplosbare vormen. Zo bereikte bij orale toediening van mangaanchloride aan ratten in een dosis van 24 mg/kg de bloedspiegel van mangaan haar maximum van 7 µg Mn/100 mL binnen 15 minuten en was het maximum bij een vergelijkbare dosis van mangaandioxide pas bereikt na 6 dagen en veel lager: 0,9 µg Mn/100 mL. Op basis van de door de ATSDR gepresenteerde samenvattingen zijn echter geen relatieve orale absorptiegetallen af te leiden voor deze beide vormen van mangaan, maar is de absorptie van mangaandioxide (uitgedrukt als mangaan) vermoedelijk zeker een factor tien lager.

Beantwoording van de vragen

- 1) *Maakt het voor de orale opname in het menselijk lichaam uit in welke vorm mangaan voorkomt, bijvoorbeeld als oxide, in silicaatvorm of als sulfide. En zo ja, in welke mate worden ze meer of minder opneembaar?*

De geringe hoeveelheid beschikbare informatie wijst erop dat de wateroplosbaarheid van de (anorganische) mangaanspecies belangrijk is voor de opname van het mangaan: het dioxide wordt waarschijnlijk minstens een factor 10 minder opgenomen dan het chloride. Over andere vormen van mangaan valt op basis van de gegevens verzameld door de ATSDR geen kwantitatieve uitspraak te doen anders dan dat deze vermoedelijk lager zal zijn voor de minder wateroplosbare vormen.

- 2) *Is het genoemde onder 1) essentiële informatie om over de toxiciteit conclusies te trekken?*

² Dat geldt niet voor de gevolgen van blootstelling via inademing; die zijn ook bekend door onderzoek bij blootgestelde werknemers, maar geen onderwerp van dit rapport.

Datum

18 juni 2019

Onze referentie

180618 1009

Blad

4/7

Aangezien de gezondheidseffecten van mangaan systemisch³ van aard zijn, is de mate van opname cruciaal voor het bepalen vanaf welke orale dosis deze effecten zullen optreden. De aard van de mangaantoxiciteit zal hierdoor niet veranderen, maar wel de orale dosis vanaf welke de nadelige effecten zullen gaan optreden.

- 3) *Als je niet hebt onderzocht welke vorm van mangaan is ingenomen, zijn dan de conclusies over de mogelijk schadelijk gevolgen van deze inname nog valide?*

Zonder kennis van de vorm van mangaan die is ingenomen en de daarbij behorende mate van orale absorptie kunnen de schadelijke gevolgen mogelijk verkeerd ingeschat worden. Dit hangt mede af van de basis waarop de gezondheidkundige limietwaarde waarmee wordt vergeleken, is afgeleid. Dit laatste is voor deze rapportage niet onderzocht, en de ATSDR heeft voor mangaan geen orale limietwaarde afgeleid.

Vanadium

Orale toxiciteit

Na orale inname worden voornamelijk effecten op het maagdarmkanaal, de bloedsomloop en de ontwikkeling van de ongeboren vrucht gezien. De effecten op het maagdarmkanaal bestaan uit diarree, krampen en misselijkheid en zijn waargenomen bij mensen die doses van 14 mg of meer innamen; bij doses van 7 mg traden deze effecten niet op. Het leek erop dat bij herhaalde blootstelling aan de hogere doses mensen tolerantie voor deze effecten van vanadium ontwikkelden aangezien na twee weken inname de symptomen verdwenen. De effecten op de bloedsomloop en op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht zijn waargenomen in dierstudies. Er is weinig bekend van het mechanisme van vanadiumtoxiciteit in levende dieren, maar op basis van reageerbuisonderzoek lijkt vanadium op te treden als een analoog van het fosfaat-ion. Ook kan het vergelijkbare effecten veroorzaken als insuline.

Orale opname

De ATSDR vermeldt weinig gegevens over de orale absorptie van vanadium. Deze lijkt laag te zijn, op basis van dierproeven. Bij ratten werd 2.6% van een eenmalige orale dosis (hoogte niet gespecificeerd) van vanadium pentoxide geabsorbeerd over een periode van drie dagen, terwijl bij ratten die gedurende zeven dagen werden blootgesteld via hun dieet aan natriumvanadaat (concentratie niet vermeld), 16.5% van het vanadium werd geabsorbeerd. Echter gezien de verschillen in dosisregiem (eenmalig versus continu gedurende zeven dagen) en het gebrek aan informatie over hoogte van de doses, kunnen hieraan geen conclusies worden verbonden.

³ Dat wil zeggen dat de stof moet zijn opgenomen in het bloed (of de lymfe) en verspreid via de bloedsomloop.

Datum

18 juni 2019

Onze referentie

180618 1009

Blad

5/7

Beantwoording van de vragen

- 1) *Maakt het voor de orale opname in het menselijk lichaam uit in welke vorm vanadium voorkomt, bijvoorbeeld als oxide, in silicaatvorm of als sulfide. En zo ja, in welke mate worden ze meer of minder opneembaar?*

Op basis van de geringe hoeveelheid gegevens die de ATSDR heeft verzameld kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

- 2) *Is het genoemde onder 1) essentiële informatie om over de toxiciteit conclusies te trekken?*

Op basis van de geringe hoeveelheid beschikbare gegevens gepubliceerd door de ATSDR kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

- 3) *Als je niet hebt onderzocht welke vorm van vanadium is ingenomen, zijn dan de conclusies over de mogelijk schadelijk gevolgen van deze inname nog valide?*

Op basis van de geringe hoeveelheid beschikbare gegevens gepubliceerd door de ATSDR kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

Lood

Orale toxiciteit

De aard van de toxiciteit van lood is hetzelfde na orale en inhalatoire blootstelling, en bestaat uit systemische effecten op vele organen. De aard en de mate van toxiciteit van lood zoals beschreven in het ATSDR-profiel zijn volledig gebaseerd op het vele epidemiologische onderzoek dat bij mensen is gedaan, waarbij de mate van toxiciteit meestal wordt gerelateerd aan de bloedspiegel van lood. De meest gevoelige populatie is kinderen en de best onderbouwde effecten zijn cognitieve achterstanden bij deze leeftijdsgroep. Voor deze effecten, en ook voor andere systemische effecten, konden geen bloedspiegels worden geïdentificeerd waarbij deze niet optraden. Vele van de nadelige gezondheidseffecten van lood worden veroorzaakt doordat het lood-ion andere (tweewaardige) metaalionen verdringt. Op basis van deze feiten hangt de mate van toxiciteit van lood na orale inname sterk samen met de mate van opname vanuit het maagdarmkanaal.

Orale opname

Volgens de samenvatting van de ATSDR, beïnvloeden naast fysiologische parameters en de hoogte van de ingenomen looddosis, ook de fysisch-chemische eigenschappen van de ingenomen loodvorm, zoals deeltjesgrootte, mineralogie, oplosbaarheid en loodspecies, de absorptie.

Een reageerbuisstudie aantoonde aan dat loodsulfidedeeltjes kleiner dan 30 µm beter oplossen in maagzuur dan loodsulfidedeeltjes met een diameter van 100 µm.

Er zijn veel dierstudies naar de absorptie van lood uit grond gedaan. Met betrekking tot deeltjesgrootte liet een rattenstudie zien dat metallisch lood beter wordt geabsorbeerd na orale opname naarmate de deeltjes kleiner zijn. Een studie naar de oplossingskinetiek van loodhoudende mijnafvalgrond concludeerde dat voor gronddeeltjes met een diameter kleiner dan 90 µm de oppervlaktegrootte van

de deeltjes bepalend was, terwijl voor gronddeeltjes met een diameter van 90-250 µm dit de oppervlaktevorm was.

In de discussie die de ATSDR wijdt aan de absorptie van lood uit grond naar bloed, komt o.a. de invloed van de minerale vorm waarin lood verkeert aan de orde. Sleutel zijn hierbij de processen die zich in de maag afspelen en die moeten leiden tot het als Pb^{2+} of andere oplosbare loodspecies in oplossing brengen van het grond gebonden lood. Die oplosbare vormen worden vervolgens voornamelijk in de bovenste dunne darm geabsorbeerd. Deze studies lieten zien dat de absorptie van lood na orale opname varieert met het type loodhoudende mineraal en de fysische eigenschappen van het lood in de grond (b.v. ingekapseld of toegankelijk, deeltjesgrootte). In deze studies wordt vaak de relatieve biobeschikbaarheid (in het Engels afgekort als RBA⁴) ten opzichte van de wateroplosbare referentiestof loodacetaat bepaald. De RBA's varieerden van ongeveer 100% (voor loodcarbonaat in grond) tot 14-40% voor smelterslak en 1-6% voor loodsulfide in grond.

Beantwoording van de vragen

- 1) *Maakt het voor de orale opname in het menselijk lichaam uit in welke vorm lood voorkomt, bijvoorbeeld als oxide, in silicaatvorm of als sulfide. En zo ja, in welke mate worden ze meer of minder opneembaar?*

Op basis van de door de ATSDR gegeven samenvatting is dit zeker het geval. De gegevens hebben voornamelijk betrekking op loodhoudende mineralen in grond en kunnen niet één op één vertaald worden naar b.v. stof. De tendens is wel duidelijk: lood uit mineralen die beter oplosbaar zijn in maagsap worden beter opgenomen, en loodsulfide is een mineraal dat minder goed wordt opgenomen.

- 2) *Is het genoemde onder 1) essentiële informatie om over de toxiciteit conclusies te trekken?*

Waarschijnlijk wel, gezien de gegevens samengevat onder 1). Slecht in maagsap oplosbare loodmineralen zullen in principe, onder overigens gelijke omstandigheden, door hun lagere orale absorptie een lager risico op nadelige gezondheidseffecten ten gevolge van lood vertonen dan loodmineralen die goed oplosbaar zijn.

- 3) *Als je niet hebt onderzocht welke vorm van lood is ingenomen, zijn dan de conclusies over de mogelijk schadelijk gevolgen van deze inname nog valide?*

Zonder kennis van de vorm van lood die is ingenomen en de daarbij behorende mate van orale absorptie zullen de schadelijke gevolgen waarschijnlijk verkeerd ingeschat worden, aangezien de mate van loodtoxiciteit in de risicobeoordeling afgemeten wordt aan de (berekende of gemeten) bloedspiegel van lood. Hierbij dient wel

⁴ Relative BioAvailability

aangetekend dat lood zeer lang in het lichaam blijft en dat blootstelling aan lood via andere bronnen in verleden en heden ook bijdraagt of heeft bijgedragen aan de loodbelasting van het lichaam en daarmee aan de bloedspiegel van lood en aan mogelijk nadelige gezondheidseffecten.

Datum

18 juni 2019

Onze referentie

180618 1009

Blad

7/7

Algemene conclusie

Twee van de drie in dit rapport besproken metalen, mangaan en lood, laten duidelijk zien dat de minerale vorm waaraan men via orale opname wordt blootgesteld grote invloed kan hebben op hun systemische absorptie in het maagdarmkanaal en derhalve op hun mate van toxiciteit. De tendens hierbij is dat slecht oplosbare mineralen minder worden opgenomen. Hierbij is de oplosbaarheid in maagsap (lage pH) bepalend. Voor het derde metaal, vanadium, zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken. De exacte orale opname hangt van meerder factoren af, en om een goede kwantitatieve inschatting te maken dienen de biobeschikbaarheidsstudies te zijn uitgevoerd met materialen die zoveel mogelijk overeenkomen met het mineraal waaraan men wordt blootgesteld, de matrix waarin het aanwezig is. Tot slot zij opgemerkt dat de ATSDR toxiciteitsprofielen van mangaan en vanadium die hier zijn besproken, zeven jaar geleden zijn gepubliceerd, zodat er in de tussentijd mogelijk meer orale biobeschikbaarheidsstudies voor deze metalen beschikbaar zijn gekomen; m.n. voor vanadium zou dit van belang zijn.

Referenties

ATSDR (2012a). Toxicological profile for manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA.

ATSDR (2012b). Toxicological profile for vanadium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA.

ATSDR (2019). Toxicological profile for lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA.